

ROGÉRIO DE JESUS PEDRO

**CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO DO COMPROMETIMENTO HEPÁTICO
NA TOXOPLASMOSE ADQUIRIDA FORMA LINFOGLANDULAR**

Tese apresentada a Faculdade de
Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas para obtenção
do grau de doutor em ciências.

CAMPINAS - SÃO PAULO
1 9 7 6

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

REITOR: Prof. Zeferino Vaz

COORDENADOR GERAL DA UNICAMP:

Prof. Dr. Paulo Gomes Romeo

COORDENADOR GERAL DAS FACULDADES:

Prof. Dr. Rogério Cezar de Cerqueira Leite

DIRETOR DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS:

Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti

DIRETOR ASSOCIADO:

Prof. Dr. John Cook Lane

CHEFES DOS DEPARTAMENTOS E PROFESSORES TITULARES:

Armando de Aguiar Pupo

Aureliano Baptista da Fonseca

Bernardo Beiguelman

Gottfried Küberle

José Aristodemo Pinotti

José Lopes de Faria

José Martins Filho

Luiz Sergio Leonardi

Manildo Fávero

Manuel Pereira

Nubor Orlando Facure

Oswaldo Vital Brazil

Rachel Villela Fávero

Silvio dos Santos Carvalhal

Vicente Amato Neto

PROFESSORES EMÉRITOS:

Prof. Dr. Antonio Augusto de Almeida

Prof. Dr. Gabriel Oliveira da Silva Porto

À meus pais

À Neusa dedicada e carinhosa
companheira e a nossos filhos

I N D I C E

Página

AGRADECIMENTOS	II
I - INTRODUÇÃO	3
II - CASUÍSTICA E MÉTODOS	26
III - RESULTADOS	44
IV - DISCUSSÃO	68
V - CONCLUSÕES	88
VI - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	92

AGRADECIMENTOS

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Vicente Amato Neto, cujo apoio, fecunda e afetuosa orientação se constituíram nos responsáveis pela elaboração desta tese. Agradecemos também, a dedicação com que tem guiado nossa formação profissional e científica. Entretanto, mais que ao mestre autêntico, que tão bem soube dosar a arte e a ciência médica, o autor deseja agradecer ao amigo as constantes palavras de estímulo.

Ao Dr. João Guidugli Neto, pelo auxílio inestimável na revisão e interpretação dos exames histopatológicos.

Aos serviços de Doenças Transmissíveis, Anatomia Patológica e Patologia Clínica do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", bem como aos colegas do serviço de Doenças Transmissíveis pela colaboração desinteressada.

Ao Prof. Dr. Silvio dos Santos Carvalhal, Coordenador do Departamento de Clínica Médica, pelo apoio e constantes ensinamentos recebidos.

À Dra. Miriam Aparecida da Silva Trevisan pela atenção com que nos esclareceu, sobre vários problemas relacionados ao estudo histopatológico.

À Dra. Haydée Noletto Vasconcelos Stefani pelo auxílio na revisão da casuística.

À Dra. Irena Gyöngyvér Heidemarie Lorand, Dr. Luís Jacintho da Silva e Srta. Elizabeth Hubertina Maria Gemma Bongers, pelo auxílio prestado na tradução bibliográfica e estimulantes discussões.

Desejamos ainda expressar nossa gratidão ao Dr. João Francisco Marques Neto, pela colaboração proporcionada na revisão redacional; à Srta. Vilma Proide pelos gráficos, à Sra. Maria Thereza Araujo Silva de Souza e Srta. Clarinda Frau pelos trabalhos datilografados iniciais e a Srta. Maria Aparecida do Canto Oliveira pelo trabalho datilográfico definitivo.

Desejamos, finalmente, agradecer a todos os pacientes que com tão boa vontade e despreendimento acederam a colaborar neste estudo. A eles o autor oferece os méritos deste trabalho.

I - INTRODUÇÃO

I - INTRODUÇÃO

A história da toxoplasmose humana é muito recente. Ela foi iniciada em 1923 com JANKU ³¹, que reconheceu a doença em criança infectada congenitamente, tendo descrito aspectos oculares e apontado o agente etiológico.

Entre os anos de 1927 e 1940, WOLF & col. ⁷², na Universidade de Columbia em New York, demonstraram a transmissão congênita desta protozoose e determinaram a sua participação como agente etiológico de meningoencefalites do recém-nascido.

A forma adquirida da toxoplasmose foi relatada em adultos humanos por PINKERTON & HENDERSON ⁵² em 1941, a propósito de três casos fatais, em que a presença do *Toxoplasma gondii* pode ser determinada ao estudo histopatológico de vários órgãos. SABIN ⁶¹, reconheceu a doença adquirida em criança no ano de 1942.

Do descrito se evidencia que, até esta época, os casos diagnosticados constituíam raridades clínicas, a ponto de por si só serem motivo de publicações.

A partir de 1948 este panorama sofreu radical transformação, com a introdução na investigação da toxoplasmose humana do teste de SABIN & FELDMAN ⁶², o qual se tornou a prova sorológica padrão para a determinação de anticorpos séricos contra o *Toxoplasma gondii*.

Este teste permitiu mensurar, através de inquéritos epidemiológicos amplos, a prevalência desta infecção nas diferentes regiões do globo, constituindo avanço marcante na investigação clínica da toxoplasmose.

Passaram-se 40 anos, desde a descoberta do *Toxoplasma gondii* (NICOLLE & MANCEAUX 1908), até que os investigadores pudessem se valer de teste sorológico, relativamente simples, nos seus estudos sobre esta protozoose. Revelou-se, então, a intensa difusão cosmopolita desta infecção.

FELDMAN ²⁰ afirma que, quando se relatarem casos ou síndromes clínicas, atribuídas à toxoplasmose, é necessário que se forneçam índices de incidência desta infecção no local em que este estudo é realizado, devendo também, ser considerado o grupo etário.

Em São Paulo a prevalência da toxoplasmose foi estudada em 1956 por DELASCIO¹⁵, em gestantes normais, tendo obtido índice de 42% de infecção. Em 1957 NUSSENZWEIG⁴⁹ obteve índice de 71,2% em doadores de sangue, ainda em São Paulo JAMRA³⁰ em 1963 encontrou 67% de positividade em inquérito realizado em indivíduos adultos. Todos estes inquéritos foram realizados, através do teste de Sabin-Feldman.

Foram realizados outros inquéritos, através do teste cutâneo para toxoplasmose, por DELASCIO¹⁵ em 1956 e JAMRA³⁰ em 1963, que forneceram índices mais baixos, ou seja, 28% e 54% respectivamente, em populações semelhantes às estudadas anteriormente pelos mesmos autores. Porém, há críticas na literatura sobre a representatividade dos resultados obtidos por este procedimento (FELDMAN²⁰).

Após os estudos iniciais, em que se determinou a existência das modalidades congênita e adquirida da toxoplasmose humana, que apresentam nítidas diferenças, quer sob o aspecto de transmissão, quer sob o das anormalidades determinadas, e, contando com o teste de Sabin-Feldman, as casuísticas foram sendo enriquecidas, especialmente o estudo da modalidade adquirida. Assim sendo, em 1951 SIIM⁶⁶, descreveu síndrome caracterizada por aumento generalizado dos linfonodos e eventualmente febre, linfocitose sanguínea, teste de Paul-Bunnell negativo

e teste de Sabin-Feldman positivo em altos títulos. Demonstrou ainda SIIM ⁶⁷ que o *Toxoplasma gondii* pode ser encontrado, tanto nos cortes dos linfonodos, como especialmente, por inoculação de macerado dos mesmos em camundongos. Muitos autores a seguir apresentaram casuísticas desta forma da toxoplasmose adquirida.

Qualquer relato sobre clínica da toxoplasmose adquirida destaca a forma descrita, a qual pode ser suspeitada clinicamente, por se assemelhar à mononucleose infecciosa (AMATO NETO ^{3,4}, MEIRA ⁴³, REMINGTON & MERLER ⁵⁷, REMINGTON & col. ⁵⁶, THEOLOGIDES & KENNEDY ⁶⁸, SIIM ⁶⁷, VRIES ⁷⁰). Por esta razão é a forma da toxoplasmose adquirida mais vezes diagnosticada e mais estudada.

A denominação de forma linfoglandular, já difundida e usada rotineiramente para designá-la, sofre restrições, porque a correta referência para ganglio linfático é linfonodo, e assim, o melhor seria dizer linfonodular. Preferimos, no entanto, manter a tradição do uso. Encontramos na literatura outras denominações, tais como, toxoplasmose ganglionar, linfadenopática, dos gânglios linfáticos, além da "acquisita lymphonodosa" usada por SIIM ⁶⁷.

AMATO NETO ^{3,4}, coletando as informações da literatura e levando em conta suas próprias observações, considera que a modalidade adquirida da toxoplas-

mose pode ser traduzida por agressões isoladas ou associadas a órgãos ou sistemas, que permitem classificá-la em diferentes formas clínicas, como segue: a) linfoglandular; b) miosítica; c) miocárdica; d) hepática; e) pulmonar; f) exantemática; g) meningoencefálica; h) ocular; i) oligossintomática; j) assintomática; l) generalizada.

Evidentemente pode ocorrer a associação de mais de uma forma clínica. A forma generalizada, ocorre em indivíduos submetidos a estados de carência imunitária, quer por moléstias que usualmente a determinam, quer iatrogenicamente, sobretudo através do uso de corticóides. Nestas condições o *Toxoplasma gondii* pode determinar formas graves septicêmicas ou disseminadas, com manifestações clínicas em vários órgãos da economia, especialmente ao nível do sistema nervoso central, fígado, pulmões, músculos e pele, podendo evoluir para o óbito (FELDMAN ²⁰, FRENKEL ²¹).

Outros autores como AVERBACH & col. ⁶, ETCHEVERRY & col. ¹⁸, FRENKEL ²¹, GASCARD ²², NEUMANN & col. ⁴⁸, REMINGTON & col. ⁵⁵, THEOLOGIDES & KENNEDY ⁶⁸, apresentaram classificações cuja discussão não nos parece compatível com o objetivo deste estudo.

Apesar dos conhecimentos já coletados sobre aspectos clínicos da toxoplasmose humana, muitos outros permanecem ainda pouco investigados, e, por vezes,

apenas mencionados, quando se consulta a literatura a respeito. É o caso do acometimento hepático na toxoplasmose adquirida, forma linfoglandular.

Não encontramos na literatura consultada estudos sistemáticos que visem determinar o comprometimento do fígado nesta forma da toxoplasmose, quer através dos exames bioquímicos costumeiros, quer através do estudo histológico deste órgão.

A presença de hepatomegalia nessa forma é relatada como fato incomum na opinião da maioria dos autores (DEBRAY & BLANCHON ¹⁶; FIGUET & col. ⁵¹; REMINGTON & col. ⁵⁵; SIIM ⁶⁷; THEOLOGIDES & KENNEDY ⁶⁸; VRIES ⁷⁰). LELONG & col. ³⁹, a propósito de 227 pacientes analisados com toxoplasmose adquirida, relatam a presença de hepatoesplenomegalia em dois casos e icterícia também em outros dois; estes achados são raros e discutem a possibilidade da origem não toxoplásmica destas alterações.

Coube a KABELITZ ³² entre 1959 e 1962, a propósito de 26 observações clínicas, sugerir a existência de uma forma hepática da toxoplasmose adquirida, que pode ter dois tipos de evolução: 1- acometimento primário do fígado, que pode ser precedido de enterocolite, sem comprometimento dos linfonodos periféricos nem linfocitose; 2- toxoplasmose primária dos linfonodos cervicais, com linfadenite generalizada e linfocitose sanguínea. Nesta, o acometimento hepático aparece como com-

plicação tardia, vários meses após o início do envolvimento dos linfonodos.

Clinicamente o comprometimento do fígado em ambos os tipos é semelhante, e, geralmente muito discreto, segundo KABELITZ ³². Há hepatomegalia dolorosa, e é freqüente e esplenomegalia. Nunca o autor constatou icterícia acentuada, e atribuiu isto ao fato de a hepatite ser predominantemente intersticial. Entretanto observa que a mesma pode ser prolongada. Os demais exames laboratoriais para análise da função hepática mostram alterações inconstantes. Refere, no entanto, a presença de hipergamaglobulinemia, que atribui à presença de anticorpos. Sorologicamente não há distinção entre as duas formas.

KABELITZ ³² sugere a possibilidade do desenvolvimento de hepatite crônica toxoplásmica, e que a evolução para a cirrose tipo Laennec é possível, porém, ainda não comprovada.

GEYER ²³ em 1965 acerca de 12 pacientes com o diagnóstico de toxoplasmose adquirida, com comprometimento dos linfonodos cervicais, verificou que na maioria de seus casos havia indícios de acometimento hepático, representado por sintomas subjetivos, quais sejam dores no hipocôndrio direito, icterícia e dores abdominais. O fígado estava aumentado de volume e às vezes do-

loroso. Verificou heperbilirrubinemia em seis pacientes, cujos níveis máximos foram 2,0mg%, com predomínio da bilirrubina direta, e alteração das provas de labilidade proteica. Em cinco pacientes biopsiados, os achados histológicos demonstraram discreta hepatite intersticial sem a presença do parasita. Este autor alerta que, quando ocorrerem alterações semelhantes às relatadas, deve-se pensar no acometimento hepático da toxoplasmose e pesquisar aumento dos linfonodos cervicais. Comenta ainda, GEYER ²³, que o diagnóstico e terapêutica precoces são medidas importantes, pois nos casos de mais longa duração e nos não tratados, encontrou sinais de indiscutível dano hepático. Em contraposição, nos tratados precocemente, ocorriam alterações clínicas, laboratoriais e histológicas discretas, ou mesmo não ocorriam alterações hepáticas.

Ainda GEYER ²⁴ em 1966, em revisão sobre a toxoplasmose adquirida abdominal, relata que por ordem de frequência são comprometidos: o fígado, linfonodos abdominais e intestinos, podendo ocorrer combinações.

Relata seis casos de toxoplasmose primária do fígado em indivíduos adultos, com evolução crônica recidivante, evoluindo para a hepatite crônica e cirrose hepática. Estes pacientes apresentavam antecedentes de hepatite aguda, diagnosticada vários anos antes como de etiologia virótica. O autor, baseado em teste de Sa-

bin-Feldman e reação de fixação do complemento positivos, faz o diagnóstico de toxoplasmose hepática e o estende retroativamente, considerando as alterações das provas de função hepática e as oscilações sorológicas concomitantes como recidivas.

Em três pacientes os títulos sorológicos do teste de Sabin-Feldman persistiram estáveis e baixos por mais de um ano e inconclusiva a reação de fixação do complemento.

No mesmo trabalho, apresenta dois casos de toxoplasmose primária dos linfonodos, com envolvimento discreto do fígado. A biópsia hepática foi normal em um caso, e com colestase e esteatose irregular discreta em outro.

O autor discute sua casuística, afirmando que a modalidade hepática tem mais freqüentemente evolução crônica e subcrônica com recidivas, e que pode evoluir para a cirrose, nos casos sem tratamento específico.

MENON & SIMPSON ⁴⁵, em 1966, atribuíram à toxoplasmose adquirida, doença crônica de êxito letal, em paciente de sexo feminino de 36 anos, que durante dois anos foi acompanhada, apresentando icterícia discreta, fígado aumentado de volume e alteração dos testes de função hepática, tendo sido diagnosticado à biópsia, hepatite crônica, que evoluiu para cirrose. Esta paciente,

concomitantemente, teve miocardite com insuficiência cardíaca e arritmias não controláveis, sobrevivendo o óbito. Baseados em um único teste de Sabin-Feldman, positivo a 1/512, consideraram a etiologia toxoplásmica, como determinante de tais acometimentos, embora a autópsia e a cultura para toxoplasma de material obtido do cérebro, coração e fígado, não evidenciassem o parasita.

THEOLOGIDES & KENNEDY ⁶⁸ em 1966, relataram o envolvimento do fígado na toxoplasmose humana adquirida, tanto na forma que eles chamaram de miliar como na localizada, sendo que nesta a toxoplasmose se comportaria como doença exclusivamente hepática.

VISCHER & col. ⁶⁹ em 1967, chamam atenção para o diagnóstico de hepatite toxoplásmica a propósito de dois casos diagnosticados com o encontro do protozoário nas lesões hepáticas. Em ambos os casos, antecedendo de três a dois meses ao aparecimento de icterícia, ocorreu aumento dos linfonodos, acompanhado de sintomas vagos como fadiga e anorexia. Seguiu-se icterícia com transaminasemia elevada, como ocorre na hepatite por vírus. O estudo histológico de fragmentos de tecido hepático, obtido por biópsia, em um caso no 18º dia, e em outro no 21º dia após o aparecimento da icterícia, demonstrou: focos de necrose de hepatócitos rodeados por infiltrado de leucócitos; os espaços portais estavam alargados e com in-

filtrado de células mononucleares; havia hiperplasia e hipertrofia de células de Kupffer e poucos trombos biliares estavam presentes. O *Toxoplasma gondii* foi demonstrado por imunofluorescência nas células hepáticas, endoteliais e por vezes nas áreas focais de necrose dos hepatócitos. Em um dos casos a microscopia óptica comum já o havia demonstrado. Estes autores, alertam que em razão da difusão da infecção causada por este protozoário, a hepatite a *Toxoplasma gondii* deve ser mais freqüente do que é reconhecida atualmente, e, nos casos em que ocorrerem pródromos prolongados, com aumento dos linfonodos, é necessário ter em mente esta infecção.

A propósito de um grupo homogêneo de 357 adultos jovens, militares, LAVERDANT & col.³⁸ em 1971, estudaram o acometimento do fígado na mononucleose infecciosa e toxoplasmose adquirida, realizando estudo clínico e bioquímico. Estes autores puderam observar 49 casos de toxoplasmose adquirida sorologicamente confirmada. No exame clínico apenas em uma oportunidade constataram icterícia, que surgiu 15 dias após o início da adenomegalia. A evolução foi favorável em duas semanas. Observaram ainda hepatomegalia em cinco vezes, das quais quatro acompanhadas de dor à palpação, que regrediu em todos os casos dentro de três a cinco semanas. Em 11 oportunidades ocorreu síndrome dispéptica e em três vezes foram relatadas dores epigástricas. O estudo bioquímico mostrou

raras e discretas alterações. A transaminase glutâmico pirúvica esteve aumentada discretamente em quatro casos (8,1%); a fosfatase alcalina em três casos (6,1%); e o teste de turvação do timol foi encontrado alterado em cinco casos (10,2%). A bilirrubinemia apenas em um caso esteve aumentada.

