

HISTOPATOLOGIA DO FÍGADO NA FORMA FATAL FULMINANTE DA HEPATITE INFECTUOSA *

HISTOPATHOLOGY OF THE LIVER IN THE FULMINANT FATAL FORM OF INFECTIOUS HEPATITIS

EVANDRO PIMENTA DE CAMPOS

SUMMARY

For the first time, forty sporadic cases of non epidemic infectious hepatitis of fulminant fatal form have been studied, according to Lucké & Mallory's criteria (1946).

The concept of subacute form is limited to the so called precocious subacute hepatitis (Stokes & Miller, 1946), that is, at the early stage of the evolution and without cirrhotic alterations.

It is presented also a study of the degeneration, necrosis and regeneration of the liver cells, the bile duct proliferation, the sinusoidal appearance, the interstitial infiltration, arteries and veins and reticular frame.

INTRODUÇÃO

A freqüência da hepatite infecciosa vem gradativamente aumentando em todo o mundo, preocupando sèriamente as autoridades sanitárias que têm promovido reuniões de especialistas a fim de traçarem normas para seu combate e sua profilaxia; o uso crescente da via parenteral na aplicação de injeções com seringas não autoclavadas e na transfusão de sangue humano e hemoderivados, tem contribuído de maneira acentuada para êsse aumento. A doença, freqüente em aglomerações, é epidêmica nos quartéis, escolas e internatos. O contágio oro-digestivo é de grande importância.

Dois são os tipos de hepatite infecciosa:

1) *Hepatite infectuosa* — Hepatite por vírus A, hepatite por vírus IH (infectious hepatitis) ou hepatite infecciosa.

2) *Hepatite de sêro homólogo* — Hepatite por vírus B, hepatite por vírus SH (serum hepatitis).

São clinicamente idênticas, porém, causadas por vírus diferentes e de diferentes métodos de controle. O quadro anatomopatológico é idêntico em ambas, não se diferenciando histopatologicamente. Não há teste laboratorial para diferenciar os dois tipos de hepatite. O diagnóstico diferencial entre a hepatite infecciosa e as outras hepatites é facilitado pela punção-biópsia hepática.

As denominações usadas para as "hepatites por vírus (IH e SH)" são as mais diversas, originando, por vèzes, confusão. Assim, encontramos na literatura os termos *hepatite infectuosa*, *hepatite epidêmica*, *hepatite infecciosa*, *hepatite de sêro homólogo*, *hepatite viral IH*, *Doença de Botkin*, termo usado pelos russos em homenagem a êsse pesquisador, e *icterícia catarral*.

O termo *hepatite epidêmica* não define que a moléstia também é endêmica e espalhada. O termo *hepatite infecciosa* define a origem infecciosa da afecção: hepatite pelo vírus IH e SH. O termo *hepatite de*

* Trabalho realizado na Diretoria de Patologia do Instituto Adolfo Lutz (Dr. Evandro Pimenta de Campos) e no Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Prof. Constantino Mignone).

sôro homólogo não é fiel, pois o vírus é encontrado também no sangue total e derivados e não somente no sôro sangüíneo. Por outro lado, a *hepatite por vírus IH* pode apresentar o vírus no sôro sangüíneo e ser transmitida também por via parenteral. A *icterícia catarral*, denominação usada por Wirshow, termo inadequado que ainda permanece, define a forma benigna da infecção. EPPINGER¹, 1952, estudando as hepatites, denominou a icterícia catarral de *icterícia parenquimatososa* ou simplesmente *hepatite*; esta denominação foi generalizada como *hepatite aguda*.

Apesar de o "Expert Committee on Hepatitis" da Organização Mundial de Saúde², em 1953, ter adotado as denominações *Hepatite por vírus A* e *Hepatite por vírus B*, clinicamente ainda são usados os termos *hepatite infecciosa* ou *infectuosa* ou, simplesmente, *hepatite*, para as hepatites provocadas especialmente pelos vírus *A* e *B*.

Considerações gerais — As alterações anatomopatológicas encontradas nos casos fatais de hepatite infecciosa mostram a gravidade da doença. Numerosíssimos são os casos com sintomatologia muitas vezes despercebida. O estado clínico do doente e as provas de função hepática são reflexos da intensidade do comprometimento hepático, permitindo classificar a doença em:

- a) *Hepatite aguda benigna*
- b) *Hepatite aguda forma fatal fulminante*
- c) *Hepatite crônica* (cirrose pós-necrótica ou cirrose tóxica).

A persistência do vírus *A* ou *B* no organismo humano condiciona a cronicidade da doença. Material infectante — fezes e urina — contendo o vírus *A* produz a hepatite após 15 a 40 dias de incubação, seja por administração oral, seja por via parenteral. Material contendo o vírus *B* somente produz a doença quando administrado por via parenteral, após incubação de 60 a 160 dias. Algumas observações mostram que há possibilidade de pessoas infectadas pelo vírus *A*, vários meses após a cura clínica, sem sintomas clínicos, portanto, transmitirem por via parenteral a infecção. O vírus *B* foi encontrado no sangue, após 5 anos, em indivíduos com cirrose hepática. Estudos epide-

miológicos e experimentais mostram que a maioria dos indivíduos que foram afetados pelo vírus *A* apresenta imunidade somente ao vírus *A*, mas não ao vírus *B*. A gama-globulina humana é ativa contra a infecção pelo vírus *A* e pouco ativa contra o vírus *B*. Por outro lado, não há imunidade cruzada entre os dois vírus, podendo um indivíduo que foi acometido de hepatite pelo vírus *A* ser contaminado pelo vírus *B*. O sangue de convalescentes acometidos pela infecção pelo vírus *B* apresenta pouca evidência de anticorpos específicos para esse vírus.

Os agentes comumente usados como antissépticos — álcool, éter, certos agentes químicos — não têm efeito sobre o vírus *A* e vírus *B*. O vírus *A*, no sôro e nas fezes, sobrevive ao aquecimento a 50°C, durante 30 minutos; congelado, permanece vivo, ativo, durante um ano a um ano e meio na temperatura de -10 a -20°C. Suporta ainda a cloração da água, na proporção de cloro 1/1 000 000, por 30 minutos. O vírus *B*, no sôro, sobrevive ao aquecimento a 60°C por uma hora e permanece ativo por 4 anos e meio à temperatura de -10 a -20°C e, quando dessecado, na temperatura ambiente, é ativo por um ano; resiste ao fenol, éter a 0,5%; no sangue, com 0,2% de tricresol, ainda permanece ativo; é inativado em albumina humana, após 10 horas, a 60°C. A irradiação no plasma e a ação de ultravioleta não inativam o vírus.

