

O plexo pampiniforme na fase crônica da doença de Chagas humana: avaliação histológica

The pampiniform plexus of chronic chagasic patients: a histologic evaluation

Ademir Rocha¹, Omar Ferreira Miguel¹, Hugo Marcelo Ribeiro Barbosa¹,
Igneiz Candelori¹, Arnaldo Moreira da Silva¹ e Edison Reis Lopes²

Resumo Pesquisou-se a ocorrência, na parede das veias do plexo pampiniforme de chagásicos crônicos, de acúmulos intracelulares de *Trypanosoma cruzi* e sinais inflamatórios (flebite). Para tal fim, colheram-se, à necropsia, 23 pares de funículos espermáticos, epidídimos e testículos, sendo 17 de chagásicos crônicos e 6 de controles (não chagásicos). Em cada caso, foram feitos múltiplos cortes das gônadas e dos vasos; fez-se pesquisa de *T. cruzi* por imuno-histoquímica nos funículos espermáticos de todos os casos. Não se observaram parasitos nas paredes vasculares. Notou-se flebite crônica inespecífica, focal e discreta, em cinco chagásicos (bilateral em três pacientes) e dois controles; havia infiltração mononuclear discreta do interstício funicular em treze chagásicos e cinco controles. A análise estatística dos resultados (χ^2) não revelou diferenças significativas. Conclui-se que o ambiente hormonal devido à testosterona não parece favorecer a infecção da parede dos vasos gonadais por *Trypanosoma cruzi*, embora, segundo a literatura, o referido hormônio pareça ter ações imunodepressoras.

Palavras-chaves: Doença de Chagas. Plexo pampiniforme. *Trypanosoma cruzi*. Flebite crônica. Testosterona.

Abstract The occurrence of *Trypanosoma cruzi* intracellular clusters and phlebitis was searched for on pampiniform plexus vein walls of chronic chagasic patients. For this purpose, 23 pairs of spermatic cords, epididymides and testes (17 from chagasic patients and 6 from non-chagasic controls) were obtained, at autopsy. *Trypanosoma cruzi* was investigated by immuno-histochemistry on slides obtained from several sections of the gonads and vessels of each case. Only discrete and focal undetermined chronic phlebitis was observed, with no parasites, in 5 chagasics (bilateral in 3) and 2 controls (χ^2 : $p < 0.10$), and discrete mononuclear interstitial infiltration in the funiculi of 13 chagasics and 5 controls (χ^2 : $p < 0.75$). In conclusion, on the contrary to that published regarding the supra-renal central veins, it seems that the hormonal environment provided by testosterone does not favor the infection of the gonadal vessel wall.

Key-words: Chagas' disease. Pampiniform plexus. *Trypanosoma cruzi*. Chronic phlebitis. Testosterone.

1. Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, Departamento de Patologia da Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG. 2. Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade de Uberaba, Uberaba, MG.

Trabalho realizado com o auxílio do CNPq (BIC 085/97).

Endereço para correspondência: Dr. Ademir Rocha. Av. José Zacharias Junqueira 282/102, Santa Maria, 38408-044 Uberlândia, MG, Brasil.

Fax: 55 34 211-6885

Recebido para publicação em 7/12/99.

Estudos da veia central de adrenais de chagásicos crônicos evidenciaram ninhos de *Trypanosoma cruzi* em 30 a 50% e flebite crônica em até 100% dos casos^{23 16 17}. A frequência elevada do achado de parasitos na parede venosa poderia estar ligada a uma provável ação anti-inflamatória e imunossupressora local dos hormônios córtico-adrenais.

Por outro lado, a análise de um anel da veia cava inferior de trinta e dois chagásicos crônicos revelou apenas um caso (3,1%) com parasitismo¹⁷. Mais recentemente⁶, a avaliação microscópica do seio coronário e das veias cardíacas magna e média de 20 portadores de cardiopatia chagásica crônica, através de cortes seriados, não demonstrou parasitos em nenhum caso. Estes dois trabalhos poderiam reforçar a hipótese de que um ambiente rico em corticóides favorece a sobrevivência dos parasitos no organismo humano, permitindo, na fase crônica da enfermidade, a manutenção do processo infeccioso e atuando como fonte de antígenos para a persistência da resposta imunológica anti-*T. cruzi*.

Além do córtex das adrenais, hormônios esteróides também são produzidos nos testículos (testosterona) e nos ovários (estrógenos e progesterona). Desse modo, poder-se-ia esperar que as veias de drenagem das gônadas albergassem parasitos, como sucede frequentemente na veia central das adrenais.

