

Lesões hepáticas na doença de inclusão, configurando o quadro da hepatite por vírus

Apresentação de um caso

DRA. APARECIDA G. P. GARCIA (*)

A maioria dos casos relatados de doença citomegálica de inclusão, produzida pelo vírus da glândula salivar, refere-se a recém-nascidos e lactentes jovens, acompanhando-se de grave prognóstico em virtude da intensidade das lesões, que se assestam preferentemente nos rins, pulmões, fígado e cérebro. As lesões hepáticas são geralmente muito acentuadas, caracterizando-se por infiltrado periportal, estase biliar, necrose citolítica, cirrose biliar e hepatite difusa com fibrose, segundo Smith e Vellios, em artigo de revisão, onde são analisados 89 casos da doença em aprêço (1). O caso que nos apresenta a relatar pareceu-nos digno de registro por apresentar, ao exame microscópico, lesões hepáticas compatíveis com o diagnóstico de hepatite por vírus.

Observação Clínica: L. C. S., 6 meses, masculino, branco matricula n.º 101.285, internado na 5.ª Enfermaria do INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA, Serviço do Prof. César Pernetta, durante 17 dias.

Antecedentes familiares: Pais jovens, sadios. Mãe secundigesta, primípara (aborto espontâneo prévio no 2.º mês). A gestação decorreu sem anormalidades.

Antecedentes pessoais: Nascido de parto normal, na residência, pesando 2300 kg, tendo chorado após estímulo com palmadas. Apresentou icterícia fisiológica; sugou bem desde os primeiros dias, tendo sido alimentado ao seio no primeiro mês; sustentou a cabeça aos três meses; não chegou a sentar-se sozinho. Não há referências a doenças contagiosas ou contacto com pessoas doentes. Trazido à consulta porque "se alimentava mal, era fraquinho e vivia cansado".

(*) Chefe do Serviço de Anatomia Patológica do Instituto Fernandes Figueira — Departamento Nacional da Criança — Ministério da Saúde.

Exame Físico: Criança portadora de doença grave crônica; desenvolvimento físico prejudicado, péssimo estado nutritivo, *fácies* de ansiedade; pêso — 2560 g; comprimento — 52 cm. Pele pálida, sêca, turgor diminuído, formando pregas persistentes no abdômen; mucosas visíveis descoradas. Lesão escavada, hipercrômica, na região dorsal da língua. *Perlêche* bilateral. Micropoliadenia. Músculos hipotrofiados e hipotônicos. Tórax em forma de sino. Respiração irregular (48 mov./min.) murmúrio vesicular normal; 148 batimentos cardíacos por minuto, sôpro sistólico pancardiaco. Fígado palpável a 2 cm do rebôrdo (linha mamilar direita); baço palpável a 3 cm do mesmo. Anel umbilical palpável.

Evolução: Durante todo o tempo da internação o pêso manteve-se praticamente estacionário. Rejeitava grande parte do alimento, apresentando diarréia constante, com fezes líquidas. No segundo dia de hospital apresentou perturbação respiratória (dispnéia e estertores bolhosos), sem aumento da temperatura, sintomatologia que permaneceu até o óbito, praticamente estacionária. Fêz duas radiografias dos campos pleuropulmonares, uma no dia da internação e outra dez dias após; a primeira revelou condensação no lobo superior direito e, a segunda, discreto alargamento do mediastino, velamento discreto do lobo superior direito e aumento do ventrículo direito. Fígado e baço permaneceram nos limites citados acima. O eletrocardiograma (12.º dia) acusou: provável hipocaliemia; presença de grande sôpro (anêmico?).

Exames de Laboratório: *Hemograma:* (5.º dia): hem.: 2.400.000; Hb.: 6,8 g; hematócrito: 20%; leucócitos: 10.100; eo.: 0; baso.: 0; seg.: 93; linfo.: 7; mono.: 0; H.G.M. 28,7y; V.G.M.: 83,3 u cúbicos, CHGM — 34,5%; índice de côr 1; Anisocitose, basofilia difusa; presença de mielóides. *Hemograma* (10.º dia): hem.: 2.500.000; Hb.: 6,6 g; hematócrito: 21%; H.G.M.: 26y; V.G.M.: 84 u cúbicos. CHGM — 31,5%; leucócitos — 7.800; Eo. — 0; Baso. — 0; mielo. — 0; meta. — 0; bastões: 1; seg.: 70; linfo. — 27; mono.: 2; hemossedimentação: 60 mm na 1.ª hora. Anisocitose, anisocromia com hipocromia; basofilia difusa, pecilocitose.

