

MIOCARDITE CHAGÁSICA AGUDA HUMANA

(Ganglionite subepicárdica; agressão à fibra cardíaca por linfócitos;
relação entre amastigotas e fibra muscular)

E. R. LOPES (1), W. L. TAFURI (1), L. BOGLIOLO (1), H. O. ALMEIDA (3),
E. CHAPADEIRO (1) e P. RASO (2)

RESUMO

Foram estudados, à microscopia óptica e à eletrônica, alguns aspectos da miocardite chagásica aguda humana (criança de 11 meses). 1) Parece representar, este o terceiro caso da doença humana aguda em que foi documentada a destruição neuronal em gânglios nervosos subepicárdicos. 2) Os aspectos à microscopia óptica e à eletrônica sugerem uma agressão de linfócitos às células musculares cardíacas, responsável, ao que parece, pela destruição de grande parte, talvez a maior, da massa cardíaca. 3) Os amastigotas em multiplicação dentro das células musculares cardíacas, quando se mantêm íntegros, causam nelas as mesmas alterações observadas e descritas na doença experimental. Essas alterações, eminentemente circunscritas (vacuolo eletronicamente vazio ao redor dos amastigotas) são diversas daquelas provocadas pela inflamação e/ou a agressão linfocitária e incidem apenas em pequena parte na destruição das fibras musculares.

INTRODUÇÃO

Esta nota tem finalidades limitadas, mas que, a nosso ver, justificam a divulgação de três observações que pudemos fazer em um caso de miocardite chagásica aguda humana. Uma refere-se às lesões dos gânglios nervosos subepicárdicos. Ao que nos consta, os estudos quantitativos do sistema nervoso do coração na fase aguda da tripanossomose chagásica humana foram documentados, apenas, em dois casos. Um de LOPES¹, em que foram encontrados 204 neurônios na área 1 (número normal: entre 1.872 e 2.099; ver em seguida), e outro de BECKER², o qual, utilizando a técnica de contagem adotada por KÖBERLE, encontrou 3.402 neurônios (o número normal no coração, segundo KÖBERLE, gira em torno de 4.500). Este seria, portanto, o terceiro caso em

que foi efetuada contagem neuronal na forma aguda da miocardite chagásica.

A segunda observação que justifica esta nota se refere ao comportamento de linfócitos em relação à fibra muscular miocárdica. Não existem, ao que sabemos, estudos à microscopia eletrônica da fase aguda da miocardite chagásica, e, mesmo neste caso, pelos motivos que serão explicados a seguir, a análise foi incompleta. Não obstante, pareceu-nos ter documentado aspectos até agora inéditos, à microscopia eletrônica e à óptica, de agressão à célula muscular cardíaca no homem.

A terceira observação confirma a existência de um aspecto, à microscopia eletrônica, da relação entre parasito e fibra muscular car-

Trabalho do Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da UFMG, Belo Horizonte e do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro, Uberaba, Brasil. Trabalho realizado com o auxílio do CNPq.

(1) Professores-Titulares
(2) Professor-Adjunto
(3) Professor-Assistente

diaca, já visto na tripanossomose experimental aguda e, agora, encontrado também na humana.

MATERIAL E MÉTODOS

O coração estudado pertencera a um menino de onze meses de idade, portador de doença de Chagas aguda, do qual se obteve, apenas, autopsia parcial. A doença teve a duração de 20 a 30 dias, entre início dos sintomas clínicos e a morte, manifestando-se com amigdalite, edema bipalpebral, febre alta, emagrecimento, hepatoesplenomegalia, edema generalizado e taquicardia, cardiomegalia acentuada (RX). O menino faleceu com o quadro de insuficiência cardíaca aguda. A necropsia foi realizada seis horas após a morte. Constatou-se que o coração era globoso, muito aumentado de volume, pálido-acinzentado, flácido, úmido e brilhante, com câmaras cardíacas dilatadas e contendo coágulos sangüíneos, paredes ventriculares espessas, especialmente a esquerda. Foi observada, ainda, a presença de linfonodo aumentado de volume em correspondência à porção intrapericárdica da parede posterior do tronco da pulmonar. O diagnóstico da doença foi feito pelo intenso parasitismo das células cardíacas, acompanhado de grave miocardite com exsudato difuso, predominantemente mononuclear, entre células musculares cardíacas. Estas mostraram lesões regressivas graves, até o esfacelo. No linfonodo da parede posterior do tronco da pulmonar havia inflamação aguda difusa (linfadenite inespecífica), sem parasitismo.

