

FEBRE AMARELA. II ESTUDO HISTOPATOLÓGICO DO FÍGADO*

Leon Cardeman**, M.R.O. de Kastener***, Sheila Cardeman**** e M.C.K. Queralto*****

Ao curso de um surto epizootico de febre amarela acontecido no ano de 1973 nas regiões norte e centro-oeste do Brasil, foram feitos exames histopatológicos de material de fígado de casos suspeitos, retirados por viscerotomia e necropsias. Foram diagnosticados 57 casos positivos.

Os exames histopatológicos demonstraram que não existe diferença da doença entre os casos da África e da América do Sul.

O diagnóstico histopatológico continua baseado no fígado, na lesão de Councilman, na hiperplasia e hipertrofia das células de Kupfer, nas inclusões nucleares de Magarino Torres, no sinal de Eudoro Villela nos casos de longa duração.

Não houve diferença histológica entre os casos descritos nas epidemias de F.A. urbana e os surtos epidêmicos e enzoóticos de F.A. silvestre nos últimos 43 anos.

INTRODUÇÃO

O objetivo do presente trabalho é descrever os achados histológicos do surto epizootico cíclico de febre amarela (F.A.) acontecido nas regiões norte e centro oeste do Brasil e apresentar os aspectos citológicos e histopatológicos mais sugestivos. Procuramos repetir o conceito histológico de Klotz e Belt³, que, em 1930, afirmaram que tanto a febre amarela da América Central, a da África e a histórica do Panamá são a mesma doença. Objetivamos estudar os casos atuais de Febre Amarela Silvestre e através de comparações com lâminas de casos de fígado de F.A. urbana da América do Sul e África de epidemias passadas, procuramos saber se houve modificações histológicas.

MATERIAL E MÉTODOS

São examinados 57 casos mortais positivados por febre amarela encontrados no surto epizo-

ótico acontecido no ano de 1973 (Tabela I). Estes espécimes de fígado humano foram obtidos através da técnica de viscerotomia e de necrópsias de pacientes, quando a morte se deu no espaço de 2 a 10^o dias após a instalação da doença. Trata-se de material recebido pela SUCAM, em formol a 10%, com a finalidade imediata de controlar a existência de casos fatais de febre amarela nos diversos Estados do Brasil.

Os cortes feitos após inclusão em parafina tinham 5 μ de espessura e foram corados rotineiramente pela H.E. Técnicas citoquímicas foram também realizadas e serão motivo de outro artigo.

De um total de 303 amostras recebidas no ano de 1973, só foram diagnosticadas como febre amarela os casos em que havia certeza histológica; caso contrário, eram pedidas pesquisas de campo ou remessa de fragmentos restantes para a confirmação diagnóstica.

* Instituto Oswaldo Cruz — Departamento de Patologia e Doenças Tropicais — Caixa Postal 926 — ZC-00 20.000 Rio de Janeiro-Brasil.

