

## HIPERBILIRRUBINEMIA EM PORTADORES DE MIOCARDIOPATIA CRÔNICA CHAGÁSICA DESCOMPENSADA

LUIZ ANTONIO RODRIGUES DE FREITAS  
NELMACY RIBEIRO DE FREITAS  
ZILTON A. ANDRADE

*Analisando a histopatologia hepática em 20 indivíduos que faleceram com miocardiopatia crônica chagásica descompensada, 10 com hiperbilirrubinemia e icterícia e 10 sem icterícia, foi possível verificar-se que: a diferença entre os dois grupos é mais quantitativa que qualitativa, sendo que o grau e extensão da necrose congestiva parece ser o fator mais importante nos casos ictericos: a presença de infarto pulmonar ocorreu de maneira semelhante nos dois grupos e não pareceu ter papel fundamental na patogênese da icterícia.*

Pacientes com insuficiência cardíaca congestiva secundária à miocardiopatia crônica chagásica por vezes desenvolvem icterícia com altos níveis de bilirrubina sérica. Embora se saiba que a icterícia pode surgir em consequência de alterações congestivas hepáticas (Sherlock, 1981), especialmente em casos de insuficiência predominantemente ventricular direita (Dunn et al, 1973) ou de descompensação aguda (Bloth, de Faire & Edhag, 1976), o grau e a subitaneidade da icterícia que às vezes aparece em chagásicos podem suscitar dúvidas etiopatogênicas. Alguns casos simulam hepatite viral com necrose submaciça, outros parecem ter um componente obstrutivo biliar, mas a explicação mais habitual é de que houve embolismo pulmonar concomitante. Os infartos hemorrágicos do pulmão são freqüentes em chagásicos e podem provocar um quadro de *cor pulmonale* agudo (Andrade & Andrade, 1955; idem, 1979) e podem ser assim responsabilizados tanto por uma piora do grau de congestão hepática, quanto por uma superoferta de bilirrubina.

Em vista da importância prática de tais aspectos em nosso meio, foi feita a presente investigação para se tentar esclarecer o mecanismo da hiperbilirrubinemia que por vezes ocorre em chagásicos descompensados.

### MATERIAL E MÉTODOS

Foram revistos os prontuários de autópsias do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Prof. Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia referentes ao período

de 20 anos (1961-1981), sendo selecionados 10 casos referentes a portadores de miocardite crônica chagásica e que na fase final da doença desenvolveram icterícia com níveis séricos de bilirrubina total igual ou superior a 8,0mg/100ml. Aleatoriamente foram escolhidos 10 outros casos de pacientes que também faleceram com insuficiência cardíaca devido a miocardite crônica chagásica, mas que durante toda a evolução da doença nunca apresentaram icterícia. Todos os pacientes apresentavam alterações eletrocardiográficas compatíveis com a doença de Chagas e tinham reação de Machado Guerreiro positiva, além de exibirem as características anatomo-patológicas da doença. As autópsias foram completas, com estudo histológico de todos os órgãos.

A avaliação dos prontuários clínicos foi procedida atentando-se para o tempo de doença, duração da última descompensação, níveis séricos de bilirrubinas total e frações e transaminases. Na revisão dos prontuários de autópsias foi dedicada atenção para a existência de infartos pulmonares recentes e para alterações das vias biliares.

A análise das alterações histológicas hepáticas foi procedida sem o conhecimento prévio dos dados clínico-laboratoriais. Os blocos de parafina contendo fragmentos de tecido hepático foram seccionados com 3 micrômetros de espessura e corados pelas técnicas de Hematoxilina-eosina e Tricrômico de Masson. Foram feitas ainda impregnação pela prata para fibras reticulares pela técnica de Gomori e reação do Azul da Prússia para a demonstração de ferro.

Os casos foram assim divididos em dois grupos: grupo A, com icterícia e grupo B sem icterícia, cada um com 10 indivíduos.

