

DEPARTAMENTO DE ANATOMIA PATOLÓGICA
Diretor: Prof. Dr. Euclides Onofre Martins

HEPATITIS CONTAGIOSA CANIS EM SÃO PAULO (*)

HEPATITIS CONTAGIOSA CANIS IN SÃO PAULO

ANTONIO G. FERRI
Assistente

1 estampa (2 figuras)

Há aproximadamente 20 anos COWDRY e SCOTT (1930) descreveram inclusões intranucleares nas células hepáticas e endoteliais, bem como necroses centro-lobulares no fígado, em dois cães de seu laboratório. Na mesma época, HJÄRRE observou em necropsias de cães um quadro anátomo-patológico caracterizado por alterações regressivas centro-lobulares no fígado, peri-hepatite fibrinosa, edema da vesícula biliar e derrame sero-hemorrágico na cavidade abdominal. Este quadro, que ele denominou "distrofia tóxica hepática", não havia sido anteriormente descrito na literatura.

Posteriormente, DEMONBREUN (1937) descreveu inclusões intranucleares nas células hepáticas e de Kupffer, nas reticulares do baço e dos gânglios, nas células do glomérulo renal e nas endoteliais do sistema nervoso central de um cão. O autor julgou serem essas as inclusões da moléstia de Carré. Dez anos mais tarde, RUBARTH estudou minuciosamente em cães uma entidade nosológica de curso febril agudo produzida por um vírus filtrável e caracterizada por lesões anatômicas idênticas às observadas por HJÄRRE, por uma hepatite sero-hemorrágica com graves alterações no parênquima e por inclusões intranucleares nas células hepáticas e endoteliais de diversos órgãos. Denominou tal moléstia "Hepatitis contagiosa canis".

Depois do extenso trabalho de RUBARTH (1947), a mesma doença foi assinalada nos Estados Unidos por STORM e RISER (1947), COFFIN (1948), CHAPMAN (1948), CHADDOCK (1948), RISER (1948); na Bélgica por FLORENT e LEUNEN (1949); na Inglaterra por INNES (1949), PAY (1950) e PARRY (1950); na Austrália por WHITTEN e BLOOD (1949); na Suíça por STÜNZI (1950), FREUDIGER (1951), BRUNNER, SCHEITLIN e STÜNZI (1951); na Itália por NARBELLI (1950) e no Canadá por SMITH (1951).

(*) Apresentado à VIII Reunião Anual da Sociedade Paulista de Medicina Veterinária, São Paulo, 12-16/11/1952.

RUBARTH foi levado a supor, pela semelhança das lesões por êle observadas com aquelas descritas por GREEN e col. na encefalite epizootica das rapôsas, que ambas as moléstias fôsem causadas por um mesmo virus. Esta suposição, aliás, já havia sido feita por COWDRY (1934) ao estudar as inclusões intranucleares: "On the other hand, the inclusions occurring without obvious explanation in dogs are so similar to those in fox encephalitis as to suggest that the same virus may be responsible" (loc. cit., pg. 534).

É interessante assinalar que CHAPMAN (1948) observou casos de Hepatitis contagiosa canis em seguida a uma epizootia de encefalite entre as rapôsas da mesma fazenda. SIEDENTOPF e CARLSON (1949) em estudo experimental concluíram que ambas as doenças eram ocasionadas pelo mesmo virus, pois, quer sejam isolados de rapôsas, quer de cães, êsses virus apresentam o mesmo poder de infecciosidade, determinam inclusões e lesões idênticas quando inoculados na câmara anterior do olho de rapôsas ou cães novos, e ainda porque os sôros produzidos com os virus de qualquer das duas proveniências, conferem imunidade tanto às rapôsas como aos cães.

Pelas inúmeras publicações que têm aparecido desde 1947 nas mais diversas partes do mundo, pode-se bem avaliar como está difundida esta importante virose. Não encontramos referência à presença desta virose no Brasil, o que justifica esta nota.

