

Sôbre a hiperplasia celular no mixoma infectuoso do coelho (*)

por

C. Magarinos Torres

(Com 41 figuras no texto)

Um dos pontos controversos, na literatura sôbre mixoma infectuoso do coelho, é o do aumento numérico de células, nas respectivas lesões.

FINDLAY (1929) informa: "There is no apparent increase in the number of the connective-tissue cells... The nodular lesions are thus due, not to an active proliferation of the tissue elements as in the Rous sarcoma or fowl pox, but simply to the myxomatous changes in the tissues."

RIVERS (1930) diz: "The evidence obtained from my work is convincing that both growth and destruction of tissue occur in the disease."

HURST (1937) assevera: "In some places, especially at the margins of a lesion, there was diffuse increase of cells, at most a 2- or 3-fold increase over the number ordinarily present. Few of these had the appearance of elements normal to the skin; they included myxomacells derived from the local connective-tissue cells, large rounded cells of macrophage type, and a variable number of polymorphonuclear leucocytes, many karyorrhetic, which were probably more numerous at an earlier stage."

Procuramos focalisar, de modo especial, essa questão, ao estudarmos material histológico gentilmente cedido pelo Dr. H. DE BEAUREPAIRE ARAGÃO.

O vírus usado vem sendo mantido, no Instituto Oswaldo Cruz, ha vários anos, por passagens sucessivas, no coelho doméstico. A maneira habitual de inoculação é por escarificação da pele do dorso do animal, previamente raspada, consistindo o material infectante, em fragmentos recentemente retirados, de lesões cutâneas. Ocasionalmente são, ainda, usadas, a inoculação na conjuntiva intacta, e a via intraperitoneal.

Recebido para publicação a 30 de agosto e dado à publicidade em outubro de 1944.

As nossas observações são fundamentadas em preparados histológicos provenientes de 22 coelhos domésticos inoculados experimentalmente, fixados os diversos tecidos em líquido de HELLY e no formol a 10%, incluídos em parafina, corados pela hematoxilina-eosina. Fragmentos delgados retirados de lesões mixomatosas de alguns animais, sacrificados na ocasião, foram fixados nos líquidos B-15 e P.F.A.-3 (modificações do fixador de BOUIN, introduzidas por ALLEN), sendo os córtices histológicos corados pela hematoxilina férrica.

Notamos que as lesões cutâneas do mixoma, que sobrevem fóra dos pontos em que foi praticada a inoculação, apresentam duas fases principais, com características histológicas diversas, o que, possivelmente, explica, até certo ponto, a divergência de opinião dos autores.

Em uma fase, mais atrasada, os processos se traduzem por hiperemia, edema, intensa hiperplasia das chamadas "myxoma-cells", alterações dos finos vasos sanguíneos, hemorragias e infiltração por leucócitos heterófilos, na derma, associados a alterações degenerativas peculiares, na epiderme e seus anéxos.

Em outra fase, adiantada, o quadro microscópico é dominado pela aparição de material amorfo, intensamente corado em azul, nas preparações pela hematoxilina-eosina, e pela necrose extensa de células, na derma. Nesse período, a derma, nas lesões do mixoma, encerra, visivelmente, menor número de células que o tecido normal.

Para observação do fenômeno de hiperplasia celular é necessário, assim, que se examine as lesões nas quais a mencionada substância intercelular basófila, seja escassa. Segundo nossa experiência, essa fase favorável é encontrada nas lesões metastáticas da conjuntiva palpebral, examinadas dois a três dias após o seu início, quando a inflamação purulenta, que mais tarde se desenvolve, é pouco evidente, macroscopicamente.

A figura 2 ilustra a acentuada riqueza em células, na derma, em lesão de mixoma, quando comparada com a figura 1, que representa a derma de um coelho normal, na mesma região. As células são, em sua maioria, as chamadas "myxoma-cells", representando os fibroцитos, as células da adventícia dos vasos sanguíneos e os macrófagos da derma, a sua fonte de origem mais provável.

Tal como acontece nos músculos estriados, e em outros tecidos do embrião da galinha (STOUGH, 1931), o aumento numérico das células, nas lesões do mixoma, não pode ser explicado pela multiplicação indireta (cariocinese) de tais elementos, visto como, geralmente, nenhuma figura de mitose é encontrada, em exame microscópico demorado. A mesma opinião sustenta

FINDLAY (1929), quando diz: "... even in early stages of the lesions it is by no means easy to discover even a single connective-tissue cell in mitotic division".

As observações que fizemos levaram-nos à conclusão de que o aumento numérico das chamadas "myxoma-cells", é o resultado de uma mitose alterada, durante a qual a membrana nuclear permanece conservada, não havendo formação de spirema, fuso acromático, centrosomo e àster.



Fig. 1

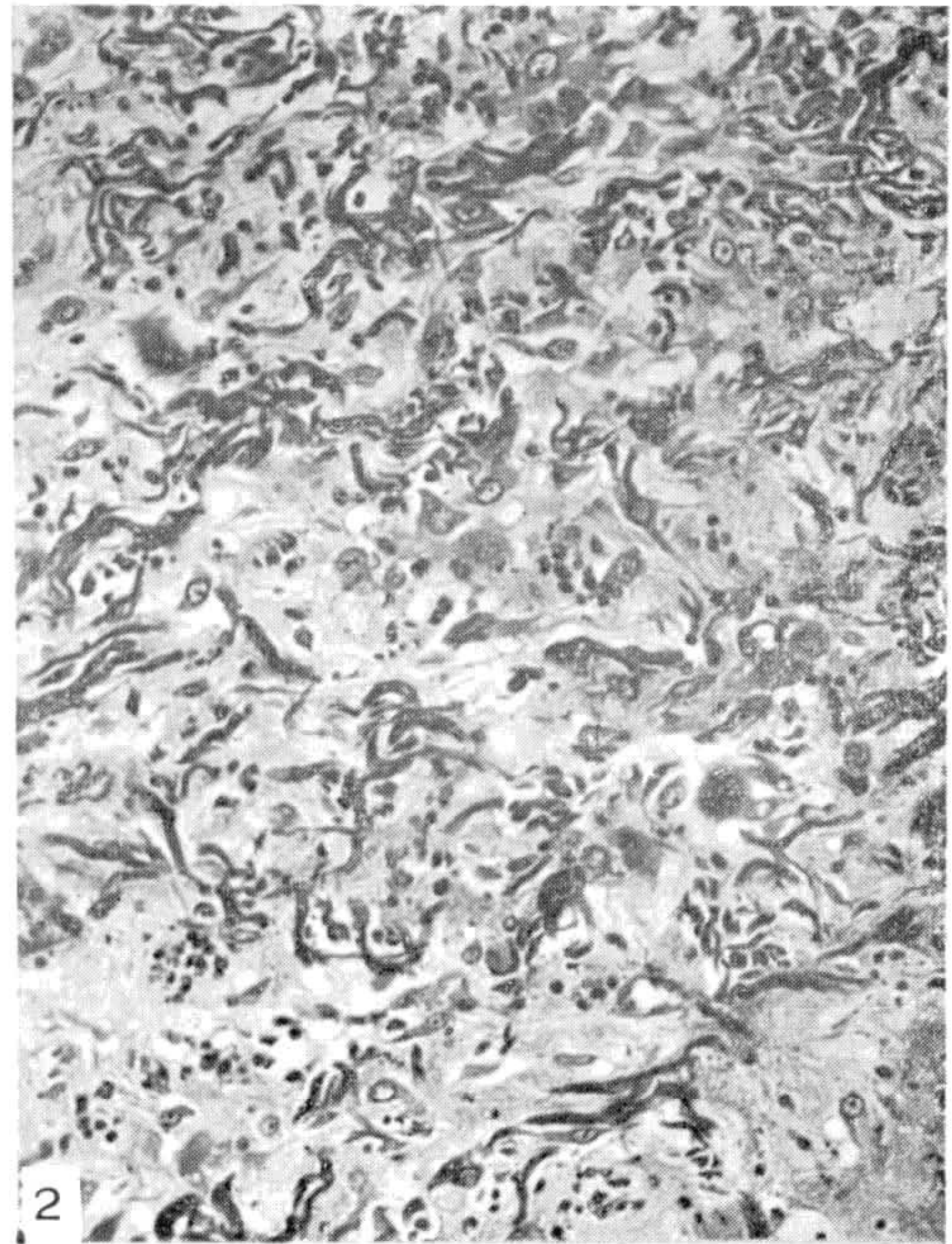


Fig. 2

Esperamos que estudos citológicos posteriores venham esclarecer quais as relações que tal processo apresenta com a verdadeira amitose, com a "pseudo-amitose" e condições afins ("modified mitosis"). É bem conhecida a dificuldade, na identificação e interpretação de tais processos, e disso dá uma idéia fiel, a excelente exposição de WASSERMAN (1929), no Tratado de Anatomia Microscópica do Homem, de MÖLLENDORF.

FIBROCITOS, MACRÓFAGOS E "MYXOMA-CELLS" DA DERMA

São os fibrocitos, macrófagos e as chamadas "myxoma-cells" da derma, os elementos nos quais, possivelmente, em melhores condições, poderão ser apreciadas as modificações peculiares das quais nos vamos ocupar.

Várias circunstâncias para tal concorrem.

Uma delas, é a situação isolada das células, o que corresponde, quase, à vantagem de se trabalhar com células dissociadas, certamente com células libertas da condição de lementos intimamente agregados para a constituição de um tecido.

Outra circunstância favorável, é a de serem, tais elementos, no mixoma infectuoso, os que mais ativamente são atingidos pelo processo de hiperplasia.

Preferimos descrever, simplesmente, os aspectos notados, baseando-nos em documentos fotográficos não retocados.

Necessariamente a interpretação de tais aspectos será uma tentativa, sujeita, portanto, a crítica e reinterpretação, cabendo, assim, melhor, no capítulo reservado à discussão.

