

HISTOPATOLOGIA DA HEPATITE DE LÁBREA

Zilton A Andrade*, João Barberino Santos**, Aluizio Prata** Heitor Dourado***

Sete casos fatais de hepatite de Lábrea, com diferentes períodos de sobrevivência, possibilitaram um estudo seqüenciado das alterações histopatológicas no fígado. As lesões fundamentais e mais precoces foram a degeneração gordurosa aguda e a necrose lítica ou de coagulação, atingindo hepatócitos em todos os lóbulos, sem distribuição maciça ou zonal. As alterações inflamatórias, colestáticas, de proliferação ductular biliar e de regeneração hépato-celular aparecem como conseqüências mais tardias. O quadro não parece ser patogênico e não permite reconhecimento etiopatogênico. A doença é uma afecção primária do fígado, as alterações nos outros órgãos sendo leves e secundárias.

(Palavras chaves: Hepatite de Lábrea. Hepatite. Histopatologia. Necrose hepática).

Vários autores têm chamado a atenção para uma doença aguda, freqüentemente fatal, caracterizada pelo aparecimento de um tipo peculiar de hepatite degenerativo-necrotizante. A doença afeta principalmente crianças e adultos jovens, e é designada por febre de Lábrea ou hepatite de Lábrea, em vista de muitos casos terem ocorrido na localidade de Lábrea, no Amazonas¹⁴. Apesar disso, casos têm sido constatados em outras áreas da Região Amazônica^{3 4 5} e mesmo em outros países^{7 10}. A doença é também conhecida como "febre negra", devido ao vômito sanguinolento-enebecido que os pacientes costumam apresentar. A etiologia permanece inteiramente desconhecida. A maioria dos trabalhos publicados se baseia no estudo histopatológico de fragmentos de fígado e, por vezes, de outros órgãos, obtidos através de viscerotomia ou necropsia. Este material tem permitido a caracterização de um tipo peculiar de hepatite, com aspectos que a aproxima das hepatites virais, mas também com certas características das hepatites tóxicas. Até o momento, todavia, não foi possível isolar-se um determinado vírus ou caracterizar-se uma substância

tóxica que pudesse ser considerado como a etiologia da hepatite de Lábrea. Embora o nome da doença seja inadequado, a entidade clínico-patológica está bem definida^{5 6 14}. Como a doença costuma ocorrer em lugares remotos, não tem sido possível a utilização de técnicas mais adequadas de investigação, visando o esclarecimento da etiologia. Por outro lado, a doença geralmente exibe um curso clínico extremamente rápido e grave, uma dificuldade a mais para a investigação clínica. Na realidade, a histopatologia é a área melhor investigada da hepatite de Lábrea. Os autores têm unanimemente descrito um quadro peculiar, caracterizado por manifestações de degeneração gordurosa aguda dos hepatócitos, extensa necrose hepatocelular e reação inflamatória mononuclear. Este quadro tem, portanto, características de agressão tóxica e infecciosa ao fígado, e justifica as manifestações clínicas de pré-coma, coma e morte. Não tem havido maiores discordâncias nos estudos sobre a histopatologia hepática na hepatite de Lábrea e as descrições que existem são minuciosas e precisas^{4 5 7 9}, sobretudo aquelas apresentadas por Dias e Mo-

* Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz (FIOCRUZ/UFBA); Salvador, Bahia.

** Núcleo de Medicina Tropical, Universidade de Brasília, Brasília, DF

*** Instituto de Medicina Tropical, Universidade Federal do Amazonas, Manaus, Amazonas.

raes⁶. O presente trabalho se justifica como uma contribuição a mais para a histopatologia desta entidade obscura e curiosa, pelo fato do material representar necrópsias feitas na área de Lábrea por um de nós (J. B. S.), o que permitiu razoável condição de preservação dos tecidos. Por outro lado, os pacientes vieram a falecer, respectivamente, no 1º, 3º, 4º (dois casos), 5º, 6º e 7º dias após o aparecimento dos sintomas e sinais mais salientes (agitação psicomotora), o que possibilitou certa avaliação seqüenciada das lesões.

APRESENTAÇÃO DOS CASOS E MÉTODOS

Sete indivíduos que faleceram após apresentar quadro clínico sugestivo de hepatite de Lábrea foram necropsiados no mesmo dia da morte. Os detalhes clínicos aparecem no trabalho de Barberino Santos¹⁴ e estão resumidos na Tabela 1. De um modo geral, em todos os casos há indicação de que a doença se iniciou com um período prodrômico de poucos dias de duração, com manifestações de adinamia, anorexia, dores abdominais e dos músculos da panturrilha, náuseas, vômitos e febre. Quando trazidos para a Unidade de Saúde de Lábrea os pacientes já exibiam agitação psico-motora ou estavam em coma profundo, vindo a falecer pouco depois da admissão. Alguns exibiam, então, discreta ou franca icterícia das escleróticas. Taquicardia de 112, 120 ou até mesmo de 180 batimentos foi registrada na maioria. A temperatura variou de 37,5º a 42º C, as maiores elevações sendo notadas pouco antes da morte. Há registro que três pacientes haviam sido vacinados contra a febre amarela há um ou dois anos. Em um único caso, em que foi possível fazer exames laboratoriais (caso 3), constatou-se leucopenia (3.800 leucócitos) e uma uréia sangüínea de 15 mg%. A pesquisa de hematozoários feita em vários pacientes foi sempre negativa. Três deles tinham passado conhecido de malária.