OBSERVAÇÕES PESSOAIS

CASO 1 — Animal da espécie canina, com sangue de pastor alemão. do sexo masculino, de pelagem castanho-clara, com aproximadamente 15 meses de idade, registrado no Departamento de Anatomia Patológica sob nº 3.597.

Exame macroscópico. À necropsopia observou-se que o animal apresentava pêlos secos, sem brilho, eriçados e pele de coloração róseo-clara. As mucosas aparentes mostravam-se anemiadas e ao redor do ânus havia fezes sanguinolentas, liquefeitas, aderentes aos pêlos. A cavidade abdominal continha regular quantidade de líquido sero-sanguinolento. No aparelho circulatório nada digno de nota foi observado. Os pulmões se apresentavam congestos e os gânglios mediastínicos tumefeitos e hemorrágicos. O fígado se apresentava aumentado de volume com depósitos fibrinosos na superfície e de coloração vermelho-escura, mostrando, ao corte, desenho lobular pouco nítido, e as veias centro-lobulares dilatadas e cheias de sangue. A vesícula biliar estava bastante edemaciada. No estômago não havia nada de particular; no intestino, a mucosa estava intensamente hiperemiada e o conteúdo sanguinolento. Os gânglios do hilo hepático e do mesentério apresentavam-se com o mesmo aspecto dos mediastinais. Dos órgãos hematopoiéticos, apenas o baço foi examinado e se apre-

sentava em congestão. No aparelho uro-genital os rins se encontravam congestos e a bexiga continha urina sanguinolenta.

Exame microscópico. Dos diversos órgãos foram retirados fragmentos, que foram fixados em formol neutro e fisiológico a 10%, incluídos em parafina e os cortes corados pela hematoxilina-eosina.

Fígado: Nos cortes examinados notava-se um desarranjo trabecular, os sinusóides quase sempre dilatados e cheios de sangue, em geral apresentando uma peculiar dilatação lacunosa. Em muitos campos notavam-se os espaços de Disse infiltrados por eritrócitos, hemolisados frequentemente. Em alguns campos, ao redor das veias centro-lobulares, as células hepáticas se apresentavam em destruição; em outros, numerosos micro-vacúolos citoplasmáticos foram observados com frequência. O fenômeno da eritrofagia também pôde ser notado. A maioria das células de Kupffer continha hemosiderina. Em muitas células hepáticas a cromatina se mostrava condensada ao redor da membrana nuclear, ficando no interior um vacúolo contendo uma inclusão arredondada, ligeiramente basófila, rodeada por um halo claro. Também nas células de Kupffer, estas inclusões puderam ser evidenciadas. Na vesícula biliar e vias biliares intra-hepáticas intenso edema da parede chamava atenção.

Baço: Os corpúsculos de Malpighi estavam apagados e os seios esplênicos dilatados e cheios de sangue. No interior de algumas células reticulares verificou-se o mesmo tipo de inclusão que no fígado.

Rim: Nos túbulos contornados, alterações regressivas foram observadas. Em algumas células dos glomérulos de Malpighi viam-se inclusões intranucleares. Os vasos, principalmente os da medular, estavam dilatados e cheios de sangue.

Gânglios: Os folículos linfóides eram de aspecto normal. Os seios, mormente os pericordonais, estavam dilatados e cheios de sangue. Não foram encontradas inclusões intranucleares nos cortes dos gânglios linfáticos.

No pulmão, no coração, na supra-renal e na bexiga, não foram observadas alterações dignas de nota.

CASO 2 — Animal da espécie canina, do sexo masculino, sem raça definida, com aproximadamente 18 meses de idade, de pelagem branca com malhas amarelas, em bom estado de nutrição, registrado no Departamento de Anatomia Patológica sob nº 3.621.

