

HEPATOPATIA PÓS-TRATAMENTO DA *E. MANSONI* PELO HYCANTHONE. I — REGISTRO DE UM CASO DE ATROFIA AMARELA AGUDA

Roberto Pedercini MARINHO (1), Persio GODOY (2), Pedro RASO (3)
e Jayme NEVES (4)

RESUMO

Os Autores estudam do ponto de vista clínico e anátomo-patológico um caso de esquistossomose hepática, que após tratamento com Hycanthone passou a apresentar indisposição, fraqueza, icterícia e insuficiência hepática, evoluindo para o coma e a morte no 6.º dia após sua aplicação. À necrópsia constatou-se quadro de hepatite tóxica grave, sistematizada e intensa (atrofia amarela aguda do fígado) e intensos fenômenos regressivos dos túbulos contorcidos renais (nefrose tóxica) e do miocárdio (miocardose). Tanto quanto foi possível apurar, houve estreita correlação da sintomatologia clínica e dos achados anatômicos com a ação da medicação instituída.

INTRODUÇÃO

A introdução do Hycanthone no tratamento da esquistossomose mansoni trouxe a esperança da descoberta de um medicamento ideal no combate a esta helmintíase. De fato, o Hycanthone apresenta grandes vantagens. A facilidade de aplicação, em dose única e intramuscular, aliada ao seu relativo baixo custo permitiriam o seu emprego no tratamento em massa. Ao lado destas vantagens apregoaram-se não só ação parasiticida notável do medicamento, como inexistência de efeitos colaterais de importância no tratamento das diversas formas da doença^{3, 4, 8, 9, 10}.

O emprego difundido da droga, todavia, veio mostrar que em determinados indivíduos podem surgir para-efeitos leves, como alterações eletrocardiográficas^{5, 11, 12} e digestivas¹⁰. Entretanto, esses registros são relegados a segundo plano quando comparados

com a eficácia terapêutica da droga, posto serem eles de pequena intensidade e de curta duração.

Infelizmente, porém, a inocuidade assinalada para o novo esquistossomicida não pode mais ser generalizada. Pacientes há, poucos é verdade, que após o uso do medicamento passam a apresentar fenomenologia clínica grave, culminando, às vezes, com a morte^{1, 2, 6, 7}.

Esta comunicação tem por objetivo relatar um caso de esquistossomose hepática oligossintomática, que após o tratamento com o Hycanthone, na dose aproximada de 3,4 mg/k por via intramuscular, passou a apresentar, além de indisposição, fraqueza e icterícia, um quadro de insuficiência hepática progressiva, evoluindo para o coma hepático e óbito.

Trabalho da Clínica das Doenças Infecciosas e Parasitárias (Departamento de Clínica Médica) e do Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, 30.000 Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

- (1) Professor Assistente
- (2) Professor Assistente
- (3) Professor Adjunto
- (4) Professor Titular

Observação Clínica — J.M.S., branco, casado, 44 anos, residente em Mantena, Minas Gerais. Segundo histórico colhido em outro Hospital, houve relato de ser ele infectado por esquistossomose e apresentar diarreias discretas e ocasionais, além de desânimo. Sem precisar a data, provavelmente mais de um ano, afirmou ter sido tratado com aminonitrotiazol (Ambilhar), com melhora dos sintomas. Nega o uso de outros medicamentos, de passado icterico ou de contatos com pessoas ictericas. Recentemente, tendo em vista a persistência de ovos de *Schistosoma mansoni* nas fezes (3 exames parasitológicos positivos) e também de desânimo, submeteu-se a novo tratamento, no dia 20/10/1971, com Hycanhone, em outro Serviço. Após a injeção intramuscular de dose única do produto, passou a sentir indisposição acentuada, fraqueza, dores abdominais, anorexia e urina escura, necessitando ser internado em hospital de emergência no dia 23/01/71. O exame físico realizado nesta época mostrou: paciente com 60 kg e icterico; abdôme distendido; timpanismo no flanco esquerdo e submacicez nas demais regiões; doloroso à palpação profunda, especialmente no hipocôndrio esquerdo e epigástrico; ascite. Palpação do fígado e do baço mostrava-se prejudicada pela distensão abdominal; macicez hepática total de 10 cm. Estado de consciência pouco alterado. Exames complementares: TGO 165U., TGP 250U., bilirrubina direta — 1,02 mg%, bilirrubina indireta — 2,1 mg%, timol turvação — 4,2 U., ureia — 64 mg%, albumina — 2,07 g%, globulinas — 2,60 g%. Foi medicado com corticosteróides, detoxargin, hidratação venosa, estreptomocina oral, vitamina K e vitamina C, além dos cuidados habituais com pacientes em coma hepático. A despeito da medicação, o paciente apresentou progressivo agravamento do quadro clínico, evoluindo para a insuficiência hepática, coma e morte no 6.º dia após a ministração da terapêutica específica.