## RESULTADOS

### a) *Descrição geral das alterações microscópicas do fígado:*

O estudo histológico do fígado dos 20 portadores de insuficiência cardíaca congestiva devido a miocardite crônica chagásica mostrou arquitetura lobular conservada. Não havia doença associada importante, além da congestão. Os sinusoides nas áreas centrolobulares estavam dilatados e congestos, causando compressão e atrofia das traves hepáticas. Em alguns casos esta atrofia era tão intensa que apenas os hepatócitos em torno dos espaços porta estavam preservados, configurando então um aspecto de inversão do lóbulo (Fig. 1). Nas áreas centrolobulares os hepatócitos mais preservados mostravam balonização citoplasmática e em 60% dos casos observou-se também degeneração gordurosa, que foi sempre discreta ou moderada. Acompanhando a dilatação e congestão sinusoidal, foi observada em mais da metade dos casos um nítido espessamento da trama reticulínica, que em algumas áreas assumia um aspecto eriçado (Fig. 2). Em 10 dos 13 casos nos quais se observou este aspecto, a coloração pelo tricômico de Masson revelou fina fibrose peri-sinusoidal. Em todos os casos havia mobilização das células de Kupffer. Estas células mostravam no citoplasma pigmento pardo, cuja reação do Azul da Prússia sempre resultou negativa.

Em 60% dos casos foi observada colestase, caracterizada pela impregnação biliar de hepatócitos e pela presença de trombos biliares nos canalículos. Esta alteração em geral foi pouco intensa, e foi observada com maior facilidade nas áreas centrolobulares.

Com frequência notou-se necrose hepática centrolobular (85%) dos casos. A necrose era confluyente e extensa em torno da veia centrolobular e em quatro casos havia necrose submácula com formação de pontes conectando veias centrolobulares (Figs. 3 e 4). Acompanhando a necrose havia, em vários casos, extensas áreas de hemorragia, em outros observou-se a deposição de um material amorfo, eosinofílico e de aspecto fibrinoso nos espaços peri-sinusoidais e em torno de veias centrolobulares. Em nenhum destes casos notou-se infiltrado inflamatório no parênquima. Em nenhum caso ocorreu fibrose ou cirrose cardíaca.

