

## HEPATITE EPIDÊMICA

### ESTUDO HISTOPATOLÓGICO — DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL COM AS OUTRAS HEPATITES (\*)

EVANDRO PIMENTA DE CAMPOS (\*\*)

#### INTRODUÇÃO

Entre nós, é recente o estudo da hepatite infecciosa epidêmica, conhecendo-se a respeito tão somente quatro trabalhos publicados, a saber: o primeiro, de MADUREIRA PARÁ (1952) sobre o surto de hepatite infecciosa em Uberaba (Minas Gerais); o segundo de FRAGA FILHO (1952), sobre hepatite por vírus; o terceiro, de MONTENEGRO e BRITO (1952), sobre a forma fatal da hepatite epidêmica e o quarto, estudo laboratorial de SEGAL e cols. (1955), no qual colaboramos com a parte referente à anatomia patológica.

A terminologia usada para a referida moléstia é variada, ocasionando, por vezes, confusões, condicionando divergências dos conceitos emitidos pelos vários autores. A icterícia catarral de Virchow, por êle assinalada em 1865, foi conseqüência do encontro de exsudato catarral obstruindo o duto biliar, permanecendo esta denominação durante muitos anos (e ainda até hoje) como causa da hepatite infecciosa de evolução benigna. Em 1922 EPPINGER refere à necrose hepatocelular difusa para esta entidade, baseado em necropsias de soldados falecidos por traumatismo qualquer. Posteriormente, vários outros autores, KLEMPERER, KILLIAN e HEYD (1926), GASKELL (1953) SHRUMPF (1932) BARBER e OSBORN (1939) fizeram a confirmação dos achados de Eppinger. Com o advento

---

(\*) Trabalho apresentado à 6.<sup>a</sup> Reunião Anual da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência, em Ribeirão Preto. Parte de trabalho laureado com o Prêmio Miguel Couto (1954) da Academia Nacional de Medicina.

(\*\*) Diretor da Diretoria de Patologia do Instituto Adolfo Lutz. Assistente da cátedra de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Prof. L. Cunha Motta).

de biopsias do fígado, iniciadas por ROHOLM e IVERSEN (1939) e prosseguidas por DIBBLE, MAC MICHAEL e SHERLOCK (1943), pôde-se ter idéia mais nítida dêste comprometimento hepático inclusive sôbre sua evolução, podendo-se mesmo avaliar a regeneração nodular [negada atualmente por MAFFEI (1953) na cirrose de Laennec] e as alterações fibrosas da cirrose inicial.

A importância da hepatite infecciosa como moléstia epidêmica se fêz sentir, principalmente, durante a segunda grande guerra. Já em 1918, durante a primeira conflagração mundial, Lindstedt usou a expressão "hepatite epidêmica" em substituição à primitiva icterícia catarral em sua manifestação epidêmica. Em 1912, Cockayne faz referência a um agente específico desconhecido como causador da moléstia, afecção esta própria das aglomerações, o que estaria a demonstrar seu caráter epidêmico. Os exércitos, principalmente durante as campanhas e em tempo de paz, os colegiais e os internados em hospitais apresentam a hepatite infecciosa sob forma epidêmica. Devemos, aqui, distinguir esta primeira entidade nosológica de uma segunda variedade, de ocorrência acidental, que é a transmitida através da pele por seringa contaminada com sangue humano ou por sôro, ou mesmo, pela vacinação, como a da febre amarela. Tal é a hepatite por sôro homólogo, cujo vírus e sua analogia com o da hepatite epidêmica não vamos aqui discutir, apenas referindo que, apesar do período de incubação ser bastante diverso, as duas moléstias têm evolução clínica semelhante e as alterações anátomo-patológicas são idênticas nos dois casos.

Devemos assinalar a chamada forma anictérica, aliás muito comum entre nós, cujo diagnóstico é retrospectivo, factível pelo encontro de cirrose tóxica provávelmente originária de hepatite.

Nos casos benignos, em cerca de 98%, a restauração hepática é completa. Nos casos graves, a cirrose tóxica (cicatrização pós-necrótica dos clínicos) é a evolução natural. Nas formas fatais, fulminantes, o fígado se apresenta grandemente alterado e não pode mais se recompor em suas estruturas primitivas, não havendo tempo para a transformação cirrótica. Em todos êsses casos as provas funcionais do fígado estão sempre alteradas e sua normalização, mesmo nos casos aparentemente curados, é bastante tardia. Na forma fatal, encontramos um primeiro grupo fulminante, sobrevivendo a morte dentro das três primeiras semanas e um segundo, de evolução subaguda, em que o óbito ocorre depois dêste prazo (Lucke e Mallory — 1946).

## MATERIAL DE ESTUDO

O material usado em nossos estudos foi obtido: a) de necropsias de pacientes falecidos no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo; b) no Hospital de Isolamento "Emílio Ribas"; c) no domicílio (verificação de óbitos); d) de fragmentos das viscerotomias feitas pelo Serviço de Febre Amarela. Ainda se incluem nesta relação: o material proveniente do Asilo de Cocais (Casa Branca), dos casos de 1954 — surto de hepatite — possivelmente por sôro homólogo; e o material recolhido nas necropsias realizadas pelo autor, durante a epidemia de febre amarela silvestre em Presidente Prudente (1953).

## CONSIDERAÇÕES GERAIS

O diagnóstico etiológico clínico exato da moléstia oferece certas dificuldades, sendo de grande valor a anamnese do doente e seus hábitos. Uma hepatite aguda pode ser a manifestação de dezenas de agentes, sejam infecciosos ou tóxicos ou, ainda, de outras causas. Os agentes infecciosos mais importantes são os vírus, distinguindo-se o da hepatite epidêmica e esporádica do sôro homólogo, o da febre ganglionar, o da febre amarela e o da pneumonia atípica. Em segundo lugar aparece, como agente infeccioso, a leptospira, distinguindo-se a *Leptospira ictero-haemorrhagiae* da moléstia de Weil, a *L. canicola* e outras. Em terceiro lugar, as bactérias, distinguindo-se as da pneumonia lobar, das estreptococias, da brucelose, das salmoneloses, dos grupos tífico e disentérico. Em quarto lugar aparecem os protozoários, salientando-se os agentes da malária, da amebíase e da leishmaniose visceral. Entre os fungos, os agentes da histoplomose e da blastomicose. Clínicamente, e pela anatomia patológica, podemos, até certo ponto, determinar o agente etiológico.

Dentre os agentes tóxicos, dois grupos podem ocasionar a hepatite aguda. O primeiro grupo, constituído pelos venenos endógenos da eclampsia, da uremia, do hipertireoidismo e da acidose. O segundo, constituído pelos tóxicos exógenos, como atofã, ácido tânico e trinitrotolueno, arsênico, fósforo, clorofórmio, tetracloreto de carbono, antimônio e sulfas. As toxinas alimentares, como o veneno de cogumelo (manita falóide) e o veneno de certas serpentes, completam o quadro dos agentes patogênicos conhecidos.

O terceiro grupo é ocupado pelos agentes desconhecidos de certas colangiopatias, como no caso da colangiólite cujos surtos iniciais

se manifestam como hepatite aguda e condicionam, com os repetidos ataques, uma cirrose colangioliática, de origem hematogênica.

Finalmente, o quarto grupo é ainda mal estudado e pouco conhecido: o grupo das hepatites alérgicas.