Fragmentos de fígado, rim, coração, baço, estômago, pulmão e encéfalo tiveram fixação em formol a 10% antes de serem trazidos para o laboratório. Finos blocos desses órgãos foram colocados em formol a 10% tamponado com fosfato, pH 7.2, e alguns dias depois submetidos aos seguintes métodos: a) Sudan III, Sudan Black e "Calco oil red" em cortes por congelamento do fígado, rim e encéfalo, para evidenciação de gordura; b) hematoxilina-eosina, tricrômico de Masson, pentacrômico de Movat, Weigert-Van Gieson para fibras elásticas e colágenas, orceína

de Shikata para o antígeno de superfície do vírus B, Gomori para reticulina, Perls para ferro e P.A.S. (com e sem digestão prévia pela diástase), em secções, de cinco micra, de fragmentos dos órgãos selecionados, incluídos em parafina.

ESTUDO HISTOPATOLÓGICO

Fígado — No caso que exibiu o curso mais agudo (caso 1) o paciente faleceu nove horas após ter apresentado as manifestações de agitação psico-motora — o fígado mostrava a sua estrutura mantida e com apenas discretos indícios de infiltração inflamatória. Os hepatócitos exibiam tumefação e vacuolização múltipla, com núcleos situados em posição central, formando o clássico aspecto da "célula moruliforme" ou "célula em aranha" (Fig. 1). Estas eram numerosas, difusamente distribuídas, havendo uma tendência a serem mais concentradas nas zonas centro-lobulares. Ao lado destas células, apareciam hepatócitos coagulados e muitos espaços vazios onde os hepatócitos haviam desaparecido (necrose lítica). Não havia necrose focal, submaciça ou maciça, mas sim necrose de hepatócitos isolados, embora em número considerável. A trama reticular se apresentava sem colapsos evidentes, havendo apenas uma maior aproximação e densificação em torno às veias centro-lobulares, mas também em áreas periportais e, por vezes, em áreas focais dentro do lóbulo (Fig. 2 e 3). A coloração para gordura revelou uma quantidade impressionante de células coradas positivamente, muito mais do que o número de células vacuoladas parecia indicar. Os espaços porta mostravam discreto grau de edema e congestão. Este quadro histopatológico observado no caso de evolução mais aguda se mantinha como a alteração básica nos demais casos, mas surgiam outras lesões que passaremos a descrever (Fig. 4 e 5). A partir dos casos com três ou quatro dias de doença bem evidente, começavam a aparecer as alterações inflamatórias. Estas eram representadas por infiltração de células mononucleares, identificadas como linfócitos e macrófagos que se acumulavam nos espaços porta e, em menor número, nas zonas centro lobulares. Os leucócitos polimorfonucleares estiveram caracteristicamente ausentes. De início não se notava tendência das células inflamatórias para a infiltração intra lobular, mas nos casos de evolução mais longa os macrófagos apareciam em grande número entre as células hepáticas degeneradas e necróticas. Estes

macrófagos exibiam, no seu amplo citoplasma, detritos celulares, restos nucleares, hemácias e material amorfo ou granular, que as vezes se corava pelo PAS ou dava reação positiva para ferro. Até o 3º dia não foram observados sinais de colestase. Nos casos em que os pacientes faleceram após seis a sete dias de manifestações graves da doença freqüentes trombos biliares puderam ser detectados entre os hepatócitos, no centro de formações pseudo-acinares, bem como evidente impregnação biliar de vários hepatócitos. Uma manifestação relativamente tardia estava representada pela proliferação dos ductos biliares e, principalmente, dos ductulos ou colangíolos. Em um caso, a proliferação ductular assumia um aspecto proeminente, por vezes conectando espaços porta vizinhos. Com a proliferação ductular apareciam os leucócitos polimorfonucleares neutrófilos e a formação de algumas fibrilas colágenas. Por vezes, alguns ductos atípicos, com núcleos amontoados no revestimento epitelial, apareciam entre os ductos proliferados. O infiltrado inflamatório portal também se adensava consideravelmente em algumas áreas (Fig. 6). Os aspectos regenerativos estiveram presentes nos casos com seis e sete dias de evolução. Entre os restos de células necróticas e "células moruliformes" podiam ser notados grupos de hepatócitos basófilos (Fig. 7). Por vezes, hepatócitos, com amplo citoplasma, apresentavam uma zona basófila em torno do núcleo enquanto a periferia exibia uma microvacuolização. Também podia-se notar a presença de hepatócitos polinucleados, de poliploidia nuclear e, raramente, o esboço de regeneração nodular.

