

## ALGUNS NOVOS ASPECTOS DA PATOLOGIA DO CALAZAR (ESTUDO MORFOLÓGICO DE 13 CASOS NECROPSIADOS)

Zilton A. ANDRADE (1) e Sônia G. ANDRADE (2)

### RESUMO

Um estudo histopatológico de 13 casos de calazar humano permitiu observar 3 tipos fundamentais de alterações: a) alterações relacionadas com a presença de leishmânias nas células retículo-endoteliais e representadas por proliferação macrofágica difusa e focal, infiltração linfocitária e plasmocitose; b) alterações possivelmente relacionadas com a disproteinemia e representadas pela deposição de substância hialina no tecido intersticial, com distribuição semelhante à da amiloidose secundária e c) alterações gerais, provavelmente causadas por fatores humorais e representadas por proliferação e tumefação das células endoteliais. Estas alterações se combinavam em diversas proporções para formar as várias lesões do calazar, tendo sido mais consideradas aqui as manifestações de hepatite crônica, pneumonite intersticial e a tumefação das células endoteliais glomerulares, uma possível causa de proteinúria.

A série relativamente grande de casos necropsiados permitiu melhor avaliação da freqüência e do significado destas várias lesões no calazar.

### INTRODUÇÃO

A partir do ano de 1904<sup>7, 11</sup> até 1928<sup>6, 9, 10, 12</sup>, os aspectos fundamentais da patologia do calazar já estavam bem estabelecidos. Em 1934 a doença foi identificada no Brasil pela primeira vez<sup>13</sup>, porém só recentemente os patologistas brasileiros puderam estudar mais detalhadamente alguns casos necropsiados. Estes estudos, embora envolvendo pequeno número de casos, trouxeram valiosa contribuição à patologia do calazar. Uma fibrose hepática descrita por ROGERS<sup>17</sup>, e quase esquecida foi reavaliada e revalorizada como uma manifestação peculiar do calazar<sup>5</sup>; as alterações hepáticas foram estudadas histoquimicamente<sup>19, 20</sup> e os aspectos morfológicos foram correlacionados com a disproteinemia que ocorre na doença<sup>4, 19</sup>;

descreveu-se pela primeira vez uma pneumonite intersticial<sup>3</sup>, logo confirmada por outros<sup>14, 16</sup>, bem como peculiares alterações nos glomérulos renais<sup>2, 4, 5</sup>. Estes novos dados, acrescentados a uma condição cujos aspectos morfológicos já vinham sendo objeto de estudo há longos anos, refletem o inusitado interesse que o calazar vem despertando, mercê da sua crescente importância em nosso meio.

Uma vez que os estudos acima referidos foram feitos com casos isolados ou em pequenas séries de casos, resolvemos reavaliar os novos aspectos da patologia do calazar baseados no estudo sistemático de uma série de 13 casos necropsiados.

(1) Chefe do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Prof. Edgard Santos da Faculdade de Medicina da Universidade da Bahia, Salvador Brasil.

(2) Patologista da Fundação Gonçalo Moniz, Salvador, Bahia, Brasil.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 13 casos de calazar cujos principais dados clínicos e anátomo-patológicos estão expostos nas Tabelas I e II. Todas as necropsias foram completas. Cinco dos casos aqui apresentados já foram objeto de trabalho anterior (Casos 1 a 5)<sup>2</sup>. Todos os pacientes apresentaram hepatoesplenomegalia febril e em todos foi verificada a presença de *L. donovani*, quer em vida, quer ao exame *post-mortem*. O tratamento foi feito nos casos diagnosticados em vida com antimonial ou Anfotericina B, em períodos variáveis, sendo que em dois casos não foi possível se evidenciar parasitas no material de necropsia. Fragmentos de quase todos os órgãos foram fixados em formol a 10%, incluídos em parafina e as secções coradas pela hematoxilina e eosina. Os métodos do P.A.S., hematoxilina fosfotungstíca de Mallory, vermelho congo e violeta de metila (para substância amilóide) e da reticulina de Gomori, foram eventualmente empregados.