Exame macroscópico. O exame externo do animal nada revelou que chamasse atenção. O coração se apresentava dilatado, os pulmões com discreto edema e o fígado ligeiramente aumentado de volume, de coloração vermelho-

escura e com peri-hepatite adesiva. A vesícula biliar mostrava intenso edema da parede. No intestino, a mucosa estava hiperemiada com muco sanguinolento na superfície. Os gânglios do mesentério se apresentavam discretamente aumentados de volume e com pontos hemorrágicos na superfície de corte. O baço não apresentava nada de particular. No aparelho uro-genital os rins se mostravam congestos e na bexiga nada digno de menção foi notado. No sistema nervoso central os vasos periféricos estavam túrgidos e os ventrículos laterais ligeiramente dilatados contendo pequena quantidade de líquido sanguinolento.

Exame microscópico. Fragmentos dos diversos órgãos foram fixados em formol neutro e fisiológico, incluídos em parafina e corados pela hematoxilina-eosina. Os fragmentos do sistema nervoso foram também fixados em líquido de Schaudin e corados pelo método de Mann.

Fígado: Nos cortes examinados havia um discreto desarranjo trabecular, dilatação lacunosa dos sinusóides e os espaços de Disse estavam dilatados e com efusão sanguínea. As células hepáticas apresentavam em geral degeneração micro-vacuolar e algumas continham hemosiderina. Ao redor das veias centro-lobulares as células se apresentavam em necrose. As células de Kupffer continham pigmento hemosiderótico frequentemente. Nos núcleos das células hepáticas e das de Kupffer, alterações regressivas foram notadas. Muitos destes núcleos continham uma inclusão basófila no seu interior. O nucléolo estava aderente à membrana às vezes, ou raramente acolado à inclusão, acompanhando a membrana nuclear. Uma ou outra vez a membrana nuclear estava fragmentada e a inclusão livre no seio do tecido hepático.

Baço: Os folículos linfóides estavam edemaciados e muitas células, com alterações regressivas. Também as trabéculas conjuntivas estavam edemaciadas e os seios sanguíneos, dilatados e cheios de sangue. Em algumas células reticulares com hiper Cromatose da membrana nuclear foram encontradas inclusões.

Rim: Os túbulos contornados apresentavam inchaço turva em suas células. Os vasos, principalmente os da medular, estavam discretamente congestos. Inclusões intranucleares foram observadas em células dos glomérulos.

Gânglios: Nos cortes examinados os gânglios se mostravam edemaciados, com os seios dilatados cheios de sangue. Não foram encontradas inclusões intranucleares.

Cérebro: Nos preparados corados pela hematoxilina-eosina viam-se os pequenos vasos dilatados e cheios de sangue e na luz de alguns haviam células endoteliais descamadas com inclusões intranucleares. Este aspecto foi melhor observado nos cortes corados pelo método de Mann.

No coração, no pulmão e na supra-renal não foram encontradas alterações dignas de menção.

CASO 3 — Animal da espécie canina, do sexo feminino, com dois meses de idade, da raça Pequinês, de pelagem castanho-clara, registrado no Departamento de Anatomia Patológica sob o nº 3.638.

Exame macroscópico. O animal, em bom estado de nutrição não apresentava, ao exame externo, particularidades a não ser anemia das mucosas aparentes. Nada digno de nota foi observado no aparelho circulatório. No pulmão havia hemorragia petequial subserosa. O timus, tanto na superfície externa como na de corte, mostrava hemorragia petequial. O fígado não estava aumentado de volume, apresentava uma coloração vermelho-clara com pequenas manchas amareladas e sobre sua superfície existiam depósitos fibrinosos. A vesícula biliar se mostrava bastante edemaciada. No intestino delgado haviam numerosos exemplares de *D. caninum* e a mucosa de coloração róseo-clara apresentava por toda extensão um pontilhado hemorrágico. No intestino grosso nada de particular foi notado. Os gânglios mediastínicos, do hilo hepático e mesenteriais estavam tumefeitos e hemorrágicos. O baço era de aspecto normal. Os rins estavam congestos e na bexiga nada foi observado. No sistema nervoso central apenas congestão periférica foi verificada.