Vários animais podem apresentar hepatite infecciosa, havendo um vírus específico que afeta certas espécies — a hepatite do camundongo (MHV), hepatite contagiosa do cão de Rubarth (Suécia), a hepatite dos carneiros do Rift Valley (África) e a hepatite dos cavalos (África do Sul, E. U. A. e Noruega), esta última já provavelmente transmissível ao homem.

A hepatite infecciosa, que compromete principalmente jovens e adultos, tem a sua cura completa em média no período de 6 semanas. Em numerosos casos envolve para cirrose, conduzindo à invalidez. A sua mortalidade atinge 1/1000.

Nas epidemias de Hepatites (IH e SH), deverão ser tomadas medidas profiláticas, localizando o material infectante — seringas contaminadas, soros, vacinas, hemoderivados, água, fezes etc.; sua gravidade exige notificação compulsória; pois seu controle é

problema de Saúde Pública. O "Comité OMS d'Experts de l'Hépatite"³, em 1964, sugere medidas profiláticas e insiste na notificação compulsória.

Forma fatal — Nos casos fatais da moléstia — *hepatite fatal* (SNAVELY⁴, 1950) — LUCKÉ & MALLORY⁵, 1946, consideram dois grupos distintos: forma fulminante aguda e subaguda.

Lucké & Mallory descreveram casos intermediários entre pacientes que sobreviveram de 10 a 19 dias, uns com lesão histológica hepática indistinguível, da forma fulminante e outros, mais freqüentes, em que as lesões foram similares às da forma subaguda. Está claro que, se levarmos em conta a ausência ou presença de degeneração, estes casos intermediários podem ser incluídos, de modo definido, seja na forma fulminante aguda (sem regeneração) ou na forma subaguda (com regeneração).

Uma revisão cuidadosa dos trabalhos sobre a forma subaguda mostra casos de cirrose post-necrótica (hiperplasia nodular múltipla).

No presente trabalho analisamos apenas os casos de hepatite infecciosa forma fatal fulminante, aguda e subaguda (correspondente à chamada hepatite subaguda precoce de STOKES & MILLER⁶), no início de sua evolução, sem alterações cirróticas.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudamos 40 casos esporádicos, fatais, ocorridos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da U. S. P. e no Hospital de Isolamento "Emílio Ribas", sendo 28 da forma aguda e 12 da forma subaguda.

A análise foi feita sob o ponto de vista anatomopatológico: aspectos macroscópicos e histopatológicos do fígado, salientando os fatos mais evidentes e de maior importância e chamando a atenção para as particularidades.

Em todos os casos foram retirados, para exame histológico, fragmentos de várias zonas dos lobos hepáticos. Os aspectos anatomopatológicos mais característicos foram fotografados.

São os seguintes os achados necroscópicos, resumidos dos relatórios:

1. *Estudo macroscópico*

Nos casos fatais de curta duração, quando a morte ocorre em menos de 10 dias, o fígado se apresenta de forma conservada, em geral, de volume e peso pouco reduzidos, com a superfície externa de coloração vermelho-acastanhada e cápsula ligeiramente enrugada.

A superfície de corte tem cor vermelho-púrpura, difusa, com lobulação apagada, apresentando, por vezes, pequenas manchas hemorrágicas (Fig. 1). Em alguns casos, apresenta um aspecto semelhante ao da congestão passiva crônica (aspecto de noz-moscada). As vias biliares intra e extra-hepáticas são permeáveis, sem dilatações.

A vesícula biliar é em geral tensa, de superfície externa lisa, paredes finas, às vezes edemaciadas, apresentando em sua luz bile esverdeada e de aspecto viscoso. A mucosa em geral se apresenta de aspecto aveludado.

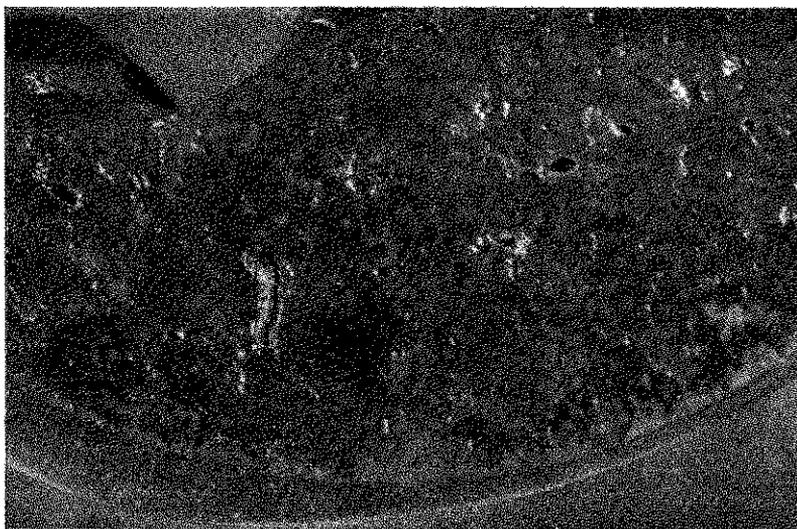
Nos casos fatais de duração mais prolongada, quando a morte ocorre depois de 10 dias de doença, portanto numa fase subaguda, o fígado é de tamanho e peso reduzidos e forma alterada.

A superfície de corte do fígado apresenta aspecto de baço, coloração irregularmente avermelhada e áreas amareladas esparsas; a lobulação hepática em parte desaparecida e áreas de regeneração hepática (esbôço de pseudo lóbulos).

