



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

Curso de Pós-Graduação (Mestrado) em Patologia Humana

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

GLOMERULONEFRITE ASSOCIADA À
ESQUISTOSSOMOSE HEPATOSPLÊNICA
(Estudo comparativo dos tipos histológicos em casos
com e sem hepatoesplenomegalia esquistossomótica)

EDUARDO ANTONIO GONÇALVES RAMOS

SALVADOR - BAHIA - BRASIL

1986



002481

GLOMERULONEFRITE ASSOCIADA À ESQUISTOSSOMOSE HEPATOESPLÊNICA
(Estudo comparativo dos tipos histológicos em casos com e
sem hepatoesplenomegalia esquistossomótica)

*Ao Professor
Mozes Godigantzi,
com a agradecimento,
Eduardo Ramos
02/09/86*

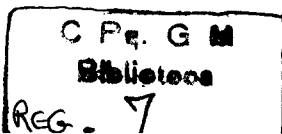
EDUARDO ANTONIO GONÇALVES RAMOS
Médico, Faculdade de Medicina da UFBA, 1979

Dissertação submetida em satisfação
parcial dos requisitos do Grau de
Mestre em Patologia Humana à Câmara
de Ensino de Pós Graduação e Pesqui
sa da Universidade Federal da Bahia

Professor Orientador : Dr. Zilton de Araújo Andrade

SALVADOR-BAHIA-BRASIL

1986



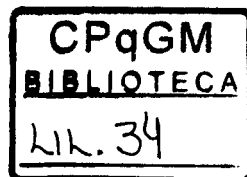
Ramos, Eduardo Antonio Gonçalves

R175 Glomerulonefrite associada à esquistossomose hepatoesplênica. (Estudo comparativo dos tipos histológicos em casos com e sem hepatoesplenomegalia esquistossomótica). Salvador, UFBA, 1986.

77p. ilustr. (Dissertação de Mestrado).

1. Esquistossomose hepatoesplênica 2. Esquistossomose mansônica 3. Glomerulonefrite
I. tit.

CDU 616.611-002:616.995.122.22+616.36-007.61



Glomerulonefrite: 616.611-002
R1758

À Neuza e Alan, com carinho.

Aos meus Pais Delza e Armando.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, inicialmente e de modo especial, ao Prof. Zilton Andrade pela orientação segura e criteriosa em todas as fases da realização deste trabalho.

Sou muito grato, também, a todas as pessoas que contribuíram das mais variadas maneiras, para a execução desta investigação científica, entre as quais:

Zulmira França Santana

Cristina dos Santos Vasconcelos

Manoel Barral Netto

Edilson Brito

Moysés Sadigursky

Rosália Meires O.da Silva

Roselmy Buarque da Silva

Ana Cristina Buarque da Silva

Agradeço ainda à Coordenação do Curso de Mestrado em Patologia Humana, na pessoa da Dra. Sonia Andrade; aos colegas do Mestrado e funcionários do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz; ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq); à Coordenação de Aperfeiçoamento do Pessoal de Ensino Superior (CAPES); aos professores e funcionários do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Prof. Edgard Santos, da Universidade Federal da Bahia; ao Hospital Couto Maia; ao Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz; à Escola de Medicina e Saúde Pública da Universidade Católica do Salvador.

RESUMO

O trabalho se refere a um estudo histopatológico comparativo dos rins de 36 pacientes com esquistossomose hepatoesplênica e glomerulonefrite crônica, e dos rins de um grupo controle, da mesma região, formado por 36 pacientes com glomerulonefrite, mas sem esquistossomose hepatoesplênica.

Os resultados revelaram que os tipos histológicos de glomerulonefrite mais encontrados em pacientes com esquistossomose hepatoesplênica foram: glomerulonefrite mesangiocapilar (33,2%), glomerulonefrite proliferativa mesangial (25%) seguida de esclerose glomerular focal (16,7%) e de glomerulonefrite esclerosante (8,3%). No grupo controle, as glomerulopatias mais observadas foram: glomerulonefrite proliferativa endocapilar (27,8%), glomerulonefrite mesangiocapilar (19,4%), glomerulonefrite proliferativa mesangial (13,9%), vindo a seguir a glomerulonefrite esclerosante (11,1%) e a esclerose glomerular focal (8,3%). Estes dados foram analisados estatisticamente através do teste de qui quadrado, ($p < 0,05$), concluindo-se que não existem diferenças estatisticamente significantes entre os tipos histológicos de glomerulonefrite encontrados em ambos os grupos. Exceção foi feita com a glomerulonefrite proliferativa endocapilar, que foi estatisticamente mais prevalente no grupo controle.

Os dados agora obtidos estão em desacordo com aqueles da literatura e demonstram que, na mesma região (Salvador-Bahia) não parece haver influência da infecção esquistossomótica no predomínio dos tipos histológicos de glomerulonefrite mais encontrados.

Contudo, verificou-se que, o conjunto formado por glomerulonefrite mesangio-capilar e glomerulonefrite proliferativa mesangial foi estatisticamente mais prevalente no grupo dos pacientes com esquistossomose hepatoesplênica. Portanto, pare-

ce existir um envolvimento predominante e peculiar do mesângio em glomerulonefrites que incidem em portadores de hepatoesplenomegalia esquistossomótica. Este dado está de acordo com alguns relatos da literatura os quais evidenciam que, frequentemente, pode haver comprometimento mesangial quando o rim é envolvido no curso de algumas doenças infecciosas e parasitárias, como é o caso da malária causada pelo Plasmodium malariae e possivelmente também na leishmaniose visceral.

ABSTRACT

This work is concerned with a comparative histopathologic study of the kidneys from 36 subjects with chronic glomerulonephritis associated with hepatosplenic schistosomiasis and from 36 other individuals, from the same geographical region, also with chronic glomerulonephritis, but without hepatosplenic schistosomiasis. The objective was to see whether there was a peculiar or predominant type or types of glomerulonephritis associated with hepatosplenic schistosomiasis.

Results revealed that the histologic types of glomerulonephritis associated with hepatosplenic schistosomiasis were: mesangio-capillary glomerulonephritis (33.2%), mesangial proliferative glomerulonephritis (25.0%), focal glomerular sclerosis (16.7%) and sclerosing glomerulonephritis (8.3%). In the control group, without hepatosplenic schistosomiasis, the following types were found: endocapillary proliferative glomerulonephritis (27.8%), mesangio-capillary glomerulonephritis (19.4%), mesangial proliferative glomerulonephritis (13.9%), sclerosing glomerulonephritis (11.1%) and focal glomerular sclerosis (8.3%).

When submitted to statistical analysis, considering $p < 0.05$ in a chi-square test, these results failed to be significant, with one single exception: endocapillary glomerulonephritis was statistically more frequent in the control group.

These overall results did not substantiate the previous assumption that mesangio-capillary glomerulonephritis is specifically related to hepatosplenic schistosomiasis in endemic areas.

However, if the involvement of the mesangium is considered separately, by adding the mesangio-capillary and

the mesangial proliferative types, it is a predominant finding associated with hepatosplenic schistosomiasis ($p < 0.05$).

Therefore, it seems that a predominant mesangial involvement occurs in glomerulonephritis associated with hepatosplenic schistosomiasis, likewise in other parasitic diseases, such as malaria and probably visceral leishmaniasis.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
2. REVISÃO DA LITERATURA	10
2.1. A Nefropatia Esquistossomótica em Seres Humanos	10
2.2. A Glomerulopatia em Modelos Experimentais	21
2.3. Mecanismos Etiopatogênicos da Glomerulopatia Esquistossomótica	25
3. MATERIAL E MÉTODOS	32
3.1. Estudo Clínico-Laboratorial	32
3.2. Estudo Histopatológico	32
3.3. Análise Estatística	34
4. RESULTADOS	35
4.1. Estudo Clínico-Laboratorial	35
4.1.1. Grupo I	35
4.1.2. Grupo II	35
4.2. Estudo Histopatológico	39
4.2.1. Glomerulonefrite mesangiocapilar	39
4.2.2. Glomerulonefrite proliferativa mesangial	41
4.2.3. Glomerulonefrite proliferativa endocapilar	44
4.2.4. Esclerose glomerular focal	44
4.2.5. Glomerulonefrite esclerosante	46
4.2.6. Glomerulonefrite proliferativa extracapilar (crescêntica)	46
4.2.7. Glomerulonefrite proliferativa focal segmentar	49
4.2.8. Estágio final de doença renal	49
4.2.9. Lesões extra-glomerulares	49
4.3. Análise Estatística	50
5. DISCUSSÃO	54
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	64

1. INTRODUÇÃO

O envolvimento renal no curso de doenças infecciosas e parasitárias representa uma importante complicação, estando associado às enfermidades causadas por bactérias (estreptococcias, estafilococcias, etc.), por espiroquetídios (sífilis, leptospirose), por protozoários (malária, calazar) e também por helmintos. Dentre as helmintoses, assume particular interesse a esquistossomose, que, através de suas três espécies patogênicas para o homem, Schistosoma mansoni, Schistosoma japonicum e Schistosoma hematobium, causa sérias lesões no sistema urinário humano. As duas primeiras espécies estão relacionadas com alterações glomerulares (LICHTENBERG & Cols., 1971; 1972; ANDRADE & VAN MARCK, 1984) e a terceira associada com lesões primariamente das vias urinárias (SADIGURSKY & Cols., 1976).

Em nosso meio, existe apenas a esquistossomose causada pelo S. mansoni, e os vários estudos clínico-patológicos têm mostrado que a glomerulopatia está limitada aqueles pacientes portadores da forma hepatoesplênica. Nesta forma, há o aparecimento de hipertensão porta com desenvolvimento de circulação colateral porto-sistêmica. Isto faz com que os antígenos esquistossomóticos, ou complexos antígeno-anticorpos, lançados na corrente sanguínea, possam ser desviados do filtro hepático, favorecendo o depósito deste material nos glomérulos renais, gerando a glomerulopatia através de uma série de mecanismos imunopatológicos.

Clinicamente, a glomerulopatia esquistossomótica cursa na maioria dos casos com síndrome nefrótica (com a colesterolemia normal em 1/3 dos casos), proteinúria, com ou sem hipertensão arterial. Existe alguma evidência de que as manifestações renais desenvolvem-se lentamente, talvez 10 ou mais anos depois do começo da forma hepatoesplênica (ANDRADE & ROCHA, 1979; MARTINELLI & Cols., 1979). Algumas vezes, as alterações glome-

culares puramente morfológicas precedem ao aparecimento das manifestações clínicas (BRITO, 1973).

Do ponto de vista anátomopatológico os Autores se referem a uma prevalência maior da glomerulonefrite mesangio-capilar sobre as demais, vindo a seguir, a esclerose glomerular focal (BRITO, 1973; QUEIROZ & Cols., 1973; 1975; MARTINELLI, 1980). Algumas séries mostram predomínio diferente, considerando-se também se os pacientes apresentam ou não manifestações renais clínicas (MAGALHÃES FILHO & Cols., 1981). Estas conclusões têm sido baseadas no tipo predominante de glomerulonefrite numa série de casos hepatoesplênicos. Sabe-se que o tipo (ou tipos) predominante (s) de glomerulonefrite apresenta (m) variações regionais, geográficas, na dependência de etiologias variadas. Todavia, os estudos anteriores não compararam a frequência dos tipos histológicos de glomerulonefrite em pacientes com hepatoesplenomegalia esquistossomótica com aqueles tipos encontrados em pacientes da mesma região, porém sem a forma hepatoesplênica da infecção pelo S.mansoni para se verificar se, de fato, esta infecção parasitária condiciona um tipo ou alguns tipos morfológicos predominantes de glomerulonefrite.

O presente trabalho visa obter esta resposta. Por isso foi feito um estudo comparativo de 36 casos de glomerulonefrite associadas com HEME, com outros 36 casos de glomerulonefrite sem tal associação .

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. A Nefropatia Esquistossomótica em Sêres Humanos.

A esquistossomose crônica é geralmente vista sob duas formas clínicas: 1) a forma hepato-intestinal, em que o paciente tem uma baixa carga parasitária, é assintomático ou tem queixas discretas ligadas ao aparelho digestivo; 2) a forma grave ou avançada em que existem sinais de hipertensão porta, tais como esplenomegalia e varizes esofágicas devido à fibrose hepática periportal com acentuada obstrução porta intrahepática, a forma hepatoesplênica (MEIRA, 1977). Nas áreas endêmicas a esquistossomose hepato-intestinal ocorre em 95 a 98% das pessoas infectadas, enquanto que os restantes 2 a 5 % dos pacientes infectados apresentam a forma hepatoesplênica (SILVA, 1949; BARBOSA, 1950).

A nefropatia esquistossomótica parece existir exclusivamente nas formas hepatoesplênicas. Em casos selecionados de esquistossomose hepatoesplênica vistos em hospitais gerais ou examinados em necrópsias, o envolvimento renal ocorreu em 12-15 % dos casos (ANDRADE & Cols., 1971; ROCHA & Cols., 1976; ANDRADE & BINA, 1983), enquanto que a incidência geral de glomerulonefrite foi de 5,6%. Com relação à prevalência real de envolvimento renal em pacientes com esquistossomose na área endêmica, os estudos são escassos. LEHMAN (1975) correlacionando doença renal e infecção esquistossomótica na área endêmica, encontrou proteinúria maior nas pessoas infectadas quando comparadas com os não parasitados. Ele observou que não havia correlação entre o número de ovos excretados e o nível de proteinúria, nem correlação entre hepatoesplenomegalia esquistossomótica (HEME) e proteinúria. Contudo, a percentagem de pacientes parasitados e com esplenomegalia foi de 35,4% o que está bem acima dos 2-5% da incidência usual de HEME, em áreas endêmicas na Bahia (SILVA, 1949; BARBOSA, 1950). Provavelmente, outras

causas de esplenomegalia não foram consideradas, o que sugere que nem todos os casos de esplenomegalia na série de LEHMAN representam HEME. Recentemente, BINA E COLS. (1985) detectaram proteinúria em 24,7% de pacientes com HEME, contrastando com somente 4,6% dos pacientes com esquistossomose hepatointestinal, todos eles morando em condições similares em duas áreas endêmicas na Bahia.

Um dos primeiros relatos sobre a presença de alterações no exame sumário de urina em pacientes portadores de esquistossomose causada pelo S.mansoni foi feita por LOPEZ (1964). Ele estudou 105 pacientes portadores da forma hepatoesplênica e notou em 26,7% alterações urinárias expressivas representadas principalmente por hematúria, proteinúria, cilindrúria e piúria. Em contraste, somente em 3,8% de 105 portadores da forma hepatointestinal foram vistas alterações urinárias similares. Neste mesmo trabalho, LOPEZ teve a oportunidade de efetuar um estudo anatomopatológico do rim de 16 pacientes portadores da forma hepatoesplênica da esquistossomose mansônica. Em 12 dos 16 casos por ele examinados notou a presença de lesões caracterizadas por nefrite intersticial, e também de glomerulite, que era caracterizada por proliferação de células mesangiais, endoteliais e epiteliais, espessamento de membrana basal capilar além de aderências com a cápsula de Bowman.

Com o objetivo de melhor caracterizar as alterações urinárias em 40 pacientes portadores de esquistossomose hepatoesplênica, sem evidências clínicas de nefropatia, MACHADO (1965), encontrou proteinúria em todos os casos, variando de 0,34 a 6,67g%. O estudo eletroforético destas proteínas urinárias revelou a presença de alfa, beta e gama globulinas além de lipoproteínas na grande maioria dos casos examinados, sugerindo a ocorrência de lesões renais na esquistossomose hepatoesplênica.

Nesta mesma época, surgiram dados na literatura relatando a ocorrência de alterações morfológicas glomerulares em

pacientes portadores de doenças hepáticas, particularmente cirrose hepática (SAKAGUCHI & Cols., 1965; FISHER & Cols., 1968), o que veio de uma certa forma, estimular a procura de lesões similares em pacientes portadores de esquistossomose mansônica particularmente na sua forma hépato-esplênica.

Tendo em vista estes fatos e com a finalidade de trazer dados mais concretos sobre a ocorrência de lesões morfológicas glomerulares em pacientes com esquistossomose hepatoesplênica, ANDRADE & QUEIROZ (1968) fizeram o primeiro estudo histopatológico sistematizado, analisando, comparativamente, secções renais de 10 pacientes com esquistossomose hepatoesplênica descompensada, 10 com esquistossomose hepatoesplênica compensada, 10 casos de cirrose hepática e 10 casos contrôles sem doença hepática ou renal. Os Autores verificaram à microscopia óptica, lesões acentuadas caracterizadas pelo espessamento da membrana basal glomerular e aumento da matriz mesangial em 8 dos 10 pacientes com esquistossomose hepatoesplênica descompensada e em 1 dos 10 pacientes com esquistossomose compensada. As lesões foram consideradas discretas em 7 dos 10 pacientes com esquistossomose hepatoesplênica compensada. Em cerca de metade dos pacientes com cirrose e dos contrôles as lesões foram consideradas discretas ou ausentes. Tal estudo não revelou hiper celularidade glomerular mas mostrou o envolvimento mesangial e da membrana basal capilar predominantemente nos pacientes esquistossomóticos hepatoesplênicos.

Com intuito de verificar, clínica e anátomo-patologicamente a associação de esquistossomose mansônica hepatoesplênica e glomerulonefrite crônica, LIMA & Cols. (1969) observaram que em 37 casos sucessivos de glomerulonefrite crônica, 21% tinham HEME. Por outro lado, analisando os protocolos de 2.100 necrópsias sucessivas encontraram 105 casos com HEME e destes, 12 (11,3%) portadores de glomerulonefrite crônica. Quando analisaram o número total de glomerulonefrite crônica (86) verificaram que 13,9% tinham HEME, contrastando com 2,9% de pacientes

com doença de Chagas e 4,6% de pacientes com tuberculose. Os Autores sugeriram a associação etiológica entre HEME e a glomerulonefrite. Baseados em dados da literatura mais que nos seus próprios, apontaram os complexos antígeno-anticorpos como prováveis fatores patogênicos.

Estudando o material de 2.480 necrópsias, ANDRADE & Cols. (1971) encontraram uma prevalência geral de 5,6% de glomerulonefrite crônica difusa e analisaram 80 casos de pacientes portadores de HEME. Neste grupo portador de HEME, a prevalência de glomerulonefrite foi de 10%. As lesões glomerulares variaram desde proliferação de matriz e de células mesangiais até casos de glomerulonefrite bem caracterizados. Dentre estes 10 casos de glomerulonefrite crônica, 5 foram considerados forma lobular, 2 forma esclerosante e 1 caso tinha achados tanto de glomerulonefrite crônica lobular e glomerulonefrite esclerosante. No estudo histopatológico cuidadoso que realizaram, os autores descreveram lesões glomerulares classificadas como grau 2, e que eram semelhantes aos aspectos morfológicos do que se conhece hoje como esclerose glomerular focal, e que apareceram em 36,2% dos pacientes portadores de HEME. Neste mesmo relato, chamou atenção a prevalência geral de glomerulonefrite crônica em HEME (12%) contrastando com 3,2% de glomerulonefrite em cirrose hepática, 0,7% em miocardite crônica chagásica e 2,7% em sífilis cardiovascular, não sendo feita menção à ocorrência de glomerulonefrite em esquistossomose hepato-intestinal.