EXAME ANATOMO-PATOLÓGICO

(A-17.785)

Diagnóstico macroscópico: atrofia amarela aguda do fígado; hidroperitônio (2.500 ml); hipotrofia da polpa esplênica; miocar-

dose; nefrose colêmica; congestão e áreas de hemorragia dos pulmões; edema da parede do tubo gastrointestinal; icterícia generalizada intensa.

Descrição do fígado: Fígado — *in situ*, diminuído de volume, com limite superior no 4.º E.I.E. e o inferior abaixo do rebordo costal, sobre a L.M.C.D. Peso do órgão: 1.000 g. A superfície externa é envolvida por cápsula de Glisson irregular, enrugada, aparentemente mais espessa em certas áreas do que em outras. A forma do fígado é conservada e a cor uniformemente amarelada. A consistência é mole. A superfície do corte mostra que nos espaços porta não há aumento do conjuntivo e que o parênquima exibe cor amarelada intensa, especialmente nas regiões em torno da veia central do lóbulo, às vezes entremeada por zonas vermelho-vinhosas irregulares.

Diagnóstico microscópico — O estudo histológico realizado em diversos fragmentos e retirados de áreas diferentes do órgão mostra um quadro uniforme de necrose maciça dos hepatócitos, especialmente nas regiões centrolobulares. Nestas áreas, em consequência da destruição celular, observam-se apenas as tramas reticulares envolvendo largas cavidades correspondentes aos sinusóides e aos hepatócitos destruídos. Nestas zonas raramente há hepatócitos remanescentes. Estes apresentam variados tipos de degenerações e aspectos indicativos da morte celular (vacuolização do citoplasma, redução da basofilia dos núcleos, cariólise, picnose e cariorrexis) (Fig. 1). Os espaços correspondentes aos sinusóides mostram-se envolvidos por delgada membrana basal. As células de Kupffer são hipertróficas e têm exaltada a função de fagocitose (presença de grande quantidade de pigmento castanho no citoplasma). São raros os leucócitos (granulócitos, neutrófilos e linfócitos) nestas regiões. Na periferia dos lóbulos, onde os hepatócitos apresentam-se mais conservados, há intensos fenômenos regressivos, representados por: degeneração hidrópica ou vacuolar, esteatose, degeneração hialino-goticular e necrose por coagulação e esfacelo. Em consequência dos fenômenos regressivos, desaparece a distribuição trabecular dos hepatócitos. Estes apresentam-se