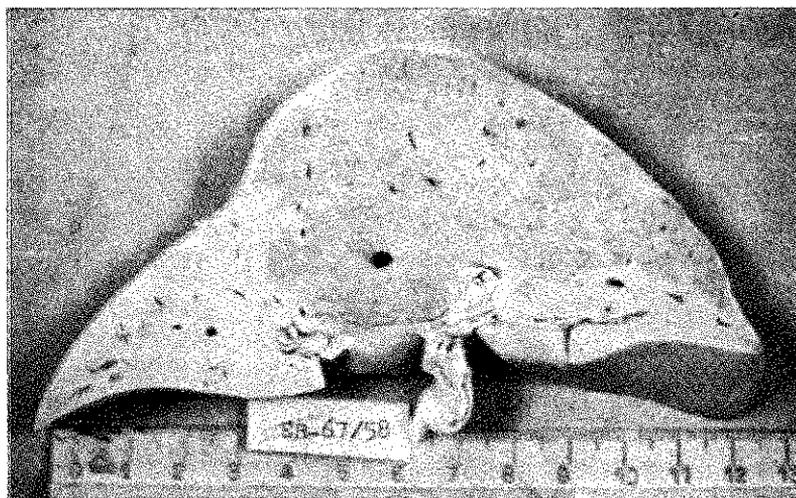
O lobo mais afetado é o esquerdo, apresentando-se mais consistente.

2. *Estudo microscópico*

a) *Forma fatal fulminante aguda* — Nos casos em que o indivíduo faleceu em plena fase aguda (menos de 10 dias), o exame microscópico mostra a lobulação conservada, porém de difícil delimitação, podendo ser observados, em suas primitivas posições, os espaços porto-biliares e a veia centro-lobular (Fig. 2). As células hepáticas mostram-se destruídas na quase totalidade dos lóbulos, desaparecendo a trabeculação (Fig. 3; vide também Fig. 4, a e b). Em alguns lóbulos permanecem hepatócitos no centro e na periferia, apresentando intensos processos degenerativos. Assim, encontramos células aumentadas de volume, com núcleo em regressão, picnótico ou já fragmentado, ou ausente; numerosas gotículas



A



B

Fig. 1 — A) Aspecto da superfície de corte de fígado, na hepatite infecciosa, forma fatal fulminante, em adulto, menos de 10 dias de evolução.
B) Superfície de corte de fígado, hepatite infecciosa, forma fatal sub-aguda; área de regeneração e de colapso do parenquima hepático; em criança de 3 anos.

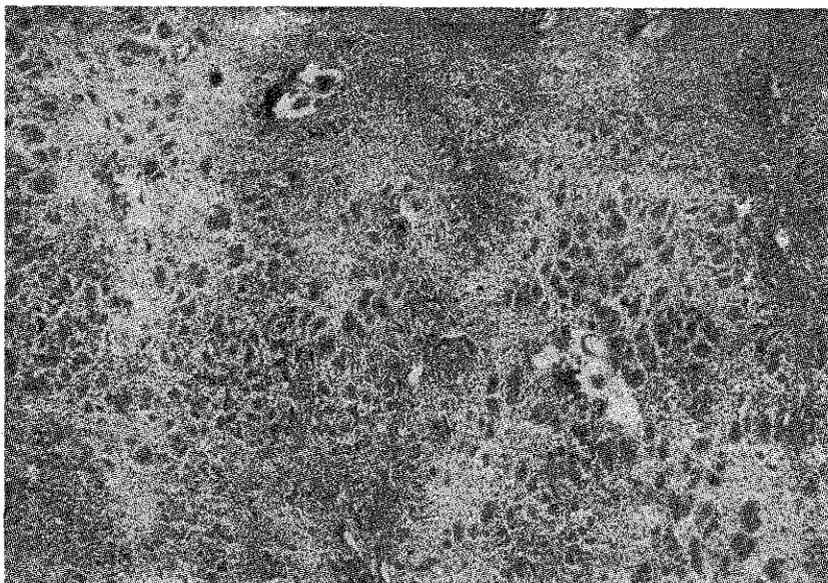


Fig. 2 — Forma fatal fulminante aguda: desorganização da trabeculação hepática; agrupamento de células conservadas; conservação das posições primitivas das veias centro-lobulares e espaços-porta. (H. E.). 63 x.

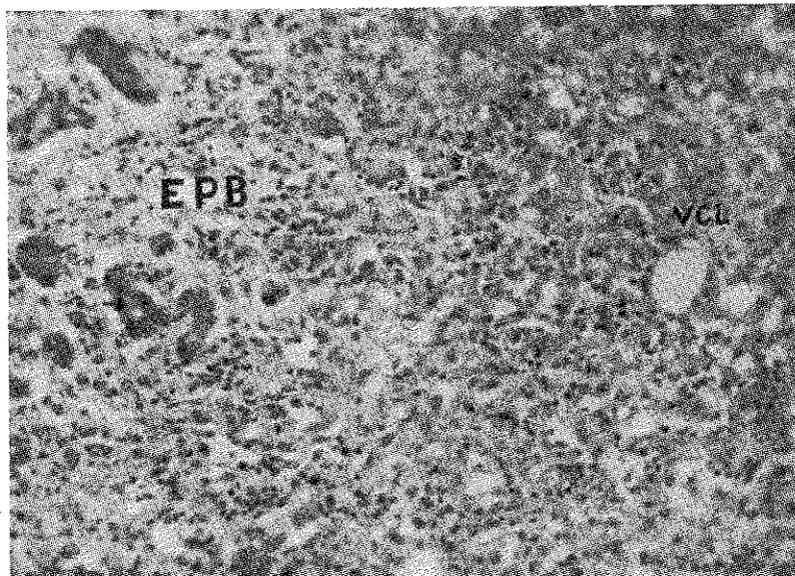


Fig. 3 — Forma fatal fulminante aguda: intensa destruição dos hepatócitos, proliferação precoce de canaliculos biliares. EPB — espaço portobiliar; VCL — veia centro-lobular. (H. E.). 160 x.