Exame microscópico. Fragmentos dos diversos órgãos foram fixados em formol neutro e fisiológico a 10%, em líquido de Bouin, de Zenker e de Schaudin, incluídos em parafina, corados pela hematoxilina-eosina e pelos métodos de Giemsa e de Mann.

Pulmão: Nos cortes examinados os capilares respiratórios estavam dilatados e cheios de sangue. Em muitos campos, grupos de alvéolos continham grande quantidade de sangue em sua luz. Não foram observadas inclusões intranucleares.

Fígado: Os cordões de Remak estavam discretamente desarranjados em sua orientação. Os sinusóides, às vezes dilatados e cheios de sangue, outras vezes com dilatação lacunosa. Os espaços de Disse edemaciados, às vezes, continham grande quantidade de hemátias. As células hepáticas, em geral, apresentavam degeneração microvacuolar. Seus núcleos mostravam alterações regressivas e muitas vezes, inclusões discretamente basófilas rodeadas por um halo claro, em seu interior. Algumas vezes a membrana nuclear se mostrava enrugada e acoplada à inclusão. Grande quantidade de pigmento hemosiderótico foi encontrado no citoplasma das células de Kupffer e das hepáticas.

NOTA — Nas preparações feitas por contacto segundo a técnica de DAVIS e ANDERSON, foram observadas células hepáticas, mostrando núcleos com hipercromatose e no interior uma inclusão circundada por um halo claro.

Baço: Os folículos de Malpighi e os cordões de Billroth mostravam apenas muitas células com alterações nucleares regressivas. Os seios sanguíneos estavam dilatados, cheios de sangue e alguns com dilatação lacunosa, idêntica à observada nos sinusóides hepáticos. Uma ou outra célula se apresentava com hipercromatose da membrana nuclear e uma inclusão ligeiramente basófila no interior do núcleo.

Gânglios: Os gânglios estavam edemaciados e com os seios repletos de sangue.

Timus: Além de congestão e edema haviam múltiplos focos de hemorragia intersticial.

Rins: Em alguns glomérulos foram notadas inclusões intranucleares em células com hipercromatose da membrana nuclear. Além disso havia discreta congestão e inchaço turva das células dos túbulos contornados.

No sistema nervoso central, no coração, supra-renal e bexiga não existiam particularidades dignas de referência.

INCLUSÕES

As inclusões intranucleares observadas nas células hepáticas, nas estreladas de Kupffer, nas reticulares do baço, nas do glomérulo renal e, em um caso, nas células endoteliais do sistema nervoso central, apresentavam características idênticas. Os núcleos das células mostravam a cromatina condensada ao redor da membrana tornando-a hiperacorada. O nucléolo, quando presente estava acolado à membrana nuclear. Em geral, no centro do núcleo havia uma inclusão grande, arredondada ou ovalada com tendência basófila, circundada por um halo claro. Com aumentos comuns as inclusões se mostravam homogêneas, porém, com forte aumento eram de aspecto granuloso. Uma vez ou outra, foi observada a ruptura da membrana nuclear e a inclusão aparecia livre no seio do tecido. Outras vezes a membrana nuclear se apresentava enrugada, em contacto direto com a inclusão, desaparecendo o halo que normalmente era observado ao seu redor. Frequentemente as inclusões eram únicas, mas às vezes, foram encontradas duas ou três pequenas no interior do mesmo núcleo. Por suas características, as inclusões intranucleares descritas na hepatitis contagiosa canis, devem ser enquadradas no tipo A de Cowdry.