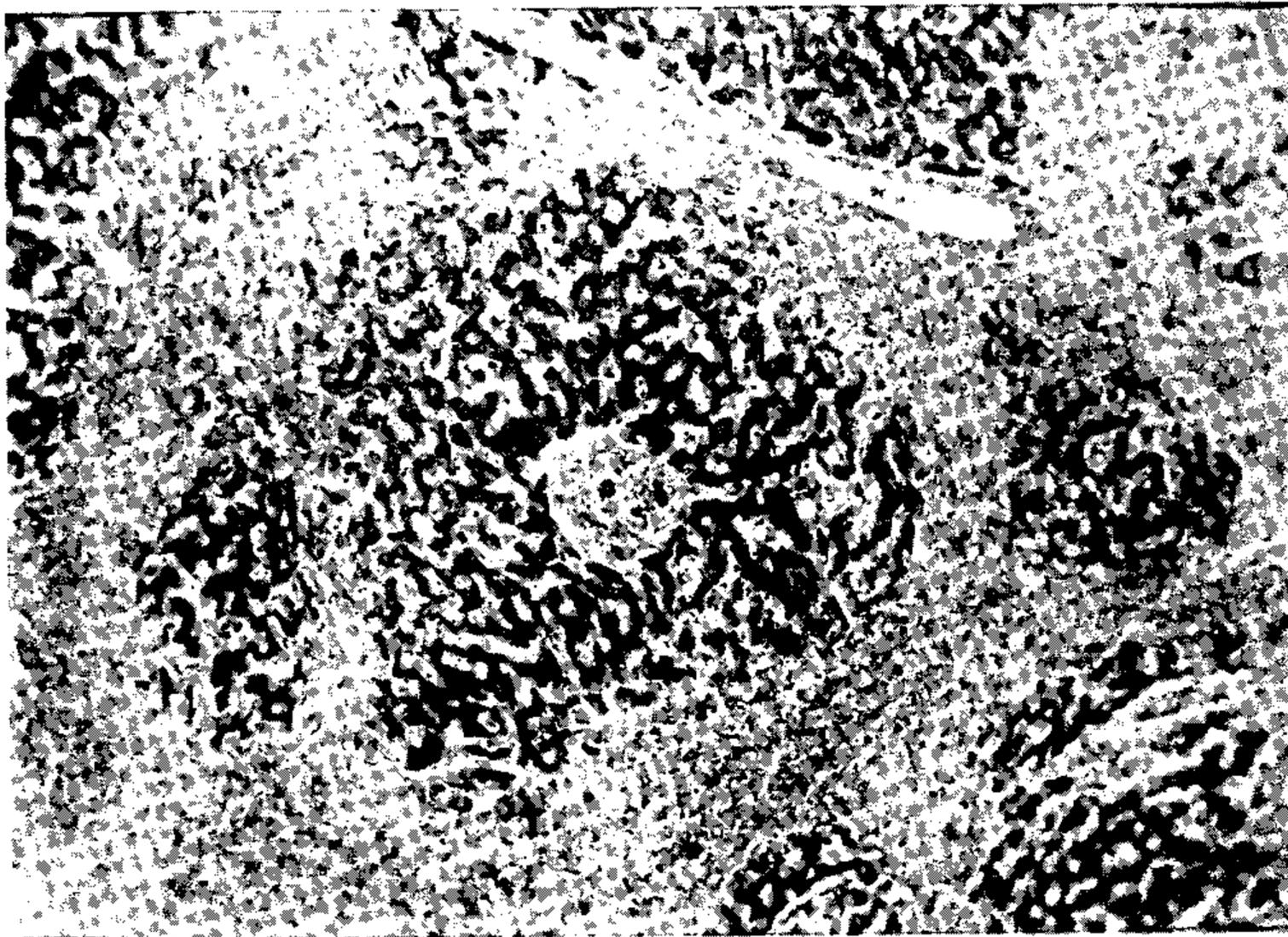


Fig. 1 – Extensa atrofia e congestão de áreas centrolobulares do fígado, havendo uma zona de parênquima relativamente preservada em torno de um pequeno espaço porta. Caso do grupo A. Hematoxilina e eosina 100 X.