Após fixação do coração *in totum*, retirou-se um anel, em torno do orifício da veia cava superior, onde é maior a concentração de neurônios (LOPES⁵). O material obtido foi incluído em parafina e cortado seriadamente (cortes de 6 μ), montando-se o primeiro de cada série de cinco cortes e desprezando-se os quatro restantes, até esgotar todo o fragmento incluído. Os cortes foram corados, para estudo quantitativo dos neurônios, pelo tricrômico de GOMORY. Cortes não aproveitados para a análise quantitativa foram corados pela Hematoxilina-eosina, Van Gieson para o conjuntivo, Weigerth para o elástico, verde de metil-pironina, azul de toluidina.

Para o estudo à microscopia eletrônica,

pequenos fragmentos dos átrios e dos ventrículos, colhidos do coração fixado em formol a 10%, foram lavados várias vezes em sacarose 0,3M, fixados em ácido ósmico a 2%, desidratados e incluídos no Epon. Em cortes seriados e corados com azul de toluidina foram localizados os ninhos de amastigotas, para preparação orientada da pirâmide. Os cortes ultrafinos, corados pelo acetato de uranila, foram examinados no microscópio eletrônico EM9S2 Zeiss.

RESULTADOS

Gânglios nervosos subepicárdicos — Nos 846 cortes usados para o estudo quantitativo foram contados 726 neurônios. Houve, portanto, acentuada redução neuronal, em comparação com o normal, pois na área analisada o número normal de neurônios varia entre 1.872 e 2.099 (LOPES^{5,6}).

O estudo complementar à microscopia óptica mostrou periganglionite e ganglionite agudas em quase todos os gânglios da área examinada sendo excepcionais os não atingidos pela inflamação. O epicárdio, especialmente o tecido adiposo subepicárdico, e o miocárdio em torno dos gânglios apresentavam intensa inflamação aguda, com parasitismo maciço das fibrocélulas cardíacas, congestão e intensa exsudação linfócito-histiocitária (Figs. 1 e 2). O mesmo quadro era observado nas demais porções do coração.

As alterações nos neurônios eram bastantes acentuadas; entretanto, neurônios com aparência morfológicamente normais eram encontrados, com relativa freqüência, ao lado de outros com alterações intensas. Os lesados apresentavam cromatólise central e periférica, tumefação, vacuolização, acidofilia, retração do citoplasma, piconose, cariorrexia e, com relativa freqüência, lise celular. No mesmo gânglio podiam ser encontradas algumas dessas alterações, ou todas. Não constatamos a presença de parasitos nos neurônios. A maioria das células satélites era volumosa; em um dos cortes foi observada uma dessas células parasitadas por formas amastigotas do **T. cruzi**. Quase todos os filetes nervosos que percorriam o tecido gorduroso subepicárdico apresentavam intensa perineurite e neurite, difusas (Fig. 1).

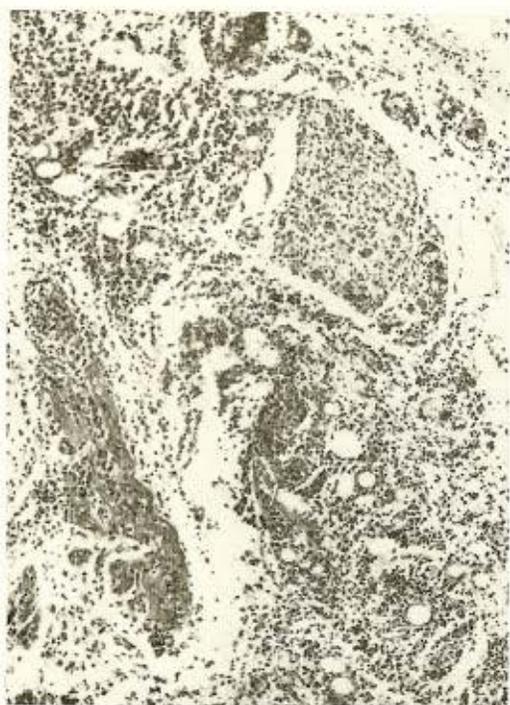


Fig. 1 — Miocardite chagásica aguda humana — Átrio direito — Epicardite e celulite (tecido gorduroso subepicárdico) intensas, propagando-se ao gânglio e aos filetes nervosos. Gomory, 63 X.