DISCUSSÃO

O quadro anátomo-patológico, observado nos casos aqui descritos, caracterizou-se por peri-hepatite fibrinosa, intenso edema da parede da vesícula biliar e lesões hemorrágicas nos gânglios linfáticos. Estas lesões foram assinaladas por diferentes pesquisadores, porém, não parecem constantes, uma vez que INNES, em seu trabalho assinala não ter encontrado edema da vesícula biliar. Também a peri-hepatite fibrinosa não tem sido assinalada de maneira constante. Nenhum dos animais observados apresentava tonsilite aguda, lesão referida por RUBARTH, COFFIN e outros como parte integrante das alterações do sistema linfático. As alterações circulatórias observadas em outros órgãos não se apresentaram de modo constante nos cães aqui estudados. Assim é que, hemorragia na cavidade peritoneal foi observada apenas em um caso, hemorragias na luz intestinal e vesical foram encontradas duas vezes, e hemorragia petequial somente em um animal, no pulmão, no timus e na mucosa do intestino delgado.

As lesões necróticas centro-lobulares que já haviam sido descritas por HJÄRRE e que o levaram ao diagnóstico de distrofia tóxica hepática foram observadas em dois cães.

Nos três casos, o quadro microscópico era de uma hepatite sero-hemorrágica com graves alterações do parênquima, o que levou COFFIN e CRAIGE a suporem ser a causa mortis, uma insuficiência hepática. As inclusões intranucleares descritas por todos os pesquisadores que têm se preocupado com esta doença, foram encontradas nas células hepáticas e de Kupffer, nas reticulares do baço, nas dos glomérulos renais e em um caso nas células endoteliais do sistema nervoso central. Neste caso havia também uma descamação endotelial, processo já referido por DEMONBREUN.

As inclusões observadas se apresentavam sempre com tendência basófila, como aliás foi assinalado por outros pesquisadores, entre os quais FLORENT e LEONEN. Com fortes aumentos, as inclusões se apresentavam com aspecto granuloso, confirmando as observações de COFFIN e STÜNZI.

Finalmente devemos acrescentar que o diagnóstico rápido, de acôrdo com a técnica descrita por DAVIS e ANDERSON, pôde ser feito com facilidade em um dos casos.

SUMARIO E CONCLUSÕES

O estudo comparativo das lesões macro e microscópicas aqui descritas e daquelas referidas por RUBARTH e outros autores, mostra quadros superponíveis, permitindo assim o diagnóstico de Hepatitis contagiosa canis, embora não tenha sido feita a inoculação experimental.

Nos três casos observados, o quadro anátomo-patológico se caracterizou por peri-hepatite fibrinosa, edema da vesícula biliar e lesões hemorrágicas nos gânglios. O quadro microscópico dominante foi observado no fígado, caracterizando-se por uma hepatite sero-hemorrágica com graves alterações regressivas e inclusões intranucleares.

As inclusões intranucleares foram observadas nas células hepáticas, de Kupffer, reticulares do baço, nas células dos glomérulos de Malpighi e em um caso nas células endoteliais do sistema nervoso central.

Não foram encontradas referências a esta virose na literatura nacional, o que permite admitir ser esta a primeira vez que esta doença é assinalada no Brasil.

SUMMARY AND CONCLUSIONS

The comparing study of gross and microscopic lesions described here and those reported by RUBARTH and others reveals two identical pictures, so as to allow the diagnosis of H.c.c., although no experimental inoculation has been made.

The anatomo-pathological aspect of three cases examined, was dominated by perihepatitis, edema of the gallbladder and haemorrhagic lesions of the ganglions. The leading histological aspect was found in the liver, being characterized by a sero-haemorrhagic hepatitis with strong regressive changes, and by intranuclear inclusion bodies.

The inclusion bodies were seen in the hepatic cells, Kupffer cells, reticular cells of the spleen, in the renal glomeruli, and in one case also in the endothelial cells of the c.n.s.

In the Brazilian literature there is no reference to this virosis, it being admitted thus that the present article is the first report on the disease in this country.