** Chefe da Seção de Histopatologia da F.A. do I.O.C.

*** Pesquisador em Biologia do Ministério da Saúde (I.O.C.) Pesquisador do Conselho Nacional de Pesquisas

**** Estagiária do I.O.C. e Acadêmica de Medicina da U.F.R.J.

***** Acadêmica da Biofísica da U.F.R.J.

Recebido para publicação em 24.8.1975

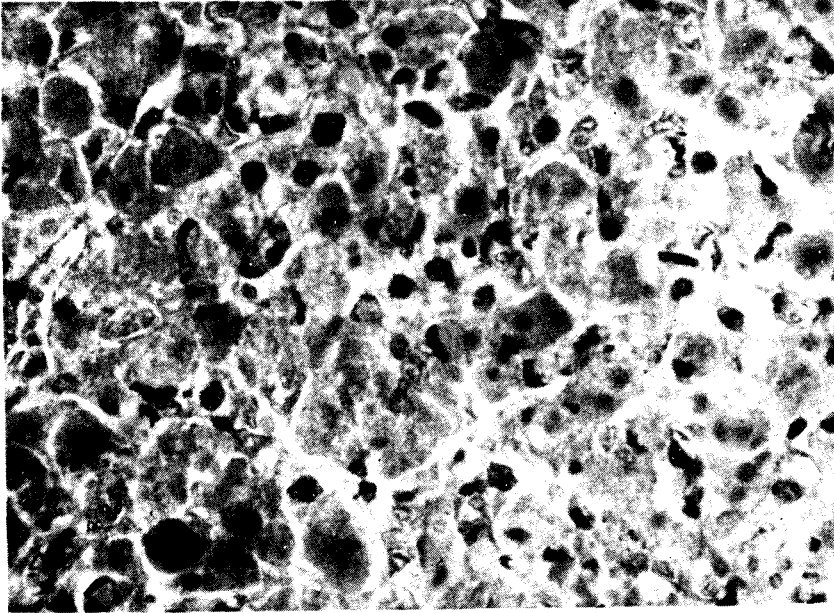


FIGURA I

Fígado, viscerotomia — Corpos de Councilman. Lise de hepatócitos. HE

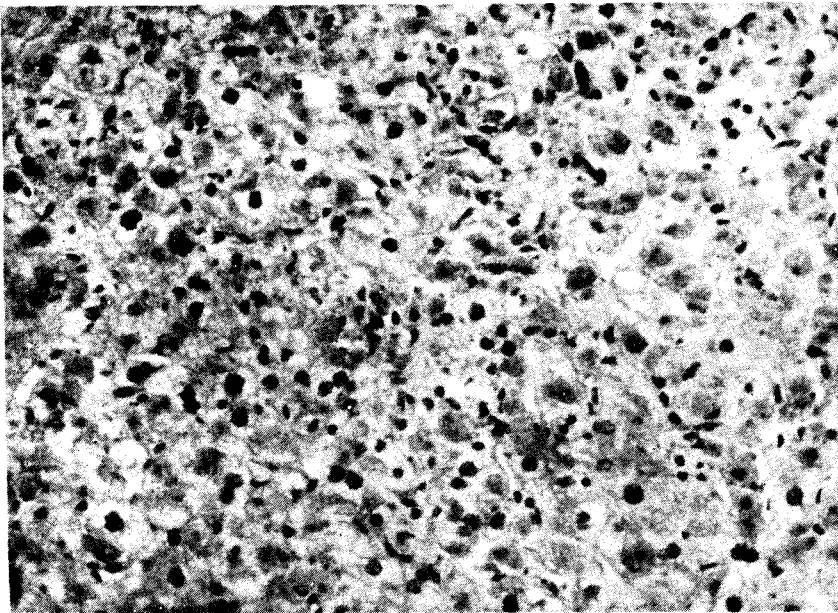


FIGURA II

Fígado, viscerotomia — Degeneração gorda microvacuolar. Corpos de Councilman. Lise de Hepatócitos. HE.

Apesar de serem as condições dos fragmentos de um modo geral ruins, demonstrando em sua grande maioria sinais de autólise, só foram liberados os diagnósticos em que a histopatologia fosse típica de febre amarela.

Foram comparados os cortes histológicos do surto atual, o material da África e o da América do Sul existentes no arquivo da Seção de Histopatologia de Febre Amarela do Instituto Oswaldo Cruz. Os espécimes de fígado com F.A. selecionados foram num total de 2.004 e separados dos 496.740 casos arquivados na Seção.