Dando prosseguimento aos trabalhos de investigação sobre a incidência de glomerulonefrite em HEME, BRITO & Cols. (1969) tiveram a oportunidade de fazer um estudo histopatológico e, pela primeira vez, de microscopia eletrônica. Eles analisaram 5 biópsias renais de pacientes portadores de HEME, sem evidências clínicas ou laboratoriais de doença renal, e que fizeram uso de tratamento específico. Não foram observadas lesões à microscopia óptica, mas a ultramicroscopia revelou lesões

glomerulares caracterizadas por discretas hiperplasia e hipertrofia de células mesangiais com aumento de material semelhante à membrana basal. Foram vistos ainda, depósitos eletrondensos principalmente na membrana basal glomerular, em íntimo contato com as células mesangiais, além de grandes depósitos eletrondensos, laminados, dentro do mesângio. Baseados nestes achados e nas verificações de SAKAGUCHI & Cols. (1965) e de FISHER & PEREZ-STABLE (1968), os Autores sugeriram que estes depósitos pudessem representar complexos antígeno-anticorpos parcialmente retidos pelos glomérulos, e que tais lesões iniciais são uma manifestação morfológica de uma doença glomerular progressiva. Todavia, não fizeram nenhuma tentativa de caracterizar imunologicamente a existência tanto de antígenos esquistossomóticos como de anticorpos específicos nos glomérulos. O mesmo grupo (SILVA & Cols., 1970) realizou idêntica investigação em 8 outros pacientes portadores de HEME e sem evidências clínicas de doença renal. Acrescentaram contudo, o estudo imunopatológico que revelou depósitos granulares de IgG, IgM e também de complemento (BIC) nos glomérulos, não sendo realizada pesquisa de antígenos esquistossomóticos.

No ano seguinte, analisando desta feita pacientes que apresentavam HEME com evidências clínicas de doença renal, BRITO & Cols. (1970) relataram os estudos morfológicos e imunopatológicos em rins de 11 pacientes. A microscopia óptica mostrou uma definida hiperplasia e hipertrofia de células mesangiais, num arranjo lobular nos casos mais avançados, com espessamento focal da membrana basal glomerular, além de aderências fibróticas glomerulares. A ultramicroscopia confirmou os achados histológicos e mostrou ainda depósitos eletrondensos não somente sobre a membrana basal mas também sob células endoteliais e epiteliais. A imunofluorescência realizada em 4 casos de monstrou depósitos grumosos ("lumpy") ao longo das paredes capilares assim como no eixo mesangial, correspondendo a imunoglobulinas (IgG), complemento (BIC), não sendo detectado mate-

rial antigênico.

Com o objetivo de melhor caracterizar os aspectos histológicos da nefropatia esquistossomótica, BRITO (1973) analisando 38 biópsias renais de pacientes portadores de HEME, com ou sem evidências clínicas de doença renal, encontrou 76,4% de de lesões renais, sendo 57,8% diagnosticados como glomerulonefrite e 18,6% caracterizados como esclerose glomerular focal. Todos os pacientes com sinais clínicos de doença renal apresentavam alterações glomerulares à microscopia óptica. Destes casos sintomáticos, 70% tinham glomerulonefrite e 30% esclerose glomerular focal. A glomerulonefrite membrano-proliferativa foi encontrada em 90% dos casos no grupo sintomático, enquanto 10% eram do tipo membranoso. No grupo de pacientes assintomáticos, 44,4% tinham glomerulonefrite, 5,6% apresentavam esclerose glomerular focal e 50% exibiam alterações histológicas mínimas. Neste grupo sem evidências clínicas de doença renal, dos 8 pacientes portadores de glomerulonefrite, 5 eram do tipo proliferativo focal segmentar e 3 do tipo membranoproliferativo. Ambas as lesões, glomerulonefrite e esclerose glomerular focal, mostraram gradações entre o grupo assintomático e o sintomático, sugerindo que as lesões glomerulares iniciais, vistas em esquistossomóticos sem manifestações clínicas, evoluem lenta e progressivamente, passando a apresentar manifestações clínicas. O Autor enfatiza a alta frequência de glomerulonefrite membranoproliferativa encontrada quando comparada com áreas onde a esquistossomose não é endêmica.

A ocorrência pela primeira vez de glomerulonefrite membranosa num menino de 13 anos, maciçamente infectado pelo S. mansoni, com a forma hepatoesplênica e cor pulmonale, foi relatada por ANDRADE & Cols. (1974), sendo detectados à microscopia eletrônica depósitos eletrônicos densos subepiteliais. Comentaram que a liberação de antígenos esquistossomóticos ao lado da produção de anticorpos específicos seriam os responsáveis pelo tipo particular de glomerulonefrite e sugeriram que imune-com-

plexos seriam a causa da lesão renal.

Em 1975, os trabalhos de FALCÃO & GOULD permitiram preencher importante lacuna existente na imunopatologia da lesão renal esquistossomótica. Relataram seus achados em um paciente com HEME que foi submetido a transplante de rim para tratamento de insuficiência renal devido a esclerose glomerular focal. Seis meses após o bem sucedido transplante o paciente foi submetido a terapêutica anti-esquistossomótica com niridazole. Três semanas após o tratamento houve hipocomplementemia, proteinúria e diminuição da função do rim transplantado, sendo realizada biópsia transcutânea. A imunofluorescência do rim transplantado demonstrou, pela primeira vez no homem, a presença de antígenos esquistossomóticos no mesângio, onde também se identificou IgG, IgM, IgA e C₃, reunindo-se assim, elementos suficientes para se caracterizar o quadro de nefropatia por imune-complexos na esquistossomose mansônica.

A partir de então, surgiram na literatura, vários trabalhos objetivando melhor caracterizar a nefropatia por complexo imune da HEME. Um estudo histopatológico e de imunofluorescência de rins provenientes de 7 necrópsias de pacientes portadores de HEME é relatado em 1975 por HOSHINO-SHIMIZU & Cols. Em um desses espécimens renais proveniente de um paciente maciçamente infectado, antígeno esquistossomótico foi demonstrado pela imunofluorescência nos glomérulos. Anticorpos eluídos deste rim e do rim de outro caso reagiram fortemente com o epitélio intestinal do verme como demonstrado pela imunofluorescência. Estes achados foram complementados com o estudo de mais 5 biópsias renais (4 de pacientes com HEME e 1 com a forma hepato-intestinal) e relatados em 1976 pelos mesmos Autores. Na imunofluorescência foram observados depósitos mesangiais de antígeno esquistossomótico, presente também nas paredes glomerulares, em dois casos, além de depósitos mesangiais de IgG, IgA, IgE, IgM, fibrinogênio e C₃. Imunoglobulina G eluída de homogenatos de rim de 2 casos de autópsia reagiram principalmente com o in

testino do verme adulto. O material antigênico foi demonstrado somente nos pacientes maciçamente infectados, com a forma hepatoesplênica, quando existe uma maciça liberação de antígenos com provável formação de complexos imune solúveis.

Ainda no campo da imunopatologia MORIEARTY & BRITO (1977) tiveram a oportunidade de eluir complexos de imunoglobulinas de tecido renal obtido de autópsias de pacientes esquistossomóticos (4 com HEME e 1 com a forma hepato-intestinal). Quantidades substanciais de IgG foram encontradas nos eluídos de 2 dos casos esquistossomóticos que produziram imunofluorescência específica no intestino e tegumento de secção de S.mansoni adulto.

Os aspectos histopatológicos da nefropatia esquistossomótica, relatados na literatura, demonstram que parece existir uma prevalência maior de glomerulonefrite membranoproliferativa e de esclerose glomerular focal nestes pacientes, em relação com outras doenças e com outras partes do mundo. Investigação neste sentido foi feita por QUEIROZ & Cols. (1975), que revisaram os diagnósticos de 47 pacientes adultos biopsiados para esclarecimento de síndrome nefrótica, em Salvador-Bahia. Surpreendentemente, neste material, prevaleceu o diagnóstico de glomerulonefrite membranoproliferativa que, juntamente com a esclerose glomerular focal representou 61% dos tipos histológicos. Esta incidência tão elevada de glomerulonefrite membranoproliferativa é bem diferente daquela que ocorre na Europa e nos Estados Unidos (KARK & Cols., 1958; PEARL & Cols., 1963 ; CAMERON, 1970; SEYMOUR & Cols., 1971). Este fato levou QUEIROZ & Cols. (1975) a sugerirem que fatores regionais poderiam ser responsáveis por este predomínio peculiar. De 20 pacientes com este tipo de glomerulonefrite 14 tinham HEME, mostrando assim a expressiva associação entre as duas doenças.

Enfatizando ainda mais a alta prevalência de glomerulonefrite membranoproliferativa em pacientes esquistossomóticos, MARTINELLI (1980) analisando 133 biópsias renais em pacientes

esquistossomóticos encontrou glomerulonefrite membranoproliferativa em 48%, esclerose glomerular focal em 23,6%, alterações histológicas mínimas em 13,5%, glomerulonefrite focal em 10% e outras glomerulopatias em 5,4%.

Estudando 21 biópsias renais cirúrgicas realizadas no curso de esplenectomia, em pacientes esquistossomóticos, sem evidências clínica ou laboratorial de doença renal, MAGALHÃES FILHO & Cols. (1981) encontraram 9 casos de glomerulonefrite mesangial, 6 casos com alterações mínimas e 6 casos normais. Acha do curioso na imunofluorescência foi a presença de depósitos granulares de IgM no mesângio, de todos os casos onde houve proliferação mesangial. Os Autores fizeram uma analogia dos seus achados com os da nefropatia mesângio-proliferativa por IgM, descrita recentemente por COHEN & Cols. (1978) e BHASIN & Cols. (1978).

Do ponto de vista clínico-laboratorial, vários aspectos podem ser observados. BRITO & Cols. (1970) estudaram 11 pacientes portadores de HEME com idade variando de 11 a 41 anos, e encontraram síndrome nefrótica em 91%, de duração variável, associado à hipertensão arterial progressiva, notando-se níveis séricos de colesterol dentro da normalidade em 45%.

Estudando as peculiaridades da síndrome nefrótica em 15 pacientes portadores de HEME, 8 masculinos e 7 femininos, QUEIROZ & Cols. (1973) encontraram hipertensão arterial em 40%, níveis colesterolêmicos abaixo de 300mg% em 30% dos casos e hiperglobulinemia acima de 3,2g% em 27%. Todos os 15 pacientes foram submetidos à biópsia renal que evidenciou glomerulonefrite membranoproliferativa em 73%, esclerose glomerular focal em 20% e glomerulonefrite membranosa em 7%.

Importante trabalho com a finalidade de caracterizar de um modo geral a incidência de nefropatia esquistossomótica bem como os seus aspectos clínico-laboratoriais e morfológicos foi feito por ROCHA & Cols. (1976). Examinando prospectivamente 100 pacientes consecutivos portadores de HEME encontraram 15 com

evidências clínicas de doença renal, entre os quais 9 com síndrome nefrótica, 3 com hipertensão arterial, 3 com hipertensão arterial e proteinúria e 3 com proteinúria persistente. Nos pacientes com lesão renal, a duração da doença renal variou de 3 a 60 meses. Nos 9 com síndrome nefrótica, 30% tinha colesterolemia normal. Dos 15 pacientes com doença renal manifesta, 10 foram biopsiados, tendo a histologia revelado glomerulonefrite membranoproliferativa em 6, esclerose glomerular focal em 2, glomerulonefrite proliferativa focal segmentar em 1 e alterações mínimas em 1. Nos casos examinados à microscopia eletrônica detectou-se depósitos subendoteliais e ao longo da membrana basal. O estudo de biópsias renais cirúrgicas obtidas de pacientes sem doença renal nos quais foi realizada esplenectomia revelou 6 casos com lesões renais histopatológicas, principalmente glomerulonefrite proliferativa focal. Segundo os Autores, a identificação de lesões glomerulares podem preceder as manifestações clínicas de doença renal. MARTINELLI & Cols. (1979) também concordaram que a glomerulopatia associada à esquistossomose mansônica se desenvolve lentamente, ocorrendo na maioria dos seus pacientes hepatoesplênicos, cerca de 8 anos após a avaliação clínica inicial.

A amiloidose renal foi relatada em algumas crianças com esquistossomose na África (OMER & WAHAB, 1976) e foi detectada em coelhos experimentalmente infectados com S.japonicum (ROBINSON & Cols., 1982). Por outro lado, SADIGURSKY & ANDRADE (1976; 1978) examinando rins de 245 pacientes autopsiados no Egito e que eram parasitados pelos S.mansoni e S.hematobium, comparando com um grupo controle formado por 90 pacientes autopsiados, sem HEME, provenientes da Bahia, não encontraram diferença significativa na prevalência de amiloidose. No mesmo trabalho, a pesquisa de amiloidose renal em 53 pacientes portadores de HEME necropsiados em Salvador, resultou negativa, fornecendo assim dados contrários à associação etiológica entre esquistossomose e amiloidose renal.

Recentemente, estudando a nefropatia da salmonelose septicêmica prolongada, LAMBERTUCCI (1984) avaliou, em estudo prospectivo, as alterações renais na salmonelose septicêmica prolongada sob o ponto de vista clínico-laboratorial, imunopatológico e ultraestrutural e comparou com as alterações renais observadas na esquistossomose mansônica hepatoesplênica. Dos 20 pacientes esquistossomóticos 30% apresentavam alterações no exame sumário de urina (proteinúria, hematúria, cilindrúria), alterações estas presentes em 85% dos pacientes com salmonelose septicêmica prolongada. O exame histopatológico revelou no grupo com salmonelose, 40% com glomerulonefrite proliferativa mesangial, 33% com glomerulonefrite proliferativa focal, 22% com glomerulonefrite proliferativa difusa aguda. No grupo com esquistossomose, que foi submetido à biópsia cirúrgica no curso de esplenectomia, 65% apresentavam rins normais, 10% com glomerulonefrite proliferativa focal, 10% com glomerulonefrite membranoproliferativa, 10% com alterações histológicas mínimas e 5% com glomerulonefrite proliferativa mesangial. A imunopatologia revelou, em ambos os grupos, depósitos em graus variados de IgG, IgM, e C₃, com IgA presente apenas no grupo com HEME. A ultramicroscopia não revelou características capazes de separar os dois grupos, vendo-se depósitos subendoteliais eletrondensos. O Autor conclui pela existência de 2 nefropatias distintas: a encontrada em salmonelose septicêmica prolongada e a nefropatia esquistossomótica. Têm em comum o fato de serem doenças por imune-complexos.

Com o objetivo de caracterizar as manifestações clínico-laboratoriais, evolução clínica e influência do tratamento, MARTINELLI (1985) avaliou, em estudo prospectivo, a glomerulonefrite membranoproliferativa que incide em pacientes com a forma hepatoesplênica da esquistossomose mansônica e comparou com a glomerulonefrite membranoproliferativa idiopática, sendo os pacientes seguidos prospectivamente por um período que variou de 12 a 184 meses. Concluiu que a glomerulonefrite membranoproliferativa

ferativa associada a HEME tem um curso clínico evolutivo similar ao da forma idiopática dessa glomerulonefrite, e que uma vez manifesta clinicamente, a glomerulopatia tem um curso progressivo, independente do uso de qualquer terapêutica.

Os resultados com a terapêutica da nefropatia esquistossomótica tem sido bastante desestimulantes seja com a terapia imunossupressora, parasiticida ou ambas combinadas, conforme o relato de BRITO & Cols. (1969), HILLYER (1975), QUEIROZ & Cols. (1975), DUTRA & Cols. (1979).

Excelentes revisões feitas por ANDRADE & ROCHA (1979), ANDRADE & VAN MARCK (1984) e ROCHA (1984) tratam sobre os vários aspectos gerais da glomerulopatia, tanto no homem como em modelos experimentais.

2.2.A Glomerulopatia em Modelos Experimentais.

Experimentalmente, modelos animais revelam que as lesões renais são comparáveis àquelas encontradas em casos humanos de esquistossomose hepatoesplênica. Existe, contudo, uma grande heterogeneidade entre os diversos modelos experimentais com relação à incidência e aos aspectos histopatológicos.

A presença de anticorpos anti-antígenos de ovo, cercária e verme de S.mansoni no soro de camundongos, coelhos e macacos foi detectada por SADUN & Cols. (1965).

A primeira demonstração, através de imunoeletroforese, da presença de um material antigênico anódico, no plasma de camundongos e de hamsters infectados maciçamente pelo S.mansoni, foi feita por BERGGREN & WELLER (1967). Dois anos depois, GOLD & Cols. (1969) demonstraram, através de imunodifusão, a presença de antígeno esquistossomótico específico no soro e urina de hamsters infectados pelo S.mansoni, com algumas características de um material polissacáride.

Procurando estudar como se comportaria a nefropatia experimental em primatas, BRITO & Cols. (1971) descreveram em macacos capuchinos, experimentalmente infectados com S.mansoni, alterações glomerulares que muito lembram aquelas vistas no homem. A histologia revelou alguns glomérulos com discretas e localizadas hipertrofia e hiperplasia de células mesangiais. A microscopia eletrônica evidenciou depósitos eletron densos subepiteliais e subendoteliais. A imunofluorescência revelou apenas depósitos de imunoglobulinas glomerulares, não sendo feita nenhuma tentativa de caracterizar antígenos parasitários nem de complemento. Os Autores perderam a oportunidade de avaliar o papel da carga infectante no desenvolvimento da lesão renal, através a recuperação de vermes, e não estudaram o papel da lesão hepática e da hipertensão porta na gênese da nefropatia esquistossomótica.

Objetivando melhor caracterizar os vários parâmetros envolvidos no desencadeamento da lesão renal esquistossomótica, LICHTENBERG & Cols. (1971) fizeram um estudo parasitológico, sorológico e clínico-patológico em 15 chimpanzés experimentalmente infectados pelo S.japonicum e observaram lesões glomeculares similares às descritas na hepatoesplenomegalia esquistossomótica humana, havendo uma intensificação progressiva das lesões glomerulares com o passar do tempo. Ficou claro que a lesão renal esteve ausente nos macacos sem fibrose de Symmers e pode ser relacionada à intensidade das lesões hepáticas. Nestes animais, a lesão renal pode ser enquadrada como glomerulonefrite membranoproliferativa, começando a aparecer com pelo menos 6 meses de infecção.

No ano seguinte LICHTENBERG & Cols. (1972) estudando os rins de coelhos infectados com o S.japonicum observaram lesões menos representativas, constando de glomerulonefrite proliferativa discreta, em apenas 50% dos animais infectados.