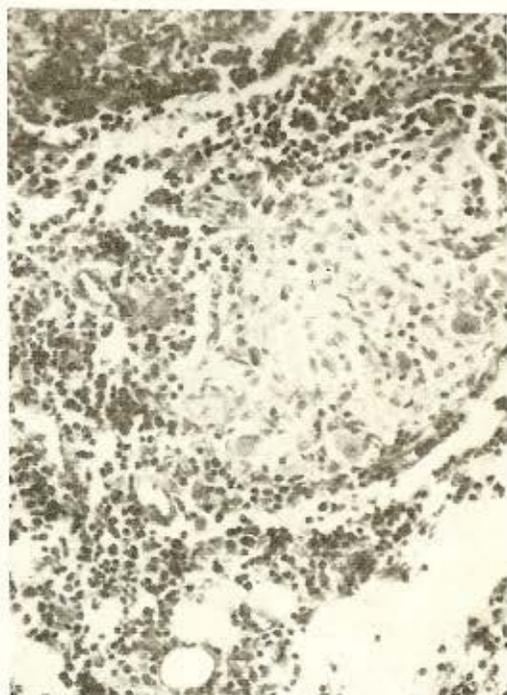


Fig. 2 — Miocardite chagásica aguda humana — Gânglio subepicárdico — Periganglionite e ganglionite, com intenso exsudato linfo-histiocitário e pronunciados fenômenos regressivos dos neurônios. H. E., 200 X.

Relações entre linfócitos e fibras musculares miocárdicas — O estudo à microscopia óptica mostrou miocardite violenta, com o quadro da doença chagásica aguda. Por ser ele bem conhecido, não será descrito aqui. Limitar-nos-emos a citar os fatos que, a nosso ver, justificam esta nota.

As células absolutamente predominantes no exsudato eram os linfócitos pequenos. Vinham depois os macrófagos e, em número muito menor, células linfóides grandes, alguns eosinófilos, raros granulócitos neutrófilos. Nos cortes examinados praticamente não existiam células pironinófilas. Os aspectos mais importantes eram representados pelos linfócitos pequenos, devendo ser ressaltadas: 1) sua tendência a se enfileirarem ao longo das fibras musculares, o que não excluía o encontro de acúmulos, aparentemente desordenados, dessas células; 2) a tendência a se moldarem à superfície da fibra muscular e, aparentemente, a se lhe aderirem; 3) a capacidade de se deformarem, ora relativamente pouco, tornan-

do-se ovalados e formando um (Fig. 3,D,E) ou dois prolongamentos citoplasmáticos; 4) produzindo profundas deformações do núcleo (Fig. 3,A,B,C,F). Neste último caso têm-se; 5) com freqüência, a nítida sensação de que os linfócitos deformados estão penetrando em uma fibra muscular (Fig. 3,A,B,C), ou já se encontram dentro dela (Fig. 3,D,F). Aliás, 6) linfócitos enfileirados e, às vezes, alongados, encontram-se também ao longo de fibras aparentemente íntegras (à microscopia óptica); mas linfócitos deformados, como os da Fig. 3,A,B,C,D,F relacionam-se com fibras musculares alteradas ou em destruição; às vezes; 7) com ninhos de amastigotas, em degeneração (Fig. 3,C).

O estudo à microscopia eletrônica, como era de se esperar, devido à precária preservação do material, mostrou intensos fenômenos autolíticos e impediu análise mais profunda. Não obstante, algumas observações puderam ser feitas.

