

## ANÁLISE HISTOLÓGICA DO COMPROMETIMENTO HEPÁTICO NA TOXOPLASMOSE ADQUIRIDA, FORMA LINFOGLANDULAR

Rogério de Jesus PEDRO (1), João GUIDUGLI NETO (2), Vicente AMATO NETO (3)  
e João Silva de MENDONÇA (4)

### R E S U M O

Os Autores analisaram o quadro histológico hepático em material obtido, por punção-biopsia, de 42 pacientes com toxoplasmose adquirida, forma linfoglandular. Evidenciaram predominantemente alterações inflamatórias, caracterizadas, por hipertrofia e hiperplasia das células de Kupffer, presentes focal ou difusamente, e por infiltrado mononuclear portal. O encontro do parasita em uma oportunidade e em área com distúrbio de tipo focal, sugeriu que esta modalidade de reação depende do protozoário, sendo a difusa reacional. Quanto às anormalidades parenquimatosas, houve verificação de que elas eram sobretudo de natureza regenerativa.

### I N T R O D U Ç Ã O

A história da toxoplasmose humana começou em 1923 através de JANKU<sup>16</sup>, que reconheceu a doença em criança infectada congenitamente. A modalidade adquirida da parasitose foi inicialmente relatada por PINKERTON & HENDERSON<sup>26</sup>, em 1941; nessa oportunidade, três acometimentos fatais, com presença do *Toxoplasma gondii* determinada por meio do estudo histológico de vários órgãos, foram descritos e disseram respeito a indivíduos adultos. AMATO NETO<sup>1,2</sup>, com base em informações contidas na literatura médica e levando em conta suas próprias observações, considerou que a afecção pós-natal pode ser traduzida, clinicamente, por agressões isoladas ou associadas a órgãos ou sistemas, advindo disso a possibilidade de classificação nas seguintes formas: linfoglandular, miosítica, miocárdica, hepática, pulmonar, exantemática, meningencefálica,

ocular, oligossintomática, assintomática e generalizada. AVERBACH & col.<sup>3</sup>, ETCHEVERRY & col.<sup>10</sup>, FRENKEL<sup>11</sup>, GASCARD<sup>12</sup>, NEUMANN & col.<sup>23</sup>, REMINGTON & col.<sup>27</sup> e THEOLOGIDES & KENNEDY<sup>30</sup> também elaboraram, no entanto, outras maneiras de expressar as peculiaridades do processo, segundo os setores comprometidos.

Apesar dos conhecimentos já coletados sobre os diversos aspectos da toxoplasmose humana, não encontramos relatos de estudos sistemáticos executados com o intuito de determinar o comprometimento do fígado na forma linfoglandular, mediante exames bioquímicos costumeiros ou por meio de análise histológica do órgão.

A presença de hepatomegalia nessa forma é tida como incomum, conforme diversas opi-

Hospital do Servidor Público Estadual «Francisco Morato de Oliveira», de São Paulo. Serviços de Anatomia Patológica e de Doenças Transmissíveis  
Faculdade de Ciências Médicas, da Universidade Estadual de Campinas. Disciplina de Doenças Transmissíveis, do Departamento de Clínica Médica

- (1) Assistente-doutor, da Disciplina de Doenças Transmissíveis
- (2) Médico-chefe do Serviço de Anatomia Patológica
- (3) Diretor do Serviço de Doenças Transmissíveis e Professor-titular do Departamento de Clínica Médica, responsável pela Disciplina de Doenças Transmissíveis
- (4) Médico do Serviço de Doenças Transmissíveis e assistente-doutor, voluntário, da Disciplina de Doenças Transmissíveis