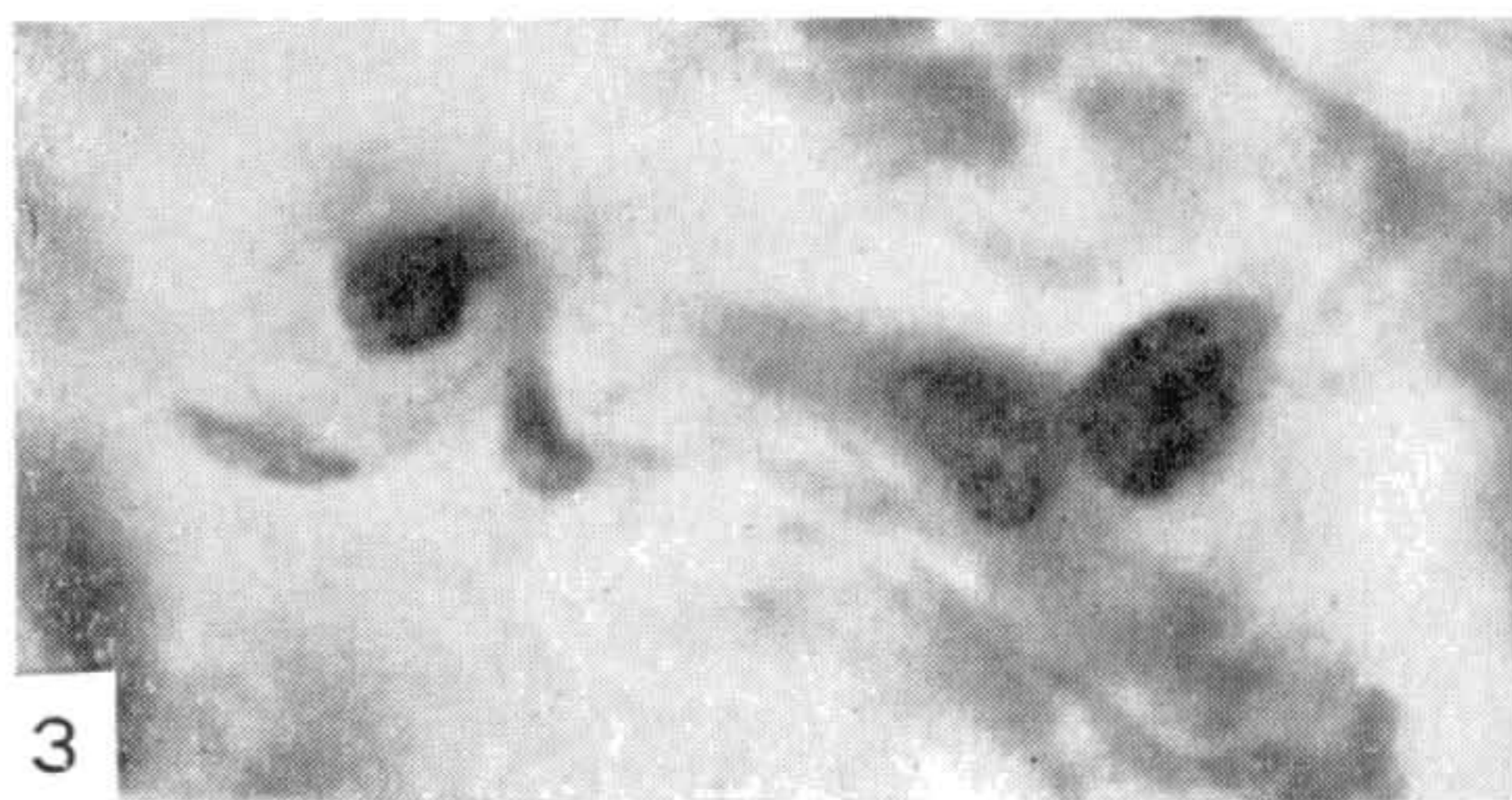


Fig. 3



Fig. 4

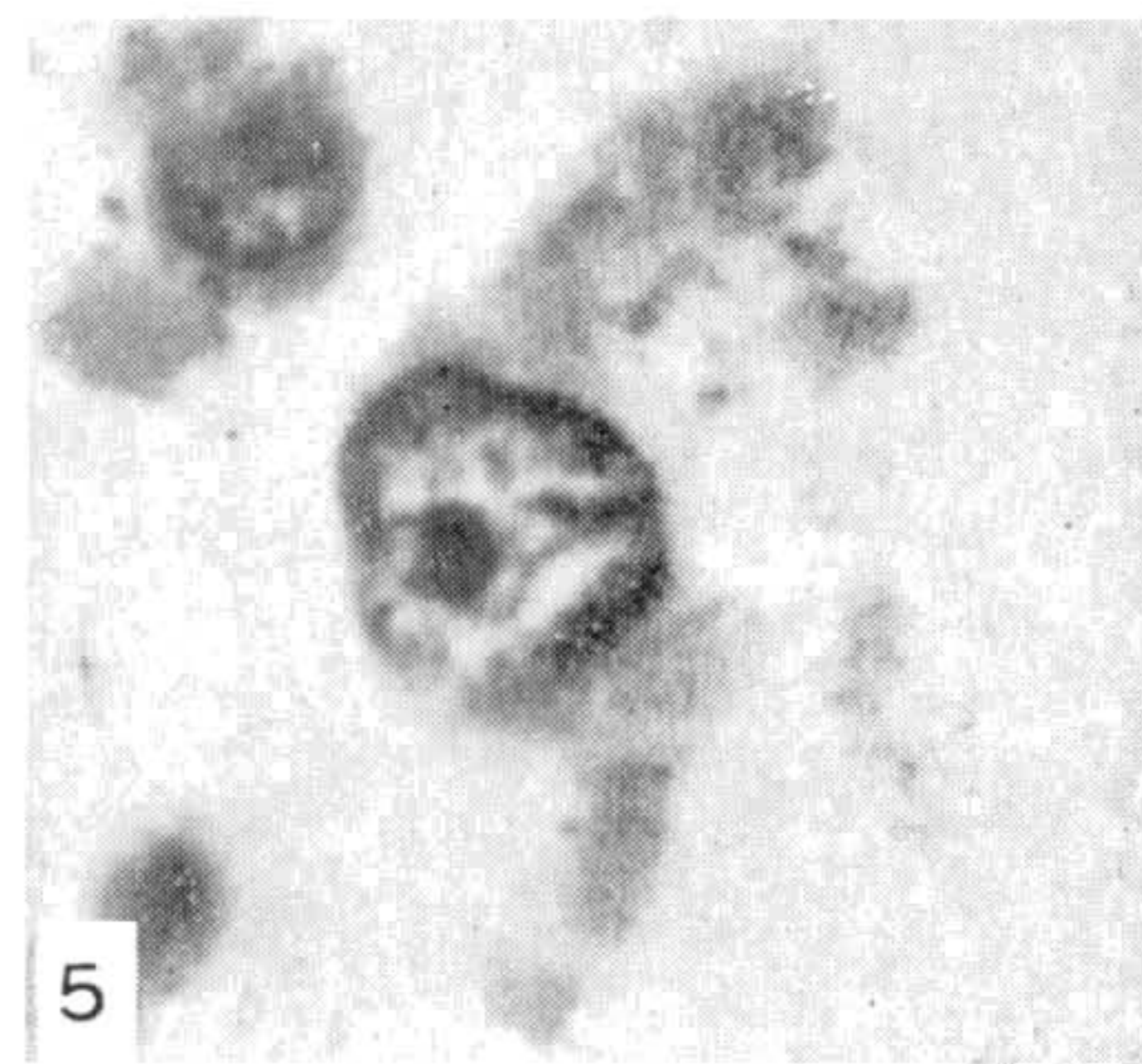


Fig. 5

A fig. 4 mostra um fibrocyto da derma, em lesão do mixoma, em fase inicial de hipertrofia. Conserva estrutura nuclear, aparentemente normal, conforme se verifica, comparando-o com a fig. 3, a qual representa células da derma, de um coelho normal. O nucleolo, na porção central do nucleoplasma, é circundado por grânulos de cromatina, dispondo-se, outros, ao longo de delicado retículo de linina. Membrana nuclear nítida, de contornos regulares; forma do núcleo, elíptica.

A fig. 5 corresponde a fase mais adiantada de hipertrofia de um fibrocyto da derma, em lesão do mixoma; nucleolo volumoso; grânulos de cromatina maiores que os da fig. 4; membrana nuclear nítida; contornos do núcleo, irregulares.

A fig. 6 exemplifica uma "myxoma-cell" típica, revelando considerável aumento do tamanho do núcleo e do citoplasma, em relação a uma célula da derma normal (fig. 3); nucleolo volumoso, de encontro ao qual se aplicam

massas de cromatina ; nucleoplasma ocupado por retículo de linina contendo grânulos de cromatina, de dimensões e forma variadas, pouco diversas das do núcleo normal ; membrana nuclear nítida ; núcleo elíptico.

Na "myxoma-cell" da fig. 7, as massas de cromatina, mais volumosas que o normal, sobressaem em nucleoplasma clarificado, onde existe, além disso, delicado retículo de linina.

A "myxoma-cell" vista na fig. 8, mostra um núcleo oval, no qual a cromatina constitui massas compactas, impregnando um retículo de linina, mais conspícuo que nas duas figuras precedentes.

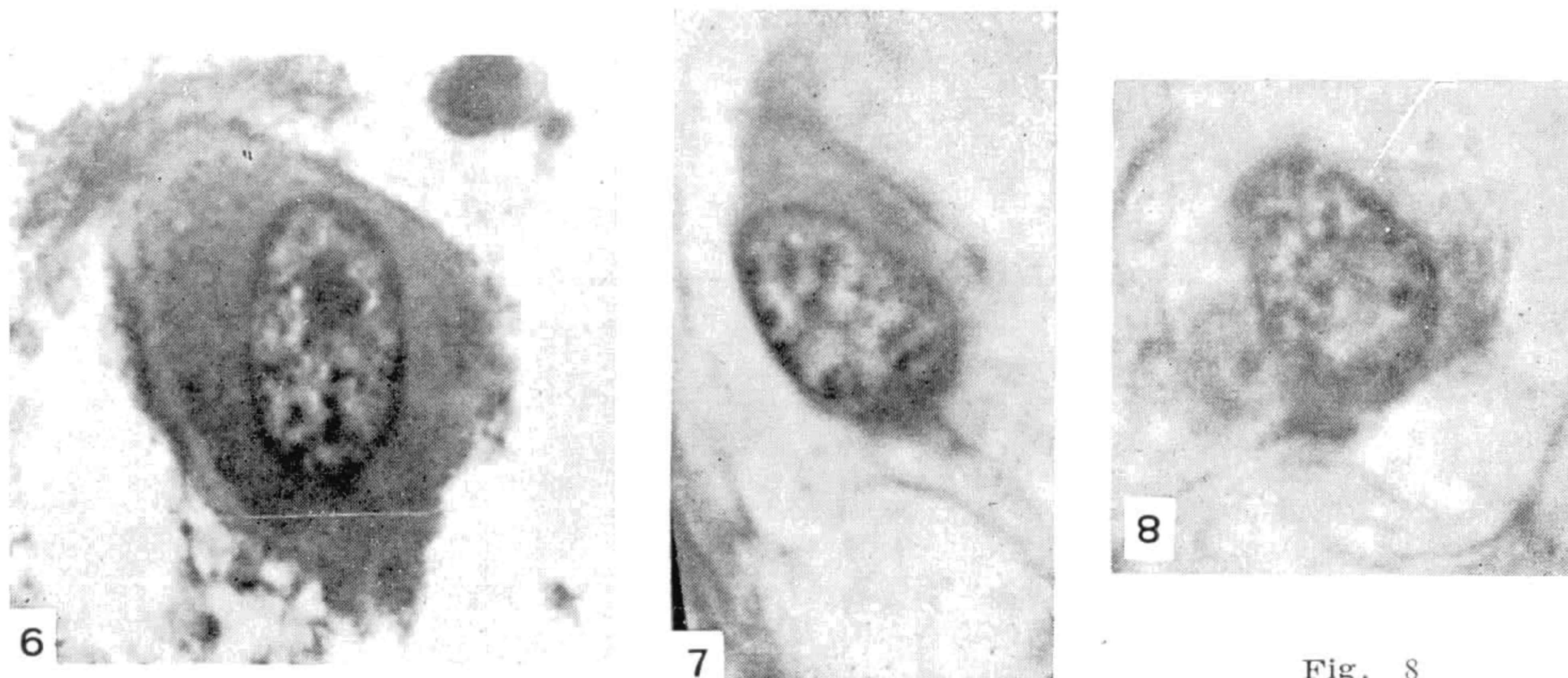


Fig. 6

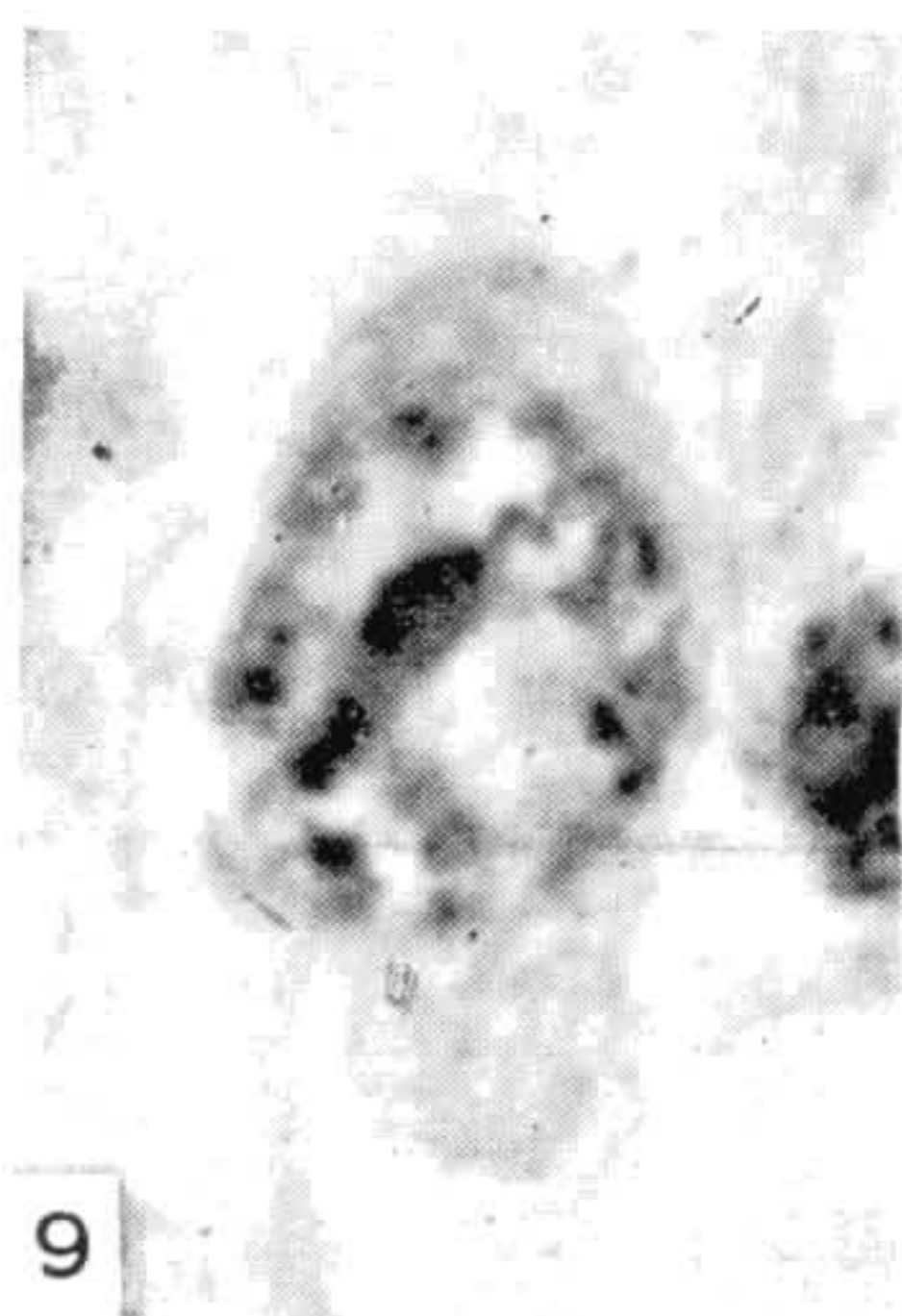
Fig. 7

Fig. 8

Na fig. 9, o nucleoplasma da "myxoma-cell", contém maior número de estruturas que as das tres figuras precedentes, sendo, como que, clarificado. Além de massas compactas de cromatina, nele se vê um retículo grosseiro, impregnado de cromatina (esboço de spirema). Membrana nuclear, reconhecível. Nucleolo volumoso.

A "myxoma-cell" representada na fig. 10, possui nucleolo volumoso, alongado, e área mais ou menos extensa, de nucleoplasma clarificado. Massas de cromatina e retículo de linina, desenvolvidos na vizinhança da membrana nuclear, bem conservada. Estrutura do núcleo, esboçado, em um dos polos.

Na "myxoma-cell" da fig. 11, vê-se repartição sensivelmente igual da cromatina, na zona do suco nuclear sob a forma de massas compactas, impregnando um retículo de linina. Membrana nuclear nítida. Núcleo ovoide.



