

MIOCITÓLISE E FIBROSE DO MIOCÁRDIO NA DOENÇA DE CHAGAS*

C. MAGARINOS TORRES

Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Guanabara

(Com 23 figuras no texto)

A destruição de fibras musculares cardíacas, em consequência da evolução do *Schizotrypanum cruzi* em seu interior, é conhecida de longa data e observada predominantemente nas infecções recentes (forma aguda da doença de Chagas). Ao infiltrado celular do estroma, com caráter focal, dependente da destruição da fibra cardíaca pelo parasito, acrescenta-se uma infiltração linfomonocitária, não raro com caráter difuso (miocardite aguda difusa), interpretada, por alguns, como reação alérgica à introdução de proteínas heterólogas oriundas dos parasitos destruídos nos tecidos e no sangue (miocardite alérgica, MAGARINOS TORRES, 1958 a). Também, na forma aguda, as fibras cardíacas mostram necrose hialina atribuída, com probabilidades, à isquemia resultante da compressão dos capilares pelo infiltrado celular (MAGARINOS TORRES, 1917).

Na forma crônica da doença de Chagas, contudo, tais modos de destruição da fibra cardíaca desempenham papel pouco significativo, sobrevivendo, em seu lugar, a miocitólise, especialmente um tipo difuso ainda não individualizado, descrito no presente trabalho, ao qual atribuímos valor para o diagnóstico microscópico da cardiopatia crônica chagásica.

Os tratadistas (OSLER, 1902; ASCHOFF, 1936) admitem que o infarto é a causa mais freqüente de fibrose extensa do miocárdio. Existiria, ainda, uma miocardite intersticial aguda, traduzida por proliferação primária das células fixas do tecido conjuntivo e de células da adventícia dos vasos, associada a infiltração celular, a qual daria lugar à formação de pequenas cicatrizes, em fases adiantadas do processo.

Só nos últimos anos foi apontada a miocitólise como outra causa possível de "fibrose" do miocárdio (SCHLESINGER & REINER, 1955; MAGARINOS TORRES, 1958 b).

* Recebido para publicação a 3 de maio de 1960

Trabalho do Instituto Oswaldo Cruz (Divisão de Patologia).

Convém lembrarmos que durante muito tempo admitiu-se que a "fibrose" pronunciada do miocárdio, com variações regionais acentuadas, vista na forma cardíaca da doença de Chagas era, tão somente, de origem inflamatória: uma miocardite intersticial crônica.

A reinoculação repetida do *S. cruzi* no macaco *Cebus* revelou que a miocardite esquizotripanósica crônica reincidente não se acompanha de fibrose significativa do miocárdio (MAGARINOS TORRES & TAVARES, 1958). Também não foi observada, nesse material, a miocardite intersticial do tipo mencionado por ASCHOFF.

Isso contribuiu para que suspeitássemos de que a fibrose extensa, com distribuição caprichosa, encontrada na cardiopatia crônica chagásica, tivesse uma patogenia complexa, não exclusivamente inflamatória (MAGARINOS TORRES, 1958 b e 1959). Bem cedo encontramos, em novas indagações próprias e em dados fornecidos por outros autores (MAZZA, JÖRG & FEIJÓO, 1938; ANDRADE & ANDRADE, 1955; MIGNONE, 1958), razões suficientes para acreditarmos que ela é, predominantemente, de origem vascular.

Finalmente, o estudo comparativo cuidadoso das finas ramificações arteriais nos corações de chagásicos e de pacientes não chagásicos, mostrou-nos a existência de colapso de tais vasos, consecutivo à isquemia do miocárdio, no grupo de chagásicos com extensa miocitólise.

Tal colapso arteriolar constitui outro dado anatômico favorável à opinião que defendemos segundo a qual, na forma cardíaca da doença de Chagas existem, taxativamente, lesões vasculares cardíacas intimamente associadas à miocardite específica, resultado que vem ao encontro, aliás, do alcançado pelos trabalhos clínicos de especialistas idôneos (LARANJA, DIAS, NÓBREGA & MIRANDA, 1956; PÉRA, PONDÉ, BENCHIMOL, JAIRO RAMOS, MAGALHÃES GOMES, BLAS MOIA, EUGÊNIO DO CARMO, etc.).

Trabalhos recentes referem a ocorrência de arterite necrosante em pacientes chagásicos portadores de megaesôfago e em camundongos infetados pelo *S. cruzi* (BRITO & VASCONCELOS, 1959; OKUMURA, BRITO *et alii*, 1960).

MATERIAL

PACIENTES COM DOENÇA DE CHAGAS

P.C. 18 931

P.L.S., sexo masculino, 58 anos, nacionalidade brasileira.

Óbito ocorrido no Centro de Estudo e Profilaxia de Moléstia de Chagas, em Bambuí, Minas Gerais, Brasil, material colhido pelo Dr. Emmanuel Dias.

"*Clinical findings*: Chronic Chagas' Heart Disease (Case Reg. n.º 1.341, Table 4 do trabalho de LARANJA, DIAS, NÓBREGA & MIRANDA, 1956). CHF 4 years; moderate enlargement of cardiac shadow, predominantly left ventricle; aortic atherosclerosis; B. P. 140/90; ECG:

frequent, polytopic ventricular extrasystoles, "atypical" RBBB, high, slurred R deflections in V₅, V₆, negative T waves from V₁ to V₆".

Pesquisa de S. cruzi no miocárdio: Positiva.

Diagnóstico anatômico: Miocardite crônica esquizotripanósica (doença de Chagas). Miocitólise difusa do miocárdio (fig. 3). Dilatação de tôdas as cavidades do coração (pêso do coração: 450 g). Glomérulo-nefrite crônica difusa. Congestão crônica passiva dos pulmões, do fígado e do baço. Aterosclerose das artérias coronárias e renais.

P.C. 19 084

J.R.S., sexo masculino, 39 anos, nacionalidade brasileira.

