

ESTUDO DA IMUNIDADE HUMORAL E CELULAR NA DOENÇA HEPÁTICA ESQUISTOSSOMÓTICA (*)

A. D. COUTINHO (1), M. T. A. ANTUNES (2) e A. L. C. DOMINGUES (2)

RESUMO

Foram estudados 40 pacientes de esquistossomose mansônica, em sua forma hépato esplênica, divididos em 02 grupos: **Grupo I**, fase compensada — 20 casos e **Grupo II**, fase descompensada — 20 casos. Vinte e dois indivíduos pertenciam ao sexo masculino e 18 ao feminino. A idade variou de 11 a 66 anos, predominando os grupos etários de 11 a 30 anos. Os testes utilizados para pesquisa de imunidade humoral foram os seguintes: dosagem de Gamaglobulina, dosagem das Imunoglobulinas G, M e A e contagem de linfócitos B. Os testes utilizados para investigação da imunidade celular, foram: contagem de linfócitos T, reações intradérmicas com antígenos conhecidos (PPD, Candidina, Tricofitina e Varidase) e investigação de sensibilização ao dinitroclorobenzeno (DNCB). Como conclusão geral, verificou-se que esquistossomóticos hépato-esplênicos apresentaram, em sua maioria, hipersensibilidade de tipo humoral, e, ao mesmo tempo, nítida tendência para depressão de imunidade celular, essa última evidente, sobretudo, nos pacientes em fase de descompensação hepática. Várias possibilidades foram discutidas para explicação da patogenia desta imunodepressão.

INTRODUÇÃO

Os conhecimentos sobre a imunologia da esquistossomose mansônica são ainda bastantes incompletos, apesar das incontáveis contribuições sobre o assunto nos últimos anos. Avanços têm sido assinalados sobretudo no campo da imunopatologia e no domínio da experimentação animal. Os estudos sobre imunologia clínica, têm quase se restringido à pesquisa de anticorpos^{10,11,40,48} ou antígenos específicos¹² e a dosagens de imunoglobulinas no sangue^{2,6,10,29,33,42}.

É nosso objetivo, no presente trabalho, investigar diferentes parâmetros da imunologia clínica, tanto humoral como celular, na doença hepática esquistossomótica (mansoni), particularmente em sua forma hépato-esplênica.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Todos os pacientes da presente investigação procederam do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, em Recife e usualmente pertenciam a baixa classe sócio econômica rural.

O diagnóstico de esquistossomose foi suscitado através de dados epidemiológicos e clínicos e comprovado pelo exame parasitológico nas fezes com a técnica de Hoffman e com o método quantitativo de Kato, modificado por KATZ & col.⁴¹. Foram estudados 40 pacientes da forma hépato-esplênica, sendo 20 da fase compensada (HEC) e 20 da fase descompensada (HED) da hepatopatia esquistossomótica, de acordo com os critérios por nós adotados, tendo por base a gravidade da insuficiência hepática parenquimatosa^{18,23}.

(*) Auxílio recebido do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico — CNPq

(1) Professor Titular de Clínica Médica da Univ. Federal Pernambuco

(2) Auxiliar de Ensino do Departamento de Medicina Clínica da Univ. Federal Pernambuco

Analisando-se o tempo provável de duração da infecção esquistossomótica, avaliado pelo período decorrente entre a data dos primeiros contactos com coleções de água possivelmente poluídas por cercárias de *S. mansoni* e a data do atual internamento hospitalar, verificou-se que no grupo hépato-esplênico compensado, esse tempo oscilou em torno de 15 anos e no grupo descompensado em torno de 20 anos.

Tanto quanto possível, foram afastados os casos com associação de outras infecções (hepatite, doença de Chagas etc.) assim como foi melhorado o estado nutricional dos pacientes, após 2 a 4 semanas de dieta hospitalar balanceada e tratadas as outras parasitoses intestinais por ventura presentes, antes da investigação imunológica. Vinte e dois indivíduos pertenciam ao sexo masculino e 18 ao feminino. A distribuição etária pode ser vista no Quadro I: houve predominância dos grupos mais jovens na forma compensada — 14/20 pacientes tinham menos que 30 anos, o inverso ocorrendo com a forma descompensada — 12/20 pacientes tinham mais de 30 anos.

Exames hematológicos e testes de função hepática de rotina foram realizados em todos os pacientes, incluindo transaminases, bilirrubina, fosfatase alcalina, eletroforese de proteínas séricas, tempo de protrombina e teste da B.S.P.

Em relação à intensidade atual da infecção esquistossomótica, avaliada pela contagem do número de ovos por grama de fezes (técnica de Kato-Katz) foram constatados os dados indicados no Quadro II. A carga parasitária apresentou-se mais elevada na forma compensada, com diferença significativa entre as médias e com número bem maior de pacientes (10/19) no grupo com carga parasitária muito acentuada (> 1.000 ovos p/g de fezes).

Q U A D R O I

Distribuição etária

Faixa etária	HEC n=20	HED n=20	Total n=40
11-19	8	1	9
20-29	6	7	13
30-39	3	7	10
40-49	1	2	3
> 50	2	3	5
Média das idades	26	36	31

Q U A D R O II

Distribuição por n.º de ovos nas fezes (Técnica de Kato-Katz)

N.º de ovos	HEC n=19	HED n=14	Total n=33
10-99	1	2	3
100-499	4	6	10
500-999	4	4	8
> 1.000	10	2	12
Valor médio	1.585	478	1.115 ovos

No tocante ao estudo imunológico, foram os seguintes os métodos utilizados na investigação da imunidade humoral:

— Eletroforese das proteínas séricas em microzone, para avaliação sobretudo da gama-globulina. **Valor normal:** 0.7 — 1.4 g/dl.