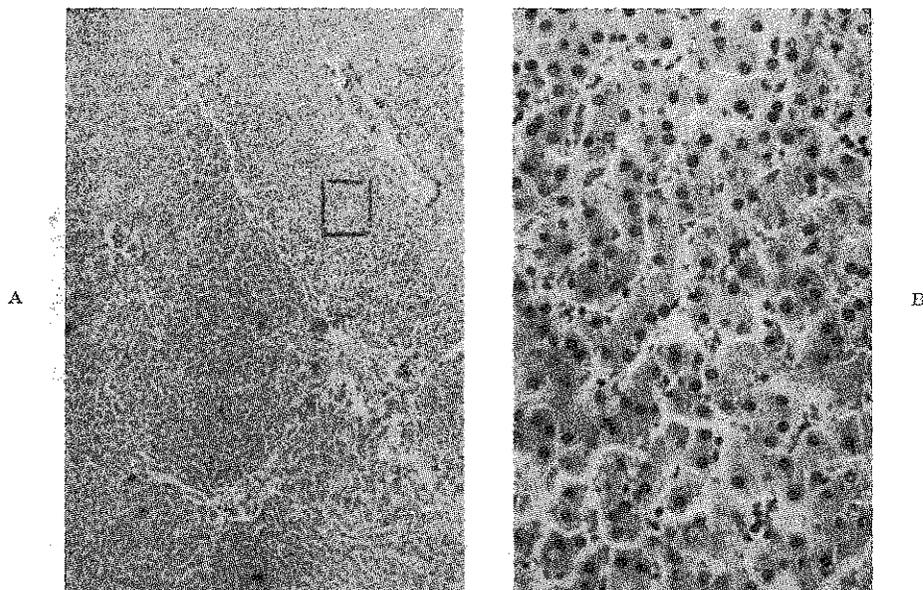


Fig. 4 — Fígado normal, para comparação com as Fig. 2 e 3. (H. E.).
A) *aum.* 60 x; B) *aum.* 160 x.

de gordura no citoplasma caracterizam a esteatose degenerativa (Fig. 5).

Há discreta retenção biliar em algumas células. Outras apresentam-se eosinófilas,

arredondadas ou ovóides, com ou sem núcleo, com os característicos corpúsculos de Rocha Lima — Councillman idênticos aos encontrados na febre amarela (Fig. 6).

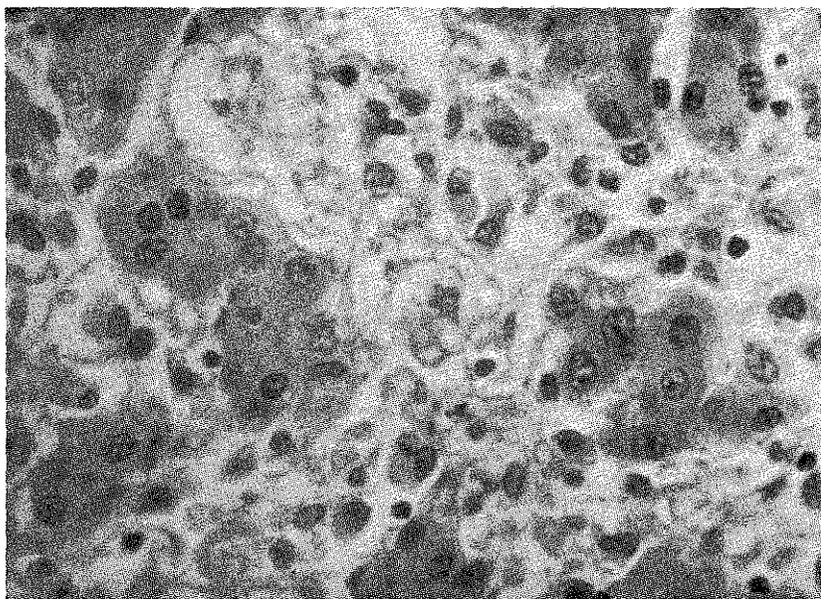


Fig. 5 — Forma fatal fulminante aguda: pequena destruição hepática. Processos degenerativos da célula hepática. (H. E.), 160 x.

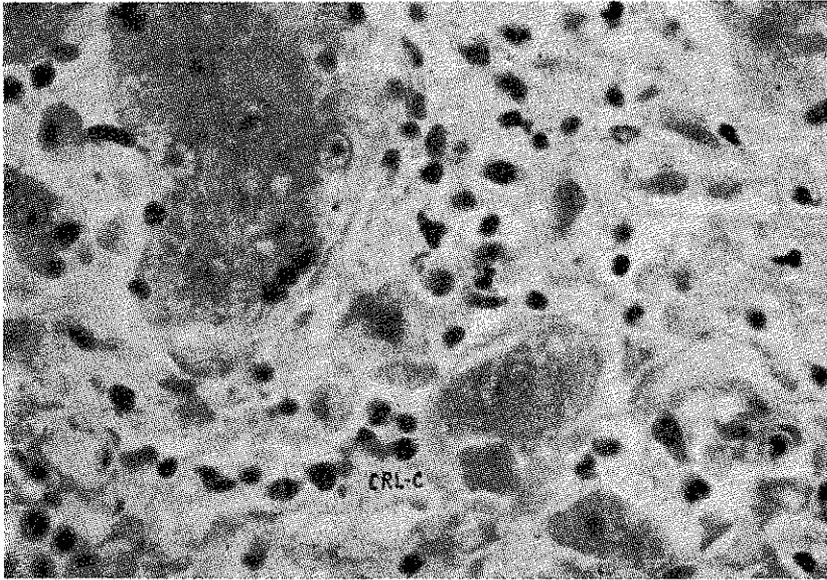


Fig. 6 — Forma fatal fulminante aguda: infiltrado inflamatório; células multinucleadas e necrose eosinófila (corpúsculos de Rocha Lima — Councilman — CRL-C). (H. E.). 160 x.

Nos espaços de Kiernan, há proliferação precoce de canálculos biliares neoformados, apresentando-se sob a forma de cordões celulares, com luz em esboço, ou evidente; alguns apresentam em seu interior elementos

celulares inflamatórios e grânulos eosinófilos. Os canálculos não obedecem a uma orientação determinada, são irregulares e alguns penetram no interior do lóbulo hepático (Fig. 7).