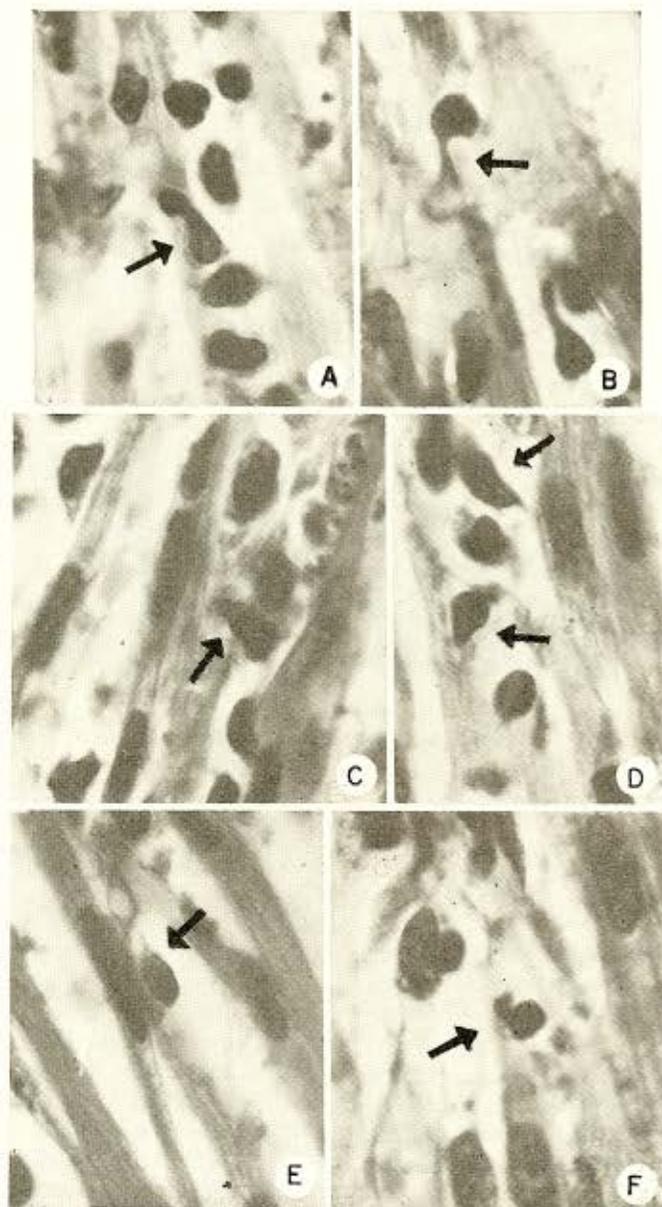


Fig. 3 — Miocardite chagásica aguda humana — Comportamento de linfócitos frente à fibra muscular cardíaca — A, B, C, F; aspectos sugerindo a penetração de linfócitos em fibras musculares cardíacas, alteradas. D, F: aspectos sugerindo que linfócitos se encontram no interior de células musculares. D, E: o citoplasma de linfócitos alongados ou remiformes se acumula em um dos polos da célula (E), ou nos dois polos (D). 800 X.

Apesar de não ter sido possível, na maioria das vezes, interpretar e separar as lesões vitais dos fenômenos de autólise, pôde ser constatado com segurança que as células musculares estavam separadas umas das outras pelo abundante exsudato inflamatório (células e edema), que se interpunha entre fibra e fibra. As células do exsudato, embora alteradas, podiam ser identificadas. Entre elas, pre-

ponderavam os linfócitos; os histiócitos eram menos abundantes.

Em todas as fotos examinadas predominavam os linfócitos pequenos, com citoplasma relativamente escasso, finamente granuloso, na maioria das vezes não se podendo identificar os orgânulos. Em alguns eram reconhecíveis os mitocôndrios, porém vacuolizados e