RESULTADOS

*Parasitismo* — As leishmânias foram encontradas no interior de macrófagos, às vezes em número considerável, ou raramente livres no interstício dos tecidos. A identificação de macrófago isolado contendo leishmânia pôde ser feita em quase todos os órgãos, inclusive na pele, nos pulmões, testículos e nas meninges. Os órgãos mais densamente parasitados foram o fígado, baço, medula óssea, gânglios linfáticos, em ordem decrescente. Em um caso as vilosidades intestinais estavam distendidas por numerosos macrófagos carregados de parasitas. Nos casos tratados, as leishmânias eram muito escassas ou mesmo ausentes e, por vezes, apresentavam variações na afinidade tinctorial.

*Reações celulares* — Ao lado das células parasitadas havia proliferação de macrófagos não parasitados, infiltração linfocitária e plasmocitose. A proliferação macrófágica era por vezes focal, constituindo-se em pequenas formações granulomatosas (Fig. 1). Os plas-

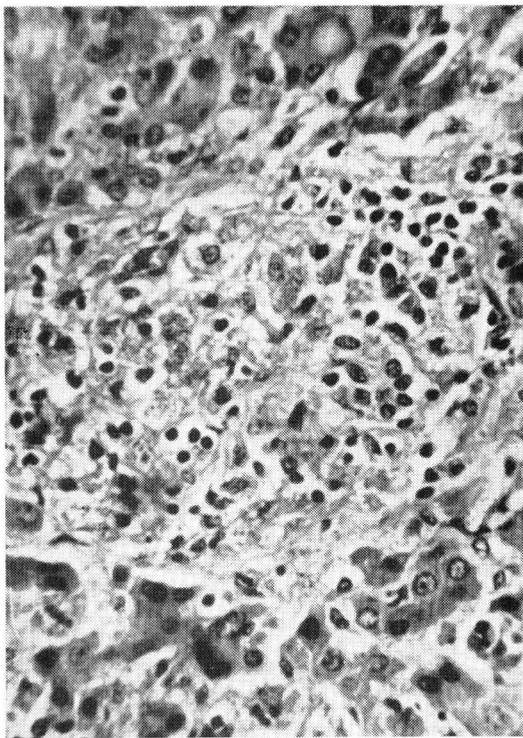


Fig. 1 — Formação granulomatosa com histiócitos carregados de leishmânias no interior do lóbulo hepático. H.E., 300 X.

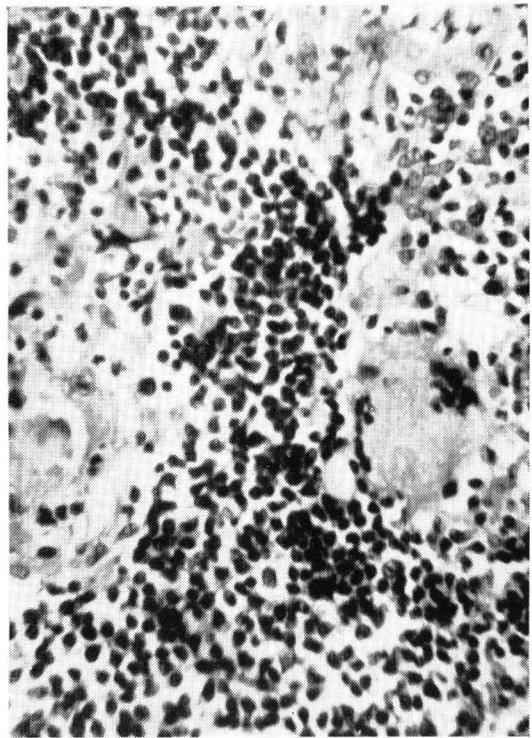


Fig. 2 — Material hialino semelhante a líquido de edema muito espesso depositado no tecido intersticial de um gânglio linfático. H.E., 250 X.

mócitos distribuíam-se em tórno da adventícia dos pequenos vasos e podiam ser vistos em várias etapas de maturação (fócos de plasmocitogênese). Os plasmócitos, bem como alguns macrófagos às vêzes exibiam material granular ou globular P.A.S. positivo no citoplasma. Os linfócitos se distribuíam de maneira esparsa e difusa e eram os elementos menos proeminentes. Nos casos tratados, mesmo naqueles dois onde não mais foram encontradas leishmânias, persistiam as reações celulares.

*Tumefação endotelial* — As células endoteliais em geral apresentaram nítida tumefação citoplasmática que era mais proeminente nos capilares sinusóides, mas também envolvia os capilares glomerulares e pulmonares, os capilares dos outros órgãos e o endotélio dos vasos maiores. As células endoteliais tendiam à forma arredondada ou estrelada, com citoplasma denso e ligeiramente eosinófilo, geralmente P.A.S. positivo.

