

# AS DIMENSÕES DO GRANULOMA CAUSADO PELOS OVOS DO SCHISTOSOMA MANSONI NO FÍGADO HUMANO. \*

Pedro Raso\*\*, Rodrigo de Castro Bernardes\*\*,  
Washington Luiz Tafuri\*\* Luigi Bogliolo\*\*, Jayme Neves\*\*

*Os aa. determinaram o diâmetro médio dos granulomas esquistossomóticos em suas várias fases evolutivas (necrótico-exsudativa, produtiva e em cura por fibrose) em 332 casos de esquistossomose hepática humana: 167 na forma aguda, toxêmica e 165 nas formas crônicas (hepatoesplênica, miliar).*

*Foram medidos 286 granulomas em punções biópsias da primeira e 165 em punções biópsias e biópsias cirúrgicas da segunda.*

## INTRODUÇÃO

É sabido há bastante tempo que o granuloma causado pelos ovos do *S. mansoni* apresenta estrutura diversa em consequência de pelo menos dois fatores: sua fase evolutiva (o tempo ou período de sua evolução) e o estado de reatividade do organismo.

Uma primeira tentativa de sistematização, sobre base puramente morfológica, quanto à constituição do granuloma em relação com o tempo de sua evolução foi elaborada, em 1955, por Barros Coelho<sup>5</sup>, que distinguiu três estágios do granuloma: primeiro, de histólise focal e fenômenos exsudativos da inflamação; segundo, estágio produtivo ou reação histiocitária encistante e, terceiro, estágio de reparação ou de cicatrização e substituição fibrosa do granuloma, com formação do nódulo colágeno.

Sucessivamente, Raso e Neves<sup>6</sup>, analisando punções biópsias feitas em diferentes dias de infecção de portadores da forma aguda, toxêmica, chamaram a atenção sobre a constituição do granuloma cujo aspecto variava de acordo com a duração da infecção. Demonstraram que esse granuloma pode se apresentar sob quatro aspectos fundamentais, susceptíveis de modificações individuais, ou seja:

(1) — Granulomas na fase necrótico-exsuda-

tiva — Este tipo surge, no homem, poucos dias após a fixação dos ovos nos tecidos, por volta do 40º dia de infecção e permanece, aproximadamente, até o 70-78º dia. Todavia, em certos casos, como já demonstrara Bogliolo<sup>3</sup> em material de autópsia, a sua permanência pode atingir ou ultrapassar 120 dias. São granulomas volumosos, muito maiores do que os das fases crônicas, cuja característica fundamental é a presença de uma extensa área de necrose em torno do ovo, envolvida por uma zona de exsudação celular;

(2) — Granulomas na fase exsudativa — Não é raro, especialmente nos primeiros 70 dias de infecção, principalmente nas fases imediatamente após a postura (45-50 dias), o encontro de granulomas, às vezes muito volumosos, constituídos quase exclusivamente por um acúmulo de granulócitos eosinófilos. Nesta forma a zona de necrose é muito discreta ou não existe.

(3) — Granulomas na fase produtiva — Começam a aparecer, no homem, por volta de 70-78 dias; às vezes mais cedo e outras vezes bem mais tarde. Foram assim catalogados os granulomas onde havia fusão das células macrofágicas e a formação de uma ou mais células gigantes, em geral de tipo corpo estranho, não raro englobando o ovo — nesta já morto, deformado, às vezes sem mais resquícios do

\* Trabalho realizado com o auxílio do CNPq.

Trabalho dos Departamentos de Anatomia Patológica e Medicina Legal e de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG.

\*\* Professores Titulares

\*\*\* Monitor da Disciplina de Anatomia Patológica.

Recebido para publicação em 10.1.1978.

embrião e reduzido apenas à casca. Nesta fase, já se inicia o processo de fibrose do granuloma a partir da periferia e reduz-se a quantidade de células da exsudação. Pode, ainda, existir a necrose periovular, mas muito mais escassa do que no granuloma necrótico exsudativo. Os granulomas na fase produtiva permanecem até 130-150 dias, às vezes e em geral são menores que os dois anteriores;

(4) — Numa quarta fase, os granulomas tornaram-se ainda menores. Reduzem-se a zona de necrose e o exsudato e, na periferia, inicia-se a formação de colágeno que se dispõe em lamelas concêntricas à guiza de drusa de cebola. No início persistem no centro, muitas vezes, as células do exsudato e as células gigantes. Porém, à medida que passa o tempo, continua a fibrilopose colágena que termina por substituir completamente o granuloma por um nódulo colágeno, duro e denso. Este tipo é bem evidente após o 150º — 250º dia de evolução da infecção, quando se apagam ou já desapareceram os sintomas clínicos da forma aguda ou toxêmica, indicando já uma fase crônica. Ao que parece, estes granulomas, por nós denominados de granulomas em cura por fibrose, podem persistir por um período muito longo de tempo.