Esses autores afirmam que esta agressão hepática, embora discreta, pode ser precoce e se manifestar desde o início da doença, não se excluindo, que a icterícia, mesmo rara, possa ser a manifestação inicial desta infecção. Não realizaram estudo histológico do fígado.

KOUBA & col.³⁶, em 1971, publicaram caso de uma menina com cinco anos de idade, que apresentou sinais e sintomas característicos de sarampo e que, na convalescença desenvolveu aumento generalizado dos linfonodos, hepatoesplenomegalia e evidências de dano hepático, traduzido laboratorialmente, por grande aumento da transaminase glutâmico pirúvica, cerca de 16 vezes o valor normal, e aumento da transaminase glutâmico oxalacética, de seis vezes o valor normal, pelo método utilizado. Não desenvolveu icterícia, nem hiperbilirrubinemia. O diagnóstico foi estabelecido por ascensão sorológica da reação de fixação do complemento, além dos testes de Sabin-Feldman e imunofluorescência indireta terem comporta-

mento característico de doença em fase aguda. Os autores seguiram esta criança por quatro anos. A hepatoesplenomegalia regrediu em três meses após a terapêutica, as transaminases em um mês. Persistiu eosinofilia durante todo o tempo de seguimento, bem como, títulos altos de anticorpos anti-toxoplasma.

Comentando o trabalho destes autores, HULDT ²⁸ afirma que há evidência de que na toxoplasmose o correm reações locais antígeno-anticorpo, demonstrando-se também imune-complexos circulantes. É concebível que a formação simultânea de imune-complexos localmente e na circulação, em reação de Arthus, possa agravar as manifestações inflamatórias no fígado e baço suficientemente para produzir sintomas.

O fígado pode também estar acometido nas formas generalizadas da toxoplasmose adquirida, como foi referido por CICERO & col. ¹², em 1972, a propósito de um caso em que demonstraram o parasita em punção biópsia do fígado. Além disso apenas verificaram estase biliar moderada. Havia hiperbilirrubinemia de 14,6mg% com 8,2mg% da fração não conjugada. Este paciente veio a falecer, tendo sido administrados corticóides na evolução. Os autores alertam para o diagnóstico de toxoplasmose em doenças febris com alterações do S.R.E. antes do uso de corticóides.

AVERBACH & col.⁷ em 1972, relataram epidemia familiar de hepatite de provável etiologia toxoplásmica, forma ictérica, com aumento generalizado dos linfonodos superficiais e hepatoesplenomegalia discretas. Adoeceram quatro filhos em uma família de oito membros. Os testes bioquímicos demonstraram cifras elevadas de bilirrubinas, transaminases e elevação inconstante do colesterol e fosfatase alcalina, configurando agressão hepática. O pai, também adoeceu com sintomas semelhantes na mesma época, porém, apresentou-se para exame apenas quatro meses após, mostrando ainda aumento dos linfonodos axilares à direita e inguinais bilateralmente.

O estudo sorológico demonstrou títulos ascendentes de anticorpos antitoxoplasma, até níveis que permitiram afirmar a existência de toxoplasmose recente e em atividade.

Os autores afirmam que, na bibliografia consultada, não encontraram citados casos familiares coetâneos de hepatite aguda a *Toxoplasma gondii*. Também chamam atenção para este diagnóstico, em pacientes em que se observe icterícia, com dano hepático e com aumento expressivo e persistente dos linfonodos.

RIFAAT & col,⁵⁹ em 1972, relataram caso de criança de dois anos e meio em que havia hepatomegalia a cinco dedos abaixo do rebordo costal, esplenomega

lia a três dedos, e presença de ascite. Demonstraram nítidas alterações das provas de labilidade proteica e inversão da relação albumina-globulina. Além disto, apresentava também coriorretinite. Foi diagnosticado toxoplasmose, baseando-se o diagnóstico no teste de Sabin-Feldman, que foi positivo a 1/512 e que após seis semanas do tratamento específico, passou a 1/32. Não há referência neste relato quanto à presença de linfonodos, nem se discute a possibilidade de se tratar de doença adquirida ou congênita.

KOUBA & col. ³⁷ em 1973, em revisão das lesões hepáticas na toxoplasmose, referem que o fígado pode estar aumentado de volume tanto na modalidade congênita como na adquirida, e, nesta, geralmente acompanhado também do aumento dos linfonodos.

Relatam três casos, sendo um já analisado anteriormente. No caso dois foi diagnosticada hepatite infecciosa aguda por vírus. Após a normalização das transaminases, persistiu com discreta hiperbilirrubinemia e sintomas digestivos imprecisos, além de aumento generalizado dos linfonodos. Foram realizadas várias pesquisas para diagnóstico etiológico, quais sejam, vírus E-B, anticorpos heterófilos, citomegalovirus, antígeno de hepatite B, além de outros, todos negativos. Baseados no teste cutâneo para toxoplasmose positivo +++, e na reação de fi-

xação do complemento positivo a 1/20, diagnosticaram toxoplasmoses. Fizeram biópsia hepática, que demonstrou nos campos periportais, infiltrado de células redondas mononucleares e alterações regenerativas dos hepatócitos. Cerca de dois anos após ocorreu recidiva. Os autores fazem referência ao diagnóstico diferencial e comentam que sem a presença do parasita no material biopsiado o diagnóstico é difícil.

O caso três é semelhante ao anterior. Paciente admitido com o diagnóstico de hepatite infecciosa aguda por vírus. Recebeu alta seis meses após com diagnóstico de síndrome pós-hepatite e discinesia das vias biliares. A hiperbilirrubinemia persistiu e dois anos após foi reinternado, tendo sido realizado teste cutâneo para a toxoplasmoses que foi positivo ++, imunofluorescência 1/32 e reação de fixação do complemento negativa. Fez biópsia hepática, que demonstrou esteatose moderada, colestase intracelular discreta e ativação das células de Kupffer, portanto alterações incomuns. Fizeram as mesmas pesquisas etiológicas, realizados no caso anterior, que foram negativas e teceram comentários idênticos em ambos os casos.

KOUBA & col.³⁷ analisaram, retrospectivamente, o comportamento do fígado em 219 pacientes, internados entre 1962 e 1972, com o diagnóstico de toxoplasmoses, não citaram as modalidades, nem as formas clí-

nicas e também não referiram os critérios diagnósticos. Dos 219 casos, 197 tiveram investigação completa. Sintomas abdominais foram encontrados em 29 pacientes (13,2%) e nestes, 2/3 tinham testes de função hepática normais. A hepatomegalia com mais de dois dedos ocorreu em 28 pacientes.

KOUBA & col.³⁷, citam POHLE, que relatou em congresso sobre antropozoonoses em 1971, estudo sobre as alterações hepáticas na toxoplasmose aguda e subaguda em 103 pacientes, tendo realizado provas para avaliar a função hepática e biópsia do fígado, não sendo encontradas alterações específicas. Porém, em 44 casos encontrou sintomas inespecíficos, e, na biópsia, ativação das células do S.R.E. do fígado.

HONGRE & col.²⁷ em 1973, publicaram cinco observações de crianças acometidas de toxoplasmose adquirida, revelada por manifestações hepáticas marcantes, sendo três na mesma família. O encontro de aumento dos linfonodos, ocorreu em três pacientes, envolvendo as cadeias superficiais. Os critérios para o diagnóstico etiológico foram sorológicos, através da reação de fixação do complemento e reação de imunofluorescência, ambas com títulos elevados. Em um caso às manifestações clínicas e laboratoriais, sucedeu-se paralelamente ascensão sorológica dos títulos da reação de fixação do complemento. Os au

tores relatam período prodrômico, como nas hepatites infecciosas a vírus, seguido de icterícia cutaneo-mucosa de intensidade variável e aumento do volume do fígado, que se tornou doloroso e duro. Todos os casos tiveram elevações das transaminases sendo que em três os níveis atingiram cifras de 900, 425 e 400 unidades Frankel, em relação à transaminase glutâmico pirúvica. Nos outros casos estas alterações foram discretas, não atingindo a 100u Frankel. As bilirrubinas se elevaram em quatro casos, sendo seus aumentos discretos; no entanto, em um caso os níveis atingidos foram 8,2mg% com bilirrubina direta de 6,1mg%. A floculação do timol foi positiva em três observações.

Os autores concluem, que as observações sobre as hepatites toxoplásmicas são raras. Nas cinco observações, por eles coletadas, evidenciaram-se alterações características de lise celular associada a discretos sinais de colestase. A benignidade do quadro não justificou na opinião dos autores punção biópsia do fígado.

BEAUVAIS & col.⁸ em 1974, apresentaram dois casos da forma hepática da toxoplasmose adquirida, traduzida por hepatite aguda. Eram dois irmãos em uma família de oito pessoas, em que todos estavam infectados. A comprovação etiológica foi realizada através do teste de imunofluorescência indireta, e pesquisa de anticorpos

IgM que apresentaram alterações significativas de doença recente.

Os dois casos, motivo da presente publicação, apresentavam icterícia leve e sintomas dispépticos além de apatia, mal estar, colúria e hipocolia. A exploração funcional do fígado, mostrou elevação das transaminases, alteração das provas de labilidade protéica, hiperbilirrubinemia discreta com predominância da fração direta e aumento da gamaglobulina com diminuição da albumina à eletroforese das proteínas plasmáticas. Foi executada extensa investigação para diagnóstico diferencial, que não permitiu nenhum outro diagnóstico. A evolução pós-tratamento demonstrou melhora clínica, diminuição da hepatomegalia, queda dos níveis séricos da transaminases e bilirrubinas e ascensão dos títulos de anticorpos antitoxoplasma. O caso um apresentou recrudescência do quadro, 11 meses após, com surgimento de aumento dos linfonodos cervicais, sendo que a biópsia de um deles, foi interpretada como compatível com toxoplasmose ao exame histológico. A procura de *Toxoplasma gondii* neste material por imunofluorescência direta foi negativa. O caso dois teve evolução mais amena, não ocorrendo evidências clínicas de recrudescência. Os anticorpos IgM, pesquisados por imunofluorescência, persistiram positivos por 17 e 12 meses nos casos um e dois respectivamente, confirmando a afirmação de DESMONTS, citado pelos autores desse trabalho, que

em cada tres casos, esse teste, pode permanecer positivo em um, por tempo muito longo.

BRYN & col.⁹ em 1974, atribuem à toxoplasmose lesão crônica do fígado em paciente que aos oito anos desenvolveu doença febril, seguida seis meses após de hepatomegalia e persistência de febrícula. Examinada aos 19 anos, apresentava hepatomegalia a quatro dedos que foi seguida de esplenomegalia a três dedos e sinais de coriorretinite ativa e cicatricial concomitantes. Apresentava alterações das provas para análise da função hepática, além de teste de Sabin-Feldman 1/4096. Foi tratada com espiramicina. Após um ano persistiam alterações das provas de função hepática e foi feita biópsia que confirmou o diagnóstico de hepatite crônica. Foi tratada com 6-mercaptopurina, que influenciou negativamente a evolução, advindo, após 13 meses, cirrose nodular, visualizada à laparoscopia. Nesta época, o teste de Sabin-Feldman atingiu a títulos de 1/200.000 e reação de fixação do complemento 1/128, acompanhados de piora clínica e bioquímica, inclusive com elevação discreta da transaminasemia. Foi tratada com sulfadiazina e espiramicina, ocorrendo melhora clínica e bioquímica com acentuada diminuição da hepatomegalia e esplenomegalia. A paciente engravidou após completar dois ciclos de seis semanas de tratamento, o que ocorreu sete meses após, resultando criança normal, sem evidências de doença congênita. Apresentou-se assintomática

dois anos após o tratamento, com testes bioquímicos para avaliar função hepática normais, sem hepatomegalia e recusou nova laparoscopia e biópsia.

Outros trabalhos acerca de outros problemas relacionados à toxoplasmose adquirida, citam o acometimento hepático, sem contudo, caracterizá-lo e estudá-lo não trazendo sob estes aspectos, além da divulgação, nenhuma contribuição (FRENKEL ²¹, GASCARD ²², LOUCHET & col. ⁴⁰, REMINGTON & col. ⁵⁵, SEXTON & col. ⁶³).

Em síntese, verifica-se que a toxoplasmose humana é doença de descrição recente e conhecida desde o trabalho de JANKU ³¹ em 1923; que a modalidade adquirida, desta doença, em adultos foi comprovada em 1941 por PINKERTON & HENDERSON ⁵² e em crianças em 1942 por SABIN ⁶¹; que o acometimento hepático na toxoplasmose adquirida foi destacado por KABELITZ ³² entre 1959 e 1962, o qual individualizou a forma hepática primária da primariamente ganglionar com acometimento hepático subsequente; que ambas as formas citadas estão comprovadas clinicamente; que as casuísticas que estudam o comprometimento do fígado na forma linfoglandular da toxoplasmose adquirida, quer sob o ponto de vista clínico e bioquímico, quer analisando alterações estruturais, são reduzidas; que muito raramente o *Toxoplasma gondii* é encontrado no estudo histológico de fragmentos hepáticos obtidos por biópsia.

Nosso estudo foi planejado, escolhen-

do-se a forma linfoglandular da toxoplasmose adquirida, por ser ela muito comum, constituindo segundo SIIM ⁶⁷ 13% dos diagnósticos das adenopatias de etiologia desconhecida, e por apresentar manifestações clínicas que permitem sua suspeita diagnóstica. Por ser estudo prospectivo, tínhamos a certeza de poder contar com casuística expressiva e uniforme, capaz de permitir conclusões, sob o comportamento do fígado nesta forma clínica da modalidade adquirida da toxoplasmose. A análise da literatura, como vimos, mostra que o assunto foi abordado, porém, em casuísticas heterogêneas ou simples apresentações de casos.

O propósito do presente estudo é verificar, de maneira sistemática, em casos de toxoplasmose adquirida forma linfoglandular o comportamento do fígado analisando:

- a) a presença de sintomas ou sinais clínicos que sugiram o comprometimento hepático;
- b) os testes bioquímicos rotineiros usados para o diagnóstico das afecções hepáticas;
- c) as alterações histopatológicas de fragmentos hepáticos obtidos por biópsia;
- d) se as eventuais alterações encontradas, por estes procedimentos, são características desta forma da toxoplasmose adquirida.

II - CASUÍSTICA E MÉTODOS

II - CASUÍSTICA E MÉTODOS

Nossas observações foram realizadas no Serviço de Doenças Transmissíveis do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", no período de agosto de 1969 a outubro de 1971.

1. CASUÍSTICA

Foram estudados 42 pacientes com diagnóstico de toxoplasmose adquirida forma linfoglandular, todos submetidos a internação hospitalar.

A casuística se compôs de 22 pacientes do sexo masculino e 20 pacientes do sexo feminino. A média etária foi de 22 anos. As idades extremas foram quatro e 48 anos, sendo que 14 tinham 14 anos ou menos. Quan

to à cor, analisamos 38 pacientes brancos, dois pardos e dois pretos. A profissão mais vezes relatada foi a de estudante em 19 casos. Seguiu-se em ordem decrescente, prendas domésticas em 12 casos, professor em três casos, diretor de colégio, fiscal de renda, servente, auxiliar de repartição pública e secretária em um caso cada. Apenas um paciente não revelou profissão alguma e dois eram menores de sete anos. Todos os pacientes são procedentes de São Paulo, sendo da Capital 30 pacientes, três de Osasco, dois de Casa Branca, um de Guarulhos, um de Carapicuíba, um de Itapeirica da Serra, um de Jaú, um de Sorocaba, um de Franco da Rocha, e um da Rodovia Raposo Tavares. Estes dados estão dispostos na TABELA I.

As bases para o diagnóstico foram uniformes, tendo todos os casos sofrido o mesmo procedimento, dando-se ênfase aos antecedentes epidemiológicos, história pregressa, e no exame físico, às alterações que permitiram a caracterização da forma linfoglandular da toxoplasmose adquirida.

Na nossa casuística, as manifestações clínicas da doença em estudo, foram relatadas em média 34 dias antes da confirmação diagnóstica; sendo que três dias foi o menor tempo que motivou a procura dos serviços médicos e 180 dias foi o tempo mais longo que determinou este procedimento. Deve-se ressaltar que oito pacientes não sabiam precisar a época do início dos sintomas ou sinais que motivaram sua vinda ao hospital.

A presença de enfartamento dos linfonodos das diferentes cadeias cervicais, acompanhado ou não do enfartamento dos demais linfonodos das cadeias superficiais, foi o sinal clínico que motivou mais vezes o diagnóstico e o fator fundamental para a caracterização da forma linfoglandular da toxoplasmose adquirida.

Outras manifestações clínicas atribuídas à doença em apreço, também foram referidas, conforme mostra a TABELA II.

Procedeu-se ao exame hematológico completo e ao teste de Sabin-Feldman em todos os casos. Consideraram-se como significativos de doença recente os resultados superiores ou iguais a 1/4.000 neste último teste. Em oito pacientes surpreendeu-se ascensão sorológica, sendo que os níveis finais sempre foram superiores a 1/4.000. TABELAS III e IV.

Foram afastadas outras eventualidades clínicas que pudessem entrar no diagnóstico diferencial com a toxoplasmose adquirida forma linfoglandular.

Nenhum caso foi submetido a tratamento específico previamente.

Uma vez selecionados os casos por estes procedimentos, foi obedecido protocolo, com o objetivo de se estudar o eventual comprometimento do fígado nesta forma da toxoplasmose adquirida.

2. MÉTODOS

A análise do comprometimento hepático, na casuística apresentada, foi feita através dos seguintes procedimentos:

2.1. Anamnese e exame físico. Com a finalidade de caracterizar sintomas ou sinais que evidenciassem o envolvimento do fígado, em especial a existência ou não de hepatomegalia e caracterizá-la nos casos afirmativos quanto ao tamanho (em centímetros); consistência (em cruzes + a ++++); superfície (regular ou irregular); borda (fina ou romba), e ainda presença ou não de dor à palpação. Foi também investigada a presença de icterícia.