RESULTADOS

- Podemos observar no material examinado que todos os casos apresentam processos degenerativos com aspecto baloniforme, microvacuolar e com acentuada eosinofilia.
- A presença de esfacelo e a lise dos hepatócitos era uma constante, em maior ou em menor grau, caracterizando os sinais de autólise do material pela própria técnica de colheita (viscerotomia).
- A presença dos corpos de Councilman foi condição "sine qua non" para o diagnóstico de febre amarela (Figs. 1 e 2).
- Os nucléolos se apresentam salientes na grande maioria dos casos, excetuando-se 6 casos (Fig. 3).
- As inclusões intranucleares do tipo oxifílicas estiveram presentes em 4 casos.
- O quadro da degeneração gorda, tanto do tipo macro como microvacuolar foi observada, com exceção de 5 casos.
- A presença de pigmento bilirrúbínico foi notada em 10 casos, hemosiderina em 4 e lipofuscina somente no caso de longa duração (sinal de Eudoro Villela).
- A hiperplasia e hipertrofia das células de Kupfer foi um dos dados mais utilizados para o diagnóstico da arbovirose, não havendo preferência por zona, excetuando-se o caso de longa duração, em que a lesão era nitidamente médio zonal (Fig. 4).
- Hemácias isoladas e congestão acentuada foram notadas em 23 casos, sendo que em 5 a distribuição médio zonal foi acentuada.
- A presença de infiltrado leucocitário polimorfonuclear e linfocitário foi notado em forma médio zonal em 2 casos e num em localização perilobular e centrolobular.
- Hemorragia tecidual franca só foi notada em 15 casos.
- A distribuição e topografia dos fenômenos regressivos em localização médio zonal foi notada em todos os casos, excetuando-se 2 em que a alteração parenquimatosa atingia a todas as células hepáticas.

DISCUSSÃO

O diagnóstico histopatológico da febre amarela pelo exame dos fígados de casos humanos fatais dessa doença é baseado elementarmente no achado de uma necrose salpicada hialina, predominantemente na região médio zonal de lóbulos hepáticos.

Os critérios para o estudo das lesões hepáticas de febre amarela foram bem definidos por Councilman¹, Rocha Lima⁷, Magarinos Torres⁴, Klotz e Belt³, Montenegro⁵, Villela⁹. Levando em conta que a mesma descrição de alterações foi demonstrada tanto na febre amarela urbana como na silvestre e tanto na africana^{2,3} como na americana, trata-se de uma mesma origem virótica.

A rotina diagnóstica da histologia hepática da febre amarela por nós utilizada é a clássica com a técnica da HE, que permite na prática, uma rápida classificação do material. Ao nosso ver, há o seguinte conjunto de caracteres que levam ao diagnóstico seguro dos casos de febre amarela:

- Necrose salpicada através de todo o lóbulo (com grande predominância na região médio zonal) por corpos arredondados, hialinos, refringentes — os corpos de Councilman. Estes corpos eosinófilos são freqüentemente arredondados, geralmente menores que uma célula hepática normal, bem delimitados. Os núcleos se apresentam desmaiados e na maioria das vezes desaparecidos.
- A ausência de necrose completa da zona centro lobular. Mesmo nos casos em que a necrose do tipo Councilman envolve toda a zona centro lobular, algumas células parenquimatosas não necróticas são percebidas.
- A degeneração gorda de intensidade variável, principalmente sob a forma macrovacuolar disseminada por todo o parênquima e predominantemente na zona centro lobular.
- A desorganização do parênquima hepático com predominância médio zonal.
- Alterações nucleares por tumefação (núcleos globosos) são presentes e ocasionalmente são observadas inclusões intranucleares eosinofílicas de Magarinos Torres.