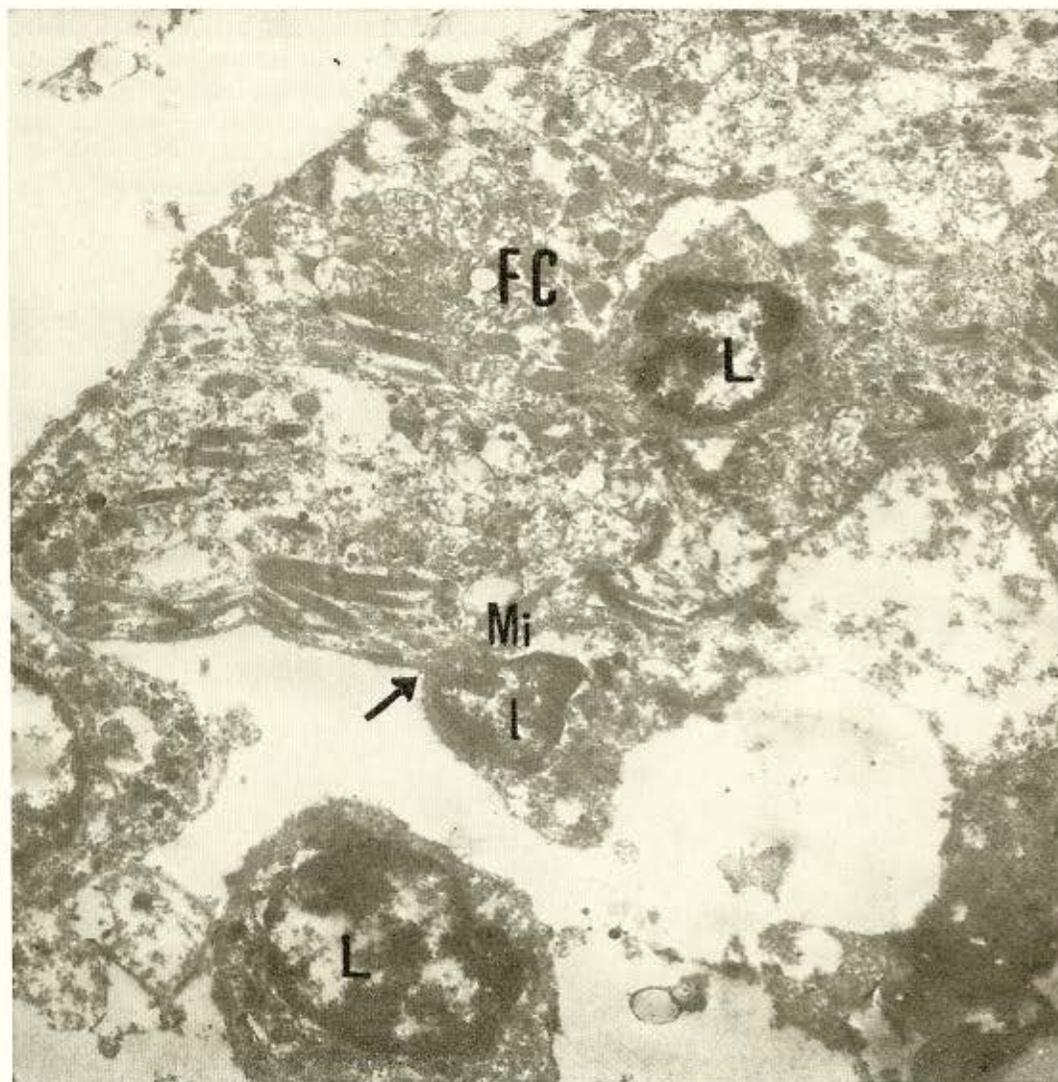


Fig. 4 — Miocardite chagásica aguda humana — Atrio direito — Célula cardíaca, com áreas de mioctólise, desorganização dos feixes de miofibrilas e vacuolização das mitocôndrias (Mi). Linfócitos (L) livres no interstício, aderidos ao sarcolema (seta) e provavelmente no interior da fibra cardíaca (FC). 19000 X.

poucos grânulos osmiófilos. Não foi possível identificar a membrana citoplasmática, mas a superfície dos linfócitos era sempre bastante regular, às vezes com poucas e curtas projeções (*villi*). O núcleo, sempre muito eletrondenso, mostrava a cromatina distribuída uniformemente, ou em forma de grumos grosseiros junto à membrana nuclear. A forma era muito variável. Encontravam-se núcleos esféricos, ovalados, em clava, em bastonete, riniformes, ou com múltiplas chanfraduras. Linfócitos encontravam-se junto ao sarcolema e, por vezes, tinha-se a nítida impressão que aderiam a fibrocélulas cardíacas ou, até mesmo, situando-se no interior destas (Figs. 4,5). As células cardíacas assim agredidas, em comparação com outras existentes no mesmo campo, mostravam alterações regressivas profundas, chegando a necrose.

Relações entre amastigotas e fibras musculares — A microscopia eletrônica, as células cardíacas mais conservadas e que continham amastigotas ainda intactos mostravam o aspecto já bem conhecido e amplamente descrito (TAFURI⁹) observado na miocardite aguda experimental do camundongo, e em material em ótimas condições de fixação. Ou seja, em torno dos parasitos intracelulares existia sempre o halo, eletronicamente vazio, decorrente da degradação dos feixes de miofibrilas (Figs. 6, 7). Como no material experimental e bem fixado, também neste material humano os mitocôndrios (quase sempre com alterações autolíticas, como perda da matriz, tumefação, cristólise) encontravam-se às vezes, livres dentro do vacúolo citado.