2.2. Estudo bioquímico. Através de provas séricas usadas para determinar a presença de agressão hepática. Constam deste estudo os seguintes testes laboratoriais:

- 2.2.1. Dosagem de transaminase glutâmico-pirúvica;
- 2.2.2. Dosagem da transaminase glutâmico-oxalacética;
- 2.2.3. Dosagem da fosfatase alcalina;
- 2.2.4. Dosagem das bilirrubinas totais e frações;

- 2.2.5. Determinação do tempo e atividade da protrombina;
- 2.2.6. Dosagem das mucoproteínas;
- 2.2.7. Dosagem de colesterol;
- 2.2.8. Fracionamento eletroforético das proteínas plasmáticas;
- 2.2.9. Teste de turvação do timol;
- 2.2.10. Teste de floculação do timol;
- 2.2.11. Teste da floculação da cefalina-colesterol (Hanger);
- 2.2.12. Teste do Lugol.

Os métodos empregados nestas determinações laboratoriais, bem como seus valores normais, estão referidos na TABELA V.

2.3. Biópsia hepática. Todos os pacientes foram submetidos à biópsia hepática, percutânea, com agulha de MENGHINI, na região intercostal, de acordo com a maior proximidade do fígado com a parede costal, de limitada pela percussão do hipocôndrio direito. A biópsia seguiu os tempos habituais pela técnica de MENGHINI ⁴⁴.

Deve-se ressaltar que os pacientes eram informados sobre a biópsia e obtinha-se sua concor-

dância ou a de seus responsáveis. Nenhum acidente foi observado. Saliente-se ainda, que este procedimento é rotineiro no Serviço de Doenças Transmissíveis do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo e por esta razão, adquiriu-se grande experiência com o manuseio da técnica e com a agulha de MENGHINI ⁴⁴.

O material obtido foi fixado em formol a 10%, incluindo em parafina e seccionado em 6 e 10 microns. Os cortes de seis microns foram corados pelas técnicas da hematoxilina-eosina, azul de Prússia (para ferro) e tricrômio de Masson; os cortes de 10 microns foram "corados" pelo método de Gomori para fibras de reticulina.

Em todos os casos obteve-se material do fígado considerado satisfatório para o exame histopatológico.

As alterações histopatológicas, após exame preliminar, foram classificadas nos seguintes itens:

- 2.3.1. Alteração da arquitetura lobular. Foram aqui observadas não só a preservação das traves celulares e dos componentes vasculares, como também a arquitetura da trama de reticulina, e os limites dos campos periportais;
- 2.3.2. Infiltrado mononuclear portal. Não foi objetivo o estabelecimento do tipo específico de célula pre-

dominante no infiltrado. Portanto, linfócitos, histiócitos e plasmócitos foram referidos todos neste ítem. Como só em alguns casos foram observados raros polimorfonucleares eosinófilos em espaços-porta ocasionais, este achado foi desconsiderado;

2.3.3. Fibrose portal;

2.3.4. Hiperplasia/hipertrofia de células de Kupffer;

2.3.5. Alterações nos hepatócitos:

a) Degenerativas. Analisamos aqui a presença de inchaço turva e vacúolos de esteatose. A presença de vacúolos no interior do citoplasma de hepatócitos foi por nós interpretada sempre como indicativo de esteatose, pela dificuldade em se fazer corte em congelação, em material já normalmente escasso, quando obtido por punção biópsia como o nosso;

b) Regenerativas. Foram assim assinaladas quando encontramos variação no diâmetro do citoplasma e do núcleo dos hepatócitos, associada à presença de mais que um núcleo;

c) Hemossiderina. Analisada nos cortes corados pelo azul da Prússia;

d) Outro pigmento. A presença de pigmento dentro

do hepatócito negativo à reação do azul da Prússia, foi simplesmente referida, conforme exposto neste item, não tendo sido realizadas outras reações para sua caracterização;

e) Necrose focal. Esta pode ser do tipo lítico ou hialino. A primeira foi referida quando ao ocorrer lise celular, a célula não mais é visualizada, ficando somente a área onde ela estava e o estroma não é afetado. A segunda quando a célula se torna pequena, globular e perde seu núcleo picnótico por extinção;

2.3.6. Retenção biliar. O item foi assinalada quando do achado de pigmento em colangiólos, dentro do lóbulo ou no espaço portal, não se referindo à presença do pigmento dentro do hepatócito;

2.3.7. Presença do *Toxoplasma gondii*. Conforme se observe em cortes corados pela técnica da hematoxilina-eosina, a presença de corpúsculos arredondados, cada um com corpo cromatínico central e halo periférico, dentro do citoplasma de uma célula.

Todas as alterações analisadas foram reportadas como ausentes (-) ou presentes. Nesta última eventualidade referiu-se em cruzes +, ++ ou +++, conforme estivessem presentes, em quantidades discreta, moderada ou intensa, respectivamente.

TABELA I - ESTUDO DO ACOMETIMENTO HEPÁTICO NA TOXOPLASMOSE ADQUIRIDA FORMA LINFOGLANDULAR: DADOS PESSOAIS DOS PACIENTES ESTUDADOS

CASO	INICIAIS	REGISTRO	IDADE EM ANOS	COR *	SEXO **	PROFISSÃO ***	PROCEDÊNCIA ****
1	C.A.B.L.	26939	13	B	M	Estudante	Capital
2	I.C.	11832	12	B	M	Estudante	Capital
3	C.A.P.	59466	12	B	M	Estudante	Capital
4	M.C.M.	2758	30	B	F	P.D.	Osasco
5	A.L.S.L.	255260	30	B	F	Professora	Capital
6	C.J.R.	265816	9	B	M	Estudante	Capital
7	A.L.R.	203316	22	B	F	Secretária	Capital
8	R.M.S.	226777	6	Pd	M	-	Capital
9	E.S.L.	62834	39	B	F	P.D.	Capital
10	C.A.	275319	35	B	M	Não relatada	Franco da Rocha
11	E.F.A.P.	279227	45	B	F	P.D.	Jaú
12	M.L.F.P.T.	194	39	B	F	P.D.	Capital
13	T.P.	79965	30	B	F	Professora	Osasco
14	N.P.N.	193510	15	B	M	Estudante	Capital
15	S.M.G.	17840	12	B	F	Estudante	Sorocaba
16	G.E.A.L.	18447	13	P	M	Estudante	Raposo Tavares
17	L.A.S.	152424	4	B	M	-	Capital
18	L.P.	234848	35	B	M	Fiscal de rendas	Osasco
19	D.C.O.	22719	11	B	M	Estudante	Capital
20	I.H.W.	65139	15	B	M	Estudante	Capital
21	A.C.N.	76991	9	B	M	Estudante	Capital

* COR- B:branco; Pd:pardo; P:preto. ** SEXO- M:masculino; F:feminino. *** PROFISSÃO- P.D.:prendas doméstica.

****PROCEDÊNCIA- Capital:cidade de São Paulo.

TABELA I - ESTUDO DO ACOMETIMENTO HEPÁTICO NA TOXOPLASMOSE ADQUIRIDA FORMA LINFOGLANDULAR: DADOS PESSOAIS DOS PACIENTES ESTUDADOS

(Continuação)

CASO	INICIAIS	REGISTRO	IDADE EM ANOS	COR *	SEXO **	PROFISSÃO ***	PROCEDÊNCIA ****
22	C.N.M.	21336	10	B	M	Estudante	Capital
23	M.H.	232559	18	B	F	Auxiliar de repartição pública	Capital
24	M.J.T.L.	41620	30	B	F	P.D.	Capital
25	M.E.L.B.	254527	16	B	F	Estudante	Guarulhos
26	M.B.F.	217580	18	B	F	Estudante	Capital
27	M.L.M.F.	251176	41	B	F	Professora	Casa Branca
28	A.M.M.	20150	9	B	M	Estudante	Capital
29	N.F.S.	121989	30	B	F	P.D.	Capital
30	P.M.	239692	48	B	M	Diretor	Casa Branca
31	B.J.S.	60586	43	P	M	Servente	Capital
32	P.C.V.	245442	20	B	M	Estudante	Capital
33	F.L.	151556	15	B	M	Estudante	Capital
34	R.T.R.	150952	13	B	M	Estudante	Capital
35	M.A.L.	110250	32	B	F	P.D.	Carapicuíba
36	A.M.G.	3723	26	B	F	P.D.	Itapeverica da Serra
37	V.P.	50730	30	B	F	P.D.	Capital
38	M.J.S.A.	125176	22	B	F	P.D.	Capital
39	V.O.R.	19493	38	B	F	P.D.	Capital
40	M.A.C.	17226	43	Pd	F	P.D.	Capital
41	M.I.L.D.R.	250432	7	B	M	Estudante	Capital
42	R.S.R.S.J.	173140	17	B	M	Estudante	Capital

* COR- B:branco; Pd:pardo; P:preto. ** SEXO- Masculino;

F:feminino. *** PROFISSÃO- P.D.:prezadas doméstica.

**** PROCEDÊNCIA- Capital:cidade de São Paulo.

TABELA II - ESTUDO DO ACOMETIMENTO HEPÁTICO NA TOXOPLASMOSE ADQUIRIDA FORMA LINFOGLANDULAR: INFORMAÇÕES CLÍNICAS FUNDAMENTAIS

CASO	TEMPO DE EVOLUÇÃO	FEBRE **	OUTRAS MANIFESTAÇÕES	ADENOMEGALIA	BAÇO	EPIDEMIOLOGIA
1	Ind.*	-	-	Cervical, axilar inguinal (dolorosos)	-	Aves, cão, sítio
2	Ind.*	-	-	Cervical e axilar (dolorosos)	2 cm	Aves, carne crua
3	60 dias	Baixa	Cefaléia e mialgias	Cervical, axilar e inguinal	1 cm	Pombal
4	60 dias	-	Exantema	Cervical e axilar	Percutido	Carne crua, gatos, pombos
5	30 dias	Baixa	Astenia e cefaléia	Cervical e axilar	2 cm	-
6	3 dias	Moderada	Dores abdominais	Cervical, axilar e inguinal	Percutido	Carne crua, gatos, pombos
7	18 dias	Alta	Cefaléia e mialgias	Cervical e inguinal	-	Carne crua, cão, pombos
8	10 dias	Baixa	Exantema	Cervical, axilar e inguinal	-	Gato, papagaio, pombo
9	90 dias	-	Coriorretinite à direita	Cervical	-	Cão, fazenda, gato
10	60 dias	Alta	-	Cervical	-	Aves
11	30 dias	-	-	Cervical	-	-
12	15 dias	Moderada	Cefaléia e mal estar	Cervical	2 cm	-
13	60 dias	-	-	Cervical	-	Cão
14	30 dias	Moderada	Astenia e emagrecimento	Cervical e axilar (dolorosos)	2 cm	Fazenda

* Ind.: indeterminado. ** Baixa: até 37,9°C; Moderada: até 38,9°C; Alta: acima de 38,9°C.

TABELA II - ESTUDO DO ACOMETIMENTO HEPÁTICO NA TOXOPLASMOSE ADQUIRIDA FORMA LINFOGLANDULAR: INFORMAÇÕES CLÍNICAS FUNDAMENTAIS.

(continuação)

CASO	TEMPO DE EVOLUÇÃO	FEBRE **	OUTRAS MANIFESTAÇÕES	ADENOMEGALIA	BAÇO	EPIDEMIOLOGIA
15	15 dias	Baixa	Cefaléia	Cervical e axilar (dolorosos)	Percutido	Cães
16	60 dias	Baixa	Exantema	Cervical e axilar (dolorosos)	-	Cão, gato, pombo, tartaruga
17	30 dias	-	-	Cervical, axilar e inguinal	-	-
18	30 dias	Alta	Diarréia, dor abdominal e exantema	Cervical e axilar (dolorosos)	3 cm	-
19	9 dias	Moderada	Cefaléia, mialgia, tosse seca e toxemia	Cervical, axilar e inguinal	Rebord do Costal	-
20	15 dias	Alta	-	Cervical e axilar (dolorosos)	Rebord do Costal	Cão, pato, pombo
21	21 dias	Alta	-	Cervical, axilar e inguinal	1 cm	Pombos
22	30 dias	-	Cefaléia e tosse seca	Cervical e inguinal	1 cm	Irmã com toxoplasmose
23	180 dias	Baixa	Cefaléia e mialgias	Cervical	-	Carne crua, leite cru
24	Ind. *	-	Abortamentos	Cervical	-	-
25	14 dias	Moderada	Cefaléia	Cervical, axilar e inguinal (dolorosos)	3 cm	Gato, pássaros
26	Ind. *	-	Coriorretinite aguda à esquer.	Cervical	-	-
27	30 dias	Baixa	Dor abdominal e tosse seca	Cervical, axilar e inguinal (dolorosos)	Percutido	Pássaros
28	Ind. *	-	-	Cervical	-	Carne crua, leite cru, irmã c/Toxop.

* Ind.: indeterminado. ** Baixa: até 37,9°C; moderada: até 38,9°C;

alta: acima de 38,9°C.

TABELA II - ESTUDO DO ACOMETIMENTO HEPÁTICO NO TOXOPLASMOSE ADQUIRIDA FORMA LINFOGLANDULAR: INFORMAÇÕES CLÍNICAS FUNDAMENTAIS.

(continuação)

CASO	TEMPO DE EVOLUÇÃO	FEBRE **	OUTRAS MANIFESTAÇÕES	ADENOMEGALIA	BAÇO	EPIDEMIOLOGIA
29	10 dias	Alta	Cefaléia	Cervical, axilar e inguinal (dolorosos)	4 cm	Pombos
30	60 dias	Moderada	Mialgias	Cervical (dolorosos)	-	Periquitos
31	Ind. *	-	Tonturas	Cervical	-	-
32	60 dias	Baixa	Mialgias	Cervical, axilar e inguinal	2 cm	Fazenda
33	3 dias	Alta	Diarréia, dores abdominais e vômitos	Cervical	1 cm	Carne crua
34	30 dias	Baixa	-	Cervical, axilar e inguinal	2 cm	Pombos
35	25 dias	Moderada	Cefaléia e náuseas	Cervical e axilar (dolorosos)	3 cm	-
36	30 dias	Baixa	-	Cervical e axilar (dolorosos)	Percurtido	Pombos
37	30 dias	-	-	Cervical (dolorosos)	Percurtido	Galinhas, patos, pombos
38	Ind. *	-	Ardor ocular	Cervical	2 cm	-
39	8 dias	Baixa	Mialgias	Cervical (dolorosos)	-	Cão, carne crua
40	3 dias	Moderada	Cefaléia e mialgias	Cervical	2 cm	-
41	Ind. *	-	Coriorretinite aguda	Cervical	Rebordado Costal	-
42	60 dias	Moderada	-	Cervical	Percurtido	Cão, gato

* Ind.: indeterminado. ** Baixa: até 37,9°C; moderada: até 38,9°C;

alta: acima de 38,9°C.

TABELA III - ESTUDO DO ACOMETIMENTO HEPÁTICO NA TOXOPLASMOSE ADQUIRIDA FORMA LINFOGLANDULAR: HEMOGRAMA - VALORES ENCONTRADOS.

CASO	HEMOGLOBINA (g%)	LEUCÓCITOS (mm ³)	LINFÓCITOS (%)	EOSINÓFILOS (%)
1	13.0	11.000	41	8
2	12.6	6.100	33	10
3	12.6	7.200	61	2
4	11.6	6.900	46	3
5	12.6	7.200	28	4
6	11.9	6.400	35	11
7	11.1	8.600	44 *	3
8	13.0	9.600	47	7
9	12.3	7.500	34	3
10	15.3	9.900	18	3
11	11.9	6.500	37	1
12	13.3	4.600	27 *	22
13	13.7	7.400	51	2
14	14.1	10.500	57	1
15	13.7	7.500	30 *	10
16	11.0	6.400	36 *	3
17	11.6	4.800	70	3
18	13.0	7.500	62 *	10
19	11.7	6.500	32 *	1
20	11.7	5.700	47 *	1
21	11.9	6.900	65 *	1

* Presença de linfócitos atípicos.

TABELA III - ESTUDO DO ACOMETIMENTO HEPÁTICO NA TOXOPLASMOSE ADQUIRIDA FORMA LINFOGLANDULAR: HEMOGRAMA - VALORES ENCONTRADOS.

(Continuação)

CASO	HEMOGLOBINA (g%)	LEUCÓCITOS (mm ³)	LINFÓCITOS (%)	EOSINÓFILOS (%)
22	12.7	6.600	34	9
23	12.4	8.400	65 *	1
24	11.9	4.800	31	7
25	12.3	6.500	50	1
26	12.0	10.600	27	5
27	14.2	9.200	54 *	2
28	11.7	5.400	55	3
29	11.3	5.900	43 *	4
30	13.7	10.000	41 *	1
31	13.7	4.200	51	1
32	12.0	10.300	42	4
33	11.7	8.700	36	9
34	9.9	6.500	56	3
35	11.7	8.800	59 *	9
36	11.4	8.400	30	15
37	13.7	8.800	39 *	5
38	13.0	7.900	36	4
39	13.0	10.400	39	0
40	11.3	4.800	40 *	17
41	13.8	9.800	44 *	8
42	13.0	7.900	30	4

* Presença de linfócitos atípicos.

TABELA IV - ESTUDO DO ACOMETIMENTO HEPÁTICO NA TOXO
PLASMOSE ADQUIRIDA FORMA LINFOGLANDULAR: TESTE DE
SABIN-FELDMAN - RESULTADOS NA ADMISSÃO

CASO	TESTE DE SABIN-FELDMAN	CASO	TESTE DE SABIN-FELDMAN
1	1/4.000	22	1/256.000
2	1/4.000	23	1/256.000
3	1/256.000	24	1/16.000
4	1/16.000 - 1/256.000	25	1/256.000
5	1/4.000 - 1/32.000	26	1/64.000
6	1/64.000 - 1/256.000	27	1/256.000
7	1/64 - 1/32.000	28	1/4.000
8	1/8.000 - 1/64.000	29	1/64.000
9	1/8.000	30	1/128.000
10	1/64.000	31	1/16.000
11	1/1.024 - 1/4.000	32	1/256.000
12	1/128.000	33	1/256.000
13	1/256.000	34	1/256.000
14	1/64.000	35	1/64.000
15	1/256.000	36	1/256.000
16	1/32.000	37	1/4.000
17	1/4.000 - 1/32.000	38	1/1.024 - 1/4.000
18	1/256.000	39	1/8.000
19	1/1.024 - 1/8.000	40	1/4.000
20	1/8.000	41	1/128.000
21	1/128.000	42	1/8.000

O intervalo entre os exames nos casos em que ocorreu este procedimento foi no mínimo de 10 dias (caso 19) e, no máximo, de 45 dias (caso 17). Nos que fizeram 2 exames, a internação ocorreu logo após o resultado de 2º exame.