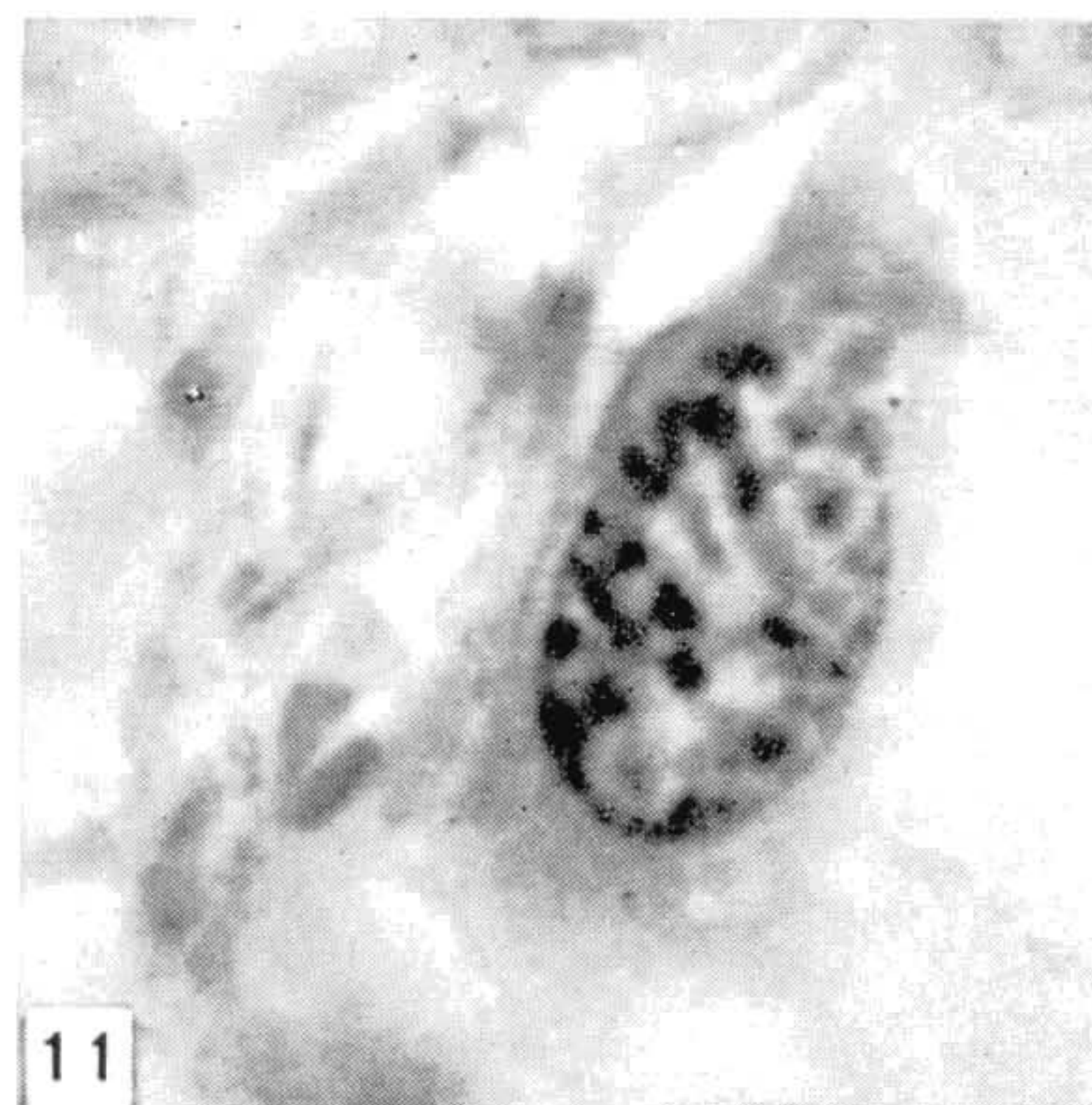
9

Fig. 9



10

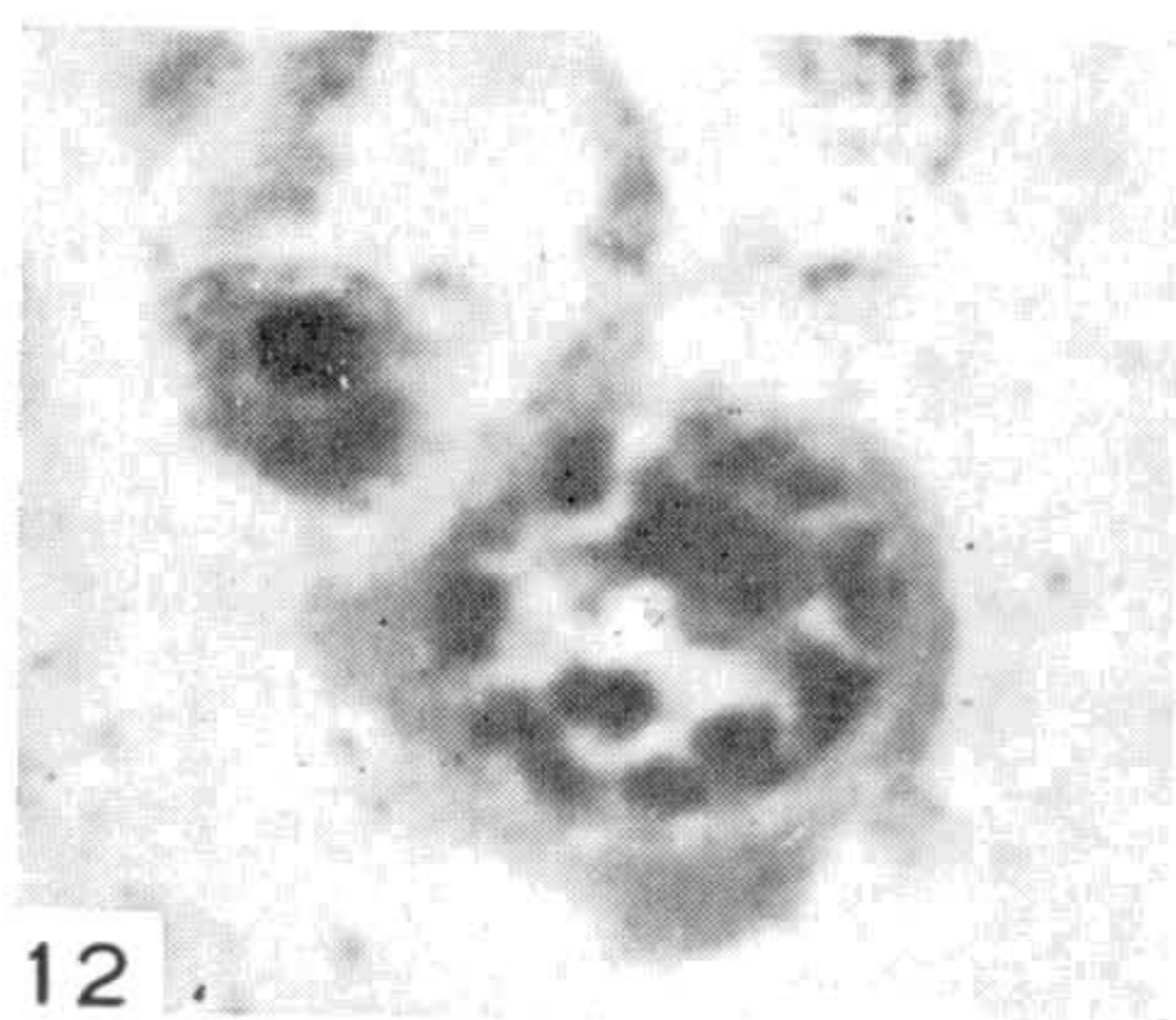
Fig. 10



11

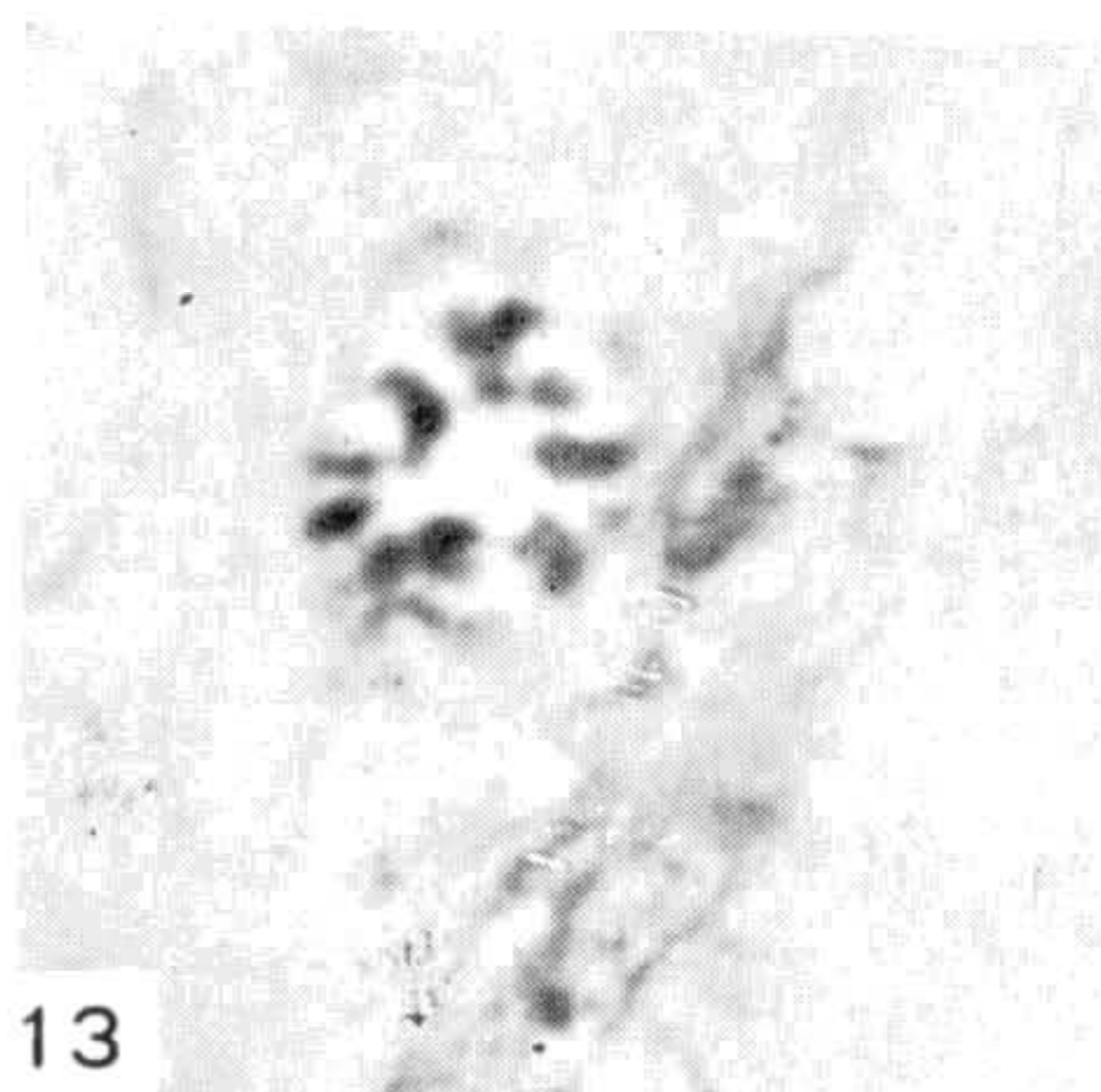
Fig. 11

Vê-se, na fig. 12, a cromatina sob a forma de massas irregulares, não homogêneas, parecendo constituídas por partículas menores, intimamente juxtapostas ("mulberries"), sensivelmente maiores que as representadas na fig. 11, em núcleo de "myxoma-cell", seccionado transversalmente. Clari-ficação do núcleoplasma. Nucleolo volumoso, alongado. Membrana nuclear, apenas reconhecível.



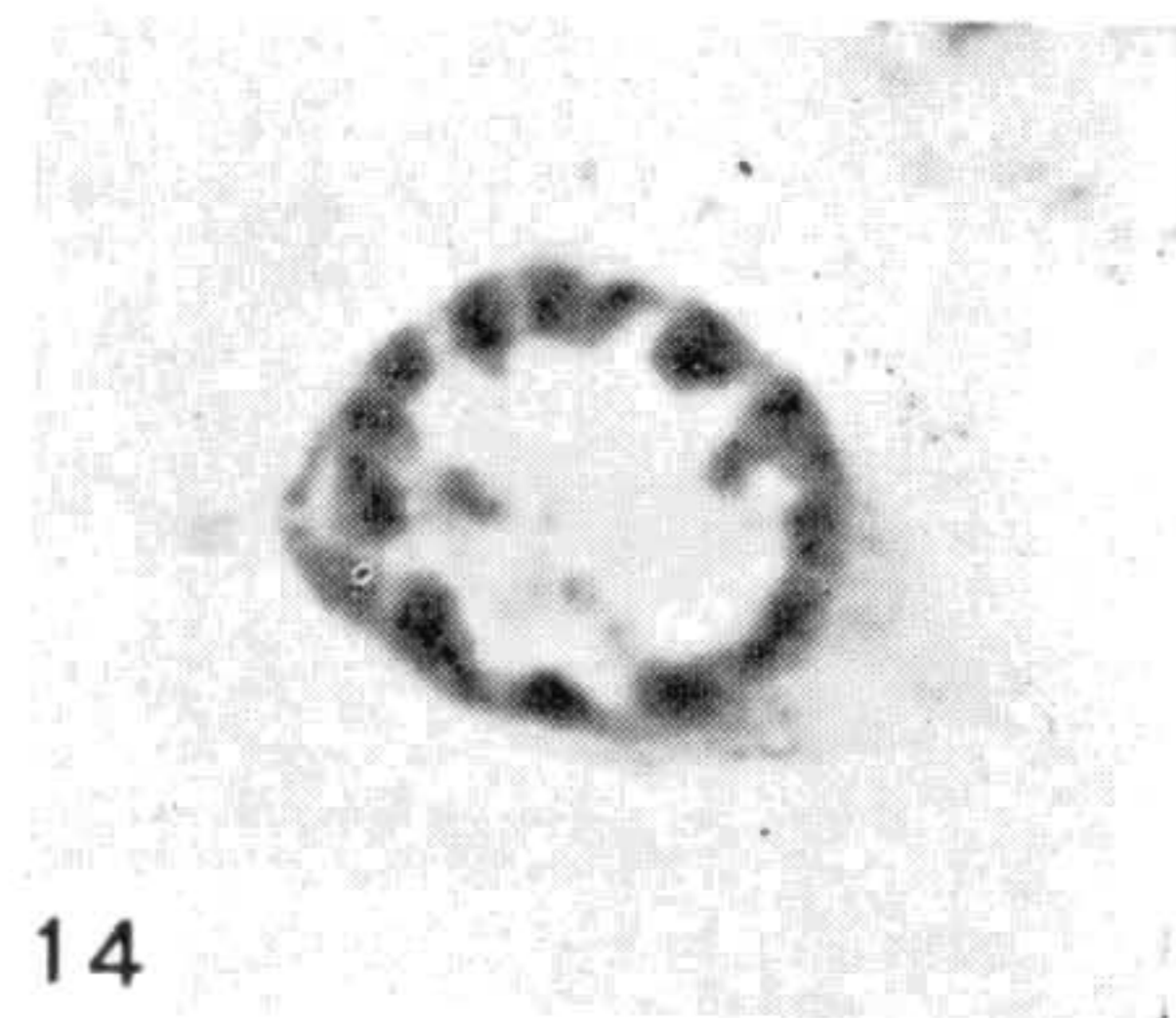
12

Fig. 12



13

Fig. 13



14

Fig. 14

Na "myxoma-cell da fig. 13, as volumosas massas de cromatina, com dimensões semelhantes, apresentam-se esparsas, no núcleoplasma clarifica-do. Membrana nuclear, apenas perceptível.