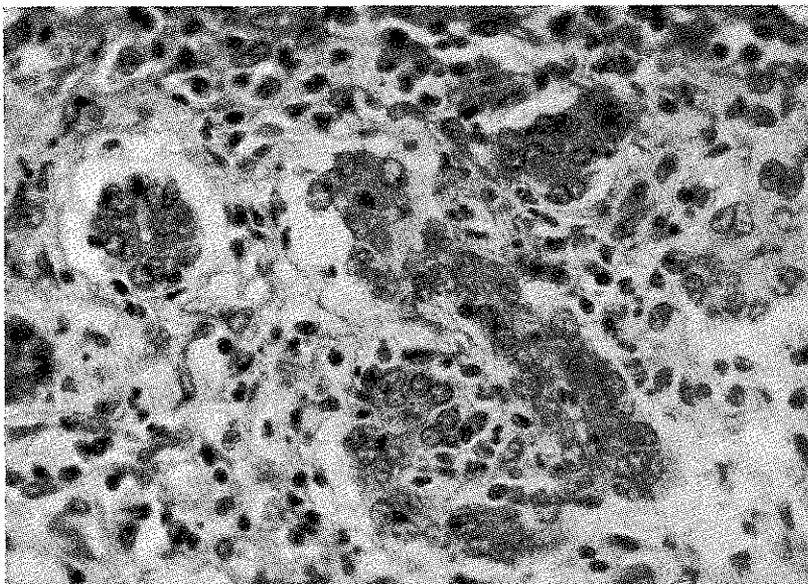


Fig. 7 — Forma fatal fulminante aguda: proliferação precoce de canálculos biliares. (H. E.) 160 x.

Notam-se pequenos focos hemorrágicos oriundos da desintegração capilar, juntamente com elementos inflamatórios e finos grânulos pardacentos com caracteres de lipofuscina. Os capilares sinusóides entram em colapso com o endotélio tumefeito, às vezes interrompido e também descamado na luz; na luz dos capilares conservados encontramos histiocitos, plasmocitos e linfócitos ao lado de outros mononucleares. Os neutrófilos praticamente não existem.

O infiltrado inflamatório nos espaços porto-biliares é grande e constituído preferentemente por linfócitos e plasmócitos e raros histiocitos; raros neutrófilos e eosinófilos (Fig. 8).

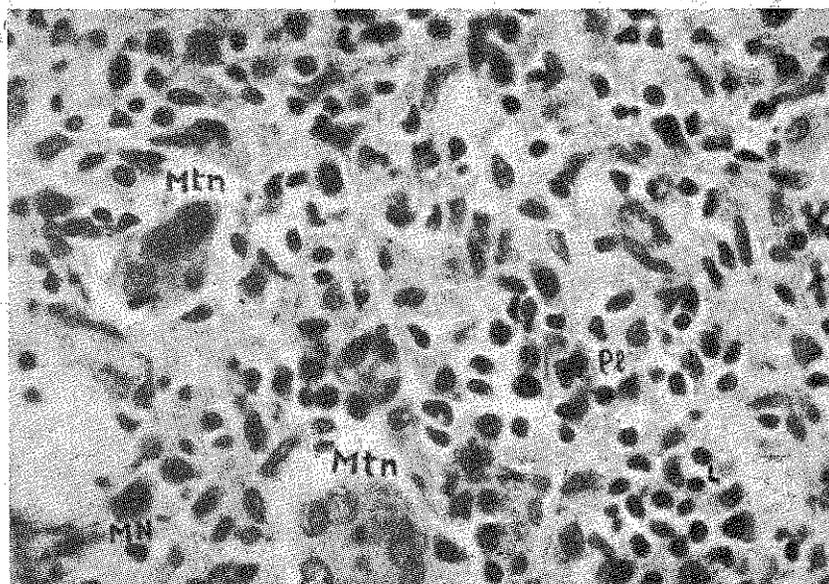


Fig. 8 — Forma fatal fulminante aguda: infiltrado inflamatório linfoplasmocitário. L, linfo; Pl, plasmocitário; MN, células mononucleares; Mtn, células multinucleadas. (H. E.). 160 x.

As veias centrolobulares e veias dos espaços de Kierman estão menos intensamente afetadas e apresentam-se com as paredes infiltradas por elementos inflamatórios variáveis, e o endotélio às vezes alto (Fig. 9); este quadro — *flebite aguda* — não é constante.

As artérias de pequeno calibre dos espaços porto-biliares se apresentam com paredes espessadas, mais eosinófilas do que normalmente, com núcleos íntegros, endotélio alto, descontínuo e também descamado. Na intimidade da camada média, raramente en-

contramos vacúolos e células. Este quadro — *arterite serosa* — é pouco acentuado.

O retículo da arquitetura hepática está conservado, mostrando que o agente infeccioso tem ação epiteliolítica (Fig. 10) e não desmoltítica.

O tecido conjuntivo não apresenta alterações.

Em alguns casos de hepatite da forma fatal fulminante nota-se no citoplasma das células hepáticas uma substância eosinófila de aspecto hialino; em outros, quando o fígado está mais intensamente alterado, a veia centrolubular também está profundamente alterada, de difícil individualização,

com suas paredes sem limites precisos, encontrando-se um infiltrado linfo-plasmocitário disposto em mangüito. O retículo neste caso se apresenta em alguns pontos destruído. Em outros casos, observa-se a predominância de mononucleares ou células binucleadas.

Na forma aguda, dentro do quadro geral histopatológico acima descrito, podem aparecer outras pequenas variações resultantes do grau de intensidade da lesão hepática. A degeneração hidrópica é também observada.

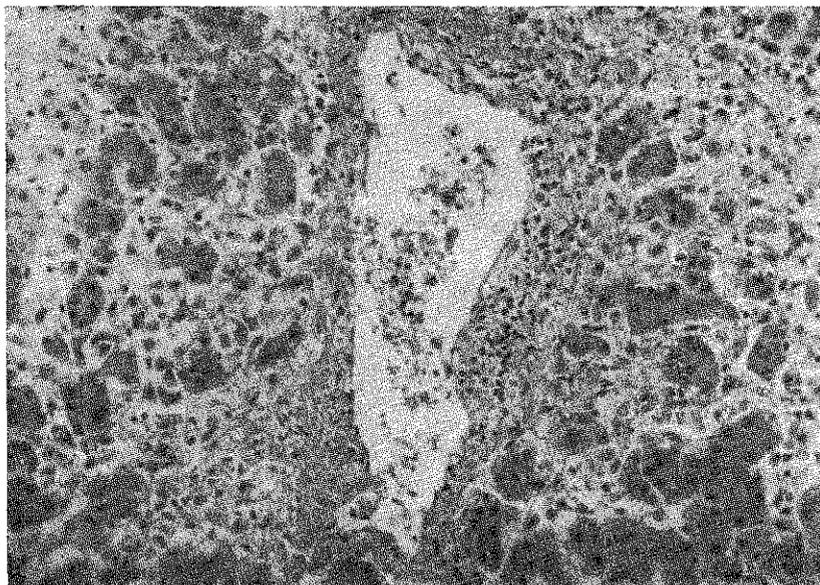


Fig. 9 — Forma fatal fulminante aguda: inflamação da parede da veia centro-lobular (flebite aguda). (H. E.). 160 x.