*Alterações no tecido intersticial* — Frequentemente foi observada a presença de material hialino de densidade intermediária entre a substância amilóide e o líquido de edema, localizado em pequena quantidade no tecido intersticial de vários órgãos, com distribuição semelhante à da amiloidose secundária. Este material era eosinófilo, moderada e difusamente P.A.S. positivo, não mostrando metacromasia com o violeta de metila, nem afinidade pelo vermelho congo. Foi observado no centro dos folículos linfóide do baço, entre as traves das células hepáticas e as paredes dos sinusóides e, raramente, nas supra-renais e nos gânglios linfáticos (Fig. 2). A presença deste material coincidiu com espessamento acentuado da trama reticular, por vêzes com diferenciação de fibras pré-colágenas ou colágenas e mostrou correlação com a intensidade da plasmocitose e com os níveis de globulinas no plasma.

*Aspectos especiais* — As várias alterações descritas acima se combinavam em proporções variáveis nos vários casos e mesmo nos vários órgãos de um mesmo caso. Todavia, as alterações em alguns órgãos merecem considerações mais detalhadas: a) *Pulmões*. Em 8 casos os pulmões apareciam com os septos espessados e celuloses devido a tumefação endotelial, proliferação de células septais e difuso infiltrado linfoplasmocitário. Os espaços alveolares estavam geralmente va-

sios ou continham líquido de edema. Células parasitadas foram encontradas em todos os casos, na maioria após pesquisa prolongada (Fig. 3). A infiltração atingia também os

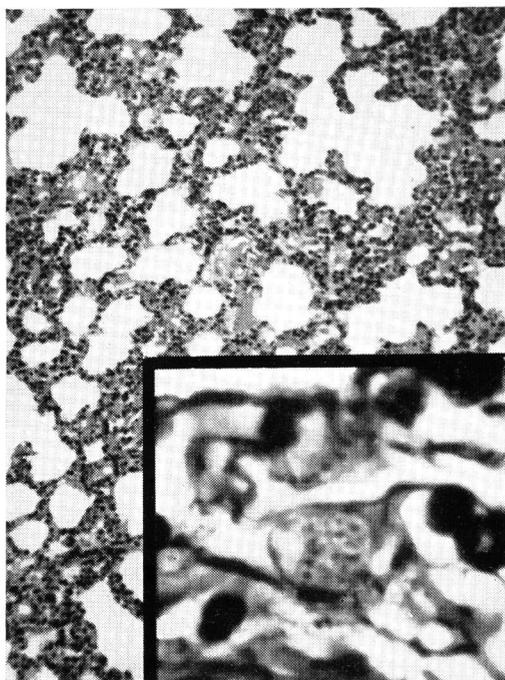


Fig. 3 — Infiltrado mononuclear presente nos septos alveolares (pneumonite intersticial). No quadro em maior aumento, notam-se leishmânias no citoplasma de histiócito septal. H.E., 100 X e 800 X.

tecidos conjuntivos peribrônquico e subpleural. As alterações foram intensas em 4 casos, moderadas em 2 e discretas em 2 outros casos. Havia ainda edema intersticial moderado e pequenas áreas de atelectasia (microcolapsos). Em 3 casos havia processo extenso de broncopneumonia banal. Em 1 caso as alterações eram dominadas por congestão e tuberculose, enquanto em outro havia um processo de pneumonite, com células gigantes simulando o quadro do sarampo ou de outras pneumonias viróticas; b) *Fígado*. Em todos os casos a disposição lobular do parênquima hepático esteve conservada. Os sinusóides apareciam dilatados, forrados por células tumefeitas, muitas contendo grande número de parasitas. Havia infiltração plasmolinfocitária intraparenquimal difusa em todos os casos com formação de granulomas es-