A presença de DNA e anti-DNA no sangue de hamsters infectados com S.mansoni e S.japonicum, foi demonstrada por

HILLYER (1973) sugerindo que complexos imunes formados por DNA do parasita e anti-DNA pudessem ser depositados nas alças capilares glomerulares levando à glomerulonefrite, hipótese esta que não veio ser confirmada.

Hiper celularidade mesangial e endotelial estiveram presentes em 2/3 dos hamsters infectados com S.mansoni estudados por HILLYER & LEWERT (1974). Neste relato, a intensidade das lesões foi proporcional à duração da infecção, e a carga infectante não pareceu ser o fator limitante na indução da doença renal, mostrando a heterogeneidade dos modelos experimentais na obtenção da lesão renal.

Tentando melhor caracterizar o modelo murino da glomerulopatia esquistossomótica ANDRADE & SUSIN (1974) estudaram as alterações renais em camundongos infectados pelo S.mansoni e demonstraram, à ultramicroscopia, depósitos irregulares, eletrondensos, no mesangio e no lado epitelial da membrana basal glomerular com fusionalamento dos processos podais sobre estes depósitos. A imunofluorescência revelou depósitos de IgG no mesangio, não sendo detectadas alterações à microscopia óptica. MAHMOUD & WOODRUFF (1975) relataram resultados semelhantes com relação à imunofluorescência, também em camundongos infectados pelo S.mansoni, estando tais depósitos relacionados ao número de cercárias infectantes e também à duração da infecção.

A presença de antígeno circulante do S.mansoni em hamsters experimentalmente infectados foi detectada através, reação de fixação de complemento, por BAWDEN & WELLER (1974). Eles notaram que existia relação entre a quantidade de antígeno circulante detectável e a carga infectante dos hamsters.

Importantes contribuições para o entendimento da lesão renal esquistossomótica em primatas foram dadas por CAVALLO & Cols. (1974). Verificaram que em chimpanzés infectados pelo S.japonicum o desenvolvimento de lesões renais estava relacionado à intensidade da infecção e o grau e duração da fibrose portal. Assim, no início da infecção, as lesões glomeru-

lares eram focais. Com o passar do tempo, um maior número de glomérulos foi afetado, mostrando hiper celularidade difusa e espessamento da membrana basal e esclerose glomerular.

Estudando a nefrite experimental de camundongos infectados pelo S.mansoni, NATALI & CIOLI (1974; 1976), verificaram que as lesões renais eram mais prevalentes e significativas em camundongos infectados com o maior número de cercárias, e que tinham um tempo mais prolongado de infecção. Os Autores demonstraram depósitos glomerulares de IgM, IgG, complemento, e, em 20% dos animais, a presença de antígenos esquistossomóticos do verme adulto.

TADA & Cols. (1975) demonstraram em macacos infectados pelo S.japonicum o desenvolvimento de lesões renais características de glomerulonefrite, com depósitos de IgG, IgM, IgA, C₃ e antígenos do S.japonicum, reforçando a opinião de outros Autores de que complexos antígenos esquistossomóticos e anticorpos levam ao desencadeamento da glomerulopatia.

Analisando babuínos infectados pelo S.mansoni, HOUBA & Cols. (1977) verificaram que nos animais com infecção maciça e prolongada as lesões renais eram mais intensas e difusas. Antígenos do verme adulto e antígenos solúveis ovulares juntamente com IgM, IgG e C₃ foram detectados na maioria das lesões intensas e em algumas lesões discretas. Discutiram ainda, que predomina a formação de complexos imune na corrente sanguínea mais que tais complexos podem ser formados também ao nível dos glomérulos.

ROBINSON & Cols. (1982) estudando a nefropatia esquistossomótica em coelhos infectados pelo S.japonicum, verificaram que 33% revelavam moderada a intensa glomerulonefrite, com a imunofluorescência mostrando depósitos de IgG, IgM e C₃, confirmado pela ultramicroscopia. Chamou atenção a presença de amiloidose renal em 28% dos casos estudados, o que permitiu aos Autores afirmarem que a infecção pelo S.japonicum em coelhos é um excelente modelo para se estudar a patogênese da ami

loidose. Contudo, SADIGURSKY & ANDRADE (1976; 1978) através de estudos controlados em sêres humanos, negaram a associação etiológica entre glomerulopatia esquistossomótica e amiloidose.

Com a finalidade de caracterizar o papel da hipertensão porta na gênese da lesão renal esquistossomótica, VAN MARCK (1983), em minucioso trabalho, analisou a glomerulopatia em camundongos infectados com S.mansoni e previamente submetidos à ligadura parcial da veia porta através a técnica de CHEEVER & WARREN (1963). Ele demonstrou que a glomerulopatia da esquistossomose mansoni é multifatorial e envolveria pelo menos 2 mecanismos: 1) a formação de circulação colateral porto-sistêmica, decorrente da hipertensão porta, seria capaz, por si só, de produzir glomerulopatia por imune complexos, devido ao clareamento inadequado pelo fígado de imune complexos circulantes e de toxinas bacterianas, e 2) o depósito de imune complexos em que o antígeno circulante anódico é um dos componentes, possivelmente depois da saturação das células do sistema fagocítico mononuclear hepático, o que já tinha sido sugerido em 1975 (VAN MARCK). O mesmo grupo (VAN MARCK & Cols., 1977) já havia demonstrado a presença de depósitos imune nos glomérulos de camundongos normais submetidos à ligadura parcial da veia porta enfatizando assim, a importância da hipertensão porta na gênese da lesão renal esquistossomótica.

HOUBA (1979) fez uma ampla revisão sobre a nefropatia esquistossomótica experimental, concluindo que ainda existem questões sem esclarecimento, entre as quais: como as lesões se iniciariam e a natureza dos mecanismos responsáveis pela sua perpetuação.

2.3. Mecanismos Etiopatogênicos da Glomerulopatia Esquistossomótica.

Existem dois mecanismos básicos patogenéticos de agres

são glomerular (DIXON, 1968; BRITO, 1980; MANN & NEILSON, 1985) O 1º é baseado na produção pelo paciente de anticorpos capazes de reagir com os antígenos de sua própria membrana basal glomerular. O 2º mecanismo depende da produção pelo paciente de anticorpos capazes de reagir com antígenos não glomerulares, endógenos ou exógenos, na circulação, ou mesmo no glomérulo com a resultante formação de complexos circulantes antígeno-anticorpos, que são subsequentemente retidos nas paredes do filtro capilar glomerular. Qualquer um desses processos serve para concentrar uma reação antígeno-anticorpo no glomérulo, com ativação do sistema complemento e de substâncias quimiotáticas com atração de polimorfonucleares neutrófilos. Nas alças capilares glomerulares, tais neutrófilos liberam enzimas proteolíticas lisossomiais que vão alterar a permeabilidade da membrana basal, provocando uma desagregação química e, em consequência, aumento da porosidade, perdendo a membrana a sua seletividade, originando proteinúria, hematúria, cilindrúria, etc., (BRITO, 1980). Mais recentemente, trabalhos experimentais "in vitro" em rim isolado, mostraram que apenas a ativação do sistema complemento pelo anticorpo, na ausência de células, pode causar alteração na permeabilidade glomerular (BOYCE & HOLDSWORTH, 1986).

A lesão induzida pelo anticorpo anti-membrana basal glomerular e Complemento dispõe-se num arranjo uniforme, linear, ao longo da parte interna da membrana basal glomerular, facilmente detectável pela imunofluorescência. Por outro lado, complexos imunes mais complemento acumulam-se em depósitos discretos, irregulares, tipo "lumpy" ou granulares, em posição subepitelial. Em qualquer das formas da doença pode haver depósitos de material eletrôn denso contendo adicionalmente imunoglobulinas e complemento, fibrinogênio e outras proteínas plasmáticas dentro dos lumens capilares, sob o endotélio e no mesângio.

Com estes dois tipos básicos de resposta do nefron ao agregado imune, distinguimos dois grupos imunopatológicos de glomerulonefrite: a) glomerulonefrites por complexo imune e b) glomerulonefrites por anticorpo anti-membrana basal glomerular. Cerca de 70 a 80% das glomerulonefrites no homem são por complexo imune e tem nas doenças infecciosas, a maior fonte de material antigênico e portanto, etiologias para glomerulonefrites (BRITO, 1980).

Na esquistossomose, há evidências já bem estabelecidas de que a glomerulopatia tenha origem imunológica. O S.mansoni tem uma grande complexidade antigênica, com pelo menos 60 componentes antigênicos (NOZAIS, 1982; BOUT & CARLIER, 1982; SALAMA & Cols., 1984) de origem somática ou metabólica. Tal complexidade é aumentada pela aquisição de antígenos do hospedeiro, o que contribui para diminuir a imunogenicidade do parasita. Material antigênico tem sido extraído do verme adulto, cercária, esquistossomulo e do ovo, alguns deles já tendo sido documentados tanto em soro como na urina de seres humanos e animais infectados pelo S.mansoni (BERGGREN & WELLER, 1967; GOLD & Cols., 1969; LICHTENBERG & Cols., 1974; NASH & Cols., 1974; CARLIER & Cols., 1975; BOUT & CARLIER, 1982).

Dentre esta grande variedade de antígenos, assume particular interêsse o antígeno polissacáride que está provavelmente relacionado à etiologia da glomerulopatia esquistossomótica. Tal antígeno foi descrito pela 1ª vez por BERGGREN & WELLER (1967) no soro e urina de hamsters e camundongos infectados pelo S.mansoni, aparecendo na imunoelctroforese como uma linha anódica específica e o seu aparecimento foi correlacionado com o número de vermes infectantes e com a duração da infecção. Posteriormente, GOLD & Cols. (1969) demonstraram, através de imunodifusão, a presença de antígenos esquistossomóticos específicos no soro e urina de hamsters infectados, e que sugeriram tratar-se de um polissacáride. NASH (1974) e LICHTENBERG & Cols. (1974) demonstraram através imunofluorescência, que este

material antigênico estava localizado em vários níveis do tubo digestivo do verme, aspecto este posteriormente confirmado por ANDRADE & SADIGURSKY (1978). NASH & Cols. (1974) caracterizaram minuciosamente este material antigênico e demonstraram que este antígeno está presente em vermes de S.mansoni, S.japonicum e S.hematobium, a sua natureza polissacáride foi confirmada, passando a ser referido na literatura como antígeno de Nash, antígeno circulante anódico, etc..

Objetivando estudar a cinética do antígeno circulante anódico (ACA) e dos antígenos ovulares solúveis (AOS) no fígado, baço e rins de camundongos infectados com S.mansoni, EL-DOSOKY & Cols. (1984) mostraram pela imunofluorescência que o ACA foi encontrado em células de Kupffer a partir de 01 semana de infecção, no baço entre 2-3 semanas pós infecção e a partir de 3 semanas nos glomérulos renais, sendo a reação glomerular fortemente positiva a partir de 12 semanas. Não foi demonstrado antígeno ovular solúvel nos rins.

O mesmo grupo de pesquisadores (VAN MARCK & Cols.1980) já havia feito uma análise sequenciada da presença do antígeno circulante anódico no fígado e rins de camundongos com infecção unissexuada de S.mansoni, através imunofluorescência. Notaram que nos depósitos glomerulares, ACA esteve presente a partir de 12 semanas e chamaram atenção para o fato que a glomerulopatia está provavelmente relacionada ao impedimento do "clearance" não somente de antígenos solúveis esquistossomóticos, mas para qualquer tipo de complexo imune produzido nos ramos tributários portais intestinais.

Outros materiais antigênicos são conhecidos, entre os quais o antígeno M, descrito por CARLIER & Cols. (1975; 1978) e que resulta da atividade metabólica do esquistossoma, sendo produzido no sangue pelo verme adulto e excretado na urina, sendo também, demonstrado no leite materno de pacientes infectadas com S.mansoni (SANTORO & Cols., 1977). Até o momento não foi relacionado com a etiologia da glomerulopatia.

DEELDER & Cols. (1976) demonstraram em hamsters infectados pelo S.mansoni a presença de dois antígenos circulantes, polissacárides. Um deles correspondia ao descrito por NASH & Cols. (1974). O outro era catódico, polissacáride de baixo peso molecular. Tal antígeno está provavelmente relacionado ao antígeno M de CARLIER & Cols. (1975) e o seu papel na patogênese da lesão glomerular é difícil de se estabelecer, apesar de CARLIER & Cols. (1980) terem detectado no soro de hamsters, complexos antígeno M-anticorpo anti-M e também terem demonstrado a presença de antígeno M nos rins de hamsters infectado com S.mansoni. Outros estudos são necessários para obter-se evidência direta do papel desses complexos imune circulantes específicos do antígeno M na patologia da nefropatia esquistossomótica.

Anticorpos contra grupos antigênicos e complexos imune circulantes também tem sido detectados no soro de seres humanos e de animais portadores desta parasitose (BOUT & Cols., 1977; SMITH & Cols., 1977; SANTORO & Cols., 1978; 1980; BRITO & Cols., 1979; DIGEON & Cols., 1979; CARVALHO & Cols., 1983). Imunoglobulinas G,M,A e E, complemento, material antigênico proveniente de parasitos e anticorpos específicos contra grupos antigênicos do verme adulto foram documentados em glomérulos de animais de experimentação e de seres humanos infectados pelo S.mansoni (BRITO & Cols., 1969; 1970; SILVA & Cols., 1970; HILLYER & LEWERT, 1974; HOUBA & Cols., 1974; NATALI & CIOLI, 1974; 1976; FALCÃO & GOULD, 1975; HOSHINO-SHIMIZU & Cols., 1975; 1976; MORLEARTY & BRITO, 1977; LOPES & Cols., 1981). Tais observações associadas ao padrão granular dos depósitos na imunofluorescência bem como a visualização de nódulos eletrônicos densos na ultra microscopia sugerem ser a lesão glomerular de origem imunológica, relacionada à formação "in situ" de complexos imunes (HOUBA & Cols., 1977), ou relacionada à deposição de complexos imunes circulantes.

Vemos pois, que na gênese da glomerulopatia esquistos-

somótica, tanto no homem como em modelos experimentais, são importantes os seguintes fatores: forma clínica da doença, intensidade e duração da infecção, além da existência de circulação colateral porto-sistêmica como decorrência do grau de envolvimento hepático. A nefropatia esquistossomótica é mais prevalente em pacientes com a forma hepatoesplênica da doença, com alta carga parasitária e curso crônico. Nestes pacientes, com fibrose hepática de Symmers, há obstrução dos ramos venosos portais intrahepáticos devido aos granulomas, levando a formação de circulação colateral porto-sistêmica em consequência da hipertensão porta estabelecida. Tal circulação colateral dificulta a retenção de complexos antigênicos pelas células de Kupffer, o que facilita o depósito deste material em capilares glomerulares, favorecendo a lesão renal através mecanismos imunológicos já mencionados.

Por outro lado, conforme vimos nos trabalhos de ANDRADE & Cols.(1971), BRITO (1973), QUEIROZ & Cols.(1975), MARTINELLI (1980), parece haver uma prevalência de glomerulonefrite membranoproliferativa e de esclerose glomerular focal nos pacientes portadores de hepatoesplenomegalia esquistossomótica, principalmente nos pacientes com evidências clínicas de lesão renal, havendo alguma discordância quando os pacientes são hepatoesplênicos mas assintomáticos no que se refere às manifestações clínicas da doença renal, MAGALHÃES FILHO & Cols. (1981). QUEIROZ & Cols. (1975), mostraram a expressiva prevalência de glomerulonefrite membranoproliferativa e de esclerose glomerular focal em pacientes com síndrome nefrótica, em Salvador-Bahia, e mais ainda, que de 20 pacientes portadores de glomerulonefrite membranoproliferativa, 14 tinham HEME, dados estes bastante diferentes do que ocorre nos Estados Unidos e na Europa (KARK & Cols., 1958; PEARL & Cols., 1963; CAMERON, 1970; SEYMOUR & Cols., 1971).

Nosso trabalho tem por objetivo fazer um estudo histopatológico das glomerulonefrites que incidem em pacientes por-

tadores de HEME e comparar com um grupo contrôle da mesma área geográfica, formado por pacientes portadores de glomerulonefrite mas sem HEME, com o intuito de verificar os tipos histológicos mais prevalentes e avaliar o papel da infecção pelo S. mansoni no predomínio de algum (ns) tipo (s) peculiar (es) de glomerulonefrite. Tal estudo comparativo não foi feito ainda em nosso meio e tentará preencher as interrogações assinaladas

3. MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisados 36 casos de pacientes portadores de hepatoesplenomegalia esquistossomótica (HEME) associada com glomerulonefrite (Grupo I) e 36 casos de pacientes com diagnóstico de glomerulonefrite mas sem HEME (Grupo II), necropsiados no Hospital Professor Edgard Santos, da Universidade Federal da Bahia, num período de 25 anos. A priori, foram escolhidos os casos que apresentavam diagnóstico de glomerulonefrite nos relatórios de autópsias, tendo-se o cuidado de serem afastados do grupo I todos os casos que apresentassem outra doença sistêmica associada com glomerulopatia.

3.1. Estudo Clínico-Laboratorial

Todos os casos tiveram os seus prontuários clínicos analisados, coletando-se dados clínico-laboratoriais pertinentes tais como: idade, sexo, cor, procedência, profissão, manifestação renal clínica, tempo de evolução da doença renal, hipertensão arterial, exame sumário de urina, níveis sanguíneos de colesterol, albumina, uréia e creatinina.

Definiu-se como hipertensão arterial, níveis pressóricos superiores a 140/90mm Hg. A síndrome nefrótica foi analisada tomando-se por base níveis séricos de albumina inferiores a 3g% ao lado de exame sumário de urina apresentando proteinúria intensa, sendo também levado em consideração os níveis séricos de colesterol e a presença de edema, generalizado ou não. Não foi possível coletarmos o dado de proteinúria de 24 horas.

3.2. Estudo Histopatológico

Os relatórios de necrópsias dos casos estudados foram analisados. No grupo I foram conferidos os critérios para o diagnóstico anátomo-patológico de HEME, anotando-se o aspecto histológico do fígado, pêsso de fígado e baço, evidências de hipertensão porta além da presença ou não de cor-pulmonale.

O tecido renal dos casos analisados havia sido fixado em formol a 10% ou líquido de Bouin e emblocados em parafina histológica. Tais blocos de rim foram separados, submetidos à microtomia, sendo feitas novas lâminas histológicas de 2 μ de espessura. Os preparados histológicos foram corados pela Hematoxilina & Eosina (HE), Ácido periódico de Schiff (PAS), Ácido periódico prata-metanamina (PAS-M), método de coloração de tecido conjuntivo de Heidenhain (AZAN) (THOMPSON,1966) e pelo Tricrômico de Masson (OLIVEIRA,1981). Em cinco dos casos examinados, em virtude de não dispormos dos blocos renais parafinizados, as lâminas originais foram descoradas com solução de álcool-clorídrico a 1% e submetidas às técnicas de coloração já citadas.