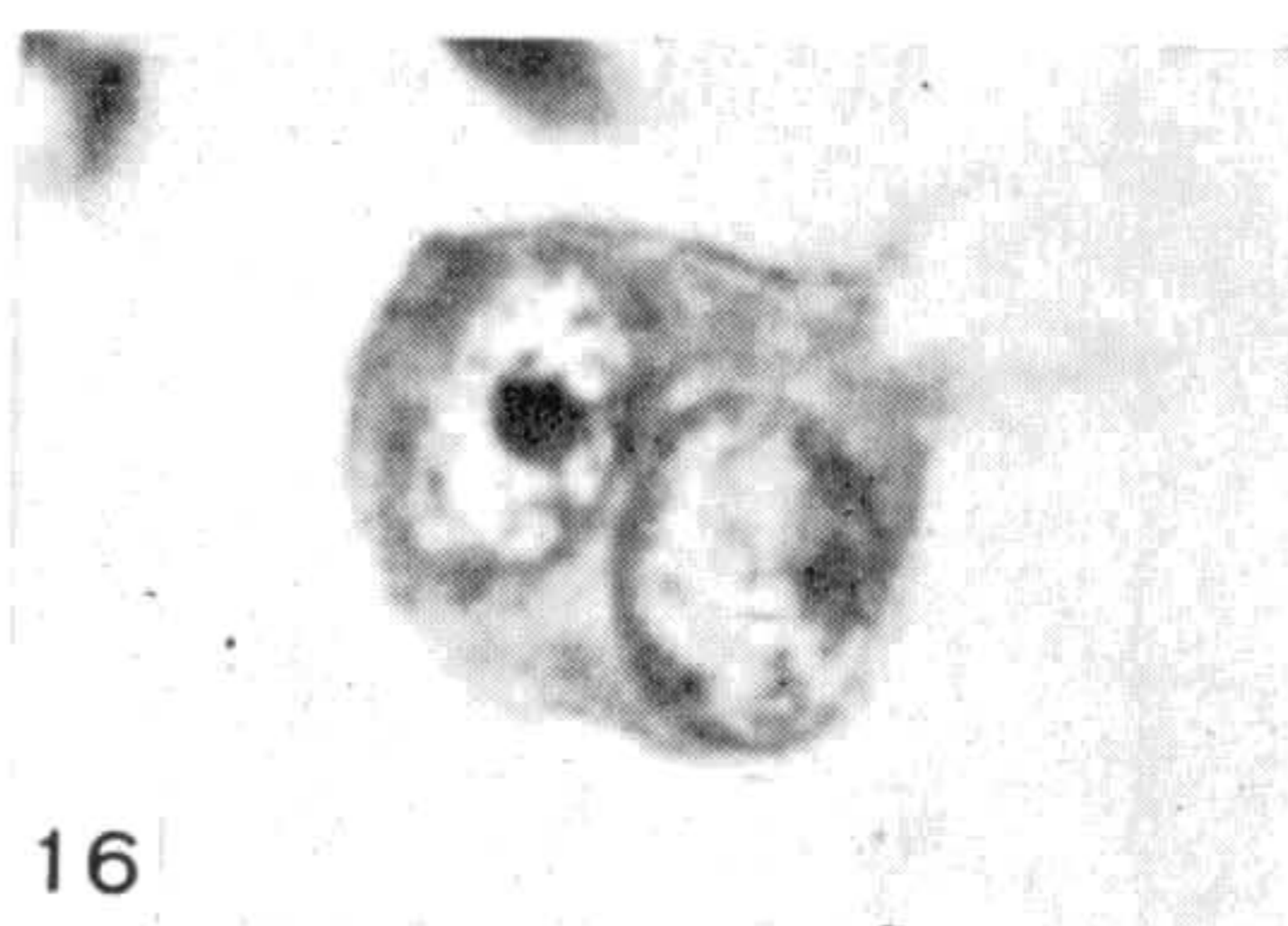
A fig. 14 representa córte transverso de núcleo de "myxoma-cell". Massas de cromatina, sensivelmente iguais, dispõe-se de encontro á mem-brana nuclear, algumas, mesmo, impregnando esta estrutura, fazendo con-

traste com a porção central, clarificada, da zona de suco nuclear. Em algumas, nota-se constituição heterogênea (porções mais cromófilas que outras).

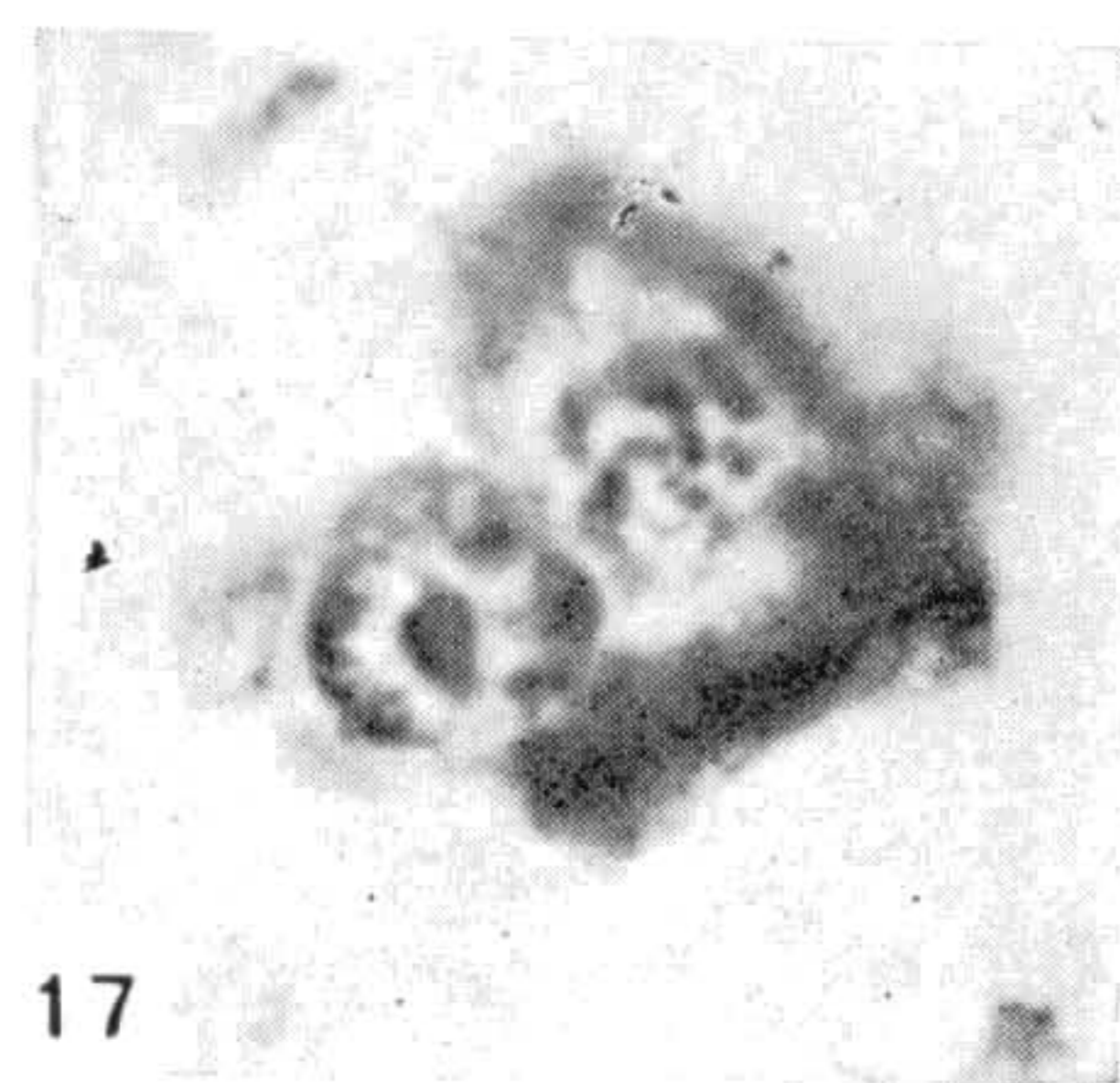
A "myxoma-cell" de grandes dimensões, ilustrada na fig. 15, revela conservação perfeita de finos detalhes estruturais, tal como em um núcleo em repouso. A cromatina, sob a forma de finos grânulos, distribui-se ao longo



15



16



17

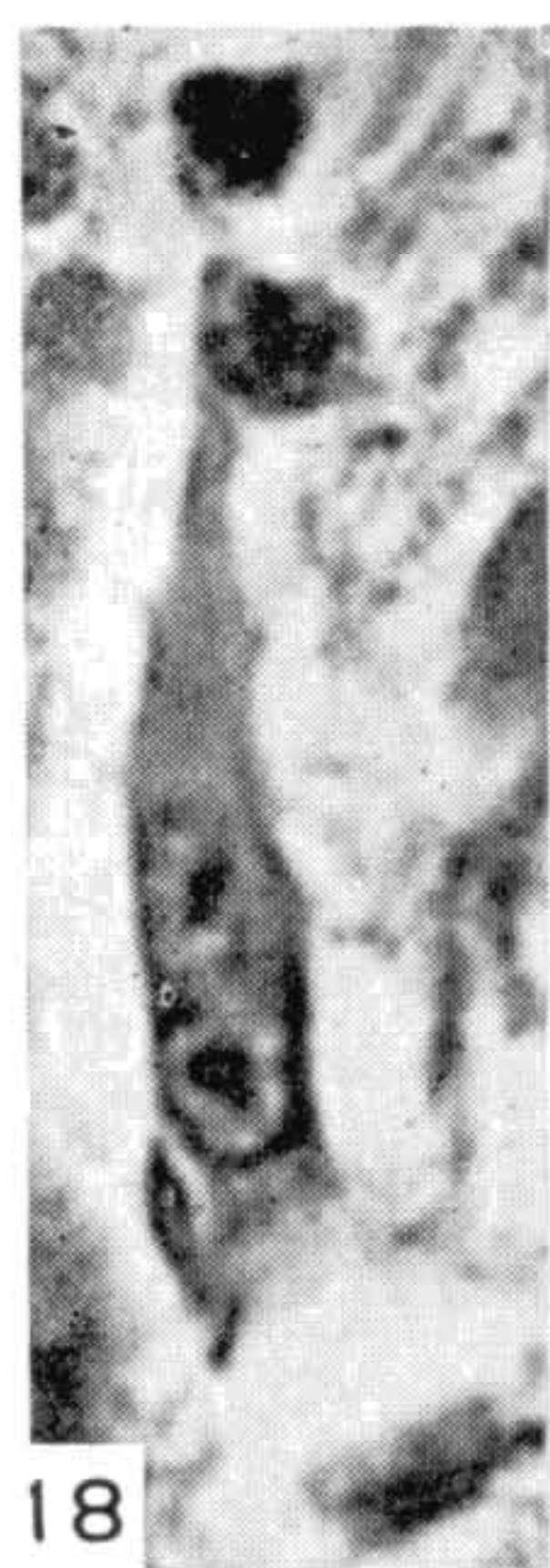
Fig. 15

Fig. 16

Fig. 17

de delicado reticulo de linina. Nucléolo de volume normal, em relação ao núcleo considerado. Membrana nuclear nitida. A estriatura nuclear é esboçada, em um dos pólos.

Na fig. 16, está representada uma célula da derma, em lesão de mixoma, contendo dois núcleos em repouso.



18



19



20

Fig. 18

Fig. 19

Fig. 20

A fig. 17 ilustra a divisão do citoplasma que acompanha a divisão nuclear, em célula da derma, em lesão de mixoma.

Na fig. 18 vê-se célula da derma, em lesão de mixoma, na qual a cromatina está condensada em duas massas únicas ("mulberries"?), lembrando

aspectos representados por STOUGH (1931) no mesenquima do embrião de galinha, como "modified mitosis". Estrictura do núcleo, em sua porção mediana.

A fig. 19 corresponde a uma célula da derma, em lesão de mixoma, contendo quatro núcleos, enfileirados, de dimensões, progressivamente, menores.

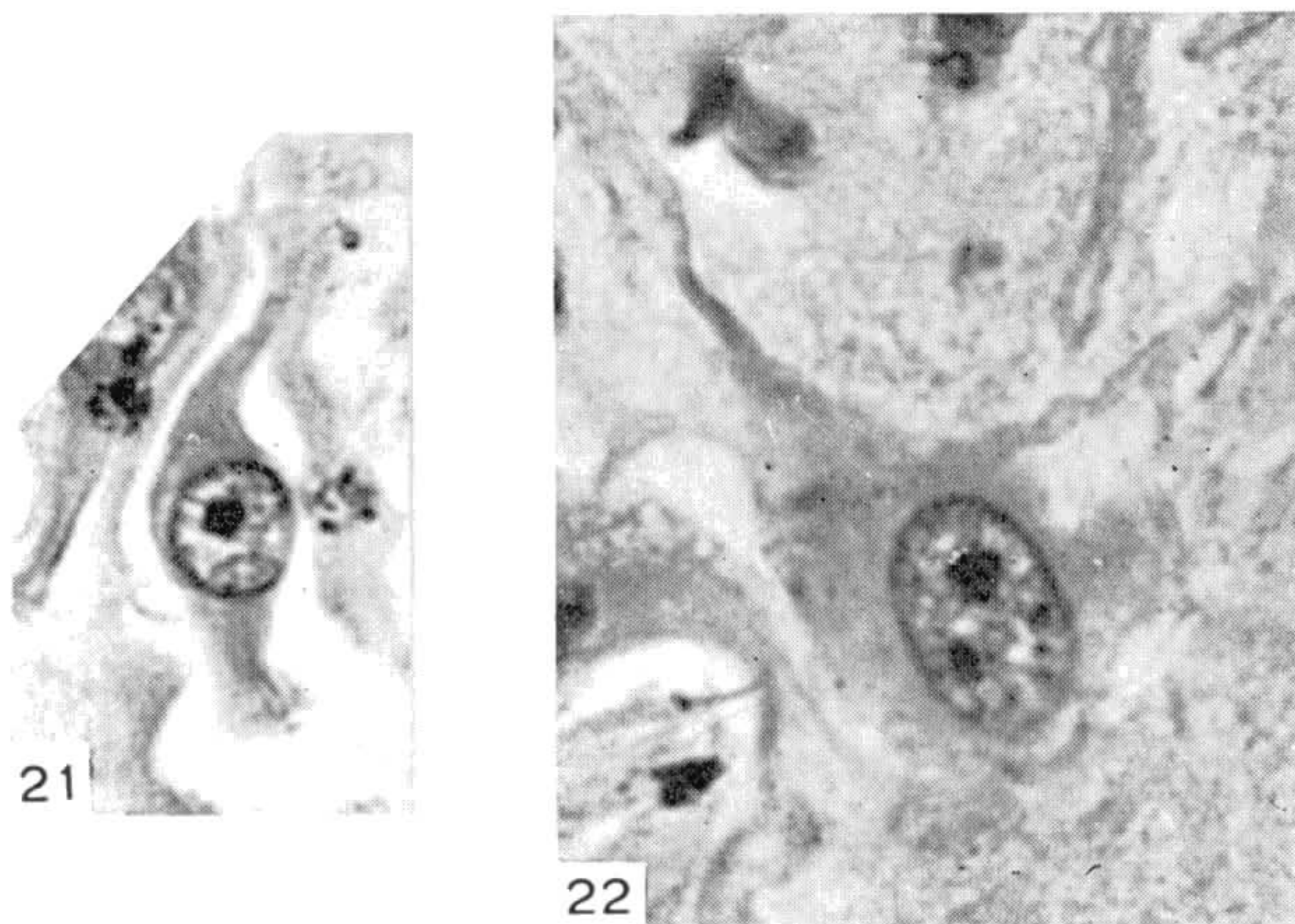


Fig. 21

Fig. 22

Na fig. 20, os núcleos de duas células da derma, em lesão de mixoma, mostram a formação de brôtos.