## ANATOMIA PATOLÓGICA

Iniciaremos estabelecendo o fundamento de que não há relação exata entre o tempo de doença dos pacientes e as lesões por eles apresentadas, constatadas durante a necropsia. Firmado este conceito, compreenderemos, então, a aparente dissociação do tempo de doença e a destruição hepática. Dentro de um quadro clínico rápido, os primeiros sintomas, ao próprio enfêrmo, podem passar despercebidos. Este fato foi primeiramente assinalado por Lucké e Mallory em 1946. Iguualmente, como êstes, consideramos que a lesão da célula nobre do fígado é muito mais precoce que os primeiros sintomas clínicos subjetivos ou objetivos. Por outro lado, sintomas relativamente antigos nos dão a impressão de não se correlacionarem com as formas fatais da hepatite infecciosa.

Os casos por nós estudados, em conjunto, podem ser divididos em dois grupos, cujas lesões — muito semelhantes em cada grupo — revelam poucas diferenças, sendo comum a maioria das alterações encontradas. A lesão tem predileção pelas células do centro e da zona intermediária do lóbulo hepático, consoante já verificado por Lucké (1944) e Lucké e Mallory (1946). A poupança das camadas mais periféricas é relativa, porquanto, em alguns casos, elas são também atingidas impiedosamente. Este fato estaria ligado à lesão primordial do endotélio capilar, componente do lóbulo, cuja lesão inicial estaria preferentemente na zona médio-central dêste lóbulo. As alterações microscópicas encontradas fazem-se notar tanto para o lado dos hepatócitos como no mesênquima ativo, tanto sôbre a vascularização como sôbre a drenagem biliar intra-hepática. O arcabouço reticular sofre pequenas alterações, assim como o conjuntivo portal.

A destruição hepática é intensa, desarranjando a lobulação, tornando o lóbulo hepático com seus limites poucos nítidos, redundando num apagamento microscópico ao exame com a lupa. Esta destruição celular é constatada na totalidade ou quase totalidade dos lóbulos hepáticos. Algumas células são poupadas e permanecem dispersas pelos lóbulos, ocupando preferentemente sua periferia. Nestas condições, notamos então processos degenerativos, em maior ou

menor grau, sobressaindo entre êles, a degeneração gordurosa, que se manifesta sob a forma de pequenos vacúolos nas preparações coradas pela hematoxilina-eosina. Sua identificação específica é feita com os corantes usuais da gordura, isto é, pelo Sudan III e Escarlata R ou pelo ácido ósmico. É necessário, então, após fixação pelo formol, do fragmento de fígado, o endurecimento pelo gás carbônico (congelamento), a fim de ser cortado e tratado por êstes corantes. A degeneração hidrópica da célula também é notada, confundindo-se com a esteatose de pequenas gotículas, quando coradas pela hematoxilina-eosina. Algumas células dão a impressão de tumefeitas quando a hidropisia citoplasmática se faz em sentido mais amplo. Êste fato já foi assinalado por Voegt em 1952, ao estudar a "hepatite contagiosa". A retenção de pigmento biliar intracelular é freqüente, confirmando os achados de MONTENEGRO e BRITO (1952) em nosso meio. Esta alteração é encontrada em vários processos hepáticos, principalmente nas síndromes obstrutivas que dificultam o escoamento biliar. A degeneração eosinófila parcial do citoplasma, sob forma de granulações é encontrada em alguns casos, diferindo fundamentalmente da necrose hialina da hepatite da febre amarela, de que voltaremos a falar quando analisarmos o diagnóstico diferencial com esta virose. Todavia, são encontrados corpúsculos hialinos nas áreas necrosadas, nada mais que manifestações pregressas de hepatócitos sem vitalidade. A pigmentação lipofucsina, assinalada por vários autores, como Lucké, Voegt e outros, até certo ponto se confunde com o pigmento biliar, sendo êste mais verde-escuro e aquêle, de tonalidade pardacenta; êstes coram-se pelos corantes de gordura e parecem tratar-se de pigmento relacionado com ácidos graxos, se bem que sua origem melânica seja aceita por muitos (Hueck).

A presença de mitoses é rara e a regeneração celular, ausente, na forma aguda. A inchação turva parece existir, mas, dada a intensa destruição e a falta de corante específico, nossa conclusão é feita sob reserva. A presença da célula em aranha, descrita por Madureira Pará (1954), como patognomônica da hepatite infecciosa, foi por nós encontrada de maneira convincente, porém, temos a impressão de células hepáticas com esteatose micro-goticular, nada se podendo afirmar sobre sua especificidade.

Na periferia do lóbulo, importantes e intensas alterações aparecem. A proliferação de ductos biliares neoformados é constante, variando de intensidade e chegando, por vêzes, a ampliar os espaços de Kierman. Êsses canaliculos aparecem muito precocemente.

Com poucos dias de moléstia já se mostram, bem formados e ramificados. Em 24 horas de doença clínica, tais canaliculos mostram proliferações. Estudos experimentais evidenciam sua formação em poucas horas. Esses ductos neoformados aparecem, às vèzes, sob forma de cordões celulares, sólidos, sem luz, alongados, quando seccionados longitudinalmente, e de forma irregularmente circular, quando a secção é transversa. O afastamento excêntrico destas células daria lugar à formação da luz. Outras vèzes se ramificam simulando brotamentos que tendem a reunir pelas extremidades, formando uma luz. Nestes casos, engloba o material necrótico com células inflamatórias e nos parece facilitar a limpeza do campo para fora do fígado, através da luz desses ductos biliares neoformados. Nestas condições, sua função seria não somente de restabelecer o fluxo biliar, como também, tomar parte ativa com os histiócitos, na reparação tissular, cabendo-lhes, apenas, o papel de drenagem. Seria êste fato, até certo ponto, semelhante ao observado na pneumonia reumática, na qual as massas de fibrina intra-alveolar dos detritos da inflamação são englobadas para as células de caráter macrofágico e sincicial. As células dos condutos neoformados são claras, de núcleo bem corado e pequeno, às vèzes vesiculoso e podem ser confundidas, em certas condições, com células hepáticas agrupadas, em regeneração. Sua origem, segundo Mallory, só se faz à custa dos remanescentes ductos biliares. Entretanto, a presença de ductos em pleno lóbulo hepático destruído, distantes, pois, dos espaços porta-biliares, com células muito semelhantes aos hepatócitos jovens, nos induzem a aceitar sua dupla origem: à custa das células remanescentes dos ductos biliares antigos e a expensas de célula hepática poupada. Por outro lado, as células hepáticas também seriam oriundas de ductos, quando a destruição fôsse intensa. Os cordões proliferados na periferia e a veia centro-lobular, ainda que lesada, são pontos de referência para delimitação do lóbulo que se encontra apagado.