TABELA V - ESTUDO DO ACOMETIMENTO HEPÁTICO NA TOXOPLASMOSE
ADQUIRIDA FORMA LINFOGLANDULAR: TESTES LABORATORIAIS PARA
AVALIAÇÃO HEPÁTICA, MÉTODOS EMPREGADOS E VALORES NORMAIS.

TESTE	MÉTODO	VALOR NORMAL
Transaminase glutâmico-pirúvica	REITMAN-FRANKEL (54)	5 a 35 u/ml
Transaminase glutâmico-oxalacética	REITMAN-FRANKEL (54)	8 a 40 u/ml
Fosfatase alcalina	KING-ARMSTRONG (34)	Criança - 5 a 25 u/100ml Adulto - 3,7 a 13,1 u/100ml
Bilirrubina total e frações	MALLOY-EVELYN (42)	Bilirrubina total-0,2 a 1,0 mg/100ml Bilirrubina direta-até 0,4 mg/100ml
Tempo e atividade da protrombina	QUICK (14)	Atividade - 70% a 100% Tempo - 12s a 15s
Mucoproteínas séricas	WINZLER (71)	2 a 4mg de Tirosina/100ml
Colesterol sérico	CARAWAY-FANGER Modificado (14)	150 a 230mg/100ml
Eletroforese das proteínas séricas	Técnica da tira de papel (14)	PT:6-8 * Albumina:4-6 Alfa 1:0,2-0,4 Beta:0,6-0,9 Alfa 2:0,4-0,6 Gama:1-1,5
Floculação do timol	NEEFE (46) (47)	Ausência de floculação
Floculação da cefalina - colesterol	HANGER (25) (26)	0 a +
Turvação do timol	MACLAGAN (41)	0 a 4 unidades
Lugol	SALAZAR-MALLEN (14)	0

* em gramas por 100ml.

III - RESULTADOS

III - RESULTADOS

1. ANAMNESE E EXAME FÍSICO

Apenas cinco pacientes (12%) apresentaram sintomas digestivos caracterizados por: dor abdominal, diarréia e náuseas. A icterícia nunca foi constatada na casuística analisada.

O aumento do volume do fígado foi constatado em 28 pacientes (66,7%), sendo suas características palpatórias consideradas normais em 22 casos (78,6%), endurecido em quatro casos (14,3%) e doloroso em dois casos (7,2%), como pode ser visto na TABELA VI.

2. ESTUDO BIOQUÍMICO

2.1. A transaminase glutâmico-pirúvica, foi encontrada elevada em seis casos (14,3%), estas alterações foram muito discretas, não ultrapassando 66 U.R.F. por ml. Os resultados estão dispostos no GRÁFICO I.

2.2. Transaminase glutâmico-oxalacética. Encontraram-se alterações dos níveis normais deste enzima em 13 casos (31%), sendo que estes valores anormais sempre foram representados por discretas elevações que atingiram até 76 U.R.F. por ml de soro. Apesar de discreta, esta alteração foi freqüente na casuística analisada, conforme demonstra o GRÁFICO II.

2.3. A dosagem da fosfatase alcalina apresentou resultados normais, a exceção do caso 17, onde se verificou discreta elevação, registrando-se 32 U.K.A. por 100 ml de soro.

2.4. As bilirrubinas totais e frações foram dosadas em 25 pacientes, não demonstrando alterações significativas. No entanto em três casos (12%) cons

tatou-se elevação discreta dos níveis das bilirrubinas totais, que atingiu até 1,3mg por ml de soro, elevação da fração indireta. Estas alterações ocorreram nos casos 1 (bilirrubina total 1,2mg/100 ml de bilirrubina indireta 0,8mg/100 ml), caso 11 (bilirrubina total 1,2mg/100 ml e bilirrubina indireta 0,8mg/100 ml), e caso 31 (bilirrubina total 1,3mg/100 ml e bilirrubina indireta 0,9mg/100ml).

2.5. O tempo e atividade da protrombina, apenas no caso 3 apresentou valores considerados anormais, tendo sido determinada atividade de 63% e tempo de 16 segundos. Nos demais casos não se encontraram anormalidades.

2.6. A dosagem das mucoproteínas séricas foi elevada em 11 pacientes (26%). Os resultados estão dispostos no GRÁFICO III.

2.7. O colesterol foi anormal em 3 pacientes (7,1%), com dosagens de 315, 285 e 260mg por 100 ml de soro, nos casos 30, 27 e 13 respectivamente. Deve-se notar, que os pacientes que apresentaram esta anormalidade, pertenciam ao grupo etário mais elevado da casuística, ou seja, 48, 41 e 30 anos na mesma ordem.

2.8. Eletroforese das proteínas séricas. Os valores médios das diferentes frações das proteí-

nas plasmáticas foram determinadas pela média aritmética dos resultados destas frações, nos 42 casos analisados. Albumina 3,88 g; alfa-1 globulina 0,31 g; alfa-2 globulina 0,81 g; betaglobulina 0,94 g; gamaglobulina 1,58 g. Em relação a 100 ml de plasma, verificou-se então, diminuição de albumina e elevações das globulinas alfa-2 beta e gama, estas elevações foram discretas conforme está disposto nos GRÁFICOS IV, V, VI, VII.

2.9. O teste de turvação do timol, teste da floculação do timol, teste floculação da cefalina-colesterol (Hanger), e o teste do Lugol, podem ser analisados em conjunto. Fazem parte das chamadas provas de função hepática, melhor denominadas provas de labilidade proteica. Mostraram-se freqüentemente alteradas na casuística estudada, a floculação do timol, foi o teste mais vezes alterado (88,1%) apenas cinco casos apresentaram este teste normal. A seguir por ordem decrescente, estavam alterados: o teste de Hanger em 26 casos (61,9%), a turvação do timol em 16 casos (38,1%), e o Lugol em apenas seis casos (14,3%). Os resultados estão dispostos por GRÁFICOS VIII, IX, X e XI.

3. BIÓPSIA HEPÁTICA

Os resultados da análise histopatoló-

gica do material obtido são expostos nas TABELAS VII e VIII. Na primeira estão as alterações em cada caso, e na seguinte resumimos as alterações conforme sua intensidade. No caso 15 encontrou-se granuloma no espaço porta, no qual não se demonstrou a presença de agente etiológico. Nas FIGURAS 1 a 6 estão exemplificadas as alterações histopatológicas mais representativas deste material.

TABELA VI - ESTUDO DO ACOMETIMENTO HEPÁTICO NA TOXO-
PLASMOSE ADQUIRIDA FORMA LINFOGLANDULAR; HEPATOME-
GALIA E CARACTERIZAÇÃO SEMIOLÓGICA.

CASO	HEPATOMEGALIA (em cm) *	CARACTERÍSTICA **	CASO	HEPATOMEGALIA (em cm) *	CARACTERÍSTICA **
1	-	-	22	2	Normais
2	4	Normais	23	2	Normais
3	5	Normais	24	-	-
4	1	Normais	25	3	Normais
5	2	Endurecido +	26	-	-
6	-	-	27	2	Normais
7	1,5	Normais	28	-	-
8	4	Endurecido ++	29	2	Normais
9	2	Normais	30	-	-
10	-	-	31	-	-
11	-	-	32	4	Normais
12	4	Normais	33	3	Normais
13	-	-	34	4	Normais
14	2	Endurecido +	35	2	Normais
15	2	Normais	36	2	Endurecido +
16	-	Normais	37	1	Normais
17	-	-	38	2	Doloroso
18	5	Doloroso	39	-	-
19	1	Normais	40	2	Normais
20	3	Normais	41	2	Normais
21	3	Normais	42	-	-

* - Medida na linha hemiclavicular abaixo do rebordo costal direito.

** - Características palpatórias examinadas: dor, consistência, superfície, borda e mobilidade.

GRÁFICO 1

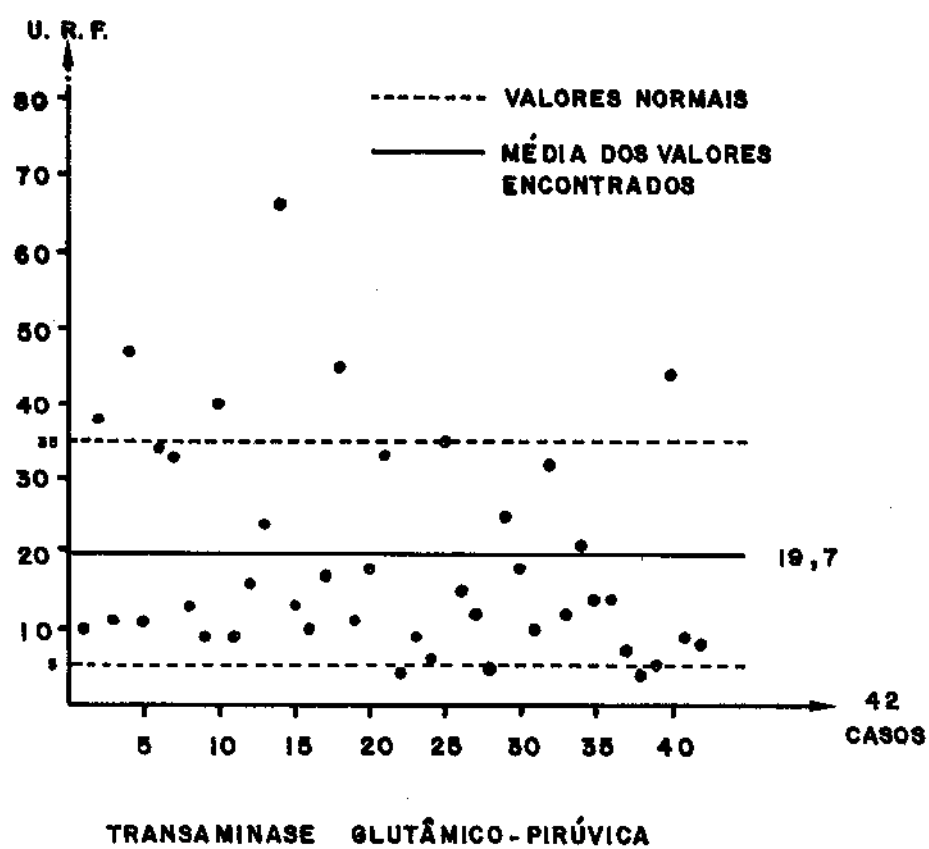


GRÁFICO II

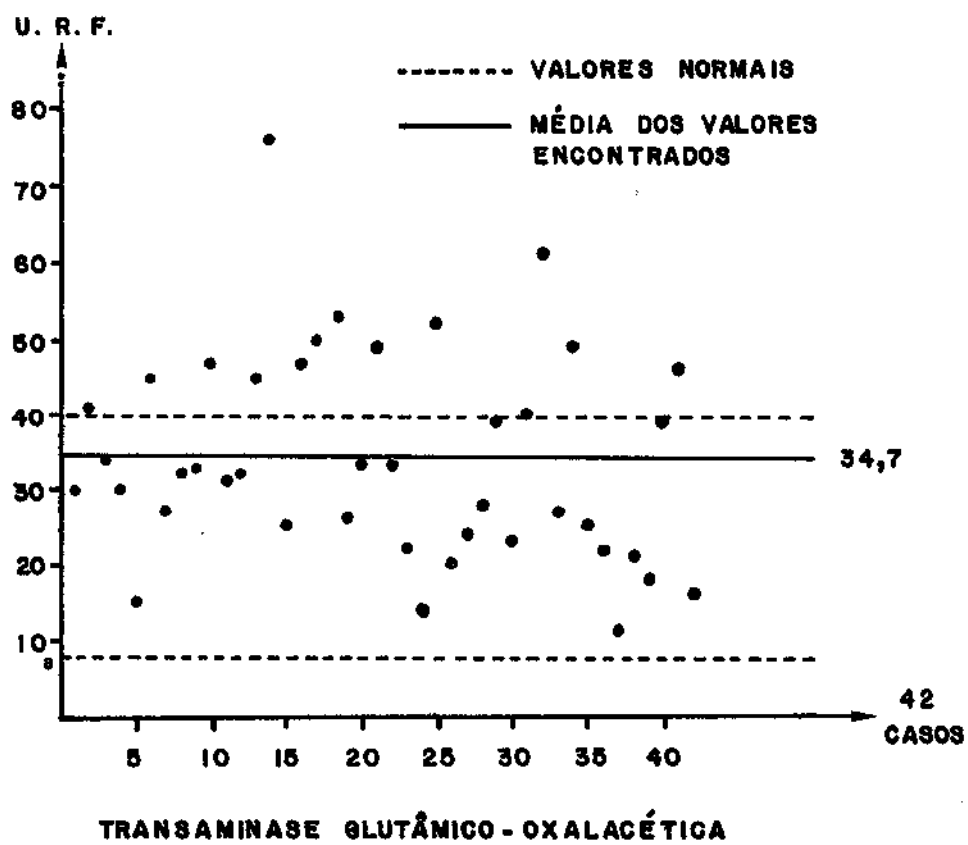


GRÁFICO III

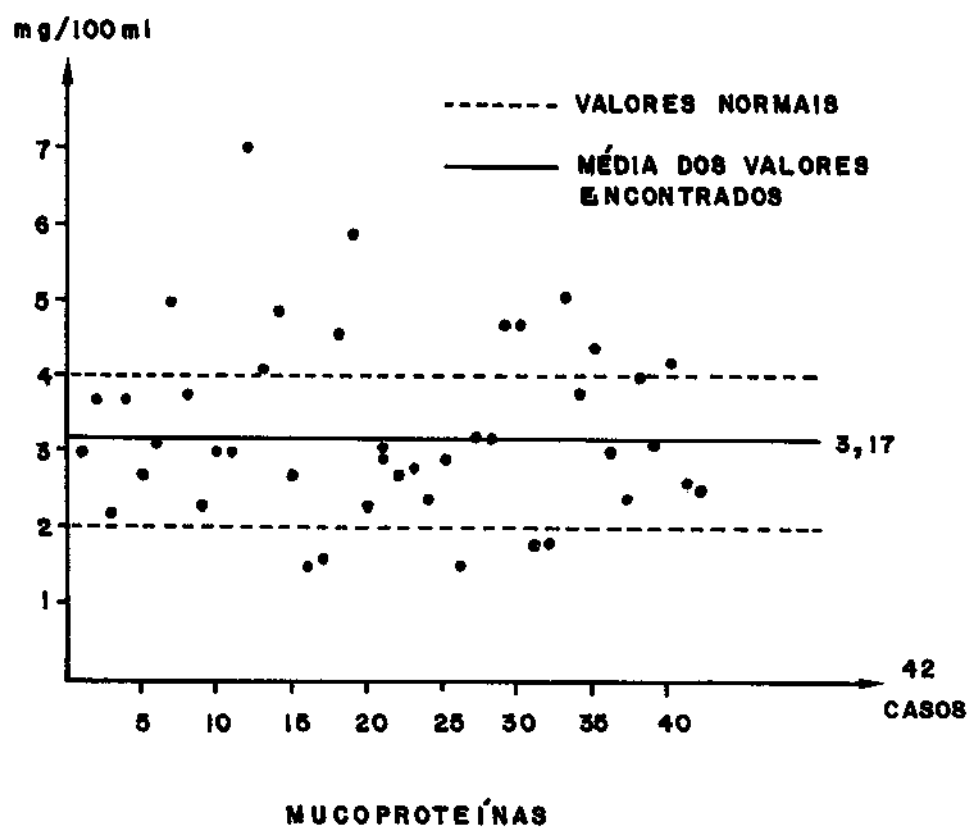
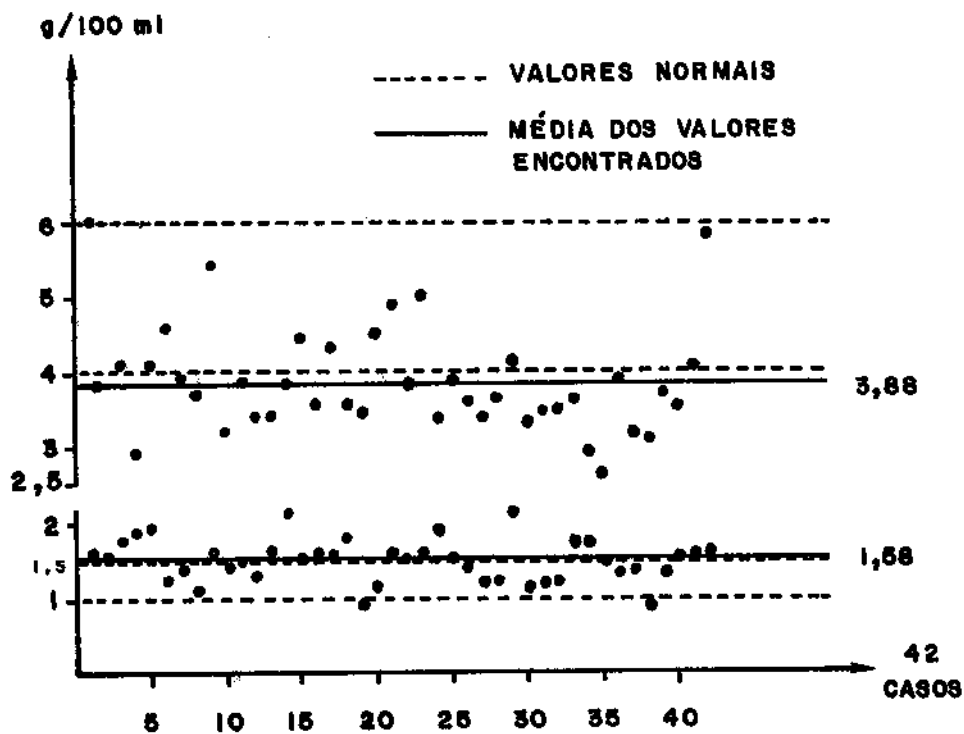