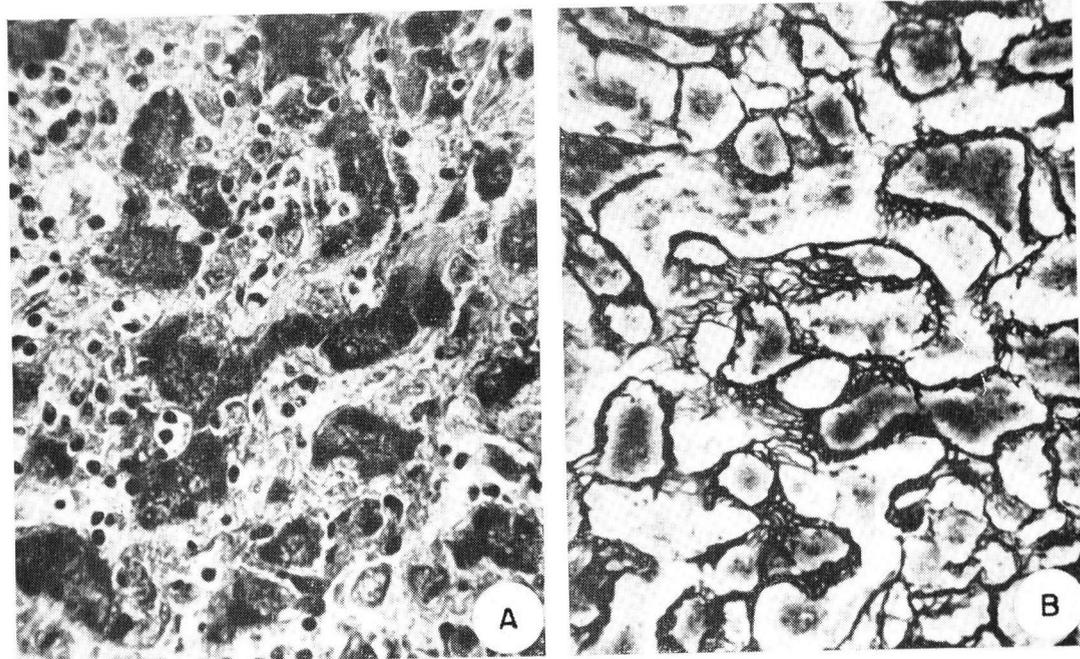


Fig. 4 — A) Lesão hepática avançada no calazar. Sinusóides dilatados com células de Kupffer parasitadas. Traves hepáticas dissociadas e com ligeiro depósito hialino entre si e as paredes dos sinusóides. B) Nestas áreas, há espessamento e multiplicação das fibras reticulínicas. H. E. e método de Gomori para reticulina. 500 X.

parsos em 7 casos. Havia discreta ou moderada fibrose portal e septal acompanhada de infiltração plasmolinfocitária. A presença de material hialino entre as traves hepáticas e as paredes dos sinusóides foi verificada em 8 dos 13 casos, um dos quais com espessamento reticular, áreas de fibrose intralobular e certo grau de dissociação das células hepáticas em algumas áreas (Fig. 4). Não foi observada fibrose intersticial difusa, sinais de regeneração hêpato-celular ou colestase; c) *Rins*. Alterações glomerulares estiveram presentes em todos os casos. Eram representadas por proliferação e tumefação das células endoteliais, simulando espessamento hialino da membrana basal glomerular nas colorações de rotina (Fig. 5). Nas colorações pelo P.A.S. a membrana basal aparecia fina, uniforme e mais brilhante que a difusa e mais fraca coloração citoplasmática. O glomérulo aparecia o mais das vezes isquêmico sem fusão de lóbulos ou aderências, nada havendo no espaço subcapsular. Os túbulos freqüentemente continham

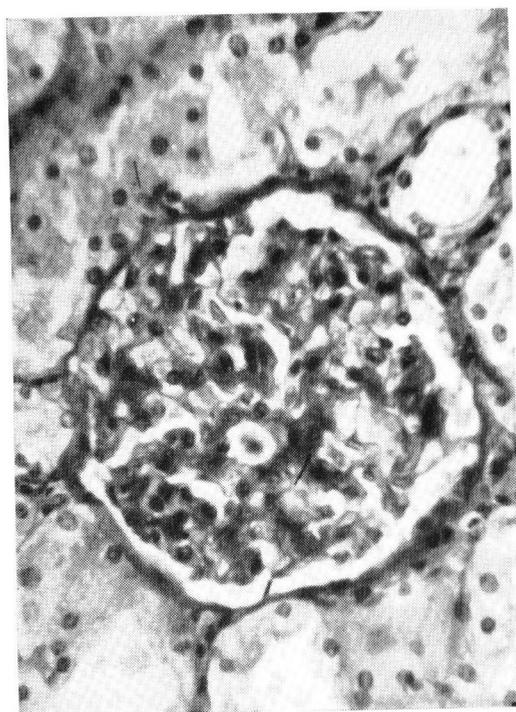


Fig. 5 — Glomérulo mostrando entumescimento e multiplicação das células endoteliais, as quais mostram citoplasma P.A.S. positivo. Método do P.A.S., 300 X.

cilindros hialinos esparsos, mas não estavam dilatados. Em três casos havia lesões moderadas de pielonefrite crônica, com focos de agudização em um deles. Não foram observados cilindros laminados, nem degeneração goticular no epitélio dos túbulos contornados proximais.