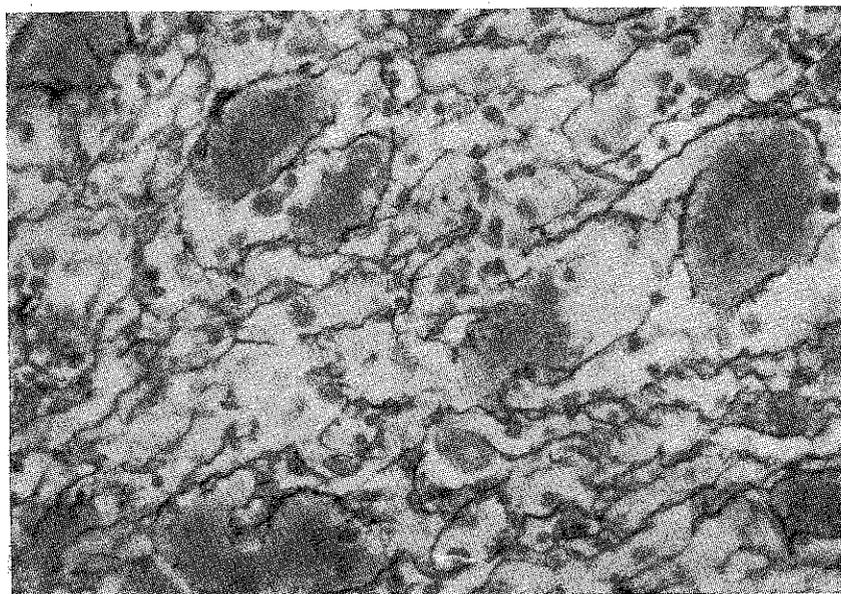


Fig. 10 — Forma fatal fulminante aguda: conservação da trama reticular (Método de Gomori para retículo). (H. E.) 400 x.

b) *Forma fatal fulminante subaguda* — Nestes casos o indivíduo falece, em geral, entre o 10.º e o 20.º dias de doença.

Ao exame microscópico o lóbulo hepático, na maioria dos casos, está intensamente al-

terado. A presença da veia centro-lobular e dos espaços de Kierman em seus primitivos lugares delimitam o lóbulo que foi destruído. Notam-se ilhotas de células conservadas, algumas volumosas, com dois, três ou mais núcleos, com o nucleólo e cromatina

frouxa. O citoplasma é claro, eosinófilo e finamente pulverulento. Grande número de outras células encerram no citoplasma grossas granulações esverdeadas e pigmento biliar, vacúolos citoplasmáticos e esteatose degenerativa (Fig. 11). Esses grupos mos-

tram tendência a formar pseudo-lóbulos (Fig. 12, 13 e 14). As alterações vasculares-capilares, veias e artérias são as mesmas encontradas na forma aguda. O infiltrado inflamatório é idêntico, porém acentuado o processo de fagocitose.

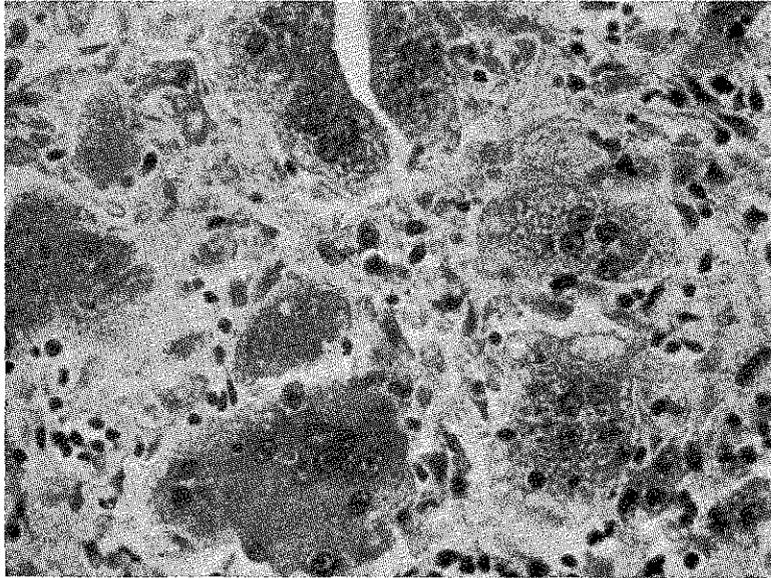


Fig. 11 — Forma fatal fulminante aguda: ilhotas de células hepáticas, multinucleadas e citoplasma de aspecto pulverulento. (H. E.). 400 x.

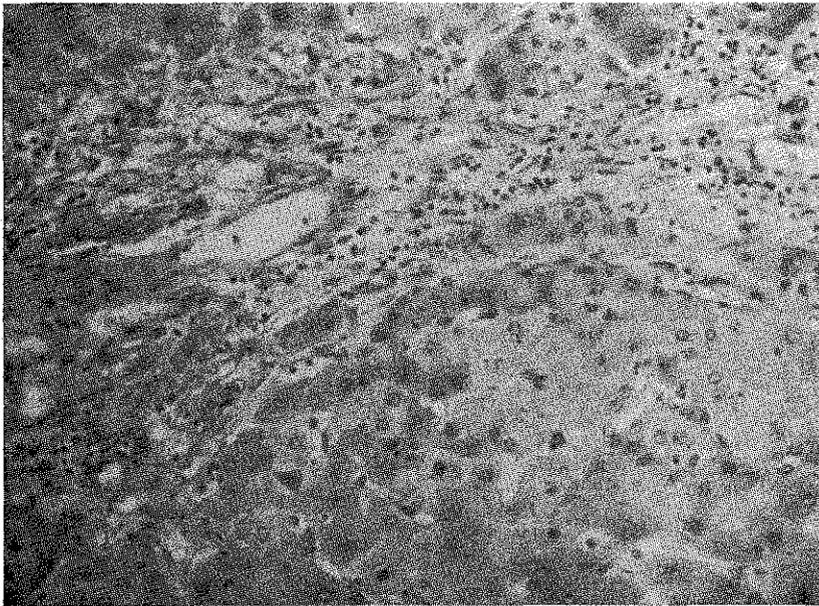


Fig. 12 — Forma fatal fulminante sub-aguda: áreas de regeneração — agrupamentos de células grandes, claras, várias binucleadas; infiltrado inflamatório linfo-plasmocitário. (H. E.). 400 x.