GRÁFICO IV



ELETROFORESE DAS PROTEÍNAS : ALBUMINA
GLOBULINA GAMA

GRÁFICO V

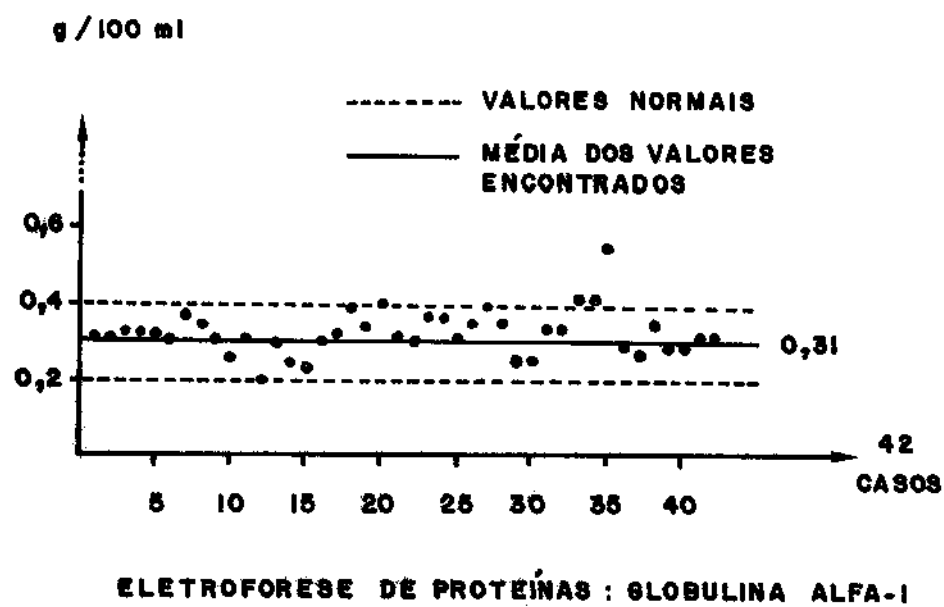
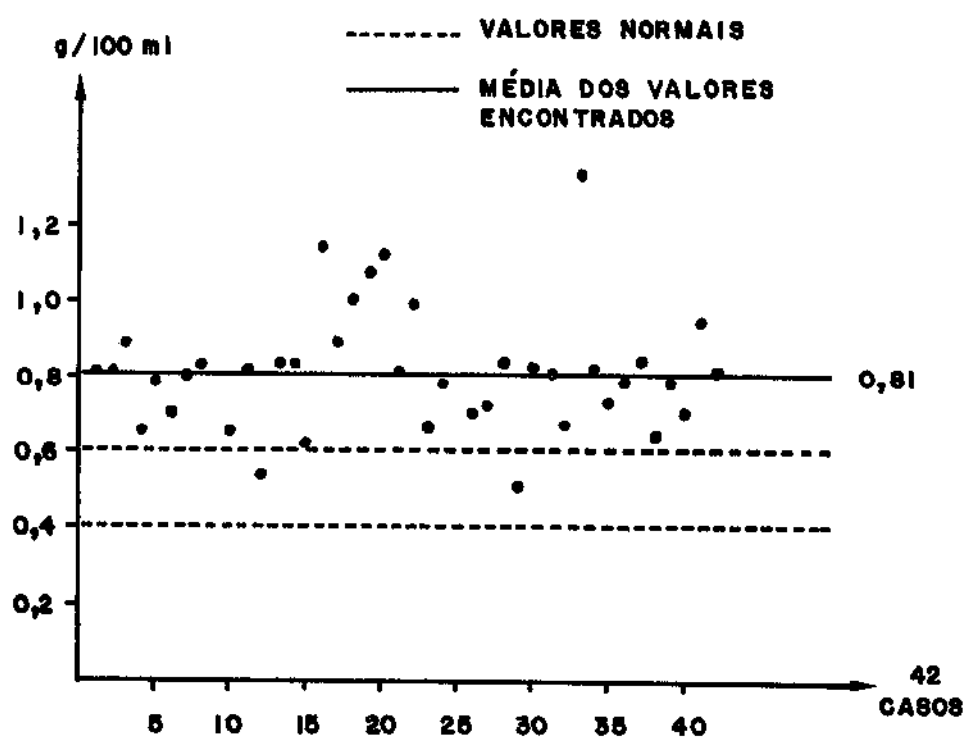
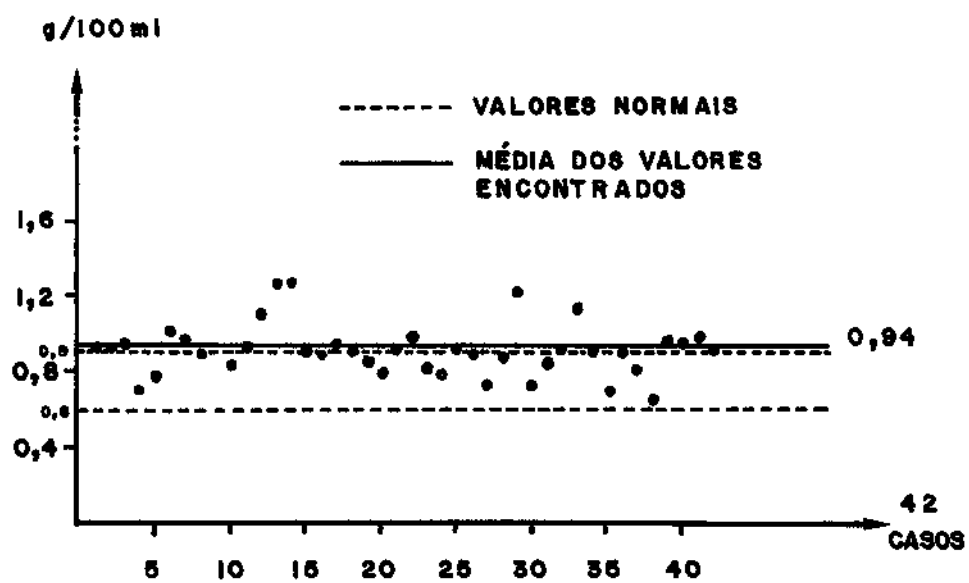


GRÁFICO VI



ELETROFORESE DE PROTEÍNAS: GLOBULINA ALFA - 2

GRÁFICO VII



ELETROFORESE DE PROTEÍNAS: GLOBULINA BETA

GRÁFICO VIII

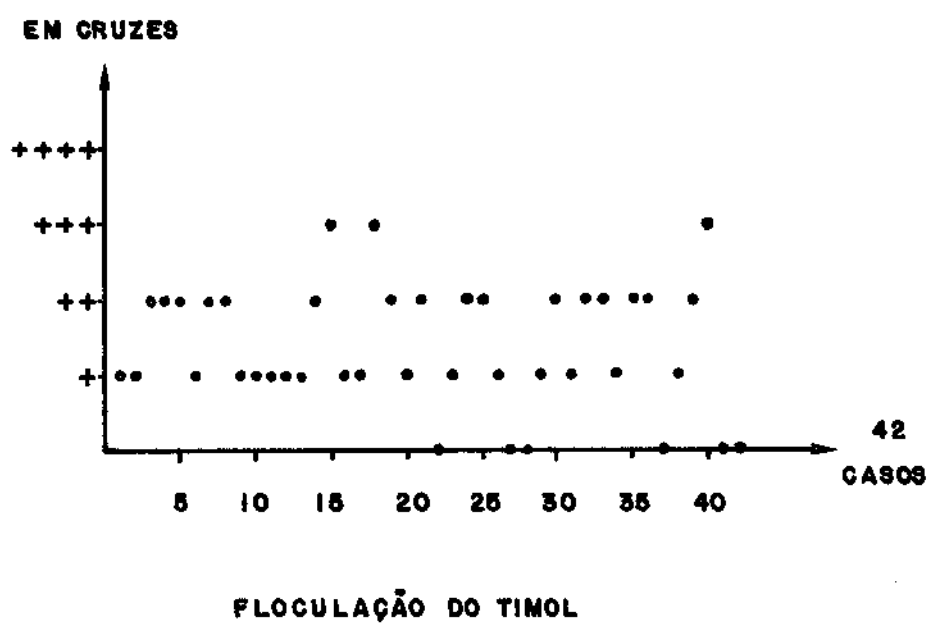


GRÁFICO IX

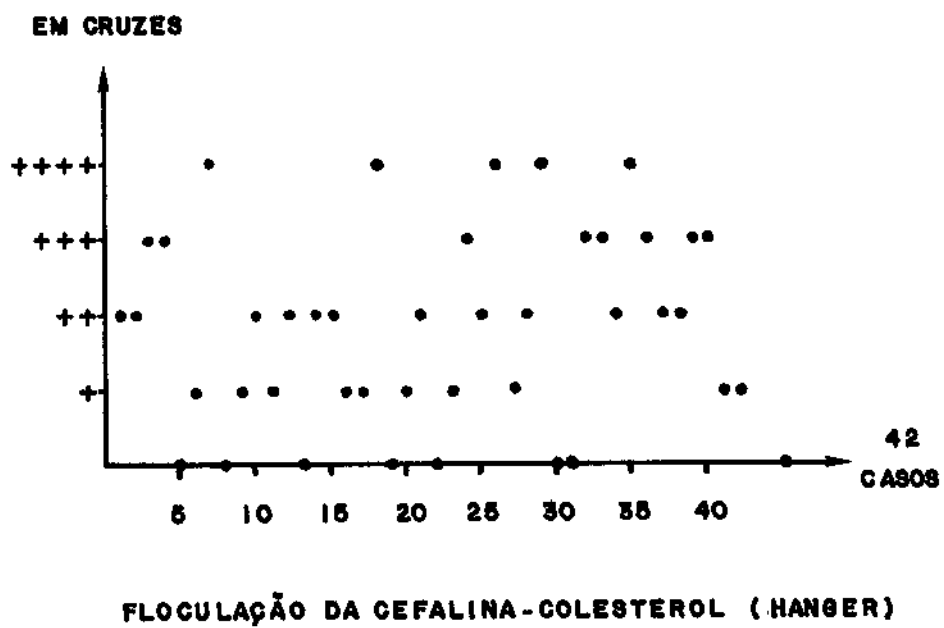


GRÁFICO X

U. MACLAGAN

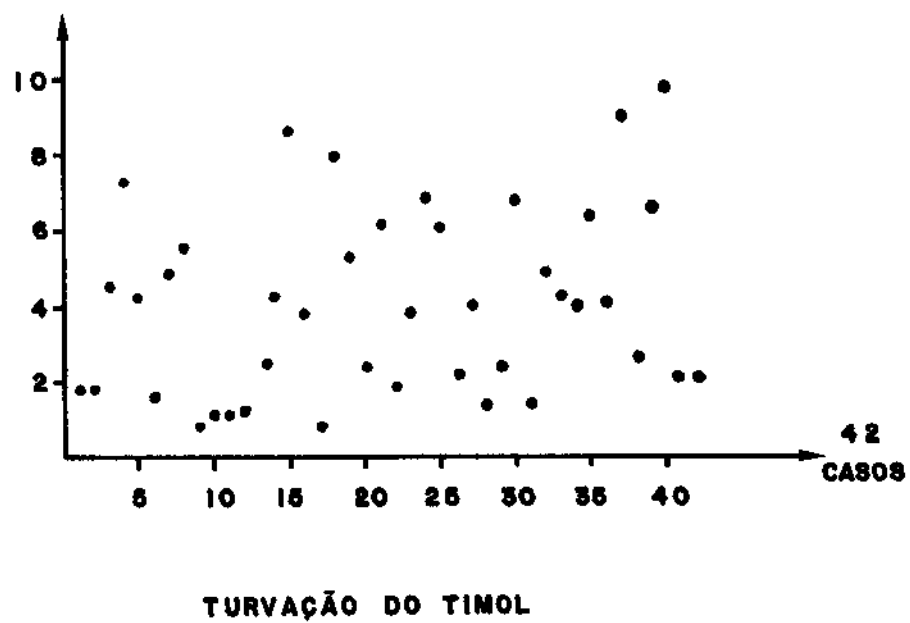


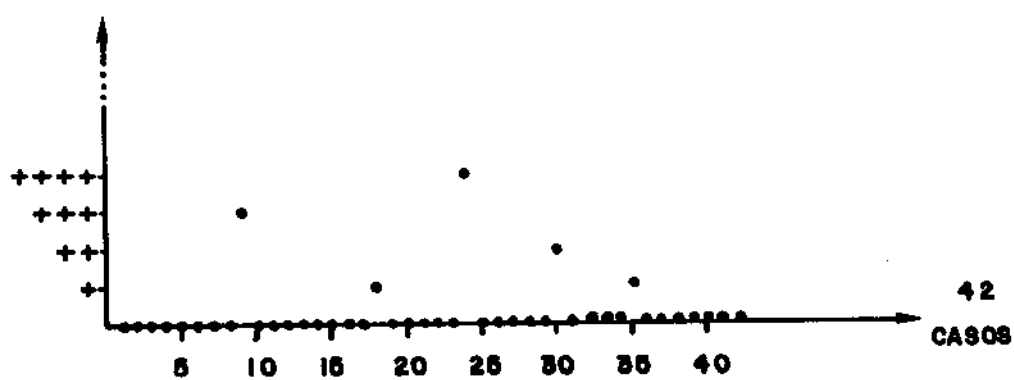
GRÁFICO XI**EM CRUZES****TESTE DO LUGOL**

TABELA VII - ESTUDO DO ACOMETIMENTO HEPÁTICO NA TOXOPLASMOSE ADQUIRIDA
FORMA LINFOGLANDULAR: ALTERAÇÕES HISTOPATOLÓGICAS

ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS	CASOS																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
ARQUITETURA LOBULAR.....	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
INFILTRADO MONONUCLEAR PORTAL	-	+	+	+	-	-	++	+	+	+	+	+	+	+++	+	+	+	+	-	-	+
FIBROSE PORTAL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
HIPERTROFIA/HIPERPLASIA DAS CÉLULAS DE KUPFFER	-	+	+	+	-	++	++	+	++	+	+	++	++	++	+	+	++	++	+	+	+
ESTEATOSE	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	-	-	+	-	-	-	-
INCHAÇÃO TURVA	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	++	+	+	+	-	-	-	+	-	-
ALTERAÇÕES REGENERATIVAS	-	-	-	+	-	-	-	+	++	+	-	++	+	+	+	+	-	++	+	-	-
HEMOSSIDERINA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
OUTRO PIGMENTO	-	-	-	+	-	-	-	-	++	+	-	++	-	+	-	-	-	+	-	-	-
NECROSE FOCAL	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-
TOXOPLASMA GONDII (CISTO)	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

- Ausência de alteração; + Discreto; ++ Moderado; +++ Intenso.

TABELA VII - ESTUDO DO ACOMETIMENTO HEPÁTICO NA TOXOPLASMOSE ADQUIRIDA

FORMA LINFOGLANDULAR: ALTERAÇÕES HISTOPATOLÓGICAS

(Continuação)

ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS	CASOS																				
	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42
ARQUITETURA LOBULAR	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
INFILTRADO MONONUCLEAR PORTAL.....	-	+	+	++	+	-	+	++	+	+	+	+	+	++	+	+	-	+	+	+	-
FIBROSE PORTAL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HIPERTROFIA/HIPERPLASIA DAS CÉLULAS DE KUPFFER	+	+	-	+++	+	+	+	+++	+	+	+	+	+	+++	++	++	+	+	+	+	++
ESTEATOSE	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-
INCHAÇÃO TURVA	-	-	-	+	+	-	-	+	+	+	-	-	-	+	+	+	-	+	+	-	-
ALTERAÇÕES REGENERATIVAS	-	-	-	+	+	+	-	+	+	++	-	-	-	+	+	+	-	-	+	+	-
HEMOSSIDERINA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
OUTRO PIGMENTO	-	+	-	+	-	-	-	++	+	+	+	-	-	+	-	+	+	+	-	-	+
NECROSE FOCAL	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
TOXOPLASMA GONDII (CISTO).....	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

- Ausência de alteração; + Discreto; ++ Moderado; +++ Intenso.

TABELA VIII - ESTUDO DO ACOMETIMENTO HEPÁTICO NA TOXOPLASMOSE ADQUIRIDA FORMA
LINFOGLANDULAR: RESUMO DAS ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS ENCONTRADAS

ALTERAÇÃO INTENSIDADE	ARQUITETURA LOBULAR	INFILTRADO MONONUCLEAR PORTAL	FIBROSE PORTAL	HIPERTROFIA/HIPERPLASIA DE CÉLULAS DE KUPFFER	ESTEATOSE	INCHAÇO TURVA	ALTERAÇÕES REGENERATIVAS	HEMOSIDERINA	OUTRO PIGMENTO	NECROSE FOCAL	RETENÇÃO BILIAR	TOKOELAS MA GONDII
+	0	28	2	25	4	16	17	0	14	5	0	1
++	0	4	0	11	1	1	4	0	3	0	0	0
+++	0	1	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0
TOTAL	0	33	2	39	5	17	21	0	17	5	0	1

+ Discreto; ++ Moderado +++ Intenso.

