

## A NEFROPATIA DO CALAZAR

Zilton A. ANDRADE (1) e Kunie IABUKI (2)

### RESUMO

Um estudo histológico dos rins provenientes de 18 casos fatais de calazar humano revelou alterações glomerulares representadas por um espessamento membranoso mesangial, hialino e fibrilar, sem comprometimento da membrana basal e sem alterações proliferativas. A lesão esteve presente em todos os casos examinados e variava de intensidade, com graus discreto, moderado e acentuado. Era difusa e uniforme para um mesmo caso. Morfológicamente a lesão é semelhante à glomérulo-esclerose descrita na cirrose hepática e na esquistossomose hepatoesplênica. Provavelmente trata-se da deposição de globulina plasmática no tecido mesangial, consequência da disproteinemia que ocorre no calazar.

### INTRODUÇÃO

Tem sido visto que os portadores de calazar apresentam alterações morfológicas ao nível dos glomérulos renais,<sup>1, 2, 6, 12</sup> as quais, embora aparentemente apresentem escassas repercussões funcionais,<sup>10</sup> estão a merecer um estudo mais detalhado. Não sabemos ainda o significado destas alterações em relação com a patologia geral do rim, nem sua patogenia e ainda há controversias quanto a sua exata morfologia. UBEL<sup>12</sup> parece ter sido o primeiro a chamar a atenção para a presença de tais lesões em 1951. Ele as considerou como "glomérulo-nefroticas" e as descreveu como um espessamento irregular da membrana basal, resultante da embebição dos glomérulos por um material ricamente albuminoso. BOGLIOLO<sup>6</sup> também se referiu a um entumescimento da membrana basal glomerular, a qual por vezes ficava espessa, homogênea, lembrando o aspecto da lesão em "alça de arame" do lupus eritematoso. Em trabalhos anteriores deste laboratório<sup>1, 2</sup> foi confirmado o aspecto anormal com que se apresentavam os glomérulos nos portadores de calazar, mas a membrana basal foi considerada como normal. Havia entumescimento PAS positivo devido ao

que se presumiu fôsse material glico-protéico acumulado no interior do citoplasma das células endoteliais. Com a experiência adquirida recentemente com o estudo da glomerulopatia que ocorre associada com a cirrose hepática e a esquistossomose hépato-esplênica,<sup>3, 4</sup> tivemos a impressão que a lesão glomerular no calazar era da mesma natureza dessas últimas citadas. Seu estudo poderia então ajudar a esclarecer a patogenia e o significado das lesões glomerulares que têm sido designadas como "glomérulo-esclerose cirrótica"<sup>5, 7</sup> ou "glomérulo-esclerose hepática"<sup>11</sup>. Por êste motivo resolvemos rever o problema da glomerulopatia do calazar, fazendo um estudo sistemático das secções histológicas de rins provenientes de 18 casos fatais de calazar.

### MATERIAL E MÉTODOS

Dos arquivos do Serviço foram retirados dados dos protocolos de necropsias referentes a 18 casos cujo diagnóstico principal foi de calazar (leishmaniose visceral). Em todos os casos as leishmânias (*L. donovani*) foram de-

(1) Chefe do Serviço de Anatomia Patológica, do Hospital Prof. Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil

(2) Assistente do Departamento de Patologia, da Faculdade de Ciências Médicas e Biológicas, Botucatu, São Paulo, Brasil

monstradas em material de punção de medula óssea ou em material de biopsia hepática ou, então, nos tecidos examinados *post mortem*. Todas as necropsias foram completas, sendo 16 realizadas no Hospital Prof. Edgard Santos, uma no Instituto de Patologia da Bahia e uma no Hospital Naval do Salvador. De cada caso foram selecionados os blocos em parafina do tecido renal fixado em formol a 10%. Dêstes blocos foram obtidos cortes com não mais que 5  $\mu$  de espessura, os quais foram submetidos aos seguintes métodos de coloração: hematoxilina e eosina, tricrômico de Masson, azul de Alcian, PAS e impregnação pelo método da prata-urotropina.

RESULTADOS

Na Tabela I estão representados os dados referentes a sexo e idade, duração aproximada da doença, os níveis médios de proteínas plasmáticas e a intensidade do processo de glomérulo-esclerose. Êste último processo foi a alteração mais constante e mais evidente encontrada ao exame microscópico dos rins. Esteve presente em todos os casos e o seu grau variava entre discreto (+), moderado (++) e acentuado (+++). Consistia num espessamento homogêneo e fibrilar do interstício existente entre as alças capilares glomerulares (mesângio). O espessamento era mais nítido ao nível do polo vascular do glomérulo

e exibia uma diminuição progressiva na direção das alças mais periféricas (Fig. 1). Por vêzes o polo vascular aparecia situado mais para a parte central da cápsula de Bowmann, formando um arco espessado donde se originavam as alças glomerulares (Fig. 2). Nestes casos o espessamento fibrilar do mesângio aparecia bem nítido. Nas colorações pelo azul de Alcian não foi possível se verificar a presença de material muco-polissacáride no mesângio espessado. Os métodos do PAS e da prata-urotropina permitiam a verificação de que o espessamento se localizava no eixo mesangial dos glomérulos e que a membrana basal se apresentava dentro dos limites da normalidade. Não havia alteração evidente na população celular dos glomérulos. A alteração mesangial era vista de maneira uniforme em todos os glomérulos de um mesmo caso. De modo geral os glomérulos ficavam mais volumosos na presença de tal lesão, mas os capilares sempre se mostraram permeáveis e geralmente dilatados.

