

SHISTOSOMÍASE HEPÁTICA

Dificuldades de diagnóstico numa área não endémica

NOÉMIA FERNANDES, GUILHERME MACEDO, HELENA QUEIROZ, TOMÉ RIBEIRO

Unidade de Gastrenterologia do Hospital de São João. Porto.

RESUMO

A shistosomíase é uma causa frequente de lesão hepática e hipertensão portal nos países tropicais, afectando cerca de 200 milhões de pessoas em todo o mundo. Os autores descrevem os casos clínicos de dois doentes com alterações persistentes da função hepática, sublinhando-se a importância da anamnese e da biópsia hepática no diagnóstico numa área não endémica, como em Portugal. Fazem-se considerações sobre a evolução da doença, o diagnóstico e a terapêutica.

SUMMARY

Hepatic Schistosomiasis: Diagnostic Difficulties in a Non Endemic Area

Schistosomiasis is a major cause of liver damage and portal hypertension, especially in tropical countries, affecting about 200 million people in the world. We report the cases of two patients presenting persistent alterations of serum liver enzymes. We enhance the importance of considering the history of past travels and a liver biopsy to diagnose an infrequent parasite induced liver disease in a non endemic area such as Portugal. Some observations are made about the diagnosis and treatment of this parasitic disease.

INTRODUÇÃO

A shistosomíase, ou bilharsiose, é provavelmente a segunda maior causa de hipertensão portal a nível mundial, sendo a forma mais prevalente de fibrose hepática no Homen. Em contraste com a cirrose hepática, a shistosomíase hepática provoca, apenas, fibrose portal, resultando em hipertensão portal e hemorragia por varizes esofágicas. Comparada com a cirrose, os doentes com shistosomíase e hipertensão portal têm boa função hepática, embora um subgrupo desenvolva disfunção hepática. O prognóstico após hemorragia é melhor que nos doentes cirróticos, tendo menor mortalidade. Apesar disto a hemorragia por varizes esofágicas é a causa mais frequente de morte nestes doentes. Um pequeno grupo de doentes com shistosomíase avançada desenvolve um

quadro clínico e histológico semelhante aos doentes com cirrose avançada^{1,2}

CASO CLÍNICO 1

J.D.S., sexo masculino, 46 anos, operário no Aeroporto de Sá Carneiro até há um ano (actualmente desempregado), natural de Matosinhos, residente em Vila do Conde. Era observado na consulta de Dermatologia por sífilis primária, tendo sido enviado à consulta de Gastrenterologia, em Janeiro de 1996, por aumento persistente das transaminases, reconhecido desde há 1 ano: TGP=86U/L, TGO=68U/L, com fosfatase alcalina, g-GT, bilirrubinas, ferro sérico, saturação da transferrina, ferritina, a-fetoproteína, hemograma e estudo da coagulação dentro de valores normais.

O doente estava assintomático, negava ingestão alcoólica ou consumo de drogas e história de transfusões. Referia permanência em Moçambique durante 2 anos, há 22 anos atrás. Não apresentava alterações relevantes ao exame físico, nomeadamente sobrecarga ponderal. As serologias para os vírus da hepatite A, B e C foram negativas. A ecografia abdominal não revelou alterações.

Foi proposto realizar biópsia hepática percutânea para esclarecimento das alterações persistentes e isoladas das enzimas de citólise hepática. Esta revelou, então, fígado de arquitectura trabecular e lesões de esteatose difusa, com granuloma epitelióide, com célula gigante, centrado por microorganismo revestido por cutícula espessa e refringente próprio de *Shistosoma*.

Posteriormente realizou TAC abdominal que não demonstrou alterações sugestivas de hipertensão portal e sigmoidoscopia com biópsias rectais que não demonstraram a presença de parasitas.

A serologia para shistosomíase (por ELISA) apresentou um título positivo de 1/88.

Foi efectuada terapêutica com praziquantel 20 mg/kg, em 3 administrações, com 4 horas de intervalo, não tendo sido observados efeitos laterais. As transaminases voltaram ao valor normal, que persistia ao fim de 6 meses.