Não nos alongamos nas descrições uma vez que as características gerais dos granulomas acham-se descritas em grande número de trabalhos.

Como se vê, Raso e Neves<sup>6</sup> conseguiram precisar, no homem, o tempo de aparecimento, evolução e transformação de uma para a outra das três primeiras entre as quatro formas morfológicas básicas do granuloma. Por outro lado, o estudo da forma aguda ou toxêmica levou esses autores a concluir: (a) os granulomas tem fases evolutivas diversas resultantes de modificações em sua estrutura à medida que evolui a doença; (b) o seu tamanho varia de acordo com o tecido ou órgão onde se desenvolve. É maior quando no fígado, p. ex., do que no pâncreas, intestino, testículo etc.; (c) há nítida variação de tamanho de acordo com a fase da doença. São muito maiores na fase aguda do que nas crônicas; (d) durante a fase aguda, à medida que evolui a doença, há uma tendência progressiva para a redução do seu volume; (e) o granuloma, no homem, é muito mais desenvolvido do que nos animais de experimentação; (f) ele sofre a influência de imunossuppressores.

A influência da segunda variável — o estado de reatividade do organismo — sobre a estru-

tura, e portanto sobre o aspecto microscópico do granuloma provocado pelos ovos do *S. mansoni*, foi considerada por Andrade<sup>1</sup>, que baseado nela distinguiu três tipos clássicos de granulomas: (a) tipo normoérgico, observado após infecção intravenosa de ovos maduros em animais não infectados, cuja morfologia é intermediária entre os dois tipos seguintes; (b) tipo hiperérgico, observado nos bons hospedeiros no período inicial da infecção e apresentando uma reação com predominância de elementos necrótico-exsudativos e com intensa eosinofilia local em torno de ovos maduros; (c) um tipo imune encontrado nos animais com infecção prolongada e que são representados por granulomas pequenos, arredondados, bem delimitados, com disposição concêntrica de fibroblastos e histiócitos em torno de ovos maduros.

Nessa mesma ordem de idéias, ou seja, com o intuito de relacionar o granuloma com o estado de reatividade do organismo, Warren e Boros<sup>8</sup> consideraram o granuloma esquistossomótico como um tipo de reação de hipersensibilidade retardada.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram examinados 332 casos de esquistossomose: 167 na fase aguda, toxêmica e 165 na fase crônica. O material da primeira constou de fragmentos de fígado obtidos por punção, e o da segunda de punções e de biópsias a céu aberto de portadores das diferentes formas de infecção (hepatesplênica, miliar crônica). Nos cortes corados pela hematoxilina e eosina foram medidos 451 granulomas nas várias fases evolutivas, sendo 286 na forma aguda, toxêmica e 165 nas formas crônicas. Uma vez identificada a fase evolutiva do granuloma (necrótico-exsudativa, exsudativa, produtiva ou de cura por fibrose), precedia-se à medida tomando-se dois diâmetros (o maior e o menor). Nos granulomas necrótico-exsudativos, do mesmo modo, foi medida também a área de necrose. As medidas foram efetuadas por meio de uma ocular milimetrada Jena 7x adaptada a um microscópio biocular Kremp Wetziar, com a objetiva 10x. Cada divisão, no aumento usado (oc 7 e obj. 10x), equivale a 12 µm.

O teste de T aplicado entre as médias dos granulomas medidos nas várias fases evolutivas foi altamente significativo.

## RESULTADOS

Os resultados da análise das medidas dos granulomas em suas várias fases de evolução (necrô-

tico-exsudativa, exsudativa, produtiva e de cura por fibrose) na forma aguda, toxêmica e nas formas crônicas da esquistossomose estão resumidos respectivamente nas tabelas I e II.

Os dados obtidos resultam das medidas do maior e do menor diâmetro de 286 granulomas encontrados em punções biópsias do fígado de portadores da forma aguda, toxêmica, no período aproximado de 45 a 120 dias de infecção e das medidas de 165 granulomas encontrados em punções biópsias ou biópsias cirúrgicas de portadores das formas crônicas da doença (hepatesplênica e miliar).

