

BIOPSIA HEPÁTICA NA BLASTOMICOSE SUL-AMERICANA

Thales de BRITO (1), Raymundo Martins CASTRO (2) e Mario SHIROMA (3)

RESUMO

A biopsia hepática em pacientes com blastomicose sul-americana mostra desde lesões leves, inespecíficas, caracterizadas por reatividade do sistema retículo-endotelial até mais graves, evidenciadas por granulomas portais e intrasinusoidais, por vezes com parasitas.

Alguns pacientes revelam fibrose portal extensa, o que representa possivelmente seqüela da cicatrização dos granulomas após o tratamento. Em nenhum deles foi observado sinais de hipertensão portal.

INTRODUÇÃO

Existem poucos trabalhos relacionados ao comprometimento hepático na blastomicose sul-americana^{1, 2}, sendo que a avaliação das lesões faz-se geralmente pela necropsia.

A finalidade do presente estudo é relatar os achados hepáticos na blastomicose sul-americana vistos através da punção biopsia. Ainda, a introdução da terapêutica sulfamídica e pela Anfotericina B permitiu-nos, através de biopsias sucessivas, avaliar a eventual seqüela das lesões estudadas.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados pacientes de blastomicose internados para fins de tratamento. Alguns eram virgens de tratamentos anteriores, outros apresentavam recidiva. Todos mostravam sinais clínicos de atividade da moléstia com exame demonstrativo da presença do *P. brasiliensis* em lesões (exame micológico) direto ou histopatológico.

O número de pacientes estudados foi de 22 dos quais 20 apresentavam blastomicose

disseminada e apenas 2 forma localizada da moléstia. Quanto ao sexo 21 eram masculinos e um feminino; a idade variou de 17 a 90 anos com média de 35 anos e cinco meses; o tempo de doença variou de 1 mês e meio a 13 anos com média de três anos e meio. Foram propositadamente afastados do estudo pacientes que apresentassem associação com outra afecção que determine lesões hepáticas.

No Quadro I apresentamos os tratamentos que os pacientes já haviam recebido antes de serem biopsiados por nós pela primeira vez. É conveniente salientar que apesar disto todos apresentavam sinais clínicos de atividade da doença.

Os dados referentes ao número de pacientes e de biopsias estudadas estão resumidos no Quadro II.

Algumas biopsias foram repetidas em intervalo de meses ou mesmo de ano.

Todos os fragmentos foram fixados em líquido de Helly, incluídos em parafina e corados da maneira usual. Além da hematoxilina-eosina os cortes foram corados pelo

Instituto de Medicina Tropical de São Paulo (Diretor: Prof. Carlos da Silva Lacaz) e Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brasil

Departamento de Dermatologia (Prof. S. A. Prado Sampaio)

Clínica de Doenças Tropicais e Infecciosas (Prof. João Alves Meira)

(1 e 2) Professor-assistente docente

(3) Instrutor

QUADRO I

Tratamentos recebidos pelos pacientes anteriormente ao presente estudo

Tratamento recebido	N.º de pacientes
Nenhum	7
Sulfamídicos	10
Sulfamídicos e Anfotericina B	5

QUADRO II

Número de pacientes e de biopsias estudadas

Número de pacientes biopsiados	22
Sòmente antes do tratamento atual	11
Antes e depois do tratamento atual	9
Antes, durante e depois do tratamento atual	2
Total de biopsias estudadas	35

P.A.S. com e sem digestão pela saliva. A demonstração da reticulina foi feita pela impregnação argêntica segundo WILDER, contracorada pelo Van Gieson.

RESULTADOS

1) *Estudo laboratorial* — Realizamos alguns exames laboratoriais com o objetivo de avaliar a possível lesão hepática, visto que a maioria dos pacientes era portadora da forma generalizada de blastomicose.

A atividade de transaminase sérica (GOT) foi normal em 18 pacientes e aumentou discretamente em apenas um dos 11 casos nos quais foi determinada após o tratamento.