Exame parasitológico de fezes: Negativo. *Proteínas* (4.º dia): 4,4 g%; serina — 3 g%; globulina — 1,4 g%. *Exame de urina:* (12.º dia) — normal. Reação de Mantoux — negativa até 1/10.

Tratamento: Pantomicina, acromicina, vitamina C, complexo B, sôro citratado. Hidratação endovenosa. Nos últimos três dias de internação foi instituída medicação específica para tuberculose.

Alimentação: Mucilagem de arroz, leiteho, leite humano.

Exame Anátomo-patológico:

Macroscopia: Criança branca, do sexo masculino, pesando 2500 g (Normal — 6.700 g) e medindo 53 cm de comprimento. (Normal — 62 cm). Atrofia das massas musculares dos membros; ausência da bola gordurosa de Bichat. Ulcerações superficiais nos lábios, língua e abóbada palatina. Pupilas anisocóricas.

Cavidade tóraco-abdominal: Cavidades pleurais livres; presença de escassa quantidade de líquido citrino no abdômen. Fígado a 1,5 cm do rebôrdo costal ao nível da linha mamilar direita e a 5,5 cm ao nível do apêndice xifóide. Pólo inferior do baço a 2 cm do rebôrdo. *Pulmões:* pleura fina, exibindo áreas de coloração vermelho-escura localizadas nos três lobos, predominantemente na face posterior, contrastando com a coloração róseo-clara do restante do parênquima. P.D.: 47 g (Normal 42 g); P.E. 37 g (Normal 39 g). *Fígado:* aumentado de volume, coloração pardo-escura. Aos cortes, nota-se consistência aumentada. Vesícula e vias biliares sem anormalidades a anotar. Pêso: 137 g (Normal 200 g). *Baço:* aumentado de volume. Polpa pouco difluente, notando-se acentuação do pontilhado linfóide. Pêso: 23 g (Normal 17 g). *Intestinos:* áreas de hiperemia ao nível da mucosa jejuno-ileal e cólica. *Rins:* cápsula facilmente destacável, mostrando superfície pardo-avermelhada, com áreas mal delimitadas, de tom amarelado. Aos cortes, nota-se espessamento da cortical, que tem côr pardo-amarelada. R.D.: 13 g (Normal 26 g); R.E.: 13 g (Normal 25 g). Os demais órgãos nada apresentam de anormal. *Nota* — Infelizmente não se abriu o crânio por imposição da família. No entanto, a anisocoria verificada sugere a existência de lesões encefálicas.

Microscopia: *Pulmões:* o exame dos diversos cortes, provenientes de todos os lobos, mostra a existência de processo intersticial caracterizado por espessamento, edema e infiltrado difuso de células redondas, localizado nos septos inter-alveolares, nos septos fibrosos e na pleura, ao lado de áreas de enfisema alveolar e de atelectasia parcial. Na luz dos alvéolos e dos bronquíolos encontramos células grandes, de núcleo excêntrico, ocupado por inclusão volumosa, densa, corada pela hematoxilina, separada da membrana nuclear por um halo bem nítido; a membrana nuclear é fina e apresenta um ou mais corpos orbitários; no protoplasma encontram-se inclusões mal delimitadas, sob a forma de massa escura, acumuladas em um dos pólos das referidas células (citomegálicas). Igualmente na luz dos espaços aéreos são vistos macrófagos de citoplasma abundante, ocupado por pigmento pardo, em grânulos, com núcleo excêntrico, hiper cromático e único e também células multinucleadas, com núcleos de várias formas e tamanhos, dispostos de forma irregular. Os brônquios apresentam o epitélio hiperplasiado, pseudo-estratificado, com núcleos hiper cromáticos, tendo a luz discretamente alargada e as paredes discretamente espessadas. Áreas focais de hemorragia alveolar, intersticial e pleural. Congestão acentuada da rede capilar alveolar e dos vasos de