CASO CLÍNICO 2

JASG, sexo masculino, 45 anos, comerciante, natural e residente no Porto. Em Dezembro de 1996 foi enviado à consulta de Gastroenterologia por alterações persistentes dos testes de função hepática reconhecidas desde há cerca de 3 anos: TGP=106U/L, TGO=76U/L, Fosfatase Alcalina=139U/L, g-GT=169U/L. O doente encontrava-se assintomático. Nos antecedentes pessoais salienta-se a estadia em Moçambique há 23 anos, altura em que surgiu diarreia, com duração de 5 meses (com 5 a 6 dejectões diárias, sem sangue ou pús), por vezes com hipertermia, que foi interpretada como crise de "paludismo". Negava outras patologias, ingestão de etanol, consumo de drogas ou história de transfusões.

Não apresentava alterações relevantes ao exame objectivo, nomeadamente hepatoesplenomegalia.

O ferro sérico, saturação da transferrina, ferritina, cobre sérico, a-fetoproteína, hemograma e estudo da coagulação estavam dentro de valores normais. As serologias para os vírus da hepatite A, B e C e HIV foram negativas. No esfregaço de sangue não foram encontradas alterações. A ecografia abdominal demonstrou a existência de discreta hepatomegalia, com esteatose, sem dilatação das vias biliares intra ou extra-hepáticas, sem

lesões focais, e baço ligeiramente aumentado de volume. Realizou-se biópsia hepática percutânea que demonstrou fígado de arquitectura trabecular, com fibrose portal, discreta septação fibrosa do parênquima e alterações inflamatórias associadas, com granuloma epitelióide em relação com microorganismo com cutícula refringente própria de *shistosoma* e estrutura sugestiva de se tratar de ovo de parasita mal preservado igualmente com cutícula refringente.

A serologia para shistosomíase (por hemaglutinação passiva) revelou a presença de anticorpos específicos, com um título de 1/512.

Posteriormente, realizou TAC abdominal que não revelou alterações sugestivas de hipertensão portal; endoscopia digestiva alta que foi normal e sigmoidoscopia com raspado da mucosa rectal que não demonstrou a presença de ovos ou de parasitas.

Foi efectuada a terapêutica com praziquantel na dose de 30mg/Kg, em 3 administrações com 4 horas de intervalo, com boa tolerância do doente. Ao fim de 6 meses este mantinha-se assintomático e sem quaisquer alterações laboratoriais.

DISCUSSÃO

Os testes de laboratório desempenham um papel importante no reconhecimento dos doentes com doença hepática, no entanto têm limitações, não havendo provas específicas para caracterizar a disfunção hepática. A biópsia hepática é um procedimento essencial na investigação das doenças hepáticas, permitindo a identificação e interpretação de aspectos histopatológicos, não acessíveis por outros métodos.

Nos dois casos apresentados não havia manifestações clínicas de doença hepática e as alterações laboratoriais (elevação persistente das transaminases) eram inespecíficas. Os achados histológicos, nos fragmentos de biópsia hepática, de granulomas epitelióides próprios de *shistosoma* associados a serologias positivas para shistosomíase fizeram o diagnóstico, permitindo efectuar uma terapêutica adequada e eficaz.

Epidemiologia e aspectos biológicos da shistosomíase: A shistosomíase é uma infecção parasitária crónica causada por um tremátode do género *Shistosoma*, afectando primariamente os aparelhos urinário e gastrointestinal, e que atinge mais de 200 milhões de pessoas em todo o mundo. Três espécies causam a maioria das infecções no Homem: *Shistosoma haematobium* que é prevalente em África e provoca a shistosomíase urinária; *Shistosoma mansoni* que é endémico

na América Central e do Sul (Brasil e Porto Rico), Caraíbas, Médio oriente e África Tropical; *Shistosoma japonicum* é prevalente no Japão, China, Indonésia e Filipinas. *Shistosomas mansoni* e *japonicum* provocam shistosomíase intestinal e hepatoesplénica. No Sudoeste Asiático a infecção por *Shistosoma mekongi* pode ser causa de doença hepática e na África Central *Shistosoma intercalatum* pode causar, também, doença do cólon^{3, 4, 5, 6}. Em Portugal, o contacto íntimo com países africanos obriga a equacionar a possibilidade desta infecção, embora aparentemente seja raro o seu reconhecimento: em 10 anos de estatística de internamento hospitalar foram diagnosticados 4 casos de shistosomíase hepática (dois deles com manifestações de hipertensão portal), dois casos de shistosomíase urinária e um de shistosomíase do colo uterino.