BIBLIOGRAFIA

- BRUNNER, K. T. — SCHEITLIN, M. — STÜNZI, H. — 1951 — Zum serologischen Nachweis der Hepatitis contagiosa canis. *Schweiz. Arch. Tierhik.*, 93(7):413-53
- CHADDOCK, T. T. — 1948 — Infectious canine hepatitis as it occurs in the dog experimentally. *Auburn Vet.*, 5:11-2 "in" *Vet. Bull.*, 1949, 19:403
- CHAPMAN, M. P. — 1948 — Infectious canine hepatitis. *North Am. Vet.*, 29:162-4
- COFFIN, D. L. — 1948 — The pathology of so-called acute tonsillitis of dogs in relation to contagious canine hepatitis (Rubarth). *J. A. V. M. A.*, 112:355-62

- COWDRY, E. V. — SCOTT, G. H. — 1930 — A comparison of certain intranuclear inclusions found in the livers of dogs without history of infection with intranuclear inclusions characteristic of the action of filtrable viruses. *Arch. Path.*, 9:1184-96
- COWDRY, E. V. — 1934 — The problem of intranuclear inclusions in virus diseases. *Arch. Path.*, 18:327-42
- CRAIG, J. E. — 1950 — Clinical diagnosis of infectious canine hepatitis and the use of fox encephalitis antiserum. *Vet. Med.*, 45:61-4
- DAVIS, C. L. — ANDERSON, W. A. — 1950 — The rapid diagnosis of contagious canine hepatitis by touch preparation of fresh liver tissue. *Vet. Med.*, 45:435-7
- DEMONBREUN, W. A. — 1937 — The histopathology of natural and experimental canine distemper. *Am. Jour. Path.*, 13:187-212
- FLORENT, A. — LEUNEN, J. — 1949 — L'hepatite contagieuse du chien. *Ann. Méd. Vet.*, Bruxelles, 93(4):225-42
- FREDDIGER, U. — 1951 — Zwei Fälle von H.C.C. (Rubarth) aus dem Einzugsgebiet von Bern. *Schweiz. Arch. Tierhik.*, 93(6):401-10
- GREEN, R. G. — SCHILLINGER, J. E. — 1934 — Epizootic fox encephalitis. VI. A description of the experimental infection in dogs. *Am. J. Hyg.*, 19:362-91
- HADJIRE — Cit. Rubarth
- INNES, J. R. M. — 1949 — Hepatitis contagiosa canis (Rubarth) in Great Britain. *Vet. Rec.*, 61(14):173-5
- NARDELLI, L. — 1950 — L'Epatite contagiosa del cane in Italia. *Zooprofilassi*, 5(12):529-44
- PARRY, H. B. — 1950 — Viral hepatitis of dogs (Rubarth's disease). I. Chemical and pathological observations on a spontaneous epidemic. *Vet. Rec.*, 62(38):559-65
- PAY, T. W. F. — 1950 — Infectious canine hepatitis — Hepatitis contagiosa canis — (Rubarth). *Vet. Rec.*, 62(38):551-5
- RISER, W. H. — 1948 — Contagious canine hepatitis. *North Am. Vet.*, 29:568-73
- RUBARTH, S. — 1947 — An acute virus disease with liver lesion in dogs (Hepatitis contagiosa canis). *Meddelanden Kungl. Veterinärhögskolan*, 21:1-222
- SIEDENTOPF, H. A. — CARLSON, W. E. — 1949 — A comparative study of the fox encephalitis virus and the virus of infectious canine hepatitis. *J. A. V. M. A.*, 115:109-11
- SMITH, D. L. T. — 1951 — Observations on infectious canine hepatitis. *Am. J. Vet. Res.*, 12(42):338-43
- SPORM, R. E. — RISER, W. H. — 1947 — Infectious hepatitis in a dog. *North Am. Vet.*, 28:751-2
- STÜNZEL, H. — 1950 — Hepatitis contagiosa canis (Rubarth). *Schweiz. Archiv. Tierhik.*, 92(6):354-74
- WHITTEN, J. H. — BLOOD, D. C. — 1949 — Hepatitis contagiosa canis (Rubarth) in Australia. *Aust. Vet. J.*, 25(8):166-71