— Dosagem das imunoglobulinas G, M e A pela imunodifusão radial simples (técnica de MANCINI)⁴⁷ utilizando placas de Tripartigen da Hoechst.

Valores normais:

IgG 800 — 1.800 mg/100 ml

IgM 60 — 280 mg/100 ml

IgA 90 — 450 mg/100 ml.

— Determinação quantitativa de linfócitos B pelo método de formação de rosáceas com eritrócitos de carneiro, sensibilizados com anticorpo e complemento humano (EAC). Técnica de MENDES & col.⁴⁹. **Valor normal:** 200 — 500/mm³ (26% ± 2,6).

No estudo da imunidade celular, foram empregados os seguintes métodos:

— Determinação quantitativa de linfócitos T pelo método de formação de rosáceas com eritrócitos de carneiro. Técnica de MENDES & col.⁴⁹. **Valor normal:** 900 — 1.500/mm³ (56% ± 2,6).

— Reações intradérmicas com antígenos conhecidos: PPD — RT23 do Statens Serum Institut de Copenhagen, distribuído pela Divisão Nacional de Tuberculose; dose — 2 UT (0.04 mcg).

Candidina — Instituto Adolfo Lutz

Tricofitina — Instituto Adolfo Lutz

Varidase (estreptoquinase e estreptodornase) Lab. Lederle.

Leitura:

- 0 — 4 mm não-reator
- 5 — 9 mm reator-fraco
- ≥ 10 mm reator-forte

— Sensibilização ao Dinitroclorobenzeno a 2% do Lab. Pealtz — Bauer. 2.^a dose (0,05%) 15 dias depois. Leitura com 48 h: reação negativa a positiva 4⁺³⁹.

RESULTADOS

O Quadro III apresenta os valores da gama-globulina. Todos os pacientes tiveram elevação dessa globulina, sendo que em 71,0% dos casos foi igual ou acima de 3,0 g% e em 26,3% igual ou acima de 4,0 g%. O valor médio foi 3,5 g% e o valor máximo 5,5 g%. Nenhuma diferença foi observada entre os dois grupos, compensado e descompensado.

Q U A D R O III

Gama-globulina

γ-Globulina g%	HEC n=20	HED n=18	Total n=38
1,5-2,9	7	4	11
3,0-3,9	7	10	17
≥ 4,0	6	4	10
Valor médio	3,5	3,5	3,5 g%

Os resultados das imunoglobulinas G, M e A são mostrados nos Quadros IV, V e VI respectivamente. Todos os pacientes, menos 01 apresentaram aumento de IgG, sendo a maioria igual ou acima de 3,00 mg%. O valor médio foi 3.260 mg% e o valor máximo 5.440 mg%. Não houve diferença significativa entre os dois grupos, havendo, todavia, tendência para maiores aumentos no Grupo HED.

Em relação a IgM, observou-se valores normais em quase todos os casos, menos 04, onde estava ligeiramente elevada. Quanto a IgA, também esteve normal em quase todos os pacientes, menos 04, quando se mostrou discretamente diminuída.

Em 25 outros esquistossomóticos hepato-esplênicos, em que somente foram dosadas as imunoglobulinas, a IgG apresentou-se elevada em todos, a IgM teve pequeno aumento em 04 e a IgA teve discreta redução em 01.

Q U A D R O IV

Imunoglobulina G

IgG mg%	HEC n=20	HED n=18	Total n=38
Normal	1	0	1
1.900-2.999	10	5	15
≥ 3.000	9	13	22
Valor médio	3.053	3.504	3.260 mg%

Q U A D R O V

Imunoglobulina M

IgM	HEC n=20	HED n=19	Total n=39
Normal	17	18	34
Aumentada	3	1	4

Q U A D R O VI

Imunoglobulina A

IgA	HEC n=20	HED n=19	Total n=39
Normal	16	19	35
Diminuída	4	0	4

Os valores dos linfócitos B apresentaram ampla variação (Quadro VII): em 15/37 (40,5%) estavam dentro dos limites normais, em 13/37 (35,1%) encontravam-se elevados e somente em 9 pacientes (24,3%) apresentaram-se reduzidos. O valor médio (536/mm³) esteve pouco acima do valor máximo normal (500/mm³). Não houve diferença significativa entre os dois grupos.

Q U A D R O VII

Linfócitos B

Linfócitos B	HEC n=19	HED n=18	Total n=37	(%)
↑	6	7	13	35,1
N	9	6	15	40,5
↓	4	5	9	24,3
Valor médio	510	561	536	

Em relação aos linfócitos T, as alterações foram bem mais expressivas (Quadro VIII): 32/37 dos pacientes (86,5%) apresentaram valores reduzidos e somente em 5/37 (13,5%), todos do grupo compensado, os resultados foram

normais. A média global foi 566/mm³, bem abaixo do valor mínimo normal (900/mm³). A redução foi ainda mais evidente no grupo descompensado: média 487/mm³, com todos os pacientes apresentando valores abaixo do normal.

Q U A D R O VIII

Linfócitos T

Linfócitos T	HEC n=19	HED n=18	Total n=37	(%)
↑	0	0	0	0
N	5	0	5	13,5
↓	14	18	32	86,5
Valor médio	622	487	556	

A reatividade cutânea tardia a antígenos conhecidos é mostrada nos Quadros IX e X em hépato-esplênicos compensados e descompensados respectivamente. Observou-se forte tendência, particularmente no grupo descompensado, para a presença de indivíduos não reatores (50% no Grupo HEC e 62,5% no grupo HED) ou com reações fracas (32,5 e 29,1% respectivamente) para o conjunto das 4 reações. O comportamento de cada uma das referidas reações, com algumas variações, foi mais ou menos equivalente ao comportamento global. Assim, tomando-se por base o PPD, o mais conhecido desses testes, verificou-se os seguintes resultados: reação negativa em 12/20 (60,0%) e reação fraca em 4/20 (20,0%) na forma compensada e reação negativa em 13/18 (72,2%) e reação fraca em 3/18 (16,6%) na forma descompensada.