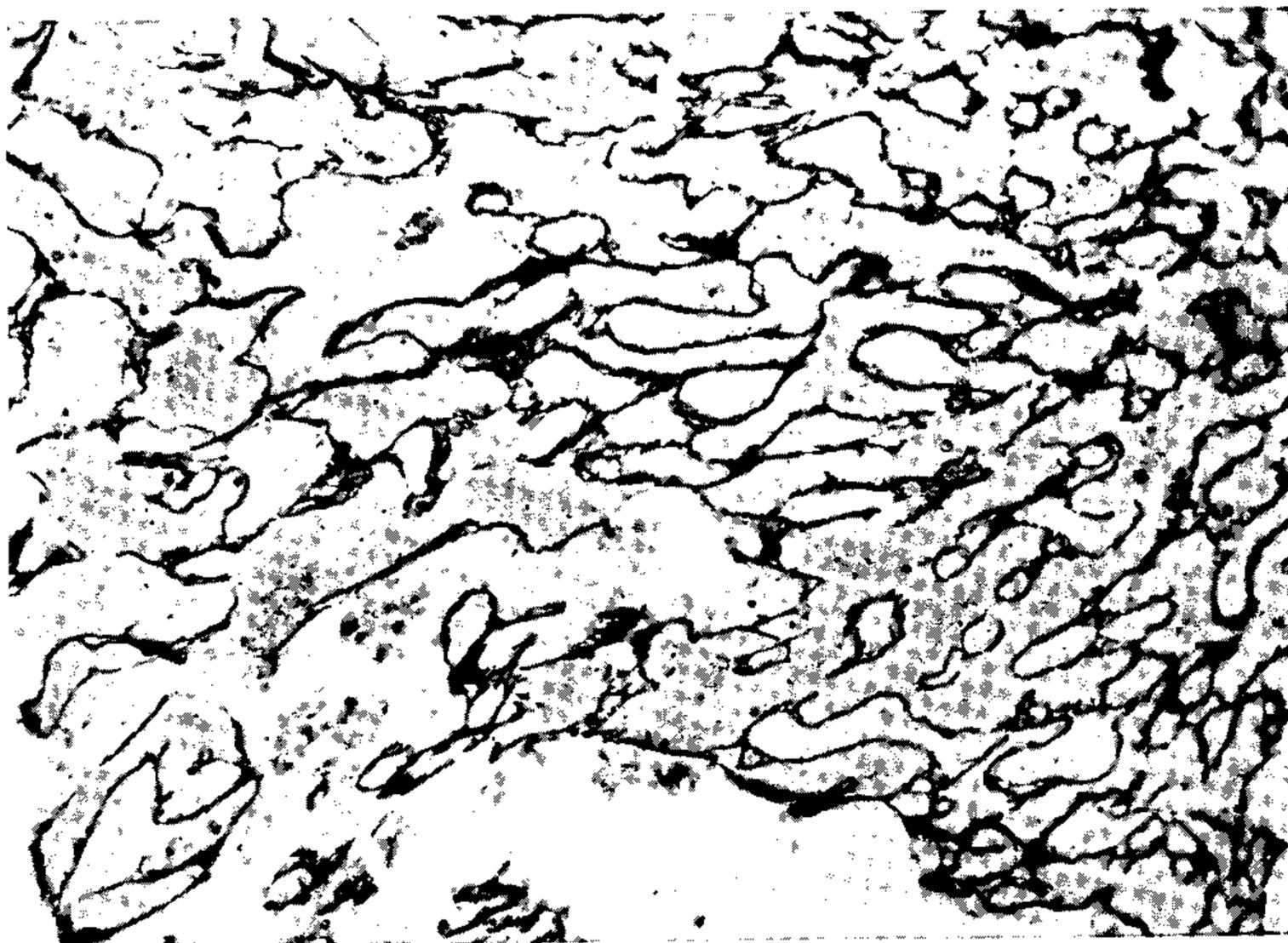


Fig. 2 – Sinusoides dilatados e congestionados, delimitados por fibrilas reticulínicas espessadas e com áreas focais de neo-formação fibrilar. Método de Gomori para reticulina 120 X.