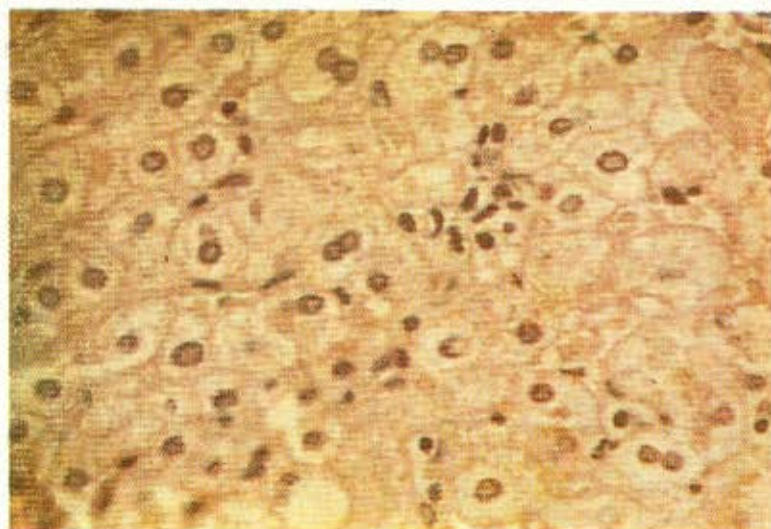


Fig. 3 — Regeneração hepatocítica e hiperplasia de células de Kupffer (caso nº 5). H. & E., 552 X

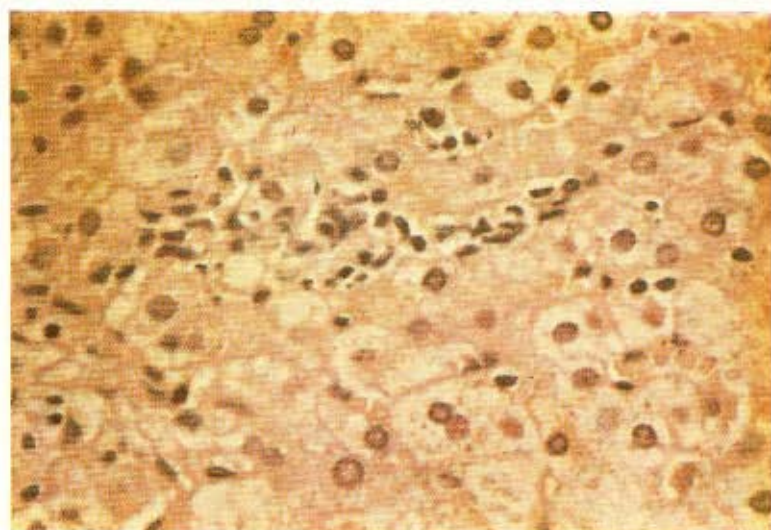


Fig. 4 — Hiperplasia focal de células de Kupffer; hepatócitos binucleados (caso nº 6). H. & E., 552 X

niões 9,20,25,27,29,30,32. Coube a KABELITZ<sup>17</sup>, entre 1959 e 1962, com respaldo em 26 observações clínicas, a proposição da existência do tipo hepático da toxoplasmose adquirida, aparente como processo primário do fígado, precedido de enterocolite e sem comprometimento dos linfonodos periféricos, ou notado no decorso da participação primária dos linfonodos cervicais. Nesta última situação o componente hepático aparece tardiamente, vários meses após o prévio envolvimento dos linfonodos. A partir da época citada as publicações de casuísticas pertinentes ao assunto são pouco numerosas e contêm descrições diversas e não conclusivas do quadro histológico relativo ao fígado 8,13,14,19,22,27,28.

A forma linfoglandular da toxoplasmose adquirida é comum e corresponde a 13% dos diagnósticos das linfadenopatias de etiologias desconhecidas (SIIM<sup>20</sup>). Em face à circunstância de termos podido contar com número apreciável de pacientes, em contexto que confirma esse parecer, julgamos conveniente e oportuno tentar definir o quadro morfológico hepático no que concerne a tal entidade.