Nos casos examinados, freqüentemente observou-se evidência morfológica de proteinúria. Assim os cilindros hialinos foram registrados em 15 casos, sendo que em três dêstes havia degeneração hialino-goticular no epitélio dos tubulos contornados proximais e em cinco havia também cilindros concêntricos, laminados com células tubulares desca-

TABELA I  
Dados clínico-patológicos gerais sobre 18 casos fatais de calazar humano

N.º caso	Idade (anos)	Sexo	Duração da doença (meses)	Proteínas Plasmáticas (g%)		Glomérulo-esclerose
				Alb.	Glob.	
1	3	M	12	2,4	6,3	+
2	6	F	12	1,6	6,8	+
3	18	M	5	1,9	6,0	+++
4	20	M	?	10,6		+
5	14	M	36	—	—	+
6	48	M	11	1,3	4,7	+
7	2	M	9	2,5	3,9	++
8	6	M	8	1,7	7,3	+
9	27	M	3	1,4	4,3	++
10	37	M	12	1,4	2,7	++
11	5	M	10	2,7	5,2	++
12	4	M	14	—	—	++
13	5	F	12	2,0	6,4	++
14	22	M	12	1,3	8,6	+
15	8	M	18	2,0	4,6	++
16	9	F	12	1,5	7,1	+++
17	10	M	24	—	—	+++
18	14	M	24	—	—	++

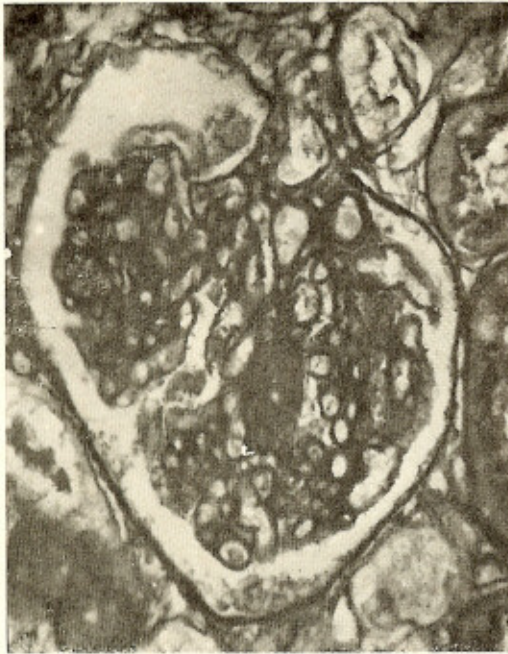


Fig. 1 — Espessamento mesangial no calazar. O espessamento é maior ao nível do polo vascular do glomérulo e diminui progressivamente no sentido da periferia. Os capilares estão dilatados e a membrana basal tem espessura normal. Método da Prata-Urotropina. 450 x



Fig. 2 — Glomérulo-esclerose do calazar. Vê-se bem o caráter fibrilar do espessamento mesangial. Método do PAS. 450 x

madras em tórno (“cilindros mielomatosos”). Em dois casos foram encontradas lesões concomitantes e graves: um exibiu pielonefrite aguda e crônica com formação de vários abscessos corticais; em outro havia lesões focais de pielonefrite crônica e um processo de nefrosclerose arteriolar já com moderado grau de destruição do parênquima renal. Nestes dois casos, a apreciação das lesões glomerulares, mesmo tendo sido feita em áreas aparentemente mais conservadas, foi considerada prejudicada. Todavia, as lesões glomerulares mesangiais nestes casos foram discretas (+).

#### COMENTARIOS

O presente trabalho demonstra que o espessamento membranoso, hialino e fibrilar, que ocorre nos glomérulos dos pacientes de calazar, se localiza ao nível do eixo mesangial, não envolve a membrana basal e não se acompanha de alterações celulares, seja no mesângio, endotélio ou epitélio. Estes dados estariam a sugerir que o espessamento mesangial resulta de simples deposição ou infiltração de um material que aparentemente se incorpora à matriz mesangial. Este material poderia ser a globulina derivada do plasma sanguíneo. Há seguras indicações de que a globulina plasmática pode, quando há elevação desta fração no plasma e consequentemente inversão da relação albumina/globulina, permeabilizar através do mesângio e aí se depositar. O espessamento mesangial que ocorre em várias doenças hepáticas (“glomérulo-esclerose hepática”<sup>11</sup>) contém globulina, a qual pode ser revelada através métodos imunquímicos. Esta globulina não pode ser eluída quando tratada em pH ácido, o que tem sido tomado como indicação de que a referida globulina foi depositada livre e que não faz parte de complexo antígeno-anticorpo. FISHER & PEREZ-STABLE<sup>8</sup> encontraram depósitos intramembranosos mesangiais em cirróticos com inversão da relação albumina/globulina e sugeriram que tais depósitos poderiam representar a proteína aprisionada no mesângio. O achado agora descrito do espessamento mesangial no calazar, uma doença caracterizada por uma disproteinemia com acentuada elevação da fração globulina plasmática, reforça a sugestão acima apresentada. Na realidade, o espessamento mesangial observado nos casos de calazar não teve a sua