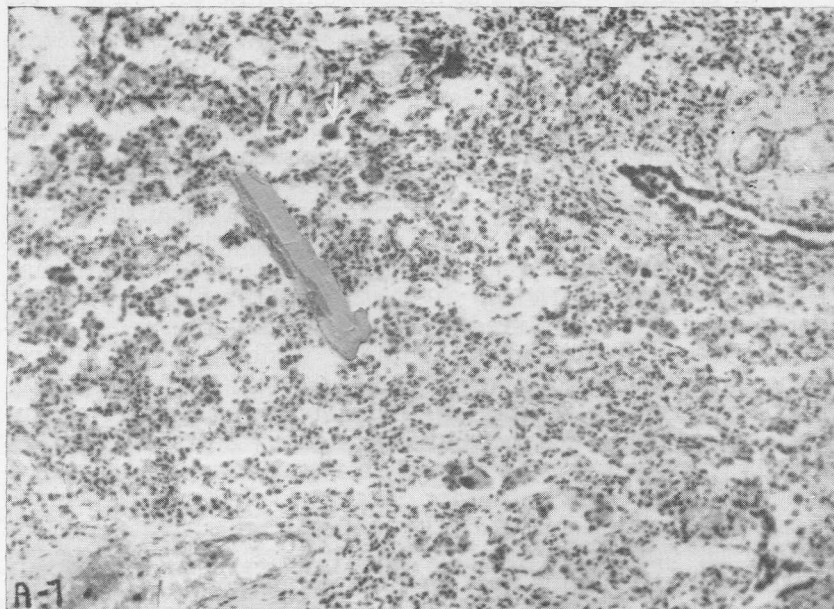


FIG. 1 — Pulmão — (H.E.: Leitz — Oc. 10 \times ; obj. — 3,5 \times).
Observa-se espessamento septal, infiltrado celular crônico no interstício e a presença de células citomegálicas e macrófagos na luz alveolar.

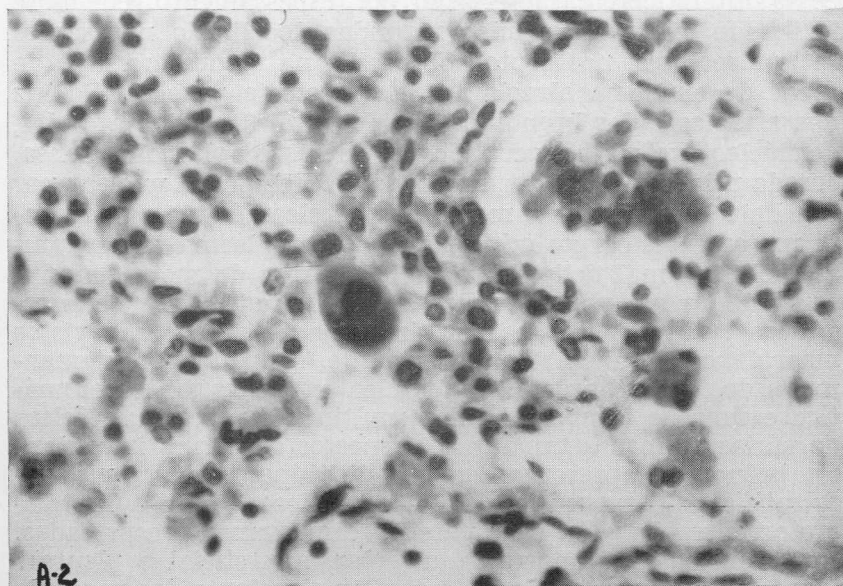


FIG. 2 — Pulmão — (H.E.: Leitz — Oc. 10 \times ; obj. — 4,5 \times). Dentro dos alvéolos encontram-se macrófagos e uma célula citomegálica.

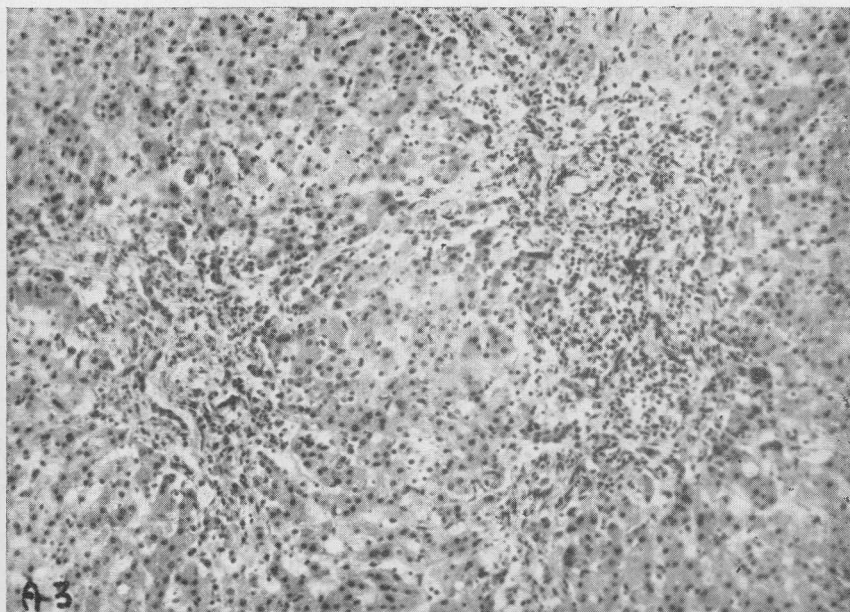


FIG. 3 — Fígado — (H.E.: Leitz — Oc. — 10 \times ; obj. — 3,5 \times). Espaços porta alargados difusamente infiltrados por células redondas; neoproliferação canalicular. Desarranjo da estrutura lobular.