As lâminas histológicas renais de ambos os grupos foram codificadas, e examinadas em microscópio óptico sem que o examinador soubesse a que grupo elas pertenciam.

As lesões glomerulares foram analisadas de acordo com a classificação de doenças renais da Organização Mundial de Saúde, concebida num simpósio entre nefrologistas e nefropatologistas de vários países e coordenado pelo Dr. JACOB CHURG (1982).

A análise semiquantitativa dos aspectos histopatológicos renais foi feita baseada nos critérios de PIRANI & Cols. (1964), o que permitiu boa correlação clínico-patológica. Em relação à glomerulonefrite mesangio-capilar, foi feita classificação em tipo I e II, baseada na localização dos depósitos granulares azocarmin positivos, vistos com a coloração de Heidenhain (AZAN) e também no aspecto da membrana basal glomerular pela coloração do PAS, PAS-M e também pela Hematoxilina

& Eosina - HE - (JONES, 1977; LAMB & Cols., 1977; DONADIO & Cols., 1979). Considerou-se ainda, em todos os casos, a presença de crescentes celulares, de glomérulos esclerosados, lesões tubulares, intensidade de fibrose, infiltrado inflamatório intersticial e alterações vasculares.

3.3. Análise Estatística

Os números obtidos referentes à distribuição dos tipos histológicos de glomerulonefrite, nos dois grupos estudados, foram comparados pelo teste de Qui-Quadrado, considerando-se o nível de significância de $p < 0,05$ (COLTON, 1974). A representação dos dados referentes à idade e duração da doença foi feita através a técnica gráfica de "Tukey-box" (CLEVELAND & MCGILL, 1985).

4.RESULTADOS

4.1.Estudo Clínico-Laboratorial

4.1.1.Grupo I

Este grupo constou de 36 pacientes portadores da forma hepatoesplênica da esquistossomose, 23 do sexo masculino e 13 do sexo feminino, com a idade variando de 13 a 79 anos (Gráfico 1). Destes 36 pacientes, 19 eram pardos, 14 brancos e apenas 3 eram pretos. A duração da doença variou de 03 a 312 meses (Gráfico 2). Nos 31 casos em que foi realizado o exame sumário de urina, 30 (83,3%) exibiam alterações em graus variados de proteinúria, cilindrúria e hematúria, e, em apenas 01 (2,8%) foi normal. Síndrome nefrótica esteve presente em 24 pacientes (66,7%) com 30 (83,3%) apresentando edema, generalizado ou não, e 26 (72,2%) exibindo níveis séricos de albumina inferiores ou iguais a 3g/dl. Os níveis sanguíneos de colesterol estiveram acima de 250mg/dl em 05 casos (13,9%) e normais em 14 pacientes (38,9%). A hipertensão arterial esteve presente em 15 (41,7%) dos 36 pacientes (Tabela 1). As dosagens séricas de uréia e creatinina estiveram acima dos níveis normais em 28 (77,8%) e 23 (63,9%) pacientes, respectivamente. O nível sérico das globulinas esteve igual ou acima de 3g/dl em 19 oportunidades (52,8%).

4.1.2.Grupo II

Fizeram parte deste grupo 36 pacientes, 21 do sexo masculino e 15 do sexo feminino, com a idade variando de 2 a 64 anos (Gráfico 1). Dos 36 casos estudados, 17 eram pardos, 12 pretos e apenas 7 brancos. A duração da doença renal variou de 02 a 252 meses (Gráfico 2). Em 31 casos nos quais foram realizados exames sumário de urina, todos (86,1%) apresentavam

GRÁFICO 1

Comparação da distribuição das idades dos pacientes do Grupos I e II através da técnica gráfica de "TUKEY-BOX".

BARRA HORIZONTAL - Mediana das idades.

RETÂNGULO SUPERIOR - Percentil 75% das idades.

RETÂNGULO INFERIOR - Percentil 25% das idades.

MAX. - Valor máximo das idades.

MIN. - Valor mínimo das idades.

GRAFICO 1

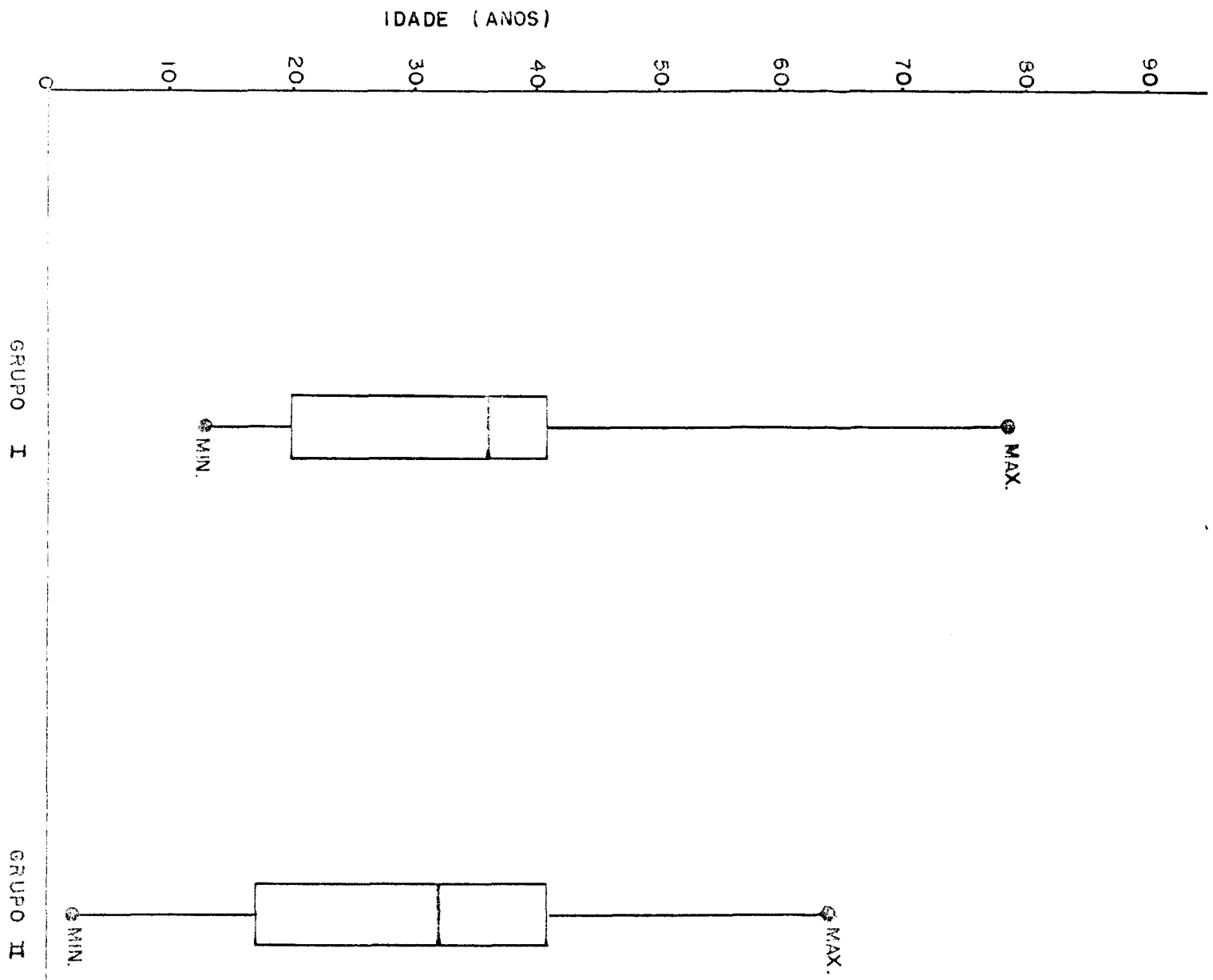


GRÁFICO 2

Comparação do tempo de evolução da doença nos Grupos I e II através da técnica gráfica de "TUKEY-BOX".

BARRA HORIZONTAL - Mediana do tempo de duração da doença.

RETÂNGULO SUPERIOR - Percentil 75% do tempo de duração da doença.

RETÂNGULO INFERIOR - Percentil 25% do tempo de duração da doença.

MAX. - Valor máximo do tempo de duração da doença.

MIN. - Valor mínimo do tempo de duração da doença.

GRAFICO 2

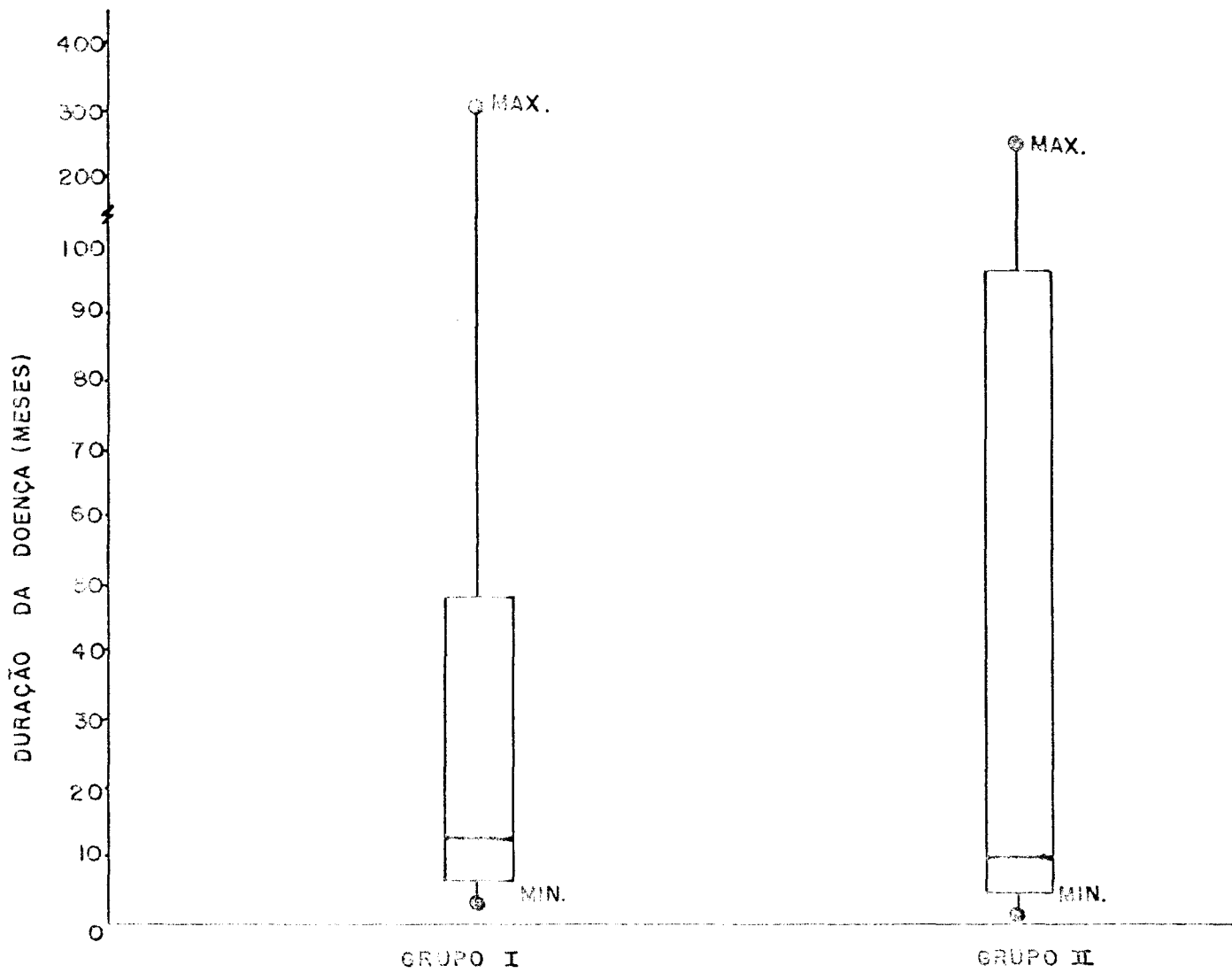


TABELA 1

GLOMERULONEFRITE EM PACIENTES COM E SEM
HEPATOESPLENOMEGALIA ESQUISTOSSOMÓTICA.
APRESENTAÇÃO CLÍNICA.

DADOS CLÍNICOS	GRUPO I (GN/HEME)	GRUPO II (GN sem HEME)
SÍNDROME NEFRÓTICA	24 (66,7%)	18 (50,0%)
HIPERTENSÃO ARTERIAL	15 (41,7%)	28 (77,8%)

GN= Glomerulonefrite

HEME= Hepatoesplenomegalia esquistossomótica

graus variáveis de proteinúria, cilindrúria e hematúria. Síndrome nefrótica esteve presente em 18 oportunidades (50%) (Tabela 1), com 32 casos (88,9%) exibindo edema, generalizado ou não, e 18 apresentando níveis séricos de albumina inferiores ou iguais a 3g/dl (49,9%). A dosagem do colesterol sérico esteve acima de 250mg/dl em 12 pacientes (33,3%) e normal em 11 oportunidades (30,6%). As dosagens séricas de uréia e creatinina estiveram acima dos limites normais em 35 (97,2%) e 31 pacientes (86,1%), respectivamente. Os níveis séricos das globulinas estiveram iguais ou acima de 3g/dl em 05 casos (13,9%).

4.2. Estudo Histopatológico

Nos 72 casos examinados às cegas, à microscopia óptica, foram diagnosticados os seguintes tipos de glomerulonefrite, de acordo com a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS, 1982).

- 4.2.1. Glomerulonefrite mesangiocapilar - 19 casos;
 - 4.2.2. Glomerulonefrite proliferativa mesangial - 14 casos;
 - 4.2.3. Glomerulonefrite proliferativa endocapilar - 12 casos;
 - 4.2.4. Esclerose glomerular focal - 10 casos;
 - 4.2.5. Glomerulonefrite esclerosante - 07 casos;
 - 4.2.6. Glomerulonefrite proliferativa extracapilar (crescêntica) - 03 casos;
 - 4.2.7. Glomerulonefrite proliferativa focal segmentar - 03 casos, e
 - 4.2.8. Estágio final de doença renal - 05 casos.
 - 4.2.9. Lesões extraglomerulares.
- 4.2.1. Glomerulonefrite mesangiocapilar:

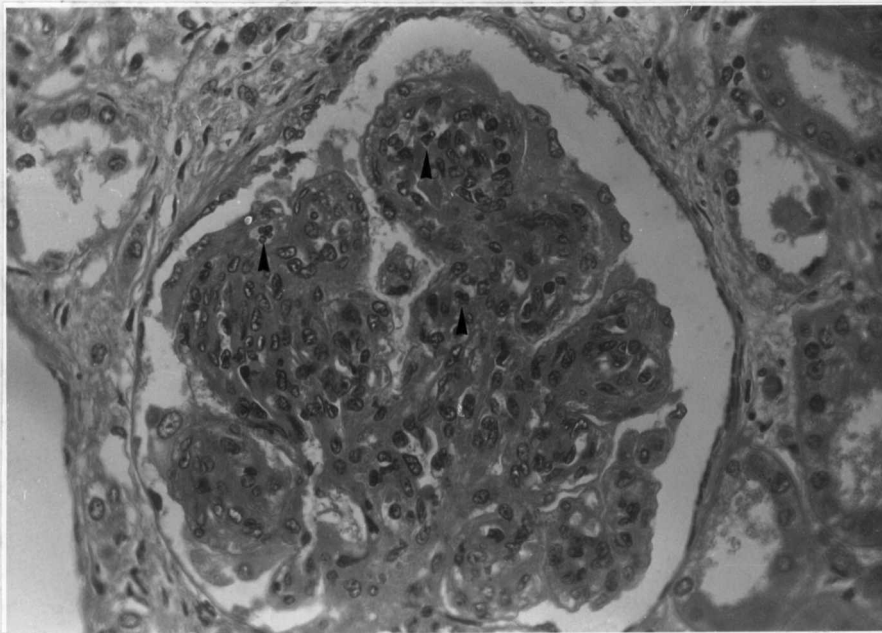


Figura 1 - Glomerulonefrite mesangiocapilar. Observar aspecto lobular característico das alças glomerulares ao lado de hiperplasia endotelial e aumento de células e de matriz mesangiais. Notar neutrófilos nas luzes capilares (cabeças de setas). H&E, 400 X.

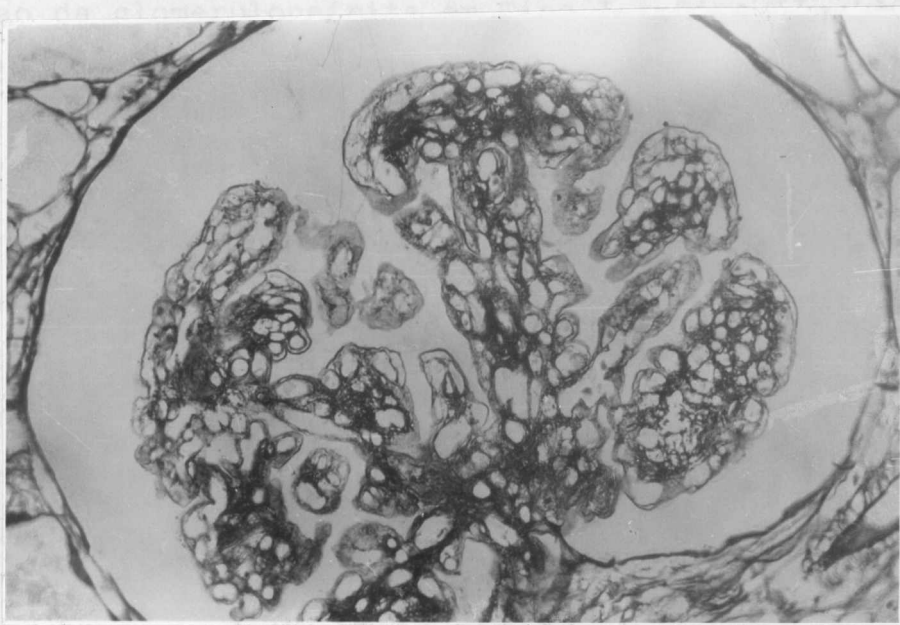


Figura 2 - Glomerulonefrite mesangiocapilar. Glomérulo com proeminente duplicação da membrana basal das alças capilares e aspecto lobular característico. PAS-M, 400 X.