As mucoproteínas dosadas no soro de 19 pacientes estavam aumentadas em 14, entre 4,5 e 8,6 mg e normalizaram em 3 dos 8 casos nos quais repetimos as dosagens após o tratamento.

A albumina sérica estava diminuída enquanto que a globulina, predominantemente a fração gama, apresentava-se aumentada na maioria dos casos e as provas de labilidade protéica se mostravam paralelamente alteradas. Estas provas se normalizaram após ser feita a terapêutica anti-micótica.

2) *Estudo anátomo-patológico* — Os espaços portais geralmente mostravam fibrose discreta com infiltrado inflamatório inespecífico a custa de células histiocitárias, linfócitos, plasmócitos e número razoável de eosinófilos, variável de caso para caso. A membrana limitante do lóbulo apresentava-se frequentemente desaparecida e no espaço portal percebia-se, ao lado do infiltrado, edema moderado ou, em certos casos, intenso. Em 9 casos pudemos observar granulomas, tuberculóides, geralmente com células gigantes ora do tipo corpo estranho ora do tipo de Langhans e parasitas (formas adultas e microformas). Eles estavam localizados em meio ao espaço portal ou em sua periferia, contribuindo juntamente com o infiltrado inflamatório inespecífico para a destruição da membrana limitante do lóbulo. Alguns dos granulomas maiores eram circunscritos por fibras reticulares e colágenas que os delimitava do restante do espaço portal. Em casos que foram tratados, observou-se desaparecimento destes granulomas persistindo infiltrado inflamatório inespecífico, linfo-histiocitário sem muitos eosinófilos.

Em 11 casos a biopsia mostrava espaços portais grandemente alargados por fibrose que tendia a circunscrever o lóbulo da periferia para o centro e mesmo emitir pequenos septos para o interior do lóbulo hepático (Figs. 1 e 2).

Em 35 biopsias examinadas, um dos caracteres predominantes foi a presença de hiperplasia retículo-endotelial caracterizada por células de Kupffer, grandes, alongadas, citoplasma abundante, núcleo vesiculoso. Essas células por vezes formam pequenos agrupamentos na luz dos sinusoides. Em dez dessas biopsias as células de Kupffer formavam agrupamentos nodulares, os citoplasmas das células se apresentando de limites pouco precisos, basófilo, o conjunto dando origem a granulomas intrasinusoidais (Figs. 3 e 4). Em alguns pudemos demonstrar a presença de microformas do parasita. As células hepáticas estavam geralmente íntegras. Em uma biopsia apenas observamos necroses do tipo hialino de grupos de células hepáticas centrolobulares.

Em 28 biopsias observamos no citoplasma das células hepáticas do centro dos lóbulos a presença de pigmento amarelo-acastanhado, granuloso. Também no centro dos lóbulos

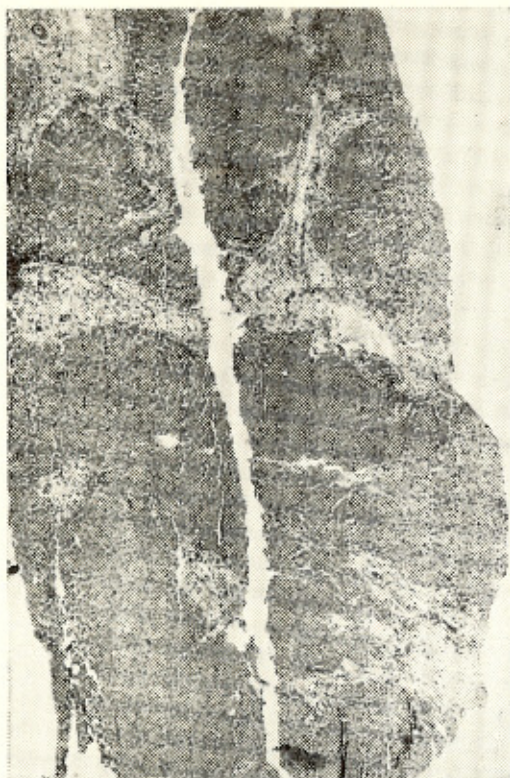


Fig. 1 — Fibrose portal extensa em paciente com blastomicose sul-americana tratada. Não há evidência de atividade da moléstia no fragmento hepático. H. E., 30 X