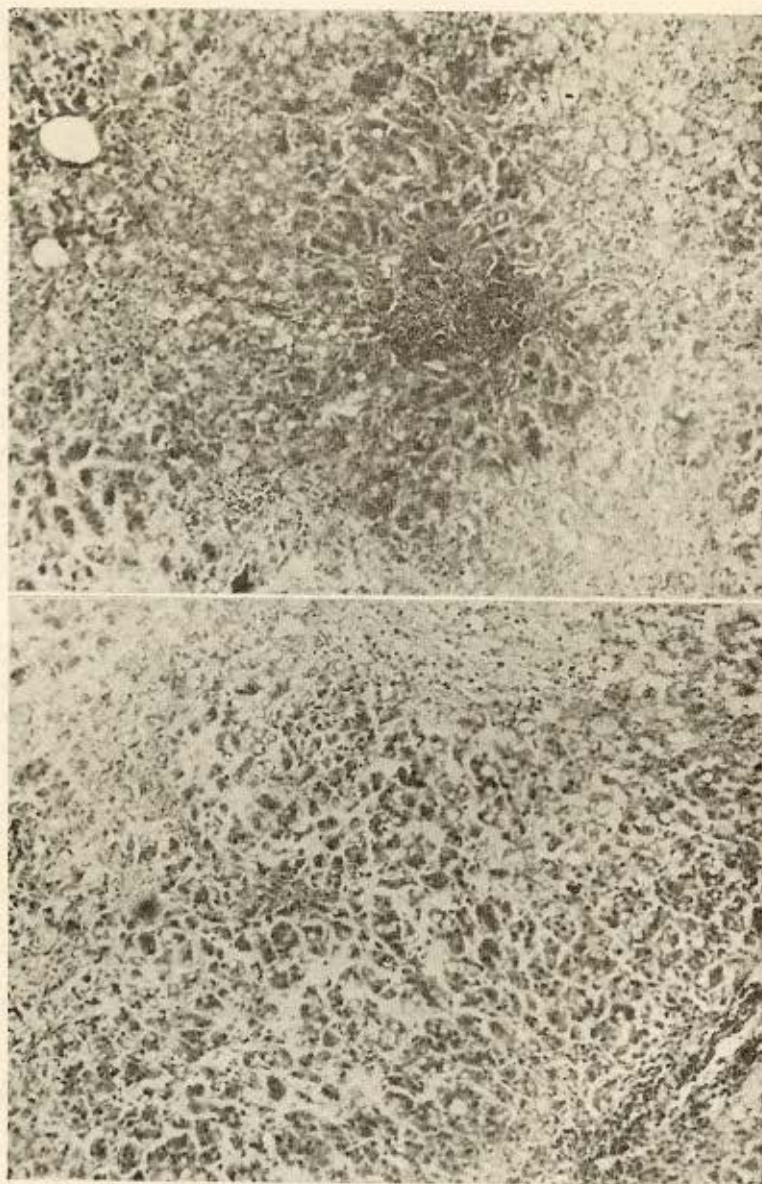


Fig. 1 — *Fígado*. Necrose maciça dos hepatócitos, com escasso exsudato inflamatório e raros hepatócitos remanescentes. H.E., 6,3 x 8

isolados ou formando pequenos grupos não superior a 3 ou 4 células, separadas entre si por largos espaços vazios. Observa-se retenção moderada de pigmentos biliares, especialmente nas células de Kupffer e mais discretamente nos canaliculos biliares com formação de pequenos trombos. Os espaços porto-biliares mostram discreto espessamen-

to do tecido conjuntivo e moderado infiltrado histiolinfocitário sem característica de especificidade. Há descamação relativamente intensa do epitélio na luz de alguns ductos biliares e ausência de tentativa de regeneração, com formação de pseudo-ductos. Os ramos portais, em sua maioria, não mostram alterações evidentes; alguns deles, todavia,

albergam vermes na luz e mostram flebite reacional com destruição parcial da parede e outros, trombos parietais parcialmente organizados. Nos diversos cortes examinados, são escassos os ovos e granulomas esquistossomóticos, que se apresentam esparsos no parênquima ou nos espaços porto-biliares (Figs. 2 e 3).



Fig. 2 — *Fígado*. Espaço porta com escassa fibrose. Infiltrado histiocitário. Presença de um ovo de *S. mansoni* e necrose maciça dos hepatócitos. H.E., 2,5 × 8

Em resumo, trata-se de uma hepatopatia grave, sistematizada, difusa e dominada pelos intensos fenômenos regressivos, com escassa reação inflamatória intralobular, a propósito do que ocorre na atrofia amarela aguda do fígado. A reação inflamatória é mais intensa nos espaços porto-biliares, especialmente nas regiões onde se encontram ovos e granulomas esquistossomóticos, assumindo caráter crônico. No que diz respeito à carga de infecção esquistossomótica, merecem atenção os seguintes fatos: a intensidade é moderada; o número de vermes é pequeno;

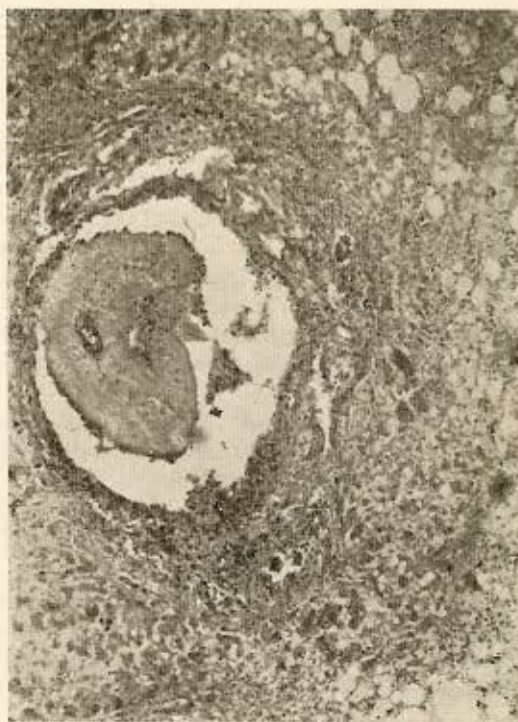


Fig. 3 — *Fígado*. Verme na luz de um ramo portal. Infiltrado inflamatório da parede vascular e necrose maciça dos hepatócitos. H.E., 2,5 × 8