## MATERIAL E MÉTODOS

Utilizamos casuística constituída de 42 pacientes com toxoplasmose adquirida, forma linfoglandular, internados no Serviço de Doenças Transmissíveis do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", de São Paulo. Vinte e dois eram do sexo masculino e 20 do feminino e as idades variaram en-

tre quatro e 48 anos, com média de 22. Quanto à cor, houve a seguinte distribuição — branca: 38, parda: 2; preta: 2. O diagnóstico dependeu de quadro clínico compatível e de comprovação por reação de Sabin-Feldman positiva, evidenciando cifras iguais ou superiores a 1/4.000.

Considerações de ordem clínica e referentes a testes sorológicos para diagnóstico etiológico, assim como apreciações acerca de provas funcionais imanentes ao fígado serão apresentadas em outra comunicação.

A punção-biopsia hepática seguiu os tempos habituais da técnica de MENGHINI<sup>21</sup>. O material obtido foi fixado em formalina a 10% e incluído em parafina. Cortes de 6 micrômetros sofreram coloração pelas técnicas da hematoxilina-eosina, do azul da Prússia e do tricrômio de Masson, enquanto que os de 10 micrômetros receberam impregnação pelo método de Gomori, para fibras de reticulina. Sempre usamos fragmentos considerados satisfatórios para a análise.

## RESULTADOS

As alterações encontradas estão indicadas no Quadro I.

Não constatamos modificação da arquitetura lobular do fígado e colestase. Também nunca detectamos a presença de pigmento positivo à reação do azul da Prússia e a referência assinalada no Quadro I tem nexos com elemento não caracterizado por outras averiguações.

### Q U A D R O I

Análise histológica do comprometimento hepático na toxoplasmose adquirida, forma linfoglandular: resultados relativos a 42 pacientes

Intensidade	Alteração								
	Infiltrado mononuclear portal	Fibrose portal	Hipertrofia e hiperplasia de células de Kupffer	Esteatose	Inchaço turva	Regeneração	Pigmento	Necrose	Presença do <i>Toxoplasma gondii</i>
Discreta	28	2	25	4	16	17	14	5	1
Moderada	4	0	11	1	1	4	3	0	0
Acentuada	1	0	3	0	0	0	0	0	0
Total	33	2	39	5	17	21	17	5	1

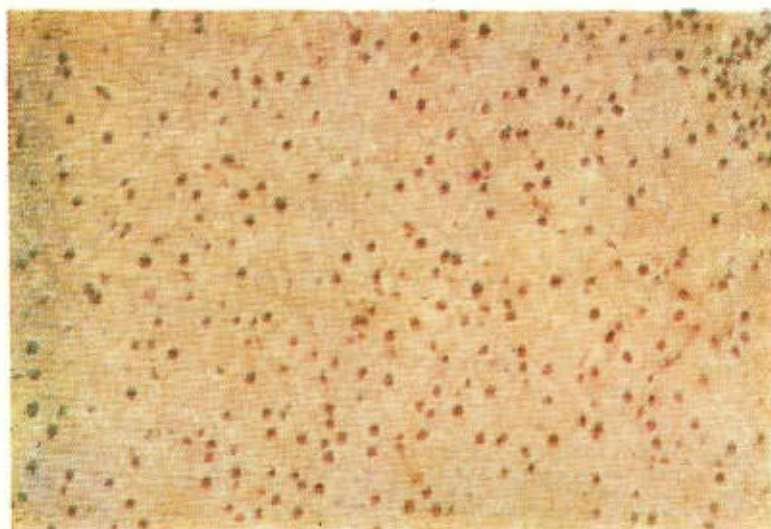


Fig. 2 — Regeneração hepatocítica, evidenciada por tortuosidade das traças, variação do diâmetro nuclear e presença de células binucleadas (caso nº 3). H. & E., 221 X