Óbito ocorrido no Centro de Estudo e Profilaxia de Moléstia de Chagas, em Bambuí, Minas Gerais, Brasil, material colhido pelo Dr. Emmanuel Dias.

"*Clinical findings*: Chronic Chagas' Heart Disease (Case, reg. n.º 1.858, Table 4 do trabalho de LARANJA, DIAS, NÓBREGA & MIRANDA, 1956), CHF 18 months; marked bilateral enlargement heart; ECG: abnormal P waves, polytopic ventricular extrasystoles, deep S in V₂ and high R in V₅, V₆, ORS/T changes suggesting recent high anterolateral infarction".

Pesquisa de S. cruzi no miocárdio: Positiva.

Diagnóstico anatômico: Miocardite crônica esquizotripanósica (doença de Chagas). Miocitólise difusa do miocárdio. Dilatação e hipertrofia das cavidades do coração, mais acentuadas no ventrículo esquerdo. Trombose da auriculeta direita. Congestão crônica passiva dos pulmões, do fígado, do baço e dos rins.

Aut. 1 927 (Dr. C. Magarinos Torres).

T.C., sexo masculino, 35 anos, côr parda, nacionalidade brasileira, natural e proveniente de Lassance, Minas Gerais, Brasil.

Óbito ocorrido no Hospital do Instituto Oswaldo Cruz, em 12 de fevereiro de 1923, serviço clínico do Prof. Eurico Villela.

Diagnóstico clínico: Doença de Chagas, forma cardíaca.

Pesquisa de S. cruzi no miocárdio: Positiva.

Diagnóstico anatômico: Trypanosomiasis cruzi (morbus Chagasi). Myocarditis et myocytolysis diffusa cordis (figs. 4 e 5). Dilatatio universalis cordis (pêso do coração 600 g). Thrombosis parietalis auriculae sinistrae et ventriculi sinistri. Infarctus lobi inferioris pulmonis dextri. Cicatrices infarctuum renis dextri. Hydrothorax duplex. Atelectasia pulmonum. Pleuritis fibrosa chronica interlobaris. Hydroperitoneum. Hydropericardium. Hyperaemia chronica passiva et fibrosis (levis) hepatis. Petechiae cutis et mucosae coli ascendentis. Icterus (levis). Oedema (levis) crurum. Ankylostomiasis. Induratio cyanotica lienis. Atheroma aortae. Phymosis.

Aut. 7 879 (Dr. Eitel Duarte).

J.B.S., sexo masculino, 42 anos, branco, nacionalidade brasileira, proveniente de Bambuí, Minas Gerais, Brasil.

Óbito ocorrido no Hospital Evandro Chagas, em 23 de agosto de 1945, serviço clínico do Dr. Genard Nóbrega.

Diagnóstico clínico: Doença de Chagas, forma crônica. Insuficiência cardíaca congestiva.

Pesquisa de S. cruzi no miocárdio: Positiva.

Diagnóstico anatômico: Miocardite crônica esquizotripanósica (doença de Chagas). Miocitólise difusa do miocárdio (fig. 6). Dilatação de tôdas as cavidades do coração. Hidropericárdio (200 ml). Hidrotórax direito (400 ml). Hidrotórax esquerdo (500 ml). Hidroperitônio (2 litros). Edema (pronunciado) dos membros superiores e inferiores. Hiperemia crônica passiva dos pulmões, do fígado, do baço e dos rins. Broncopneumonia (todos os lobos de ambos os pulmões). Pleurite fibrosa crônica adesiva bilateral. Icterícia (leve). Aortite crônica.

NOTA — Ausência de megaesôfago e megacolon.

Aut. 8 018 (Drs. Eitel Duarte, Gilberto Teixeira e Henrique M. da Fonseca).

J.M.S., sexo masculino, 21 anos, côr parda, nacionalidade brasileira, natural e proveniente de Bambuí, Minas Gerais, Brasil.

Óbito ocorrido no Hospital Evandro Chagas, em 11 de agosto de 1950, serviço clínico do Dr. Francisco Laranja.

Diagnóstico clínico: Doença de Chagas (forma evolutiva crônica). Morte súbita. Insuficiência cardíaca. Bloqueio do ramo direito do feixe de His.

Pesquisa de S. cruzi no miocárdio: Positiva.

Diagnóstico anatômico: Miocardite crônica esquizotripanósica (doença de Chagas). Miocitólise difusa do miocárdio (fig. 7). Dilatação de tôdas as cavidades do coração (pêso do coração: 510 g). Espessamento (leve) do endocárdio no ventrículo esquerdo. Placa leitosa no epicárdio. Hidropericárdio (300 ml). Hidrotórax esquerdo (750 ml). Hidroperitônio (800 ml). Edema dos membros inferiores. Congestão crônica passiva do fígado, do baço e dos rins. Tuberculose do pulmão esquerdo e dos gânglios linfáticos do hilo (complexo primário). Atelectasia dos pulmões. Pleurite fibrosa crônica adesiva bilateral. Colecistite calculosa. Fibrose do testículo esquerdo.

NOTA — Ausência de megaesôfago e megacolon.