0 Ausência

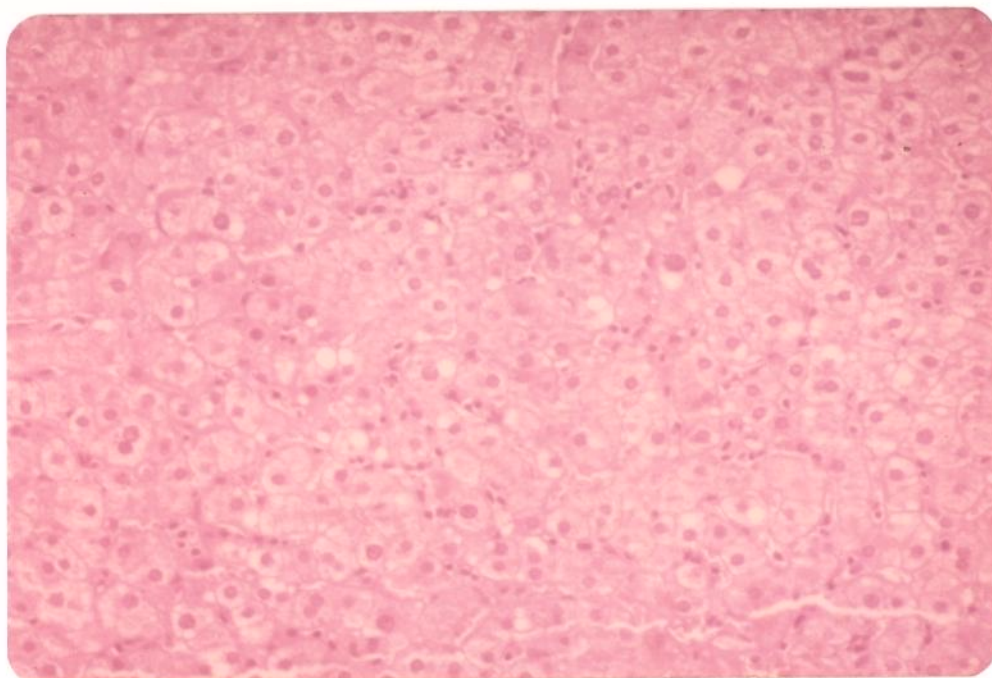


FIGURA 1. - Aspectos da hiperplasia/hipertrofia de células de Kupffer difusa e focal. Esteatose (caso 18). H. & E. 221 x.

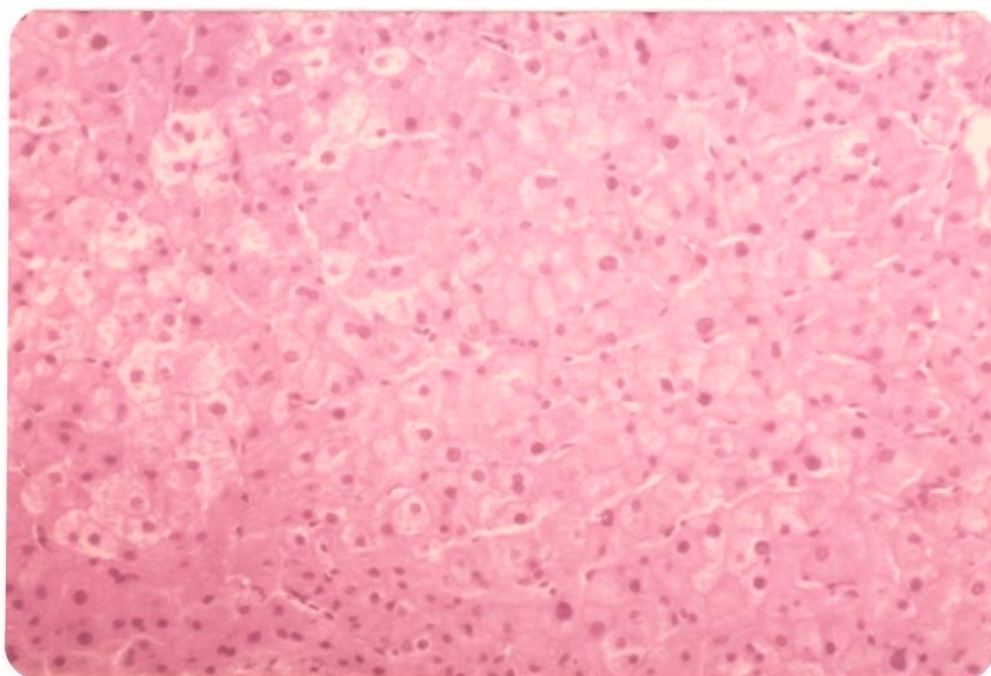


FIGURA 2. - Inchação turva dos hepatócitos. Figuras de regeneração celular e pigmento intracelular (caso 9). H. & E. 221 x.

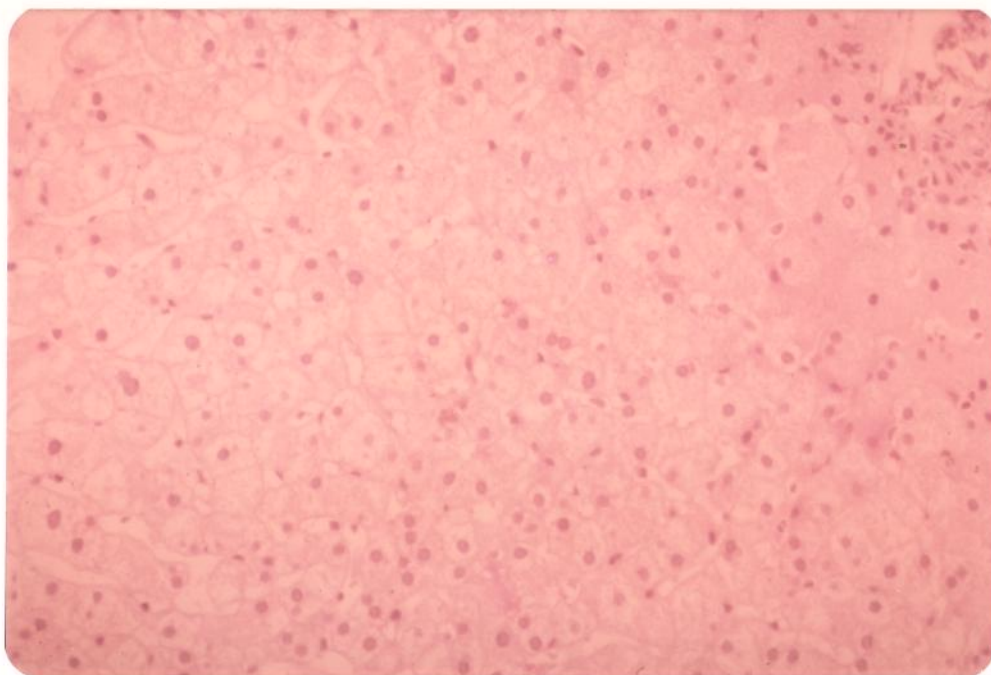


FIGURA 3. - Figuras de regeneração celular. Observa-se no canto superior direito da fotomicrografia a presença de espaço-porta com infiltrado mononuclear (caso 16). H. & E. 221 x.

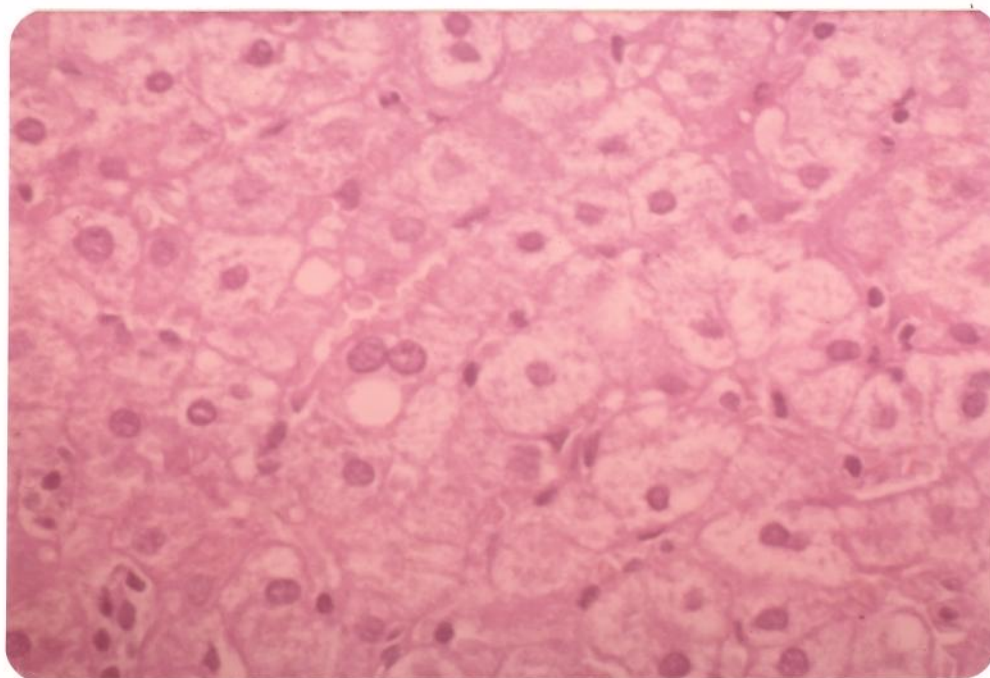


FIGURA 4. - Esteatose. No centro observa-se um vacúolo numa célula binucleada. Inchação turva de diversos hepatócitos (caso 18). H. & E. 552 x.

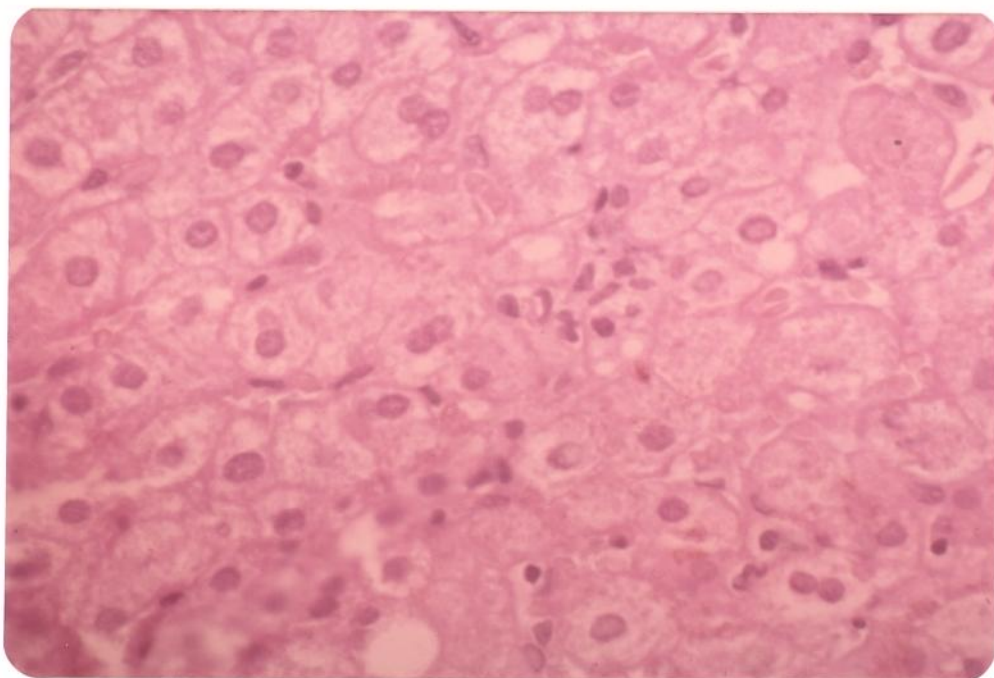


FIGURA 5. - Ao centro hiperplasia/hipertrofia focal de células de Kupffer classificada como discreta neste campo (caso 18). H. & E. 552 x.

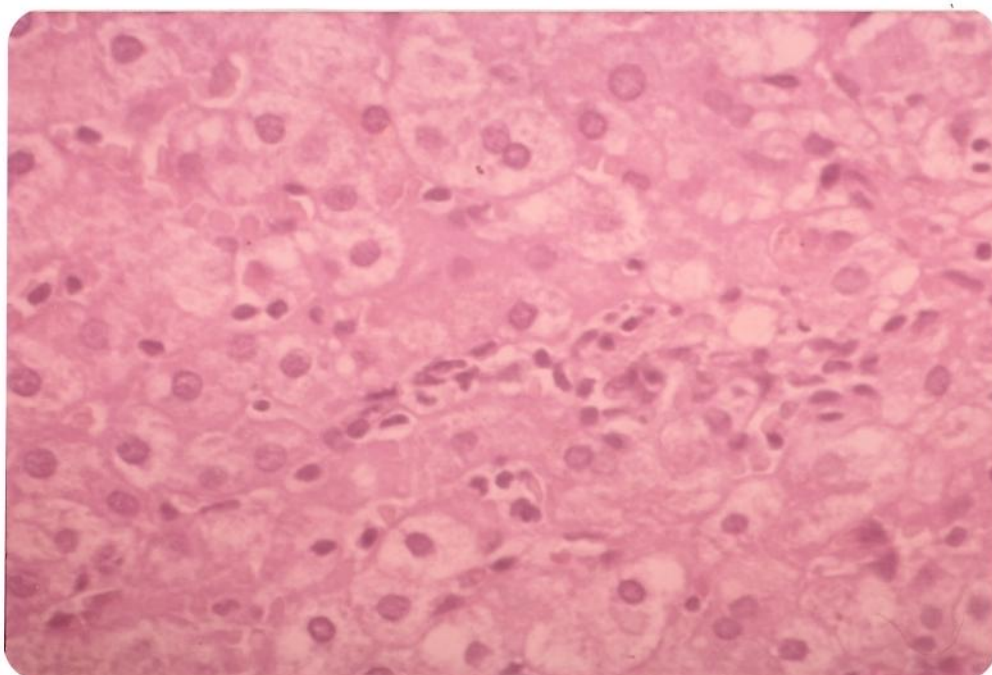


FIGURA 6. - Ao centro hiperplasia/hipertrofia focal de células de Kupffer classificada como moderada neste campo (caso 18). H. & E. 552 x.

IV - DISCUSSÃO

IV - DISCUSSÃO

Não encontramos na literatura estudos sistematizados, prospectivos que visem quantificar e qualificar a agressão hepática na toxoplasmose adquirida forma linfoglandular.

Além do interesse acadêmico o assunto encerra também aspectos práticos relevantes, de maneira que o clínico frente a casos desta natureza possa interpretar corretamente através do exame clínico, bioquímico e histológico e comprometimento do fígado e inclusive, estabelecer o prognóstico. Os tratados quer de anatomia patológica, quer especializados em doenças hepatobiliares não concedem nenhum destaque e muitas vezes nem fazem referências, às alterações que esta forma clínica da modalidade adquirida da toxoplasmose pode determinar no fígado.

Como exemplos poderemos citar os textos de ROBBINS ⁶⁰, KISSANE ³⁵, CORREA & col. ¹³ e SHERLOCK ⁶⁵, dentre outros.

Os estudos realizados, na sua maioria, fazem referências a diagnósticos ocasionais de hepatite aguda atribuída a infecção toxoplásmica em paciente cujo diagnóstico inicial era hepatite infecciosa a vírus (AVERBACH & col. ⁷, BEAUVAIS & col. ⁸, GEYER ^{23,24}, HONGRE & col. ²⁷, KOUBA & col. ^{36,37}, VISCHER & col. ⁶⁹). Além disso, a maioria dos trabalhos apresentam casuísticas pouco expressivas ou mesmo fazem considerações a propósito de um caso (AVERBACH & col. ⁷, BEAUVAIS & col. ⁸, BRYN & col. ⁹, CICERO & col. ¹², HONGRE & col. ²⁷, KOUBA & col. ³⁶, MENON & SIMPSON ⁴⁵, RIFAAT & col. ⁵⁹, e VISCHER & col. ⁶⁹).

O que se depreende, da análise da literatura, é que os conhecimentos até o momento acumulados, não permitem estabelecer um padrão definido para o acometimento do fígado na forma linfoglandular da toxoplasmose adquirida.

De maneira incompreensível, já que a toxoplasmose é doença universal e de alta prevalência em todos os continentes, sem aparentes aspectos regionais quanto às síndromes clínicas determinadas, há nítida prevalência dos autores europeus, nos estudos sobre o compro

metimento hepático, tanto na forma hepática, como na linfoglandular da modalidade adquirida da doença (BEAUVAIS & col.⁸, BRYS & col.⁹, GEYER^{23,24}, HONGRE & col.²⁷, KABELITZ³², KOUBA & col.^{36,37}, MENON & SIMPSON⁴⁵, POHLE⁵³, VISCHER & col.⁶⁹).

Por outro lado, aspectos conceituais conflitantes e interpretações não adequadas dos testes sorológicos, nos fazem interrogar a validade de alguns casos nos trabalhos de GEYER^{23,24}, e BRYS & col.⁹, os quais atribuem à toxoplasmose, recidivas de doenças hepática crônica, por vezes vários anos após quadro icterico não diagnosticado ou então caracterizado clinicamente como hepatite por vírus. Do mesmo modo, KOUBA & col.³⁷, baseiam o diagnóstico de dois casos apresentados em critérios inaceitáveis no consenso geral da literatura, quais sejam, prova intradérmica positiva e reação de fixação do complemento em títulos baixos em um caso, negativa em outro, e neste teste de imunofluorescência também em títulos muitos baixos (1/32). Toda a revisão da casuística que é apresentada por estes autores, fica sob o alvo destas falhas na caracterização laboratorial do diagnóstico.

A luz dos conhecimento atuais, também é inaceitável a caracterização diagnóstica do caso relatado por MENON & SIMPSON⁴⁵, e, achamos pouco provável que ao caso apresentado por RIFAAT & col.⁵⁹, possa

ser atribuída a etiologia toxoplásmica, notadamente à modalidade adquirida.

Os relatos de BRYN & col.⁹ e CÍCERO & col.¹², retratam os efeitos deletérios da imunossupressão medicamentosa em pacientes com toxoplasmose em evolução onde foi verificado marcante comprometimento do fígado. Retratam, portanto, situações clínicas diferentes dos nossos objetivos de estudos.

Nossa casuística assume os padrões habituais clássicos da forma linfoglandular da toxoplasmose adquirida, quanto ao grupo etário, já que a média etária de 22 anos atesta o predomínio em adultos jovens. Em 1/3 da nossa casuística os pacientes tinham 14 anos ou menos. Estes dados se superpõem às análises de FRANKEL²¹, SIMIM^{66,67}, e outros. Os demais achados como linfocitose sanguínea com atipias linfocitárias e altos níveis de anticorpos, evidenciados por títulos elevados de positividade no teste de Sabin-Feldman, também são superponíveis ao que ocorre nesta forma de toxoplasmose, nas casuísticas ou informações dos mesmos autores.