Os capilares sinusóides oferecem, ao exame microscópico, aspectos diferentes: às vèzes dilatados e cheios de hemácias, acompanhados ou não de células inflamatórias, outras vèzes com seu endotélio alterado, descontínuo e, nessas condições, as células endoteliais se apresentam entumescidas, salientes na luz, às vèzes presas, apenas, por um pedículo, outras vèzes já libertadas. A interrupção do capilar por destruição da parede é observada em alguns casos, assim como o estreitamento da luz, conseqüente à inchação endotelial. A destruição das células hepáticas ocasionaria a falta de

apoio aos capilares, que, em tais condições, teriam sua estrutura alterada, dando lugar ao extravasamento de hemácias, como observamos em muitos campos. Todavia, em zonas em que a destruição celular é intensa, notamos, freqüentemente, ausência completa de hemácias. Talvez as poucas horas de lesão ainda não permitiram afluência de hemácias a essas áreas anteriormente isquêmicas. Essas lesões estariam correlacionadas à permeabilidade capilar e esta, uma vez alterada, permitiria a passagem às toxinas que, primariamente, lesariam a própria parede capilar e logo mais as células hepáticas. Como conseqüências, teríamos uma embebição serosa do fígado e, sucessivamente, a extensa lesão observada no parênquima. Este fato levou Eppinger (1952) a denominar a icterícia catarral, icterícia parenquimatosa ou simplesmente hepatite, mais tarde generalizada esta denominação como hepatite aguda. Os espaços de Disse, visíveis, sob colorações especiais, estão aumentados, encharcados, segundo o próprio Eppinger. Certas manifestações clínicas de outras moléstias, em que apenas a icterícia é objetivada, podem ser a exteriorização dêste "glaucoma hepático". A hematoxilina-fosfotúngstica, quando empregada, mostra os espaços de Disse grandemente dilatados e tensos.

O infiltrado inflamatório está presente em todos os casos. Intensidade e qualidade sofrem pequenas variações. Predominam nos espaços porta-biliares elementos linfocitários e plasmocitários, sendo raros os neutrófilos, por vêzes ausentes, acontecendo o mesmo com os eosinófilos.

As células histiocitárias, sempre em regular número, apresentam ou não substância fagocitada. Este infiltrado se propaga nos limites interlobulares e juntando-se à necrose, dá, macroscopicamente, um aspecto de noz-moscada ao fígado, quando examinado na superfície de corte, idêntico ao que se nota na congestão passiva crônica. Os elementos histiocitários têm grande valor e estão sempre presentes nas infecções por vírus, como na pneumonia atípica e na gripe. Esses elementos, às vêzes, são bem numerosos e predominam no campo microscópico. Não se encontram inclusões ou aglomerados que possam representar vírus, semelhantes às inclusões da febre amarela experimental do macaco *rhesus* (Torres, 1928), da febre amarela experimental do cobaio e em outras viroses.

A maior presença de neutrófilos, em raros casos, em vez de nos orientar para uma forma subaguda, como querem vários autores, dá a impressão da associação de pequena quantidade de germe secun-

dário, da série piogênica, proveniente de qualquer ponto do organismo. A própria vesícula biliar, apresenta, em alguns casos, êsse infiltrado neutrófilo. A teoria de MILIAN (1929) explicaria êstes afluxos locais com queda da imunidade local. O infiltrado inflamatório encontrado nos espaços porta-biliares aparecem, também, no interior do lóbulo hepático lesado. Apresenta-se, porém, em menor número e qualitativamente muito se assemelha a êle. Em alguns casos, predominam os histiócitos. Êsses elementos encontram-se espalhados, livres ou na luz dos capilares endoteliais dilatados ou destruídos.

*Lesões das artérias e das veias* — Tanto as veias centro-lobulares, como as dos espaços de Kiernan mostram processos intensos que chamamos de flebite aguda, enquanto outros, como Lucké, denominam endoflebite. Realmente, a lesão inflamatória compromete tôdas as túnicas do vaso e não sòmente a endoveia. Notamos então uma dissociação edematosa acentuada das várias túnicas, mais pronunciada na veia centro-lobular, que se apresenta espessa e se torna muito mal corada, confundindo seus limites com o restante tecido hepático, também alterado. Elementos parvicelulares, infiltram esta parede, aparecendo linfócitos, neutrófilos e eosinófilos. Em sua periferia, sem limite preciso, um manguito inflamatório idêntico, pode estar presente. O endotélio está tumefeito, alto, às vêzes descamado e, na luz venosa, podemos encontrar neutrófilos, linfócitos e histiócitos. Outras células poderão estar presentes. As artérias de pequeno calibre, dos espaços porta-biliares, mostram lesões bem evidentes: de luz diminuída, vazia, com endotélio tumefeito, de paredes espessadas e levemente ou fortemente eosinófilas, simulando, nesses casos, hialinização da média. Em determinados pontos, um ou vários vacúolos, nesta camada, tornam o vaso excêntrico em relação ao seu lume. Células inflamatórias não aparecem em sua parede. É arterite do tipo seroso que, desaparecida a causa, terá cura completa.

O exame do retículo do fígado, feito em lâminas impregnadas pelo carbonato de prata (método de Perdrau), não revela alterações evidentes. Apresenta-se conservado com discretos espessamentos e, raramente, aproximação da trama em um ou outro ponto. O tecido conjuntivo, corado pelo Van Gieson, mostrou-se inteiramente inalterado.

Comparando casos de indivíduos falecidos depois de 10 dias de doença, com os falecidos antes dêsse prazo, encontramos o seguinte:



identidade de alterações no que diz respeito às necroses celulares, notando-se, todavia, áreas com agrupamentos celulares remanescentes em início de regeneração. Essas células, sem relação com a veia centro-lobular, encontram-se agrupadas ou desordenadas; são grandes, com citoplasma abundante e claro, bi ou multinucleadas. Pelo método de Perdrau, em sua periferia há retículo com as malhas já pouco aproximadas, levemente colabado, denunciando compressão pelas células em crescimento. Essas mesmas células podem apresentar ainda pigmento biliar, esteatose e lipofuscina. Trombos biliares são freqüentes.

No infiltrado inflamatório ressalta a predominância de histócitos com grânulos fagocitados. Quanto aos neutrófilos, seu afluxo é quase idêntico. No centro dos lóbulos ou irregularmente esparsas, notam-se, em numerosas áreas, hemácias livres. É mais intensa a proliferação de canalículos biliares neoformados e o conjuntivo começa a se estender. Esse quadro muito se assemelha à atrofia amarela subaguda.

A cura dêstes processos levaria o fígado à cicatrização pós-necrótica, evolução comum dos vários tipos de necrose hepática.

#### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ANATOMO-PATOLÓGICO

Numerosas doenças graves existem que, lesando o fígado, têm na icterícia a sua manifestação clínica principal. É necessário ser esclarecido seu provável agente etiológico. O exame *post-mortem* nem sempre é possível durante certas epidemias em regiões desprovidas de recursos. Durante a vida do doente, a biopsia, por punção do fígado, orienta o diagnóstico, facilitando a cura ou orientando medidas profiláticas. A biopsia do fígado por punção, hoje tão em voga, fornece elementos de grande valia, podendo-se acompanhar os vários estádios evolutivos de determinado comprometimento hepático. Nos casos fatais, havendo dificuldade para a necropsia, a viscerotomia, intensamente difundida por F. L. Soper no Brasil durante os surtos de febre amarela, permite obter fragmento suficiente do fígado para diagnóstico. A viscerotomia deve ser praticada em todos os indivíduos falecidos de moléstia mal definida, icterígena, com menos de 20 a 30 dias de evolução. Deve ser feita poucas horas após a morte e o fragmento colocado imediatamente em formol a 10% ou fixador de Zenker. As alterações hepáticas e ne-

cróticas que podem ser esclarecidas pela biopsia, a viscerotomia ou a necropsia, são:

- 1) Hepatite aguda, forma benigna (icterícia catarral de Virchow).
- 2) Atrofia amarela aguda e subaguda.
- 3) Cirrose tóxica (cicatrização pós-necrótica) reagudizada.
- 4) Febre amarela.
- 5) Moléstia de Weil.
- 6) Necrose do fígado cardíaco.
- 7) Intoxicação por tetracloreto de carbono e clorofórmio.
- 8) Intoxicação pelos arsenicais.
- 9) Necroses por tóxicos diversos.
- 10) Necroses focais: febre tifóide.
- 11) Necrose hemorrágica da eclampsia.