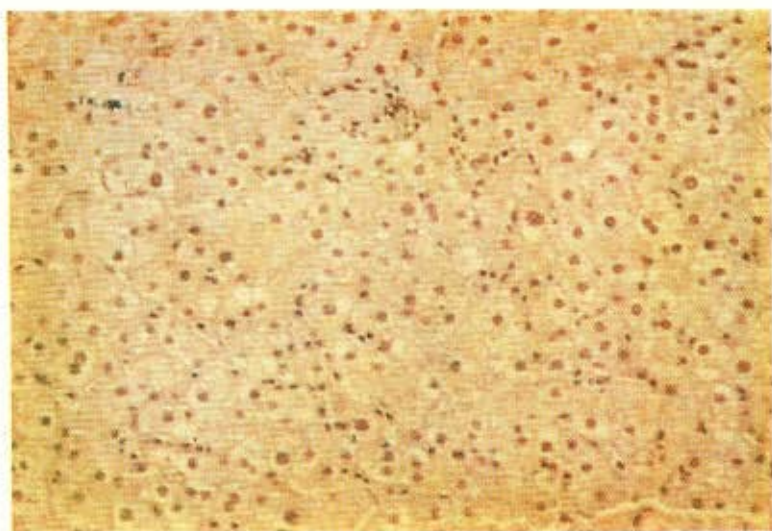


Fig. 1 — Hiperplasia, difusa e focal, de células de Kupffer; esteatose em alguns hepatócitos (caso nº 1). H. & E., 221 X

## DISCUSSÃO

Não encontramos na literatura referências a investigações sistematizadas para quantificar e qualificar a agressão hepática na toxoplasmose adquirida, forma linfoglandular. Em geral, deparamos com ocasionais descrições de hepatite aguda atribuída à infecção toxoplásmica, em pacientes tidos de início como acometidos por hepatite a vírus<sup>19,31</sup>, ou tomamos conhecimento de comunicações calcadas em casuísticas pouco expressivas e por vezes pertinentes a um só doente 4,5,6,8,13,14,15,18,19,22,28,31.

Não observamos em nossos materiais alteração da arquitetura lobular. Em dois havia discreta fibrose do espaço portal. Notamos em um deles a presença de granuloma com células gigantes e tal achado isolado, sem evidências de grande participação histiocitária portal nos demais, capaz de sugerir que acentuada reação do sistema retículo-endotelial a este nível fosse o quadro reacional esperado, fez supor provável conotação do encontro fortuito com etiologia diversa. Na outra oportunidade a fibrose era restrita ao espaço portal, que mostrava limite nítido nos cortes preparados pelo método de Gomori, apto a evidenciar fibras de reticulina. Não coletamos indícios de possível evolução para cirrose; KABELITZ<sup>17</sup> sugeriu a viabilidade desse tipo de decurso e BRYN & col.<sup>6</sup>, GEYER<sup>13,14</sup> e MENON & SIMPSON<sup>22</sup> chegaram a ser mais categóricos quanto ao advento da complicação em tela.

Em 33 ocasiões (78,6%) vimos infiltrado mononuclear portal e participação portal não é habitualmente realçada, se bem que BUDZILOVICH<sup>7</sup>, GEYER<sup>13,14</sup>, KOUBA & col.<sup>19</sup> e VISCHER & col.<sup>31</sup> perceberam-na, em pequena ou moderada intensidade.