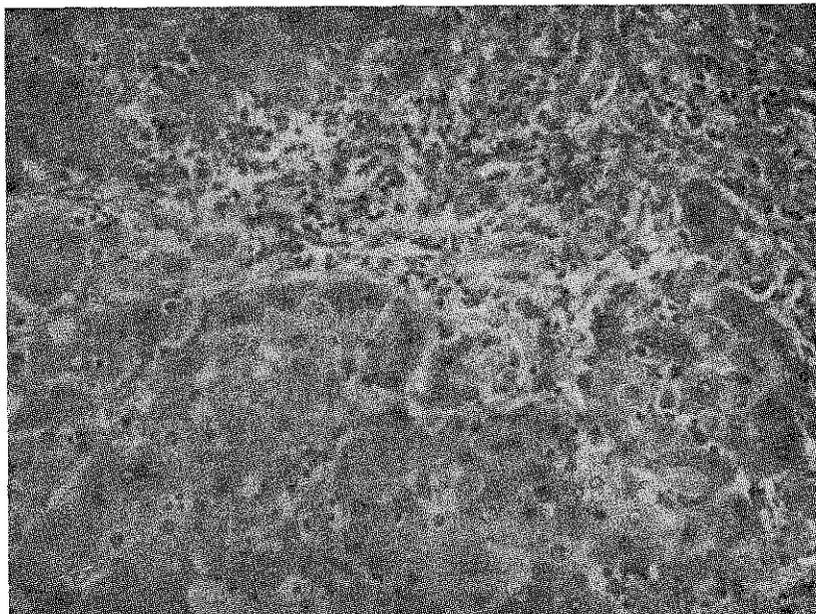


Fig. 13 — Forma fatal fulminante sub-aguda: área de regeneração hepática — esboço de formação de pseudo-lóbulos; infiltrado inflamatório linfoplasmocitário. (H. E.) 400 x.



Fig. 14 — Forma sub-aguda: área de regeneração hepática — agrupamentos de células grandes, claras, binucleadas e multinucleadas; infiltrado inflamatório linfoplasmocitário. (H. E.). 400 x.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Não há relação exata entre os primeiros sintomas clínicos apresentados pelos pacientes e as lesões encontradas no fígado; há uma discordância aparente entre a duração da doença e a destruição hepática. Os primeiros sinais de doença podem passar despercebidos ao enfermo, fato verificado por LUCKÉ & MALLORY⁵.

Os 40 casos apresentam lesões muito semelhantes que permitem o diagnóstico histopatológico; há, todavia, particularidades em cada caso.

As células do centro e da zona intermediária do lóbulo hepático são as mais atingidas, fato esse já verificado também por LUCKÉ & MALLORY⁵.

As alterações encontradas afetam a célula hepática, o mesênquima, os vasos e a drenagem biliar intra-hepática.

O arcabouço reticular sofre pequenas alterações na fase subaguda, apresentando-se parcialmente colabado em virtude da compressão produzida pelos agrupamentos das células hepáticas regeneradas.

O tecido conjuntivo portal não apresenta proliferação. O desarranjo da lobulação torna apagado o lóbulo hepático; este fato é constatado na totalidade ou quase totalidade dos mesmos. Algumas células não lesadas permanecem dispersas pelos lóbulos, preferentemente na periferia e apresentam então processos degenerativos, de intensidade variável, sobressaindo a degeneração gordurosa. A esteatose de pequenas gotículas pode confundir-se com a degeneração hidrópica. É freqüente a retenção de pigmento biliar intra-celular, fato esse já verificado por MONTENEGRO & BRITO⁷, 1952, também encontrada em vários outros processos hepáticos, principalmente nas síndromes obstrutivas. Algumas células apresentam formações eosinófilas semelhantes à necrose hialina da febre amarela. Nas áreas necrosadas se encontram corpúsculos hialinos, resíduos das células hepáticas sem vitalidade. O pigmento lipofuscínico é encontrado no interior das células hepáticas. As mitoses são raras.

TORRES⁸, 1928, NICOLAU *et alii*⁹, 1934 e ANDERSON¹⁰, 1950 constataram em diversas viroses a presença de corpúsculos de inclusão. Na hepatite em estudo, encon-

tramos inclusões sem características de "corpúsculos virais de inclusão".

A "célula em aranha", descrita por MADUREIRA¹¹, em 1954, como patognomônica da hepatite infecciosa, foi também por nós encontrada.

A proliferação de ductos biliares neoformados é freqüente e precoce. Nos casos 1, 2 e 5, com poucos dias de duração da moléstia — 24-48 h — eles já aparecem bem formados e ramificados. De fato, estudos experimentais em cães mostram sua formação em poucas horas. Aparecem às vezes sob forma de cordões celulares sólidos, sem luz; o posterior afastamento excêntrico das células dá lugar à formação da luz; em outros casos, os agrupamentos celulares se prolongam e tendem a ligar-se pelas extremidades, formando uma luz. O material necrótico, provavelmente, também será drenado, através da luz dos ductos biliares, assim neoformados, havendo restabelecimento do fluxo biliar, cabendo aos histiocitos o importante papel na fagocitose de detritos celulares. As células dos ductos neoformados apresentam-se claras, núcleo bem corado e pequeno, às vezes vesiculoso; podem ser confundidas com células hepáticas em regeneração. Os ductos biliares remanescentes dariam lugar aos ductos neoformados (MALLORY¹², 1911 e MALLORY¹³, 1947). Para nós, a presença destes, em pleno lóbulo hepático destruído, distante dos espaços porto-biliares, com células muito semelhantes aos hepatócitos jovens, permite concluir que sua formação se processa não só à custa das células remanescentes dos ductos biliares antigos como também à *custa da célula hepática poupada*.