O critério que usamos para a caracterização do diagnóstico foi uniforme, valorizando dados epidemiológicos, clínicos e sorológicos.

Nas últimas duas décadas, muitos métodos sorológicos para o diagnóstico da toxoplasmose fo-

ram estudados, mas nenhum suplanta o "dye test" em especificidade e sensibilidade, de maneira, que este continua sendo o procedimento sorológico de referência e aferimento dos demais (AMATO NETO ^{1,2}, CAMARGO ¹¹, ETCHEVERRY & col. ¹⁸, FELDMAN ^{19,20}, FRENKEL ²¹, GARCARD ²², JACOBS ²⁹, LOUCHET & col. ⁴⁰, PIGUET & col. ⁵¹, REMINGTON & col. ⁵⁵, REMINGTON & MERLER ⁵⁷, REMINGTON ⁵⁸, SABIN & FELDMAN ⁶², dentre outros). Foi este o procedimento sorológico usado no nosso material e não incluimos outros processos laboratoriais para diagnóstico etiológico, hoje rotineiros, porque na ocasião em que programamos nosso estudo e colhemos este material não havia familiaridade com a padronização das técnicas e interpretação dos resultados, em confronto com a clínica (AMATO NETO ⁵, CAMARGO ¹¹). Por esta razão usamos o método laboratorial clássico com o qual o serviço em que trabalhamos tinha acumulado grande experiência e que persiste até hoje como teste diagnóstico padrão.

A metodologia aplicada para a investigação do acometimento hepático, na toxoplasmose adquirida forma linfoglandular, por não se servir de procedimentos sofisticados, concede ao estudo caráter prático.

A anamnese não nos permitiu, nas observações realizadas, suspeitar do envolvimento do fígado no curso da toxoplasmose em estudo. Todos os pacientes negaram icterícia ou seus comemorativos. O confronto destas

observações com as constantes na literatura não nos parece exeqüível, já que os trabalhos sobre o assunto não são prospectivos e geralmente tomam por partida sintomas ou sinais clínicos, onde a icterícia tem lugar freqüentemente. GEYER ^{23,24} destaca dores abdominais vagas, geralmente localizadas no hipocôndrio direito, como compatíveis com o envolvimento hepático na toxoplasmose dos linfonodos cervicais, para usar sua própria denominação. Este mesmo autor, relata icterícia discreta e hepatomegalia dolorosa como evidências deste acometimento. Preferimos admitir que a seleção de casuística do autor referido, tenha feito com que casos de comprometimento hepático mais acentuado tenham sido analisados, não espelhando, portanto, o que é mais comum. LAVERDANT & col. ³⁸ relataram sintomas dispépticos em 11 vezes, queixas gástricas tres vezes e icterícia uma vez. Nos 49 pacientes de seu estudo com, o que acreditamos seja, a forma linfoglandular da toxoplasmose adquirida.

A hepatomegalia foi freqüente na nossa casuística. O seu encontro ocorreu em 28 casos (66,7%), nunca muito expressiva, atingindo no máximo a cinco cm; suas características foram quase sempre normais, porém em quatro casos (9,5%) consistência foi notada aumentada, e em dois casos (4,7%) dor à palpação. Não ocorreram alterações nas demais características semiológicas do fígado. Existem

divergências na literatura quanto à freqüência da hepatomegalia. A maioria dos autores considera este fato incomum (DEBRAY & BLANCHON ¹⁶, LELONG & col. ³⁹, PIGUET & col. ⁵¹, REMINGTON & col. ⁵⁵, SIIM ^{66,67}, THEOLOGIDES & KENNEDY ⁶⁸ e VRIES ⁷⁰). Outros fazem referências a encontros mais freqüentes (LAVERDANT & col. ³⁸, LOUCHET & col. ⁴⁰, KOUBA & col. ³⁷), que apresentaram casuísticas em que o fígado foi palpável em 10,2%, 22,2% e 14,2% dos casos respectivamente. Os autores que relatam casos de hepatite no decurso da toxoplasmose adquirida, com aumento dos linfonodos encontraram hepatomegalia de maneira praticamente constante, porém, discreta e por vezes dolorosa (AVERBACH & col. ⁷, BEAUVAIS & col. ⁸, GEYER ^{23,24}, HONGRE & col. ²⁷, e VISCHER & col. ⁶⁹). Os procedimentos semiológicos não mostraram nenhum sinal clínico de insuficiência hepática no nosso estudo.

A análise do comportamento dos testes bioquímicos habituais, para o estudo das doenças do fígado, revelou alterações discretas e inconstantes, evidenciando que na forma linfoglandular da toxoplasmose adquirida há comprometimento hepático, porém nem sempre e de maneira nunca acentuada, como foi apresentado nos resultados. É concebível, que alterações bioquímicas mais expressivas que as encontradas em nossa casuística, descritas na literatura, correspondam ora a casos de forma hepá

tica pura, ora à agressão hepática mais acentuada no curso da forma linfoglandular.

As transaminases séricas estiveram alteradas em percentagem apreciável dos casos, sendo que a glutâmico-pirúvica apresentou pequenas anormalidades em 14,3% dos casos, enquanto a glutâmico-oxalacética também apresentou ascensão de seus valores normais, da mesma intensidade, em 31% dos casos, ou seja, em praticamente 1/3 da casuística. Não podemos precisar até que ponto haja a participação de outros sistemas ou órgãos na responsabilidade da elevação dos níveis normais destas enzimas, no entanto, a correlação destas alterações com as anormalidades histopatológicas nos faz supor que se deve ao fígado a principal parcela. Não foi possível, como pode ser visto pela análise dos Gráficos e Tabelas correspondentes, estabelecer correlações definitivas, na nossa casuística, entre elevações dos níveis destes enzimas, gravidade clínica e alterações histológicas hepáticas, possivelmente, devido à benignidade do acometimento que foi demonstrado em todos os casos. Entretanto, naqueles em que encontramos elevação da transaminase glutâmico-pirúvica, à exceção de apenas um caso, demonstraram-se alterações histopatológicas parênquimatosas, expressas por fenômenos regenerativos e degenerativos nos hepatócitos, além de necrose hepatocítica, esta última apenas em dois casos. Em relação

à transaminase glutâmico-oxalacética esta correlação não ocorreu. LAVERDANT & col. ³⁸, encontraram em sua casuística, alterações da transaminase glutâmico-pirúvica em 8,1% o que se aproxima dos resultados que obtivemos. O confronto dos nossos resultados com os referidos nas demais publicações sofre restrições pela seleção de pacientes nas casuísticas analisadas por AVERBACH & col. ⁷, BEAUVAIS & col. ⁸, BRYN & col. ⁹, HONGRE & col. ²⁷, KOUBA & col. ^{36,37}, VISCHER & col. ⁶⁹.

As bilirrubinas, fosfatase alcalina e colesterol, não apresentaram alterações significativas de acometimento hepático. As pequenas alterações nas bilirrubinas totais não tiveram tradução clínica e dependeram da elevação da fração não conjugada. A literatura consigna casos de anemia hemolítica associada à toxoplasmose do adulto (FRENKEL ²¹, KALDERON & col. ³³). Não houve na nossa casuística evidências clínicas de colestase, nem presença de hemossiderina no fígado. O grupo etário a que pertenciam os pacientes que apresentaram as discretas alterações na dosagem do colesterol, permite supor outra causa, e não o comprometimento hepático, como único determinante desta anormalidade.

As mucoproteínas séricas apresentaram elevação em 26% dos casos, de intensidade leve e moderada como é visto no Gráfico III. As mucoproteínas foram intro

duzidas no diagnóstico das afecções hepáticas para auxiliar na diferenciação das doenças hepatocelulares, em que seus níveis estão baixos, provavelmente por síntese deprimida, e icterícias obstrutivas em que seus níveis tendem a se elevar (DAVIDSOHN & HENRY ¹⁴). ELKIS & col. ¹⁷ também as utilizaram no diagnóstico diferencial das icterícias. É exame inespecífico e com migração na eletroforese das proteínas com as globulinas alfa-2 (DAVIDSOHN & HENRY ¹⁴). No nosso material, provavelmente, seu aumento espelha processo inflamatório.

O tempo e atividade de protrombina, não mostrou alterações senão em um caso e mesmo assim discreta. Os valores baixos desta dosagem podem resultar da incapacidade do fígado em proceder à sua síntese, por lesão hepato-celular, ou, como nas obstruções biliares, por absorção inadequada de vitamina K (DAVIDSOHN & HENRY ¹⁴ e SHERLOCK ⁶⁵). Na nossa casuística afasta-se a segunda hipótese.

A análise dos resultados das diferentes frações da eletroforese das proteínas permitiu demonstrar diminuição da albumina e elevação das globulinas alfa-2, beta e gama, constituindo juntamente com a normalidade da globulina alfa-1 a eletroforese padrão do material que estudamos. A interpretação destes resultados nos permite deduzir que apenas podemos atribuir à doença hepática a diminuição da albumina, já que o fígado é o órgão

de síntese desta proteína. As globulinas são produzidas, pelo menos parcialmente, em outros locais (DAVIDSOHN & HENRY ¹⁴ e SHERLOCK ⁶⁵) e na nossa casuística suas elevações podem depender também de processos inflamatórios extra-hepáticos determinados pela própria doença. As observações de BEAUVAIS & col. ⁸, RIFAAT & col. ⁵⁹, mostraram diminuição da albumina e elevação das globulinas. KABE-LITZ ³², relata elevação da gamaglobulina. Trata-se, no entanto, de estudos do comprometimento do fígado na toxoplasmose, analisando casuística não homogênea.

Como a albumina e as globulinas medem funções diferentes, a alteração da relação albumina/globulina é desprovida de significado de lesão hepática (SHERLOCK ⁶⁵). As provas de labilidade proteica por se basearem no desequilíbrio das frações das proteínas séricas, especialmente no aumento da gamaglobulina e frações de lipoproteínas e diminuição da albumina, bem como, alterações qualitativas das moléculas desta última, pela razão exposta devem ser consideradas como não específicas do comprometimento do fígado (DAVIDSOHN & HENRY ¹⁴, SHERLOCK ⁶⁵), e suas alterações, muito freqüentes, conforme se demonstrou nos resultados, devem ser analisadas sob este prisma. Estão aqui incluídas para comparação, já que a literatura a respeito do acometimento do fígado na toxoplasmose lhes dá infundado destaque (BEAUVAIS & col. ⁸,

BRYN & col. ⁹, GEYER ^{23,24}, HONGRE & col. ²⁷, KABELITZ ³², KOUBA & col. ^{36,37}, LAVERDANT & col. ³⁸, MENON & SIMPSON ⁴⁵, POHLE ⁵³, RIFAAT & col. ⁵⁹).

A comparação dos resultados que obtivemos, na análise do comprometimento do fígado na toxoplasmose adquirida forma linfoglandular, com os demais estudos que abordam o problema, sofre restrições, porque estas, como dissemos, são selecionadas, e partem da análise de casos onde este comprometimento foi muito marcante. Casuísticas como a de LAVERDANT & col. ³⁸, cujas características tem alguma semelhança com a nossa, conforme acreditamos, apesar de não terem estudo bioquímico tão extenso nem histológico ou analisar o material prospectivamente, mostram alterações em muitos pontos semelhantes as que encontramos. A casuística de POHLE ⁵³, numerosa, por se tratar de relato em congresso, é referência sobre a qual não há relato completo e definitivo. Está claro que não estamos tratando da forma hepática da toxoplasmose adquirida, onde estas alterações devem ser fundamentais e predominantes de acordo com a conceituação emitida por KABELITZ ³², e aceita classicamente.

Seguindo o mesmo roteiro, analisaremos os achados histopatológicos, comparando-os com os relatos da literatura, abordando os itens expostos na nossa metodologia.

Não foi observado, em nenhum de nossos casos, alteração da arquitetura lobular. Nos casos 14 e 15 havia fibrose no espaço portal, em ambos discreta. Observou-se, ainda no caso 15, presença de granuloma com células gigantes. O achado isolado, somente neste caso, sem evidências de grande participação histiocitária portal nos demais casos, que pudessem sugerir que uma grande reação do sistema reticulado-endotelial a este nível fosse o quadro reacional esperado, nos fez supor que seu achado foi fortuito, e provavelmente depende de outra etiologia. Ressalte-se que para este caso especificamente a realização de coloração para pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes pelo método de Ziehl - Nielsen, bem como de fungos pelos métodos do P.A.S. e da prata-metenamina, não demonstraram agentes. No caso 14 a fibrose era restrita ao espaço portal, sendo o limite deste nítido nos cortes corados pelo método de Gomori para fibras de reticulina. Por este método não se demonstrou colapso da trama reticular em nenhum campo. Tais fatos não trazem nenhuma sugestão de que a evolução para a cirrose possa ser complicação desta entidade, conforme sugere KABELITZ ³², e afirmam BRYN & col. ⁹, GEYER ^{23,24} e MENON & SIMPSON ⁴⁵.

Em 33 casos (78,6%) estava presente infiltrado mononuclear portal, cuja intensidade apenas no caso 14, que também apresentava fibrose no espaço portal,

foi considerado intensa. Poucos autores realçam a participação portal; no entanto BUDZILOVICH ¹⁰, GEYER ^{23,24}, KOU BA & col. ³⁷, e VISCHER & col. ⁶⁵, relatam a sua presença em intensidade discreta ou moderada.

A fibrose portal, somente foi observada no caso 14 conforme foi discutido anteriormente.

Em 39 casos (93%) houve aumento do volume e do número das células de Kupffer, caracterizando a hipertrofia/hiperplasia destes elementos do S.R.E. do fígado, em diversos graus. Estas alterações apresentavam-se tanto de modo difuso, quanto de modo focal, num mesmo caso. Nesta última eventualidade apresentavam-se as células como pequenos aglomerados. Tal forma de apresentação pareceu-nos bastante característica. No único caso em que encontramos o que caracterizamos como cisto de toxoplasma, conforme exposto adiante, ele se encontrava em área de hiperplasia/hipertrofia focal. Embora tal fato não tenha sido demonstrado em nosso material, estes achados sugerem que a hiperplasia/hipertrofia focal da célula de Kupffer possa corresponder às áreas onde estejam os parasitas, enquanto a difusa possa ser essencialmente reacional. Esta foi a alteração mais freqüente em nosso material, o que se justifica, em se tratando de forma clínica da toxoplasmose adquirida, em que se manifesta hiperplasia linforeticular ao nível dos linfonodos. A participação do siste-

ma reticulo-endotelial é realçada por BUDZILOVICH ¹⁰, FRENKEL ²¹ e REMINGTON & col. ⁵⁵. O primeiro autor descreve em um caso fatal a presença do parasita nas células de Kupffer, porém, nenhum deles cita ou discute os aspectos focais da hiperplasia/hipertrofia.

As alterações nos hepatócitos serão analisados obedecendo-se a seqüência da Tabela VII.

Esteatose sob a forma macro ou microgoticular foi assinalada em 13 casos (31%) discreta; apenas um caso a apresentava de intensidade moderada. Esta alteração degenerativa também foi referida em casos esporádicos por GEYER ^{23,24} e KOUBA & col. ³⁷.

Inchaço turva foi assinalada em 17 casos (40,4%). Sua caracterização morfológica é bastante difícil, traduzindo alteração no metabolismo energético do hepatócito. Tal alteração morfológica não é referida pelos diversos autores consultados.

Alterações regenerativas, observadas de acordo com os critérios anteriormente expostos, foram encontradas em 19 casos (45,2%). Tal fato sugere que o hepatócito seja de algum modo lesado nesta entidade, de maneira que a regeneração é excitada. Isto fica claro se observarmos que em 16 casos havia concomitância das alterações regenerativas e degenerativas, enquanto somente em cinco oportunidades foram assinaladas alterações regenerati

tivas ou degenerativas isoladamente. A literatura consultada não destaca as alterações regenerativas; apenas GEYER ²³ e KOUBA & col. ³⁷ a referem em um caso cada.

A hemossiderina não foi assinalada em nenhum dos casos.

Pigmento granular acastanhado, intracelular, negativo à reação do azul da Prússia, esteve presente em quantidade discreta e moderada em 17 casos (40,4%). Em 12 casos (28,6%) observamos fenômenos regenerativos concomitantes por vezes associou-se também inchaço turva. Sem muito provavelmente este pigmento do tipo biliar, seu achado poderia estar traduzindo distúrbios energéticos dos hepatócitos em degeneração e regeneração.

Necrose focal do tipo hialino, foi observada em cinco casos (11,9%) em todos eles as células necróticas estavam presentes escassamente. VISCHER & col. ⁶⁹, também a descreveram, em seus dois casos, tendo demonstrado em ambos a presença do parasita.

A retenção biliar não foi observada em nenhum dos nossos casos. CICERO & col. ¹², GEYER ^{23,24}, KOUBA & col. ³⁷, VISCHER & col. ⁶⁹, relatam-na em suas publicações.

Somente no caso 25 observamos a presença de cisto de *Toxoplasma gondii*. Conforme já anteriormente referido, este encontrava-se em área de hiperplasia/hipertrofia focal da célula de Kupffer, a qual se repe-

tia em múltiplos outros campos, sem que se demonstrasse o parasita nestas outras áreas. Ressalte-se que em nossos casos não foram realizados cortes seriados. Tal procedimento, bem como a inoculação em animais de laboratório e a aplicação do método da imunofluorescência (OURTH ⁵⁰) poderia eventualmente demonstrar o parasita em maior número de casos. A aplicação desta última metodologia permitiu a VISCHER & col. ⁶⁹, demonstrarem o agente em dois casos com quadro clínico de hepatite aguda.

Em dois casos, conforme se observa na Tabela VII não haviam alterações histopatológicas, dentro dos critérios por nós adotados.

Este quadro histológico é, parcialmente, descrito por alguns autores. Assim GEYER ^{23,24}, KABELITZ ³², realçam a hepatite intersticial; KOUBA & col. ³⁷, descreveram dois casos em que no primeiro encontraram infiltrado inflamatório mononuclear periportal e alterações regenerativas dos hepatócitos, e no segundo esteatose macro-goticular, colestase intracelular com "ativação" de células de Kupffer. VISCHER & col. ⁶⁹, foram os únicos autores a relatarem necroses focais associadas a outras alterações, inclusive o encontro de numerosos parasitas. A única série volumosa de casos parece ser a de POHLE, citado por KOUBA & col. ³⁷, que relatou em 103 pacientes o achado de "ativação" de células de Kupffer em

44 casos. Como já foi comentado anteriormente, por se tratar de relato em congresso, não dispomos de informações pormenorizadas que nos permitam analisar sua casuística.