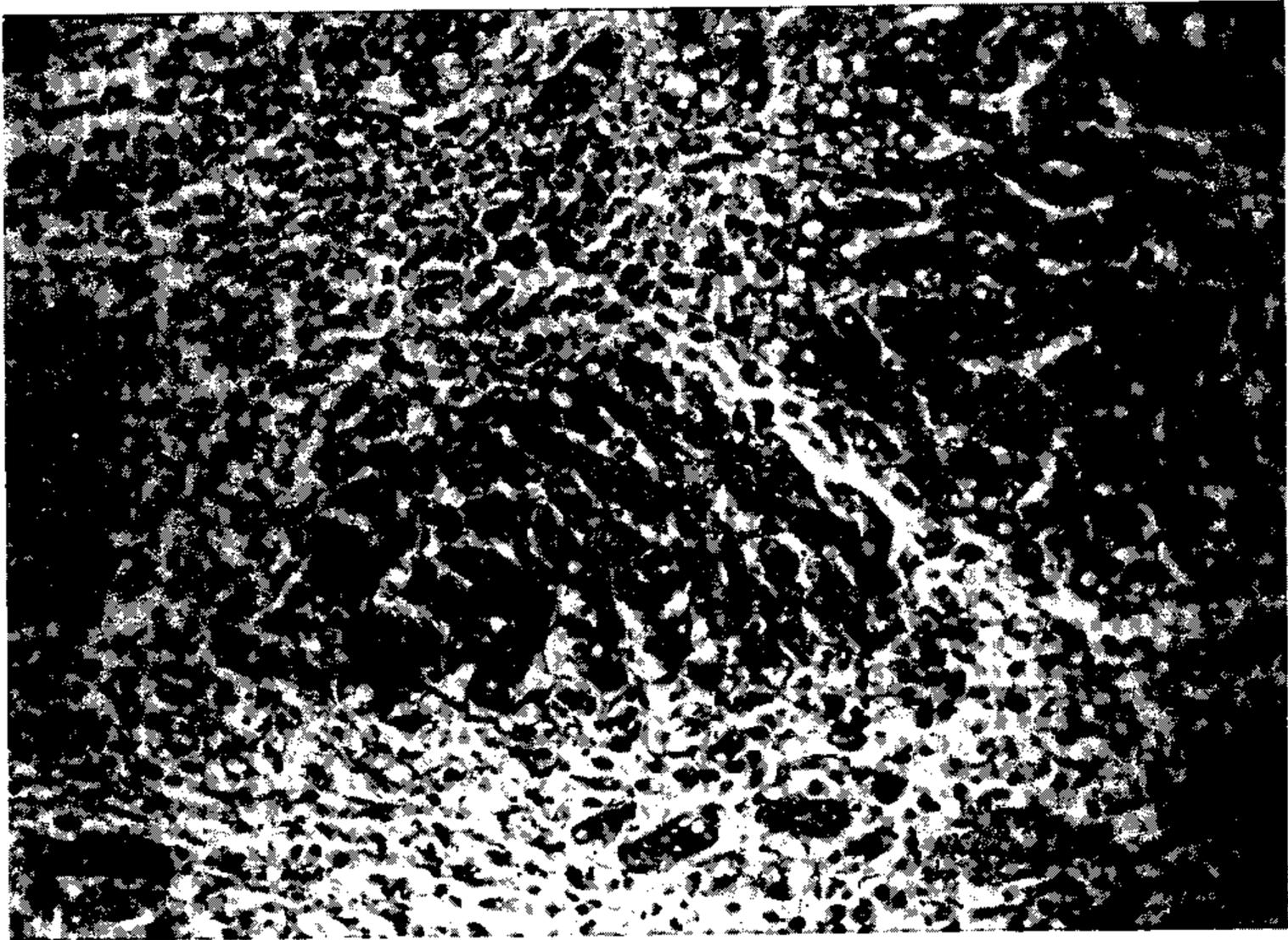


Fig. 3 – Necrose congestiva em faixas unindo zonas centrolobulares. Alguns hepatócitos na periferia da área necrótica mostram atrofia, hipertrofia e vacuolização gordurosa. Hematoxilina e eosina 120 X.



Fig. 4 – Zonas de colapso pós necrótico nas áreas centrolobulares do fígado com acentuada congestão passiva crônica. Nas áreas centrais do parênquima preservado, agora aparecem espaços porta (inversão lobular). Método de Gomori para reticulina 100 X.

b) *Correlação dos achados clínicos-patológicos:*

Os pacientes de ambos os grupos eram portadores de insuficiência cardíaca congestiva com capacidade funcional IV. Quase todos eles tinham menos de dois anos de doença e a descompensação que determinou o óbito só raramente excedeu a um mês.

Os pacientes do grupo A apresentaram-se ictericos durante a última descompensação. Em todos eles a dosagem de bilirrubina total foi igual ou superior a 8,0mg/100ml. Em quatro casos estes níveis foram superiores a 11,0mg/100ml e em um deles chegou a 49,0mg/100ml (Tabela I). Como pode ser observado na Tabela I, tanto a bilirrubina conjugada quanto a não conjugada estiveram igualmente elevadas. Em cinco pacientes deste grupo havia determinações dos níveis de TGO e TGP, os quais mostraram-se discreta e moderadamente elevados.