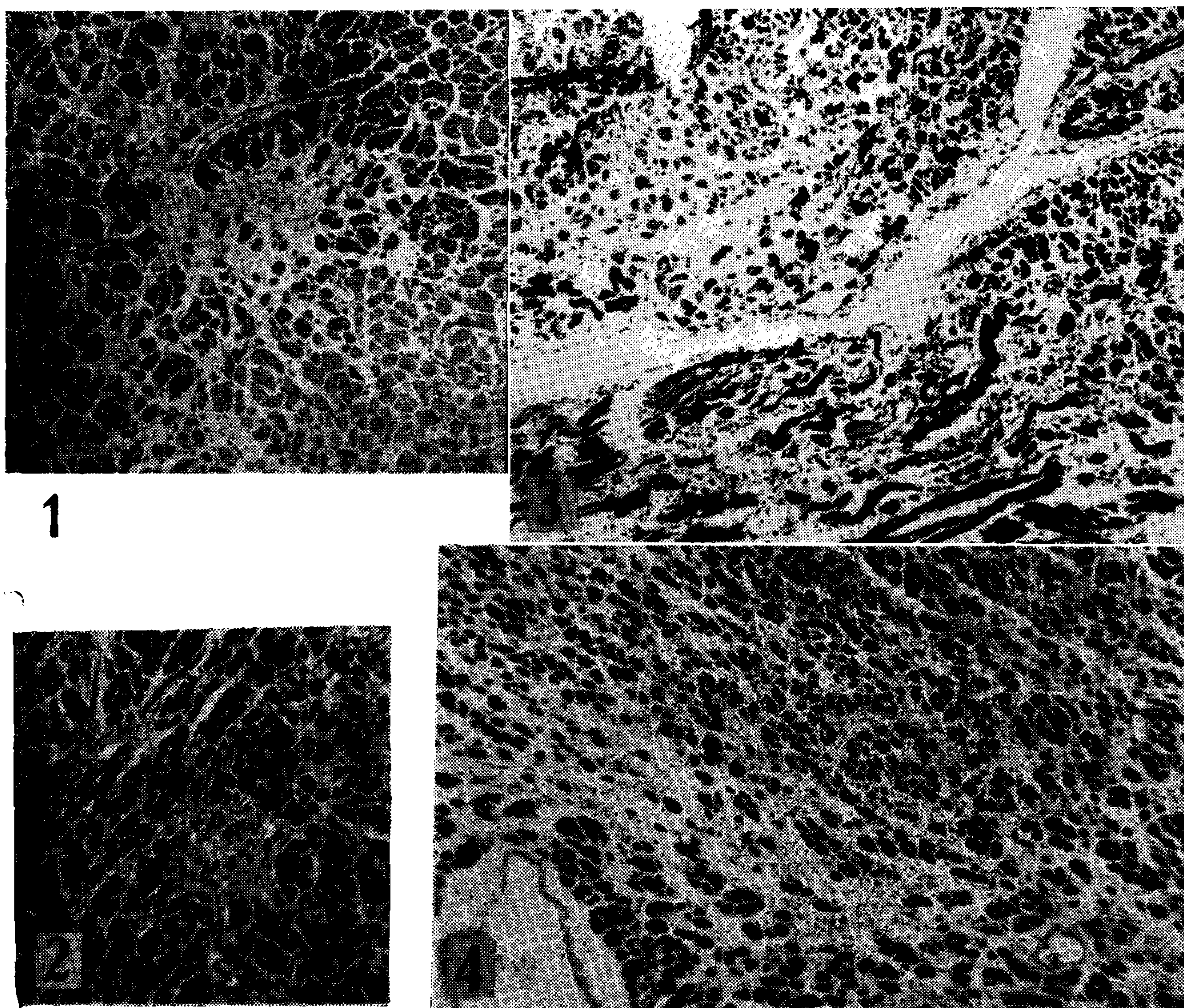
Aut. 8 049 (Drs. C. Magarinos Torres, Eitel Duarte, Henrique M. da Fonseca e Gilberto Teixeira).

A.A.S., sexo masculino, 26 anos, côr parda, nacionalidade brasileira, proveniente de Bambuí, Minas Gerais, Brasil.

Óbito ocorrido no Hospital Evandro Chagas, em 22 de maio de 1951, serviço clínico dos Drs. Genard Nóbrega e Francisco Laranja.

Diagnóstico clínico: Doença de Chagas, forma crônica. Insuficiência cardíaca congestiva. Aumento de volume (acentuado) do coração. Embolias pulmonares múltiplas. Tromboflebite recente (membro inferior direito). Esquistossomose crônica.

Reação de Guerreiro-Machado, no sangue: Positiva ++++ (repetida com o mesmo resultado, três vêzes).



Coração, miocitólise focal — Fig. 1: Aut. 2.444, paciente não chagásico, H.E., x87; fig. 2: apex, aut. 8.261, doença de Chagas, tricrômico de Gomori, x35. Coração, miocitólise difusa, doença de Chagas — Fig. 3: P. C. 18.931, miocardite esquizotripanósica, H. E., x87; fig. 4: aut. 1.927, H.E., x35.

Intradermo-reação para Schistosoma mansoni: Positiva.

Pesquisa de S. cruzi no miocárdio: Positiva.

Diagnóstico anatômico: Miocardite crônica esquizotripanósica (doença de Chagas). Miocitólise difusa do miocárdio (fig. 8). Dilatação de tôdas as cavidades do coração (pêso do coração: 470 g). Trombose da auriculeta direita. Infartos hemorrágicos múltiplos nos

lobos inferiores de ambos os pulmões. Hidroperitônio (1 200 ml). Hidrotórax esquerdo (leve). Edema (pronunciado) dos membros inferiores. Hiperemia crônica passiva dos pulmões, do fígado, do baço e dos rins. Hiperplasia (moderada) dos gânglios linfáticos axilares, inguinais e mesentéricos. Icterícia (leve). Equimoses na coxa esquerda e na perna direita. Petéquias. Retite fibrinosa aguda. Ascaridiose. Lipoma do intestino delgado. Anomalia na lobulação do pulmão direito.

NOTA — Ausência de megaesôfago e megacolon.

Aut. 8 075 (Drs. Eitel Duarte e L. F. Moreira) (v. LARANJA, DIAS, NÓBREGA & MIRANDA, *loc. cit.*, Table 4, Case Reg. n.º 2, 1847).

A.J.M., sexo masculino, 15 anos, côr parda, nacionalidade brasileira, proveniente de Bambuí (Fazenda Catinga), Minas Gerais, Brasil.

Óbito ocorrido no Hospital Evandro Chagas, em 15 de outubro de 1951, serviço clínico do Dr. Genard Nóbrega.

Diagnóstico clínico: Cardiopatia crônica chagásica.