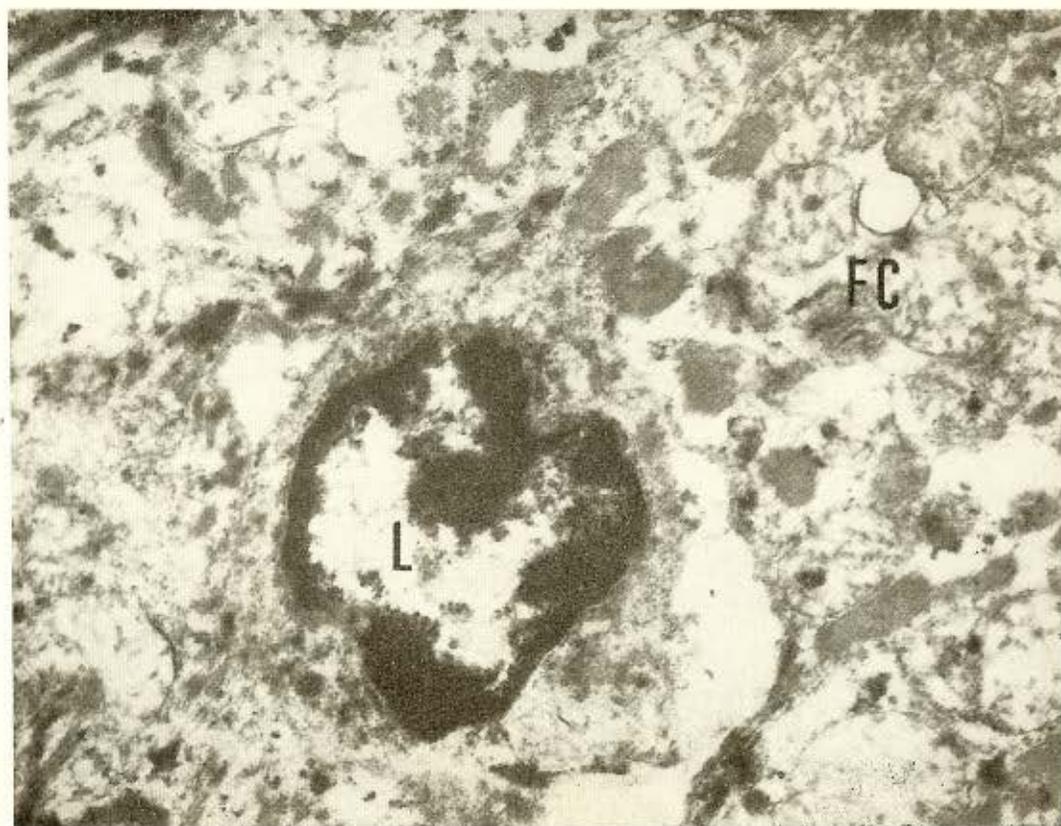


Fig. 5 — Miocardite chagásica aguda humana — Átrio direito — Detalhe da figura anterior, para mostrar o linfócito (L) provavelmente no interior da fibra cardíaca (FC). 35000 X.

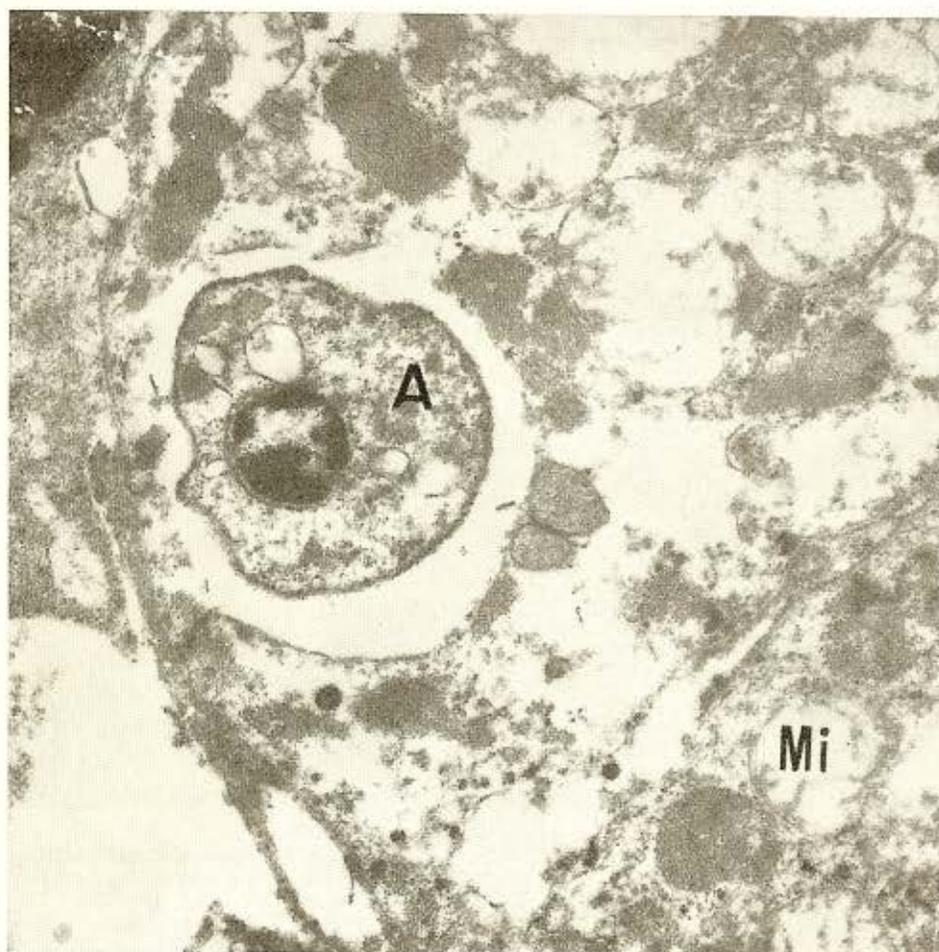


Fig. 6 — Miocardite chagásica aguda humana — Átrio direito — Amastigotas (A) no interior da célula cardíaca. Observar o halo claro em torno do parasito, sem qualquer densidade eletrônica. Mitocôndrias (Mi) vacuolizadas. 19000 X.