Foi caracterizada histologicamente pela presença de glomérulos exibindo proliferação em grau variado de células endoteliais e mesangiais com hiperplasia de matriz mesangial (Fig.1). Não raramente, foi observado proliferação de células epiteliais formando crescentes celulares ou fibrocelulares. A membrana basal glomerular frequentemente exibia duplicação, vista pelo lado interno da alça capilar e bem individualizada através a coloração do PAS-M (Fig.2). Várias vezes surpreendeu-se uma arrumação lobular das células glomerulares e do eixo mesangial, de modo peculiar a este tipo de glomerulonefrite (Figs. 1 e 2). Neutrófilos foram vistos permeando as luzes das alças capilares e avaliados em grau discreto a moderado (Fig.1, cabeças de setas). Raras vezes podia-se observar aderência das alças capilares à cápsula de Bowman e também glomérulos difusamente esclerosados. A presença de depósitos foi estudada através a coloração para tecido conjuntivo de Heidenhain (AZAN) e também pelo tricrômico de Masson, e permitiu a subclassificação da glomerulonefrite em Tipo I e Tipo II (JONES, 1977; LAMB & Cols., 1977; DONADIO & Cols., 1979). Em 15 oportunidades tais depósitos foram vistos em posição subendotelial e, algumas vezes, no mesângio, caracterizando o tipo I (Fig.3, cabeças de setas). Em 02 casos os depósitos foram caracterizados como intramembranosos e também subendoteliais e mesangiais sendo também vistos ao nível da cápsula de Bowman, túbulos e paredes de vasos sanguíneos, identificando o tipo II (Fig.4, cabeças de setas). Duas vezes não foi possível caracterizar os depósitos devido ao avançado grau de fibrose glomerular.

4.2.2. Glomerulonefrite proliferativa mesangial;

Foi caracterizada por glomérulos exibindo proliferação exclusiva de células mesangiais em grau discreto a moderado, algumas vezes esboçando um arranjo lobular, notando-se concomi-

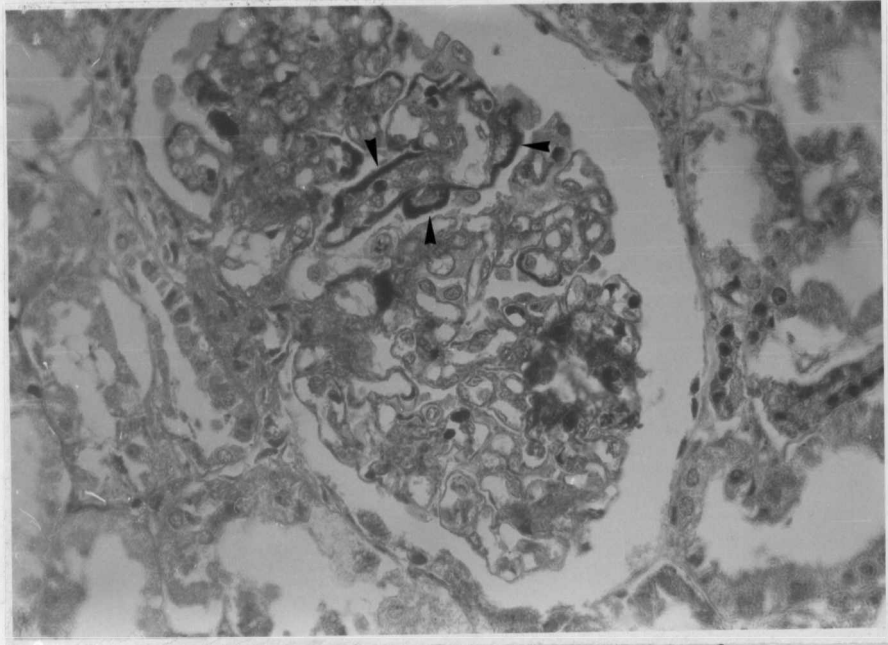


Figura 3 - Glomerulonefrite mesangiocapilar, tipo I. Detalhe de glomérulo mostrando depósitos azocarmin positivos, subendoteliais (cabeças de setas). AZAN, 400 X.

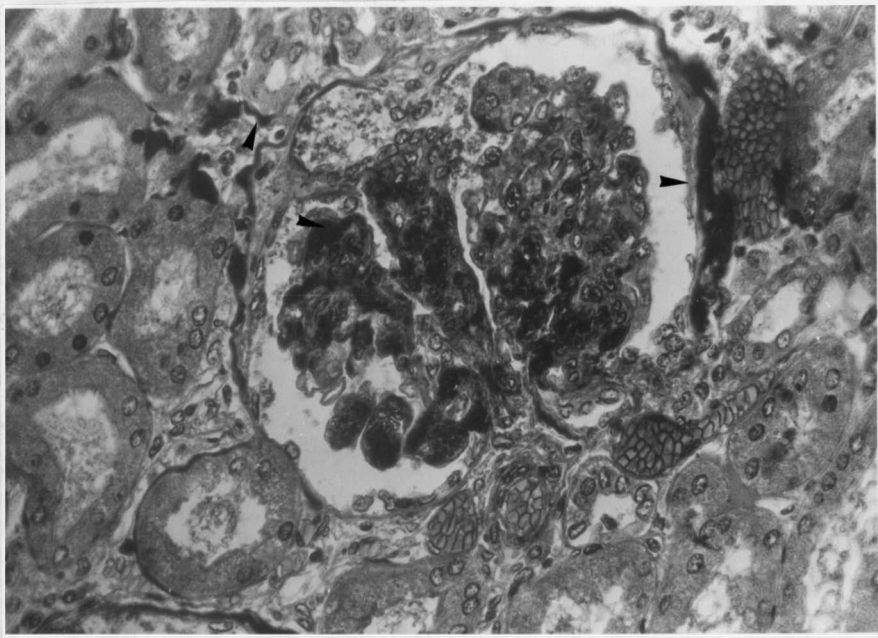


Figura 4 - Glomerulonefrite mesangiocapilar, tipo II. Observar glomérulo com depósitos intramembranosos azocarmin positivos nas alças capilares, cápsula de Bowman e na membrana basal tubular (cabeças de setas). AZAN, 400 X.

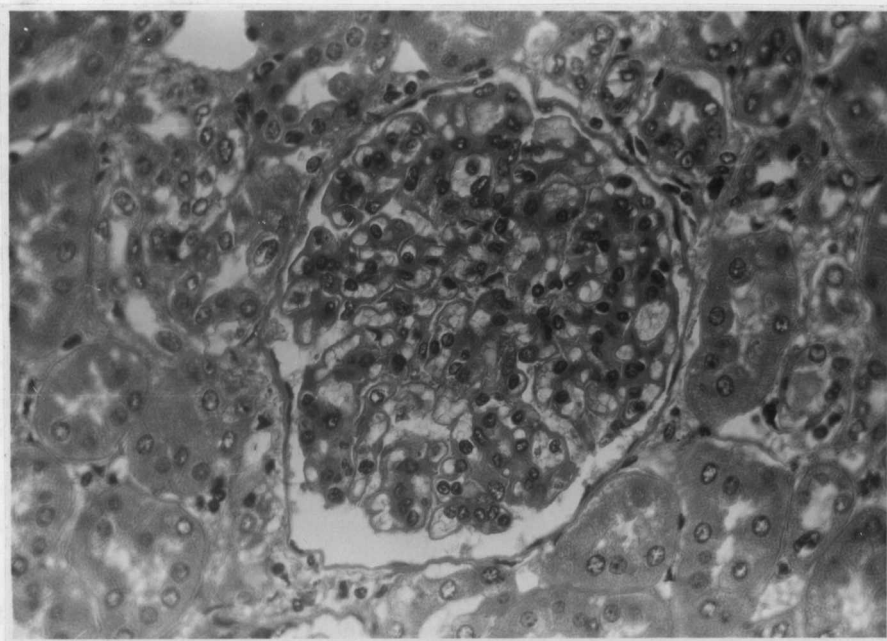


Figura 5 - Glomerulonefrite proliferativa mesangial, generalizada, difusa. Notar glomérulo com proliferação de células mesangiais e espessamento da matriz mesangial. H&E, 400 X.

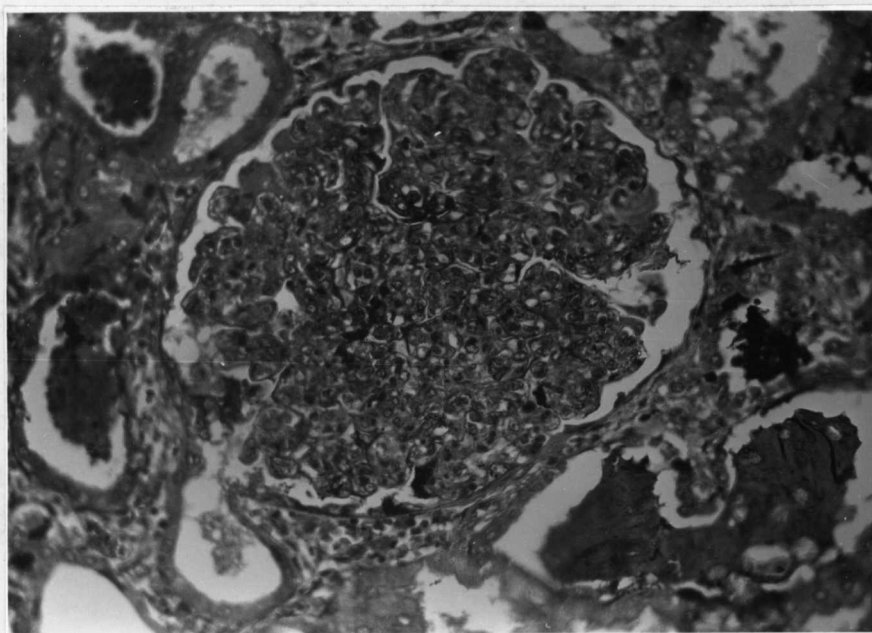


Figura 6 - Glomerulonefrite proliferativa, endocapilar, generalizada, difusa. Detalhe das alças capilares glomerulares com luzes preenchidas pela proliferação e tumefação de células endoteliais ao lado de congestão capilar. H&E, 400 X.

tantemente, hiperplasia da matriz mesangial (Fig.5). As alças capilares glomerulares eram permeáveis, algumas delas apresentando focos de espessamento, e, eventualmente, áreas isoladas de duplicação da membrana basal. Dois casos mostravam crescentes celulares e fibrocelulares. Três casos exibiam aderências focais das alças capilares à cápsula de Bowman. Dois casos apresentavam esclerose segmentar e 10 tinham esclerose difusa, glomerulares, avaliadas em grau moderado a discreto. Depósitos foram vistos em posição mesangial, e, menos frequentemente, subendotelial.

4.2.3. Glomerulonefrite proliferativa endocapilar:

Foi caracterizada pela presença de glomérulos exibindo alças capilares com seus lumens obstruídos, devido à proliferação intensa de células endoteliais que se apresentavam tumefeitas, ao lado de proliferação de células mesangiais e de hiperplasia da matriz mesangial, em grau moderado (Fig.6). Em dois casos foram vistos crescentes formados por células epiteliais. Frequentemente havia congestão capilar com permeação luminal de neutrófilos. A membrana basal glomerular, em alguns casos, exibia focos de espessamento discreto. Foram vistos depósitos em posição mesangial e subendotelial. Alguns casos apresentavam esclerose difusa dos glomérulos, em grau intenso a moderado, enquanto que alguns poucos exibiam esclerose segmentar glomerular. Três glomérulos mostravam aderências capsulares.

4.2.4. Esclerose glomerular focal:

Foi caracterizada por glomérulos apresentando áreas segmentares de colapso caracterizadas por fusão de alças capilares e hiperplasia de matriz e de células mesangiais, em grau

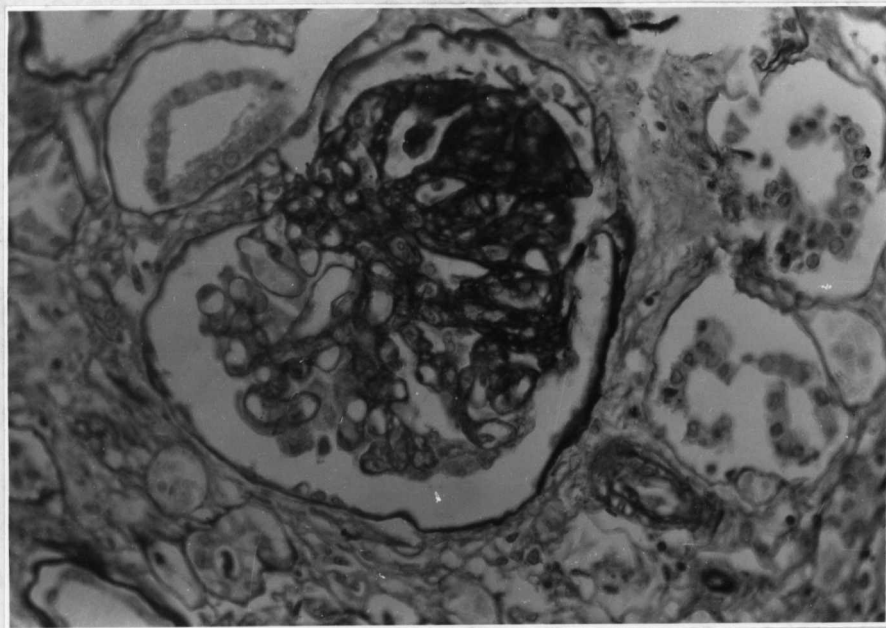


Figura 7 - Esclerose glomerular focal. Observar envolvimento por colapso e fibrose de metade do glomérulo, estando a outra parte com aspecto normal. H&E, 400 X.

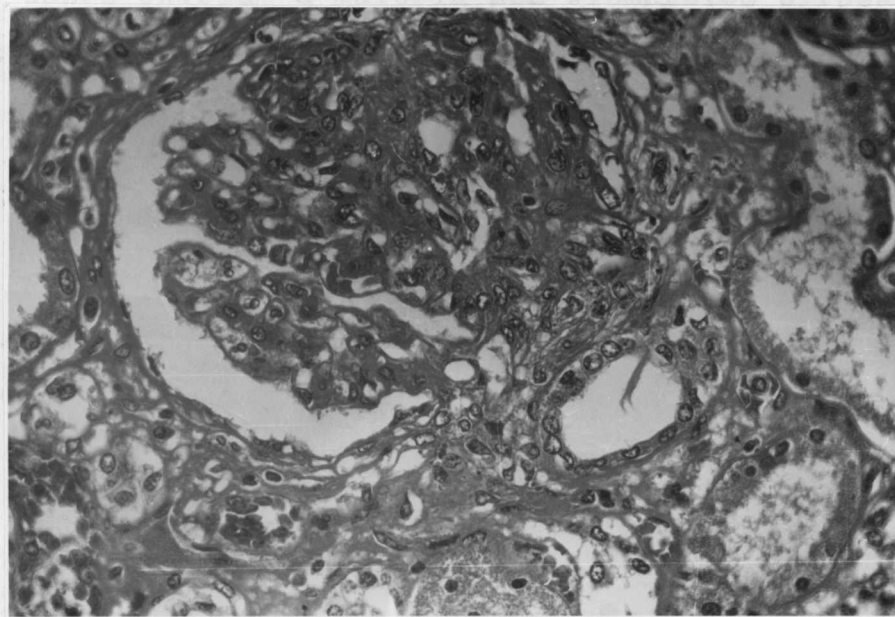


Figura 8 - Esclerose glomerular focal. Observar colapso e espessamento fibroso das alças capilares e do mesangio, na metade superior glomerular, ao lado de aderências à cápsula de Bowman, contrastando com o aspecto normal da metade inferior do glomérulo. H&E, 400 X.

moderado a intenso. Frequentemente, observamos glomérulos com parte de suas alças capilares colapsadas e a outra parte de as pecto normal (Figs. 7 e 8). Característica peculiar foi o acha do frequente de aderências das alças capilares à cápsula de Bowman (Fig. 8). A proliferação de células esteve presente em grau discreto, em alguns casos. Em 4 casos houve proliferação de células epiteliais com formação de crescentes celulares e fibrocelulares, e áreas onde as alças capilares exibiam focos de discreto espessamento da membrana basal; eventualmente, e de modo focal, houve desdobramento ao nível da membrana basal. Os depósitos AZAN positivos foram vistos tanto no mesângio como em posição subendotelial. Frequentemente existiam glomérulos di fusamente esclerosados.

4.2.5. Glomerulonefrite esclerosante:

Tais casos exibiam a maioria dos glomérulos difusamente esclerosados, impedindo uma melhor avaliação. Nos poucos glomérulos ainda passíveis de avaliação, notava-se proliferação de células endoteliais, mesangiais, e da matriz mesangial, ao lado de alguns crescentes, aderências à cápsula de Bowman e depósitos mesangiais, subendoteliais e subepiteliais (Fig.9). Tais aspectos sugeriram uma possível glomerulonefrite proliferativa como causa básica para as intensas alterações observadas.

4.2.6. Glomerulonefrite proliferativa extracapilar (crescêntica):

Apresentava glomérulos exibindo esclerose difusa, intensa, e outros exibindo proliferação de células mesangiais e endoteliais com frequente proliferação de células epiteliais ,

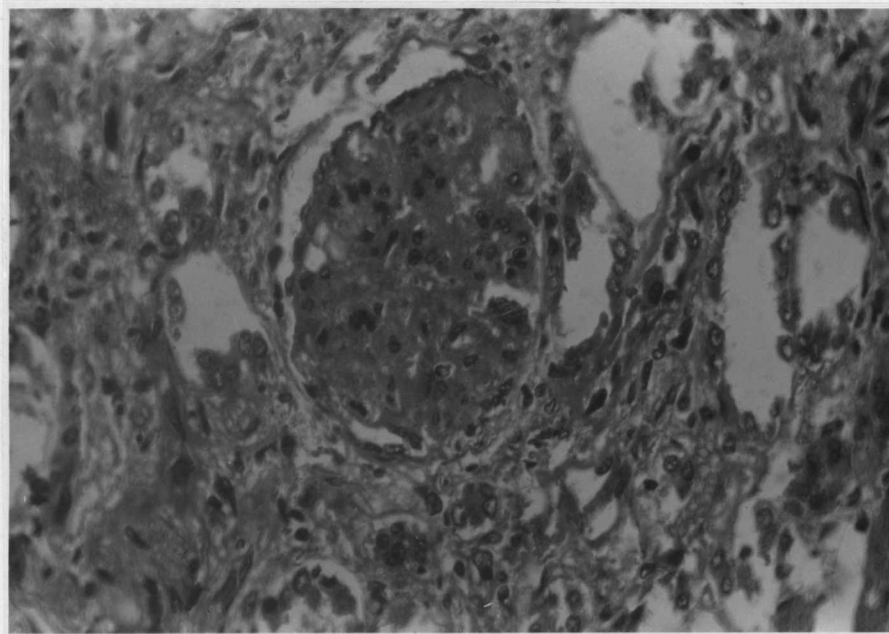


Figura 9 - Glomerulonefrite esclerosante. Notar esclerose glomerular com áreas de proliferação celular, ao lado de atrofia tubular e fibrose intersticial. H&E, 400 X.