Na fig. 21 é representada uma célula da derma, em lesão de mixoma, com dimensões e estrutura semelhantes às de um fibrocito normal. Em rela-

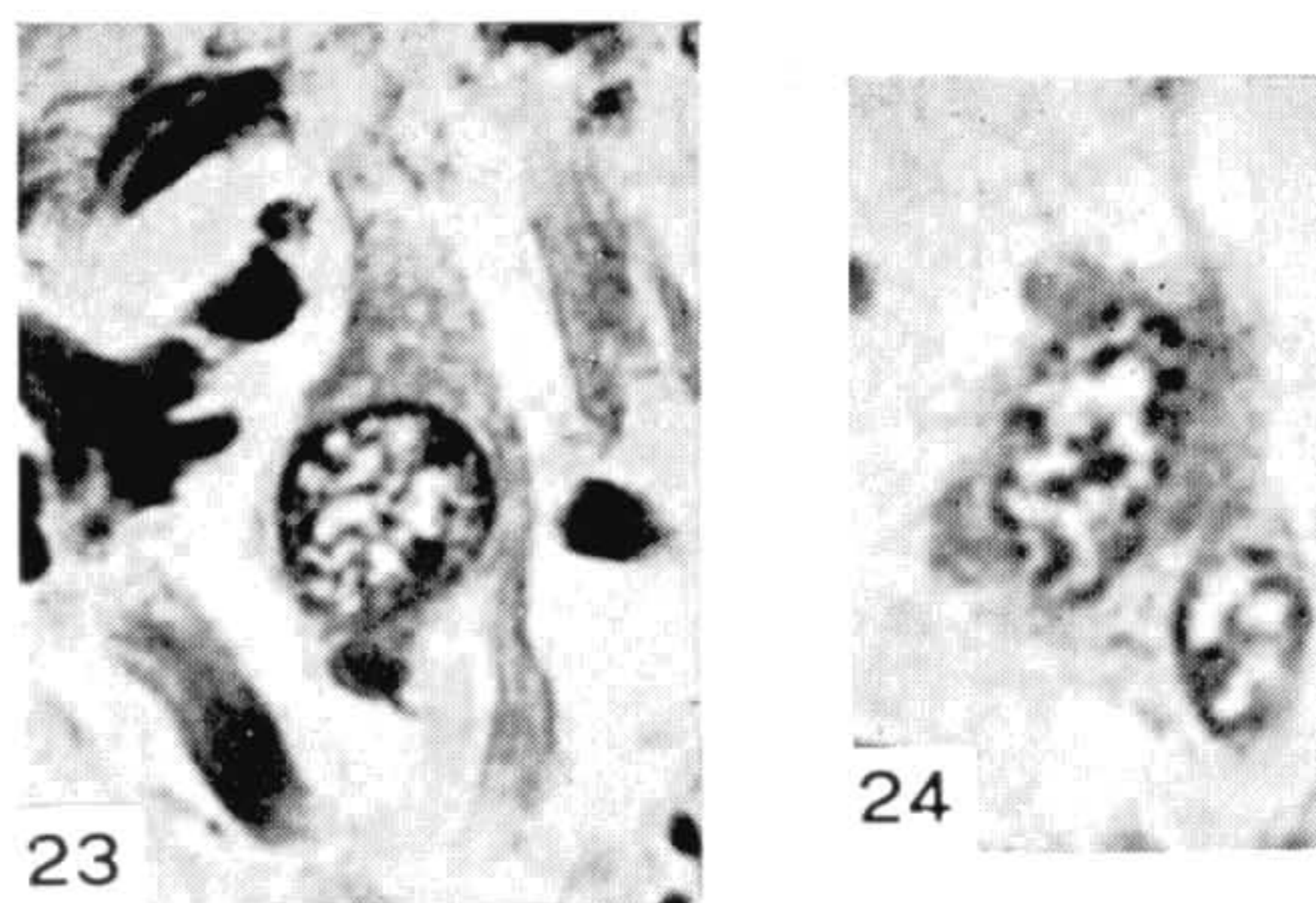


Fig. 23

Fig. 24

ção a esta, a célula ("myxoma-cell") da fig. 22, mostra considerável hipertrofia do citoplasma e do núcleo, notando-se perfeita conservação dos finos detalhes, lembrando o núcleo, o de uma célula em repouso.

Na fig. 23, a cromatina impregna um reticulo grosseiro, quasi um cordão contínuo (esboço de spirema?), em célula da derma, na lesão de mixoma. Clarificação da zona de suco nuclear. Membrana nuclear nitida.

Clarificação do nucléoplasma, e condensação da cromatina em massas aparentemente formadas por particulas menores, aglutinadas, vê-se na cé-



Fig. 25

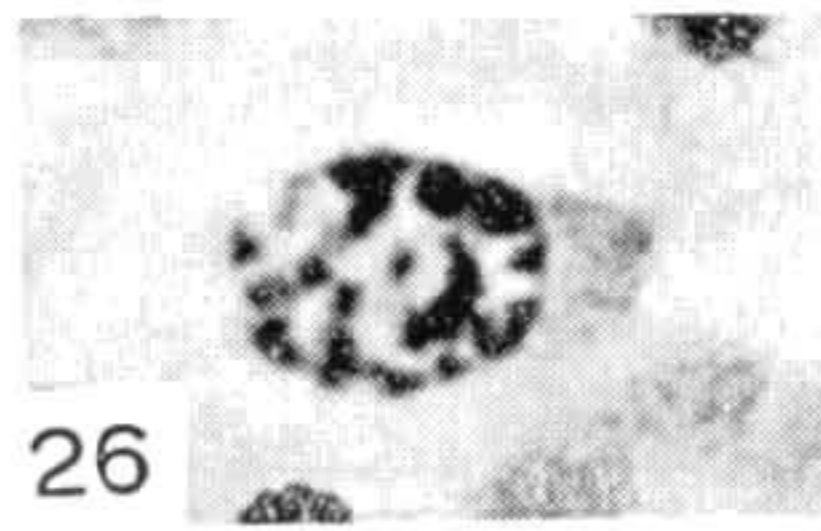


Fig. 26



Fig. 27

lula da fig 24, também elemento da derma, em lesão de mixoma. Membrana nuclear conservada.

A fig. 26 mostra célula da derma, em lesão de mixoma, com hipercromatose da membrana nuclear e do reticulo. Essas mesmas modificações são aparentes na fig. 26. Nela, o detalhe mais interessante, consta do aspecto he-



Fig. 28



Fig. 29

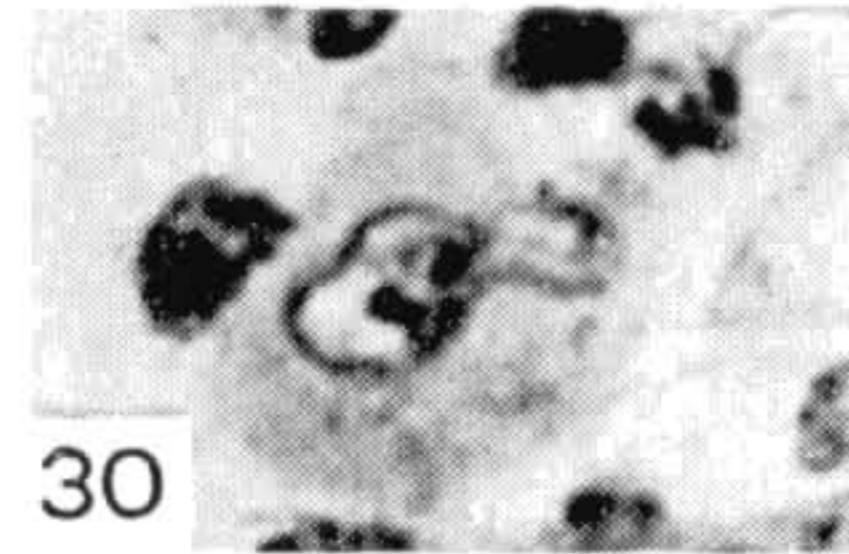
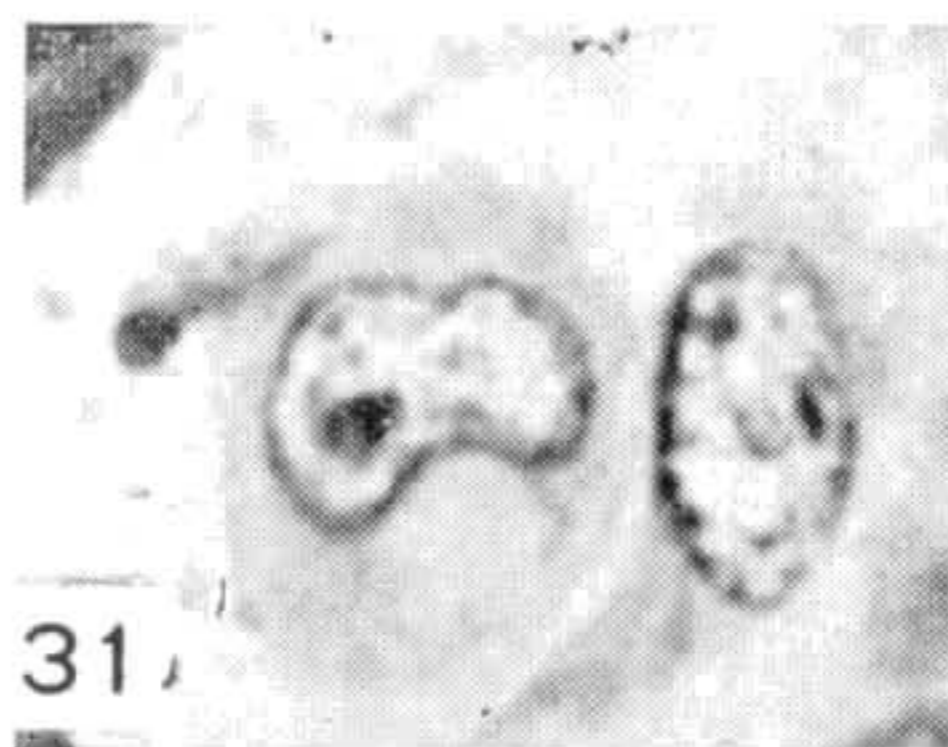


Fig. 30

terogêneo das massas de cromatina. Em duas delas, aparecem dois bastonetes marginais (cromosomos?), separados por estreita faixa menos intensamente corada.

Na fig. 27, existe disposição marginal das massas de cromatina, formadas por partículas menores aglutinadas, e clarificação da porção central do nucléoplasma.