As colorações pelo método de Shikata, todas acompanhadas de controles positivos, deram sempre resultados negativos nos casos aqui estudados. Também não foram observados corpúsculos de Councilman. Os hepatócitos com necrose de coagulação aparentemente sofriam digestão lítica antes de assumir uma condensação para simular o corpúsculo eosinofílico. Também não foram observados trombos fibrinosos nos sinusóides, nem áreas de hemorragia envolvendo o parênquima hepático.

Rim — Todos os casos mostraram vacuolização dos tubos renais na zona cortical e, por vezes, na medular. As técnicas para evidenciar gordura mostraram que a vacuolização depende do acúmulo citoplasmático de lipídeos (Fig. 8). No mais, os rins não apresentavam alterações evidentes, a não ser discreto edema intersticial e a

presença de raros cilindros hialinos em tubos coletores.

Encéfalo — Não foram encontradas alterações, exceto pela presença de discreto a moderado grau de congestão e edema. As colorações para evidenciar a presença de gordura deram sempre resultados negativos.

Baço — Este órgão sempre se apresentou muito congestionado e, nos casos de evolução menos rápida, chegava a exibir uma hiperplasia dos centros germinativos nos folículos linfóides. Secções de alguns outros órgãos como o estômago, coração e pulmão estiveram dentro dos limites da normalidade.

DISCUSSÃO

A análise das alterações estruturais observadas nesta série de casos, com diferentes períodos de evolução, permite acentuar dois aspectos fundamentais: o primeiro é que a doença é fundamentalmente uma afecção aguda do fígado, as alterações nos outros órgãos sendo nitidamente secundárias; o segundo é que o envolvimento hepático é súbito, as lesões parecendo se instalar ao mesmo tempo em todo o parênquima, embora com intensidade variável de célula para célula. O que acontece em seguida pode ser interpretado como consequência de agressão súbita, degenerativo-necronizante dos hepatócitos, e não como um processo evolutivo apresentando lesões de várias idades. Este aspecto pode ter interesse clínico, pois há a possibilidade que medidas heróicas, como a exangui-neotransfusão, ou outras destinadas a impedir a insuficiência hepática aguda por uns dias, possam ser seguidas de recuperação. Nos casos com maior sobrevida, os fenômenos regenerativos já se faziam presentes nos hepatócitos. Também este aspecto pode ter importância para a interpretação etiopatogênica. Para uma agressão tóxica teríamos que admitir uma substância ou metabólito de ação cumulativa, que após atingir determinado nível nas células desencadearia o processo lesivo, ou então, atuando através uma sensibilização prévia e uma ação desencadeante de tipo anafilático. Também um agente infeccioso, tal como um vírus, poderia induzir uma agressão difusa e súbita, quer como agente citopático direto ou através da interação com o sistema imune, como parece acontecer respectivamente com os vírus A e o B em casos de hepatite com necrose hepática maciça. Foi feita uma tentativa para se identificar partículas de vírus ao microscópio eletrônico em nossos casos, com

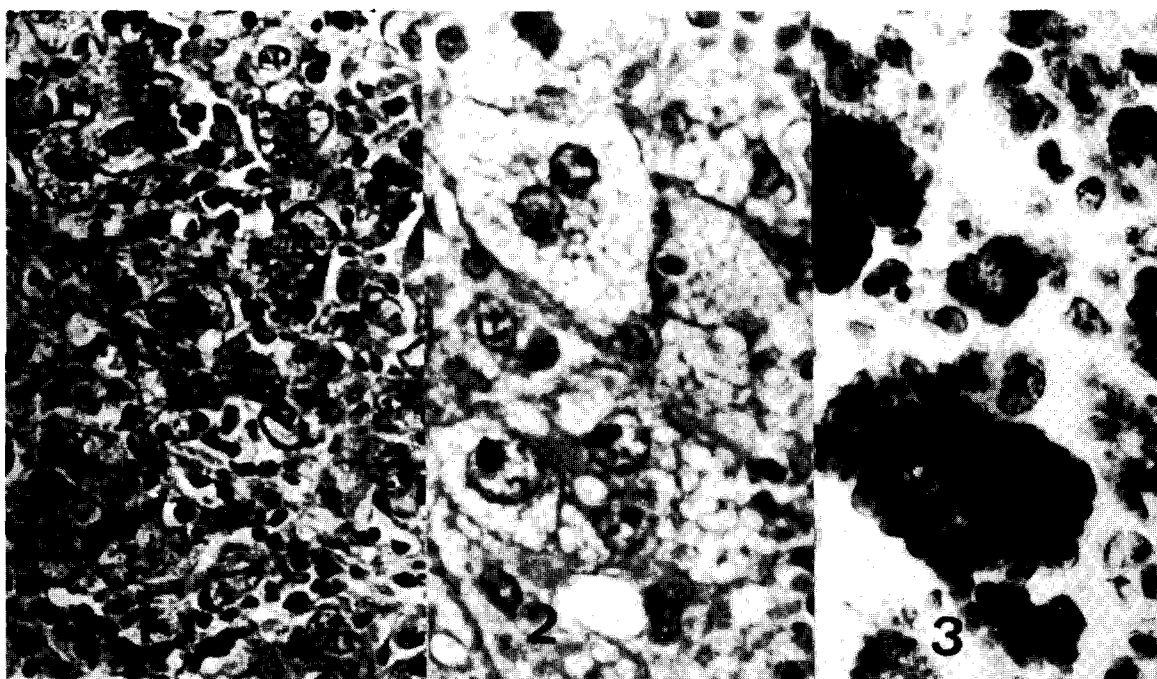


Fig. 1 — Aspecto das "células moruliformes", vendo-se a microvacuolização do citoplasma dos hepatócitos, sem deslocamento do núcleo para a periferia da célula. Em 1 e 2 vêm-se aumentos de 120X e 200X e coloração pela hematoxilina-eosina. Em 3 um corte de congelação corado pelo Sudan Black (200X).