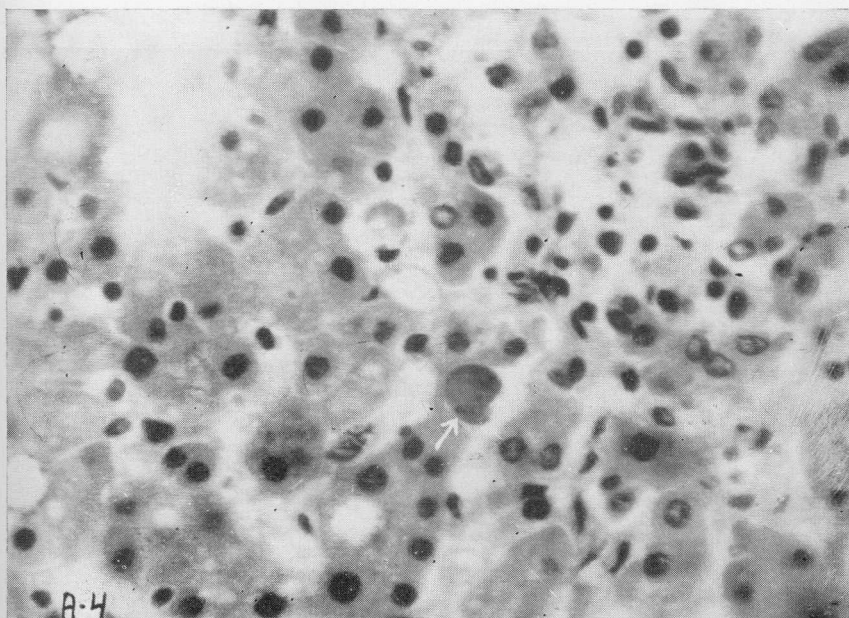


FIG. 4 — Fígado — (H.E.: Leitz — Oc. — 10 \times ; obj. — 4,5 \times). Desarrançamento do arranjo intralobular; as células exibem graus variáveis de degeneração; observar a presença de um corpúsculo eosinófilo e estase biliar intracelular.

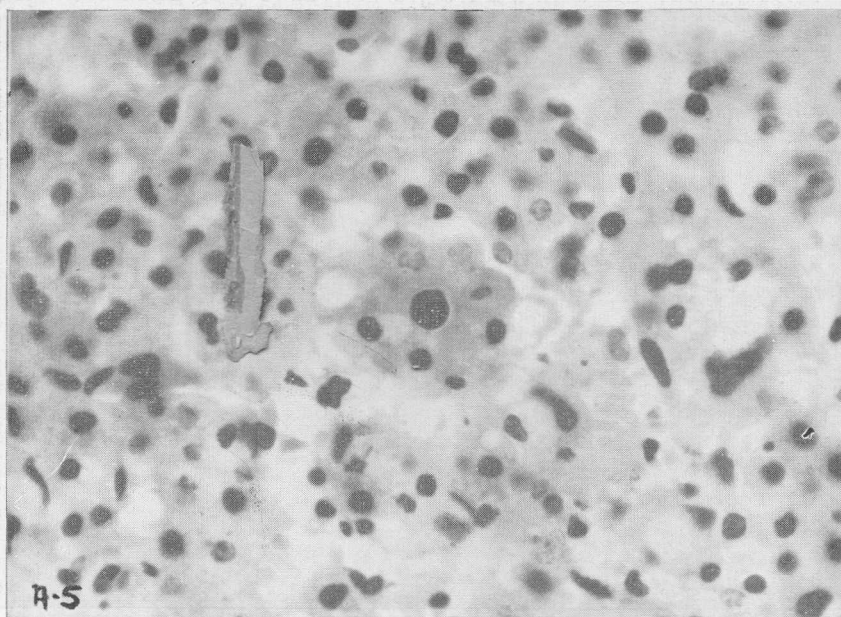


FIG. 5 — Fígado — (H. E.: Leitz — Oc. — 10 \times ; obj. 4,5 \times). Estase biliar intracanalicular (trombo biliar) e lesões degenerativas das células parenquimatosas.