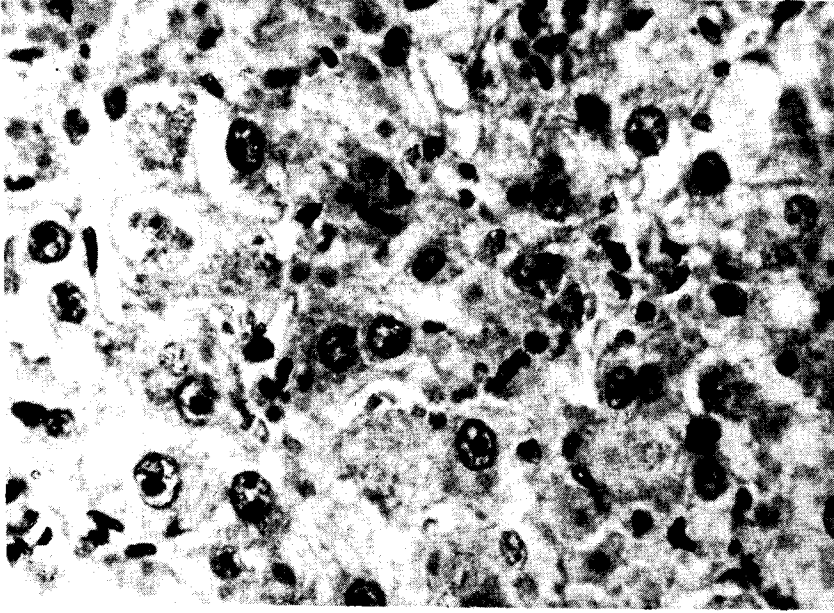


FIGURA 3

Fígado, viscerotomia. Nucléolos proeminentes. HE.

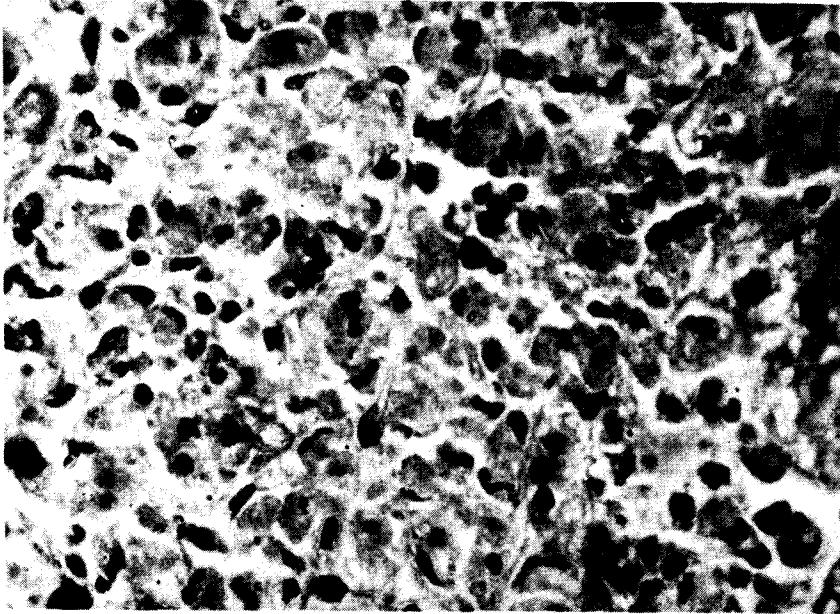


FIGURA 4

Fígado, viscerotomia. Corpos de Councilman. Hiperplasia de células de Kupfer. HE.