COMENTARIOS

Destruição dos gânglios nervosos subepicárdicos — Este terceiro caso de miocardite chagásica aguda em que foi documentada a contagem dos neurônios dos gânglios subepicárdicos confirma tanto os achados dos dois casos precedentes (LOPES⁷; BECKER²), quanto os dados obtidos pela patologia experimental, ou seja como afirmado por KÖBERLE⁴ que a destruição neuronal se inicia na fase aguda da doença. Confirma também o que fora afirmado repetidas vezes (LOPES⁵, TAFURI⁹, bibliografia; BOGLIOLO³), isto é, que

a destruição neuronal é a consequência, em grande parte, da subepicardite (inflamação do tecido gorduroso subepicárdico), com consequente periganglionite e ganglionite.

Relações entre linfócitos e células musculares miocárdicas — Os aspectos morfológicos registrados acima, à morfologia óptica e eletrônica, parecem sugerir uma agressão de linfócitos à célula muscular cardíaca. Parece importante registrar que, na maioria das vezes, a agressão ocorria em fibras musculares não parasitadas, e apenas em alguns casos em fibrocélulas contendo amastigotas alteradas.

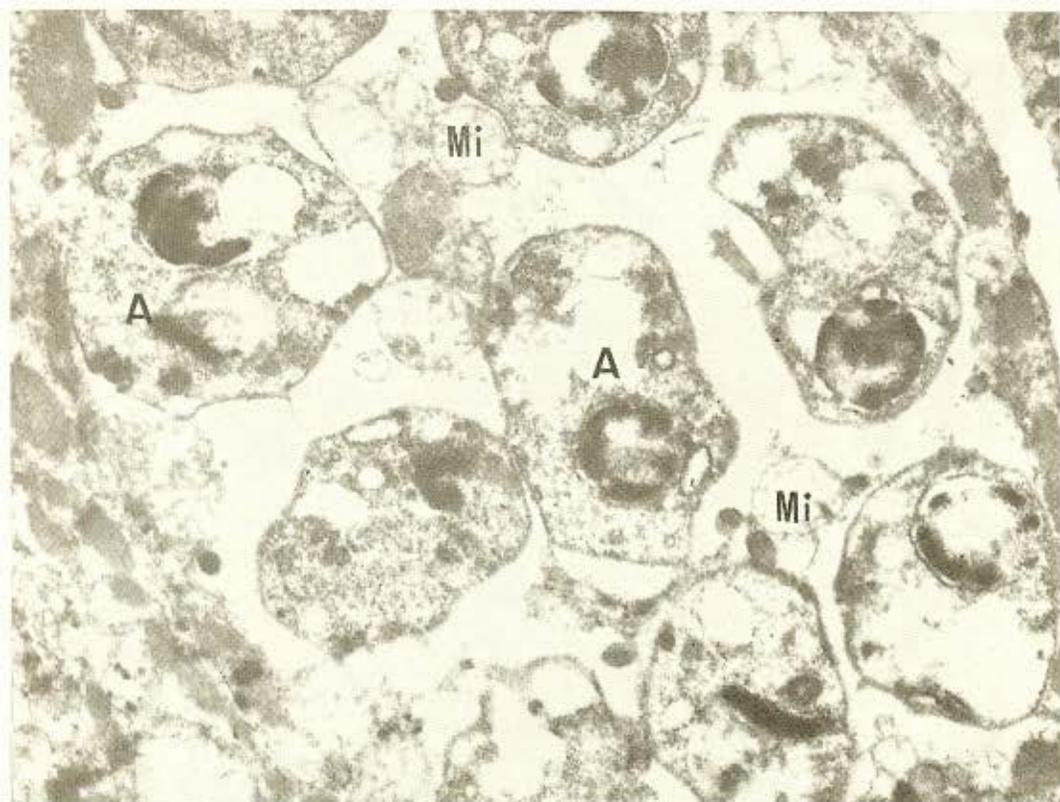


Fig. 7 — Miocardite chagásica aguda humana — Átrio direito — Ninho de amastigotas (A) com fenômenos de autólise cadavérica, no interior da célula cardíaca. Observar o halo claro em torno dos parasitos e mitocôndrias tumefeitas e vacuolizadas (Mi) soltas, dentro do halo. 19000 X.