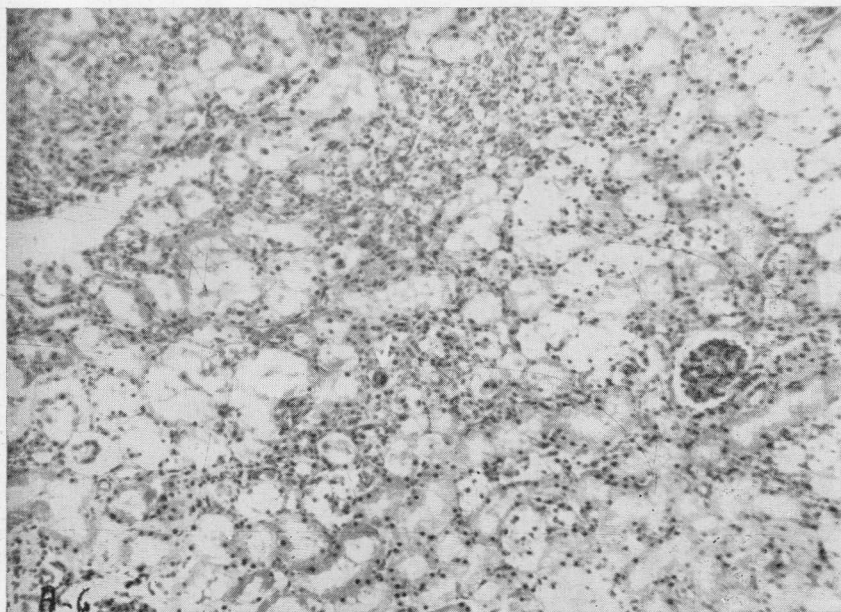


FIG. 6 — Rim — (H. E.: Leitz — Oc. — 10 \times ; obj. 3,5 \times). Presença de célula citomegálica na luz de um túbulo; degeneração hidrópica do epitélio tubular.

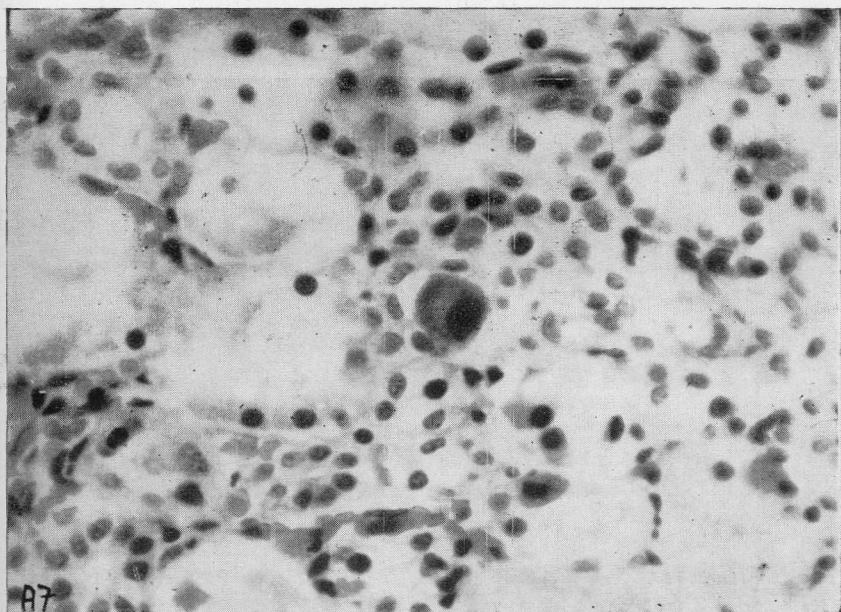


FIG. 7 — Rim — (H.E.: Leitz — Oc. — 10 \times ; obj. 3,5 \times). Mesma célula de figura anterior sob maior aumento, exibindo inclusão nuclear e protoplasmática.

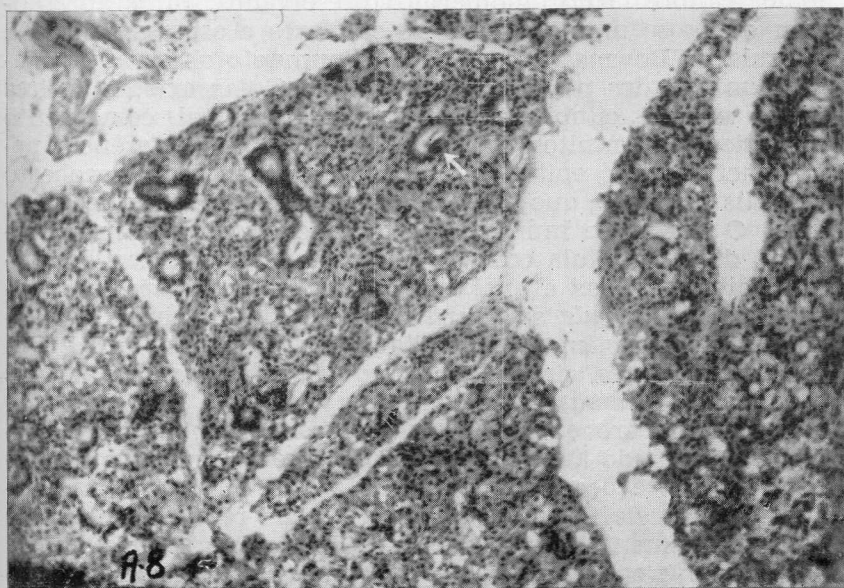


FIG. 8 — (H.E.: Leitz — Oc. — 10 \times ; obj. — 3,5). Glândula submaxilar — célula citomegálica na luz de um ácino, circundado por infiltrado focal de células redondas.