Os ciclos de vida das 3 espécies que mais frequentemente afectam o Homem são semelhantes. Os ovos que são excretados nas fezes humanas atingem a água libertando miracídios, onde sobrevivem cerca de 24 horas. Estes penetram num hospedeiro (o caracol do género *Bulinus* para *Shistosoma haematobium*, *Biomphalaria* para *Shistosoma mansoni* e *Oncomelania* para *Shistosoma japonicum*), onde se desenvolvem e produzem, em 4 a 6 semanas, cercárias, formas flageladas e móveis. O Homem é infectado por contacto com a água contendo cercárias que são capazes de penetrar a pele e mucosas intactas. Em 24 horas, atingem as vénulas pulmonares (viajando pela corrente sanguínea) e localizam-se no fígado onde se desenvolvem rapidamente no sistema venoso portal. Após 6 a 12 semanas, os vermes adultos (macho e fêmea), medindo cerca de 10 a 20 mm de comprimento, migram até ao seu "habitat" final. Os vermes adultos de *Shistosoma haematobium* vivem nos plexos venosos da bexiga, próstata e útero onde põem os ovos e produzem as manifestações clínicas de shistosomíase urinária. *Shistosoma mansoni* atinge as tributárias da veia mesentérica inferior e produz a shistosomíase intestinal. Os vermes de *Shistosoma japonicum* habitam nas vénulas da mesentérica superior e produzem a shistosomíase hepatointestinal. Cada verme fêmea, dependendo das espécies, põe 300 a 3000 ovos por dia e pode viver durante 10 a 30 anos^{3, 4, 5, 6}.

A extensão e gravidade da doença hepática crónica correlacionam-se com a intensidade e duração da produção de ovos e consequentemente com o número de ovos excretados por grama de fezes. Com a doença hepática avançada muitos doentes têm baixos níveis fecais de eliminação de ovos, devido á senescência dos vermes adultos ou a terapêutica prévia³. Os ovos de shistosoma

que passam através dos vasos sanguíneos e paredes dos órgãos causam alterações inflamatórias e necrotizantes. Os ovos que penetram nos tecidos levam á formação de granulomas^{5, 15}.

No fígado, os ovos penetram e destroem os ramos porta e são depositados nos grandes ramos onde produzem um tipo grosseiro de fibrose, ou nos ramos portais menores produzindo fibrose difusa. A reacção inflamatória, que pode ser difusa ou localizada, com um padrão pseudotuberculóide, é rica em eosinófilos nas fases precoces e posteriormente em macrófagos, plasmócitos e células gigantes de tipo corpo estranho à volta do ovo. Com o tempo, as lesões progridem para fibrose marcada, com diminuição da celularidade e calcificação dos ovos. Os granulomas com ovos de shistosoma são os principais responsáveis pelo processo lesional em órgãos como o fígado, intestino, pulmão, pâncreas e sistema nervoso. O processo patológico é o resultado de uma reacção granulomatosa do hospedeiro contra os ovos de shistosoma nos diversos tecidos; é uma resposta imunológica de hipersensibilidade retardada, parecendo que os granulomas estão relacionados com a libertação de antigéneos pelo ovo^{3, 4, 5}.