1) *Hepatite aguda, forma benigna* — Nesta forma, a punção hepática fornece um delgado cordão cujos caracteres macroscópicos não são elucidativos. Microscòpicamente, notamos apenas focos isolados de necrose pouco intensa das células hepáticas, comprometendo apenas alguns pontos do órgão.

Nestes focos, podemos encontrar neutrófilos, histiócitos raros. Não há proliferação de canaliculos biliares e os espaços porta-biliares com discretíssimo ou nulo infiltrado parvicelular. Este quadro muito se assemelha à chamada atrofia amarela aguda em miniatura, descrita por Eppinger (1947). Estudo detalhado dessa forma benigna deveria ser feito à parte, necessitando material em grande quantidade.

2) *Atrofia amarela aguda e subaguda* — Macroscòpicamente, o fígado, na atrofia amarela aguda, diminui de volume; torna-se mole e frouxo. Em virtude da destruição do parênquima hepático, a cápsula se enrugua. A còr é amarelada e a superfície de corte apresenta áreas ou estrias amareladas que correspondem a esteatose das células degeneradas. A distribuição dos focos e sua intensidade influirão sôbre as futuras alterações cicatriciais do órgão, que evolverá para a chamada cirrose tóxica ou cicatrização pós-necrótica. Esta mesma evolução pode ter a hepatite infecciosa por vírus, quan-

do curada. Na forma da atrofia amarela subaguda, também, caracteres semelhantes apresenta com a hepatite fatal a forma subaguda, isto é, nas hepatites cujo falecimento se deu após 20 dias da doença. O órgão, após 2 ou 3 semanas de moléstia, apresenta-se pequeno, flácido, de coloração amarela mais escura que na forma aguda e a superfície de corte é amarelo-acinzentado ou esverdeado se a retenção biliar fôr intensa, principalmente após a fixação pelo formol. A lobulação parcialmente conservada ou apagada, com áreas e estriações avermelhadas e focos de hiper-regeneração de tonalidade amarelada.

Microscòpicamente, na forma aguda, encontramos destruição difusa e maciça das células hepáticas, em vários estádios degenerativos, porém ausente o grande infiltrado inflamatório, principalmente as células histiocitárias. Ao exame microscópico, na parte que corresponde às áreas claras, o tecido hepático conserva-se com células claras, às vèzes bi e multinucleadas e com citoplasma abundante. A trabeculização é pouco uniforme, com ou sem a veia centrolobular. Este quadro se observa no 2.<sup>o</sup> grupo da hepatite fatal, quando a morte acomete o indivíduo doente há mais de três semanas. Poucas são as células inflamatórias presentes, notando-se a limpeza de campo feita pela proliferação das células de Kupfer, principalmente. O sangue já afluiu intensamente para as zonas onde houve necrose, porém, os capilares se conservam. Proliferaram os endotélios capilares e os ductos biliares. O retículo mostra-se parcialmente colabado em volta dos nódulos conservados. Envolvendo o processo para a cura, instala-se, também, a cirrose tóxica com extensas áreas de fibrose e desaparecimento das células hepáticas, aparecendo pequenos pseudolóbulos formados e aprisionados em seu interior. Outros pseudolóbulos, mais exuberantes, permanecem vizinhos a essas áreas de fibrose.

Macroscòpicamente instalada a cirrose tóxica, o órgão fica muito diminuído de volume, duro, acinzentado e lobulado, com lóbulos grandes ou pequenos e áreas deprimidas, planas, que correspondem à cicatriz fibrosa, senso genérico, isentas de tecido hepático. O infiltrado inflamatório nos espaços porta é do tipo crônico e variável em quantidade. O retículo colabado predomina nas áreas de cicatrizes e está em mistura com o tecido fibroso, escasso, nestas regiões. Surtos recidivantes podem, então, se instalar dentro do quadro da cicatrização pós-necrótica acima analisado e os pseudolóbulos, mostram as células hepáticas necrosadas da mesma maneira do que na atrofia aguda. Nestes, o retículo conserva-se nessas áreas de necro-

se demonstrando ser o agente elemento epiteliolítico e não desmolítico. Na cirrose de Laennec, diga-se de passagem, o agente lesa lentamente tanto o parênquima como o retículo. Deve-se assinalar que em numerosos casos, catalogados como cirrose de Laennec, apesar das granulações dos pseudolóbulos serem pequenas, cêrca de 2 mm, o estudo cuidadoso mostra tratar-se de cirrose tóxica, pois a veia centrolobular está presente em vários pseudolóbulos e a fibrose macroscópica é representada pelo retículo colabado em sua maior parte. Podemos, também, assinalar que nestes últimos anos, as necropsias que apresentam cirrose do tipo de Laennec são raras. Esta impressão é, também, compartilhada pelos autores alemães.

3) *Cirrose tóxica reagudizada* — Há numerosos casos em que o comprometimento hepático se processa sem manifestação icterica, ou, então, o paciente não refere passado sôbre moléstia icterica da qual possa ter sido acometido. Esses casos evoluem bem e conduzem à cirrose tóxica, que passa despercebida em virtude do pequeno comprometimento hepático. Num determinado período se processa novo surto de necrose da célula hepática, vindo, então, o paciente a falecer, em virtude da necrose extensa. Nesses casos a viscerotomia ou a necropsia mostram quadro de cirrose tóxica com caracteres bem definidos, isto é, formação de pseudolóbulos, proliferação de canaliculos biliares e infiltrado celular do tipo crônico, áreas de colapso de retículo e as células dos pseudolóbulos apresentam necrose atual.

Corado pelo Weigert Van Gieson, nota-se proliferação pequena do tecido conjuntivo e pelo método de Perdrau vê-se o retículo colabado em áreas livres de tecido hepático. Os colangiolos alterados e os espaços de Disse se apresentam, em muitos casos, ampliados, denotando perturbação da circulação biliar, do mesmo modo que no chamado “glaucoma hepático”.

4) *Febre amarela* — O fígado macroscópicamente se apresenta pouco diminuído de volume, às vêzes conservado o seu pêso. Consistência diminuída, cápsula não retraída e, colocado na mesa, mantém a forma. Várias sufusões hemorrágicas são encontradas em localização subcapsular. A superfície de corte apresenta-se amarelada, notando-se esta mesma coloração na superfície externa. A lobulação é conservada, com estrias amarelas e áreas de tonalidade amarelada mais intensa. Após fixação, essas estrias se apresentam sob forma de fino rendilhado esverdeado. O exame microscópico mostra alterações que podemos agrupar da seguinte maneira:

- 1) Necrose médio-zonal intensa com:
  - a) grande número de corpúsculos de Councilmann-Rocha Lima;
  - b) restos celulares e raras células conservadas;
  - c) discreto infiltrado inflamatório de linfócitos, raros neutrófilos e células histiocitárias;
  - d) pigmento biliar libertado;
  - e) congestão capilar.
  