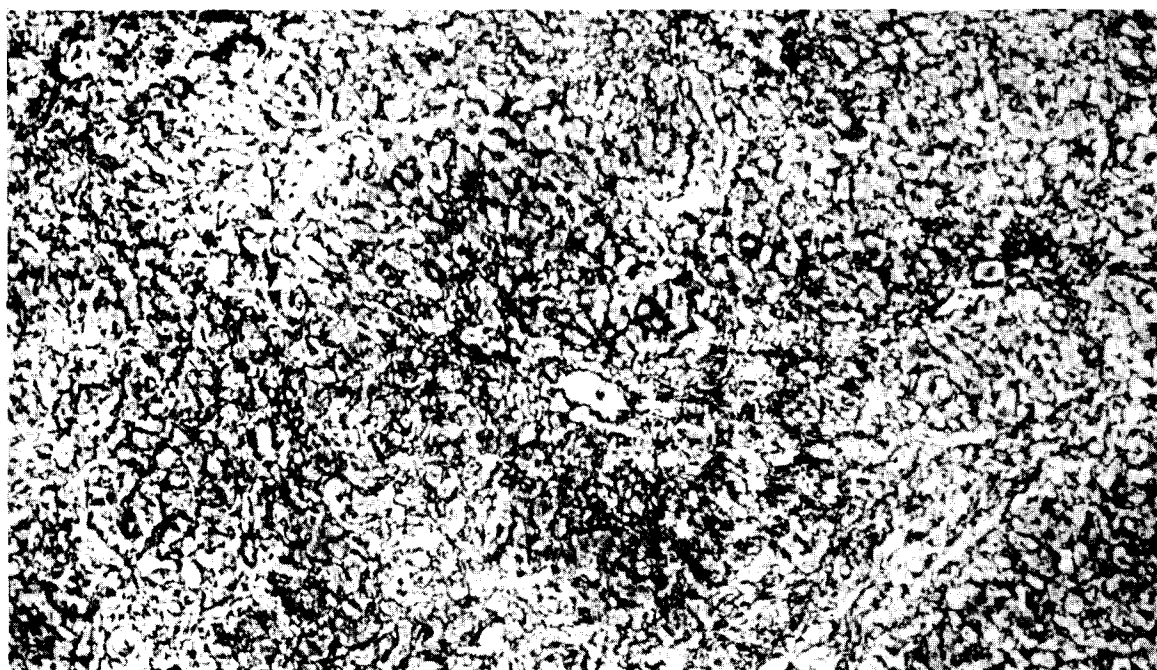


Fig. 2 — Aspecto do fígado nos mostrando aproximação da trama reticular em áreas focais e em torno a uma veia centro-lobular. Método de Gomori para reticulina. 100X.

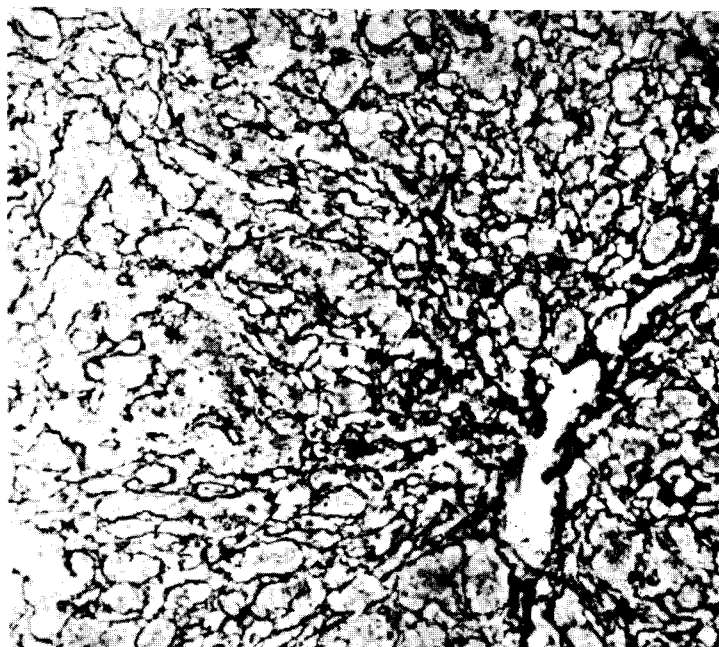


Fig. 3 — Aspecto típico das alterações da trama reticular do fígado na hepatite de Lábrea. Vê-se uma área de aproximação focal da trama próximo a uma veia central, revelando um local de intensificação do processo de necrose de hepatócitos. Método de Gomori para reticulina. 150X.