Finalmente, no Quadro XI são apresentados os dados de sensibilização ativa com o Dinitroclorobenzeno (DNCB). Mais uma vez, os resultados são indicativos de baixa reatividade, par-

Q U A D R O IX

Reatividade cutânea tardia a antígenos conhecidos esquistossomose HEC

Antígeno	N.º reações	Reator forte	Reator fraco	Não reator	(%)
PPD	20	4	4	12	60,0
Candidina	20	5	9	6	30,0
Tricofitina	20	3	3	14	70,0
Varidase	20	2	10	8	40,0
Total	N.º 80	14	26	40	50,0
	%	100	17,5	32,5	50

Q U A D R O X

Reatividade cutânea tardia a antígenos conhecidos esquistossomose HED

Antígeno	N.º reações	Reator forte	Reator fraco	Não reator	(%)
PPD	18	2	3	13	72,2
Candidina	18	0	7	11	61,1
Tricofitina	18	0	6	12	66,6
Varidase	18	4	5	9	50,0
Total	N.º 72	6	21	45	62,5
	%	99,9	8,3	29,1	62,5

ticularmente no grupo descompensado, tendo-se obtido sensibilização em geral fraca, em 27/38 indivíduos de ambos os grupos ou seja 71,0%. Em 32/38 do total de pacientes (84,2%) os resultados foram negativos ou fracamente positivos (1 +), enquanto no grupo compensado esse valor foi 73,6% e no descompensado 94,7%.

Q U A D R O XI

Sensibilização ao dinitroclorobenzeno

DNCB	HEC n=19	HED n=19	Total n=38
+++	1	0	1
++	4	1	5
+	10	11	21
Negativo	4	7	11
	> 73,6%	> 94,7%	> 84,2%

DISCUSSÃO

A presença quase constante de hipergamaglobulinemia, mais ou menos acentuada, na hepatopatia esquistossomótica está aqui mais uma vez confirmada, constituindo-se esta hepatopatia como das mais representativas do grupo das hipergamaglobulinemias secundárias ou gamopatias policlonais⁵⁹. Desde há muito^{15,16,17}, vimos chamando a atenção para esta relevante hipergamaglobulinemia que apresenta com frequência, desdobramento em 2 ou mais frações e que regride com o tratamento específico. Essa hiperglobulinemia da hepatopatia esquistossomótica, todavia, não é habitualmente mencionada na literatura estrangeira que trata das gamopatias em doenças hepáticas^{28,66}.

É provável que, em sua origem, interfiram, fatores (antígenos) específicos do parasita e do ovo e fatores inespecíficos relacionados com

antígenos, bacterianos ou outros, de origem comumente intestinal, conforme tem sido admitido para outras hepatopatias⁶⁶. É geralmente aceito que esses antígenos inespecíficos estimulam o sistema imunológico extra-hepático, por motivo do bloqueio das células de Kupffer resultante da sobrecarga de antígenos específicos e, ao mesmo tempo, por razão das anastomoses porto-sistêmicas desenvolvidas na hipertensão portal. Essa origem inespecífica da hipergamaglobulinemia em hepatopatias, tem sido estudada seja experimentalmente⁵⁰, seja através da pesquisa, em pacientes com cirrose ou hepatite crônica, de anticorpos antibacterianos^{8,56,65} e anti-alimentares⁶⁵. Na esquistossomose, ela foi investigada apenas no macaco Rhesus³².

Em nossa experiência clínica, temos verificado que a hipergamaglobulinemia, na hepatopatia esquistossomótica, apresenta-se mais elevada nos casos de associação com outras parasitoses e infecções, a exemplo da salmonelose crônica e hepatite a vírus, quase não se modifica com a esplenectomia simples e se reduz progressivamente, até valores normais, com o tratamento específico da parasitose^{19,22,23}. Pelo que, apesar de admitirmos a influência secundária de outros fatores, principalmente bacterianos, acreditamos que esta hipergamaglobulinemia está fundamentalmente relacionada aos estímulos antigênicos parasitários e ovulares do *S. mansoni*. Todavia, o estado de subnutrição acentuada pode, por vezes, reduzir o grau dessa resposta hiperglobulinêmica, desde que temos observado, em alguns dos nossos pacientes hépato-esplênicos que uma dieta balanceada hospitalar, faz aumentar, não só a albumina baixa do plasma, como também o valor já elevado da hipergamaglobulinemia.

Em relação as imunoglobulinas, os nossos achados, em 64 casos crônicos de forma HE, confirmam os de vários outros Autores^{6,10,29,33}, no sentido de aumento quase constante da IgG, em níveis por vezes bem elevados, o que distingue essa forma clínica das outras formas crônicas menos avançadas da doença^{10,33,57}. Também temos verificado a redução progressiva da IgG sob o efeito da terapêutica específica da parasitose, confirmando a experiência de outros Autores, seja por tratamento medicamentoso³, seja por filtração portal de vermes^{10,25}. A esplenectomia simples não altera significativamente os níveis de IgG¹⁰, nem da gamaglobulina²⁴.

No tocante a IgM, nossos achados são pouco significativos, verificando-se pequeno aumento em apenas 8/64 casos (12,5%). É possível que a diferença desses nossos dados com os de outros Autores^{6,29,33} que constatarem maiores e mais frequentes elevações da IgM, deva se a que os pacientes que procuram o nosso hospital serem geralmente de evolução mais crônica.