Informações clínicas: Insuficiência cardíaca congestiva com um ano de duração. Grande aumento bilateral da área cardíaca. E C G-fibrilação auricular, bloqueio aurículo-ventricular total, extrassístoles ventriculares múltiplas politópicas, taquicardia ventricular paroxística.

Pesquisa de S. cruzi no miocárdio: Positiva.

Reação de Guerreiro-Machado, no sangue: Positiva, em três ocasiões diferentes (13 de novembro de 1950, 30 de junho e 11 de agosto de 1951).

Reações de Wassermann e de Kahn, no sangue: Negativas (17 de novembro de 1950).

Intradermo-reação para o diagnóstico de esquistossomose (0,10 ml de antígeno de *Schistosoma mansoni*): Negativa (17 de novembro de 1950).

Reação de Wassermann no líquido céfalo-raquidiano: Negativa (8 de dezembro de 1950).

Reações de Nonne-Apelt, de Pandey e de Weichbrodt no líquido céfalo-raquidiano: Negativas (8 de dezembro de 1950).

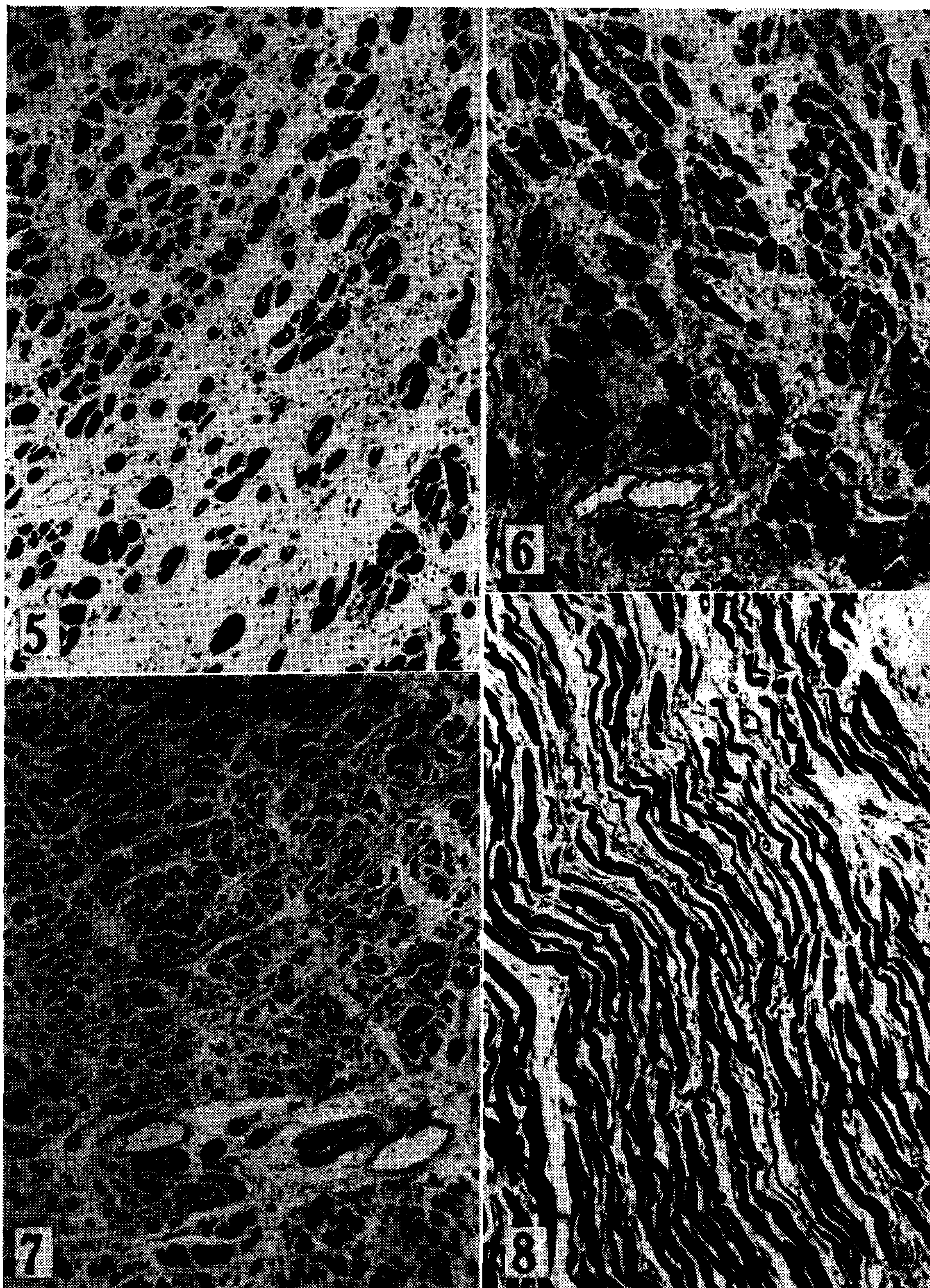
Proteínas no líquido céfalo-raquidiano: 43 mg em 100 ml (8 de dezembro de 1950).

Exame de fezes: Raros ovos de *Necator* e de *Ascaris* (23 de novembro de 1950).

Diagnóstico anatômico: Miocardite crônica esquizotripanósica (doença de Chagas). Miocitólise difusa do miocárdio (fig. 10). Dilatação de tôdas as cavidades do coração (pêso do coração: 450 g). Hipertrofia (leve) do ventrículo esquerdo. Arteriosclerose das finas ramificações das artérias coronárias. Trombose da aurícula e auriculeta direitas. Aneurisma do coração (ponta do ventrículo esquerdo). Hidroperitônio (leve). Hidrotórax bilateral (leve). Hiperemia e edema

dos pulmões. Congestão crônica passiva do fígado, do baço e dos rins. Cálculos na vesícula biliar.

NOTA — Ausência de megaesôfago e megacolon.