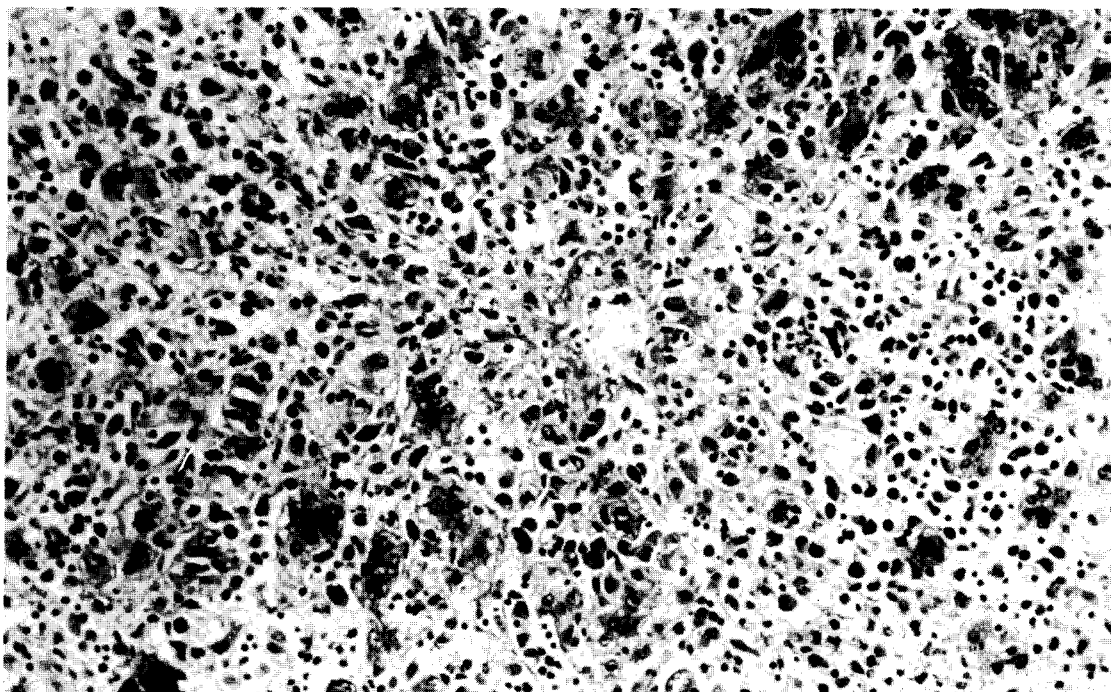


Fig. 4 — Acentuado grau de necrose lítica dos hepatócitos, além da presença de células multivacuoladas e de macrófagos em ação de limpeza. Doença de 4 dias de duração. Método pentacrômico de Movat. 120X.

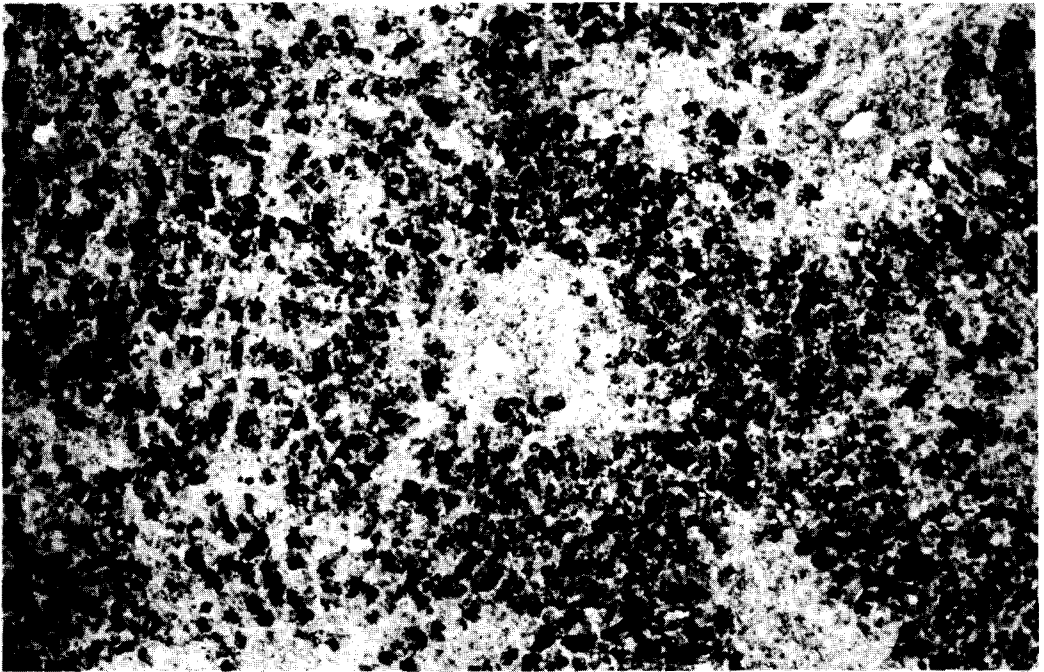


Fig. 5 — Numerosas "células moruliformes" coradas para gordura neutra. As zonas mais claras representam necrose lítica mais intensa em zonas periportal e centrolobular. Corte de congelção corado pelo Sudan Black, 120X.