Quanto a IgA, a redução discreta em apenas 5/64 casos (7,8%) e sua normalidade na grande maioria dos pacientes tem sido a observação habitual nesta forma clínica.

A contagem de linfócitos B, por outro lado, apresentou ampla variação, com tendência para valores mais altos; a média geral (536/mm³) estava acima do valor máximo normal. Em mais de 1/3 dos pacientes, os níveis estavam nitidamente elevados e em 40% dentro dos valores normais.

Esses achados dos LB, conjuntamente com a elevação habitual da gama-globulina e da IgG, indicam que na esquistossomose mansônica hépato-esplênica existe, geralmente, um estado de hipersensibilidade de tipo humoral. Na nossa presente experiência, essa hipersensibilidade mostrou-se equivalente nas duas formas, clínicas, compensada e descompensada, da hepatopatia esquistossomótica. Esse estado de exaltação imunológica humoral na esquistossomose, particularmente na fase hépato-esplênica, constitui inequívoca manifestação de um forte estímulo antigênico crônico, oriundo provavelmente dos ovos vivos, e, eventualmente, dos parasitos mortos. A intensidade dessa manifestação humoral está na dependência do binômio: carga parasitária (mais duração da infecção) e capacidade reativa do hospedeiro³⁵.

Em relação à hipersensibilidade de tipo celular, temos constatado, na presente investigação com a forma hépato-esplênica, uma nítida tendência para depressão dessa imunidade, particularmente nos pacientes em fase de descompensação hepática. Todos os elementos pesquisados (contagem de linfócitos T no sangue periférico, reatividade cutânea tardia com antígenos conhecidos e sensibilização ao DNCB) apontam nessa direção com números bem expressivos. Assim, os linfócitos T apresentaram-se com cifras reduzidas em 32/37 (86,5%) dos pacientes examinados, com valor médio de 556/mm³, bem abaixo dos valores normais (900 — 1.500/mm³). As reações cutâneas tardias com

antígenos conhecidos (PPD, candidina, tricofitina e varidase) foram predominantemente negativas ou fracamente positivas. No caso de PPD, os pacientes esquistossomóticos apresentaram-se não-reatores ou reatores fracos em 84,2% (80% na fase compensada e 88,8% na fase descompensada) e reatores fortes em 15,7% (HEC — 20% e HED — 11,1%). Em amplo estudo em várias capitais brasileiras¹, incluindo Recife, foi constatado, no grupo etário de 10 a 14 anos (11.937 escolares) um índice de positividade para reatores fortes de 22,1%, enquanto os não-reatores e os reatores fracos perfizeram 77,9%. Não conhecemos dados para adultos no Brasil. Por sua vez, só se obteve sensibilização com o DNCB em 71% dos casos, predominando de muito as reações fracas. Nos indivíduos com imunidade celular normal, essa sensibilização é em torno de 95%^{31,34,62}.

Quando esta pesquisa já estava concluída, tivemos a oportunidade de ler dois trabalhos que também investigaram a imunidade celular na esquistossomose mansônica, o de EKLA DIOS & col.²⁶ no Egito e o de ANTUNES & col. no Brasil⁴. No primeiro, foi constatada, em 31 pacientes hépato-esplênicos, depressão da imunidade celular, representada por baixa no sangue periférico dos linfócitos T totais e dos linfócitos T ativos e por depleção dos linfócitos T em 8/10 baços examinados após esplenectomia. Em 8 desses casos, seguidos 4 semanas depois da esplenectomia, foi verificado aumento das populações de linfócitos T no sangue, em comparação com os dados pré operatórios. O segundo trabalho refere-se ao estudo da imunidade humoral e celular em 13 esquistossomóticos complicados de salmonelose septicêmica prolongada, tendo-se observado hipofunção da imunidade celular, representada por baixa de linfócitos T no sangue periférico e diminuição ou ausência de resposta ao DNCB.

Outras referências à baixa da imunidade celular, fomos encontrar na bilharziose hematobia complicada de câncer vesical²⁷, na esquistossomose mansônica experimental^{5,51,52} e mesmo na esquistossomose intestinal humana⁴⁶ onde foi observada significativa baixa de linfócitos T, sobretudo de linfócitos T ativos.

Várias possibilidades podem ser sugeridas para interpretar essa imunodeficiência secundária, verificada, por nós e por outros pesquisadores, na esquistossomose mansônica. Sem dúvida, ela depende da própria infecção esquis-

tossomótica crônica, em situação análoga a de outras doenças infecciosas crônicas, como lepra lepromatosa, malária, calazar e outras^{54 60}.

Experimentalmente foi notada correlação entre a intensidade da infecção bilharziana e a presença de imunodepressão⁵¹. No entanto, face a nossa presente observação, em pacientes hépato-esplênicos, esse fator-grau de infecção, não parece ser o único responsável, pois o grupo hépato-esplênico descompensado que apresentou as mais acentuadas alterações da imunidade celular foi o que mostrou menor carga parasitária atual, avaliada pelo número de ovos eliminados nas fezes. Há a considerar, todavia, que essa correlação (carga parasitária = número de ovos por grama de fezes) não é habitualmente verdadeira no grupo etário predominante em nossos pacientes descompensados (> 30 anos). Esse grupo etário menos jovem, em comparação com o da fase compensada e o consequente tempo maior de infecção no grupo descompensado (em torno de 20 anos) traz a tona outro possível fator patogênico da imunodepressão, ao lado da carga parasitária que seria a duração da infecção, responsável pela maior ou menor permanência de sobrecarga do sistema imunológico. Esse fator tempo ou cronicidade da infecção, tem sido relacionado, por alguns pesquisadores^{9,67,68} a uma espontânea modulação da hipersensibilidade celular, observada em camundongos e representada por redução do volume dos granulomas.