os ovos, na sua maioria, não induzem reação granulomatosa e mostram evidentes fenômenos de destruição; a maior intensidade do processo inflamatório periportal é quase sempre de tipo inespecífico; a quantidade de pigmento esquistossomótico é pequena.

A análise histológica dos fragmentos dos outros órgãos demonstrou:

1. *Coração*: miocardite crônica reumática inativa. Hipotrofia das fibrocélulas cardíacas com aumento do pigmento de lipofuscina e miocardose intensa (degeneração hidrópica ou vacuolar; homogeneização do sarcoplasma, com perda da estriação transversal), *segmentatio* e *fragmentatio cordis intensos*;

2. *Rim*: fenômenos regressivos graves e intensos do epitélio dos túbulos contorcidos, especialmente dos proximais (degeneração hidrópica ou vacuolar, degeneração albuminosa e necrose por esfacelo) acompanhados

de edema discreto do conjuntivo intertubular;

3. *Pulmões*: edema e congestão moderados e áreas de hemorragias focais;

4. *Intestinos*: infiltrado inflamatório crônico, com discreto exsudato, predominantemente linfocitário na lâmina própria da mucosa do intestino delgado e grosso. Eosinofilia muito discreta, não tendo sido encontrados nos fragmentos examinados ovos ou granulomas esquistossomóticos;

5. *Sistema nervoso*: congestão moderada, edema discreto e pequenos focos de gliose no sistema nervoso central.

Nos outros órgãos não foram registradas alterações dignas de nota.

Em resumo, observaram-se no rim e no coração fenômenos regressivos intensos (nefrose tóxica e miocardose) acompanhando as graves lesões regressivas dos hepatócitos.

D I S C U S S Ã O

Tanto quanto nos foi possível averiguar, através de anamnese e do estudo anatomo-patológico do caso, parece inexistir dúvidas de que a sintomatologia clínica e as lesões anatômicas correlatas estão diretamente ligadas à terapêutica instituída. De fato, o aparecimento da sintomatologia clínica de imediato à administração da dose única de Hycanthon (indisposição, fraqueza e icterícia) e o agravamento desta nos cinco dias subsequentes (aparecimento de sinais de insuficiência hepática e coma) em esquistossomótico aparentemente oligossintomático, leva-nos a admitir uma estreita relação entre causa e efeito. Por outro lado, os achados anatomo-patológicos de hepatite tóxica grave (atrofia amarela aguda do fígado) não decorrente de hepatite vírica ou de outra causa aparente — somada aos intensos fenômenos regressivos dos rins (nefrose tóxica) e do miocárdio (miocardose) corroboram com os dados clínicos. Os achados deste caso se assemelham, pelo menos em parte, aos assinalados por GODOY & col.²; MEDEIROS & col.⁶; MENDONÇA & col.⁷; MARINHO & col. (a ser

publicado), ao descreverem quadro de hepatite tóxica em circunstâncias semelhantes.

Finalmente, julgamos necessário concluir que o Hycanthon não deve ser considerado uma droga absolutamente inócua como parecia a muitos. Ao que tudo indica e concordante com as ponderações de MEDEIROS & col.⁶, o novo esquistossomicida pode acarretar complicações graves mesmo em pacientes que possuam provas funcionais hepáticas dentro dos limites da normalidade e sem registro de hepatopatias anteriores.

S U M M A R Y

Post-treatment hepatopathy caused by Hycanthon in mansoni schistosomiasis. I — Report of a case of acute yellow atrophy of the liver

The Authors describe both clinically and anatomo-pathologically an oligosymptomatic case of hepatic schistosomiasis which evolved to progressive hepatic failure and death after 6 days of the specific treatment conducted with Hycanthon.