TABELA I

Níveis de bilirrubinas e transaminases em dez portadores de cardiopatia crônica chagásica descompensada e icterícia, em correlação com presença ou ausência de infarto pulmonar recente.

Caso Nº	Bilirrubinas		Transaminases		Infartos
	Total	Direta	TGO	TGP	
01	49,0	25,0	260	400	+
02	17,3	8,4	—	—	+
03	15,2	9,2	340	210	+
04	11,8	5,8	—	—	0
05	9,8	5,5	48	50	+
06	9,0	4,6	—	—	0
07	8,7	5,3	—	—	+
08	8,6	4,5	—	—	+
09	8,1	4,0	225	320	+
10	8,0	3,9	32,5	62,5	0

No grupo B (dez chagásicos descompensados, sem icterícia) havia 6 casos com infartos pulmonares recentes.

Os pacientes do grupo B não se apresentaram ictericos em qualquer momento do último internamento e não tiveram dosagens de bilirrubinas nem de transaminases.

As alterações hepáticas observadas nos dois grupos são semelhantes sob o ponto de vista qualitativo, diferindo no entanto sob o ponto de vista quantitativo (Tabela II).

Todos os casos do grupo A mostraram atrofia das traves hepáticas, sendo intensa em 60% dos casos e discreta em 20%. No grupo B esta alteração foi intensa em apenas 30% dos casos e esteve ausente em um caso. O achado de necrose hepática centrolobular foi observado em todos os pacientes do grupo A. Esta necrose foi intensa em 7 casos deste grupo e em 4 destes observou-se necrose submácula com formação de pontes ligando veias centrolobulares entre si. Nos demais casos deste grupo a necrose foi moderada. No grupo B observou-se necrose em 7 casos e em apenas 2 deles esta necrose foi intensa, mas em nenhum deles havia a formação de pontes.

Colestase foi observada em 8 casos do grupo A e em só 2 deles foi intensa. No grupo B a colestase foi verificada em 4 casos, mas em nenhum deles foi um achado proeminente.

TABELA II

Alguns achados microscópios hepáticos em chagásicos descompensados, com (A) hiperbilirrubinemia e icterícia e sem (B) icterícia. Dez casos em cada grupo.

Graus	Grupos	Lesão hepática (Nº casos)			
		Congestão A - B	Atrofia A - B	Necrose A - B	Colestase A - B
Ausente		0 - 1	0 - 1	0 - 3	2 - 6
Discreto		2 - 4	2 - 4	0 - 4	5 - 2
Moderado		2 - 1	2 - 2	3 - 1	1 - 2
Intenso		6 - 4	6 - 3	7 - 2	2 - 0

Os infartos pulmonares recentes estiveram presentes em 70% dos casos do grupo A (Tabela III) e em 60% dos casos do grupo B (Tabela IV). Os três pacientes do grupo A que não tinham infartos apresentavam necrose hepática e um deles apresentava necrose submáscia. No grupo B, apenas um paciente com infarto pulmonar não apresentou necrose hepática e dois pacientes com infarto tinham necrose hepática.

TABELA III

Dados referentes ao sexo, idade, pesos do fígado e baço e número e tamanho dos infartos pulmonares em chagásicos crônicos que desenvolveram hiperbilirrubinemia e icterícia no curso de insuficiência cardíaca (Grupo A).