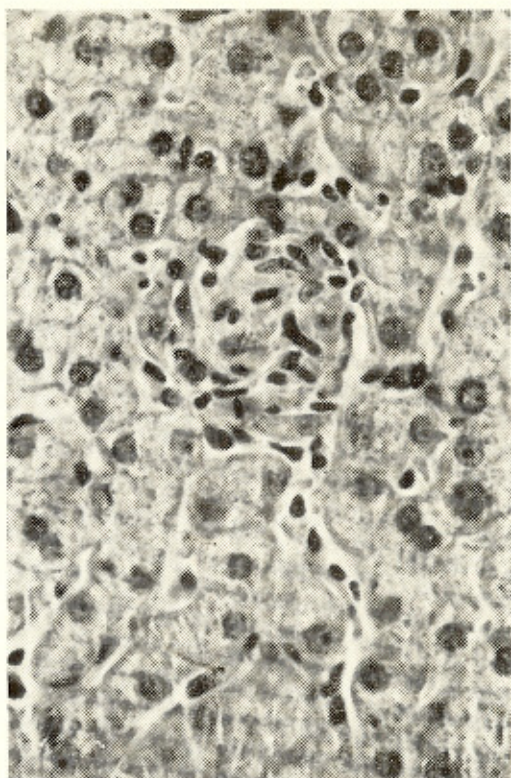


Fig. 3 — Granuloma intrasinusoidal formado a partir de células de Kupffer hiperplásicas e hipertróficas. Não se observam parasitas neste pequeno granuloma. H. E., 200 X

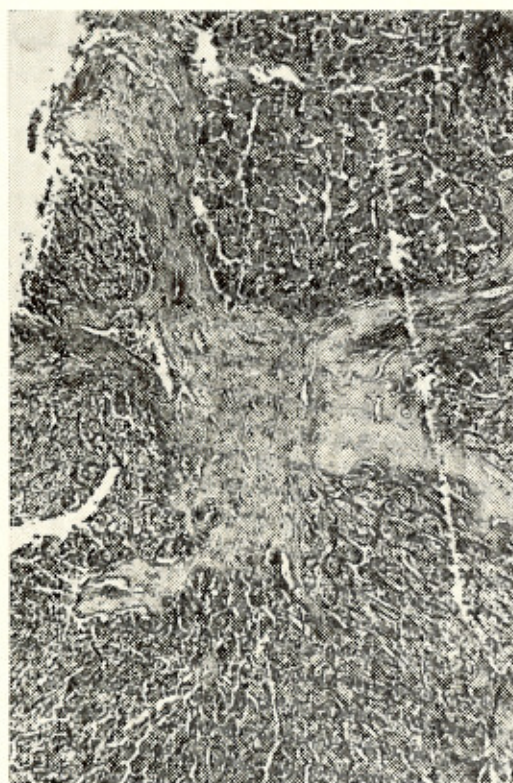


Fig. 2 — Detalhe de fibrose portal mostrando ausência de infiltrado inflamatório e a penetração de septos conjuntivos no lóbulo. Wilder — Van Gieson — 80 X