Coração, miocitólise difusa, doença de Chagas — Fig. 5: Aut. 1.927, o tecido conjuntivo interposto entre as fibras musculares corresponde ao próprio estroma do miocárdio, H.E., x87; fig. 6: aut. 7.879, H.E., x87; fig. 7: aut. 8.018, H.E., x35; fig. 8: aut. 8.049, fibras musculares cortadas longitudinalmente, H.E., x87.

Aut. 8 261 (Dr. Leon Cardman).

J.A.S., sexo masculino, 33 anos, côr branca, lavrador, nacionalidade brasileira, natural e proveniente de Bambuí, Minas Gerais, Brasil.

Óbito ocorrido no Hospital Evandro Chagas, em 2 de outubro de 1958, serviço clínico dos Drs. José Fonseca da Cunha e Aloysio Miranda.

Diagnóstico clínico: Miocardite crônica chagásica. Insuficiência cardíaca global. E C G-ritmo sinusal bradicárdico. Bloqueio de 3.º grau do ramo esquerdo. Extrasístoles ventriculares.

Reação de Guerreiro-Machado, no sangue: Positiva ++++.

Reação de Wassermann, no sangue: Negativa.

Diagnóstico anatômico: Miocardite crônica esquizotripanósica (doença de Chagas). Miocitólise difusa do miocárdio (figs. 11 e 12). Dilatação de tôdas as cavidades do coração (pêso do coração: 500 g). Aneurisma do ápice do ventrículo esquerdo. Espessamento (circunscrito) do endocárdio no ventrículo esquerdo. Placas leitosas no epicárdio. Infartos hemorrágicos múltiplos no lobo inferior do pulmão direito. Edema e congestão crônica passiva dos pulmões. Linfadenite aguda em gânglio linfático da bifurcação da traquéia. Congestão crônica passiva do fígado, do baço, dos rins e do encéfalo. Infartos cicatrizados nos rins. Pleurite fibrosa crônica direita. Hiperplasia (leve) da glândula tireoide.

NOTA — Ausência de megaesôfago e megacolon.

PACIENTES SEM DOENÇA DE CHAGAS

Aut. 2 444 (Dr. C. Magarinos Torres).

L.P.C., sexo masculino, 36 anos, côr branca, carreiro, nacionalidade portuguesa.

Óbito ocorrido em 23 de julho de 1925, na Enf. n.º 1 do Hospital São Francisco de Assis, Rio de Janeiro, serviço clínico do Prof. Agenor Pôrto.

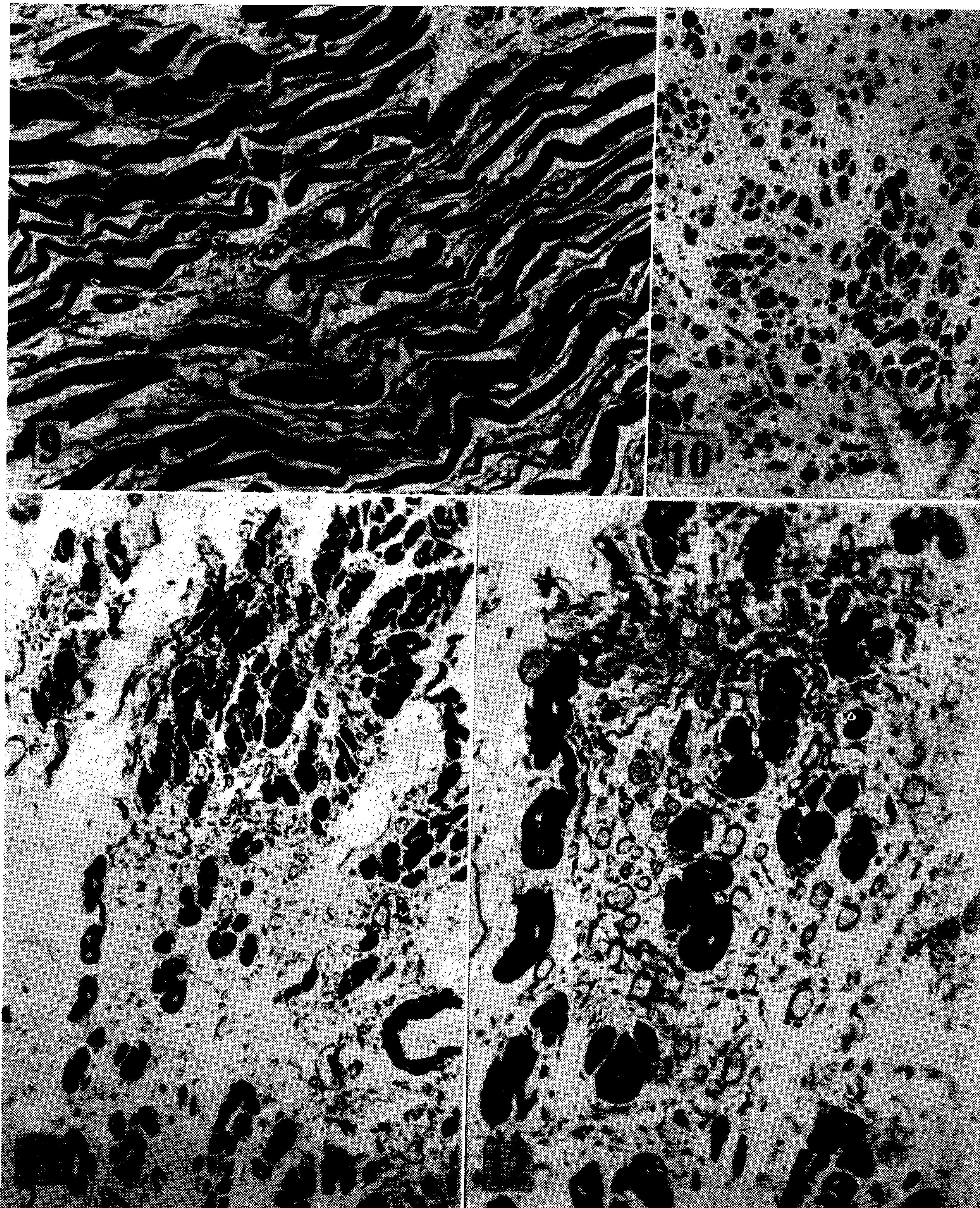
Diagnóstico clínico: Insuficiência cardíaca e renal.