Estas observações poderiam concordar com as de SANTOS BUCH & TEIXEIRA⁸ e de TEIXEIRA & TEIXEIRA¹⁰, segundo os quais linfócitos de coelho sensibilizados ao *T. cruzi*, exercem *in vitro* ação citotóxica sobre as células musculares do miocárdio de coelho têm propriedades antigênicas cruzadas. É possível, portanto, que os linfócitos vistos à microscopia óptica e à microscopia eletrônica juntos ou aderidos ao plasmalema das células cardíacas, ou dentro delas, sejam linfócitos sensibilizados por substâncias antigênicas do *T. cruzi* e/ou célula muscular cardíaca. Morfologicamente, à microscopia eletrônica, não parece possível, todavia, caracterizar os linfócitos T (ver ALEXANDRE & WETZEL¹¹).

Finalmente, deve ser registrada a gravidade e extensão da destruição das fibrocélulas

miocárdicas, na fase aguda da doença humana, que leva, inevitavelmente, à diminuição permanente da massa muscular eficaz.

Relação entre amastigotas e fibras musculares — As observações citadas acima indicam que também na doença humana aguda, tal como ocorre na experimental, o parasito, uma vez no interior da célula muscular cardíaca, degrada-lhe os constituintes citoplasmáticos dela, provocando o aparecimento de um halo claro, sem densidade eletrônica, ao redor do próprio parasito. Não provoca, porém, pelo menos enquanto as amastigotas se mantêm íntegras, degenerações das partes não parasitadas das fibras cardíacas (de outros sarcômeros), de modo que resulta nítida a distinção entre a lesão eminentemente circunscrita da fibra muscular provo-

cada apenas pelas amastigotas vivas e em multiplicação, e a lesão mais grave e extensa, levando até o esfacelo, causada por outros mecanismos. Entre estes, presumivelmente, pela agressão linfocitária,

S U M M A R Y

**Human acute Chagas' myocarditis
(sub-epicardial ganglionitis; lymphocitic
aggression to the cardiac muscle cells;
relation between amastigota and cardiac
muscle cells)**

Some aspects of chagasic myocarditis in the acute stage of an 11 months old child were studied through light and electron microscopy.

1) This seems to be the third case of acute human Chagas Disease where the neuronal destruction of the nervous ganglia at sub-epicardic level was documented. 2) The light and electronic microscopic aspects do suggest a lymphocytic aggression to the cardiac muscle cells, and that might be responsible for the wide destruction, may be the largest one of the cardiac mass. 3) The multiplying forms of amastigota inside cardiac muscle cells, when alive and undamaged, produce in the cells the same disturbances observed and described in the experimental disease.

This highly circumscribed lesions (electronically emptied halo which surrounds the amastigota forms) are distinct from those induced by the inflammation and/or the lymphocytic aggression which are the two principal causes of muscle cells destruction.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALEXANDER, E. L. & WETZEL, B. — Human Lymphocytes: Similarity of B and T cells surface morphology. *Science* 180 (4189): 732-734, 1975.
2. BECKER, P. F. L. — Moléstia de Chagas aguda acidental (Por transfusão de sangue de doador chagásico). *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 17: 187-198, 1975.
3. BOGLIOLO, L. — *Patologia*. Segunda Edição. Rio, Guanabara Koogan, 1976.
4. KÖBERLE, F. — Die Chagaskrankheit: eine Erkrankung der neuro-vegetativen Peripherie. *Wien Klin Wschr.* 68: 333-339, 1956.
5. LOPES, E. R. — Contribuição ao estudo dos gânglios cardíacos (sistema nervoso autônomo) em chagásicos crônicos. [Tese de doutoramento]. Uberaba, Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro, 1965.
6. LOPES, E. R. — Estudo comparativo dos gânglios subepicárdicos nas cardiopatias chagásica crônica, reumática e hipertensiva. [Tese de Docência-Livre]. Uberaba, Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro, 1969.
7. LOPES, E. R. — Comunicação pessoal. Congresso da Sociedade Brasileira de Patologia, Fortaleza, 1970.
8. SANTOS-BUCH, C. A. & TEIXEIRA, A. R. L. — Rejection of allogenic heart cells by *Trypanosoma cruzi* sensitized lymphocytes *in vitro*. *Amer. J. Path.* 74: 85, 1974.
9. TAFURI, W. L. — Alterações ultra-estruturais dos componentes muscular, intersticial e nervoso do coração, esôfago e intestinos na doença de Chagas experimental e humana. [Tese Professor Titular]. Belo Horizonte, Faculdade de Medicina da UFMG, 1975.
10. TEIXEIRA, A. R. L.; TEIXEIRA, L. & SANTOS-BUCH, C. A. — The immunology of experimental Chagas' disease. IV — Production of lesions in rabbits similar to those of chronic Chagas' disease in man. *Amer. J. Path.* 80: 163-180, 1975.

Recebido para publicação em 13/7/1976.