Nº	Alterações dos Hepatócitos												Pigmentos	Alterações das células de Kupfer	Alterações dos sinusóides				Alterações estroma conjuntivo	Infiltrado		Hemorragias	Distribuição topográfica dos fenômenos regressivos
	Fenômenos Degenerativos										Tamanho do Núcleo	Inclusão Intranuclear			Fenômenos Regenerativos	Redução do volume aumentado perdas truncatais	Dilatação sinusoidal	Leucocitário		Linfocitário			
	Basofilia	Acidofilia		Degeneração Baloniforme	Degeneração Microvacuolar	Esfacelo dos Hepatócitos	Lise dos Hepatócitos	Corpos de Councilman-Rocha Lima	Degeneração Gordurosa														
		Células claras	Necrose						Ma	Mi													
047	N	+	+	+	+	+	++	++											M-MZ				
048	N	+	+	+	+	+	++	++											M-MZ				
051	N	+	+	+	+	+	++	++											S-MZ				
112	N	+	+	+	+	+	++	++			B+								S-MZ				
113	N	+	+	+	+	+	++	++			B+								M-MZ				
114	N	+	+	+	+	+	++	++											S-MZ				
115	N	+	+	+	+	+	++	++			B+								M-MZ				
118	N	+	+	+	+	+	++	++											S-MZ				
133	N	+	+	+	+	++	++	++			B+								S-MZ				
134	N	+	+	+	+	+	++	++			B+								S-MZ				
135	N	+	+	+	+	+	++	++			B+								F-MZ				
136	N	+	+	+	+	+	++	++			B+	Bi							F-MZ				
137	N	+	+	+	+	+	++	++			B+								S-MZ				
139	N	+	+	+	+	+	++	++			B+								F-MZ				
141	N	+	+	+	+	+	++	++			B+								S-MZ				
142	N	+	+	+	+	+	++	++			B+								M-MZ				
143	N	+	+	+	+	+	++	++			B+	Bi							S-MZ				
144	N	+	+	+	+	+	++	++			B+								F-MZ				
145	N	+	+	+	+	+	++	++			B±								M-T				
146	N	+	+	+	+	+	++	++			B+								S-MZ				
147	N	+	+	+	+	+	++	++			B+	Bi							M-MZ				
151	N	+	+	+	++	+	++	++		+	B+	Bi							S-MZ				
152	N	+	+	+	+	+	++	++			B+								S-MZ				
192	N	+	+	+	+	+	++	++			B+								S-MZ				
193	N	+	+	+	+	+	++	++		+	B+								S-MZ				
194	N	+	+	+	+	+	++	++			B+								S-MZ				
196	N	+	+	+	++	++	++	++		++		He							F-MZ				
201	N	+	+	+	+	+	++	++			B+								M-MZ				
203	N	+	+	+	+	+	++	++			B+	He							F-MZ				
208	N	+	+	+	+	+	++	++											S-MZ				
212	N	+	+	+	+	+	++	++			Ox								F-MZ				
213	N	+	+	+	+	+	++	++			B+								F-MZ				
215	N	+	+	+	+	+	++	++			B+								F-MZ				
190	N	+	+	+	++	++	++	++											M-MZ				
216	N	+	+	+	++	++	++	++				He							M-MZ				
218	N	+	+	+	++	++	++	++			B+								M-MZ				
246	N	+	+	+	++	++	++	++											M-MZ				
249	N	+	+	+	++	++	++	++				Bi							M-T				
285	N	+	+	+	++	++	++	++				Bi							M-MZ				
286	N	+	+	+	++	++	++	++											M-MZ				
359	N	+	+	+	++	++	++	++			N								M-MZ				
466	N	+	+	+	++	++	++	++			Ox	Bi							S-MZ				
467	N	+	+	+	++	++	++	++		++	Ox								S-MZ				
509	N	+	+	+	++	++	++	++		++	Ox	Bi							S-MZ				
510	N	+	+	+	++	++	++	++				He							S-MZ				
513	N	+	+	+	++	++	++	++			N								M-MZ				
515	N	+	+	+	++	++	++	++			Ox	Li		++	++				S				
608	N	+	+	+	++	++	++	++			B+			+	+				S-MZ				
609	N	+	+	+	++	++	++	++			B+	Bi							S-MZ				
655	N	+	+	+	++	++	++	++			B+	Bi							S-MZ				

TABELA I
ESTUDO HISTOPATOLÓGICO DE 50 CASOS
MORTAIS POSITIVADOS POR FEBRE AMARELA.
SURTO EPIZOÓTICO ACONTECIDO NO ANO 1973

- Legenda:
- B = Basófilo
 - Bi = Bilirrubina
 - C = Centrotubular
 - F = Focal
 - He = Hemosiderina
 - Li = Lipofuscina
 - M = Mácica
 - Ma = Macrovacuolar
 - Mi = Microvacuolar
 - MZ = Meiozonal
 - N = Normal
 - Ox = Oxicomático
 - P = Periportal
 - S = Salpicada
 - T = Total
 - += Intensidade moderada
 - ++ = Intensidade maciça
 - = Ausente
 - ** = Fibrose esquistossomótica
 - * = Caso de longa duração (Delayed)

- 6) A hiperplasia e a hipertrofia das células de Kupfer é um dado constante.
- 7) A infiltração leucocitária, principalmente por monocitos, aparece nos sinusóides.
- 8) Hiperemia dos sinusóides sempre mais pronunciada nas regiões onde houve necrose.
- 9) Pigmentação é encontrada no citoplasma das células hepáticas, de coloração amarelada.
- 10) Nos casos descritos como de longa duração foram notados os pigmentos ocre em corpos granulados, degeneração gorda e hiperplasia das células de Kupfer (Lesão de Eudoro Villela).