At autopsy was observed the following: a) a severe, diffuse and sistematized picture of toxic hepatitis (acute yellow atrophy of the liver); b) intense regressive phenomena of convoluted tubules of kidney (toxic nephrosis); c) less intense myocardial damage (miocardosis).

Based on the collected data, a strict correlation was observed between the clinical and anatomo-pathological findings and the action of the prescribed antischistosomal drug.

NOTA DA REDAÇÃO

SHIROMA; BASSOI & ALVES MEIRA, apresentaram ao II Congresso Brasileiro de Hepatologia, realizado em Guarujá, S. P., de 13 a 17 de outubro de 1971, um trabalho sobre "Os efeitos colaterais e toxicidade do "Hycanthon" no tratamento da esquistossomose mansônica", baseado em 78 doentes esquistossomóticos por eles tratados e com o objetivo de chamar a atenção para a ação hepato

e miocárdio tóxica, além do efeito colateral sobre o aparelho respiratório particularmente na forma hepato-esplênica, quando o medicamento é usado na dose de 3 mg por quilo de peso.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CUNHA, A. S. — Tratamento da Esquistossomose. In "Esquistossomose mansoni". Editora da Universidade de São Paulo, São Paulo, pp. 362-363, 1970.
2. GODOY, P.; OLIVEIRA, M. C. & RASO, P. — Hepatite tóxica após tratamento da esquistossomose (forma hepato-intestinal), pelo Hycanthon. (Etenol). Relato de um caso com sobrevida de 30 dias. *VIII Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. Belo Horizonte, fevereiro, 1972.
3. KATZ, N. & PELLEGRINO, J. — Ensaio laboratorial e clínico com o Hycanthon, novo esquistossomicida. *Rev. Soc. Brasil. Med. Trop.* 1:219-230, 1967.
4. KATZ, N.; PELLEGRINO, J. & OLIVEIRA, C. A. — Further clinical trials with Hycanthon a new antischistosomal agent. *Amer. J. Trop. Med. & Hyg.* 18:924-929, 1960.
5. MARANHÃO, M. F. C.; LACERDA Jr., F. S.; GERMINIANI, H. & BARANSKI, M. C. — Alterações eletrocardiográficas determinadas pelo Hycanthon. *Sinopse de Cardiologia*, Ano II: p. 12, outubro 1972.
6. MEDEIROS, J. L.; LAURENTYS, L. L.; NUNES, A.; ALVES FILHO, N. & BOUCINHAS, F. — Hepatopatia por Hycanthon. Comunicação ao *VIII Congresso da Soc. Brasil. Med. Tropical*. Belo Horizonte, fevereiro 1972.
7. MENDONÇA, J. S. S.; AMATO NETO, V.; LEVY, J. & FILHO, J. M. — Observações sobre o tratamento da esquistossomose mansoni por meio de Hycanthon, usado em dose única, por via intra muscular. *Rev. Médica IAMSPE* 3:131-133, 1970.
8. NEVES, J.; MARINHO, R. P.; ARAUJO, P. K. A. & RASO, P. — Forma toxêmica da esquistossomose mansoni: Relato de um caso de tipo pseudo-colérico tratado com Hycanthon. *Rev. Brasil. Pesq. Med. e Biol.* 5:91-100, 1972.
9. OLIVEIRA, C. A.; CHAMONE, D. A. F.; LEMOS, M. S.; MELO, J. R. C.; ZEITUNE, J. M. R.; COSTA, W. O. P. & CANGUSSU, W. — Ensaio terapêuticos com Hycanthon, administrado por via intramuscular na esquistossomose mansoni humana. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 11:130-139, 1969.
10. OLIVEIRA, C. A.; ZEITUNE, J. M. R.; CHAMONE, D. A. F.; MELO, J. R. C. & SALGADO, J. A. — Tratamento de casos agudos de esquistossomose mansoni com Hycanthon. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 13:202-212, 1971.
11. RON-PEDRIQUE, M. & SANZ, M. — Tratamento de la Bilharziosis con una sola dosis de Hycanthon. *GEN* 24:379-386, 1970.
12. SALGADO, J. A.; VELOSO, C.; OLIVEIRA, C. A.; CHAMONE, D. A. F.; LEMOS, M. S.; KATZ, N. & PELLEGRINO, J. — Alterações eletrocardiográficas observadas em pacientes com esquistossomose mansoni tratados com o derivado hidroximetílico do miracil D (Hycanthon). *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 10:313-315, 1968.

Recebido para publicação em 23/4/1973.