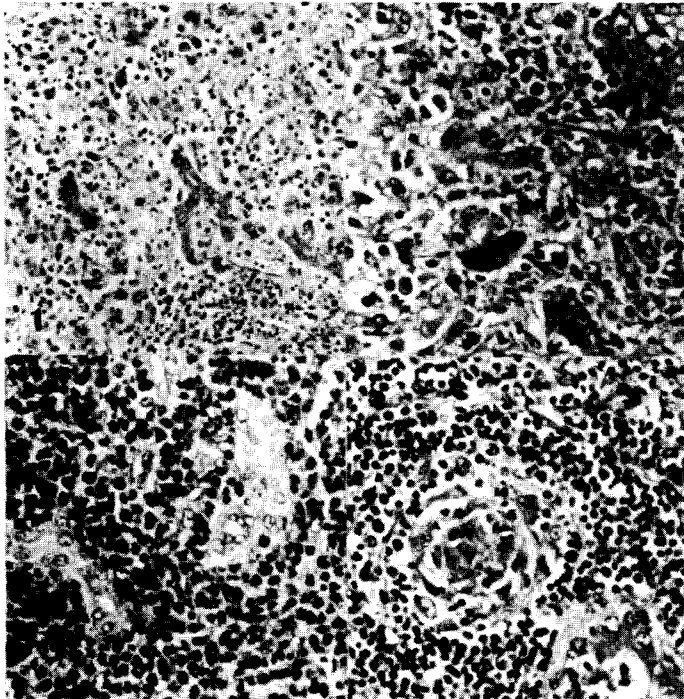


Fig. 6 — Aspectos da reação inflamatória na hepatite de Lábrea. 1 — Acentuado grau de necrose lítica dos hepatócitos e infiltração mononuclear lobular e portal, Hematoxilina eosina, 120X. 2 — Proliferação de ductos biliares em área periportal, Tricrômico de Masson, 130X. 3 — Densa infiltração mononuclear em torno a ductos biliares no indivíduo com maior tempo de sobrevida, Hematoxilina-eosina, 150X. 4 — Lesões degenerativas presentes no epitélio ductular no mesmo caso anterior, Hematoxilina-eosina, 150X.

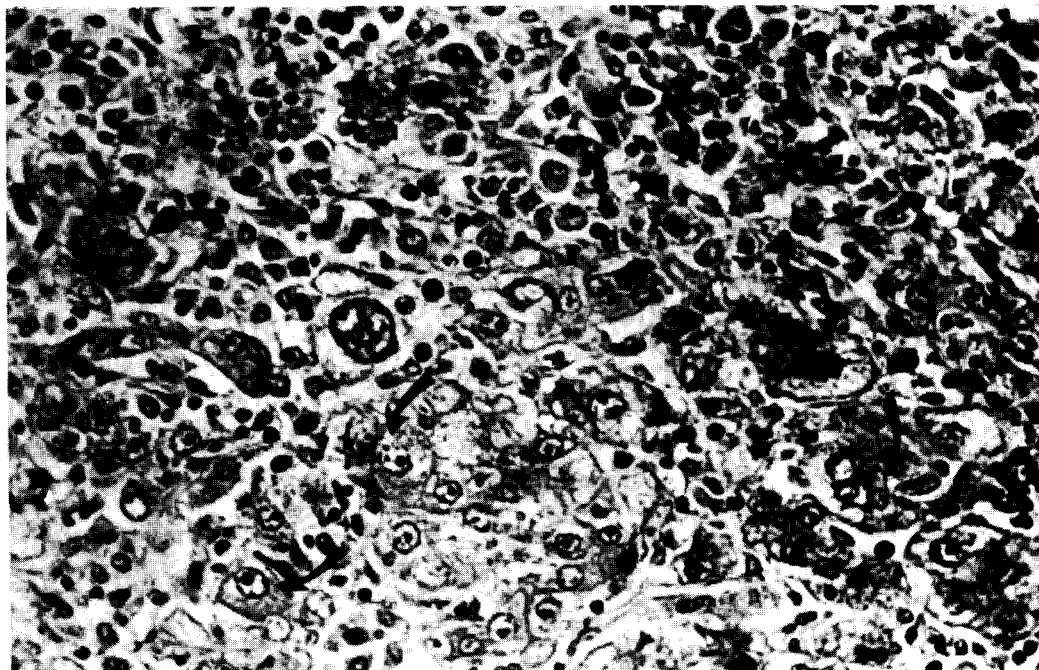


Fig. 7 — Aspectos regenerativos em hepatócitos multi-vacuolizados (setas). Vê-se o aparecimento de citoplasma basófilo e poliploidia nuclear em alguns hepatócitos. Hematoxilina-eosina. 150X.