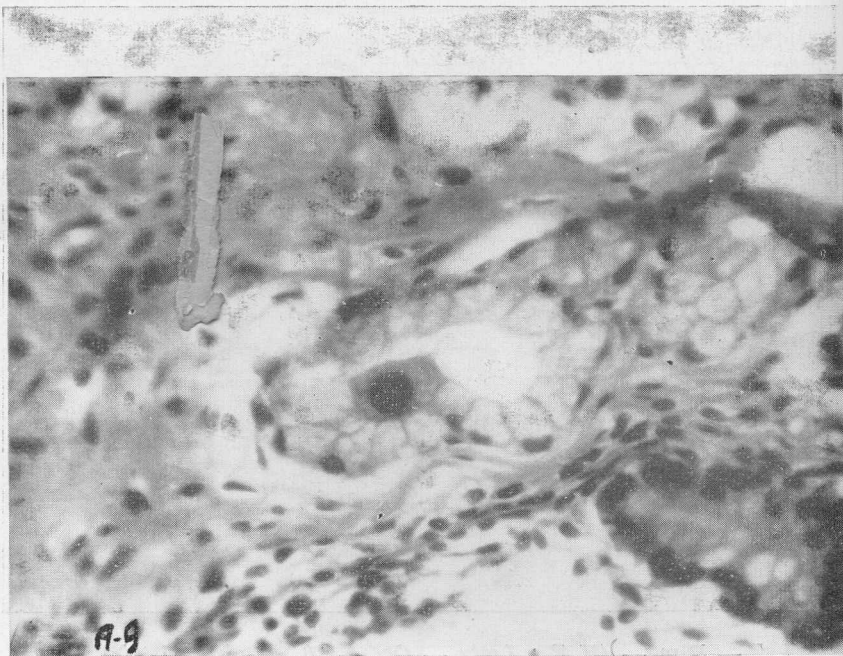


FIG. 9 — (H.E.: Leitz — Oc. 10 \times ; obj. — 4,5 \times). Glândula duodenal tendo na luz célula citomegálica.

maior calibre. *Rins*: glomérulos preservados; raros apresentam esclerose parcial das alças capilares e espessamento da cápsula de Bowman. Em pequeno aumento observam-se tubos contornados pouco corados, cujas células exibem limites pouco nítidos, citoplasma claro, núcleo central, comumente picnótico. Em muitos tubos contornados, de preferência periglomerulares, o epitélio é totalmente degenerado, recoberto por sais de cálcio, que também se acumulam na luz dos mesmos. O exame de inúmeros cortes apenas evidenciou a presença de uma célula com as características próprias das células citomegálicas e ausência de infiltrado inflamatório intersticial. *Glândula submaxilar*: presença de células citomegálicas no revestimento epitelial e na luz dos ácinos e dos canais excretores, circundadas por infiltrado focal de células redondas. *Pâncreas*: desarranjo da estrutura acinosa, com redução do parênquima exócrino. *Intestinos*: mucosa conservada exibindo aumento de células redondas; demais túnicas sem alterações. Nas glândulas mucosas do duodeno encontram-se células citomegálicas. *Timo*: redução do tecido linfóide; aumento dos corpúsculos de Hassal. *Supra-renais*: a camada glomerular apresenta pequenas formações císticas. *Esôfago*: infiltrado difuso de células redondas na lâmi-

na própria da mucosa. *Baço*: cápsula e traves fibrosas discretamente espessadas; sinusóides dilatados e vazios, endotélio proeminente. *Miocárdio*: parte das fibras se apresenta vacuolada; muitas delas evidenciam perda da estriação e aumento da eosinofilia.

Fígado: Cápsula discretamente espessada, apresentando infiltrados focais de células redondas. Estrutura lobular preservada, observando-se alargamento dos espaços porta e fibrose periportal, que delimita parcialmente os lóbulos. Os espaços porta são ocupados por infiltrado difuso constituído por linfócitos, plasmócitos e histiócitos, de permeio a canais biliares proliferados, vazios e a macrófagos carregados de pigmento biliar. É muito acentuado o grau de distorção das traves celulares, quase totalmente destruídas. As células hepáticas apresentam lesões degenerativas muito profundas, assumindo aspecto e formas variadas: degeneração granulosa, células “em balão”, ao lado da presença de inúmeros corpúsculos eosinófilos de Councilman, de distribuição irregular; são raras as células binucleadas, assim como figuras de mitose; células gigantes ausentes; as de Kupffer são hipertrofiadas, e não contêm pigmento. Estase biliar intracelular e canalicular muito intensa. Pesquisa minuciosa não evidenciou a existência de células citomegálicas de inclusão.