Podemos pois dizer, analisando em conjunto, que o quadro histopatológico do fígado na toxoplasmose adquirida forma linfoglandular traduziu-se, em nosso material, por hiperplasia/hipertrofia de células de Kupffer, tanto difusa quanto caracteristicamente focal, associada a infiltrado portal de células mononucleares. A participação parenquimotosa se fez através de alterações degenerativas e principalmente regenerativas, sendo rara a necrose celular. Associou-se ainda presença de pigmento granular acastanhado intracelular sem ferro. O achado do parasita foi ocasional. Fibrose portal e colapso do retículo não parecem ser dados importantes na alteração histopatológica, não havendo evidências, no nosso material, que esta entidade evolua para a cirrose.

A ausência na literatura da descrição minuciosa e de material de fígado mais numeroso, na forma clínica que estudamos, impede maior comparação dos resultados que obtivemos.

Com o intuito de interpretar as alterações observadas, verificamos que o fígado é acometido freqüentemente na toxoplasmose adquirida forma linfoglandular, conforme foi evidenciado pelos dados clínicos, bio-

químicos e histológicos. Não encontramos, porém, alterações proeminentes e expressivas. O *Toxoplasma gondii* só foi diagnosticado uma vez pelo método habitual de estudo histológico, como foi nosso propósito. Permanece aberto o campo de pesquisa para novos trabalhos subseqüentes, que através de procedimentos mais sofisticados como inoculações e imunofluorescência em tecido, possibilitem obter maiores subsídios para o diagnóstico etiológico. Foi demonstrado experimentalmente (SIIM⁶⁷), usando inoculações simultâneas de macerado de linfonodo, músculo estriado e amígdala, o agente etiológico concomitantemente nestas estruturas, permitindo concluir que a infecção, mesmo que clinicamente leve, é generalizada. FELDMAN²⁰, estende esta afirmação inclusive às formas assintomáticas. Se este é o mecanismo patogênético das alterações que encontramos no fígado de pacientes com a forma linfoglandular da doença, não há evidências diretas, embora, conforme já discutimos, o achado de focos de hiperplasia/hipertrofia de células de Kupffer, em nossos casos, possa corresponder à reação local à presença do parasita, enquanto o achado difuso, acreditamos seja reacional. Portanto, é nosso entender, que estes dois mecanismos devam estar implicados na determinação das lesões hepáticas no material que analisamos.

V - CONCLUSÕES

V - CONCLUSÕES

Em coerência com as proposições do estudo realizado sobre o comprometimento hepático em 42 pacientes com toxoplasmose adquirida forma linfoglandular, julgamos poder apresentar as seguintes conclusões:

- a-1) o comprometimento hepático, não pode ser suspeitado pela anamnese;
- a-2) entre os sinais clínicos de acometimento hepático pesquisados ao exame físico, apenas a hepatomegalia mereceu destaque, estando presente em 2/3 dos nossos casos, suas características semiológicas foram normais à exceção de poucos casos, em que ocorreu dor e aumento da consistência à palpação;

- b) os testes bioquímicos que revelam comprometimento hepático, quando o fizeram, demonstraram pequenas alterações. A transaminase glutâmico-oxalacética em cerca de 1/3 dos casos apresentou discretas alterações, enquanto a transaminase glutâmico-pirúvica também o fez, porém, com frequência menor. A eletroforese das proteínas séricas apresentou comportamento demarcado por hipoalbuminemia e aumento das globulinas, alfa-2, beta e gama. As mucoproteínas séricas apresentaram com relativa frequência, alterações do mesmo teor ou seja discretas;
- c-1) o quadro histopatológico do fígado caracterizou-se nesta forma clínica por predomínio das reações inflamatórias, com hiperplasia/hipertrofia das células de Kupffer e infiltrado mononuclear portal;
- c-2) a participação das células de Kupffer fez-se tanto de uma forma difusa quanto focal. Este último quadro sugere que o parasita possa ser aqui o responsável direto pela reação, enquanto na forma difusa trata-se de quadro reacional;
- c-3) foi frequente a participação parenquimatosa hepática, variando as alterações desde fenômenos degenerativos e regenerativos até a necrose do tipo hialino, restrita a pequenos focos;

- c-4) o achado de pigmento intracelular desprovido de ferro, foi freqüente sugerindo lesão metabólica hepatocítica;
- c-5) não foi freqüente o achado do parasita;
- c-6) não houve evidências que pudessem sugerir a evolução para a cirrose hepática nesta entidade;
- d) a participação reacional das células de Kupffer associadamente difusa e focal, juntamente com discreta participação degenerativa e regenerativa hepatocítica e infiltrado mononuclear portal, pode sugerir a etiologia, mesmo na ausência de demonstração do parasita, nesta modalidade da toxoplasmose adquirida.

VI - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

VI - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AMATO NETO, V. - Comentários sobre o comportamento da reação de Sabin-Feldman em relação ao diagnóstico e controle de cura da toxoplasmose. Rev.Soc.Brasil. Med.Trop. 1 : 231,1967.
2. AMATO NETO, V. & CAMPOS, R. - Toxoplasmose. Segunda edição. Livraria Atheneu S/A, Rio de Janeiro, 1970.
3. AMATO NETO, V. - Toxoplasmose: aspectos clínicos, diagnósticos, terapêuticos e profiláticos. Revta.Paul. Med. 77 : 151, 1971.
4. AMATO NETO, V. - Toxoplasmose. In AMATO NETO, V. & BALDY, J.L.S. - Doenças Transmissíveis. Livraria Atheneu S/A, São Paulo, 1972, pag.359.

5. AMATO NETO, V. - Comunicação pessoal.
6. AVERBACH, S., FELIPPONE, N., DIAZ, M., GIMENEZ, A.,
PANDOLFO, G. & RUSSO, R. - El polimorfismo clinico
de la toxoplasmosis. Prensa Med.Argent. 55:1630,
1968.
7. AVERBACH, S., YANOVSKY, J. & AVERBACH, B. - Epidemia
familiar de hepatitis de probable etiologia toxo-
plasmica. Medicine (B.Aires) 32 : 15, 1972.
8. BEAUVAIS, P., KOENING, H., ALEXANDROVICIUS, H., DÖRR,
R. & SOMOLO, P. - Les hepatitis de la toxoplasmosse
acquise. A propos de deux observations. Pedia-
trie 29 . 615, 1974.
9. BRYs, R., HAEMERS, J. & BARBIER, F. - A patient with
toxoplasmosis and cronic liver disease. Ned.T.
Geneesk. 118 : 904, 1974.
10. BUDZILOVICH, G. N. - Acquired toxoplasmosis: a clini-
co-pathologic study of a case with special referen-
ce to the reticuloendothelial system. Amer.J.Clin.
Path. 35 : 66, 1961.
11. CAMARGO, M. E. - Diagnóstico de laboratório. In AMA-
TO NETO, V. & CAMPOS, R. - Toxoplasmosse. Livraria
Atheneu S/A, Rio de Janeiro, 1970. p.131.
12. CICERO, A. B., VELASQUEZ, J. Z. & ESCAMILLA, R. M. -
Toxoplasmosis hepática. Rev.Invest.Clin. 24 :
: 263, 1972.

13. CORREA, P., ARIAS STELLA, J., TAMAYO, R. P. & CARBONELL, L. M. - Texto de Patologia. Segunda edição. La Prensa Médica Mexicana, México. 1975.
14. DAVIDSOHN, I. & HENRY, J. B. - Diagnóstico Clínico por el Laboratorio. Quinta edição. Salvat Editores S/A, Barcelona, 1972.
15. DELASCIO, D. - Citado por AMATO NETO ⁴.
16. DEBRAY, J. & BLANCHON, P. - Aspects cliniques et hematologiques de la toxoplasmose acquise. Progr. Med. 93 : 163, 1965.
17. ELKIS, H., ROZENBOJM, J., KURBAN, S., AMATO NETO, V., KUSMINSKY, N., FURTADO, M. J. & MEIRA, J. A. - Valor da determinação da mucoproteína sérica no diagnóstico diferencial das icterícias. Revista do Hospital das Clínicas 14 : 446, 1959.
18. ETCHEVERRY, R., GUSMAN, C., REGONESI, C., KATALINIC, V., MURANDA, M., FAIGUENBAUM, J., NEGhme, A. & THIERMANN, E. - Aspectos biológicos y clinicos de la toxoplasmosis humana com especial referencia a la forma ganglionar. Rev.Med. Chile 87 : 532, 1959.
19. FELDMAN, H.A. - Toxoplasmosis. New Engl.J.Med. 279 : 1370, 1968.
20. FELDMAN, H.A. - Toxoplasmosis. New Engl.J.Med. 279 : 1431, 1968.

21. FRENKEL, J. K. - Toxoplasmosis. In MARCIAL, R. A. & ROJAS. - Pathology of Protozoal and Helminthic Diseases with Clinical Correlation. The Willians & Wilkins Co., Baltimore, 1971. pag.254.
22. GARCARD, E. - La toxoplasmose acquise de l'adulte. Marseille Med. 105 : 405, 1968.
23. GEYER, E. - Leberbeteiligung bei Halslymphdrüsentoxoplasmose. Deutsch Gesundh-wes. 20 : 1424, 1965.
24. GEYER, E. - Formen der erworbenen Abdominaltoxoplasmose. Deutsch Gesundh-wes. 21 : 632. 1966.
25. HANGER, F. M. - The flocculation of cephalin-cholesterol emulsions by pathological sera. Trans. Ass. Am. Physicians 53 : 148, 1938.
26. HANGER, F. M. - Serological differentiation of obstructive from hepatogenous jaundice by flocculation of cephalin-cholesterol emulsions. J.Clin. Invest. 18 : 261, 1939.
27. HONGRE, J. F., DHONDT, J. L., FARRIAUX, J. P., FOVET-POINGT, O., RAZEMON-PINTA, M., BLANCKAERT, D. & WALTRE, P. - Les Hépatite de la toxoplasmose acquise. Ann.Pediat. 20 : 365, 1973.
28. HULDT, G. - Hepatic involvement in acquired toxoplasmosis. Acta Paediat.Scand. 60 : 486, 1971
29. JACOBS, L. - Toxoplasma and toxoplasmosis. Advances Parasit. 5 : 1, 1967.
30. JAMRA, M. - Citado por AMATO NETO ⁴.

31. JANKU, J. - Pathogenesis and pathologic anatomy of coloboma of macula lutea in eye of normal dimensions, and in microphthalmic eye, with parasites in retina. Casop.Lék.Cěsk. 62 : 1021, 1923.
32. KABELITZ, J. - Lebererkrankungen bei postnatal erworbener Toxoplasmose. Wien.Klin.Wschr. 74 : 310, 1962.
33. KALDERON, A. E., KIKKAWA, Y. & BERNESTEIN, L. - Chronic toxoplasmosis associated with severe hemolytic anemia. Arch.Inter.Med. 114 : 95, 1964.
34. KING, E. J. & ARMSTRONG, A. R. - Convenient method for determining serum and bile phosphatase activity. Canad.Med.Ass.J. 31 : 376, 1934.
35. KISSANE, J. M. - Pathology of infancy and childhood. Second edition. The C. V. Mosby Companys, St. Louis. 1975. pag.123.
36. KOUBA, K., JÍRA, J. & ZÍTOVÁ, D. - Hepatic involvement in the course of acquired toxoplasmosis. Acta.Paediat.Scand. 60 : 482, 1971.
37. KOUBA, K., HOLÁ, Z. & HOLÝ, M. - Leberschäden bei Toxoplasmose. Z.Gesamte Inn.Med. 28 : 781, 1973.
38. LAVERDANT, C., ANTOINE, H., CRISTAU, P., MEUNIER, J., MOLINIE, C. & ILLE, H. - L'atteinte hépatique de la mononucléose infectieuse et de la toxoplasmose acquise. (Etude d'un groupe homogène de 357 jeunes adultes). Lyon.Med. 222 : 565, 1969.

39. LELONG, M., BERNARD, J., DESMONTS, G. & COUVREUR, J. -
La toxoplasmose acquise. Arch.Franç.Pediat. 17 :
: 281, 1960.
40. LOUCHET, E., GIRAUD, F., LAUGIER, M., GRANJON, V.,
COIGNET, J., BERNARD, R. & GIRAUD, P. - Aspects
actuels de la toxoplasmose acquise dans la région
provençale. Pédiatrie 22 : 319, 1962.
41. MACLAGAN, N. F. - Thymol turbidity test, new indica-
tor of liver dysfunction. Brit.J.Exp.Path. 25 :
: 234, 1944.
42. MALLOY, H. T. & EVELYN, K. A. - Determination of bi-
lirrubin with photoelectric colorimeter. J.Biol.
Chem. 119 : 481, 1937.
43. MEIRA, J. A. - Toxoplasmose adquirida. In AMATO NETO,
V. & CAMPOS, R. - Toxoplasmose. Segunda edição.
Livraria Atheneu S/A, Rio de Janeiro, 1970, p.61.
44. MENGHINI, G. - One second needle biopsy of the liver.
Gastroenterology 35 : 190, 1958.
45. MENON, I.S. & SIMPSON, J. - Toxoplasmosis of liver
and heart. Brit.J.Clin.Pract. 20 : 261, 1966.
46. NEEFE, J. R. - Results of hepatic tests in chronic he-
patitis without jaundice. Gastroenterology 7 : 1,
1946.
47. NEEFE, J. R. & REINHOLD, J. G. - Laboratory aids in
the diagnosis and manegement of infectious (epide-
mic) hepatitis. Gastroenterology 7 : 393, 1946.

48. NEUMANN, C. G., HILTON, C. & BARREDA, A. - Acquired toxoplasmosis in a child. Amer.J.Dis. Child 100: 117, 1960.
49. NUSSENZWEIG, R. S. - Citado por AMATO NETO ⁴.
50. OURTH, D. D. - An immunofluorescent test for *Toxoplasma gondii* in tissues. Immunology 20 : 437, 1971.
51. FIGUET, H., CHRISTOL, D., BILSKI-PASQUIER, G. & BOUSER, J. - Acquired lymphnode toxoplasmosis in adults (review). Sem.Hôp.Paris 12 : 1251, 1966.
52. PINKERTON, H. & HENDERSON, R. G. - Adult toxoplasmosis : previously unrecognized disease entity simulating typhus-spotted fever group. J. A. M. A. 116 : 807, 1941.
53. POHLE, H. D. - Citado por KOUBA ³⁷.
54. REITMAN, S. & FRANKEL, S. - A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxaloacetic and glutamic pyruvic transaminases. Amer.J.Clin.Path. 28 : 56, 1957.
55. REMINGTON, J. S., JACOBS, L. & KAUFMAN, E. H. - Toxoplasmosis in the adult. New Engl. J.Med., 262 : 180, 1960.
56. REMINGTON, J. S., BARNETT, C. G., MEIKEL, M. & LUNDE, M. N. - Toxoplasmosis and Infectious Mononucleosis. Arch.Int.Med. 110 : 250, 1962.
57. REMINGTON, J.S. & MERLER, E. - Absence of cross reac-

- tivity between heterophile and dye test antibodies.
 Proc.Soc.Esp.Biol. Med. 115 : 115, 1964.
58. REMINGTON, J. S. - Toxoplasmosis: Recent developments.
 Ann.Rev.Med. 21 : 201, 1970.
59. RIFAAT, M. A., WISHAHY, A. G., SADEK, M. S. M., EL KHA
 LEK, K. A. A. & ATTIA, O. M. A. - A study of toxo-
 plasmosis with hepatoesplenomegaly and ascites in
 an egyptian child. J.Egypt.Public.Health. Assoc.
47 : 322, 1972.
60. ROBBINS, S. L. - Tratado de Patologia. Tercera Edition.
 Editorial Interamericana S/A, México, 1968.
61. SABIN, A. B. - Toxoplasmosis: recently recognized de-
 sease of human beings. Advances in Pediat. 1 : 1,
 1942.
62. SABIN, A. B. & FELDMAN, H. A. - Dyes as microchemical
 indicators of new immunity phenomenon affecting pro-
 tozoon parasite (toxoplasma). Science 108 : 660,
 1948.
63. SEXTON, R. C., EYLES, E. D. & DILLMAN, R. E. - Adult to-
 xoplasmosis. Amer.J.Med. 14 : 366, 1953.
64. SHANK, R. E. & HOAGLAND, G. L. - A modified method for
 the quantitative determination of the thymol turbidi-
 ty reaction of serum. J.Biol.Chem. 162 : 133, 1946.
65. SHERLOCK, S. - Doenças do Fígado e do Sistema Biliar.
 1a. Edição Brasileira, Editôra Cultural Médica, Rio
 de Janeiro, 1970, p.19.

66. SIIM, J. C. - Acquired toxoplasmosis: report of seven cases with strongly positiv serologic reactions. J. A. M. S. 147 : 1641, 1951.
67. SIIM, J. C. - Die erworbene Toxoplasmose. Internist (Berlim) 12 : 312, 1971.
68. THEOLOGIDES, A. & KENNEDY, B. J. - Clinical manifestations of toxoplasmosis in the adult. Arch.Intern. Med. 117 : 536, 1966.
69. VISCHER, T. L., BERNHEIM, C. & ENGELBRECHT, E. - Two cases of hepatitis due to *Toxoplasma gondii*. Lancet II : 919, 1967.
70. VRIES, S. I. - Glandulaire toxoplasmose. Ned.T.Geneesk 105 : 816, 1961.
71. WINZLER, R. J., DEVOR, A. W., MEHL, J. W. & SMITH, J. M. - Studies on the mucoproteins of human plasma. I - Determination and isolation. J.Clin.Invest. 27 : 609, 1948.
72. WOLF, A., COWEN, D. & PAIGE, B. H. - Toxoplastic encephalomyelitis. IV. Experimental transmission of the infection to animals from a human infant. J. Exp.Med. 71 : 187, 1940.