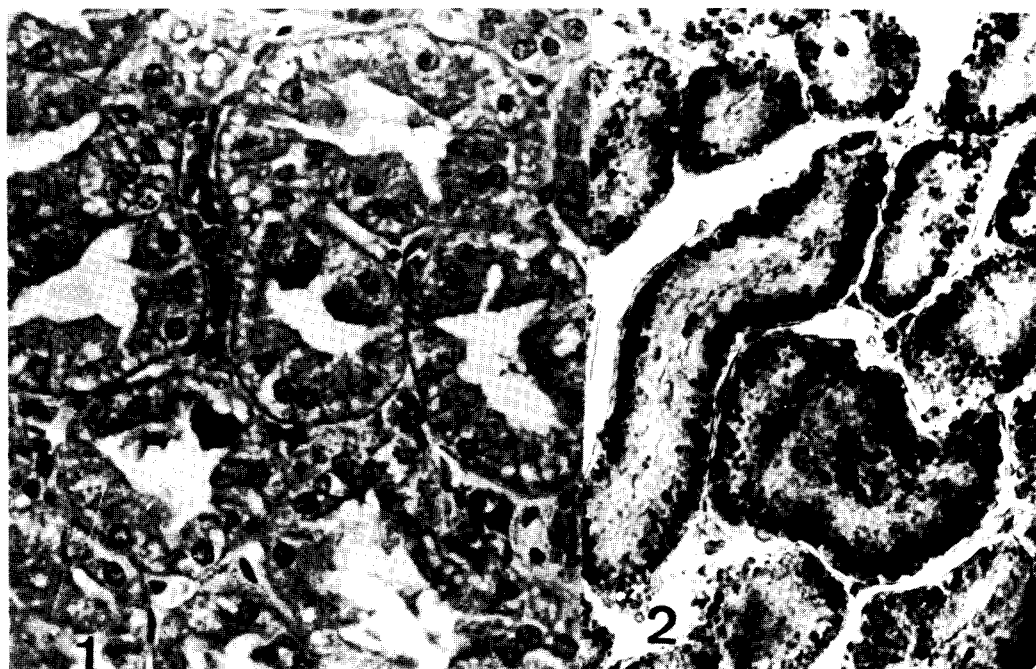


Fig. 8 — Em 1 os tubulos renais corticais aparecem vacuolizados (hematoxilina-eosina) e em 2 vê-se que a vacuolização resulta do acúmulo de gordura no citoplasma (corte de congelação corado pelo Sudan Black) 150X.

a ajuda do Dr. Jean Alexis Grimaud, do Instituto Pasteur de Lyon, França, mas com resultados inteiramente negativos.

O aparecimento da degeneração gordurosa aguda, com as características "células moruli-formes", tem sido explicada como resultado da inibição da formação da apolipoproteína ou da sua combinação com triglicerídeos, reduzindo a secreção das lipoproteínas de menor densidade⁹. O aparecimento proeminente da degeneração gordurosa aguda em casos de envenenamento pela tetraciclina¹³ ou pelo hycanthone¹ e no chamado "fígado gordo agudo da gravidez"² tem sido tomado como indicador de uma patologia tóxica. Por outro lado, nas várias formas de hepatite viral, as "células moruli-formes" estão caracteristicamente ausentes. Mas, hoje sabemos que drogas e vírus podem causar lesões idênticas no fígado, haja visto a possibilidade do aparecimento de todos os quadros da hepatite viral, agudo ou crônicos, serem reproduzidos em casos de agressão por medicamentos ou drogas¹¹. Desta maneira, a histopatologia não é o meio adequado para decidir se a hepatite de Lábrea depende de uma agressão viral ou tóxica, para citar apenas as duas possibilidades patogênicas mais gerais que têm sido sugeridas.

O quadro clínico que muito se aproximam da hepatite da Lábrea é o das síndromes de Reye¹², mas o quadro histopatológico é bastante distinto. As células hepáticas multivacuoladas e que contêm gordura na síndrome de Reye não ficam tão tumefeitas como na hepatite de Lábrea. Nesta última a necrose lítica e de coagula-

ção dos hepatócitos é um aspecto proeminente, mas a mesma não está presente na síndrome de Reye. Neste particular o quadro histopatológico da hepatite de Lábrea parece ser bastante característico e se vem impondo como uma maneira de se estabelecer um diagnóstico inequívoco desta condição. Todavia, a Dra. Jane Kasem, da Universidade Federal Fluminense, apresentou a um de nós (Z.A.A.) o material de um caso observado em um menino de cinco anos de idade, proveniente de Casimiro de Abreu, Estado do Rio, com dados clínicos e histopatológicos indistinguíveis daquele da hepatite de Lábrea. Recentemente, foi também observado em Salvador (Andrade, ZA & Barbosa, A, a ser publicado) um caso numa criança com quatro anos de idade, com quadro clínico algo diferente daquele da hepatite de Lábrea clássica, mas com o aspecto histopatológico hepático idêntico aos dos casos agora aqui estudados. Estes aspectos ampliam o interesse do estudo histopatológico da hepatite de Lábrea e podem vir a facilitar o esclarecimento da sua etiopatogenia. O quadro histopatológico da hepatite de Lábrea não pode ser considerado como patognomônico e, pelo menos, aquele causado pela intoxicação com o hycanthone¹ lhe é similar. Finalmente, ao contrário do que já foi sugerido⁴, a hepatite de Lábrea não parece ter importância como fator cirrótico, pelo fato de produzir necrose de células isoladas ao invés de necrose maciça ou submaciça, portanto sem causar áreas extensas de colapso, e por aparentemente não possuir uma forma crônica, progressiva.