Comprovamos aumento do volume e do número das células de Kupffer, caracterizando diversos graus de hipertrofia e hiperplasia do sistema retículo-endotelial no fígado, em 39 materiais (93%); a alteração apresentava-se, no mesmo exame, tanto de modo difuso quanto focal e, nesta última eventualidade, as células apareciam formando pequenos agregados. Na única situação em que evidenciamos o parasita ele encontrava-se em área de hiperplasia e hipertrofia focal. Embora tal fato não tenha sido demonstrado, os achados sugerem que essa verificação de caráter localizado e imanente

às células de Kupffer possa corresponder às zonas onde estejam os parasitas, enquanto que o processo difuso tenha natureza essencialmente reacional, valendo a pena frisar que ele compareceu como o mais freqüente em nossa avaliação, o que é compreensível, em se tratando de forma clínica que se manifesta principalmente por hiperplasia linfo-reticular ao nível dos linfonodos. BUDZILOVICH<sup>7</sup>, FRENKEL<sup>11</sup> e REMINGTON & col.<sup>27</sup>, realçaram o aspecto que referimos quanto ao sistema retículo-endotelial e não citaram ou discutiram o de ordem focal. BUDZILOVICH<sup>7</sup>, lembramos ainda, registrou o encontro do *Toxoplasma gondii*, uma vez, em células de Kupffer.

Notamos esteatose, sob a forma macro ou microgótica, em 13 oportunidades (31%); sistematicamente discreta, em apenas uma análise ela era moderada. GEYER<sup>13,14</sup> e KOUBA & col.<sup>19</sup>, outrossim, perceberam anormalidade desse tipo, esporadicamente.

Inchaço turva dos hepatócitos foi assinalada em 17 casos (40,4%). A caracterização morfológica dela, que traduz distúrbio do metabolismo energético do hepatócito e não figura em comunicações científicas que consultamos, é bastante difícil.

Desordens regenerativas, observadas pela presença de variação do diâmetro nuclear e de binucleação, estavam perceptíveis em 19 fragmentos (45,2%), sugerindo lesão do hepatócito por determinado mecanismo, na entidade, com regeneração excitada. Defesa dessa interpretação tem apoio na concomitância de fenômenos regenerativos e degenerativos, divisados 16 vezes. Apenas GEYER<sup>13</sup> e KOUBA & col.<sup>19</sup> mencionaram aparência regenerativa, em eventos isolados.

Não demonstramos hemossiderina e pigmento intracelular, negativo à reação do azul da Prússia, apareceu em quantidades discreta e moderada em 17 averiguações (40,4%) enquanto que necrose focal, hialina, ocorreu em 5 (11,9%). As células necróticas eram escassas e VISCHER & col.<sup>31</sup> encontrou-as em duas ocasiões, com parasitas.

Retenção biliar, citada por CICERO & col.<sup>8</sup>, GEYER<sup>13,14</sup>, KOUBA & col.<sup>19</sup> e VISCHER & col.<sup>31</sup> não foi demonstrada em nosso estudo.

Somente achamos cisto de *Toxoplasma gondii* em um material. Conforme já expusemos, ele fazia parte de área de hiperplasia e hipertrofia focal de células de Kupffer, idêntica à notada em múltiplos outros campos, sem o protozoário. Não realizamos cortes seriados e esse procedimento, bem como a aplicação do método da imunofluorescência<sup>24</sup>, poderiam eventualmente demonstrar o microrganismo em maior número de situações, como sucedeu com VISCHER & col.<sup>31</sup>, que detectaram o agente de dois acometimentos com quadro clínico de hepatite aguda.

A propósito de dois pacientes, nada de anormal evidenciamos, histopatologicamente, consoante os critérios que adotamos.

Os dados que observamos já figuram, em parte, em algumas publicações. VISCHER & col.<sup>31</sup> foram os únicos a relatar o encontro de necroses focais associadas às demais alterações e a única série volumosa de casos parece ser a de POHLE, citado por KOUBA & col.<sup>19</sup>, que relatou à análise de ampla casuística, o achado de "ativação" de células de Kupffer em 44 estimativas. Podemos concluir, valorizando o conjunto de nossas constatações, que o quadro relativo ao fígado, na toxoplasmose adquirida, forma linfoglandular, revelou-se por hiperplasia e hipertrofia de células de Kupffer, difusa ou caracteristicamente focal, aliada a infiltração portal de células mononucleares. Ao componente parenquimatoso, expresso por perturbações degenerativas e principalmente regenerativas, com necrose celular incomum, juntou-se presença de pigmento granular acastanhado, intracelular e desprovido de ferro. Encontramos o parasita ocasionalmente e cremos que fibrose portal e colapso do retículo não parecem componentes importantes. Por fim, frisamos a ausência de evidências aptas a justificar evolução para cirrose.