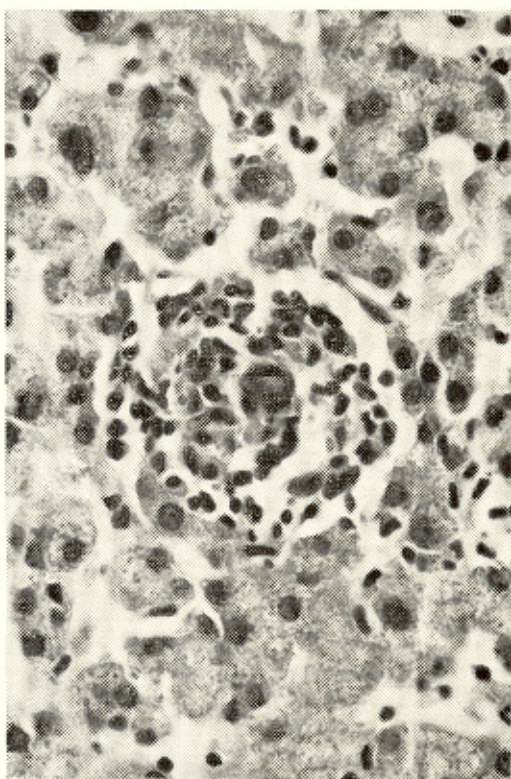


Fig. 4 — Granuloma intrasinusoidal com halo periférico por mononucleares e a porção central com célula gigante. H. E., 200 X

podemos apreciar certa variação de tamanho dos núcleos e a presença de número maior de hepatócitos multinucleados, o conjunto falando a favor de fenômeno regenerativo. Em dois casos pudemos observar mitoses típicas em número moderado nas células hepáticas, sem localização preferente no lóbulo.

CONCLUSÕES

A blastomicose sul-americana determina no fígado lesões de graus variáveis. As mais leves, inespecíficas, estão caracterizadas por hiperplasia retículo-endotelial e pela presença, em células hepáticas centrolobulares, de pigmento lipofuscínico.

As de grau moderado manifestam-se, pelo quadro acima descrito e pela formação de granulomas intrasinusoidais. Estes são o resultado do agregado de grupos de células de Kupffer hiperplásicas e hipertróficas. Posteriormente podemos inclusive assistir a formação de células gigantes que podem englobar microformas do parasita.

As lesões mais intensas estão caracterizadas por granulomas portais, com necrose central e grande número de parasitas, que destroem focalmente a membrana limitante lobular. Este quadro torna-se específico pela demonstração do parasita e freqüentemente se associa às manifestações inespecíficas do retículo-endotélio descritas anteriormente.

As células hepáticas mostram-se discretamente afetadas em qualquer um dos quadros esquematicamente analisados, o que correlaciona bem com as provas laboratoriais. São principalmente os hepatócitos da porção centrolobular que apresentam sinais regenerativos, índice de lesão hépato-celular prévia. Entretanto, em apenas 4 casos é que pudemos encontrar esta manifestação de maneira evidente.

A fibrose portal é possivelmente, o resultado da cura dos granulomas. Este achado é visto em várias granulomatoses hepáticas, notadamente sarcoidose e esquistossomose. É de se prever que nos casos graves e difusos de blastomicose hepática possamos vir a ter,

após o tratamento, uma fibrose portal suficientemente extensa, a ponto de se manifestar clinicamente por hipertensão portal, tal como se observa na esquistossomose.

Tal eventualidade não foi vista em nenhum de nossos casos com fibrose, possivelmente porque ela não era suficientemente difusa e extensa.

SUMMARY

Hepatic biopsy in South American blastomycosis

Hepatic biopsy in patients with South American blastomycosis showed lesions graded as follows:

1) Mild non-specific lesions, characterized essentially by a reticular hyperplasia. Most of the cases fall in this group.

2) More accentuated reticular hyperplasia with small intrasinusoidal granulomata formation.

3) Large granulomata in the portal spaces with parasites and fibrosis. Intrasinusoidal granulomata may or may not be present.

4) Portal fibrosis apparently without signs of portal hypertension. This group is probably the result of the granulomata cicatrization after sulphonamide and/or Amphotericin B therapy.

In all groups hepatocellular injury was mild.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BOCCALANDRO, I. & MELLO E ALBUQUERQUE, F. J. — Icterícia e comprometimento hepático na blastomicose sul-americana. A propósito de 10 casos. Revisão bibliográfica. *Rev. Paul. Med.* 56:350-366, 1960.
2. FRIOZZI, G. — O fígado na blastomicose sul-americana. *Arq. Hosp. Sta. Casa São Paulo* 7:109-119, 1961.

Recebido para publicação em 17/11/1967.