Casos Nº	Idade	Sexo	Peso (g)		Infartos
			Fígado	Baço	
01	81 anos	masc.	850	125	Um infarto de 3,0 x 2,0cm
02	40 anos	masc.	1300	175	Todo lobo inferior direito
03	58 anos	fem.	1000	150	3 áreas com 3,0cm de diâmetro
04	60 anos	fem.	1175	150	2 áreas com 3,0 x 3,0cm
05	30 anos	fem.	950	90	Infartos com 4,0 x 3,0cm e 3,0 x 2,0cm
06	25 anos	masc.	920	170	Ausente
07	43 anos	masc.	1300	100	Um infarto com 6,5 de diâmetro
08	38 anos	masc.	1400	150	Ausente
09	40 anos	masc.	950	75	Um infarto com 10 x 5,0cm
10	30 anos	fem.	1200	120	Ausente

## DISCUSSÃO

Qualquer que seja a sua causa, a insuficiência cardíaca congestiva determina a diminuição do fluxo sanguíneo hepático e aumento de pressão sanguínea na veia hepática, daí resultando congestão sinusoidal centrolobular com atrofia e agressão hipóxica dos hepatócitos. A miocardiopatia crônica chagásica leva a graus intensos de congestão hepática, uma vez que a sua descompensação é predominantemente ventricular direita. A hepatomegalia dolorosa é uma manifestação proeminente e a icterícia pode cursar com níveis bem elevados de bilirrubina sérica. O presente estudo revela que as alterações hepáticas em tais casos não diferem qualitativamente, mas sim quantitativamente, daquelas encontradas em casos semelhantes, mas não icterícios. Entre as lesões observadas, a mais proemi-

TABELA IV

Dados referentes ao sexo, idade, pesos do fígado e baço e número e tamanho dos infartos pulmonares em chagásicos descompensados, sem icterícia clínica (Grupo B).

Casos N <sup>o</sup>	Idade	Sexo	Peso (g)		Infartos
			Fígado	Baço	
01	52 anos	masc.	1300	210	Ausente
02	32 anos	fem.	2350	200	Ausente
03	40 anos	masc.	1650	100	Dois infartos com 5,0 x 5,0cm e 2,0 x 2,0cm
04	54 anos	masc.	2050	320	Ausente
05	44 anos	fem.	1050	200	Um infarto atingindo 2/3 do pulmão direito
06	37 anos	fem.	1300	150	Ausente
07	13 anos	fem.	850	40	Múltiplos infartos, o maior com 4,0cm de diâmetro
08	55 anos	masc.	1100	90	Extensos infartos em lobos inferiores
09	30 anos	fem.	1100	60	Lobo inferior direito
10	41 anos	masc.	1500	150	Múltiplos infartos, o maior com 3,0 x 2,0cm

nente foi a necrose congestiva centrolobular, por vezes com característica submaciça formando pontes de conexão entre áreas centrais. Buhac et al (1976) chamaram a atenção para a importância desta lesão na gênese da icterícia que acompanha a insuficiência cardíaca. Assim é que em 6.491 autópsias, identificaram a necrose centrolobular em pontes como a causa de hiperbilirrubinemia (de 3.0 a 28.5mg/% em 48 casos, 0,7%), sendo que a causa mais comum foi a insuficiência cardíaca congestiva, geralmente dependente de doença arterioesclerótica do coração. Recentemente, Cohen & Kaplan (1978) verificaram que a insuficiência cardíaca esquerda, mesmo na ausência de congestão hepática, poderia produzir necrose centrolobular do fígado com elevação de bilirrubinas e transaminases. Todavia, os níveis de bilirrubina e possivelmente o grau e a extensão da necrose hepatocelular, parecem ser mais elevados em chagásicos que em outras cardiopatias. Em geral, nos cardíacos ictericos os níveis de bilirrubina sérica estão em torno de 3mg/% (Sherlock, 1981; Dunn et al, 1973). No nosso material não foi difícil selecionar 10 casos com níveis de bilirrubina entre 8 e 49mg/%. Que fator adicional estaria operando na patogênese da icterícia dos chagásicos? A primeira suspeita teria que se dirigir para a presença de infartos, um achado muito freqüente em chagásicos (Andrade & Andrade, 1979). Desde Kugel & Lichtman (1933) que foi ressaltada a influência decisiva dos infartos pulmonares na icterícia clínica em portadores de insuficiência cardíaca. Estes autores, que encontraram 94% de infartos pulmonares em seus casos, chegaram a admitir que tais infartos seriam quase indispensáveis para a produção de icterícia em cardíacos. Embora esta afirmativa tenha sido contestada principalmente por Parker & Felder (1955) e por Buhac et al (1976) ela parece lógica uma vez que os infartos pulmonares poderiam desempenhar um duplo papel agravante, piorando a congestão hepática subitamente e aumentando a oferta de bilirrubina. Parece importante e agora foi possível se avaliar bem este fator, pois foi possível analisar grupos de casos semelhantes, ambos com infartos pulmonares, e todavia não foram encontradas evidências que indicassem um valor proeminente dos mesmos na gênese da icterícia dos chagásicos. Os sinais de colestase também não foram muito constantes, como aliás já foi salientado anteriormente na icterícia da congestão hepática (Safran & Schaffner, 1967).