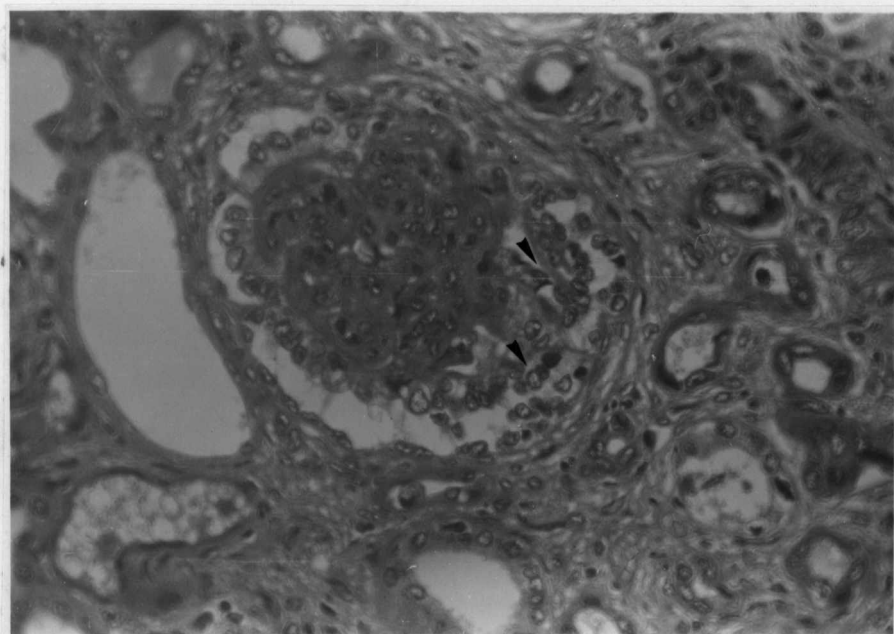


Figura 10- Glomerulonefrite proliferativa extracapilar (crescêntica). Notar glomérulo com hiperplasia de células mesangio-endoteliais, áreas de hialinização e presença de crescente celular (cabeças de setas). H&E, 400 X.

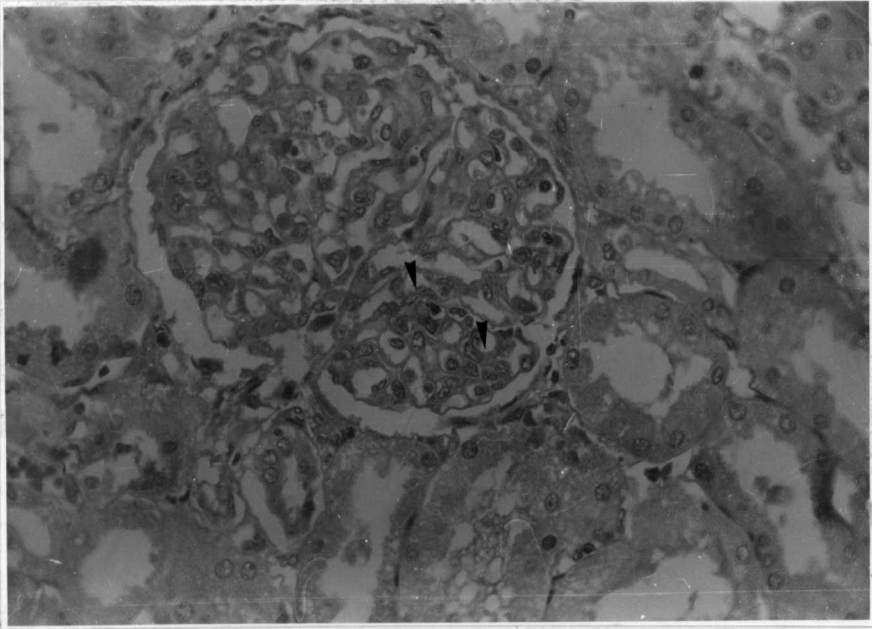


Figura 11- Glomerulonefrite proliferativa focal, segmentar. Observar glomérulo com alguns lóbulos exibindo proliferação de células endoteliais e mesangiais (cabeças de setas). H&E, 400 X.

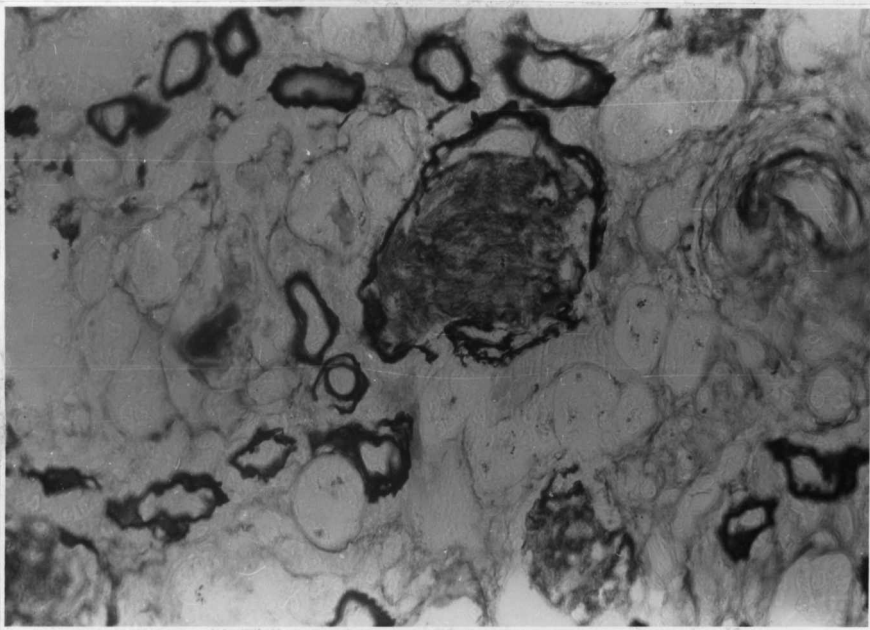


Figura 12- Estágio final de doença renal. Presença de glomérulos fibrosados, atrofia tubular com espessamento da membrana basal e fibrose intersticial. PAS-M, 400 X.

formando crescentes celulares e fibrocelulares, ao lado de hiperplasia de matriz mesangial (Fig. 10). As alças capilares exibiam luzes parcialmente obliteradas pela proliferação e tumefação de células endoteliais, notando-se membrana basal capilar com áreas irregulares de espessamento. Foram vistos ainda, vários focos de aderência das alças capilares à cápsula de Bowman. Foram observados depósitos AZAN positivos em posição subendotelial e subepitelial.

4.2.7. Glomerulonefrite proliferativa focal segmentar:

Foi caracterizada por glomérulos exibindo hiperplasia focal e segmentar de células endoteliais e mesangiais, em grau discreto, ao lado de discreto aumento de matriz mesangial (Fig. 11). Ocasionalmente havia espessamento focal da membrana basal de raras alças capilares, além de focos de aderências à cápsula de Bowman, com presença de alguns glomérulos totalmente esclerosados. Vários glomérulos apresentavam-se de aspecto normal.

4.2.8. Estágio final de doença renal:

Neste grupo, os glomérulos apresentavam-se totalmente esclerosados, impedindo qualquer análise e reconhecimento do tipo histológico de glomerulopatia (Fig. 12).

4.2.9. Lesões extra-glomerulares:

Neste trabalho, nos detivemos na análise histopatológica glomerular, em ambos os grupos. Contudo, estudamos também as alterações tubulares, intersticiais e vasculares. Tais alterações foram semelhantes, tanto no grupo I como no grupo II, e

serão descritas sumariamente, em conjunto.

De modo geral, os túbulos renais mostravam graus variados de atrofia e de dilatação luminal, notando-se cilindros hialinos, céreos e granulosos, muitas vezes com aspecto de "tire oidização". Algumas vezes, havia degeneração vacuolar do epitélio tubular, e espessamento da membrana basal.

O interstício exibia fibrose que variou de moderada a intensa, ao lado de denso infiltrado inflamatório mononuclear, multifocal e ocasionais pontos de calcificação.

As lesões vasculares foram bastante exuberantes e apresentavam aspectos histológicos de nefrosclerose arteriolar benigna e de nefrosclerose arteriolar maligna. Em poucos casos, as lesões vasculares eram pouco representativas.

Procedemos então a decodificação das lâminas examinadas e constatamos a seguinte distribuição dos tipos histológicos de glomerulonefrite em relação ao grupo I (pacientes portadores de glomerulonefrite com a associação da fibrose hepática de Symmers) e ao grupo II (pacientes portadores de glomerulonefrite sem tal associação), cujos resultados estão expressos na tabela 2. Com relação à subclassificação da glomerulonefrite mesangiocapilar em função da posição dos depósitos AZAN positivos vistos pela coloração de Heidenhain, em tipos I e II, tivemos a seguinte distribuição: tabela 3.

4.3. Análise Estatística

Foi feita análise estatística através o teste de qui-quadrado, a um nível de significância de $p < 0,05$, que não mostrou diferença significativa entre o número de casos com glomerulonefrite mesangiocapilar presente nos grupos I e II, o mesmo acontecendo para a glomerulonefrite proliferativa mesangial. A presença de glomerulonefrite proliferativa endocapilar foi maior no grupo II do que no grupo I, e esta diferença foi

TABELA 2

DISTRIBUIÇÃO DOS TIPOS HISTOLÓGICOS DE GLOMERULONEFRITE EM
 PACIENTES COM E SEM HEPATOSPLENOMEGALIA ESQUISTOSSOMÓTICA.

TIPO HISTOLÓGICO	GRUPO I (GN/HEME)	GRUPO II (GN sem HEME)	TOTAL
Glomerulonefrite mesangiocapilar	12 (33,2%)	07 (19,4%)	19 (26,4%)
Glomerulonefrite proliferativa mesangial	09 (25%)	05 (13,9%)	14 (19,4%)
Glomerulonefrite proliferativa endocapilar	02 (5,6%)	10 (27,8%)	12 (16,7%)
Esclerose glomerular focal	06 (16,7%)	03 (8,3%)	09 (12,5%)
Glomerulonefrite esclerosante	03 (8,3%)	04 (11,1%)	07 (9,7%)
Glomerulonefrite proliferativa extra capilar	02 (3,6%)	01 (2,8%)	03 (4,2%)
Glomerulonefrite proliferativa focal segmentar	01 (2,8%)	02 (5,6%)	03 (4,2%)
Estagio final de doença renal	01 (2,8%)	04 (11,1%)	05 (6,9%)
TOTAL	36 (100,0%)	36 (100,0%)	72 (100,0%)

GN= Glomerulonefrite

HEME= Hepatoesplenomegalia esquistossomótica

TABELA 3

SUBCLASSIFICAÇÃO DA GN MESANGIOCAPILAR
EM RELAÇÃO À POSIÇÃO DOS DEPÓSITOS.

GN MESANGIO- CAPILAR	GRUPO I (GN/HEME)	GRUPO II (GN sem HEME)	TOTAL
TIPO I	10	05	15
TIPO II	01	01	02
NÃO CLASSIFICADA	01	01	02
TOTAL	12	07	19

GN= Glomerulonefrite

HEME= Hepatoesplenomegalia esquistossomótica

estatisticamente significativa.

A comparação do número de casos de glomerulonefrite me sangiocapilar somado aos casos de glomerulonefrite proliferativa mesangial no grupo I e os mesmos dados do grupo II demonstrou que houve uma prevalência maior dos tipos morfológicos de glomerulonefrite agrupados acima nos pacientes portadores de HEME do que nos casos contrôles, e esta diferença foi estatisticamente significativa.

Os demais tipos de glomerulopatia, ou seja: esclerose glomerular focal, glomerulonefrite esclerosante, glomerulonefrite proliferativa extra-capilar, glomerulonefrite proliferativa focal segmentar e estágio final de doença renal não puderam ser submetidos ao teste estatístico de qui-quadrado devido ao pequeno número de casos (COLTON, 1974).

5. DISCUSSÃO

O presente trabalho constou da realização de um estudo histopatológico renal de 36 casos de pacientes portadores de hepatoesplenomegalia esquistossomótica (HEME) e glomerulonefrite, e de um grupo controle com 36 pacientes apresentando glomerulonefrite mas sem HEME. Os dados mostraram que os tipos morfológicos de glomerulonefrite mais frequentes nos pacientes com HEME foram: glomerulonefrite mesangio-capilar (33,2%), seguida de glomerulonefrite proliferativa mesangial (25%), esclerose glomerular focal (16,7%) e de glomerulonefrite esclerosante (8,3%). Por outro lado, os tipos histológicos de glomerulonefrite mais encontrados nos pacientes sem HEME foram: glomerulonefrite proliferativa endocapilar (27,8%), glomerulonefrite mesangio-capilar (19,4%), seguido de glomerulonefrite proliferativa mesangial (13,9%).

A análise pura e simples dos números absolutos destes tipos de glomerulopatias, nos dois grupos, poderia induzir a uma conclusão de que os tipos histológicos de glomerulonefrite citados nos pacientes com HEME são mais prevalentes nesta entidade do que no grupo controle. Todavia, quando aplicamos o teste estatístico de qui-quadrado, verificamos que estas diferenças na prevalência dos tipos de glomerulopatias estudados não são estatisticamente significantes a um nível de $p < 0,05$.

Os relatos da literatura sugerem que há uma prevalência maior de glomerulonefrite mesangio-capilar nos pacientes com HEME, vindo a seguir a esclerose glomerular focal. Esta peculiaridade foi verificada por ANDRADE & Cols. (1971) que encontraram glomerulonefrite lobular predominando nos pacientes com HEME e doença renal. Neste mesmo trabalho, os Autores descreveram pela primeira vez, um tipo característico de lesão glomerular muito semelhante ao que se conhece hoje como esclerose glomerular focal e que esteve presente em 36,3% dos pacientes

com H-ME. Posteriormente, BRITO (1973) fez um estudo histopatológico renal em pacientes portadores de esquistossomose hepatoesplênica, com e sem evidências clínicas de doença renal. No grupo sintomático êle encontrou 63% de glomerulonefrite membranoproliferativa e 30% de esclerose glomerular focal. Dando prosseguimento à caracterização clínico-patológica da lesão renal esquistossomótica, QUEIROZ & Cols. (1973) analisaram 15 pacientes portadores da associação HEME/síndrome nefrótica, encontrando 73% com glomerulonefrite membranoproliferativa e 20% apresentando esclerose glomerular focal. Mais recentemente MARTINELLI (1980) revisando 133 biópsias renais em pacientes esquistossomóticos do Serviço de Nefrologia do Hospital Universitário de Salvador-Bahia, verificou a presença de glomerulonefrite membranoproliferativa em 48% dos casos e esclerose glomeular focal em 23,6%. QUEIROZ & Cols. (1975) mostraram que a incidência de glomerulonefrite membranoproliferativa e de esclerose glomerular focal em pacientes com síndrome nefrótica em Salvador-Bahia foi de 61%, e a grande maioria destes pacientes com os tipos de glomerulonefrite observadas acima tinha HEME, revelando assim a expressiva associação entre as duas doenças. Segundo estes mesmos Autores, tal incidência de glomeulonefrite membranoproliferativa é bem diferente daquela que ocorre nos Estados Unidos e na Europa (KARK & Cols., 1958; PEARL & Cols., 1963; CAMERON, 1970; SEYMOUR & Cols., 1971), fato também assinalado por ROCHA (comunicação pessoal) quando comparou duas séries de glomerulopatias primárias, uma de Salvador-Bahia e outra da Alemanha. Segundo estes Autores, tal diferença poderia ser devida à influência de fatores regionais.

Contudo, estes trabalhos avaliam principalmente pacientes esquistossomóticos hepatoesplênicos, e nenhum deles fez um estudo comparativo com um grupo controle formado de pacientes da mesma região, com glomerulonefrite, mas sem associação com HEME, analisando a frequência dos tipos morfológicos.

O presente trabalho tenta preencher esta lacuna e os resultados, analisados estatisticamente, estão em desacordo com os relatos da literatura, e revelam que não há tipos específicos de glomerulonefrites associados com a hepatoesplenomegalia esquistossomótica, em Salvador-Bahia.

Todavia, uma análise mais detida dos tipos histológicos, em ambos os grupos, revela que, o conjunto de glomerulonefrite mesangio-capilar e glomerulonefrite proliferativa mesangial foi mais prevalente no grupo de pacientes com HEME do que no grupo controle, e esta diferença foi estatisticamente significativa a um $p < 0,05$. Estes dados mostram que houve um envolvimento predominante e peculiar do mesangio nos pacientes hepatoesplênicos, aspecto este que está de acordo com alguns relatos da literatura de que pode haver um comprometimento maior do mesangio quando o rim é envolvido no curso de algumas doenças infecciosas e parasitárias, como é visto na malária causada pelo *Plasmodium malariae* (DUNNILL, 1976). Neste tipo de malária, há uma incidência maior de glomerulonefrite mesangial, de curso crônico, onde predomina o espessamento da matriz mesangial e também da parede da membrana basal glomerular, ao lado de hiperplasia de células mesangiais. Por outro lado, embora não haja uma definição absoluta sobre a ocorrência de uma glomerulonefrite crônica bem caracterizada no calazar, vários relatos na literatura tem demonstrado a existência de hiperplasia mesangial com discutível hiper celularidade mesangial em pacientes portadores de leishmaniose visceral (ROCHA & ERITO, 1982), havendo inclusive alguns trabalhos experimentais (OLIVEIRA, 1984) demonstrando a presença de antígenos leishmanióticos nos glomérulos, além da identificação de complexos imune circulantes nestes pacientes (CARVALHO & Cols., 1983), reforçando ainda mais a sugestão de um comprometimento maior do mesângio no curso de doenças infecciosas e parasitárias.

A razão para este envolvimento peculiar do mesângio não está perfeitamente entendida. Sabese que pode estar na de

pendência do tamanho do complexo imune formado, uma vez que, trabalhos experimentais (CAMERON, 1982) já demonstraram alterações glomerulares mesangiais com maior incidência em animais nos quais os complexos imunes são maiores do que 500.000 daltons, enquanto que, em animais com depósitos nas paredes dos capilares glomerulares, os complexos foram menores. Assim, variações na histopatologia poderiam ser explicadas pelas variações no tamanho e na atividade biológica dos complexos circulantes e na maior ou menor avidéz pelos anticorpos que fazem parte dos complexos. Assim sendo, uma grande afinidade pelas imunoglobulinas formaria grandes complexos, localizando-se preferencialmente no mesangio enquanto que uma atração menor pelos anticorpos formaria complexos menores, ao nível da parede do capilar glomerular. Na esquistossomose, já se demonstrou que o antígeno polissacáride, que parece estar associado com a lesão renal, tem cerca de 100.000 daltons (NASH & Cols., 1974), e que é intensa e constantemente liberado do intestino do verme e regurgitado diretamente na corrente sanguínea. Na HEME, existe ainda, em consequência da hipertensão porta, o desvio do sangue porta-mesentérico ("habitat" dos vermes adultos) do filtro hepático, o que facilita o depósito deste material antigênico e/ou complexos imune circulantes nos glomérulos, gerando a glomerulonefrite (VAN MARCK & Cols., 1977; 1979). Além disso, parece existir uma maior produção de IgM específica anti-"Gut Associated Proteoglycan" (GASP) em pacientes infectados pelo Schistosoma mansoni, como demonstraram ANDRADE & SADIGURSKY (1978; 1980). Tais anticorpos reagindo contra o antígeno polissacáride aumentariam o peso molecular do complexo imune para no mínimo 1.000.000 daltons, o que favoreceria o depósito no mesangio levando à reatividade e proliferação de células e de matriz mesangiais. Contudo, deve-se ter em mente que qualquer tipo de proteína fixada ao complexo imune altera o seu peso e que cada proteína tem outras afinidades específicas, o que expande os possíveis sítios de reação, podendo ocorrer que, com-

plexos imune de baixo peso molecular adquiram ligações múltiplas com outras proteínas, aumentando o seu peso (NYDEGGER, 1985). Isto é importante pois, como sabemos, o glomérulo tem uma maneira limitada e estereotipada de responder às agressões, o que pode fazer com que agentes agressores múltiplos tenham uma mesma tradução histopatológica.