#### SUMMARY

#### Histological analysis of hepatic involvement in acquired lymphadenopathic toxoplasmosis

The Authors analysed the histological picture of liver biopsy material obtained from 42 patients with acquired lymphadenopathic toxoplasmosis. They chiefly noticed inflammatory

alterations whose characteristics were both hyperplasia and hipertrophy of Kupffer cells, either focal or diffuse, and portal mononuclear infiltration. The parasite was found in one case of a focal-type of lesion suggesting that this type of reaction depends upon the protozoan itself, whereas the diffuse type is a reactive one. The parenchyma abnormalities were mainly of a regenerative nature.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AMATO NETO, V. — Toxoplasmose: aspectos clínicos, diagnósticos, terapêuticos e profiláticos. *Rev. Paul. Med.* 77: 151-156, 1971.
2. AMATO NETO, V. — Toxoplasmose. In: Amato Neto, V. & Baldy, J. L. S. — *Doenças Transmissíveis*. São Paulo, Livraria Atheneu S/A, 1972.
3. AVERBACH, S.; FELIPPONE, N.; DIAZ, M.; GIMENEZ, A.; PANDOLFO, G. & RUSSO, R. — El polimorfismo clínico de la toxoplasmosis. *Prensa Med. Argent.* 55: 1630-1634, 1968.
4. AVERBACH, S.; YANOVSKY, J. & AVERBACH, B. — Epidemia familiar de hepatitis de probable etiología toxoplásmica. *Medicina (B. Aires)* 32: 15-22, 1972.
5. BEAUVAIS, P.; KOENIG, H.; ALEXANDROVICIUS, H.; DÖRR, R. & SOMOLO, P. — Les hépatites de la toxoplasmosis acquise. A propos de deux observations. *Pediatric* 29: 615-625, 1974.
6. BRYN, R.; HAEMERS, J. & BARBIER, F. — A patient with toxoplasmosis and chronic liver disease. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 118: 904-908, 1974.
7. BUDZILOVICH, G. N. — Acquired toxoplasmosis: a clinicopathologic study of a case. With special reference to the reticuloendothelial system. *Am. J. Clin. Path.* 35: 66-76, 1961.
8. CICERO, A. B.; VELASQUEZ, J. Z. & ESCAMILLA, R. M. — Toxoplasmosis hepatica. *Rev. Invest. Clin.* 24: 263-266, 1972.
9. DEBRAY, J. & BLANCHON, P. — Aspects cliniques et hématologiques de la toxoplasmosis acquise. *Prog. Med.* 93: 163-172, 1965.
10. ETCHEVERRY, R.; GUSMAN, C.; REGONESI, C.; KATALINIC, V.; MURANDA, M.; FAIGUENBAUM, J.; NEGhme, A. & THIERMANN, E. — Aspectos biológicos y clínicos de la toxoplasmosis humana con especial referencia a la forma ganglionar. *Rev. Med. Chil.* 87: 532-540, 1959.
11. FRENKEL, J. K. — Toxoplasmosis. In: MARCIAL-ROJAS, R. A. — *Pathology of Protozoal and Helminthic Diseases with Clinical Correlation*. Baltimore, Williams & Wilkins Co., 1971.