#### DISCUSSÃO

A reação fundamental determinada pela *L. donovani* no homem é representada por proliferação difusa e focal dos elementos do sistema retículo-endotelial, acompanhado de infiltração linfocitária e intensa plasmocitose. A tendência da proliferação reticular para sofrer uma diferenciação preferencialmente plasmocitária é um dos aspectos mais salientes na patologia do calazar, como já acentuara HU<sup>8</sup>. Três importantes conseqüências daí se derivam: a) a doença pode regredir totalmente, uma vez que os plasmócitos, ao contrário dos fibroblastos, involuem sem deixar seqüelas; b) a fração globulina plasmática se eleva; c) esta hiperglobulinemia ou disproteinemia pode, por seu turno, condicionar alterações morfológicas<sup>4</sup>, representadas pela deposição de um material ricamente protéico, provavelmente transudado do plasma anormalmente constituído, para os locais de maior permeabilidade vascular. Assim, um nôvo elemento morfológico é incorporado ao quadro do calazar, tido durante muito tempo como um processo que envolvia apenas os elementos celulares do sistema retículo-endotelial. A presença de material hialino no interstício dos tecidos, com distribuição semelhante à da amiloidose de tipo secundário, parece fornecer meio adequado para a diferenciação de fibrilas reticulínicas ou mesmo de fibras colágenas. Desta maneira pequena quantidade de tecido fibroso poderá se formar no centro dos folículos linfóides, no interior dos lóbulos hepáticos, ou em outras áreas. Mas, desde que não há formação de tecido fibroso a partir de proliferação fibroblástica ostensiva, não há problemas de seqüelas fibróticas no calazar. A extensa fibrose hepática descrita por ROGERS<sup>17</sup> e recentemente observada por BOGLIOLO<sup>5</sup> no Brasil representaria uma exceção. Ela não esteve presente em qualquer dos nossos casos. Provavelmente um achado muito raro, ocorrendo em casos de duração excepcionalmente prolongada. O caso que obser-

vamos com alterações mais avançadas, com deposição hialina no interstício dos lóbulos hepáticos, acompanhado de hipertrofia e hiperplasia reticulínicas pode ser considerado como estágio muito inicial da chamada "cirrose de Rogers".

A tumefação endotelial difusa observada em nosso material sugere a atuação de um fator estimulante geral. Esta alteração embora não registrada nos trabalhos modernos, não passara despercebida aos Autores mais antigos, que chegaram a comparar o calazar, significativamente, à uma "septicemia crônica"<sup>7, 18</sup>. BRAHMACHARI<sup>6</sup> chegou a descrever lesões de "capilaritis obliterans" em áreas cutâneas. Nas lesões observadas nos glomérulos renais e nos pulmões a proliferação e tumefação endotelial constituem elementos proeminentes. Aspectos semelhantes são verificados em animais submetidos a repetidas injeções de proteínas estranhas<sup>21</sup>. É possível que a desagregação parasitária e celular que ocorre com freqüência durante a infecção condicionem choques protéticos repetidos responsáveis pelas alterações endoteliais, da mesma forma que pela febre. As alterações endoteliais acarretam o aparecimento de glomérulos celulosos, isquêmicos, com aparente espessamento hialino da membrana basal. UEBEL<sup>22</sup> se referiu a alterações "glomérulo-nefroticas" e BOGLIOLO<sup>5</sup> comparou as lesões àquelas do lupus ("alça de arame"). Achamos que as alterações glomerulares resultam de proliferação e tumefação endoteliais e que este fenômeno é geral no calazar, embora mais acentuado em alguns endotélios que em outros. Não sabemos qual a extensão do comprometimento funcional decorrente destas modificações glomerulares, mas estudos posteriores para esclarecer esta questão se justificam, uma vez que estudos clínicos têm revelado certas alterações consistente da função em portadores de calazar<sup>6, 15</sup>. No nosso material de 11 casos em que o exame sumário de urina foi realizado observou-se proteinúria em 9, sendo que em 4 havia também cilindrúria.