Quanto a interpretação da natureza do estímulo imunossupressor, nesta parasitose, é matéria bastante controversa. Há evidências de que essa estimulação esteja relacionada a antígeno solúvel de ovos¹⁴, como também existem indícios de que os componentes do tegumento do verme adulto possam estar envolvidos no desenvolvimento do estado imunossupressivo⁵². Mais especulativa ainda é a interpretação de quais as células imunológicas estariam em jogo e qual o mecanismo íntimo dessa imunodepressão. Poderia haver, inicialmente, uma ativação das células B policlonais, levando, de um lado, ao aumento da imunoglobulina G e, do outro, a uma exaustação clonal com consequente imunodepressão, conforme propõe Terry para a Tripanosomíase⁶⁴. Como também poderia ocorrer uma alteração das células T efectoras, com consequente estímulo das células B e aumento da imunoglobulina G e, ao mesmo tempo, ativação das células T supressoras acompanhada de

imunodepressão. Ou ainda, outros possíveis mecanismos a especular, envolvendo macrófagos, complemento etc.

Por sua vez, EKLADIOS & col.²⁶ atribuem ao baço hiperplasiado na forma hépato-esplênica, papel significativo nessa imunodepressão, em virtude da melhora da mesma, em poucos casos, após esplenectomia. Há necessidade de uma mais ampla e prolongada investigação, pré e pós-esplenectomia, neste grupo de pacientes, para melhor avaliação do problema.

Por outro lado, é provável que a intensidade das alterações hepáticas crônicas encontradas nessa forma hépato-esplênica, tenha algum papel na imunodeficiência, desde que redução equivalente da imunidade celular tem sido assinalada em outras hepatopatias crônicas, como cirrose biliar primária³¹ e cirrose alcoólica⁶². A nítida predominância, encontrada por nós, de todas as alterações imunológicas de tipo celular (baixa de linfócitos T no sangue periférico, negatividade dos testes cutâneos tardios e ausência de sensibilização ao dinitroclorobenzeno) na fase descompensada da hepatopatia esquistossomótica, em comparação com a fase compensada, parece fortalecer a hipótese de alguma influência inespecífica das alterações hepáticas nesta imunodeficiência. Não se pode finalmente afastar a possível interferência do precário estado geral e nutricional desses pacientes descompensados, desde que há referências, na literatura, sobre depressão da imunidade celular, em crianças desnutridas^{30,37,61} e sua melhora após submeter-se a dieta equilibrada^{30,37}.

Como se pode ver, múltiplos não os fatores que parecem interferir nesta imunodepressão, não sendo possível, no momento, avaliar corretamente o papel de cada um deles. Também não é possível, com os dados atuais, definir se esta resposta imunológica deficiente tem alguma influência etiopatogênica no desenvolvimento da própria hepatopatia esquistossomótica ou apenas é dela resultante.

De qualquer forma, é provável que esse defeito imunológico tenha alguma participação na evolução desfavorável de vários pacientes hépato-esplênicos, os quais mais facilmente apresentam complicações de infecções bacterianas ou virais crônicas. Isso tem sido constatado em várias oportunidades, quer em observação no homem, quer em experimentação animal. São exemplos dessas infecções crônicas

associadas a esquistossomose, sobretudo em sua forma hépato-esplênica, as seguintes situações: a) salmonelose septicêmica prolongada, verificada inicialmente, no Brasil, por TEIXEIRA⁶³ e investigada amplamente por inúmeros pesquisadores nacionais^{20,53,58} e estrangeiros^{38,69}. No caso particular das infecções crônicas por salmonelas, além de provável defeito imunológico no indivíduo infectado por *S. mansoni*, pode ocorrer proliferação dessas bactérias no tegumento⁶⁹ ou no tubo intestinal do *Schistosoma*⁵⁵, levando a manutenção da infecção bacteriana e a dificuldades de seu tratamento; b) hepatite viral crônica, inicialmente constatada, por GUIMARÃES³⁶ a maior frequência do vírus HB no esquistossomótico hépato-esplênico e posteriormente estudada a interrelação das duas doenças por vários pesquisadores no Brasil^{21,45} e no estrangeiro⁷; c) infecção por *Trypanosoma cruzi*, pesquisada, no rato albino, por KLOETZEL & col.⁴³ e a espera de um estudo clínico nacional de possível interação entre esquistossomose e doença de Chagas; d) infecção por *Leishmania mexicana*, cuja maior suscetibilidade, em camundongos infectados com *S. mansoni*, foi constatada por COELHO & col.¹³; e) a verificação por KNIGHT & WARREN⁴⁴ de que camundongos infectados por *S. mansoni* se mostraram mais suscetíveis a invasão tecidual por *Entamoeba histolytica*.

Todas essas observações e investigações, no homem e no animal, parecem testemunhar este defeito imunológico, ao mostrarem que, em vários indivíduos com esquistossomose crônica e severa, há propensão para maior frequência de infecções associadas, para um prolongamento da permanência do agente infectante secundário no sangue circulante ou nos tecidos e para maior progressão e gravidade, seja da doença infecciosa associada, seja da própria doença esquistossomótica¹³.

Novas pesquisas estão em desenvolvimento em nosso serviço e no grupo cirúrgico, no sentido de estudar as modificações imunológicas em pacientes esquistossomóticos com diferentes formas clínicas da doença, assim como antes e após a terapêutica específica, seja de natureza medicamentosa, seja cirúrgica por filtração de vermes.