Diagnósticos anatômicos: Doença citomegálica de inclusão com localização hepática (quadro histopatológico de hepatite por vírus) pulmonar (pneumonia intersticial), renal e nas glândulas duodenais e salivares. Hépato e esplenomegalia. Lesões renais e miocárdicas atribuíveis a distúrbio hidroeletrolítico. Nefrocalcinose. Atrofia.

COMENTÁRIOS

Parece-nos tratar-se de um caso de “atrofia citomegálica”, segundo a denominação de Seifert e Oehme (2), pois a criança, aos seis meses, pesava 2500 g, tendo nascido com 2300 g, apresentando igualmente ausência da bola gordurosa de Bichat e atrofia das massas musculares. A doença poderia ter origem congênita ou ter sido contraída muito precocemente, pois as manifestações clínicas apareceram nos primeiros meses segundo informação materna, de que: “desde pequeno alimentava-se mal, era fraquinho e vivia cansado”.

A análise das lesões permite-nos considerar o caso sob o rótulo de doença citomegálica de inclusão com localização hepática, pulmonar, renal, intestinal e glândulas salivares, respectivamente, considerando-se a gravidade das lesões viscerais atribuídas ao vírus. Clínicamente, trata-se de uma das

formas mistas apresentadas pelo lactente, com sintomatologia digestiva e pulmonar, acompanhada de h pato e esplenomegalia. A anisocoria verificada na autópsia permite a suposi o da existência de lesões cerebrais, o que não p de ser verificado infelizmente, por não ter a família permitido a abertura do crânio.

As lesões pulmonares caracterizaram-se por processo intersticial crônico e pela presença de grande número de células t picas com inclusões nucleares e protoplasm ticas, localizadas na luz dos espaços aéreos. É o quadro histológico mais comum na patologia do lactente.

Nos rins, observou-se ausência de lesões intersticiais e apenas uma busca intensiva propiciou o encontro de apenas uma célula com as características peculiares às células citomegálicas. No entanto, a fibrose glomerular, que é relatada por alguns autores (3), estava presente. Convém assinalar a propósito, o contraste que temos observado no material de autópsia, de recém-nascidos e lactentes, no que diz respeito à patologia renal. No recém-nascido, as lesões tubulares são muito ricas e chamam a aten o do patologista, sendo quase sempre a chave do diagnóstico. Nos lactentes, ao contrário, localizam-se preferencialmente no interstício, sob a forma de infiltrados nodulares de células redondas, sendo o achado de células com inclusão o resultado de pesquisa orientada. Por isso, têm razão aqueles que (4) preferem o exame do lavado gástrico ao exame e urina para o diagnóstico *intra vitam* dêste processo mórbido, pois o primeiro carrega as células descamadas da mucosa do aparelho respiratório e das vias digestivas superiores.

As lesões mais graves e mais extensas localizaram-se no fígado, onde se encontraram todos os elementos histológicos considerados indispensáveis ao diagnóstico de hepatite por vírus: infiltrado portal celular crônico, fibrose portal, necrose celular com a presença de inúmeros corpúsculos de Councilman e estase biliar intracelular e canalicular.

Parece-nos poder enquadrar-se na forma aguda da hepatite por vírus, apresentando ao lado das lesões necróticas das células hepáticas, prolifera o canalicular e discreto grau de regenera o celular. Apesar de não t ermos encontrado células específicas da doença citomegálica, a presença dos corpúsculos eosinófilos atesta a origem virótica do mesmo, provavelmente o vírus da glândula salivar, que produziu igualmente lesões específicas nos pulmões, rins, intestino e glândulas salivares. Aliás Brodsky e Rowe (5), na infec o experimental cr nica, observaram que as inclusões desapareciam das glândulas salivares depois da fase aguda, época em que o vírus ainda podia ser isolado das glândulas salivares. Arey

(6), em autópsia de criança que morreu doze meses após ter sido feito o diagnóstico *intra vitam* do processo virótico, apenas encontrou raras células citomegálicas no material de autópsia. Stowens (7), autor de larga experiência na patologia infantil, afirma ter observado vários casos de citomegalia generalizada em que o fígado apresentava estase biliar acentuada, acompanhada de abundante infiltrado inflamatório, não tendo conseguido evidenciar células com inclusão, mesmo após pesquisa muito minuciosa. Acredita este autor ser o componente hepático da doença um tipo de manifestação somática ao vírus ou decorrente da toxicidade do mesmo.