A fibrose periportal ou fibrose de Symmers é patognomónica, tem o aspecto característico que lembra um tubo de cachimbo, sendo também por isso denominada de "clay-pipestem fibrosis", mas a sua patogénese não está bem esclarecida, parecendo estar relacionada com a libertação de vermes adultos e é devida a bandas fibróticas originadas nos granulomas. O colagéneo depositado nas tríadas portais alargadas e septos fibrosos é de tipo 1, 3 e B, podendo ser depositado no espaço de Disse independentemente dos granulomas. Pode surgir angiomatose nos vasos portais em 85% dos casos, o que é útil para distinguir de outras formas de fibrose hepática. Há pouca ou nenhuma proliferação de ductos biliares. A observação de remanescentes de ovos também é um achado diagnóstico^{3, 4}.

A extensão da regeneração nodular e a alteração da arquitectura hepática não são suficientes para justificar o termo cirrose; se esta existe pode ser atribuída a outras etiologias, como a hepatite B (que é frequente neste grupo de doentes).

Parece que as varizes esofágicas se desenvolvem nestes doentes em consequência de um aumento na pressão venosa portal associada a linfangiectasia adquirida, assim como da fraqueza intrínseca das paredes dos canais venosos portossistémicos, consequente a um defeito na formação de colagéneo nestes tecidos^{7, 8}, bem com à circulação hiperdinâmica nos vasos do sistema

porta¹⁷.

O aumento do volume do baço é devido, geralmente, à hipertensão portal, mas também à hiperplasia reticuloendotelial, sendo encontrados muito poucos ovos no baço. Os imunocomplexos derivados dos antigêneos do parasita são responsáveis por formas especiais de lesão, particularmente a glomerulopatia⁴.

Manifestações clínicas: A doença tem, habitualmente, evolução insidiosa, com manifestações clínicas inespecíficas, pouco ajudando no diagnóstico, sobretudo quando tardias. A dificuldade aumenta quando o indivíduo atingido reside em área não endêmica, como é o caso dos nossos doentes, um dos quais não se recordava de qualquer sintoma durante a sua estadia em África, nomeadamente queixas cutâneas ou digestivas; o outro doente teve um quadro de diarreia crónica quando permaneceu em África, que, provavelmente, foi indevidamente interpretado como paludismo.

A doença (infecção primária) inicia-se com eritema e exantema papular com prurido, que se desenvolve em minutos após a exposição à água infestada por cercárias e habitualmente termina em 2 a 3 dias. Quatro a 6 semanas após a infecção, segue-se a fase toxémica aguda, que pode ser assintomática ou acompanhar-se de febre, astenia e eosinofilia ou, ainda, ser muito grave com cefaleias, tosse, asma, dor abdominal, artralgias, linfadenopatia e hepatoesplenomegalia. Por vezes, esta fase apresenta-se apenas com febre isolada cuja etiologia se torna, então, difícil de esclarecer. Outras vezes o quadro clínico é dominado por diarreia e hepatoesplenomegalia; como os ovos, geralmente, não estão presentes nas fezes o diagnóstico deve ser confirmado por pesquisa, por ELISA, de anticorpos IgM específicos^{3, 4, 5, 6}.

O último estágio resulta da deposição de ovos no intestino, aparelho urinário e fígado. Inicialmente o fígado e o baço são duros, lisos e facilmente palpáveis. Mais tarde surge uma fase de fibrose hepática e, eventualmente, hipertensão portal que pode aparecer anos após a infecção. Geralmente, desenvolvem-se varizes esofágicas, com episódios recorrentes de hemorragias, raramente fatais². Então, o fígado diminui de tamanho e desenvolve-se esplenomegalia congestiva, às vezes ascite e edemas e, ocasionalmente, hiperesplenismo com anemia refractária (a leucopenia e anemia são muito frequentes). Nesta fase as fezes contêm poucos ou nenhuns parasitas. Os doentes toleram bem as hemorragias digestivas, e a encefalopatia é rara, porque a função hepatocelular permanece quase inalterada, apesar da existência de grandes colaterais porto-sistémicas. A biópsia hepáti-

ca pode demonstrar a presença de ovos ou seus remanescentes em 94% dos doentes que apresentam ovos nas fezes, o que não permite o diagnóstico definitivo, servindo, no entanto, para excluir outras causas de doença hepática^{3, 4, 5}. Por vezes, tal como nos nossos casos, o exame histológico do fígado é a primeira evidência da doença parasitária.