Diagnóstico anatômico: Dilatação de tôdas as cavidades do coração (pêso do coração: 400 g). Trombose do ventrículo esquerdo e da auriculeta direita. Infartos múltiplos do baço e do rim esquerdo. Infartos cicatrizados do miocárdio. Aortite sífilítica (confirmada, microscòpicamente). Congestão crônica passiva do baço, do fígado e dos rins. Hidrotórax duplo. Hidroperitônio. Edema e congestão dos pulmões. Broncopneumonia do lobo superior do pulmão direito. Linfadenite aguda dos gânglios linfáticos da bifurcação da traqueia. Pleurite fibrosa crônica direita.

Aut. 612 (realizada nos E.U. da América do Norte).

Paciente do sexo masculino.

Causa mortis: Aterosclerose das coronárias.



Coração, miocitólise difusa, doença de Chagas — Fig. 9: Maior ampliação da fig. 8, conservação dos vasos normais do estroma do miocárdio, x170; fig. 10: aut. 8.073, H.E., x87;; fig. 11: aut. 8.261, congestão, tricrômico de Gomori, x87; fig. 12: maior ampliação da fig. 11, acentuada congestão crônica passiva, x170.

MIOCITÓLISE FOCAL

Na miocitólise observa-se desaparecimento das fibras musculares sem que elas tenham apresentado as alterações indicativas de necrose (homogeneização e acidofilia do citoplasma, picnose, cariorrexis e cariólise do núcleo).

A miocitólise focal do miocárdio ocorre com maior frequência que o infarto miliar (SCHLESINGER & REINER, 1955).

"In essence, then, focal myocytolysis is conceived as a local loss of myocardial syncytium, the result of a metabolic imbalance which is insufficient in intensity or duration or both to cause stromal injury or to elicit any reactive exudation. Its morphologic characteristics are: (1) disappearance of myocardial syncytium in foci usually not exceeding 1500 μ in diameter (Figs. 11 and 12); (2) absence of reactive exudation; (3) survival of the original cardiac stroma; (4) mononuclear cells containing a light-brown pigment; (5) centrifugal spread; (6) scarring of the focus by stromal collapse. There is no regenerative activity of the myocardial syncytium." (SCHLESINGER & REINER, *loc. cit.*).

No tipo de miólise característico da miocitólise, as fibras musculares sofrem desintegração

"within a small and discrete territory. Their myofibrils seem simply to disappear (Figs. 1 and 2). The muscle nuclei of the affected fibers do not undergo rhexis, lysis, or pyknosis, but remain visible for some time..... The sarcolemma is preserved but it collapses and becomes increasingly difficult to distinguish from the intact stroma (Figs. 3 and 4). It looks as though the muscle fibrils had lost their syncytial integrity and had melted out or "fallen out" of their stromal envelopes... The center of the focus cleanses itself by progressive myolysis. At the periphery other muscle fibers desintegrate similarly (Figs. 11 and 12). This feature gives the process, in contrast to the *centripetal* nature of smaller and larger infarcts, a *centrifugal* character. This peripheral extension also is responsible for the fuzzy borders of focal myocytolysis..... Focal myocytolysis and miliary infarcts without stromal necrosis both terminate in a fibrous tissue scar (Figs. 13 and 14). In both, this scarring is brought about largely by collapse and condensation of the preserved stroma rather than by proliferation of fibroblasts and elaboration of collagen." (SCHLESINGER & REINER, *loc. cit.*).

Verificamos que a miocitólise focal constitue um dos aspectos do quadro microscópico existente na cardiopatia crônica chagásica (fig. 2). Como se sabe, ela foi assinalada em grande número de outras condições, tais a aterosclerose das coronárias, a uremia, a infecção puerperal, o choque insulínico terapêutico, a endocardite bacteriana sub-aguda, a miocardite de Fiedler, etc. Foi, também, obtida experimentalmente, em gatos privados de oxigênio, em coelhos nos quais foram provocados hipertireoidismo e taquicardia, em ratos com avitaminose B e deficiência de proteínas, em ratos com hipopotassemia, etc.

Em autópsias arquivadas na Divisão de Patologia do Instituto Oswaldo Cruz encontramos a miocitólise focal do miocárdio em pacientes com *causa mortis* das mais variadas, e a exemplificamos na fig. 1.

MIOCITÓLISE DIFUSA

Além da miocitólise focal encontramos em pacientes com a forma crônica da doença de Chagas um outro tipo de miocitólise do miocárdio, possuindo larga extensão e difusão que as distinguem do tipo focal, em que as lesões permanecem adstritas a focos usualmente com o diâmetro máximo de 1.500 μ .

Êste *tipo difuso* de miocitólise do miocárdio (figs. 3 a 11) constitue precioso elemento quando tentado o diagnóstico histopatológico da cardiopatia crônica chagásica, tal a freqüência com que é encontrado. Digamos, de passagem, que tem sido confundido, mais de uma vez, com a miocardite intersticial crônica da qual se diferencia pela conservação dos capilares sanguíneos originais do estroma (figs. 8, 9, 11 e 12) nas áreas da chamada "fibrose", mas na realidade áreas de preservação e refôrço ocasional do estroma original do miocárdio não destruído.

Quando ocorre discretamente, a miocitólise difusa torna-se pouco aparente, sendo impossível, não raro, assinalar para ela uma demarcação qualquer (caráter difuso acentuado).

Detalhe importante é a sua associação quase constante a uma infiltração linfomonocitária mais ou menos discreta do estroma.