A morte deve ter sido ocasionada pelas lesões decorrentes do distúrbio hidro-eletrolítico, em criança atrofica, tendo como fator corroborante o quadro infeccioso pulmonar e o hepático. Elliott e Elliott (8) afirmam que os lactentes que sobrevivem à doença fulminante sucumbem posteriormente por pneumonia intersticial refratária, por hepatite necrosante focal ou por disfunção das supra-renais (Addisson), dependendo do grau de lesão apresentado pelos diferentes órgãos, Nelson (9) considera o prognóstico da doença citomegálica de inclusão tanto mais grave, quanto maior fôr o comprometimento hepático, pulmonar e renal.

SUMÁRIO

O autor apresenta a observação clínica e o estudo anatomo-patológico de um caso de doença citomegálica de inclusão, em lactente portador de lesões viscerais específicas, pulmonares, intestinais, renais e nas glândulas salivares. O exame microscópico do fígado evidenciou lesões compatíveis com o diagnóstico da forma aguda da hepatite por vírus: fibrose portal acompanhada de infiltrado celular crônico e proliferação canalicular, distorção da estrutura lobular, estase biliar, acentuado grau de degeneração celular e necrose, ao lado da presença de corpúsculos de Councilman. As lesões hepáticas foram atribuídas ao vírus da glândula salivar, embora não se tenham achado células citomegálicas neste órgão. Vários autores referem-se à pobreza ou à inexistência destes elementos nos processos que ultrapassam a fase aguda e alguns atribuem as modificações teciduais à toxicidade do vírus. A morte deve ter sido como causa as lesões produzidas pelo distúrbio do equilíbrio hidro-eletrolítico, em criança atrofica, agindo como predisponentes aquelas assestadas no fígado e nos pulmões.

SUMMARY

Clinical observation as well as pathological findings in an infant with generalized cytomegalic inclusion disease are presented. Microscopic examination of the liver showed lesions suggesting the diagnosis of the acute form of virus hepatitis; portal fibrosis, chronic cellular infiltrate, canalicular proliferation, bile stasis, derangement of lobular structure, heavy degeneration of liver cells with necrosis and production of Councilman bodies. Although no cytomegalic cells

were found in the liver, the hepatic lesions were attributed to the salivary gland virus. Many authors refer the paucity or absence of such elements in the processes which ultrapass the acute phase and others believe that the hepatic component of the disease is either a manifestation of a somatic reaction or is caused by the toxicity of the virus. The cause of death may be related to the lesions attributed to a disturbance of hydro-electrolytic balance in an infant with cytomegalic atrophy, the hepatic and pulmonary lesions acting as predisponent causes.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — SMITH (M.G.) and VELLIOS (F.) — Inclusion disease or generalizad salivary gland virus infection — *Arch. Path.* 50 (6): 862-884 (Dec. 1950).
- 2 — SEIFERT (G.) und OEHME (J.) — Die Bedeutung der Zytomegalie für Pathologie und Klinik — *Dsch. Med. Wschr.* 82 (40): 1759-1761 (4 Oct. 1957).
- 3 — MAGGREGOR (AGNES R.) — *Pathology of infancy and childhood* (i-viii, 1-631), Livingstone Ltd. edit., Edimburgh and London (1960).
- 4 — BLANC (W.A.) — Cytologic diagnosis of cytomegalic inclusion disease in gastric washings. *Am. J. Clin. Path.* 28: 46-49 (July 1957).
- 5 — BRODSKY (I.) and ROWE (W.P.) — Chronic subclinical infection with mouse salivary gland virus — *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 99 (3): 654-655 (Dec. 1958).
- 6 — AREY (J.B.) — Cytomegalic inclusion disease in infancy — *Am. J. Dis. Child.* 88: 525-526 (Oct. 1954).
- 7 — STOWENS (DANIEL) — *Pediatric Pathology* — (i-xiii; 1-676). Williams & Wilkins Co. edit. — Baltimore, 1959.
- 8 — ELLIOTT (G.B.) and ELLIOTT (K.A.) — Observations on cerebral cytomegalic inclusion disease of the foetus and newborn — *Arch. Dis. Childhood* — 37 (191): 34-39 (1962).
- 9 — NELSON (JAMES S.) and WYATT (JOHN P.) — Salivary gland virus disease — *Medicine* 38 (3): 223-241 (Sept. 1959).

INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA

Av. Rui Barbosa n.º 716 — Rio de Janeiro — Estado da Guanabara —
BRASIL