Na shistosomíase intestinal o doente pode apresentar-se com diarreia intermitente, posteriormente com sangue, muco e pús. Os ataques de desinteria podem ser graves condicionando emagrecimento, desidratação ou má-nutrição. Em África, na shistosomíase intestinal desenvolvem-se pseudopólipos no cólon sigmóide ou, mais raramente, no descendente e transversal, podendo provocar hipoproteïnemia grave pela enteropatia exsudativa, conduzindo à formação de ascite e edemas⁽¹⁰⁾. Podem ainda desenvolver-se "clubbing" e osteoartropatia hipertrófica em alguns doentes. Aparentemente, nenhuma destas manifestações ocorreu num dos doentes, tendo o outro tido desinteria sem graves repercussões do estado geral.

Diagnóstico: O diagnóstico de shistosomíase deve ser considerado em qualquer indivíduo que permaneceu em área endêmica e com história de exposição a água infestada por shistosoma, a que se seguiu dor abdominal, diarreia ou desinteria e eosinofilia no sangue. Porém, nem sempre a forma de apresentação é tão característica. Devem ser realizados vários exames de fezes para pesquisa de ovos, mas nas fases avançadas da doença poucos ovos são encontrados^{3, 4, 5, 6, 12}.

A serologia por ELISA tem-se mostrado útil na identificação de anticorpos específicos, permitindo o diagnóstico precoce na fase aguda toxémica, antes que os ovos sejam detectados nas fezes; a serologia negativa exclui infecção por shistosoma, e a serologia positiva indica que houve uma exposição passada sem especificação do tempo^{3, 4, 5, 6}.

A sigmoidoscopia ou colonoscopia podem revelar envolvimento do recto, ou cólon podendo ser necessário efectuar biópsia ou raspado da mucosa rectal ou cólica, para encontrar os ovos^{3, 4, 5, 6}.

A biópsia hepática pode fazer o diagnóstico, como nos nossos doentes. Scheuer apontava o granuloma de shistosoma como uma das situações raras em que a causa do granuloma era imediatamente perceptível¹⁵. Como nos casos clínicos apresentados, a biópsia hepática é imprescindível nas situações em que a etiologia das alterações das transaminases não está esclarecida. A ultrassonografia abdominal pode demonstrar a presença da fibrose

de Symmers¹⁶.

Tratamento: Os dois fármacos administrados por via oral eficazes no tratamento de todos os estádios da infecção por *shistosoma mansoni* são o praziquantel e o oxamniquine. Este é administrado na dose de 20-30 mg/kg/dia, durante 3 dias, sendo apenas eficaz contra o *Shistosoma mansoni*. Os seus efeitos colaterais mais frequentes são a sonolência, vertigens e cefaleias. O praziquantel é o fármaco de escolha para todas as formas de shistosomíase, sendo eficaz na dose de 40-75 mg/kg, em dose única ou dividida em 3 doses com intervalo de 4 horas. Os efeitos colaterais são raros e incluem dor abdominal espasmódica com duração de 1 a 2 horas e aliviando com os anti-espasmódicos. Cefaleias e vômitos são raros. Febre e eosinofilia são também complicações ocasionais^{3, 4, 5, 6, 9}.

Na shistosomíase hepatoesplênica avançada e complicada pode ser necessário realizar escleroterapia de varizes esofágicas, esplenectomia no hiperesplenismo grave ou "shunt" cirúrgico na hipertensão portal incontrolada^{1, 2, 11}. Desde a introdução da terapêutica com dose única oral de praziquantel estas complicações avançadas são raramente observadas.

Profilaxia: A prevenção assenta nas medidas de higiene e hábitos de evicção da água infestada em áreas endêmicas. A doença constitui um importante problema de Saúde Pública, pois as tentativas de erradicação, controlando os hospedeiros não têm sido bem sucedidas e ainda não existe uma vacina^{12, 13, 14}. A terapêutica com praziquantel é eficaz, particularmente para os indivíduos que excretam grande número de ovos, reduzindo o número de pessoas responsáveis pela transmissão da doença.