SUMMARY

Study of humoral and cellular immunity in schistosomal liver disease

40 Patients with hepatosplenic schistosomiasis *mansoni* were studied. They were divided into two groups: **Group I** — 20 patients in the compensated phase and **Group II** — 20 patients in the decompensated phase of chronic schistosomotic liver disease. Their ages varied from 11 to 66 with the age group 11 to 30 predominating. The tests employed to investigate the humoral immunity were: gammaglobulin dosage, immunoglobulins G, M and A and quantitative determination of B lymphocytes. The tests for study of cellular immunity were T lymphocytes counts, intradermic reactions with PPD, Candidine, Tricophytine and Varidase and sensibilization to dinitrochlorobenzene (DNCB). As a general conclusion, we can say that in hepatosplenic schistosomiasis patients, humoral hypersensitivity usually occurs, together with a depression of cellular immunity.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALMEIDA, A. P. — Prevalência da infecção tuberculosa em escolares das capitais brasileiras. *Rev. Div. Nac. Tuberc.* 18: 413-444, 1974.
2. ANTUNES, L. J.; REIS, A. P.; PELLEGRINO, J.; TAVARES, C. A. P. & KATZ, N. — Immunoglobulins in human Schistosomiasis. *J. Parasit.* 57: 539-542, 1971.
3. ANTUNES, L. J.; SOUZA, D. W. C.; SOUZA, M. S. L.; TURCHETTI, R. M. M.; OLIVEIRA, J. P. M.; MARINHO, R. P. & LIMA, A. L. A. — Estudo imunológico da esquistossomose mansoni intestinal antes e após tratamento com aminonitrotiazol. *Rev. Soc. Brasil. Med. Trop.* 8: 9-13, 1974.
4. ANTUNES, L. J.; SOUZA, D. W. C.; LIMA, A. Z. C.; SOUZA, M. S. L. & MARINHO, R. P. — Immunoglobulins, T and B lymphocytes and immune complexes in human prolonged septicemic salmonellosis, 1978. (Separata).
5. ARAUJO, F. G.; COELHO, P. M. Z.; PEREIRA, L. H. & PELLEGRINO, J. — *Schistosoma mansoni*: impairment of the cell mediated immune response in mice. *Clin. Exp. Immun.* 28: 289-291, 1977.
6. BASSILY, S.; HIGASHI, G. I.; FARID, Z. & WILLIAMS, R. E. — Serum immunoglobulins in Schistosomiasis mansoni. *J. Trop. Med. Hyg.* 75: 73-75, 1972.
7. BASSILY, S.; FARID, Z.; KILPATRICK, M. E.; EL MASRY, N. A. & WATTEN, R. H. — Chronic hepatitis antigenemia and schistosomiasis. Apresentado no 10.º Intern. Cong. Trop. Med. & Mal., Manila, Nov. 1980.
8. BJORNEBOE, M.; PRYTZ, H. & ORSHOV, F. — Antibodies to intestinal microbes in serum of patients with cirrhosis of the liver. *Lancet* I: 58-60, 1972.
9. BOROS, D. L.; PELLE, R. P. & WARREN, K. S. — Spontaneous modulation of granulomatous hypersensitivity in Schistosomiasis mansoni. *J. Immunol.* 114: 1437, 1975.
10. CAMUS, D.; CARLIER, Y.; CAPRON, M.; BINA, J. C.; FIGUEREDO, J. F. M.; PRATA, A. & CAPRON, A. — Immunological studies in human schistosomiasis. Immunoglobulin levels, antibodies and delayed hypersensitivity. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 26: 482, 1977.
11. CAPRON, M.; CAMUS, D.; CARLIER, I.; FIGUEREDO, J. F. M. & CAPRON, A. — Immunological studies in human schistosomiasis. II. Antibodies cytotoxic for *Schistosoma mansoni* Schistosomules. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 26: 248-253, 1977.
12. CARLIER, I.; BOUT, D.; BINA, J. C.; CAMUS, D.; FIGUEREDO, J. F. M. & CAPRON, A. — Immunological studies in human schistosomiasis. I — Parasitic antigen in urine. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 24: 949-954, 1975.
13. COELHO, P. M. Z.; MAYRINK, W.; DIAS, M. & PEREIRA, L. H. — Susceptibility to *Leishmania mexicana* of mice infected with *Schistosoma mansoni*. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 74: 141, 1980.
14. COLLEY, D. G. — Immune responses to a soluble schistosomal egg antigen preparation during chronic primary infection with *Schistosoma mansoni*. *J. Immunol.* 115: 150-156, 1979.
15. COUTINHO, A. & LOUREIRO, P. — Aspectos bioquímicos da insuficiência hepática na Esquistossomose mansônica hépato-esplênica. *Hospital* (Rio) 58: 885-902, 1960.
16. COUTINHO, A. & LOUREIRO, P. — Biochemical aspects of Schistosomiasis mansoni. Proc. 7th Intern. Cong. Trop. Med. & Malaria (Rio de Janeiro) 2: 72-73, 1964.
17. COUTINHO, A. — Padrão bioquímico na esquistossomose hépato-esplênica. II Simpósio sobre Esquistossomose. Fund. Gonçalo Muniz, Salvador, pg. 229-232, 1970.
18. COUTINHO, A. — Fígado e esquistossomose. *J. Brasil. Med.* 25: 23-42, 1973.
19. COUTINHO, A.; DOMINGUES, A. L. C. & BONFIM, J. R. — Treatment of Schistosomiasis mansoni with Oxamniquine. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 15: 15-34, 1973.
20. COUTINHO, A.; DOMINGUES, L. A. & DOMINGUES, A. L. C. — Considerações sobre a hepatopatia esquistossomótica complicada de infecção por enterobactérias. Resumos do III Cong. Brasil. Hepatologia, Recife, 1973.
21. COUTINHO, A.; BARRETO, V. S.; DOMINGUES, A. L. C. & ANTUNES, T. A. — Estudo clínico-patológico da associação esquistossomose e hepatic. Resumos do IV Cong. Brasil. Hepatologia, Belo Horizonte, 1975.
22. COUTINHO, A. — Tratamento da esquistossomose mansônica: aspectos atuais. *Rev. Ass. Med. Brasil.* 23: 27-31, 1977.
23. COUTINHO, A. & DOMINGUES, A. L. C. — Esquistossomose mansônica. Cap. 69, do Livro de Gastroen-