- 2) Conservação das células dos espaços porta-biliares e das células junto à veia centro-lobular com:
  - a) esteatose degenerativa;
  - b) necrose eosinófila (necrose salpicada);
  - c) pigmento biliar intracelular;
  - d) congestão capilar.
  
- 3) Infiltrado dos espaços porta-biliares com:
  - a) linfócitos predominantemente;
  - b) raríssimos neutrófilos.

A necrose eosinófila é caracterizada pela presença dos corpúsculos de Councilmann-Rocha Lima, que, pelo método de hematoxilina-eosina, se apresentam como formações arredondadas do tamanho de monócito, apresentando no seu interior pequeno núcleo basófilo, esmaecido, correspondente à picnose nuclear. Este corpúsculo é visto mais na porção médio-zonal, porém o seu encontro na zona das células conservadas (necrose salpicada) é de grande valor no diagnóstico, conforme acentua Montenegro.

5) *Moléstia de Weil* — Na espiroquetose íctero-hemorrágica, o fígado se apresenta bastante aumentado de volume, consistência conservada ou ligeiramente aumentada, cápsula tensa, superfície externa de tonalidade vermelho-pálido. A superfície de corte apresenta lobulação conservada. Após fixação, nota-se tonalidade esverdeada difusa. O exame microscópico mostra células libertadas de seu arranjo trabecular, encontrando-se soltas e aumentadas de volume no lóbulo hepático, que se apresenta conservado e com a veia centro-lobular no seu interior. Discreta esteatose degenerativa é notada. Chama a atenção o regular número de figuras de mitose. O desarranjo trabecular faz com que os canalículos biliares tenham perturbada a sua função drenadora de bile. A sua neoformação não

é encontrada e o infiltrado inflamatório muito escasso ou completamente ausente. Não se notam necroses eosinófilas nem proliferação histiocitária. O retículo e o tecido conjuntivo apresentam-se conservados, porém, os espaços de Disse se mostram ampliados quando os examinamos com o preparado corado pela hematoxilina fosfotúngstica. Aliás, esta alteração é encontrada em várias outras manifestações hepáticas icterígenas.

6) *Necrose do fígado cardíaco* — Nas insuficiências cardíacas descompensadas, quando a estase hepática se faz notar de maneira evidente, o fígado apresenta-se bastante aumentado de volume, cápsula tensa, coloração vermelho-escuro, com estrias vermelho-negro. A superfície de corte mostra lobulação conservada e estrias vermelho-negro alternada com áreas acinzentadas, dando ao quadro geral um aspecto semelhante à noz-moscada. Macroscopicamente a necrose não é perceptível. Microscopicamente, notamos lobulação conservada e congestão intensa dos capilares sinusóides, principalmente a parte central do lóbulo, onde as traves hepáticas se encontram atrofiadas e comprimidas. Nesta área, em condições anóxicas, a célula hepática entra em necrose e sua manifestação clínica consiste em discreta icterícia, que os clínicos atribuem, também, aos enfartes hemorrágicos dos pulmões. Dois casos por nós autopsiados, com leve icterícia, não mostravam os enfartes pulmonares referidos, confirmando, assim, ser a alteração hepática frequentemente responsável pela exteriorização icterica do cardíaco.

7) *Intoxicação por tetracloreto de carbono e clorofórmio* — Em várias necropsias que efetuamos, principalmente de crianças medicadas com vermífugo à base de tetracloreto de carbono, observam-se alterações hepáticas especiais. Por engano ou ignorância, o purgativo administrado, nesses casos, era quase sempre oleoso, facilitando sobremaneira a absorção do tóxico pela via intestinal. Nem sempre a história pregressa é esclarecedora. O fígado, macroscopicamente, revela pouca alteração e, microscopicamente, necrose centrolobular em grau variável. Quando intensa, macroscopicamente, essa necrose pode ser suspeitada.

Acompanha a necrose, a degeneração gordurosa, mais intensa no centro do lóbulo. A veia centrolobular apresenta-se aumentada e em sua volta podemos encontrar infiltrado inflamatório do tipo leucocitário. As células hepáticas apresentam, também, além da necrose, pigmento biliar retido nesta área. Nunca se notam corpúsculos eosinófilos. O Serviço Federal de Febre Amarela, em 1932, recebeu fragmentos, obtidos por viscerotomia, de casos suspeitos de febre

amarela no Equador. O diagnóstico de necrose centro-lobular do tipo provocado pelo tetracloreto de carbono, feito por aquêlê Serviço, afastou a suspeita de febre amarela e esclareceu o agente etiológico. Idêntica alteração é notada com o clorofórmio quando age como tóxico.

8) *Intoxicação pelos arsenicais* — Hoje mais raras, em virtude da introdução de novos medicamentos, deve ser levada em conta não só para efeito de exame em biopsias, viscerotomias, como durante as necropsias. Macroscopicamente, o fígado aumenta, apresentando-se com os caracteres de esteatose generalizada. A estrutura lobular se apresenta conservada, confirmando-se, microscopicamente, esta normalidade. Não se notam necroses do tipo eosinófilo e as gotículas de gordura se apresentam sob forma de pequenos vacúolos nos hepatócitos. Não há infiltrado inflamatório nem proliferação de canálculos biliares. A necrose celular é rara.

9) *Necroses por tóxicos diversos* — O fósforo produz necrose comprometendo a periferia do lóbulo, predominando, porém, extenso processo de esteatose. Não há infiltrado inflamatório nem proliferação de canálculos. Posto que outrora relativamente comum, em virtude da composição antiga dos palitos de fósforo, é hoje, felizmente, muito rara. Todavia devemos levar em conta esta eventualidade, tendo em mente os inseticidas fosforados. Os fogos de artifício não raro produzem necrose hepática, acidentalmente, pela ingestão inadvertida, por crianças. O antimônio, como medicamento, pode provocar necroses extensas, comprometendo as células próximas aos espaços de Kiernam. O exame com aumento fraco nos dá a impressão de carta geográfica.

10) *Necroses focais* — Exemplo frisante é o caso da febre tifoide em que o fígado se apresenta bastante aumentado de volume, de consistência aumentada, cápsula tensa, bordos arredondados. Ao corte se nota diminuição do brilho, lobulação conservada e o exame microscópico mostra a presença de necroses focais, sem localização certa dentro do lóbulo, constituindo um aglomerado de células inflamatórias pequenas, entre as quais aparecem as células de Rindfleish. A necrose hepática é ocasionada pelo efeito tóxico, pela isquemia, pela compressão do nódulo tífico. A poliomielite e a tularemia ocasionam também necroses focais.

11) *Necrose hemorrágica da eclampsia* — Macroscopicamente o fígado se apresenta aumentado de volume, notando-se áreas sub-capsulares de hemorragia, isoladas e confluentes, atingindo gran-

des tamanhos. A superfície de corte mostra essas áreas sem localização preferencial. O exame microscópico demonstra edema do tecido hepático com necrose das células e hemorragia. Essa necrose é mais freqüente na zona periférica do lóbulo. Trombos nos pequenos ramos da veia são encontrados.