31

Fig. 31

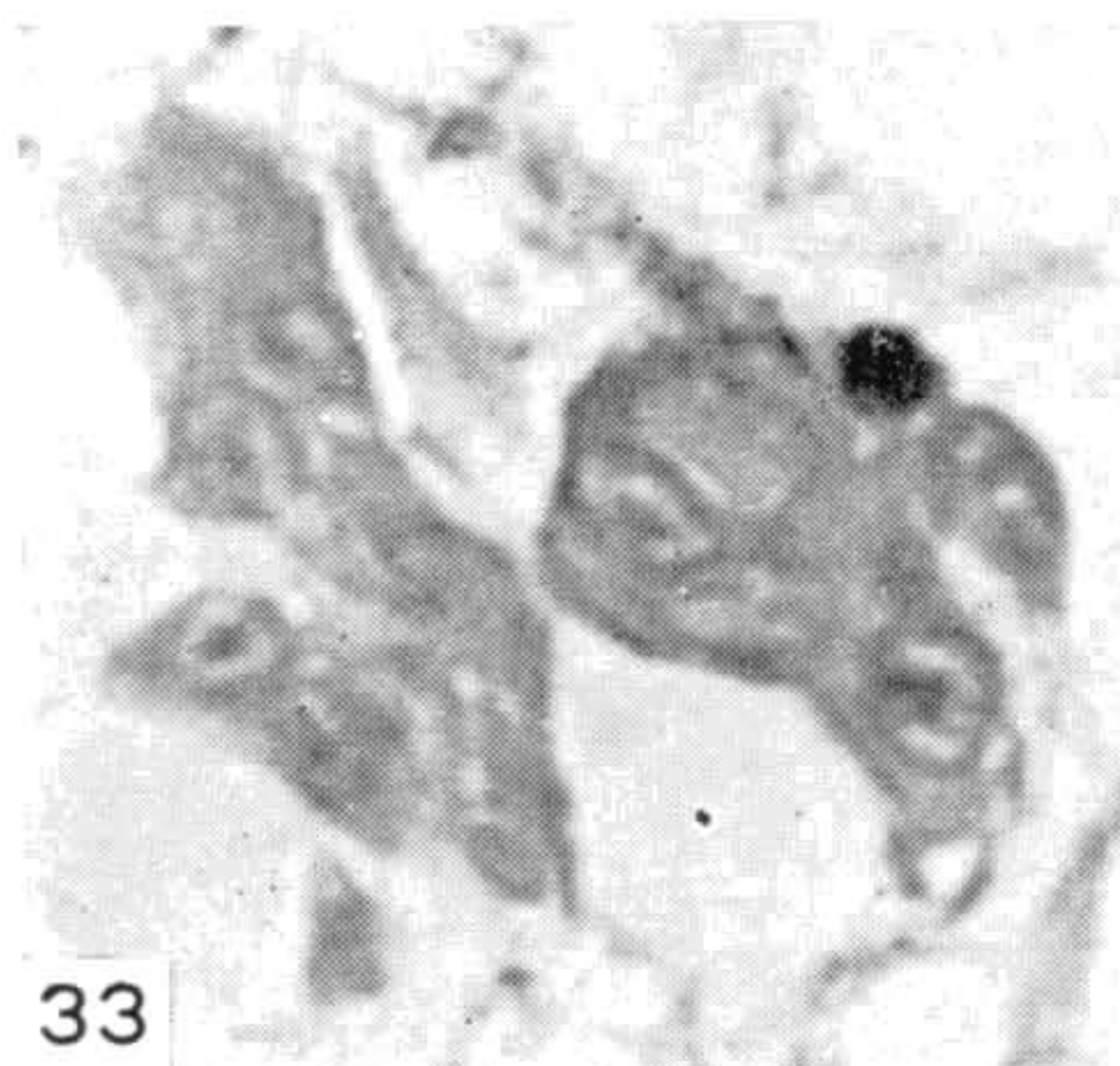


32

Fig. 32

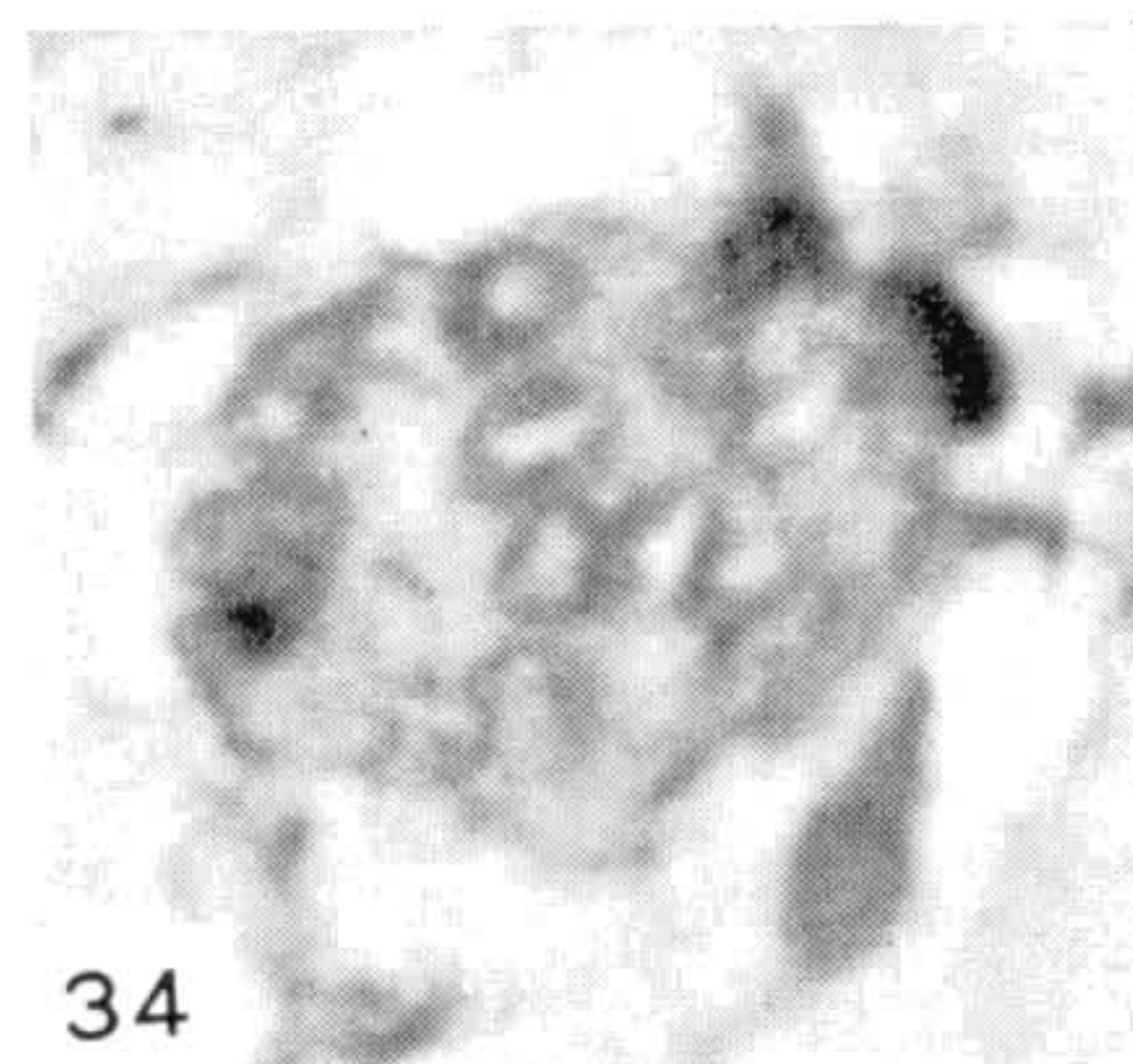
Nas figs. 28, 29 e 30, vemos formação de brôtos, no núcleo de células da derma, em lesão de mixoma.

Outros aspectos que, como estes, imitam a amitose, são representados nas figuras 31 e 32, correspondendo a células da derma, em lesão de mixoma, com estricture do núcleo.



33

Fig. 33



34

Fig. 34

Também, na lesão de mixoma, não são raras células multi-nucleadas ou massas sinciciais (figs. 33 e 34).