intensidade correlacionada com os níveis de globulina plasmática (Tabela I). Também não houve correlação com a idade, sexo e duração da doença. Possivelmente trata-se de um processo dinâmico ao nível do mesângio e um elemento tomado em uma determinada fase da doença, mesmo importante, pode deixar de apresentar correlação. Pode ser também que outros fatores, além da hiperglobulinemia, tenham influência e ainda não tenhamos idéia dos mesmos.

Estimulações antigênicas repetidas podem acarretar modificações glomerulares que vão desde a proliferação mesangial e endotelial até a glomérulo-esclerose e a amiloidose<sup>9</sup>. No calazar ocorre repetidas estimulações ao sistema retículo-endotelial do hospedeiro. Aparentemente estas estimulações não parecem se refletir nos elementos celulares dos glomérulos renais, haja visto a falta de alterações proliferativas. Esta falta também fala contra a possibilidade de existir no mesângio dos casos de calazar complexos antígeno-anticorpos muito embora esta possibilidade não fique excluída.

#### SUMMARY

##### *The nephropathy of Kala-Azar*

A membranous, hyaline and fibrillar mesangial thickening was observed as a prominent feature in the kidneys of 18 cases of Kala-Azar coming to necropsy. There were no changes in the glomerular basement membrane or in the glomerular cells. Lesions varied in intensity for different cases, but were diffuse and similar for the glomeruli of one same case. Morphologically the lesion is similar to the glomerulosclerosis which has been described in cases of hepatic cirrhosis and hepatosplenic schistosomiasis. It is probably a counterpart of the disproteinemia of Kala-Azar and may represent the trapping of globulin within the mesangial matrix.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANDRADE, Z. A. — Aspectos morfológicos da disproteinemia do calazar. *Rev. Assoc. Med. Brasil.* 5:413-421, 1959.

2. ANDRADE, Z. A. & ANDRADE, S. G. — Alguns novos aspectos da patologia do calazar (Estudo morfológico de 13 casos necropsiados). *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 8:250-266, 1966.
3. ANDRADE, Z. A.; ANDRADE, S. G. & SADI-GURSKY, M. — Renal lesions in patients with hepatosplenic schistosomiasis. *Amer. J. Trop. Med. & Hyg.* 20:77-83, 1971.
4. ANDRADE, Z. A. & QUEIROZ, A. C. — Lesões renais na esquistossomose hepatoesplênica. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 10:36-40, 1968.
5. BLOODWORTH, J. M. B. & SOMMERS, S. C. — "Cirrhotic glomerulosclerosis", a renal lesion associated with hepatic cirrhosis. *Lab. Invest.* 8:962-978, 1959.
6. BOGLIOLO, L. — Nova contribuição ao conhecimento da anatomia patológica da leishmaniose visceral. A propósito de um caso brasileiro e com especial referência à fibrose hepática leishmaniótica. *Hospital* (Rio) 50:393-440, 1956.
7. FISHER, E. R. & HELLSTROM, R. — The membranous and proliferative glomerulonephritis of hepatic cirrhosis. *Amer. J. Clin. Path.* 32:48-55, 1959.
8. FISCHER, E. R. & PEREZ-STABLE, E. — Cirrhotic (hepatic) lobular glomerulonephritis. Correlation of ultrastructural and clinical features. *Amer. J. Path.* 52:869-889, 1968.
9. LAUFER, A.; TAL, C. & BEHAR, A. J. — Effects of adjuvant (Freund's type) and its components on the organs of various animal species. *Brit. J. Exp. Path.* 40:1-7, 1959.
10. PRATA, A. — *Estudo clínico e laboratorial do calazar*. Tese. Salvador, Bahia, 1957.
11. SAKAGUCHI, H.; DACHS, S.; GRISHMAN, E.; PARONETTO, F.; SOLOMON, M. & CHURG, J. — Hepatic glomerulosclerosis. An electron microscopic study of renal biopsies in hepatic diseases. *Lab. Invest.* 14: 533-545, 1965.
12. UBEL, H. — Uber eiweissstoffwechselerungen bei infantiler visceraler Leishmaniose unter besonderer Berücksichtigung der pathologisch-anatomischen Veränderungen. *Z. Tropenmed. Parasit.* 2:327-337, 1951.

Recebido para publicação em 28/4/1971.