Essas diferentes alterações verificadas para o lado do fígado, lesando conseqüentemente a célula hepática, repercutem na função hepática de maneira semelhante, condicionando importantes alterações bioquímicas no sangue e na urina. A bilirrubina direta, imediata, apresenta valores médios de 6,0 a 14,0 mg/100 ml. A total, de 19 a 39. A bilirrubina direta, imediata, varia de 33 a 38 mg/100 ml. Na urina a bilirrubina é sempre positiva e o urobilinogênio em geral, negativo.

As dosagens das proteínas mostram valores sempre abaixo do normal e as globulinas estão sempre muito elevadas. Das provas de função hepática, a reação de Takata-Ara é sempre positiva. A reação de formol-gel, em geral positiva, podendo ser negativa. A reação de Weltmann apresenta coagulação acima do tubo 6. A reação de Hanger, em geral fortemente positiva. A reação de turvação do timol, positiva ou fortemente positiva. A dosagem da uréia no sangue é normal. O colesterol no sangue se apresenta diminuído, em torno de 100 mg/100 ml. A taxa de glicose no sangue está diminuída. A reserva alcalina se apresenta bastante diminuída e o sódio, em geral, aumentado, ao passo que o potássio sofre variações, em geral, para menos. A fosfatase alcalina está aumentada e a amilase, normal.

O hemograma não mostra alterações para o lado dos glóbulos vermelhos, da hemoglobina e do valor globular. Na série branca, em geral leucocitose, neutrofilia com desvio à esquerda. Os eosinófilos desaparecem e os neutrófilos sempre mostram granulações tóxicas. A hemossedimentação se apresenta diminuída.

As alterações mais importantes observadas ao exame de urina, são a presença de pequena quantidade de proteínas, de 0,3 a 0,6g/l, substâncias redutoras negativas e sedimento com hemácias e leucócitos em número discreto, ao lado de células epiteliais. Em geral negativa a pesquisa de leucina e tirosina.

O líquido cefalorraquiano é, em geral, normal, podendo apresentar-se xantocrômico.

No estudo dos sinais clínicos da hepatite infecciosa, existe uma fase pré-ictérica, que se inicia com os primeiros sintomas, até apare-



cer a icterícia ; varia de 1 a 8 dias, em geral, 3 a 4 dias. A segunda fase, intermediária, se caracteriza pela presença da icterícia e tem duração variável, conforme a evolução do caso. Nos casos graves, ela é curta, pois sobrevém a terceira fase, a final, que se inicia com os fenômenos nervosos e psíquicos, instalando-se o coma hepático.

A temperatura aumenta na fase pré-ictérica, normaliza-se ou se mantém pouco elevada na ictérica e na fase final há grande elevação térmica. O pulso é bradicárdico nos casos benignos e taquicárdico, nos graves. A pressão arterial diminui. Há edema e ascite discreta em vários casos. A dor moderada no hipocôndrio direito é constante, havendo aumento pouco acentuado do fígado no início da moléstia e redução na fase pós-ictérica. Baço aumentado de volume, de consistência diminuída. Os fenômenos nervosos são freqüentes na forma grave, notando-se agitação, sonolência, obnubilção, abolição do reflexo córneo-palpebral, anisocoria e no final, estado comatoso.

Os sintomas apresentados pelo doente são anorexia, náuseas e vômitos, podendo aparecer diarréia ou prisão de ventre. Dores abdominais, às vezes, na fossa ilíaca direita. Esses sintomas e mais a presença de febre, podem simular apendicite aguda, não sendo raros os casos operados com aparecimento de icterícia no pós-operatório.

### RESUMO

O autor tece inicialmente considerações gerais sôbre a hepatite, apresenta a classificação das várias formas etiológicas e faz estudo crítico sôbre as várias denominações. Apresenta, ainda, estudo da forma fulminante com base no material obtido de dez necropsias humanas; discute o diagnóstico diferencial anátomo-patológico com as outras hepatites que ocasionam necrose. Discorre, em seguida, sôbre as alterações bioquímicas no sangue e na urina como consequência da necrose hepática.

### SUMMARY

The author makes general considerations on the hepatitis, including on the classification of clinical forms as well as a critical study of the nomenclature in use. A study is also made of the fulminant form and of the differential diagnosis with hepatites which also provoke liver necrosis. The chemical changes in blood and urine brought by liver necrosis are pointed out.

## BIBLIOGRAFIA

BARBER, H. e OSBORN, G. R. — 1939 — The morbid anatomy of a sporadic case of infective hepatic jaundice. *J. Path. & Bact.* 49: 581-585.

DIBBLE, J. H., McMICHAEL, J., SHERLOCK, S. P. V. — 1943 — Pathology of acute hepatitis. Aspiration biopsy studies of epidemic, arsenotherapy and serum jaundice. *Lancet*, 2: 402-410.

EPPINGER, H. — Patologia da permeabilidade. Editora Labor, Barcelona, 1954.

FRAGA FILHO, C. — Hepatite por vírus — Tese de professorado. Gráfica Barthel Ltda., Rio de Janeiro, 1952.

GASKELL, J. F. — 1953 — The changes in the liver in a fatal case of epidemic "catarrhal" jaundice. *J. Path. & Bact.*, 36: 257-262.

KLEMPERER, P., KILLIAN, J. A. e HEYD, C. G. — 1926 — The pathology of "icterus catarrhalis". *Arch. Path.* 2 (5): 631-652.

MADUREIRA, Pará J. F. — Surto de hepatite infecciosa em Uberaba (Est. Minas Gerais) em 1952. Relatório preliminar.

MAFFEI, W. E. — Aula sobre cirrose de Laennec, do Curso de Patologia da Santa Casa de São Paulo, 1953.

MILIAN, G. — 1929 — Le biotropisme. — Citado por A. BIANCO in *Publ. Méd.*, 1953, 24 (185): 19-35.

MONTENEGRO, M. R. e BRITO, T. de — 1952 — Estudo anátomo-patológico das necroses hepáticas. (Com especial referência à hepatite epidêmica fatal). *An. Fac. Med. Univ. São Paulo*, 26 (2): 45-93.

ROHOLM, K. e IVERSEN, P. — 1939 — Changes in liver in acute epidemic hepatitis (catarrhal jaundice) based on 38 aspiration biopsies. *Acta. Path. et Microbiol. Scandinav.* 16: 427-442.

SCHRUMPF, A. — 1932 — Un cas d'ictère "catarrhal" avec biopsie. *Ann. d'Anat. Path.* 9: 17-22.

SEGAL, J. e cols. — 1955 — Hepatite total. *Rev. Paulista Med.*, 47 (6): 591-642.

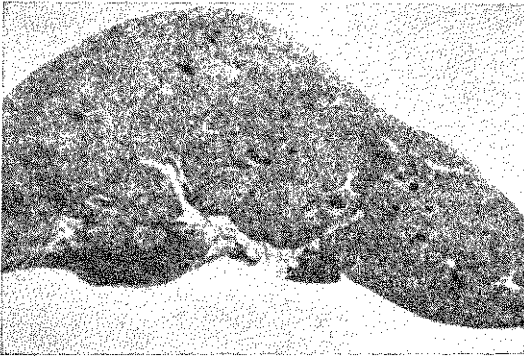


Fig. 1 — Superfície de corte do fígado na hepatite epidêmica, forma fatal fulminante. Nota-se aspecto semelhante ao da congestão passiva crônica do fígado cardíaco.