A observação de um número maior de casos necropsiados permite agora uma afirmativa mais segura de que a pneumonite intersticial é uma manifestação do calazar. Esta pneumonite foi inicialmente descrita em 3 casos<sup>3</sup> e logo mais confirmada em 2 casos isolados<sup>14, 16</sup>. Um estudo retrospectivo

vo de radiografias do tórax em portadores de calazar comprovou aspecto compatível com pneumonite em 2 casos<sup>1</sup>. Nos 13 casos aqui presentes, a pneumonite foi comprovada 8 vezes. A ocorrência de outros processos (broncopneumonia, tuberculose) nos casos restantes talvez tenha impedido o reconhecimento das alterações da pneumonite. A inflamação pulmonar não parece depender da presença de leishmânias, pois estas sempre foram escassas. É possível que a chegada aos

pulmões de detritos celulares e parasitários determinem esta peculiar reação inflamatória. Resta também determinar se a tosse, sintoma muito freqüente no calazar, se relaciona com a pneumonite. A consulta retrospectiva das nossas fichas clínicas não permitiu maior esclarecimento neste sentido, não só neste particular como em diversos outros aspectos aqui focalizados, uma mais estreita colaboração anátomo-clínica deverá possibilitar progressos futuros.

TABELA I

Dados clínicos

N.º	N.º de autópsia	Idade (anos)	Sexo	Duração doença (meses)	Diagnóstico	Proteínas plasmáticas (g %)	
						A	G
1	481	3	♂	12	Punção medular	2,4	6,3
2	525	6	♀	12	Biópsia hepática	1,6	6,8
3	566	18	♂	5	Biópsia hepática	1,9	6,0
4	1/56 H.N.	20	♂	—	Punção esplênica	10,6 (totais)	
5	8/54 I.P.B.	14	♂	36	Post-mortem	—	—
6	94/61	48	♂	11	Biópsia hepática	1,3	4,7
7	132/63	2	♂	9	Punção medular	2,5	3,9
8	138/63	6	♂	8	Post-mortem	1,76	7,25
9	147/63	27	♂	3	Punção medular	1,4	4,3
10	25/64	37	♂	12	Punção medular	1,4	2,7
11	26/64	5	♂	10	Punção medular	2,7	5,2
12	121/64	4	♂	14	Punção medular	—	—
13	57/65	5	♀	12	Punção medular	2,0	6,4

TABELA II

Dados anátomo-patológicos

N.º	N.º de autópsia	Estado de nutrição	Pêso Fígado (g)	Pêso Baço (g)	Presença de leishmânias	"Causa mortis"
1	481	Deficiente	1.100	820	++	Hemorragia interna
2	525	Péssimo	1.180	510	+	Caquexia
3	566	Regular	2.580	660	+	Pielonefrite aguda
4	H.N. 1/56x	Deficiente	2.010	1.980	++	Hemorragia interna
5	IPB 8/54xx	Deficiente	2.395	870	++	Pneumonia
6	94/61	Péssimo	1.500	680	+++	Caquexia
7	132/63	Deficiente	720	400	+	Intoxicação antimonial
8	138/63	Deficiente	1.750	1.140	+	Agranulocitose
9	147/63	Deficiente	1.180	500	—	Pneumonia
10	25/64	Deficiente	740	600	+++	Tuberculose pulmonar
11	26/64	Péssimo	2.600	900	—	Intoxicação antimonial
12	121/64	Regular	700	620	++	Pneumonia
13	57/65	Deficiente	1.280	1.000	+++	Agranulocitose

x Realizada no Hospital Naval do Salvador

xx Realizada no Instituto de Patologia da Bahia (Prof. José Falcão)

SUMMARY

*New aspects of the pathology of Kala-Azar (Morphological study of 13 necropsied cases)*

Three main change types are described during a histo-pathological study of 13 necropsied cases of Kala-Azar: a) changes directly related to the presence of leishmanias in the reticulo-endothelial cells and repre-

sented by focal and diffuse reticular cell proliferation, lymphocytic infiltration and plasmocytosis; b) changes probably related to disproteinemia and represented by the deposition of hyaline substance in the connective tissues, with a distribution similar to that of secondary amyloidosis; c) generalized changes, possibly caused by humoral factors and represented by proliferation and swelling of endothelial cells. These several changes

were combined in variable proportions to form the pathological picture in the various organs, the features of chronic hepatitis interstitial pneumonitis and endothelial swelling of the glomeruli being particularly considered in this paper.