12. GASCARD, E. — La toxoplasmose acquise de l'adulte. *Marseille Med.* 105: 405-414, 1968.
13. GEYER, E. — Leberbeteiligung bei Halslymphdrüsentoxoplasmose. *Dtsch. Ges. Wes.* 20: 1424-1428, 1965.
14. GEYER, E. — Formen der erworbenen Abdominaltoxoplasmose. *Dtsch. Ges. Wes.* 21: 632-637, 1966.
15. HONGRE, J.-F.; DHONDT, J.-L.; FARRIAUX, J.-P.; FOVET-POINGT, O.; RAZEMON-PINTA, M.; BLANCKAERT, D. & WATTRE, P. — Les hépatites de la toxoplasmose acquise. *Ann. Pédiat.* 20: 365-372, 1976.
16. JANKU, J. — Pathogenesis and pathologic anatomy of coloboma of macula lutea in eye of normal dimensions, and in microphthalmic eye, with parasites in the retina. *Gas. Lek Cesk.* 62: 1021-1027, 1054-1059, 1081-1085, 1111-1115, 1138-1143, 1923.
17. KABELITZ, J. — Lebererkrankungen bei postnatal erworbener Toxoplasmose. *Wien. Klin. Wochenschr.* 74: 310-311, 1962.
18. KOUBA, K.; JÍRA, J. & ZÍTOVÁ, D. — Hepatic involvement in the course of acquired toxoplasmosis. *Acta Paediatr. Scand.* 60: 482-487, 1971.
19. KOUBA, K.; HOLÁ, Z. & HOLY, M. — Leberschäden bei Toxoplasmose. *Zschr. Inn. Med.* 28: 781-784, 1973.
20. LELONG, M.; BERNARD, J.; DESMONTS, G. & COOVREUR, J. — La toxoplasmose acquise (Étude de 227 observations). *Arch. Fr. Pédiatr.* 17: 281-331, 1960.
21. MENGHINI, G. — One-second needle biopsy of the liver. *Gastroenterology* 35: 190-199, 1958.
22. MENON, I. S. & SIMPSON, J. — Toxoplasmosis of liver and heart. *Br. J. Clin. Pract.* 20: 261-262, 1966.
23. NEUMANN, C. G.; HILTON, C. & BARREDA, A. — Acquired toxoplasmosis in a child. *Am. J. Dis. Child.* 100: 117-120, 1960.
24. OURTH, D. D. — An immunofluorescent test for *Toxoplasma gondii* in tissues. *Immunology* 20: 437-439, 1971.
25. PIGUET, H.; CHRISTOL, D.; BILSKI-PASQUIER, G. & BOUSSER, J. — La toxoplasmose ganglionnaire acquise de l'adulte. *Sem. Hôp. Paris* 12: 1251-1261, 1966.
26. PINKERTON, H. & HENDERSON, R. G. — Adult toxoplasmosis. A previously unrecognized disease entity simulating the typhus-spotted fever group. *JAMA* 116: 807-814, 1941.
27. REMINGTON, J. S.; JACOBS, L. & KAUFMAN, E. H. — Toxoplasmosis in the adult. *N. Engl. J. Med.* 262: 180-186, 1960.
28. RIFAAT, M. A.; WISHAHY, A. G.; SADEK, M. S. M.; EL KHALEK, K. A. A. & ATTIA, O. M. A. — A study of toxoplasmosis with hepatosplenomegaly and ascites in an egyptian child. *J. Egypt. Med. Assoc.* 47: 322-327, 1972.
29. SIIM, J. C. — Die erworbene Toxoplasmose. *Internist (Berlin)* 12: 312-318, 1971.
30. THEOLOGIDES, A. & KENNEDY, B. J. — Clinical manifestations of toxoplasmosis in the adult. *Arch. Intern. Med.* 117: 536-540, 1966.
31. VISCHER, T. L.; BERHEIM, C. & ENGELBRECHT, E. — Two cases of hepatitis due to *Toxoplasma gondii*. *Lancet* 2: 919-921, 1967.
32. VRIES, S. I. — Glandulaire toxoplasmose. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 105: 816-819, 1961.

Recebido para publicação em 1/8/1978.