Os capilares sinusóides estão colabados, às vezes, dilatados e cheios de hemácias, contendo ou não células inflamatórias; outras, seu endotélio é descontinuo. As células endoteliais estão entumescidas, salientes na luz; às vezes, presas apenas por um pedículo, ou libertadas. Em virtude da destruição das células hepáticas, os capilares perdem seu apoio, arrebentam-se, dando extravasamento de hemácias.

Os espaços de Disse, visíveis sob coloração especial, estão aumentados, encharcados.

A presença de neutrófilos, em alguns casos, é provavelmente devida à queda de imunidade local e ao afluxo de germes piogê-

nicos secundários, provenientes de qualquer parte do organismo; a teoria de Milian explicaria essa queda. No interior do lóbulo hepático lesado nota-se o mesmo infiltrado dos espaços porto-biliares, em menor número. Predominam os histiocitos em alguns casos.

As veias centro-lobulares e as dos espaços porto-biliares mostram processos intensos de *pan flebite aguda*. A lesão compromete todas as tûnicas do vaso e não somente a endoveia. As várias tûnicas estão dissociadas por edema e infiltradas por linfocitos, neutrófilos e raros eosinófilos, às vezes sob a forma de manguito inflamatório. LUCKÉ⁵ denomina esta lesão de *endo-flebite*. O endotélio apresenta-se tumefeito, alto, às vezes se descama na luz venosa, onde podemos encontrar neutrófilos, linfocitos e histiocitos.

As artérias de pequeno calibre dos espaços de Kierman mostram luz diminuída, com endotélio tumefeito; paredes espessadas eosinófilas. Em determinados pontos, um ou vários vacúolos nesta camada tornam a luz do vaso excêntrica. Não há células inflamatórias em sua parede, mas sim uma arterite do tipo seroso reversível.

No exame do retículo do fígado, feito em lâminas impregnadas de carbonato de prata, êste se apresenta conservado com discretos espessamentos e raramente há aproximação da trama em um ou outro ponto. O tecido conjuntivo mostra-se inalterado (coloração pelo método de Van Gieson).

Os 12 casos da forma subaguda, cuja morte se deu depois de 10 dias de doença, apresentaram em relação aos primeiros as mesmas alterações quanto à necrose celular, notando-se áreas com agrupamentos celulares desordenados, remanescentes, em início de regeneração, sem relação com a veia centro-lobular; estas células são grandes, com citoplasma abundante e claro; em sua periferia, o retículo com as malhas já pouco aproximadas, levemente calobado, denuncia que sofreu compressão pelas células em crescimento (método de Gomeri). Podem apresentar ainda pigmento biliar, esteatose e lipofucsina. A cicatrização pós-necrótica ou cirrose tóxica é a consequência.

Trombos biliares são freqüentes nos canaliculos biliares poupados.

No infiltrado inflamatório ressalta a predominância de histiocitos com grânulos fagocitados. Quanto aos neutrófilos, seu afluxo é quase idêntico. No centro dos lóbulos ou irregularmente espalhados, notam-se inúmeras áreas de hemácias livres. É mais intensa a proliferação de canaliculos biliares neoformados e o conjuntivo começa a proliferar.

O diagnóstico diferencial destas com outras hepatites já foi por nós demonstrado (CAMPOS¹⁴, 1956).

RESUMO

São estudados, pela primeira vez, 40 casos esporádicos de hepatite infecciosa, forma fatal fulminante, de acôrdo com o critério de Luché & Mallory, 1946.

Limita-se o conceito da forma subaguda ao da chamada hepatite subaguda precoce de Stokes & Miller, 1947, isto é, no início de sua evolução, sem alterações cirróticas.

É apresentado um estudo da degeneração, necrose e regeneração das células hepáticas, da proliferação dos ductos biliares, aspectos dos sinusóides, infiltrado inflamatório, lesões arteriais e venosas e aspecto do arcabouço reticular.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. EPPINGER, H. — Patologia de la permeabilidad. Barcelona, Labor, 1952.
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION — Expert committee on hepatitis. First report. Geneva, W. H. O., 1953. Techn. rep. ser. 62.
3. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE — Comité OMS d'Experts de l'Hépatite. Deuxième rapport. Genève, O. M. S., 1964. Techn. rep. ser. 285.
4. SNAVELY, J. R. — Fatal hepatitis. Amer. J. Med. Sci. 219:89-103, 1950.
5. LUCKÉ, B. & MALLORY, T. — The fulminant form of epidemic hepatitis. Amer. J. Path. 22:867-945, 1946.
6. STOKES, J. F. & MILLER, A. A. — Outbreak of severe infective hepatitis in Burma. Quart. J. Med. 16:211-236, 1947.
7. MONTENEGRO, M. R. & BRITO, T. — Estudo anátomo-patológico das necroses

- hepáticas (Com especial referência à hepatite epidêmica fatal). An. Fac. Med. S. Paulo 26(2):45-94, 1952.
8. TORRES, C. M. — Inclusions intranucléaires et nécrobiose chez *Macacus Rhesus* inoculé avec le virus de la fièvre jaune. C. R. Soc. Biol. (Paris) 99: 1655-657, 1928.
9. NICOLAU, S. *et alii* — Les inclusions intranucléaires chez le cobaye infecté par le vole sous-dure-mérienne avec le virus de la fièvre jaune. C. R. Soc. Biol. (Paris) 116:820-822, 1934.
10. ANDERSON, W. A. — Pathology. St. Louis, Mosby, 1950.
11. MADUREIRA, PARÁ, J. F. — Surto de hepatite infecciosa em Uberaba, M. G., em 1952. Relatório preliminar, julho, 1951.
12. MALLORY, F. B. — Cirrhosis of the liver. Five different types of lesions from which it may arise. Bull. Johns Hopk. Hosp. 22:69-75, 1911.
13. MALLORY, T. B. — The pathology of epidemic hepatitis. J. A. M. A. 124:655-662, 1947.
14. CAMPOS, E. P. — Hepatite epidêmica. Rev. Inst. Adolfo Lutz 16:14-36, 1956.

Recebido para publicação em 7 de junho de 1966.