Um outro achado interessante em nosso material foi a ocorrência de glomerulonefrite proliferativa mesangial como a 2ª lesão glomerular mais prevalente no grupo de pacientes com HEME, representando 25% dos casos. Este tipo de glomerulonefrite foi descrita pela primeira vez em crianças por CHURG & Cols. (1970), e foi caracterizada por uma discreta e difusa proliferação de células mesangiais, moderada hiperplasia de matriz mesangial ao lado de capilares glomerulares com paredes normais. Este tipo de glomerulonefrite mesangial associada com depósitos glomerulares de imunoglobulinas M já foi relatado em pacientes com HEME, sem evidências clínicas de doença renal (MAGALHÃES FILHO & Cols., 1981) e parece estar de acordo com as observações de BHASIN & Cols. (1978) e de COHEN & Cols. (1977; 1978) que descreveram uma nefropatia mesangial relacionada a depósitos glomerulares de IgM. Estes Autores salientam que é importante diferenciá-la da doença de Berger que se caracteriza clinicamente por hematúria recorrente ou persistente, na ausência de proteinúria e cuja histologia revela uma glomerulonefrite proliferativa focal com algum aumento de células e de matriz mesangiais. Nestes casos de doença de Berger, a imunofluorescência revela depósitos mesangiais de IgA o que a distingue de glomerulonefrite proliferativa mesangial que parece estar mais intimamente relacionada com depósitos mesangiais de IgM. Tais relatos enfatizam ainda mais o envolvimento mesangial na esquistossomose hepatoesplênica associada com glomerulonefrite, particularmente relacionada com depósitos mesangiais de IgM, considerando-se que ANDRADE & SADIGURSKY (1978) mostraram que no soro de pacientes portadores de esquistossomose he-

patoesplênica somente a IgM foi capaz de reagir, pela imunofluorescência, contra o intestino do verme, de onde se origina o antígeno polissacáride aparentemente nefritogênico.

A esclerose glomerular focal, doença de etiologia e patogenia ainda não perfeitamente definidas, foi reconhecida como entidade clínico-patológica com os trabalhos de CHURG & Cols. (1970) e de HABIB (1973). Estes Autores caracterizaram-na como uma doença de caráter progressivo, com maior incidência em crianças, levando frequentemente à síndrome nefrótica, e cuja histologia revela colapso e fibrose segmentares de alças capilares de alguns glomérulos ao lado de frequentes aderências dos lóbulos à cápsula de Bowman, podendo existir proliferação discreta de células mesangiais, inclusive com formação de crescentes epiteliais.

A esclerose glomerular focal (EGF) foi a 3ª glomerulopatia mais frequente no grupo dos pacientes com HEME, representando 16,7% dos casos estudados, enquanto que no grupo controle, esteve presente em 8,3%. Do ponto de vista estatístico, tais dados não puderam ser analisados, em virtude do número de casos não permitir a aplicação do teste de qui-quadrado. O número absoluto de casos maior nos pacientes hepatoesplênicos está de acordo com os relatos da literatura (ANDRADE & Cols., 1971; BRITO, 1973; QUEIROZ & Cols., 1973; 1975; ROCHA & Cols., 1976; MARTINELLI, 1980). Os Autores evidenciaram que a glomerulonefrite membranoproliferativa juntamente com a esclerose glomerular focal são as lesões aparentemente mais frequentes e peculiares em pacientes com HEME e envolvimento renal concomitante. Nestes pacientes, as faixas etárias mais atingidas foram as 2ª e 3ª décadas, variando a idade de 16 a 50 anos. Distribuição semelhante foi vista nos pacientes do grupo controle. Este predomínio etário peculiar é diferente daquele que ocorre em outras séries de pacientes com EGF, independente de esquistossomose. Nestas, séries, o grupo das crianças é o mais comprometido, havendo intensas lesões túbulo-intersticiais (CHURG

& Cols., 1970; HABIB, 1973).

O envolvimento renal no curso da esquistossomose mansônica está limitado à sua forma hepatoesplênica. Nesta forma clínica, em consequência das lesões obstrutivas portais causadas pelos granulomas esquistossomóticos, ocorre hipertensão porta com o desenvolvimento de circulação colateral porto-sistêmica que, desviando o sangue de procedência intestinal do fígado, diminui a remoção dos antígenos esquistossomóticos e dos complexos imunes circulantes através das células de Kupffer, favorecendo o depósito deste material nos glomérulos renais, possibilitando a glomerulonefrite. Por outro lado, o comprometimento renal na esquistossomose hepatointestinal não parece ser importante e são raros os relatos da literatura, entre os quais os de LOPEZ (1964) que encontrou alterações representativas no exame sumário de urina em 3,8% dos pacientes com esquistossomose hepatointestinal, contrastando com 26,7% nos pacientes com HEME. Mais recentemente, BINA & Cols. (1985) encontraram proteinúria em apenas 4,6% dos pacientes com esquistossomose hepatointestinal, em duas áreas endêmicas na Bahia, contrastando com 24,7% dos pacientes portadores de HEME. As alterações urinárias na esquistossomose hépato-intestinal não parecem pois diferir daquelas que podem ser encontradas na população geral.

Em nosso trabalho, esquistossomose hepatointestinal esteve presente, aleatoriamente, em oito oportunidades, no grupo controle, representando 22,2% dos casos examinados. Nestes oito pacientes, foram diagnosticados as seguintes glomerulonefrites: glomerulonefrite mesangiocapilar (2 casos), esclerose glomerular focal (2 casos), glomerulonefrite proliferativa endocapilar (2 casos) e glomerulonefrite esclerosante (2 casos), não havendo, portanto, qualquer tipo morfológico peculiar. A ausência de hipertensão porta e de todas as suas consequências já mencionadas, bem como a baixa carga infectante seriam os motivos do não desenvolvimento de uma glomerulopatia específica na esquistossomose hepatointestinal. Há todavia necessidade de es

tudos mais amplos no sentido de se verificar a real prevalência de glomerulopatia na esquistossomose hepatointestinal.

O diagnóstico de estágio final de doença renal foi observado em 2,8% no grupo dos pacientes hepatoesplênicos e em 11,1% no grupo controle. Tais dados parecem demonstrar que a evolução das glomerulopatias no grupo controle é mais grave do que no grupo de pacientes com HEME, embora MARTINELLI (1985) estudando 21 pacientes portadores de glomerulonefrite membranoproliferativa associada com HEME e comparando com 19 pacientes com glomerulonefrite membranoproliferativa idiopática não encontrou diferenças significativas no que diz respeito ao seguimento clínico-laboratorial bem como na não influência do tratamento imunossupressor e parasiticida em ambos os grupos. Os nossos dados não puderam ser estatisticamente analisados em virtude do número reduzido dos casos em questão.

A presença de glomerulonefrite proliferativa endocapilar foi maior no grupo controle do que nos pacientes com HEME, e esta diferença foi estatisticamente significativa a um $p < 0,05$. Este tipo de glomerulonefrite é mais prevalente em pacientes portadores de infecções bacterianas (estreptococcias, estafilococcias) e também está associado a doenças sistêmicas como lúpus eritematoso disseminado, púrpura de Henoch-Schonlein, etc. No presente material, a glomerulonefrite proliferativa endocapilar esteve presente em apenas 5,6% dos pacientes com hepatoesplenomegalia esquistossomótica e não tem sido assinaladas outras referências sobre a sua presença em pacientes com HEME.

Os pacientes pertencentes ao grupo I apresentavam síndrome nefrótica como manifestação clínica em 66,7% dos casos contrastando com 50% no grupo controle. Hipercolesterolemia foi observada em 13,9% no grupo de pacientes hepatoesplênicos e em 33,3% nos casos controle. Normocolesterolemia esteve presente em 38,9% e 30,6% nos grupos I e II respectivamente. Hipertensão arterial foi vista em 41,7% dos pacientes do grupo I e em 77,8% dos pacientes do grupo controle. Estes dados estão de

acordo com os relatos de BRITO & Cols. (1970), QUEIROZ & Cols. (1973), ROCHA & Cols. (1976), e enfatizam o predomínio da síndrome nefrótica dentre as manifestações clínicas no grupo dos pacientes hepatoesplênicos, onde a normocolesterolemia alcançou mais de um terço dos casos estudados.

Em relação à etiopatogenia há indícios de que a lesão renal esquistossomótica tem origem imunológica, sendo causada por complexos imunes. Sustentam esta opinião as evidências de que antígenos esquistossomóticos polissacárides já terem sido detectados nas lesões glomerulares de pacientes com glomerulonefrite e esquistossomose, bem como anticorpos específicos (FALCÃO & GOULD, 1975; HOSHINO-SHIMIZU & Cols., 1975 ; 1976; MORIBARTY & BRITO, 1977). Complexos imunes também já foram detectados tanto na corrente sanguínea de seres humanos como nos glomérulos em animais experimentais (SANTORO & Cols., 1978; 1980 BRITO & Cols., 1979; CALVÃO-CASTRO & Cols., 1981; CARVALHO & Cols., 1983). Tais complexos imunes, preformados ou formados "in situ", nas paredes dos capilares glomerulares, fixam complemento e atraem polimorfonucleares neutrófilos que, ao nível do filtro glomerular, liberam enzimas lisossômicas, causando alterações na permeabilidade capilar glomerular com as consequências clínicas do quadro de glomerulonefrite (BRITO, 1980; MANN & NEILSON, 1985).

No decorrer deste trabalho, tivemos a oportunidade de realizar a pesquisa de antígeno esquistossomótico (antígeno cálcico circulante, ou GASP - "Gut Associated Proteoglycan" - NASH & Cols., 1974; NASH, 1982), e também de imunoglobulinas humanas G e M nas seções renais de material de autópsia incluído em parafina do grupo de pacientes com HEME. Os preparados histológicos desparafinizados foram previamente submetidos à digestão enzimática com pepsina e tripsina, de acordo com as técnicas de HUANG & Cols. (1978), QUALMAN & KEREN (1979) e FRESTRON & Cols. (1980), depois submetidos à técnica de imunofluorescência (COORS & KAPLAN, 1950), utilizando ainda o anti

corpo monoclonal específico contra o GASP (gentilmente cedido pelo Dr. André Capron, do Instituto Pasteur, Lilly-França). Os resultados foram inconclusivos e houve problemas técnicos com a fixação do corte histológico na lâmina de vidro. Por outro lado, as lâminas controle utilizadas na imunofluorescência, tanto para o material antigênico (fígado de camundongo contendo vermes adultos de S.mansoni) como para as imunoglobulinas (cisto pilonidal inflamado, rico em plasmócitos) deram resultados positivos, bem nítidos, evidenciando o bom funcionamento da técnica empregada. Para explicar estas dificuldades poderíamos aventar as seguintes possibilidades: a) ausência do antígeno GASP nas secções renais; b) má preservação do antígeno esquistossomótico e, principalmente, das imunoglobulinas no tecido renal fixado em formol ou líquido de Bouin, provenientes de necropsias, tecido renal este já com algum grau de autólise. Entretanto, pretendemos, futuramente, realizar este mesmo estudo imunopatológico em material proveniente de biópsias renais.

Finalmente, a análise geral deste trabalho permite tirar as seguintes conclusões:

1) A frequência dos diversos tipos histológicos de glomerulonefrite associada com a hepatoesplenomegalia esquistossomótica (HEME) não difere, a nível estatisticamente significativa, dos tipos morfológicos observados em pacientes portadores de glomerulonefrite mas sem HEME, na mesma região (Salvador-Bahia).

2) O estudo histopatológico mostrou que há um envolvimento mesangial predominante e peculiar nos casos de glomerulonefrite associados com fibrose hepática de Symmers.

3) Os tipos histológicos de glomerulonefrite mais encontrados em 36 necropsias de pacientes com hepatoesplenomegalia esquistossomótica foram: glomerulonefrite mesangiocapilar (33,2%), glomerulonefrite proliferativa mesangial (25%) e esclerose glomerular focal (16,7%).

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDRADE, Z.A. & BINA, J.C. A patologia da forma hepato-esplênica da esquistossomose mansoni em sua forma avançada. (Estudo de 232 necrópsias completas). Mem.Inst.Oswaldo Cruz, 78:285-305,1983.
- _____. & QUEIROZ, A.C. Lesões renais na esquistossomose hepatoesplênica. Rev.Inst.Med.trop.São Paulo, 10:36-40,1968.
- _____. & ROCHA, H. Schistosomal glomerulopathy. Kidney Internatl., 16:23-9,1979.
- _____. & SADIGURSKY, M. Immunofluorescence studies of schistosomal structures which share determinants with circulating schistosome antigens. Trans.Roy.Soc.Trop.Med.Hyg., 72:316-8,1978.
- _____. & _____. Estudos sobre um antígeno polissacárido do Schistosoma mansoni. Mem.Inst.Oswaldo Cruz, 75:47-56, 1980.
- _____. & SUSIN, M. Renal changes in mice infected with Schistosoma mansoni. Amer.J.Trop.Med.Hyg., 23:400-3,1974.
- _____. & VAN MARCK, E. Schistosomal glomerular disease.(A review). Mem.Inst.Oswaldo Cruz., 79:499-506,1984.
- _____.; ANDRADE, S.G.; SADIGURSKY, M. Renal changes in patients with hepatosplenic schistosomiasis. Amer.J.Trop.Med.Hyg., 20:77-83,1971.
- _____.; _____.; SUSIN, M. Pathological changes due to massive schistosomal infection in man. (A case presentation) Rev.Inst.Med.trop.São Paulo, 16:171-7,1974.
- BARBOSA, F.S. Epidemiologia. In: CUNHA, A.S. ed., Esquistossomose mansoni. São Paulo, Servier, 1970. p.31.

- BAWDEN, M.P. & WELLER, T.H. Schistosoma mansoni circulating antigen: detection by complement fixation in sera from infected hamsters and mice. Amer.J.Trop.Med.Hyg., 23:1077-84,1974.
- BERGGREN, W.L. & WELLER, T.H. Immuno-electrophoretic demonstration of specific circulation antigen in animals infected with Schistosoma mansoni. Amer.J.Trop.Med.Hyg., 16:606-12,1967.
- BHASIN, H.K.; ABUELO, J.G.; NAYAK, R.; ESPARZA, A.R. Mesangial proliferative glomerulonephritis. Lab.Invest., 39:21-5,1978.
- BINA, J.C.; ANDRADE, Z.A.; DIENZE, E.; PRATA, A. A field study of proteinuria in individuals infected with Schistosoma mansoni. Rev.Soc.Bras.Med.Trop., 18:7-10,1985.
- BOUT, D. & CARLIER, Y. Helminthic functional antigens. (With special reference to S.mansoni). Pathol.Biol., 30:176-87, 1982.
- _____; SANTORO, F.; CARLIER, Y.; BINA, J.C.; CAPRON, A. Circulating immune complexes in schistosomiasis. Immunology, 33:17-22,1977.
- BOYCE, N.W. & HOLDSWORTH, S.R. Evidence for direct renal injury as a consequence of glomerular complement activation. J.Immunol., 136:2421-5, 1986.
- BRITO, E.G.V. Patologia renal na esquistossomose mansônica hepatoesplênica. Um estudo em material de biópsias renais. Tese. Salvador, UFBA., 1973.
- _____. Glomerulopatias. In: RIELLA, M.C.,ed. Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1980. pp.420-43.
- _____; SANTORO, F.; ROCHA, I.; DUTRA, M.; CAPRON, A. Immune complexes in schistosomiasis. VI- Circulating IC levels in patients with and without nephropathy. Rev.Inst.Med.trop.

São Paulo, 21:119-24, 1979.

BRITO, T.; BONI, D.; LOPES, J.D.; SILVA, L.C. Kidney biopsy in human schistosomiasis: an ultrastructural study (Preliminary report). Rev.Inst.Med.trop.São Paulo, 11:62-4, 1969.

_____; GUNJI, J.; CAMARGO, M.E.; CERAVOLO, A.; SILVA, L.C. Glomerular lesions in experimental infections of Schistosoma mansoni in Cebus apella monkeys. Bull.Wld.Hlth.Org., 45: 419-22, 1971.

_____; _____; _____; PENNA, D.O.; SILVA, L.C. Advanced kidney disease in patients with hepatosplenic manson's schistosomiasis. Rev.Inst.Med.trop.São Paulo, 12: 225-35, 1970.

CAMERON, J.S. Nephrotic syndrome. Brit.Med.J., 4:350-3, 1970

_____. Glomerulonephritis: current problems and understanding. J.Lab.Clin.Med., 99:755-87, 1982.

CARLIER, Y.; BOUT, D.; CAPRON, A. Further studies on the circulating M antigen in human and experimental Schistosoma mansoni infections. Ann.Immunol.(Inst. Pasteur), 129C:811-8, 1978.

_____; _____; _____. Detection of Schistosoma mansoni M antigen in circulating immune complexes and in kidneys of infected hamsters. Trans.Roy.Soc.Trop.Med.Hyg. 74:534-8, 1980.

_____; _____; BINA, J.C.; CAMUS, D.; FIGUEIREDO, J.F.M.; CAPRON, A. Immunological studies in human schistosomiasis I. Parasite antigen in urine. Amer.J.Trop.Med.Hyg., 24: 949-54, 1975.

CARVALHO, E.M.; ANDREWS, B.S.; MARTINELLI, R.; DUTRA, M.; ROCHA, H. Circulating immune complexes and rheumatoid factor in schistosomiasis and visceral leishmaniasis. Amer.

J.Trop.Med.Hyg., 32:61-8,1983.

CAVALLO, T.; GALVANEK, E.G.; WARD, P.A.; von LICHTENBERG, F.
The nephropathy of experimental hepatosplenic
schistosomiasis. Amer.J.Pathol., 76:433-45,1974.