Múltiplos dados da literatura sugerem ou indicam que a testosterona possui ações imunodepressoras. Muitos protozoários e helmintos infectam mais machos que fêmeas de algumas espécies de hospedeiros, inclusive a humana^{4 8}; a infecção tende a ser mais grave e

prolongada nos machos¹⁸. Certas doenças auto-imunes, como o lúpus eritematoso sistêmico e a artrite reumatóide, predominam em mulheres¹². Andrógenos atenuam e estrógenos agravam o lúpus eritematoso sistêmico¹⁰. A terapia androgênica beneficia pacientes sofrendo de púrpura trombocitopênica idiopática¹. Experimentalmente, a testosterona deprime várias reações imunes celulares e humorais *in vivo* e *in vitro*¹⁸ e pode inibir a síntese de imunoglobulinas¹⁵. A castração de reedores machos incrementa a imunidade humoral e celular e o peso do timo, baço e linfonodos^{5 10}.

Na fase crônica da doença de Chagas humana, registra-se, no sexo masculino, em comparação com o feminino, prevalência maior de megaesôfago¹⁴, morte súbita inesperada¹³ e óbitos em geral⁹. Na infecção experimental de camundongos por *T. cruzi*, Hauschka et al¹¹ verificaram gravidade maior nos machos em relação aos níveis de parasitemia, grau de invasão tissular e mortalidade. Goble⁸, estudando cães jovens (10 semanas), registrou que a tripanossomíase experimental não apresentou evolução diferente em machos e fêmeas, mas houve tendência a maiores parasitemias nos machos.

Diante desses fatos, buscando subsídios para melhor entendimento da patogênese da doença de Chagas crônica, especialmente em relação ao papel do parasitismo, julgamos oportuno pesquisar a ocorrência de acúmulos intracelulares (*ninhos*) de *T. cruzi* e sinais inflamatórios (flebite) na parede das veias gonadais de homens chagásicos.

MATERIAL E MÉTODOS

Colheram-se à necropsia 23 pares de cordões espermáticos, epidídimos e testículos, sendo 17 de chagásicos e 6 de controles. A idade dos chagásicos variou de 27 a 74 anos; a dos controles, de 30 a 65 anos. Todos os testículos mostraram células de Leydig e sinais de espermatogênese.

Dentre os chagásicos, 14 apresentavam a forma cardíaca da doença, e três a cárdio-digestiva. O diagnóstico de doença de Chagas foi confirmado através de estudo sorológico do líquido pericárdico e/ou sangue e pela avaliação morfológica dos órgãos (particularmente o coração).

Em cada caso, após fixação das gônadas em formol a 10%, foram efetivadas secções transversais múltiplas dos vasos gonadais e cortes em ângulo de aproximadamente 30 graus em relação ao maior eixo dos testículos e epidídimos.

Os fragmentos foram processados para inclusão em parafina. Dos blocos obtidos, retiraram-se cortes de 6µm de espessura para coloração por hematoxilina-eosina (HE), e de 3µm para pesquisa imuno-histoquímica de *Trypanosoma cruzi*.

Os resultados da avaliação microscópica foram analisados estatisticamente através do teste do χ^2 .

RESULTADOS

Não se constatou parasitismo por *Trypanosoma cruzi* nas paredes dos vasos gonadais de nenhum caso. Inflamação crônica inespecífica focal e discreta de veias do plexo pampiniforme foi verificada em 6 (35,3%) chagásicos (Figura 1) e dois (33,3%) controles; a diferença entre os dois grupos não foi estatisticamente significativa

($\chi^2 = 0,0101$; $0,05 < p < 0,10$). O interstício funicular mostrou leve processo flogístico crônico em 16 (94,1%) chagásicos e 5 (83,3%) controles; os percentuais referidos não diferem de forma significativa ($\chi^2 = 0,5655$; $0,50 < p < 0,75$).

Todos os casos de flebite (6 chagásicos e 2 controles) se acompanharam de funiculite.

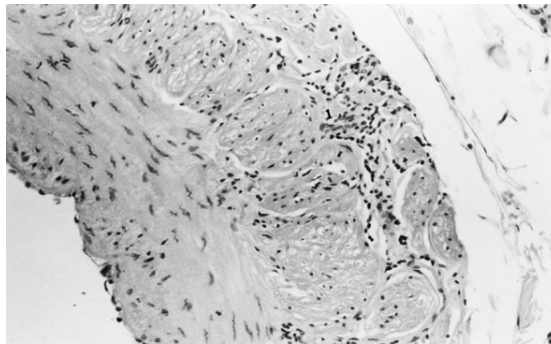


Figura 1 – Doença de Chagas crônica. Inflamação crônica inespecífica, focal, de veia do plexo pampiniforme. Hematoxilina-eosina 100x.

DISCUSSÃO

Os resultados do presente trabalho sugerem que o ambiente hormonal devido à testosterona não favorece a infecção dos vasos gonadais por *T. cruzi*, ao contrário do que se descreveu em relação à veia central das adrenais.

Teixeira et al¹⁷, ao compararem a ocorrência de ninhos de *T. cruzi* na veia central das adrenais e na veia cava inferior de chagásicos crônicos, propuseram que o parasitismo muito maior nos leiomiócitos da veia central poderia dever-se ao fato de que o interstício da veia adrenal realiza trocas com o sangue que provém principalmente da cortical do órgão, o qual detém a maior concentração de corticóides do organismo, fato que não ocorre na veia cava. Tal explicação poderia valer também para a ausência de parasitismo das veias gonadais.