The relatively large serie of necropsied cases studied here permitted a better evaluation of the frequency and significance of those lesions in Kala-Azar.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AMATO NETO, V.; QUEIROZ, R.; CAMPOS, R.; ELKIS, H. & MEIRA, J.A. — Pneumonia intersticial no calazar: estudo radiológico retrospectivo de dezessete casos da doença. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 2:108-111, 1960.
2. ANDRADE, Z.A. — A patologia da leishmaniose visceral (Calazar). *Arq. Brasil. Med. Naval* 19:79-204, 1958.
3. ANDRADE, Z.A. — Pneumonite intersticial no calazar. *Hospital* (Rio) 55:71-83, 1959.
4. ANDRADE, Z.A. — Aspectos morfológicos da disproteinemia do calazar. *Rev. Assoc. Med. Brasil* 5:413-421, 1959.
5. BOGLIOLO, L. — Nova contribuição ao conhecimento da anatomia patológica da leishmaniose visceral. A proposito de um caso brasileiro e com especial referência à fibrose hepática leishmaniótica. *Hospital* (Rio) 50:393-440, 1956.
6. BRAHMACHARI, U. — *A treatise on Kala-Azar*. London, John Bale & Sons & Danielson, 1928.
7. CHRISTOPHERS, S.R. — *On a parasite found in persons suffering from enlargement of the spleen in India*. Scient. Mem. of the Government of India. New Series No. 11. Calcutta, Government Printing, 1904.
8. HU, C.H. — The pathological anatomy of human Kala-Azar with especial reference to certain hitherto less well recognized changes. *Chin. M. J. Suppl.* (Peking) 1:1-12, 1936.
9. LAVERAN, A. — *Leishmanioses*. Paris, Masson, 1917.
10. LOMBARDO, G. — Contributo allo studio della alterazioni anatomiche dell' anemia da *Leishmania*. *Pathologica* 5:292-296, 1913.
11. MARCHAND, F. & LEDINGHAM, J.C.G. — On the question of trypanosome infection in man. *Lancet* 1:149-150, 1904.
12. MELENEY, H.E. — The histopathology of Kala-Azar in the hamster, monkey and man. *Amer. J. Path.* 1:147-168, 1925.
13. PENA, H.A. — Leishmaniose visceral no Brasil. *Brasil Méd.* 48:949-953, 1934.
14. PINHEIRO, L. — Pneumonite intersticial no calazar. *Rev. Goiana Med.* 10:13-18, 1964.
15. PRATA, A. — *Estudo clínico e laboratorial do calazar*. Tese. Salvador, 1957, p. 244.
16. RASO, P. & SIQUEIRA, J.T. — Subsídio ao conhecimento da anatomia patológica da leishmaniose visceral, com especial referência às lesões pulmonares e cardíacas. *Hospital* (Rio) 65:1291-1309, 1964.
17. ROGERS, L. — A peculiar intralobular cirrhosis of the liver produced by the protozoal parasite of Kala-Azar. *Ann. Trop. Med. Parasit.* 2:147-152, 1908.
18. SHORTT, H.E. — The pathology of acute experimental Kala-Azar in monkeys. *Indian J. Med. Res.* 11:186-195, 1923.
19. SILVA, J.R. — *Leishmaniose visceral* (Calazar). Tese. Rio de Janeiro, 1957, p. 498.
20. SILVA, J.R. & PAOLA, D. de — Alterações histoquímicas do sistema reticulo endotelial hepático no calazar. *Med. Cir. Farm.* 254:211-215, 1957.
21. TEILUM, G. — Periodic acid Schiff positive reticulo-endothelial cells producing glycoprotein. *Amer. J. Path.* 32:945-959, 1956.
22. UBEL, H. — *Über eiweißstoffwechselerungen bei infantiler visceraler Leishmaniose unter besonderer Berücksichtigung der pathologisch-anatomischen Veränderungen*. *Z. Tropenmed. Parasit.* 2:327-337, 1951.

Recebido para publicação em 4/3/1966.