- terologia, de R. DANI & colab. Rio, Edit. Guanabara, 1978, págs. 838-861.
24. COUTINHO, A. — Observação pessoal.
25. DOMINGUES, L. A. W.; DOMINGUES, A. L. C.; COUTINHO, A. & KELNER, S. — Comportamento das imunoglobulinas (IgG, IgA, IgM) na esquistossomose hepatoesplênica. Recife, *Anais do 27.º Congresso Brasil. Gastroenterologia*, 1980, pág. 107.
26. EKLADIOS, E. M.; HIGASHI, G. I.; AGEEB, M.; EL GHORAB, N. M. & GHEITH, H. — Suppression of T — Lymphocytes in chronic bilharziasis. In *Proc. Int. Conf. Schisto II*: 609-614 Ministry of Health, Egypt, 1978.
27. EL-ASFAHANI, A. M. A.; HIGASHI, G. I.; SHERIF, M.; TAWFIK, H. N.; OMAR, S.; SAMI, A. & GHEITH, H. — Impaired immunologic reactivity in patients with urinary bladder cancer associated with bilharziasis. In *Proc. Int. Conf. Schisto II*: 615-620, Ministry of Health. Cairo, Egypt, 1978.
28. ELIAKIM, M.; ILOTNICK, A. & SLAVIN, S. — Gammapathy in Liver Disease. In *Progress in Liver Diseases*. Grune & Stratton, 1972, IV: pág. 403-417.
29. EL-RASIKY, E. H.; SHAKER, Z. A.; MAHMOUD, A. H.; KAMEL, K.; ABOU EL-EZZ, F. M. & MOUSA, A. H. — Immunoglobulins in Schistosomiasis. *Egypt J. Bilh.* 1: 287-295, 1974.
30. FAULK, W. P. & JOSE, D. J. — Nutrition and immunity. Report of workshop. *Progress in Immunology III*. Elsevier, 1977.
31. FOX, R. A.; JAMES, D. G.; SCHEUER, P. J.; SHARMA, O. & SHERLOCK, S. — Impaired delayed hypersensitivity in primary biliary cirrhosis. *Lancet* I: 959-962, 1969.
32. FREEMAN, T.; SMITHERS, S. R.; TARGETT, G. A. T. & WALKER, P. J. — Specificity of immunoglobulin G in Rhesus monkeys infected with *Schistosoma mansoni*, *Plasmodium knowlesi* and *Trypanosoma brucei*. *J. Infect. Dis.* 121: 401-405, 1970.
33. JOBIM, L. F. J.; MENDES, N. F. & LIMA, A. O. — *Imunologia Clínica*. Rio, Edit. Guanabara, 1980.
34. GHANAM, M. H.; EL-HAWARY, M. F. S.; ISSA, I. A.; WAFY, A. A.; ABDEL-AZZ, O. & KALIFA, A. F. — Serum immunoglobulins in different stages of human intestinal schistosomiasis. *Egypt. J. Bilh.* 2: 255-264, 1975.
35. GOLD, J. M. & FREEDMAN, S. O. — Diagnostic tests in clinical immunology. In *Freedman & Gold. Clinical Immunology*. 2a ed. New York, Harper & Row Publ., 1976.
36. GOODGAME, R. W.; COLLEY, D. G.; DRAPPER, C. C.; LEWIS, F. A.; MCHAREN, M. L. & PELLE, R. P. — Humoral immune responses in human hepatosplenic schistosomiasis mansoni. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 27: 1174, 1978.
37. GUIMARAES, R. X. — *Frequência do antígeno Australía em indivíduos normais, índios do Parque Nacional do Xingu e portadores da esquistossomose mansônica*. [Tese]. São Paulo, 1973.
38. HARLAND, P. S. E. G. — Tuberculin reactions in malnourished children. *Lancet* 2: 719-721, 1965.
39. HATHOUT, S. E. D.; EL-GHAFFAR, Y. A. & AWNY, A. Y. — Salmonellosis complicating schistosomiasis in Egypt. A new clinical appreciation. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 16: 462-472, 1967.
40. KAGAN, I. G. — Serologic diagnosis of Schistosomiasis. *Bull. N.Y. Acad. Med.* 44: 262-276, 1968.
41. KATZ, N.; CHAVES, A. & PELLEGRINO, J. — A simple device of quantitative stool thick — smear technique in Schistosomiasis mansoni. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 14: 397-400, 1972.
42. KELLERMAYER, R. W.; WARREN, K. S.; WALDMAN, T. S.; COOK, J. A. & JORDON, P. — Concentration of serum immunoglobulins in St. Lucians with Schistosomiasis mansoni compared with matched uninfected St. Vincentians. *J. Infect. Dis.* 127: 557-562, 1973.
43. KLOETZEL, K.; FALEIROS, J. J.; MENDES, S. R.; STANLEY, C. T. & ARIAS, H. S. — Concomitant infection of albino mice by *Trypanosoma cruzi* and *Schistosoma mansoni*. Parasitological parameters. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 67: 652-658, 1973.
44. KNIGHT, R. & WARREN, K. S. — The interaction between *Entamoeba histolytica* and *Schistosoma mansoni* in mice. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 67: 644-651, 1973.
45. LYRA, L. G.; REBOUÇAS, G. & ANDRADE, Z. A. — Hepatitis B surface antigen carrier state in hepatosplenic Schistosomiasis. *Gastroenterology* 71: 641-645, 1976.
46. MACHADO, J. A. N.; SILVA, E. M.; KATZ, N.; ROCHA, R. S. & GAZZINELLI, G. — Peripheral lymphocytes in patients with intestinal Schistosomiasis mansoni. Correspondence to the Editor. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 72: 441, 1978.
47. MANCINI, G.; CARBONARA, A. O. & HEREMANS, J. F. — Immunological quantitation of antigens by single radial diffusion. *Immunochemistry* 2: 235, 1965.
48. MENDES, E. — Hemocytotropic antibody in schistosomiasis mansoni. *Acta Allergologica* 28: 333-350, 1973.
49. MENDES, N. F.; MIKI, S. S. & PEIXINHOS, Z. F. — Combined detection of human T and B lymphocytes by rosette formation with sheep erythrocytes and zymosan — C₃ complexes. *J. Immunol.* 113: 531-536, 1974.
50. MEYERS, O. L. — *Experimental Hyperglobulinemia in Liver*. Edit. by Saunders & Terblanche. Pitman Medical, 1973, 78-79.
51. MOTA-SANTOS, T. A.; GAZZINELLI, G.; RAMALHO PINTO, F. J.; PELLEGRINO, J. & DIAS DA SILVA,