Outra hipótese é a de que a ação imunodepressora da testosterona seja menos potente que a dos hormônios córtico-adrenais, de modo a não favorecer a infecção dos vasos gonadais por *T. cruzi*. Um fato adicional, que parece fortalecer esta interpretação, é a freqüente infecção adrenal — mas não testicular — por outros agentes infecciosos, como *Mycobacterium tuberculosis*, alguns fungos e o citomegalovírus.

Também não se pode desprezar a idéia de que os leiomiócitos da veia adrenal e das veias gonadais tenham diferente afinidade por *T. cruzi* em função de diferenças quanto aos receptores de membrana ou às condições do meio intracitoplasmático.

Como não observamos parasitos nas paredes vasculares e no interstício funicular de nenhum chagásico, através das colorações de rotina e da imuno-histoquímica, não temos elementos para atribuir a flebite e a funiculite à infecção por *T. cruzi*. Considerando que ocorreu inflamação de padrão idêntico e em proporção semelhante de casos no grupo controle, é possível que os fatores responsáveis pelos processos inflamatórios tenham sido similares nos dois grupos (traumas, infecções bacterianas a partir de órgãos vizinhos etc).

Parece-nos válido aventar também a hipótese de que a flebite tenha sido secundária à inflamação intersticial, pois ocorreu em percentual menor de casos e sempre esteve vinculada à funiculite, tanto nos chagásicos quanto nos controles.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ahn YS, Harrington WJ, Simon SR, Mylavaganam R, Pall LM, So AG. Danazol for treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *New England Journal of Medicine* 308:1396-1399, 1983.
2. Almeida HO, Teixeira VPA, Oliveira ACF. Flebite com parasitismo em supra-renais de chagásicos crônicos. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 36:341-344, 1981.
3. Barbosa Jr AA, Andrade ZA. Identificação do *Trypanosoma cruzi* nos tecidos extracardíacos de portadores de miocardite crônica chagásica. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 17:123-126, 1984.
4. Charniga L, Stewart GL, Kramar GW, Stanfield JA. The effects of host sex on enteric response to infection with *Trichinella spiralis*. *Journal of Parasitology* 67:917-922, 1981.
5. Comsa J, Leonhardt H, Wekerle H. Hormonal coordination of the immune response. *Reviews on Physiology, Biochemistry and Pharmacology* 92:115-191, 1982.
6. França LA, Rocha A, Barbosa AJA, Lopes ER. Chagas disease: mononuclear cell infiltration but no trypanosomes in the coronary sinus and cardiac veins of chronic patients. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 91:432, 1997.
7. Goble FC. Observations on experimental Chagas' disease in dogs. *American Journal of Tropical Medicine* 1:189-204, 1952.
8. Goble FC, Konopka EA. Sex as a factor in infectious disease. *Transactions of the New York Academy of Sciences* 35:325-346, 1973.
9. Gontijo ED, Dias JCP. Mortalidade por doença de Chagas em Minas Gerais: análise preliminar do período de 1978-1989. X Reunião Anual de Pesquisa Aplicada em Doença de Chagas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 27 (supl II):119-120, 1994.
10. Grossman CJ. Interactions between the gonadal steroids and the immune system. *Science* 227:257-261, 1985.
11. Hauschka TS. Sex of host as a factor in Chagas' disease. *Journal of Parasitology* 33:399-404, 1947.
12. Inman RD. Immunologic sex differences and the female predominance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 21:849-852, 1978.
13. Prata A, Lopes ER, Chapadeiro E. Morte súbita. In: Cançado JR, Chuster M (eds) *Cardiopatia chagásica*. Fundação Carlos Chagas, Belo Horizonte, p. 114-120, 1985.
14. Rezende JM. O aparelho digestivo na doença de Chagas - aspectos clínicos. In: Dias JCP, Coura JR (eds) *Clínica e terapêutica da doença de Chagas*. Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, p. 153-176, 1997.
15. Stoegher ZM, Chiorazzi N, Lahita RG. Regulation of the immune response by sex hormones. 1. *In vitro* effects of estradiol and testosterone on pokeweed mitogen-induced human B cell differentiation. *The Journal of Immunology* 141:91-98, 1988.
16. Teixeira VPA, Almeida HO, Reis MA, Silveira SA, Araujo MBM. Parasitismo das veias cava e supra-renálica em chagásicos crônicos. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 52:31-33, 1989.
17. Teixeira VPA, Reis MA, Araujo MBM, Silveira SA, Reis L, Almeida HO. Comparação do parasitismo da veia central da supra-renal com o de outros tecidos em chagásicos crônicos. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 24:73-78, 1991.
18. Wunderlich F, Benten WP, Bettenhaeuser U, Schmitt-Wrede HP, Mossmann H. Testosterone-unresponsiveness of existing immunity against *Plasmodium chabaudi* malaria. *Parasite Immunology* 14:307-320, 1992.