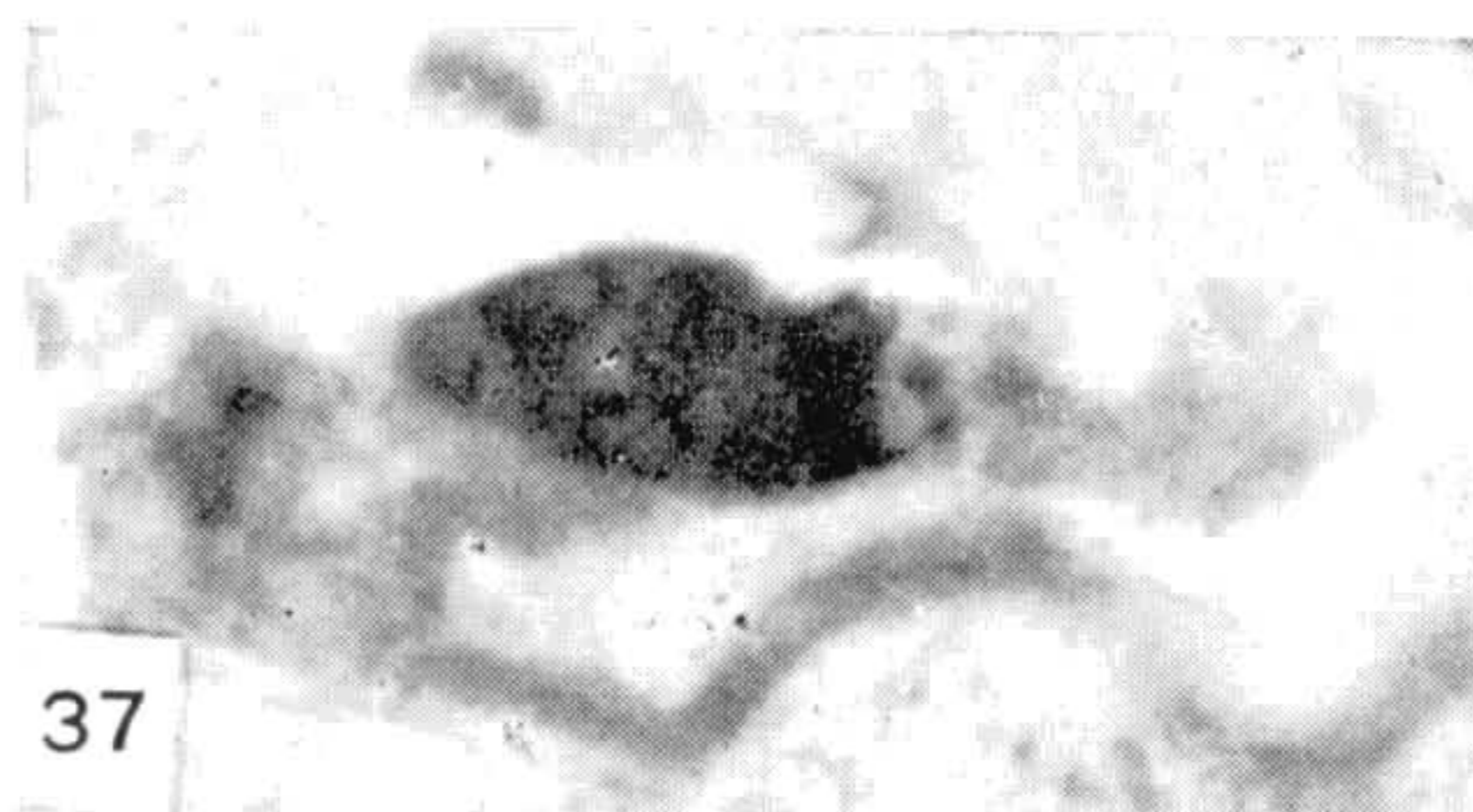
35

Fig. 35



36

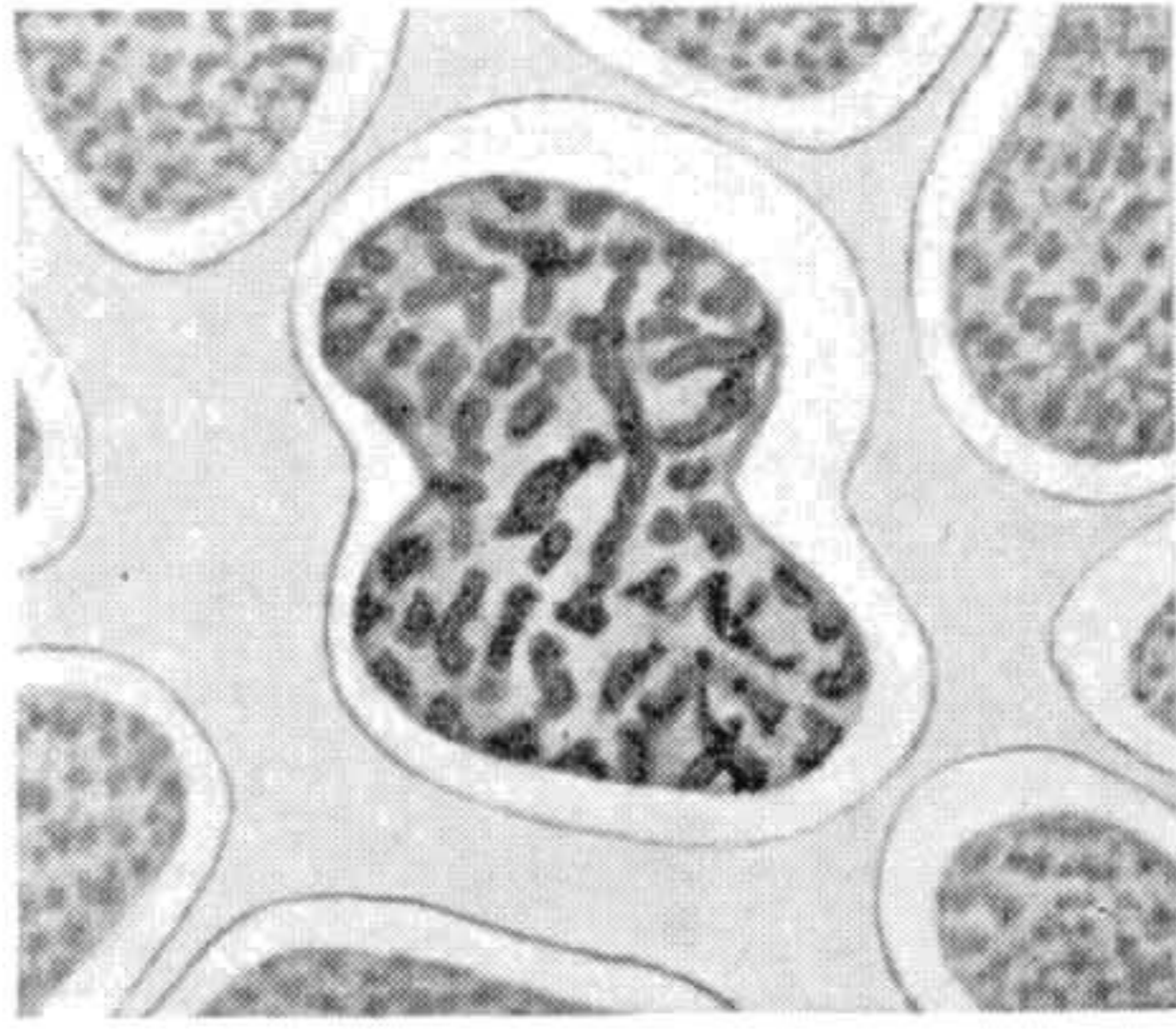
Fig. 36



37

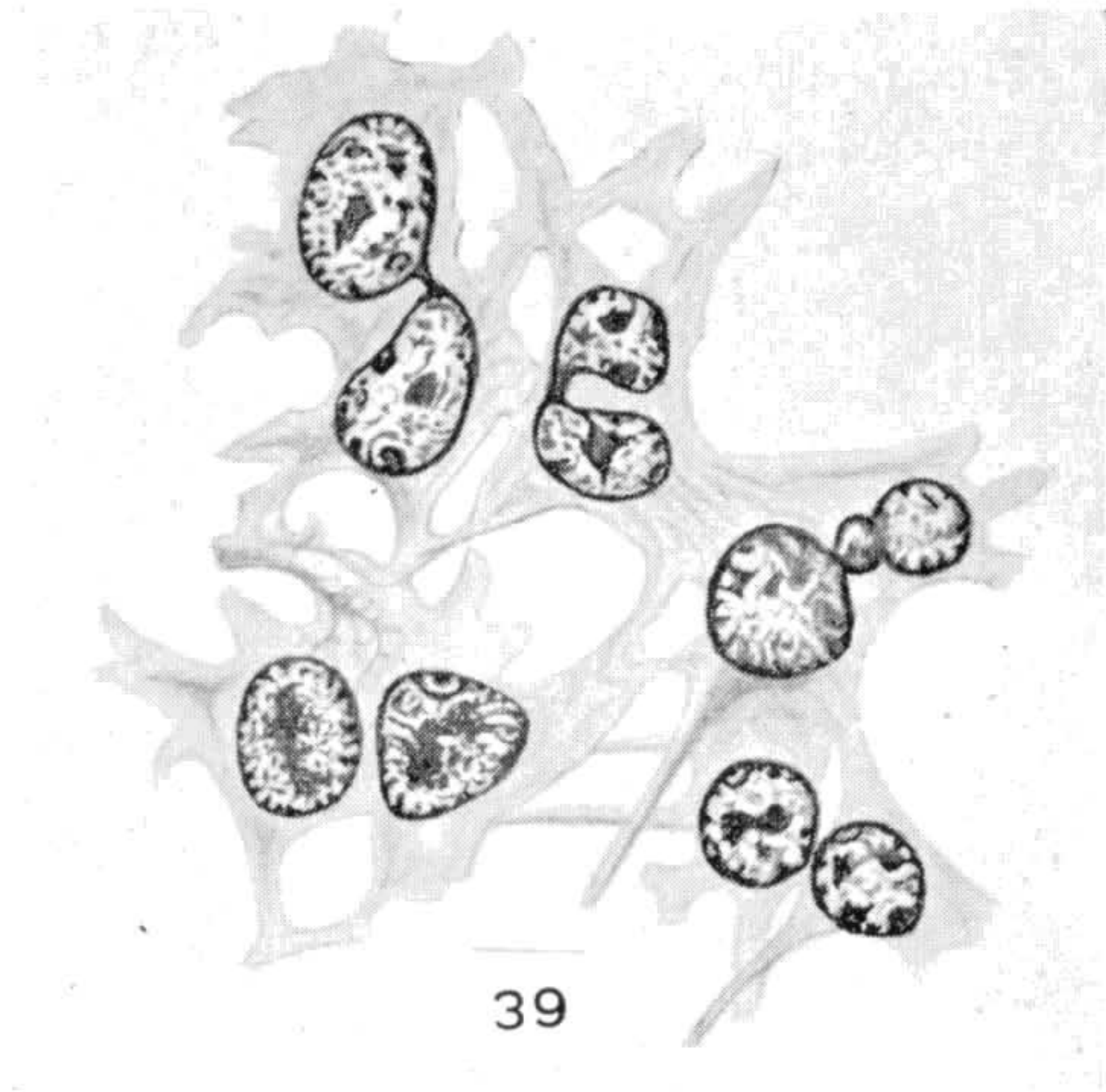
Fig. 37

Ao lado de grande número de células, com as modificações acima relatadas, aparecem outras, relativamente pouco numerosas (figs. 35, 36 e 37), com necrose (picnose, cariorrexis e cromatolise).



38

Fig. 38



39

Fig. 39

A fig. 38 representa a pseudoamitose em célula epitelial da córnea de *Salamandra maculosa*, segundo G. POLITZER (1924).

A fig. 39 ilustra a amitose em células do mesenquima do embrião de coelho, segundo A. MAXIMOW (1908).



40

Fig. 40

A fig. 40 reproduz desenhos, com câmara clara, da "modified mitosis", no embrião de galinha, segundo H. B. STOUGH (1935).

A fig. 41 demonstra fases diversas de "Karyorrhexis", em células epiteliais do rim, segundo H. SCHAMAUS & E. ALBRECHT (1895).

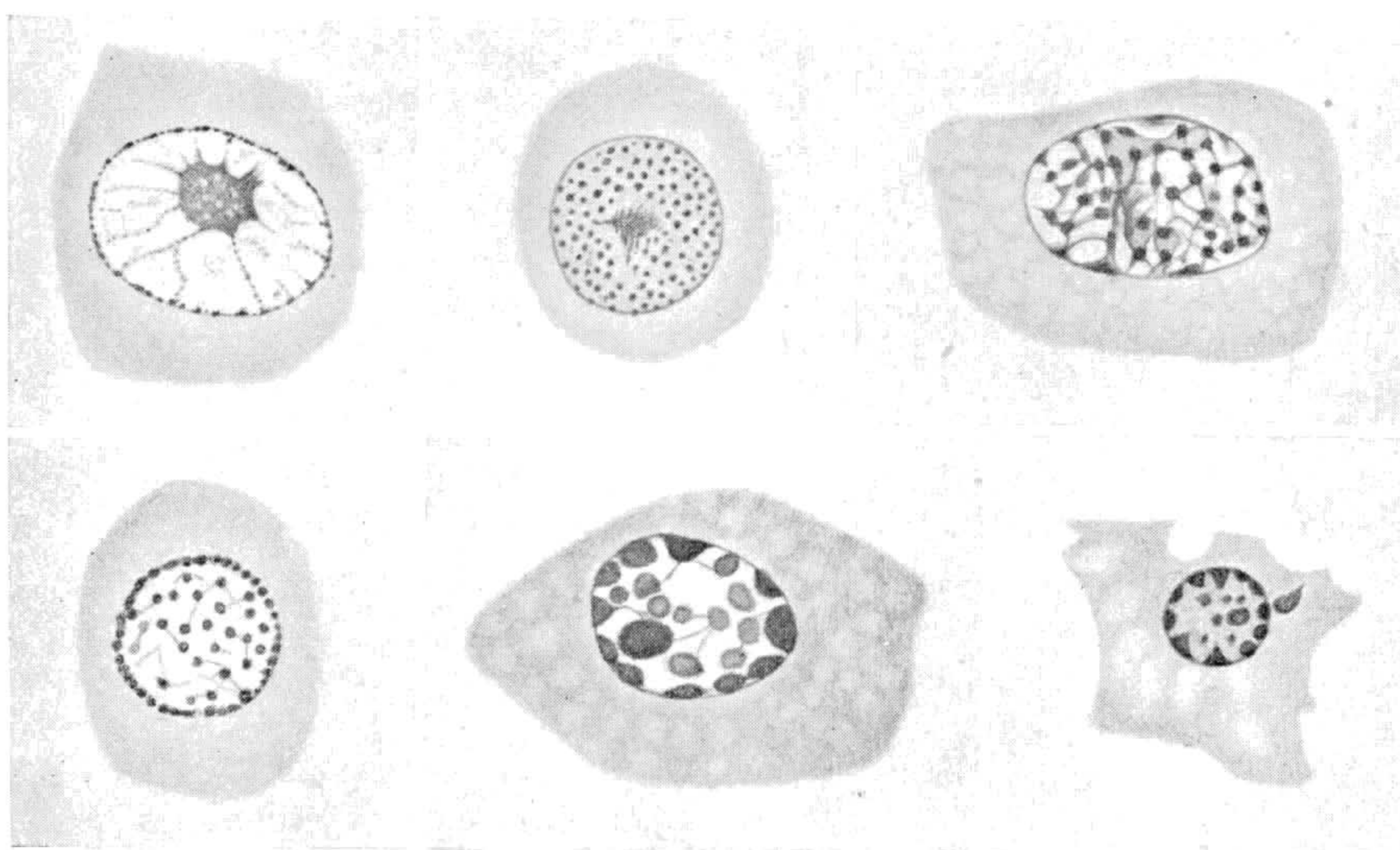


Fig. 41

DISCUSSÃO

No consenso geral, a amitose é um processo de rara ocorrência, e que tem sido, mais de uma vez, confundido com a mitose que apresenta alterações mais ou menos consideráveis, em seus aspectos mais típicos.

DARLINGTON (1937) diz: "Amitosis, the division of a nucleus without the separation of chromatids, is found only in short-lived tissues, such as the endosperm of seed-plants and the deciduous embryonic membranes of animals when it is frequently unaccompanied by cell-division. It does not therefore give rise to independent and equivalent daughter-nuclei."

WILSON (1937) menciona: "... amitosis is a secondary and simplified type that is an accompaniment of extreme specialization, and is commonly a symptom of approaching degeneration and death."

Anormalidades na mitose, podem afetar o número de cromosomos. "Reduplication of some of the chromosomes of a set beyond the normal diploid number is called *polysomy*, reduplication of the whole set so that the nucleus

contains three, four or more sets is called *polyploidy*." (DARLINGTON, 1937). DARLINGTON menciona outras informações que se prendem ao assunto, as quais transcrevemos, a seguir: "Particular chromosomes, especially very small ones, sometimes fail to divide regularly at mitosis; both halves pass to the same pole, so that nuclei with variable numbers arise... The callus tissue developed round wounds by some of the higher plants is particularly liable to such abnormalities. Double nuclei have been found in the callus of a haploid tomato by LINDSTROM and KOOS (1931), and in this way tetraploid, octoploid and other abnormal nuclei may arise in the diploid... Poisoning and ill-treatment of various kinds have been used to induce doubling of the chromosome number in root-tips (cf. De MOL, 1921; MEMEC, 1929) ... In tissues in which polyploid nuclei have arisen, these nuclei have been observed to divide by multipolar mitoses. A spindle is then formed with three or four poles, as in a doubly fertilised echinoderm egg, and the chromosomes are distributed at random to these poles. This has been found both where the polyploid cells were developed in galls and following chloralisation. The result is the production of nuclei with chromosome numbers once more reduced (MEMEC, 1926, 1929)."

As referências acima são feitas com o intuito de recordar a influência que condições desfavoráveis do meio, especialmente as tóxicas, podem exercer sobre a divisão mitótica normal, tornando-a anormal. A citação seguinte, reforça o que ficou dito: "The commonest type of breakdown in mitosis is the failure of two nuclei to be formed at anaphase or their fusion at telophase to give a fusion nucleus with double the ordinary number of chromosomes. This abnormality has been described in relation to the origin of polyploidy. We have seen that it is conditioned by an abnormal environment, by injury, and so forth, as a rule." (DARLINGTON, 1937).

Diversos pesquisadores, ao estudarem o desenvolvimento do embrião de galinha, notaram a discordância entre o rápido crescimento dos tecidos, e o número relativamente pequeno, de figuras de mitose encontrado.

STOUGH (1931) diz: "The writer has long been puzzled in the attempt to account for the rapid growth of the chick embryo through ordinary mitotic cell division. The number of mitosis present seems entirely inadequate to provide for the development of the various organs."

Um processo de multiplicação celular, referido como amitose, foi descrito por CHILD (cit. por WASSERMANN), no embrião de galinha, por PATTERSON (1908), no embrião do pombo, e por MAXIMOW (1908), no embrião do coelho (fig. 39.)

Estudos posteriores, porém, esclareceram que, em alguns de tais casos, não se tratava de uma verdadeira amitose, cuja característica principal é a

de se realizar independentemente da formação de cromosomos, mas sim de pseudoamitose. A seu respeito, WASSERMANN (1929) informa: "Bei dieser Störung des Mitoseablaufs, welche zuerst von HÄECKER (1900), später von SCHILLER (1909) an Copepodeneiern nach Äthernarkose beobachtet und neurdings von ALBERTI und POLITZER (1924) und von POLITZER (1924) an *Salamander* — larvenzellen nach der Einwirkung von Röntgenstrahlen und von chemischen Agenzien genauer studiert worden ist, kommt es während der Anaphase zur Verklumpung der Enden der gegenpoligen Chromatinschleifen und dadurch zu chromatischen Verbindungsbrücken zwischen den Tochtersternen und Tochterkernen (Abb. 385). Es ist klar, dass hierdurch nur eine äusserliche Ähnlichkeit mit der Amitose hervorgebracht wird, denn die Pseudoamitose ist eine echte gestörte Mitose..."

Em relação ao que se observa nos tecidos do embrião de galinha, STOUGH (1931) assim se expressa: "There can be no serious question in the mind of anyone who has devoted sufficient effort to the material such as the writer has studied as to the fact that there is found here a method of nuclear division and that it is not typical mitosis. It is impossible to break the process up into the usual "phases" such as are used in describing mitosis. No prophase with a spireme is present, and if there is a resting stage, it consists merely of that period when the nucleus contains only one mulberry. An attempt has been made to show on the basis of the highly probable presence of discrete chromosomes and of spindle fibers that this is not amitosis, but more akin to mitosis."

A êsse propósito, GATES (1942) assim se expressa: "Perhaps this phenomenon can be interpreted in the following way. The chromosomes are so small because they lack a sheath and are reduced to the essential genic materials of the threads in the resting nucleus. There being no sheath or matrix to the chromosomes, no nucleoli are formed in telophase and the whole nucleolar cycle is omitted... . . . On the whole, it seems more likely that all the chromosomes are represented, but reduced to their lowest terms. i. e., stripped of everything except their genic materials."

Outro resumo da "modified mitosis", é apresentado por STOUGH (1935), em trabalho posterior: "Modified mitosis is primarily a nuclear phenomenon. Metaphases, with their conspicuous arrangements of chromosomes are not present. Neither can centrosomes be found. Instead, the chromatin, in the form of a conspicuous, deeply staining nucleolus-like structure elongates, constricts to form a dumbbell shape, and finally pulls apart, into two masses. These latter, since they appear not to be homogeneous but to be composed of small particles closely clumped, have been called "mulberries". Between these may be seen structures which may represent remnants of spindle fi-

bers. Following chromatin division a very fine membrane or nuclear plate may be seen forming which later divides the nucleus into two daughter nuclei. Very rarely has constriction been observed taking the place of nuclear plate formation. During this entire process the nuclear membrane does not desintegrate as in typical mitosis. In non-syncytial tissues division of the cytoplasm following division of the nucleus has been demonstrated".

Várias semelhanças encontramos entre o processo descrito, por STOUGH, como "mitose modificada", nas células do embrião de galinha, e o de mitose alterada, por nós assinalado, em células da derma, nas lesões de mixoma, esta última, provavelmente, na dependência de condições tóxicas locais.

Em ambos, trata-se de um fenômeno, primariamente, nuclear. Em ambos, não existe uma metafase, com arranjo conspícuo de cromosomos. Em ambos, a cromatina se condensa em massas conspícuas, de contornos irregulares (chamadas "mulberries", por STOUGH), constituídas por partículas menores. Em ambos, a membrana nuclear permanece reconhecível, durante toda a duração do fenômeno. Em ambos, as fases finais simulam a amitose.