CHEEVER, A.W. & WARREN, K.S. Portal vein ligation in mice:
portal hypertension, collateral circulation, and blood
flow. J.Appl.Physiol., 18:405-7,1963.

CHURG, J. & SOBIN, L.H. Renal disease; classification and
atlas of glomerular diseases. Tokyo, Igaku-Shein, 1982.

_____ ; HABIB, R.; WHITE, R.H.R. Pathology of the
nephrotic syndrome in children. Lancet, 1: 1299-302,1970.

CLEVELAND, W.S. & MCGILL, R. Graphical perception and
graphical methods for analyzing scientific data. Science,
229:828-33,1985.

COHEN, A.H.; BORDER, W.A.; GLASSOCK, R.J. Nephrotic syndrome
with glomerular mesangial IgM deposits. (abstr.) Lab.
Invest., 36:334, 1977.

_____ ; _____ ; _____. Nephrotic syndrome with
glomerular IgM deposits. Lab.Invest., 33:610-9, 1978. APUD
LAMBERTUCCI, J.R. Tese.1984.

COLTON, T. Statistics in medicine. Boston, Little,Brown,
1974. 372p.

COONS, A.H. & KAPLAN, M.H. Localization of antigen in tissues
cells. II. Improvements in a method for detection of
antigen by means of fluorescent antibody. J.Exper.Med., 91:
1-5, 1950.

DEELDER, A.M.; KLAPPE, H.T.M.; AARDWEG, G.J.M.J.; MEERBEKE, E.
H.E.M. Schistosoma mansoni demonstration of two
circulating antigens in infected hamsters. Exper.Parasitol.,
40:189-97,1976.

- DIGEON, M.; DROZ, D.; NOEL, L.H.; RIZA, J.; RIEUMAILHOL, C.; BACH, J.F.; SANTORO, F.; CAPRON, A. The role of circulating immune complexes in the glomerular disease of experimental hepatosplenic schistosomiasis. Clin. Exper. Immunol., 35:329-37, 1979.
- DIXON, F.J. The pathogenesis of glomerulonephritis. Amer. J. Med., 44:493-8, 1968.
- DONADIO, J.V.; SLACK, T.K.; HOLLEY, K.E.; ILSTRUP, D.M. Idiopathic membranoproliferative (Mesangiocapillary) glomerulonephritis. A clinicopathologic study. Mayo Clin. Proc., 54:141-50, 1979.
- DUNNILL, M.S. Pathological basis of renal disease. London W.B.Saunders, 1976. 473p.
- DUTRA, M.; CARVALHO FILHO, E.M.; GUSMÃO, E.A.; QUEIROZ, F.P. BRITO, E.; ROCHA, H. Tratamento da glomerulopatia da esquistossomose mansônica: efeito de corticosteroides, ciclofosfamida e esquistossomicidas. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo, 21:99-105, 1979.
- EL-DOSOKY, I.; VAN MARCK, E.A.E.; DEELDER, A.M. Presence of Schistosoma mansoni antigens in liver, spleen and kidney of infected mice: a sequential study. Z. Parasitenk., 70: 491-7, 1984.
- ENESTROM, S.; HED, J.; HULTMAN, P. Detection of immune deposits in glomeruli: a comparative study of paraffin-embedded, enzyme-treated sections and cryostat sections as substrates in immunofluorescence. J. Immunol. Methods, 37: 343-51, 1980.
- FALCÃO, H.A. & GOULD, D.B. Immune complex nephropathy in schistosomiasis. Ann. Inter. Med., 83:148-54, 1975.
- FISHER, E.R. & PEREZ-STABLE, E. Cirrhotic (hepatic) lobular glomerulonephritis. Correlation of ultrastructural and

clinical features. Amer.J.Pathol., 52:869-89,1968.

GALVÃO-CASTRO, B.; BINA, J.C.; PRATA, A.; LAMBERT, P.H.

Correlation of circulating immune complexes and complement breakdown products with the severity of the disease in human schistosomiasis mansoni. Amer.J.Trop.Med.Hyg., 30: 1238-46, 1981.

GOLD, R.; ROSEN, F.S.; WELLER, T.H. A specific circulating antigen in hamsters infected with Schistosoma mansoni. Amer.J.Trop.Med.Hyg., 18:545-52,1969.

HABIB, R. Focal glomerular sclerosis. Kidney Internatl., 4: 355-61, 1973.

HILLYER, G.V. Schistosome deoxyribonucleic acid (DNA), antibodies to DNA in schistosome infections, and their possible role in renal pathology. Bol.Assoc.Med.P.Rico, 65:1-22, 1973. (Suppl.).

_____. & LEWERT, R.M. Studies in renal pathology in hamsters infected with Schistosoma mansoni and S.japonicum. Amer.J.Trop.Med.Hyg., 23:404-11,1974.

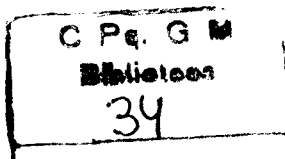
_____; CAMPOS, J.A.; LLUBERES, R.; CANGIANO, J.L. Schistosomal nephropathy? I. Preliminary studies of a patient with schistosomiasis mansoni and glomerulonephritis in Puerto Rico. Bol.Assoc.Med.P.Rico, 67:339-44, 1975.

HOSHINO-SHIMIZU, S.; BRITO, T.; CANTO, A.L.; KANAMURA, H.Y.; SILVA, L.C. Detection of schistosomal antigen in human kidneys obtained at autopsy. (Preliminary report). Rev. Inst.Med.trop.São Paulo, 17:394-7, 1975.

_____; _____; KANAMURA, H.Y.; CANTO, A.L.; SILVA, A.O.; CAMPOS, A.R.; FENNA, D.O.; SILVA, L.C. Human schistosomiasis: Schistosoma mansoni antigen detection in renal glomeruli. Trans.Rey.Soc.Trop.Med.Hyg., 70:492-6, 1976.

- HOUBA, V. Experimental renal disease due to schistosomiasis. Kidney Internatl., 16:30-43, 1979.
- _____; STURROCK, R.F.; BUTTERWORTH, A.E. Kidney lesions in baboons infected with Schistosoma mansoni. Clin.Exper. Immunol., 30:439-49, 1977.
- HUANG, S.N.; MINASSIAN, H.; MORE, J.D. Application of immunofluorescent staining on paraffin sections improved by trypsin digestion. Lab.Invest., 35:383-90, 1976.
- JONES, D.B. Membranoproliferative glomerulonephritis. Arch. Pathol.Lab.Med., 101:457-61, 1977.
- KARK, R.M.; PIRANI, C.L.; POLLAK, Y.E.; MUMHRCKE, R.C.; BLAINEY, J.D. The nephrotic syndrome in adults: a common disorder with many causes. Ann.Intern.Med., 49:751-74, 1958.
- LAMB, V.; TISHER, C.C.; McCOY, R.C.; ROBINSON, R.R. Membranoproliferative glomerulonephritis with dense intramembranous alterations. A clinicopathologic study. Lab.Invest., 36:607-17, 1977.
- LAMBERTUCCI, J.R. Contribuição ao estudo das alterações renais na salmonelose septicêmica prolongada. Tese. Belo Horizonte, FM-UFMG., 1984. 194p.
- LIHMAN Jr., J.S.; MOTT, K.E.; SOUZA, C.A.M.; LEBOREIRO, O.; MUNIZ, T.M. The association of schistosomiasis mansoni and proteinuria in an endemic area. Amer.J.Trop.Med.Hyg., 24:616-8, 1975.
- Von LICHTENBERG, F.; BAWDEN, M.P.; SHEALEY, S.H. Origin of circulating antigen from the schistosome gut. An immunofluorescent study. Amer.J.Trop.Med.Hyg., 23:1088-91, 1974.

- _____ ; SADUN, E.H.; BRUCE, J.I. Renal lesion in Schistosoma japonicum infected rabbits. Trans.Roy.Soc.Trop. Med.Hyg., 66:505-7, 1972.
- _____ ; _____ ; CHEEVER, A.W.; ERICKSON, D.G.; JOHNSON, A. J.; BOYCE, H.W. Experimental infections with Schistosoma japonicum in chimpanzees. Parasitological, clinical, serologic, and pathological observations. Amer.J.Trop.Med. Hyg., 20:850-93, 1971.
- LIMA, R.R.; PRITO, E.; ROCHA, H. Glomerulonefrite crônica associada à hepatoespleno-megalia esquistossomótica. Caz.méd. Bahia, 69:43-50, 1969.
- LOPES, J.D.; NOBREIRA, A.A.B.; CAMPOS, R.; NAKAMURA, H.Y.; HOSHINO-SHIMIZU, S.; GAYOTTO, L.C.C.; SILVA, L.C. Circulating antigens, antibodies and glomerular immune complexes in mice with unisexual Schistosoma mansoni infection. Rev.Inst.Med.trop.São Paulo, 23:155-60, 1981.
- LOPEZ, M. Aspectos gerais da síndrome hepatoesplênica da esquistossomose mansoni. Tese. Belo Horizonte, UFMG, 1964. 149p.
- MACHADO, E. Proteinúria na esquistossomose mansônica hepatoesplênica (estudo eletroforético da urina e do soro sanguíneo). Tese. Recife, UFPE. 1965. 119p.
- MACHADO FILHO, A.G.; BARBOSA, A.V.; FERREIRA, T.C. Glomerulonephritis in schistosomiasis with mesangial IgM deposits. Mem.Inst.Oswaldo Cruz, 76:181-8, 1981.
- WOLD, A.A.F. & WOODHUFF, A.W. Renal lesions caused by immune complex deposition in schistosomiasis. Trans.Roy. Soc.Trop.Med.Hyg., 69:187-8, 1975.



- MANN, R. & NEILSON, E.G. Patogênese e tratamento da doença renal mediada pela imunidade. In: CLÍNICAS médicas da América do Norte. Simpósio sobre Imunologia Clínica.2. Trad. de Charles Alfred Esberard. Rio de Janeiro, Interamericana, 1985. vol.4. pp.751-87.
- MARTINELLI, R. Patologia renal na esquistossomose: formas clínicas. Congr. Bras. Nefrol. 10. (Painel). Fortaleza, 1980. APUD. MARTINELLI, R. Tese. 1985.
- _____. Evolução da glomerulonefrite membrano-proliferativa em pacientes com a forma hepatoesplênica da esquistossomose mansônica. Tese. Salvador, UFBA, 1985. 75p.
- _____; GUSMÃO, E.; BRITO, E.; ROCHA, H. Aspectos da evolução clínica da glomerulopatia associada à esquistossomose mansônica. J.Bras.Nefrol., 1:20-4, 1979.
- MEIRA, J.A. Classificação clínico-patológica da esquistossomose mansônica, da nefropatia na esquistossomose mansônica e sua posição na classificação clínico-patológica desta parasitose. Rev.Soc.Bras.Med.Trop., 11:87-111, 1977.
- MORIEARTY, P.L. & BRITO, E. Elution of renal anti-schistosome antibodies in human schistosomiasis mansoni. Amer.J.Trop.Med.Hyg., 26:717-22, 1977.
- NASH, T.E. The location of the circulating antigen in Schistosoma mansoni. Amer.J.Trop.Med.Hyg., 23:1085-7, 1974.
- _____. Factors that modulate clearance and ultimate fate of a specific schistosome antigen (CASP) in schistosome infections. J.Immunol., 128:1608-13, 1982.
- _____; PRESCOTT, B.; NEVA, F.A. The characteristics of a circulating antigen in schistosomiasis. J.Immunol., 112:

1500-7,1974.

NATALI, P.G. & CIOLI, D. Immune complex nephritis in mice infected with Schistosoma mansoni. Fed.Proc., 33:757-9, 1974.

_____. & _____. Immune complex nephritis in Schistosoma mansoni infected mice. Eur.J.Immunol., 6:359-64,1976.

NOZAIS, J.P. Immunopathologie de la bilharziose a Schistosoma mansoni. Med.Trop., 42:641-7,1982.

NYDEGGER, U.E. A place for soluble immune complexes in clinical immunology. Immunol.Today, 6:80-2, 1985.

OLIVEIRA, A.V. Análise crítica da tricromia de Masson aplicada às biópsias renais. Dissertação de Mestrado. Rio de Janeiro, UFRJ, 1981. 47p.

_____. Glomerulonefrite proliferativa mesangial associada à amiloidose em hamsters experimentalmente infectados com Leishmania donovani. Tese. Ribeirão Preto, USP, 1984. 54p.

OMER, H.O. & WAHAB, S.M.A. Secondary amyloidosis due to Schistosoma mansoni infection. Brit.Med.J., 1:375-7,1976.

PEARL, M.A.; BURCH, R.R.; CARVAJAL, E.; McCracken, B.H.; WOODY, H.B.; STERNBERG, W.H. Nephrotic syndrome. Arch.Intern. Med., 112:716-26,1963.

PIRANI, C.L.; POLLAK, V.E.; SCHWARTZ, F.D. The reproducibility or semiquantitative analysis of renal histology. Nephron, 1:230-7,1964.

QUALMAN, S.J. & KEREN, D.F. Immunofluorescence of deparaffinized, trypsin-treated renal tissues. Lab.Invest., 41:483-9, 1979.

- QUEIROZ, F.P.; BRITO, E.; MARTINELLI, R. Influence of regional factors in the distribution of the histologic patterns of glomerulopathies in the nephrotic syndrome. Nephron, 14:466-70,1975.
- _____; _____; _____; ROCHA, H. Nephrotic syndrome in patients with Schistosoma mansoni infection. Amer.J. Trop.Med.Hyg., 22:622-8, 1973.
- ROBINSON, A.; LEWERT, R.M.; SPARGO, B.H. Immune complex glomerulonephritis and amyloidosis in Schistosoma japonicum infected rabbits. Trans.Roy.Soc.Trop.Med.Hyg., 76:214-26, 1982.
- ROCHA, H. Comunicação pessoal.
- _____. Glomerulopatia da esquistossomose mansônica. In: UFBA/CEDRE. Aspectos peculiares da infecção por S.mansoni. Salvador, Centro Editorial e Didático-UFBA, 1984. pp.133-60.
- _____. & BRITO, E. Post-parasitic glomerulonephritis. In: ZABRISKIE, J.B.; FILLIT, H.; VILLARREAL, H.; BECKER, E.L., eds. Clinical immunology of the kidney. USA, Wiley Med.Publ., 1982. pp.279-91.
- _____; CRUZ, T.; BRITO, E.; SUSIN, M. Renal involvement in patients with hepatosplenic schistosomiasis mansoni. Amer. J.Trop.Med.Hyg., 25:108-15, 1976.
- SADIGURSKY, M. & ANDRADE, Z.A. Renal amyloidosis and schistosomiasis. Brit.Med.J., 2:1073,1976.
- _____. & _____. Esquistossomose e amiloidose renal. Rev.Inst.Med.trop.São Paulo, 20:67-9, 1978.
- _____; _____; CHEEVER, A.W.; KAMEL, I.A.; ELWI, A.M.

Absence of schistosomal glomerulopathy in Schistosoma haematobium infection in man. Trans.Roy.Soc.Trop.Med.Hyg., 70:322-3,1976.

SADUN, E.H.; SCHOENBECHLER, M.J.; BENTZ, M. Multiple antibody response in Schistosoma mansoni infections: antigenic constituents in eggs, cercariae, and adults (excretions and secretions) determined by flocculation reactions, cross absorption and double diffusion studies. Amer.J.Trop.Med.Hyg., 14:977-95,1965.

SAKAGUCHI, H.; DACHS, S.; GRISHMAN, E.; PARONETTO, F.; SALOMON, M.; CHURG, J. Hepatic glomeruloesclerosis. An electron microscopic study of renal biopsy in liver disease. Lab. Invest., 14:533-45, 1965.

SALAMA, M.M.A.; ARONSTEIN, W.S.; WEISS, J.B.; STRAND, M. Monoclonal antibody identification of protein antigens in the liver of mice infected with Schistosoma mansoni. Amer. J.Trop.Med.Hyg., 33:608-20, 1984.

SANTORO, F.; PRATA, A.; CASTRO, C.N.; CAPRON, A. Circulating antigens, immune complexes and C3d levels in human schistosomiasis: relationship with Schistosoma mansoni egg output. Clin.Exper.Immunol., 42:219-25, 1980.

_____ ; CAPRON, M.; JOSEPH, M.; ROUSSEAU-PREVOST, R. ; CAPRON, A. Circulating antigens and immune complexes in Schistosoma mansoni infected rats. Characterization by radioimmunoprecipitation-PEG assay (RIPEGA). Clin.Exper. Immunol., 32:435-42, 1978.

_____ ; CARLIER, Y.; BOROJEVIC, R.; BOUT, D.; TACHON, P.; CAPRON, A. Parasite "M" antigen in milk from mothers infected with Schistosoma mansoni. (Preliminary report).

- Ann.Trop.Med.Parasitol., 71:121-3, 1977.
- SEYMOUR, A.E.; SPARGO, B.H.; PENKSA, R. Contributions of renal biopsy studies to the understanding of disease. Amer. J.Pathol., 65:550-85, 1971.
- SILVA, J.A. Estudo clínico da esquistossomose mansoni. Rev. Ser.Esp.Saúde Publ., 3:3-352,1949.
- SILVA, L.C.; BRITO, T.; CAMARGO, M.E.; BONI, D.R.; LOPES, J.D.; GUNJI, J. Kidney biopsy in the hepatosplenic form of infection with Schistosoma mansoni in man. Bull.Wld.Hlth. Org., 42:907-10,1970.
- SMITH, M.D.; VERROUST, P.J.; MOREL-MAROGER, L.; GENITEAU, M.; COULAUD, J.P. A study of the presence of circulating immune complexes in schistosomiasis. Trans.Roy.Soc.Trop. Med.Hyg., 71:343-8,1977.
- TADA, T.; KONDO, Y.; OKUMURA, K.; SANO, M.; YOKOGAMA, M. S.japanicum: immunopathology of nephritis in Macaca fascicularis. Exper.Parasitol., 38:291-302, 1975.
- THOMPSON, S.W. Selected histochemical and histopathological methods. Springfield, Charles C. Thomas, 1966. 1639p.
- VAN MARCK, E. Presence of the circulating polysaccharide antigen in the liver of mice infected with Schistosoma mansoni. Ann.Soc.Belge.Med.Trop., 55:373-7,1975.
- _____. The glomerulopathy associated with Schistosoma mansoni infection. An experimental study in the mouse. Thesis. Wilrijk, Universiteit Antwerpen, 1983. 123p.
- _____; DEELDER, A.M.; GIGASE, P.L.J. Effect of partial portal vein ligation on immune glomerular deposits in

Schistosoma mansoni-infected mice. Br.J.Exper.Pathol., 58:
412, 1977.

_____ ; _____ ; _____. Schistosomal glomerulopathy:
role of the circulating anodic polysaccharide antigen. In:
Van den BOSSCHE,ed. The host invader interplay. Amsterdam,
Elsevier/North-Holland Biomedical Press, 1980. pp.507-10.