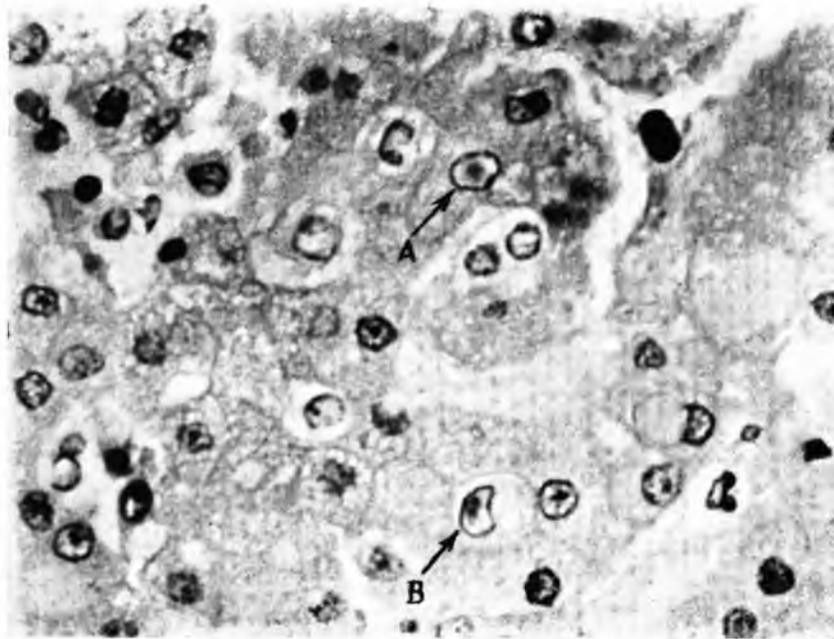


Fig. 1 — Corte de fígado mostrando inclusões intranucleares nas células hepática (A) e de Kupffer (B). (H.E. 850x).

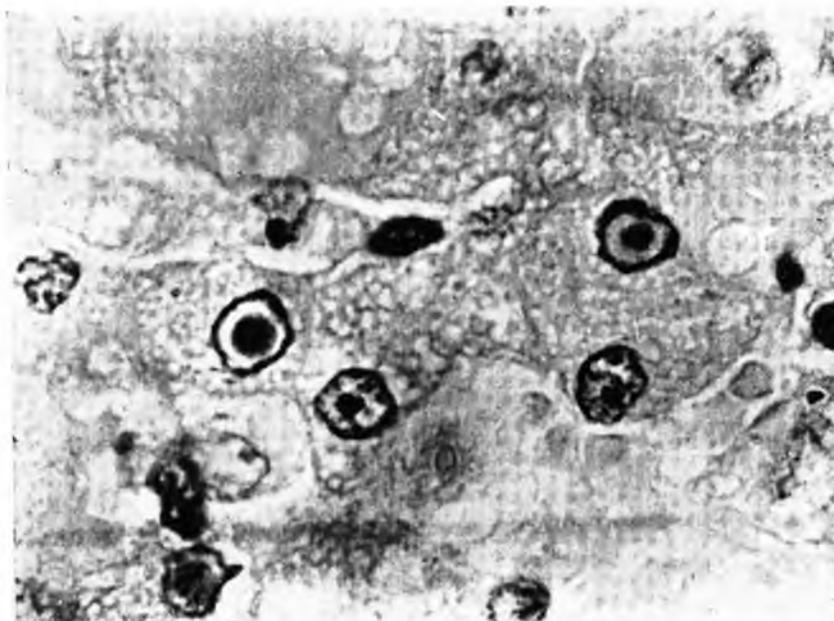


Fig. 2 — Corte de fígado mostrando mais detalhadamente as inclusões. (H.E. 1.500x).