Parece que a miocitólise difusa processa-se de modo lento, o que viria explicar a dificuldade em se descobrir fases atuais ou recentes. As figs. 13 e 14 foram o resultado de estudo demorado de preparações coradas pela hematoxilina férrica de Heidenhain, um dos métodos ainda em uso, e dos melhores, para a evidenciação da estrutura das miofibrilas, na microscopia ótica. No entanto, nesses mesmos preparados, a fase definitiva do processo (figs. 3 a 11), traduzida pelo desaparecimento de fibras musculares isoladas, em cada feixe muscular, era facilmente identificada, em numerosos campos microscópicos.

A fig. 13 representa a miocitólise em fibra muscular cardíaca seccionada longitudinalmente, em fase inicial do processo. A fibra aparece túmida, as miofibrilas dissociadas, com trajeto sinuoso, desviadas da posição que normalmente ocupam em consequência de aumento do conteúdo líquido da célula. Os discos Z conservam-se, aparentemente, inalterados nas porções mais distais da parte lesada da fibra, vendo-se, em uma delas, o núcleo presente.

Na fig. 14 está representada uma fase mais adiantada de miocitólise. Muitas miofibrilas sofreram lise, as que restam mostrando trajeto sinuoso. O sarcolema é pouco distinto, lembrando o conjunto a descrição de miocitólise referida por SCHLESINGER & REINER, atrás reproduzida. No campo adjacente e acima da fibra com miocitólise, aparece um capilar sanguíneo.

Os aspectos que acabamos de ilustrar seriam os esperados no caso da morte das células musculares se processar lentamente, permitindo que os seus sistemas osmóticos não sejam destruídos. Em tais circunstâncias torna-se possível a penetração de água e a tumefação celular

seguida de autólise e rápido desaparecimento das proteínas celulares. Foi isso verificado nos infartos, na necrose de caseificação (DIXON, 1956, 1958, 1959) e na degeneração balonizante das células epidérmicas infetadas pelo vírus da vacina (DIXON & McCULLAGH, 1957).

Queremos, finalmente, referir que em paciente não chagásico, com aterosclerose das coronárias, verificamos lesões de difícil interpretação, sugerindo tanto a confluência de infartos miliares cicatrizados como a miocitólise difusa. Esse achado demonstra que em paciente não chagásico podem aparecer aspectos que se diferenciam mal ou se confundem com a miocitólise difusa, razão pela qual esta última não poderá ser considerada como exclusiva da doença de Chagas. O fato, contudo, é que nunca a encontramos com a clareza e a extensão que revela em pacientes com cardiopatia crônica chagásica.

LESÃO DE C. MAGARINOS TORRES

Alterações das miofibrilas, na doença de Chagas, são conhecidas, de longa data. MAGARINOS TORRES (1917), o primeiro a relatá-las, assim as define:

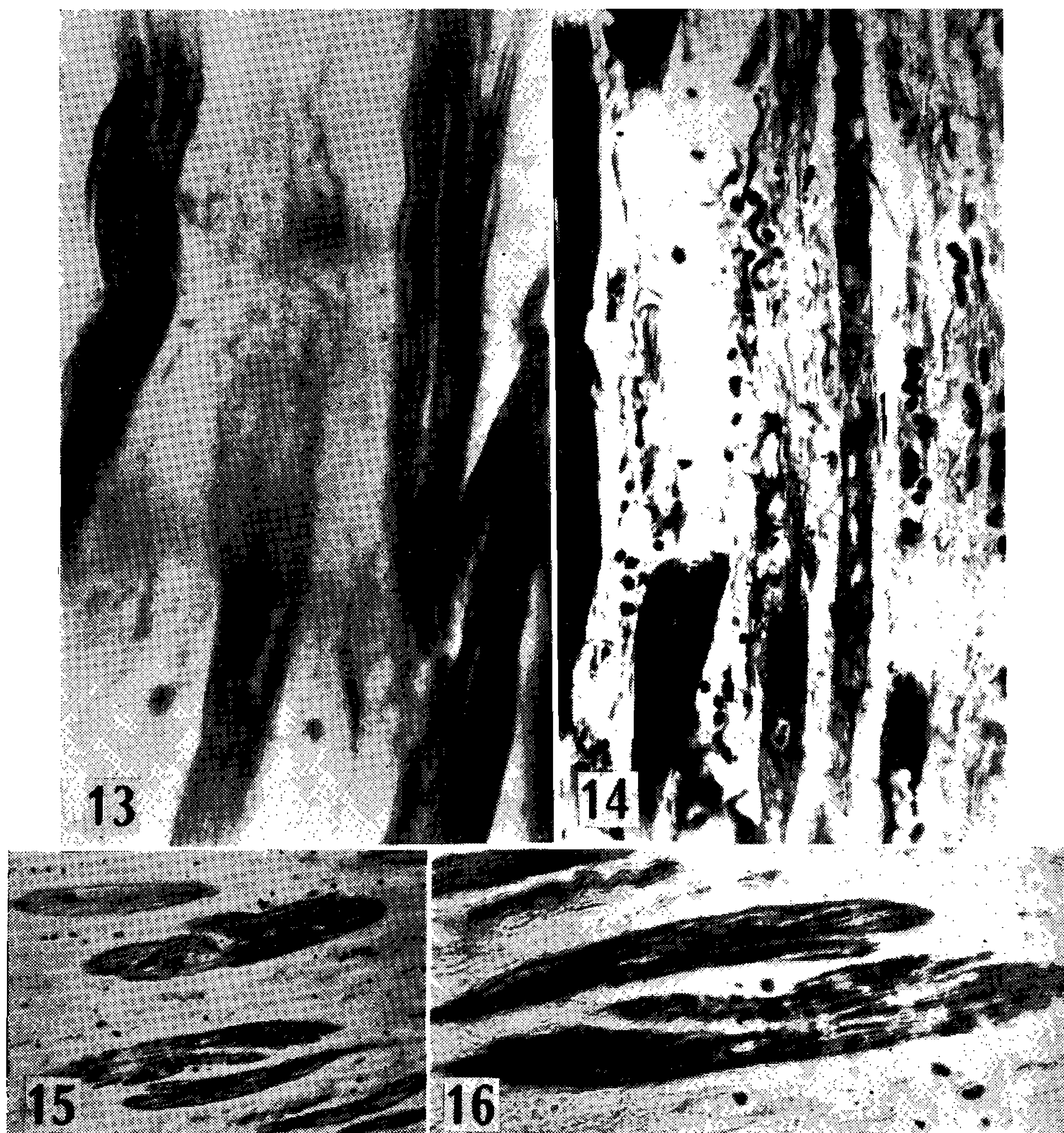
“Com frecuencia se pode encontrar nos cortes de coração dos casos agudos (método da hematoxilina ferrica de M. Heidenhain), fibras musculares apresentando a seguinte alteração. Ao passo que algumas myofibrillas mostram a sua estrutura normal, ao mesmo nível, em outras, a estrutura acha-se alterada. A coloração preta conferida pela hematoxilina ferrica, na myofibrilla normal, exclusivamente à região que corresponde ao segmento Q, n'ellas se estende ao longo da myofibrilla até o segmento Q mais próximo. Formam-se, assim, na myofibrilla, zonas coradas em preto como o segmento Q da myofibrilla normal, as quais tem extensão variável, correspondendo comumente, a dois ou tres *komatas*, às vèzes, porem, ocupando dez e mais; n'este caso, a porção da myofibrilla atingida, apresenta-se como um longo bastonete corado uniformemente em preto, ou mostrando ainda pontos onde a coloração é mais intensa, e que correspondem aos primitivos segmentos Q (Fig. 8). Como esta alteração é observada em muitas myofibrillas de uma fibra muscular em um mesmo ponto, e ocupa em cada uma d'aquellas, uma altura diferente, e ainda mais, como entre ellas são intercaladas outras myofibrillas de estrutura perfeitamente normal, segue-se que a estriação transversal da fibra muscular, n'esse ponto, é inteiramente alterada. O aspecto é bastante característico, e a Fig. 8, que foi desenhada de uma preparação particularmente boa, dá bastante idéia d'isso. O, ou os nucleos da fibra muscular mais proximos da alteração, mostram a estrutura normal”.