Concluimos, a propósito dos casos apresentados, que no diagnóstico dum situação em que estejam presentes alterações dos testes hepáticos, para a qual nenhuma etiologia é imediatamente encontrada (pelo recurso à bioquímica, serologia e imunologia), a biópsia hepática representa um papel central, podendo ser esse procedimento, juntamente com a anamnese, o elo explicativo das alterações hepáticas.

BIBLIOGRAFIA

- MCCORMICK PA, BURROUGHS AK: Relation between liver pathology and prognosis in patients with portal hypertension. *World J Surg* 1994; 18: 171-5.
- MCCORMICK PA: Pathology and prognosis of oesophageal varices. *Scand J Gastroenterology* 1994; suppl. 207: 1-5.
- SHERLOCK S: The Liver in Infections. In: Sherlock S, Dooley J, eds *Diseases of the Liver and Biliary System*. Oxford: Blackwell Scientific Publications 1996: 511-3.
- DA SILVA LC, CHIEFFI PP, CARRILHO FJ: Protozoal and Helminthic Diseases of the Liver and Biliary Tract. In: Prieto J, Rodés J, Shafritz DA, eds *Hepatobiliary Diseases*. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 1992: 645-51.
- FARID Z, KILPATRICK ME, CHIODINI PP: Parasitic Diseases of the Liver. In: Schiff L, Schiff ER, eds *Diseases of the Liver*. Philadelphia: JB Lippincott Company 1993; 1346-50.
- MAHMOUD AAF: Thematodes (Schistosomiasis) and other flukes. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds *Principles and Practice of Infectious Diseases*. New York: Churchill Livingstone Inc. 1995; 2538-41.
- M SHAHIN, D SHUPPAN, R WALDHEN et al: Circulating enzyme activities of collagen turnover and undulin in patients with various degrees of schistosomiasis and alcoholic liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 1995; 42: 22-6.
- ABOUL-ENEIN A, ARAFA S, SAKR M: Pathogenesis of varices in schistosomal portal hypertension. *Dig Dis Sci* 1994; 39(1): 39-45.
- TRACY JW, WEBSTER LT: Chemotherapy of Parasitic Infections. In: Gilman Goodman A, Rall TW, Nies AS, eds *The pharmacological basis of therapeutics*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan SA 1995: 1019-1021.
- GEBOES K, EL-DEEB G, EL-HADDAD S, AMER G, EL-ZAYADI AR: Vascular alterations of the colonic mucosa in Schistosomiasis and portal colopathy. *Hepatogastroenterology* 1995; 42(4): 343-7.
- AL-KARAWI MA, EL-SHEIKH-MOHAMED AR, AHMED AM, SHARIQ S, YASAWY MI: Longterm outcome of endoscopic sclerotherapy of variceal bleeding: comparative study between schistosomiasis and others. *Hepatogastroenterology* 1996; 43(7): 287-92.
- VISSER LG, POLDERMAN AM, STUIVER PC: Outbreak of schistosomiasis among travelers returning from Mali, West Africa. *Clin Infect Dis* 1995; 20(2): 280-5.
- MOTT KE, NUTTALL I, DESJEUX P, CATTAND P: New geographical approaches to control of some parasitic zoonoses. *Bull WHO* 1995; 73(2): 247-57.
- WYNN TA, CHEEVER AW, JANKOVIC D et al: An IL-12 based vaccination method for preventing fibrosis induced by schistosome infection. *Nature* 1995; 376(6541): 594-6.
- SCHEUER PJ: Hepatic granulomas. *Br Med J* 1982; 285: 833.
- CHEUNG H, LAI YM, LOKE TK et al: The imaging diagnosis of hepatic schistosomiasis japonicum sequelae. *Clin Radiol* 1996; 51(1): 51-5.
- MIES S, NETO OB, BEER AJR et al: Systemic and hepatic hemodynamics in hepatosplenic Manson's schistosomiasis with and without propranolol. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 751-61.