- W. — Immunodepression in mice following *Schistosoma mansoni* infection. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 18: 246-250, 1976.
52. MOTA-SANTOS, T. A.; TAVARES, C. A. P.; GAZZINELLI, G. & PELLEGRINO, J. — Immunosuppression mediated by adult worms in chronic *Schistosoma mansoni* infection. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 26: 727-731, 1977.
53. NEVES, J. & MARTINS, N. R. L. L. — Long duration of septicemic salmonellosis: 35 cases with 12 implicated species of salmonella. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 61: 541-552, 1967.
54. O.M.S. — Ser. Inf. Tecn. n. 519. Inmunidad celular y resistencia a las infecciones. Ginebra, 1973.
55. OTTENS, H. & DICKERSON, G. — Bacterial invasion of schistosomes. *Nature (Lond.)* 223: 506-507, 1969.
56. PROTELL, R. L.; SOLOWAY, R. D.; MARTIN, W. J.; SCHOENFIELD, L. J. & SUMMERSKILL, W. H. J. — Anti-Salmonella agglutinins in chronic liver disease. *Lancet* II: 330, 1971.
57. PURTILO, D. T.; RIGGS, R. S.; EVANS, R. & NEAFIE, R. C. — Humoral immunity of parasitized malnourished children. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 25: 229, 1976.
58. ROCHA, H.; CASTILHO, E. A.; BARRETO, A. C. & HOOK, E. W. — Características da infecção por *S. typhimurim* em camundongos infectados com *S. mansoni*. *Gaz. Med. Bahia* 68: 6-18, 1968.
59. SHUSTER, J. — Hypergammaglobulinemia and paraproteinemia. In S. Freedman & P. Gold. *Clinical Immunology*. 2a. ed. New York, Harper & Row Publ., 1976.
60. SHUSTER, J. & EISEN, A. H. — Immunologic Deficiency Diseases. In Freedman, S. & Gold, P. *Clinical Immunology*. 2a. ed. New York, Harper & Row Publ., 1976.
61. SMYTHE, P. M.; SCHONLANDA, M.; BRERETON-STIBS, G. G.; COOVADIA, H. M.; GRACE, H. J.; LOENING, W. E. K.; MAFOJANE, A.; PARENT, M. A. & VOS, G. H. — Thymolymphatic deficiency and depression of cell-mediated immunity in protein-caloric mal-nutrition. *Lancet* II: 939-943, 1971.
62. STRAUS, B.; BERENYI, M. R.; HUANG, J. M. & STRAUS, E. — Delayed hypersensitivity in alcoholic cirrhosis. *Dig. Dis.* 16: 509-516, 1971.
63. TEIXEIRA, R. S. — Typhoid fever of protracted course. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 2: 65-70, 1960.
64. TERRY, R. J. — Immunodepression associated with protozoal infections. Conferência durante o VI Cong. Brasil. de Parasitologia. Belo Horizonte, 15-18, Fev., 1981.
65. TRIGER, D. R.; ALP, M. H. & WRIGHT, R. — Bacterial and dietary antibodies in liver disease. *Lancet* I: 60, 1972.
66. TRIGER, D. R. & WRIGHT, R. — Hyperglobulinemia in liver disease. *Lancet* I: 1494-1496, 1973.
67. WARREN, K. S. — Pathophysiology and pathogenesis of hepatosplenic Schistosomiasis mansoni. *Bull. N. Y. Acad. Med.* 44: 280-294, 1968.
68. WARREN, K. S. — Hepatosplenic schistosomiasis mansoni: an immunologic disease. *Bull. N. Y. Acad. Med.* 51: 545-550, 1975.
69. YOUNG, S. W.; HIGASHI, G.; KAMEL, R.; EL ABDIN, A. Z. & MIKHAIL, I. A. — Interaction of salmonella and schistosomes in host-parasite relations. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 67: 797-802, 1973.

Recebido para publicação em 17/7/1981.