Estas cifras e suas análises mostram:

1 — que os granulomas na fase exsudativa e produtiva são maiores na forma aguda do que nas crônicas. As diferenças são significativas em nível de 0,1 ( $t = 1,68$ ) e 0,001% ( $t = 4,39$ ) respectivamente na fase exsudativa e produtiva. Os granulomas na fase de cura por fibrose são maiores nas formas crônicas do que na aguda; a diferença é significativa ao nível de 0,05% ( $t = 2,30$ ). Os granulomas na fase necrótico-exsudativa não puderam ser analisadas porque não foram encontrados nas formas crônicas;

2 — dos 286 granulomas medidos na forma aguda, 17 ou 5,94% estavam na fase necrótico-exsudativa, 159 ou 55,59% na exsudativa, 75 ou 26,22% na produtiva e 35 ou 12,23% na cura por fibrose.

Dos 165 granulomas das formas crônicas, 16 ou 9,70% estavam na fase exsudativa, 104

ou 63,03% na produtiva e 45 ou 27,27% na de cura por fibrose. Não havia granulomas na fase necrótico-exsudativa.

3 — no material analisado na forma aguda, toxêmica preponderaram os granulomas nas fases exsudativa (55,59%) e produtiva (26,22%) e na forma crônica, os granulomas em fase produtiva (63,03%) e em cura por fibrose (27,27%);

4 — os granulomas em cura por fibrose encontrados na fase aguda, toxêmica (12,23%) indicam, com probabilidade, a existência de mais de uma infecção, ou em outras palavras, que a fase aguda, toxêmica se desenvolveu em indivíduo previamente infectado;

5 — a área central de necrose existente nos granulomas necróticos-exsudativos, representa aproximadamente 1/3 do diâmetro do granuloma ( $270 \pm 75$  micrômetros) desse tipo.

### COMENTÁRIOS

Ao que nos consta, este é o primeiro trabalho em material humano que procura dar expressão numérica ao tamanho dos granulomas nas formas aguda (toxêmica) e crônica da esquistossomose. Existem, na literatura, algumas observações, como a de Andrade e Warren<sup>2</sup>, em animais de laboratório, mostrando a ausência de necrose em granulomas acima de 25 semanas de infecção e a variação do volume dos granulomas além da 15ª semana no mesmo animal e em animais diferentes. A partir desta data,

TABELA I  
DIMENSÕES DOS GRANULOMAS NA FORMA AGUDA, TOXÊMICA DA ESQUISTOSSOMOSE

TIPO DO GRANULOMA	TOTAL DE GRANULOMAS MEDIDOS	% EM 286 GRANULOMAS	DIÂMETRO MÉDIO EM MICRÔMETROS	VOLUME MÉDIO EM mm <sup>3</sup>
Necrótico-exsudativo	17	5,94	705,8 ± 122,2	0,184 ± 0,00095
Exsudativo	159	55,59	480,3 ± 155,8	0,057 ± 0,00197
Produtivo	75	26,22	347,0 ± 105,0	0,021 ± 0,00060
Cura por fibrose	35	12,23	264,0 ± 39,0	0,009 ± 0,00003

TABELA II  
DIMENSÕES DOS GRANULOMAS NAS FORMAS CRÔNICAS (HEPATESPLÊNICA, MILIAR) DA ESQUISTOSSOMOSE

TIPO DO GRANULOMA	TOTAL DE GRANULOMAS MEDIDOS	% EM 165 GRANULOMAS	DIÂMETRO MÉDIO EM MICRÔMETROS	VOLUME MÉDIO EM mm <sup>3</sup>
Necrótico-exsudativo	—	—	—	—
Exsudativo	16	9,70	408,7 ± 162,5	0,035 ± 0,00224
Produtivo	104	63,03	281,5 ± 89,1	0,011 ± 0,00037
Cura por fibrose	45	27,27	294,0 ± 75,2	0,013 ± 0,00002

TABELA III  
COMPARAÇÃO ENTRE OS DIÂMETROS E VOLUMES MÉDIOS DOS DIVERSOS  
TIPOS DE GRANULOMAS NAS FORMAS AGUDA E CRÔNICA.

TIPO DE GRANULOMA	DIÂMETRO MÉDIO AGUDA	EM MICRÔMETRO CRÔNICA	VOLUME MÉDIO AGUDA	EM mm <sup>3</sup> CRÔNICA
Produtivo	480,3 ± 155,8	408,7 ± 162,5	0,057 ± 0,00197	0,035 ± 0,00224
Exsudativo	347,0 ± 105,0	281,5 ± 89,1	0,021 ± 0,00060	0,011 ± 0,00037
Cura por fibrose	264,0 ± 39,0	294,0 ± 75,2	0,009 ± 0,00003	0,013 ± 0,00002

segundo os autores, há marcada regressão do tamanho e fibrose. A gradual reabsorção do granuloma ao redor de ovos mortos e uma resposta efetiva e econômica a novos ovos são dois mecanismos de proteção de organismo contra infecções crônicas. Em 1965, Cheever, Dewitt e Warren, em repetidas infecções e tratamentos, mostram que o diâmetro médio do granuloma nos ratos sacrificados 8 semanas após a 1<sup>a</sup> infecção (e 2,5 semanas após o tratamento antimonial) média 385 micra. Os granulomas recém-formados tinham um diâmetro de 425 micra. Na nona semana os granulomas recém-formados mediam  $335 \pm 21$  nos controles e  $334 \pm 24$  anos tratados.