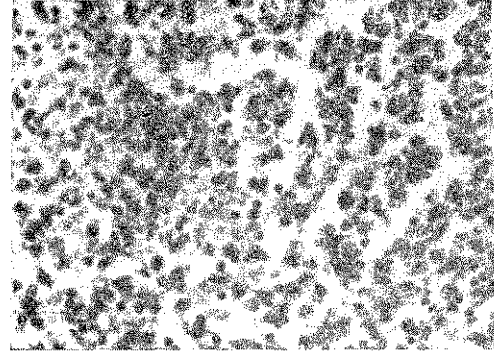


Fig. 2 — Aspecto da necrose na hepatite fecciosa. Forma fulminante fatal. Presença mononucleares, linfócitos. Aum. 6,5 x Oc. 10. F chert. H. E.

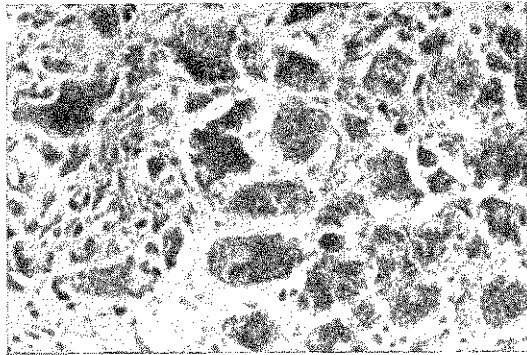


Fig. 3 — Áreas próximas ao espaço porta-biliar, notando-se a necrose autolítica dos hepatócitos. Aum. 45 x Oc. 10. Reichert. H. E.

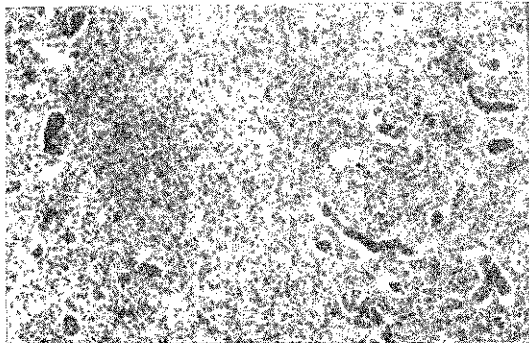


Fig. 4 — Apagamento da lobulação hepática, perceptível pela presença dos canaliculos hepáticos em proliferação, junto aos espaços de Kierman. Aum. 6,5 x Oc. 10. Reichert. H. E.

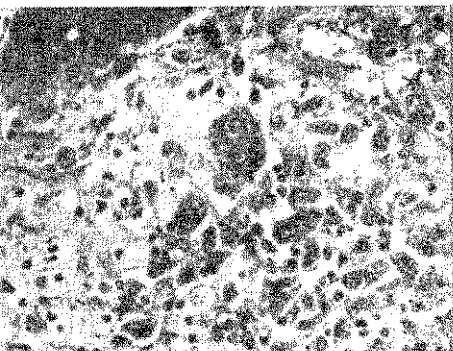


Fig. 5 — Necrose dos hepatócitos, notando-se as conservadas binucleadas e infiltrado de leucocitares e linfócitos. Aum. 45 x Oc. 10. Reichert. H. E.

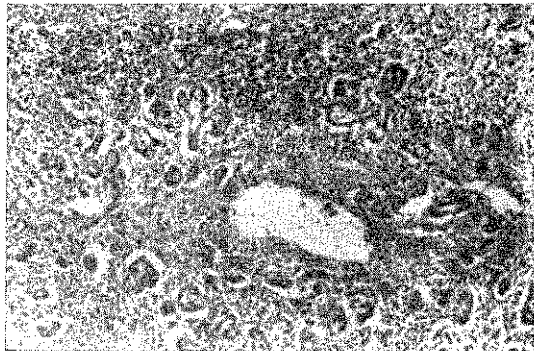


Fig. 6 — O mesmo que se observa na fig. 4, em outro campo.

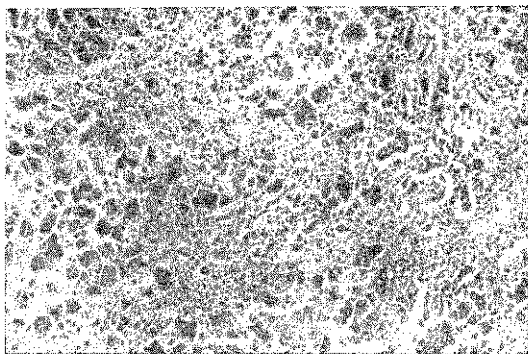


Fig. 7 — Hepatite epidêmica — forma fulminante fatal, com agrupamentos de células hepáticas conservadas. Aum. 6,5 x Oc. 10. Reichert. H. E.

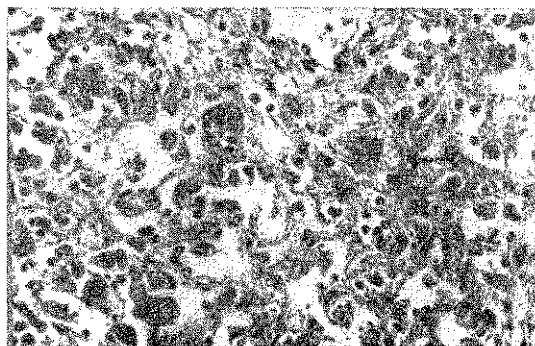


Fig. 8 — Hepatite infecciosa — forma fulminante fatal. Célula "em aranha". Aum. 45 x Oc. 10. Reichert. H. E.

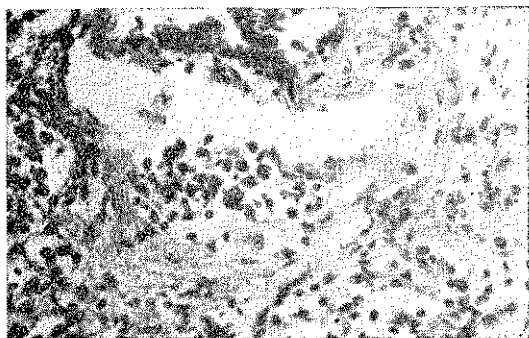


Fig. 9 — Arterite aguda, com destruição da parede e presença de neutrófilos, linfócitos e mononucleares. Aum. 45 x Oc. 10. Reichert. H. E.

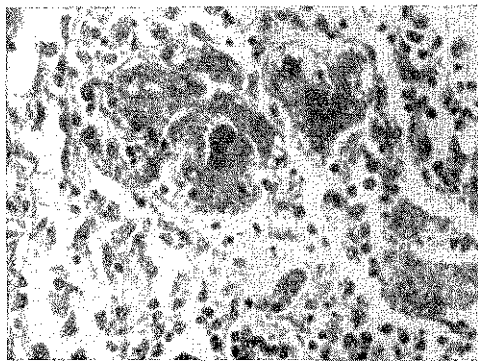


Fig. 10 — Hepatite epidêmica — forma fulminante. Nota-se proliferação de canais biliares junto ao espaço de Kierman e obstrução por trombos biliares. Aum. 45 x Oc. 10. Reichert. H. E.



Fig. 11 — Superfície de corte do fígado na cicatrização pós-necrótica — cirrose tóxica pós-hepatite.