Além disso, queremos salientar:

- a) que no fígado, a necrose salpicada hialina é considerada como uma das características fundamentais da febre amarela;
- b) que a hiperplasia das células de Kupfer auxilia em muito o diagnóstico histológico;
- c) que o discreto comportamento inflamatório pode ser considerado também como uma característica que acompanha a febre amarela.

Naturalmente procuramos também a ocorrência das alterações intranucleares descritas por Magarinos Torres⁴ e da lesão hepática

relatada por Villela⁹, nos casos de longa duração (mais de 10 dias de evolução), porém notamos ser de difícil observação e raramente encontradas.

Comparando-se os 57 casos deste surto enzoótico com os existentes nos arquivos da Seção de Histopatologia de febre amarela do I.O.C., concluímos:

- a) que o recurso de viscerotomia é ainda útil na localização e estudo regional da doença;
- b) que existe uma correlação histopatológica entre nosso material e o vindo da África;
- c) que os casos de febre amarela urbana e as atuais formas de febre amarela silvestre apresentam os mesmos quadros histológicos;
- d) que houve também uma coincidência entre o mapa da região em que surgiu o foco de febre amarela de janeiro de 1939 a julho de 1945, de acordo com a Oficina Sanitária Panamericana⁶ e o surto enzoótico de 1973.

AGRADECIMENTOS:

Agradecemos a colaboração prestada pelos técnicos de laboratório: Edgard Miranda Lino e Marli Alves da Silva e da Sra. Regina Cardeman.

SUMMARY

During an epizootic outbreak of yellow fever occurred in the year of 1973 in the north and middle west regions of Brazil, histopatological slides of liver material were made from suspected cases removed by viscerotomy and necropsies. There were diagnosed 57 positive cases.

The histopatological slides demonstrated that there are no differences between the cases of the disease in Africa and South America.

The histopatological diagnosis goes on based on the liver, in the Councilman lesion, in hyperplasia and hypertrophy of the Kupfer cells, in delayed cases.

There was no histological difference between the cases described in urban yellow fever epidemics and epidemic and enzootic outbreaks of jungle yellow fever in the last 43 years.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. COUNCILMAN, W.T. — Description of the pathological histology of Yellow fever. *V.S. Marine Hosp. Service*, 2:151-153, 1890.
2. FRANCIS, I.I., MOORE, D.L., EDINGTON, G.M. & SMITH, J.A. A clinicopathological study of human Yellow fever. *Bull. Org. Mond. Santé*, 5:659-667, 1972.

3. KLOTZ, O & BELT T. H. — The identity of Yellow fever lesions in Africa and America. *The Am. Jour. Trop. Med.* 5:299-304, 1930.
4. MAGARINOS TORRES, C. — Alterations non spécifiques de l'oxy — chromatine et du nucléoplasme et "inclusions intranucléaires dans les maladie a virus. *Compt. Rend. Sci. Soc. Biol.* 106:363-365, 1930.
5. MONTENEGRO, J. — Uniformização dos diagnósticos histo-patológicos da febre amarela. *Bras. Med.*, 3:51-59, 1938.
6. PANAMERICAN SANITARY BUREAU. Weekly Epidemiological report. *Pan. Am. San. Bur.*, 46:77-82, 1974.
7. ROCHA LIMA, H. — Zur Pathologisch anatomischen Diagnose des Gelbfiebers. *Arch. Schiffs. Tropen. Hyh.*, 16:192-199, 1912.
8. SOPER, F. L. — Yellow fever. The cyclopedia of med. 15:1086-1108, 1940.
9. VILLELA, E. — History of human Yellow fever when death is delayed. *Arch. Pathol.*, 31:665-669, 1941.