SUMMARY

A histopathological study of the liver in seven fatal cases of Labrea hepatitis with different survival times permitted a sequential assessment of the changes. The fundamental earlier lesions were acute fatty change, lytic and coagulative necrosis of isolated cells in all the lobules, without massive or zonal necrosis. Mononuclear leucocytic infiltration in portal spaces, features of cholestasis, proliferation of small biliary ducts and liver-cell regeneration appeared as later consequences from the sudden acute parenchymal injury. The histologic picture is characteristic but not pathognomonic and gives no clues as to the pathogenesis of the disease, which remains idiopathic. The liver is the main and primary organ affected in this disease, changes in other organs being mild and secondary.

(Key-words: Labrea hepatitis. Hepatitis. Histopathology. Hepatic necrosis)

Tabela 1 — *Dados clínicos gerais sobre sete casos fatais de hepatite de, Lábrea.*

Nº	Iniciais	Sexo	Idade (anos)	Tempo de Evolução (dias)	Achados clínicos principais
1	MNA	F	11	1	Fígado e baço impalpáveis, vômito negro, frequência cardíaca de 100 b.m. Internada em coma.
2	APL	M	11	5	Fígado e baço impalpáveis. Febre e sufusões hemorrágicas na pele. Discreta icterícia. T:37, 5°C. Pulso: 120 bm.
3	PRS	M	4	6	Febre, vômitos, dores abdominais. Fígado palpável. Icterícia, vômitos negros.
4	BIP	M	16	7	Fígado e baço impalpáveis. Febre. Vômitos. Coma. Icterícia.
5	IQF	F	9	4	Icterícia. Contrações espásticas. Febre. Coma. Dores abdominais.
6	MSS	M	2	3	Fígado palpável. Dores abdominais. Vômito negro.
7	LFN	M	9	4	Fígado palpável. Febre. Vômitos. Icterícia. Frequência cardíaca: 180.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Andrade ZA, Santos HA, Borojevic R, Grimaud JA. Lesões hepáticas produzidas por Hycanthone (Etrenol). *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 16: 160-70, 1974
2. Breen KJ, Perkins KW, Mistilis SP, Shearman R. Idiopathic acute fatty liver of pregnancy. *Gut* 11: 822-825, 1970
3. Costa EA. Febre negra do rio Purus. Algumas observações acerca de um surto na "Praia do Inferno" Boca do Acre-Amazonas. *Gazeta Médica da Bahia* 70: 148-175, 1970
4. De Paola D, Pinheiro AF, Dias LB, Lacerda PRS. A "febre negra" da Amazônia. Sua possível significação. *O Hospital* 71: 123-131, 1967
5. De Paola D, Strano AJ, Hopps HC. Lábrea hepatitis (Black fever). A problem in geographic pathology. *Bulletin of the International Academy of Pathology* 9: 43-49, 1968
6. Dias LB, Moraes MAP. Hepatite de Lábrea. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 15: 86-93, 1973
7. Gast-Galvis A. Viscerotomy in Colombia. Resultado del examen histo-patológico de 22.000 muestras de hígado humano. *Revista Médica (Bogotá)* 553: 1-34, 1975
8. Hansen CH, Pearson LH, Schenker S, Combes B. Impaired secretion of triglycerides by the liver; a cause of tetracycline-induced fatty liver. *Proceedings of the Society of Experimental Biology and Medicine* 128: 143-146, 1968

9. Leite JM, Morais M, Araújo P, Dias LB, Lacerda PRS, de Paola D. Doença de Lábrea. Boletim do Centro de Estudos do Hospital dos Servidores do Estado 18: 170-172 1966
10. Le Pelletier L, Lecante A, Destombes P, Sérié Ch. La Fièvre noire amazonienne en Guyane Française. Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini 21: 79-82, 1968
11. Maddrey WC, Boitnott JK. Drug induced chronic hepatitis and cirrhosis. In: Popper H, Schaffner F (ed) Progress in Liver Diseases, vol 6, Grune & Stratton, New York, p 595-603, 1979
12. Moren OM, Barbosa H, Pratesi R, Alves da Mata V Souza MOA. Síndrome de Reye. Estudo de 18 casos em Brasília, DF. Jornal de Pediatria 39:217-221, 1974
13. Robinson MJ, Arkadi MR. Tetracycline-associated fatty liver in the male. Report of an autopsied case. American Journal of Digestive Diseases 15: 857-862, 1970
14. Santos JB. Febre Negra na região de Lábrea, Amazonas. Estudo clínico, epidemiológico e histopatológico. Tese de Mestrado, Universidade de Brasília, D.F., 1978