Comtudo, exame detalhado mostra que não se trata de processo idêntico, sendo fácil verificar, entre êles, diferenças sensíveis. As mais evidentes são as seguintes: nas células da derma, nas lesões de mixoma, o fenômeno é precedido de notável hipertrofia do núcleo e do corpo celular; a condensação da cromatina, em tais núcleos hipertrofiados, não se efetua em uma única massa (ou "mulberry"), mas em múltiplas massas, as quais mostram, claramente, uma constituição heterogênea (porções mais intensamente cromofilas, por vezes com a forma de bastonetes (fig. 26), e substância de união, menos cromofila); precedendo a constituição de massas cromáticas heterogêneas, a cromatina dispõe-se em traves mais grosseiras que as do núcleo em repouso, o que corresponde a um esboço de formação de spirema (fig. 9, 23).

Interpretamos, da maneira abaixo mencionada, os fenômenos que observamos nas lesões cutâneas de mixoma: em determinado período evolutivo, verifica-se hiperplasia evidente das chamadas "myxoma-cells", cuja origem reconhecida são os fibrocitos, as células da adventícia dos vasos sanguíneos e os macrófagos da derma.

Em contraste com tal hiperplasia nítida (fig. 2), nota-se escassês extrema, não raro, ausência completa de figuras de mitose. Ao contrário, não são raras células com dois núcleos (fig. 16), células multinucleadas (figuras 19, 33, 34), já mencionadas por RIVERS (1930), e outras com formação de brôtos (figs. 20, 29, 30) e estriatura (figs. 31, 32) do núcleo, aspectos tais que simulam a amitose. As células, grandemente aumentadas de volume, apresentam modificações peculiares de sua estrutura nuclear; a cromatina

(figs. 9, 23) condensa-se em grosseiro retículo (esboço de spirema), e em massas volumosas. Esta última modificação não atinge, simultaneamente, a totalidade da cromatina. Assim, ao lado das massas resultantes da condensação da cromatina, o nucleoplasma mostra, ainda, em certas zonas, um retículo, mais grosseiro de que o do núcleo em repouso (fig. 7).

Em fase mais adianta, a totalidade da cromatina condensa-se em massas irregulares (fig. 12), constituídas por porções mais intensamente cromofilas (figs. 13, 14), algumas vezes (fig. 26) com a forma de bastonetes (cromosomos libertos de todos os seus invólucros, "stripped of everything except their genic materials"?). Alguns núcleos, em cortes transversos (figuras 14, 27) revelam disposição das massas de cromatina, na vizinhança da membrana nuclear, ao passo que a porção central do nucleoplasma apresenta-se clara, desprovida de cromatina (aspecto traduzindo processo degenerativo que atinge tais elementos em via de divisão?).

A membrana nuclear permanece reconhecível, em todas as células consideradas (figs. 11, 14, 15, 20, 23, 27). A forma do núcleo sofre modificações. Esférica ou elipsóide, de um modo geral, em núcleos com a cromatina sob a forma de finos grânulos (figs. 4, 21), torna-se ovóide (fig. 8), nos núcleos com formação de massas cromáticas heterogêneas. Acentuando-se a forma ovóide, o núcleo apresenta duas extremidades de volume desigual (figs. 7, 8, 10, 11, 15). Núcleos filhos originam-se, ora por formação de brôtos (figs. 20, 28, 29), ora por estricture (figs. 15, 31, 32) do núcleo primitivo, dando lugar a aspectos que aparentam a amitose. Algumas vezes, em células que não sofreram hiperplasia, a condensação da cromatina faz-se em duas massas únicas (fig. 18), as quais, progressivamente, afastam-se entre si, constituindo-se novos núcleos, pela formação de placas em relação com a membrana nuclear, fenômeno em todos os pontos semelhante ao descrito por STOUGH, nas células do embrião de galinha.

A separação completa dos núcleos dá lugar à aparição de células binucleadas (fig. 16) e multinucleadas (figs. 19, 33, 34). A separação dos corpos celulares (fig. 17) completa a divisão celular por êsse processo, o qual semelha a pseudo-amitose.

A primeira impressão que tivemos, estudando as modificações que acabamos de mencionar, nas células da derma, em lesões de mixoma, foi a de que estivessem na dependência de um processo de necrose, com decurso particularmente lento. Essa é, de fato, a interpretação que lhes dá HURST (1937), o autor que nos parece ter dado a melhor descrição microscópica das lesões. Eis as suas palavras: "Not infrequently the myxoma-cells presented evidence of degeneration. The chromatin of their large vesicular nuclei became condensed to a number of a large, deeply-staining blocks, and

with the disappearance of its membrane the nucleus became fragmented. This sequence of changes from a nucleus with finely-divided chromatin, through a more vesicular stage in which staining was deeper, to a stage of chromatin fragmentation and ultimate desintegration, was very common in all situations where the peculiar hyperplasia of cells characteristic of the action of the virus was encountered, and the later stages will in future be referred to simply as nuclear degeneration".

No trabalho clássico de SCHMAUS & AABRECHT (1895), sobre cariorrexia apreciada em células do rim submetidas à necrose por isquemia, encontramos, nas figs. 2, 3a, 8, 9, 17, 18 e 25, aspectos referentes a hipercromatose da membrana nuclear ("Kernwandhyperchromatose") e do retículo ("Gerüsthperchromatose") lembrando os vistos no mixoma.

Estudo mais demorado, porém, convenceu-nos de que as células com hipercromatose nuclear, em lesões de mixoma, em grande parte não são elementos em via de necrose. Mostrando-se tão difundidos, tais aspectos, seria de esperar que fossem bem mais numerosos do que o são, fases mais adiantadas do processo, comparáveis às representadas por SCHMAUS & ALBRECHT 1895, nas suas figs. 27, 28, 31, 32 e 38, nas quais não mais se reconhece a membrana nuclear, e que são, por eles, referidas nos seguintes termos: "Mit der Chromatiumlagerung und-Zelltheilung geht ein Verlust der Kernfärbbarkeit einher, welcher wahrscheinlich auf Auslaugung der vor oder nach dem Absterben in ihrer chemischen Zusammensetzung veränderten chromatischen Substanz durch die durchtränkende Flüssigkeit deruht." Outra razão para não considerá-las como pertencendo a um processo de necrobiose e necrose, está na preservação de detalhes finos da estrutura nuclear, apreciável, vantajosamente, em material fixado no B-15 e P.F.A.-3, corado pela hematoxilina férrica; a membrana nuclear e o retículo de linha impregnado de cromatina (esboçando o spirema, em alguns elementos), conservam afinidade normal para com os corantes; nas massas de cromatina condensada, percebe-se a existência de estruturas em faixa ou bastonete (cromosomos?), corados intensamente, contrastando com porções menos cromofilas.

Outra hipótese a considerar, é a de corresponderem, as modificações encontradas no mixoma, a mitoses abortivas, tão freqüentes nos blastomas malignos.

De certo modo, contraria tal hipótese, o fato das mitoses abortivas aparecerem, freqüentemente, associadas à degenerescência do citoplasma, levando em conta a abalizada opinião de PIANESE (1895). Nos fibrocitos com hipercromatose nuclear, ao contrário, o citoplasma mostra afinidade normal para com os corantes, e o elementos celular, de modo algum, sugere uma

célula com degenerescência ou necrose. Também, na mitose abortiva, verifica-se o desaparecimento da membrana nuclear, tal como exemplifica a figura VII, da Estampa II, de PIANESE (1895), ao passo que nos fibroцитos da derma, em lesões de mixoma, a membrana nuclear persiste em todas as curiosas modificações do conteúdo nuclear sobrevindas.

Tudo nos leva a crer que a divisão mitótica alterada, que acabámos de referir, nas lesões cutâneas de mixoma, esteja na dependencia do meio ambiente anormal em que se encontram os fibroцитos, macrófagos e células da adventícia dos vasos sangüíneos, onde estão submetidos a uma dupla ação do vírus, estimulante, da qual resulta a sua hiperplasia, e tóxica.

CONCLUSÕES

Existe nítida hiperplasia de células dérmicas (fig. 2, comparada com a fig. 1), nas lesões cutâneas do mixoma infectuoso do coelho, quando examinados fragmentos nos quais a substância intercelular basófila, é pouco abundante.

Condiciona, tal hiperplasia, um processo de divisão celular (mitose alterada), com características que a aproximam da pseudoamitose.

Os novos núcleos originam-se à custa dos núcleos primitivos, ora pela formação de brôtos (figs. 20, 28, 29, 30), ora pela sua estriatura (figs. 18, 31, 32). A divisão do citoplasma completa a divisão do núcleo (figs. 16, 17), conduzindo, assim, ao aumento numérico das células. Outras vezes, a divisão nuclear não é seguida de divisão imediata do citoplasma, dando origem a células gigantes multinucleadas, ou massas sinciciais (figs. 33, 34).

A conservação da membrana nuclear, durante todas essas modificações, constitui detalhe característico do processo mencionado.

Figuras de mitose típica, são, praticamente, ausentes.

Nas lesões de mixoma, as células da derma com hiperplasia mostram modificações em suas dimensões, forma e estrutura, constando de aumento considerável de volume (hipertrofia), tanto do núcleo, como do citoplasma (figs. 6, 7, 8), modificação da forma do núcleo (figs. 8, 10, 15), hiper-cromatose do retículo de linina (esboço de spirema? figs. 9, 23), aumento da quantidade e condensação da cromatina em massas ("mulberries"?) com estrutura heterogênea (bastonetes cromofilos, cromosomos?, e porção intermediária menos cromófila (figs. 13, 14, 26), clarificação do núcleoplasma (figs. 12, 13, 14, 24, 26, 27).

Embora seja provável que alguns desses aspectos correspondam a necrose das células, com alterações nucleares do tipo da cariorréxis, tal como afirmam quase todos os autores que se ocuparam do assunto, é possível que outras representem fases mal conhecidas do processo de mitose alterada (pseudo-amitose) aqui relatado. Com efeito, finos detalhes de estrutura, os quais não são, ordinariamente, encontrados em células necrosadas (figs. 35, 35, 37), puderam ser evidenciados em material submetido à técnica citológica adequada (fixação no B-15 e P.F.A.-3, coloração pela hematoxilina ferrica).

SUMMARY

Definite hyperplasia of cells occurs in the skin lesions of the infectious myxoma of rabbits, more visible in such stages in which the intercellular basophilic substance is rather scanty (fig. 2).

The increase in number of cells is the result of simplified forms of mitosis (modified type of mitosis, pseudoamitosis) which might readily be mistaken for amitosis in their final stages. Budding (figs. 20, 28, 29, 30) as well as constriction of the nucleus (figs. 18, 31, 32), and the formation of giant-cells (figs. 33, 34) are not rare. During the entire process the nuclear membrane does not desintegrate as in typical mitosis. Division of the cytoplasm following division of the nucleus has been demonstrated (fig. 17).

Typical mitosis is practically absent.

The cells which undergo hyperplasia present remarkable changes in their dimension, shape, and structure. The nucleus and cell-body are considerably enlarged (figs. 6, 7, 8). The shape of the nucleus is modified (figs. 8, 10, 15). Hypertrophy of nuclein, either as an intranuclear network (spireme?, figs. 9, 23), or in the form of conspicuous, deeply staining masses which appear not to be homogeneous but to be composed of small particles closely clumped ("mulberries"?, figs. 12, 13, 14, 25, 26) occurs in most cells.

While some of these pictures are probably related to necrosis of the cells as stated by most of the previous workers, it is likely that some of them may represent developmental stages of the modified mitosis (pseudoamitosis) here reported. In fact, fine cytological details not ordinarily preserved in necrotic cells (figs. 35, 36, 37) may be demonstrated in the so-called myxoma-cells submitted to approved cytological methods of study (fixation in B-15 and P.F.A.-3, staining in iron-hematoxylin).

EXPLICAÇÃO DAS FIGURAS

As fotomicrografias 1 e 2, foram feitas com o aumento de 150 vezes; as 3-20 e a 37, com o de 1.500 vezes; às 21-36, com o de 660 vezes.

A fig. 1 representa a pele do dorso de um coelho normal, e a fig. 2, a derma, em lesão de mixoma, na mesma região, em fase em que a substância basofila intercelular é pouco abundante. Nela se nota evidente hiperplasia de células.

A fig. 3 representa macrófago e fibrocitos da derma, em coelho normal. As fotomicrografias 4-34, ilustram células da derma, em lesão de mixoma, evoluindo para constituírem as chamadas "myxoma-cells". A documentação ilustra a preservação de finos detalhes citológicos, em tais elementos, e a sua multiplicação por processo de mitose alterada, semelhando a pseudo-amitose.

As fotomicrografias 35-37, representam células da derma, em lesão de mixoma, com necrose (cariolise, picnose e cariorréxis).

As figs. 38-41, são desenhos copiando as figuras originais dos autores citados.

TRABALHOS CITADOS

DARLINGTON, C. D.

1937. Recent advances in cytology. Philadelphia, P. Blakiston's Son & Co.

FINDLAY, G. M.

1929. Notes on infectious myxomatosis of rabbits. Brit. jour. of Exp. Path., 10 : 214-219.

GATES, R. R.

1942. Nucleoli and related nuclear structures. Botanical Review, 8:337-409.

HURST, E. W.

1937. Myxoma and the Shope fibroma. I: The histology of myxoma. Brit. Jour. Exper. Path., 18:1-14.

MAXIMOW, A.

1908. Über Amitose in den embryonalen Geweben bei Säugetieren. Anat. Anz., 33:89-98.

PATTERSON, J. Th.

1908. Amitosis in the Pigeon egg. Anat. Anz., 32 : 117-125.

PIANESE, G.

1896. Beitrag zur Histologie und Aetiologie des Carcinoms. Beit.z.path.Anat.u.z. allg.Path., Erstes Supplementheft, 1-193.

RIVERS, T. M.

1930. Infectious myxomatosis of rabbits. Jour. Exp. Med., 51 : 965-976.

STOUGH, H. B.

1931. Modified mitosis in the chick embryo. Jour. of Morph., 52 : 535-563.

STOUGH, H. B.

1935. Further studies in modified mitosis. Jour. of Morph., 58 : 221-256.

WASSERMANN, F.

1929. Die lebendige Masse *in v.* MÖLLENDORFF : Hand.d.mikr.Anat.d.Menschen, Bd. I/2.

WILSON, E. B.

1934. The cell in development and heredity. The Macmillan Co. New York.