Warren<sup>7</sup> encontrou as seguintes cifras, em micra, nos granulomas do fígado de ratas albinas expostas à infecção com 35 cercárias de *S. mansoni* de Porto Rico:  $446 \pm 16$  (8 semanas),  $270 \pm 6$  (16 semanas),  $241 \pm 4$  (32 semanas),  $194 \pm 6$  (52 semanas). Segundo essas observações o diâmetro máximo dos granulomas ocorreu na 8<sup>a</sup> semana; na 16<sup>a</sup> ele diminuiu acentuadamente e continuou a decrescer até a 52<sup>a</sup> semana. O volume do granuloma na 52<sup>a</sup> semana corresponde a 37% do volume observado na 16<sup>a</sup> semana. Segundo nossos dados, também no homem há uma redução apreciável do volume dos granulomas nas suas diversas etapas evolutivas. É notável a diferença entre o tamanho dos granulomas das formas aguda e crônica da doença. Nas formas crônicas de mais longa duração, como na hepatoesplênica, o número dos granulomas é sensivelmente inferior ao encontrado na fase aguda. Há, seguramente, com o passar do tempo, reabsorção de ovos e granulomas e a sucessiva substituição progressiva por conjuntivo fibroso. Nos que permanecem há, uma tendência progressiva à diminuição da necrose central até o seu completo desaparecimento (em geral por volta do 78<sup>o</sup> dia; às vezes até 120 dias ou mais), redução do exsudato, com substituição dos granulócitos eosinófilos por linfócitos e macrófagos,

formação de células gigantes de tipo corpo estranho (por volta do 60<sup>o</sup> dia) que persistem por longo tempo e, finalmente, substituição progressiva, lenta, por conjuntivo fibroso denso, lamelar, a partir da periferia, até a transformação completa da lesão em um nódulo colágeno denso, pouco celular.

#### SUMMARY

*The authors have determined the medium-size diameter of the Schistosoma's granuloma during its many forms of evolution (necrotic - exsudative, productive and recovery by scarring) in 332 cases of human hepatic schistosomiasis. Within those studied cases three were 167 in the acute, toxemic form and 167 the chronic form (hepato-splenic and disseminated). The 286 measured granulomas were studied from needle-biopsy material in the acute form and 165 from surgical and needle-biopsy in the latter.*

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDRADE, Z. A.: Imunopatologia. in Esquistossomose Mansoní, Cunha, A. S. da Ed., Savier Ed. da Universidade de São Paulo, Cap. IV, pgs. 61 a 75.
- ANDRADE, Z. A. & WARREN, K. S.: Mild prolonged Schistosomiasis in mice: Alterations in host response with time and the development of portal fibrosis. *Trans. Royal Soc. Trop. Med. a. Hyg.*, 58: 53-57, 1964.
- BOGLIOLO, L.: Subsídios para o estudo da anatomia patológica da forma aguda da esquistossomose mansônica Tese doutor. da Cad. Anatomia e Fisiologia Patológica da Fac. Med. UFMG, 1958.

4. CHEEVER, A. W., DEWITT, W. B. & WARREN, K. S.: Repeated infection and treatment of mice with *Schistosoma mansoni*: functional, anatomic and immunologic observations. *Amer. J. Trop. Med.* 14: 239-253, 1965.
5. COELHO, R. B.: Patologia da esquistossomose mansônica. 1. Comportamento do ovo do *Schistosoma mansoni*. Publ. Avulsas do Inst. Aggen Magalhães, 4: 61-71, 1955.
6. RASO, P. & NEVEZ, J.: Contribuição ao conhecimento do quadro anatômico do fígado na forma toxêmica da esquistossomose mansoni através de punções biópsias. *Anais Fac. Med. Univ. Minas Gerais* 22: 147-165, 1965.
7. WARREN, K. S.: The pathogenesis of "clay-pipe stem cirrhosis" in mice with chronic *Schistosomiasis mansoni*, with a note on the longevity of the *Schistosomes*. *Am. J. Path.*, 49: 477-485, 1966.
8. WARREN, K. S. & BOROS, D. L.: The *Schistosome* egg granuloma: A form of cells-mediated immunity. In *Mononuclear Phagocytes in Immunity, Infection and Pathology*, Van Furth, Ed., Blackwell Scientific Publications, 1975.