Os presentes achados hepáticos sugerem que a necrose submácula centrolobular responsável principal pelo aparecimento de icterícia em chagásicos surge em consequência do grau da congestão hepática. Este parece ser muito elevado em virtude das próprias características da lesão cardíaca. É possível que esta última lesão provoque surtos periódicos de agudização da descompensação e que estes tenham importante papel na lesão congestiva hepática em portadores de miocardiopatia crônica chagásica descompensada.

## SUMMARY

A histopathological study of the liver in 20 autopsy cases of chronic decompensated Chagas' heart disease, 10 of them with jaundice and hyperbilirubinemia, and 10 without jaundice, revealed that: quantitative rather than qualitative differences were found between the groups with and without jaundice. The most prominent lesion in the icteric group was congestive centrolobular necrosis. Hemorrhagic pulmonary infarcts were similarly present in both groups, and did not seem to play a fundamental role in the pathogenesis of jaundice.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDRADE, Z.A. & ANDRADE, S.G., 1955. A Patologia da doença de Chagas (forma crônica cardíaca). *Bol. Fund. Gonçalo Moniz*, 6 :1-53.
- ANDRADE, Z.A. & ANDRADE, S.G., 1979. Patologia, Capítulo 6. In "Trypanosoma cruzi e Doença de Chagas". Editores: Brener, Z. & Andrade, Z.A., Editora Guanabara-Koogan, Rio de Janeiro.
- BLOTH B. DE FAIRE, U. & EDHAG, O., 1976. Extreme elevation of transaminase levels in acute heart disease – a problem in differential diagnosis? *Acta med. Scand.* 200 :281-288.
- BUHAC, J.; AGRAWAL, A.B.; PARK, S.K.; LAMOTAN, A.; LOWEN, B. & BALINT, J.A., 1976. Jaundice and bridging centrilobular necrosis of liver in circulatory failure. *New York State J. Med.* 76 :678-682.
- COHEN, J.A.S. & KAPLAN, M.M., 1978. Left-sided heart failure presenting as hepatitis. *Gastroenterol.* 74 :583-587.
- DUNN, G.D.; HAYES, P.; BREEN, K.J. & SCHENKER, S. 1973. The liver in congestive heart failure; a review. *Am. J. med. Sci.*, 265 :174-189.
- KUGEL, M.A. & LICHTMAN, S.S., 1933. Factors causing clinical jaundice in heart disease. *Arch. Int. Med.* 52 :16-29.
- PARKER, J.G. & FELDER, L., 1955. Jaundice in cardiac failure without infarction. *Ann. Int. Med.* 43 :1031-1036.
- SAFRAN, A.P. & SCHAFFNER, F., 1967. Chronic passive congestion of the liver in man. Electron microscopic study of cell atrophy and interlobular fibrosis. *Am. J. Path.* 50 :447-463.
- SHERLOCK, S., 1981. Diseases of the liver. 6th Edition, Blackwell Sci. Publ., Oxford, pg. 188.