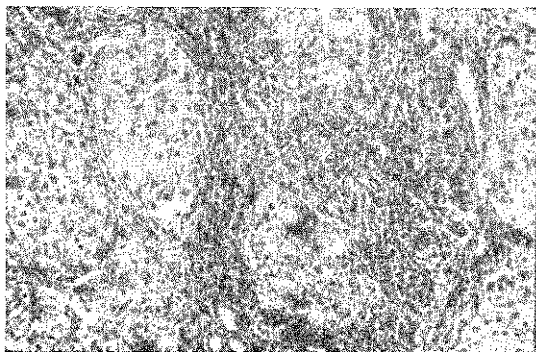


Fig. 12 — Regeneração hepática pós-necrótica na hepatite epidêmica. Formação de pseudolobulos e presença de infiltrado inflamatório.

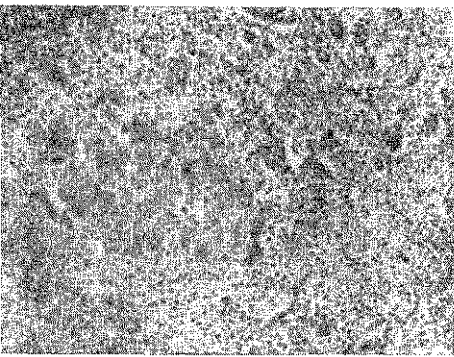


Fig. 13 — Hepatite epidêmica — forma fatal aguda. Nota-se necrose hepática, infiltrado inflamatório e áreas conservadas de tecido hepático em regeneração e sem formação de pseudolobulões. Não há compressão dos tecidos vizinhos pela membrana conjuntiva. Aum. 6,5 x Oc. 10. Reichert. H. E.

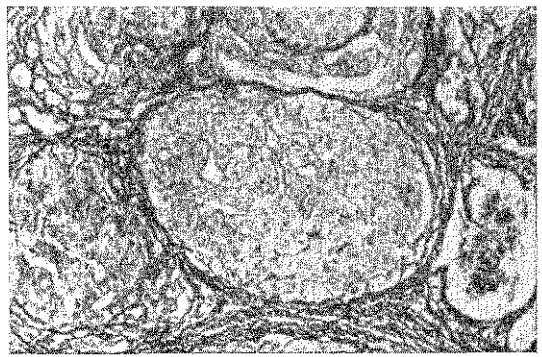


Fig. 14 — Formação de pseudolobulões, na cicatrização pós-necrótica. Coloração pelo método de Perdrau para retículo. Aum. 6,5 x Oc. 10. Reichert. H. E.

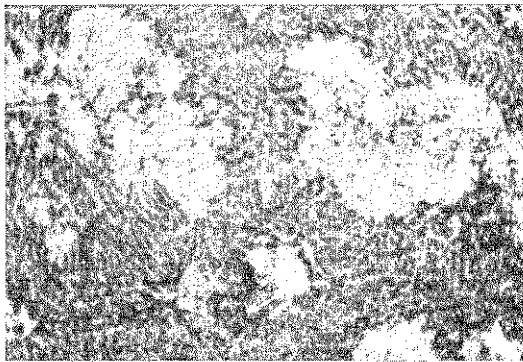


Fig. 15 — Necrose hepática na intoxicação pelo antimônio. Nota-se o aspecto de "carta geográfica" da necrose. Aum. 6,5 x Oc. 10. Reichert. H. E.

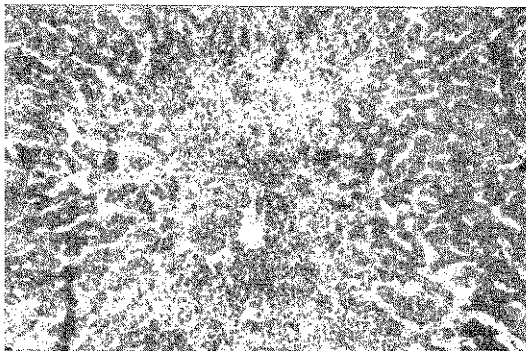


Fig. 16 — Necrose pelo tetracloreto de carbono (vermífugo). Nota-se necrose centro-lobular,

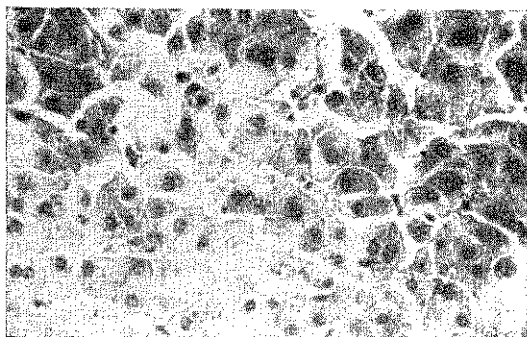


Fig. 17 — Hepatite da Moléstia de Weil. Nota-se o desarranjo da trabeculação hepática, perda da correlação entre as células. Não se nota necrose; infiltrado ausente e aumento do volume das células; células binucleadas em grande quantidade. Aum. 45 x Oc. 10. Reichert. H. E.

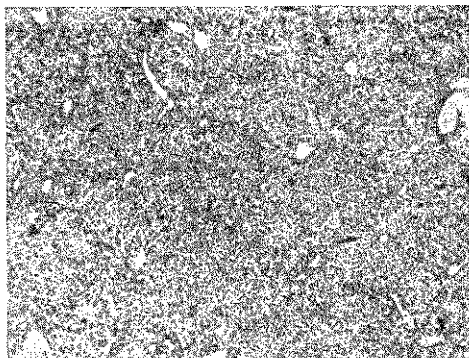


Fig. 18 — Febre amarela. Vista de com da necrose médio-zonal. Aum. 4,4 x Oc. 10. chert. H. E.

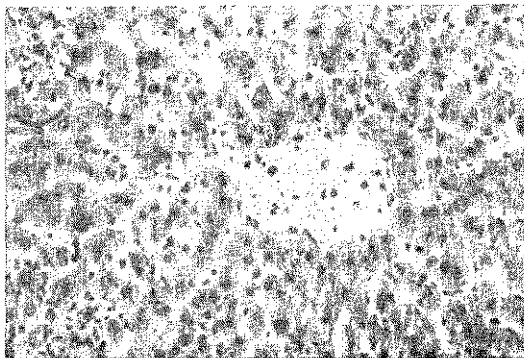


Fig. 19 — Aumento maior do quadro anterior. Conservação das células junto à veia centro-lo-bular. Discreto infiltrado de células pequenas na periferia. Aum. 6,5 x Oc. 10. Reichert. H. E.

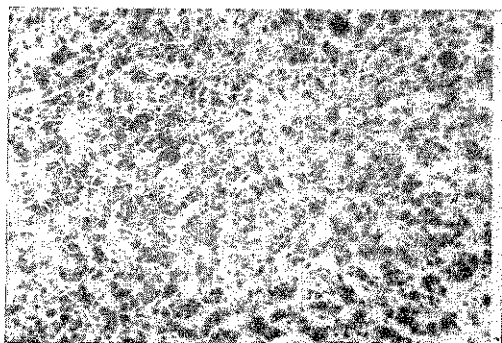


Fig. 20 — Febre amarela. Necrose médio-zonal. Aum. 6,5 x Oc. 10. Reichert. H. E.