Lesões semelhantes foram encontradas por MAZZA, JÖRG & FEIJÓO (1938) em um caso crônico de doença de Chagas, empregando técnicas diferentes (luz polarizada, impregnação pelo Rio Hortega), achando-se magnificamente representadas nas figs. 39, 40 e 43 de seu trabalho.

“En nuestra opinión Magarinos Torres ha descripto una lesión absolutamente característica y original, confirmada por nosotros en material de la misma enfermedad y con otra técnica, razón por la cual esta alteración debe llevar su nombre. De aqui en adelante, la confluencia cromatofila de los segmentos oscuros de la estriación miofibrillar cardíaca, con pérdida de la apariencia normal será denominada por nosotros *Lesión de C. Magarinos Torres*”.

Ao contrário do que acontece com as fases recentes da miocitólise, a lesão de C. Magarinos Torres é facilmente identificada nos mesmos

preparados; os discos A, I e Z, em miofibrilas adjacentes, “are no more *in register with one another*”. Além disso, existe tumefação e homogeneização afetando trechos isolados de uma mesma miofibrila (figs. 15, 16 e 17), os quais se coram intensamente pela hematoxilina férrica, tal como os discos A, nas fibras cardíacas conservadas, e tal como fibras musculares atingidas pela degeneração de Zenker.



Coração, doença de Chagas, aut. 8.261 — Fig. 13: Miocitólise em sua fase aguda: tumefação do citoplasma, desorganização e lise das miofibrilas, hematoxilina férrica, x860; fig. 14: miocitólise em sua fase aguda; tumefação do citoplasma, desorganização e lise das miofibrilas, apagamento parcial do sarcolema, conservação do núcleo (imediatamente acima da fibra muscular com miocitólise vê-se um capilar sanguíneo), hematoxilina férrica, x860; fig. 15: lesão de Magarinos Torres, h. férrica, x170; fig. 16: idem, idem, x380.

COLAPSO ARTERIOLAR

O estudo comparativo das finas ramificações arteriais, em corações de chagásicos e em pacientes não chagásicos revelou a existência de colapso arteriolar em áreas com extensa miocitólise do miocárdio, na forma cardíaca da doença de Chagas.

A alteração não compromete, indistintamente, todos os vasos, mas apenas alguns deles, sendo difícil de ser apreendida pelo exame direto dos preparados, ao microscópio.

Suspeitando de sua existência, resolvemos fundamentá-la, então, no exame de fotomicrografias, procurando comparar vasos de calibre semelhante e de estudar documentos obtidos com a mesma ampliação.

A fig. 18 representa uma arteríola subepicardial em área com pronunciada miocitólise difusa (paciente com cardiopatia crônica chagásica, corte longitudinal, aumento de 35 diâmetros). Conforme o plano colhido pelo corte histológico, a luz do vaso mostra-se, por vezes, reduzida, quando o corte passa mais próximo das margens do vaso, alargando-se quando o corte interessa a sua porção central. Por tal razão, o colapso arteriolar dificilmente causaria impressão, se o exame se limitasse a este único vaso: as dimensões reduzidas de sua luz correriam por conta da incidência do corte histológico.

A fig. 19 representa, porém, uma arteríola coronária de calibre semelhante, em paciente não chagásico, visto em corte longitudinal, com o aumento de 35 diâmetros. Também aí se notam diferenças na luz do vaso, dependentes da incidência do corte histológico, mas a quantidade de sangue e a distensão do vaso, expressando condições com toda a probabilidade normais, forma evidente contraste com a fig. 18. O exame simultâneo das duas figuras revela, ainda, o trajeto tortuoso da arteríola em colapso, representada na fig. 18.

O colapso arteriolar e o trajeto tortuoso do vaso podem ser, igualmente, apreciados na fig. 20, correspondente a fina ramificação coronária na espessura do miocárdio, em coração de outro paciente com doença de Chagas, visto em corte longitudinal, com o mesmo aumento de 35 diâmetros.

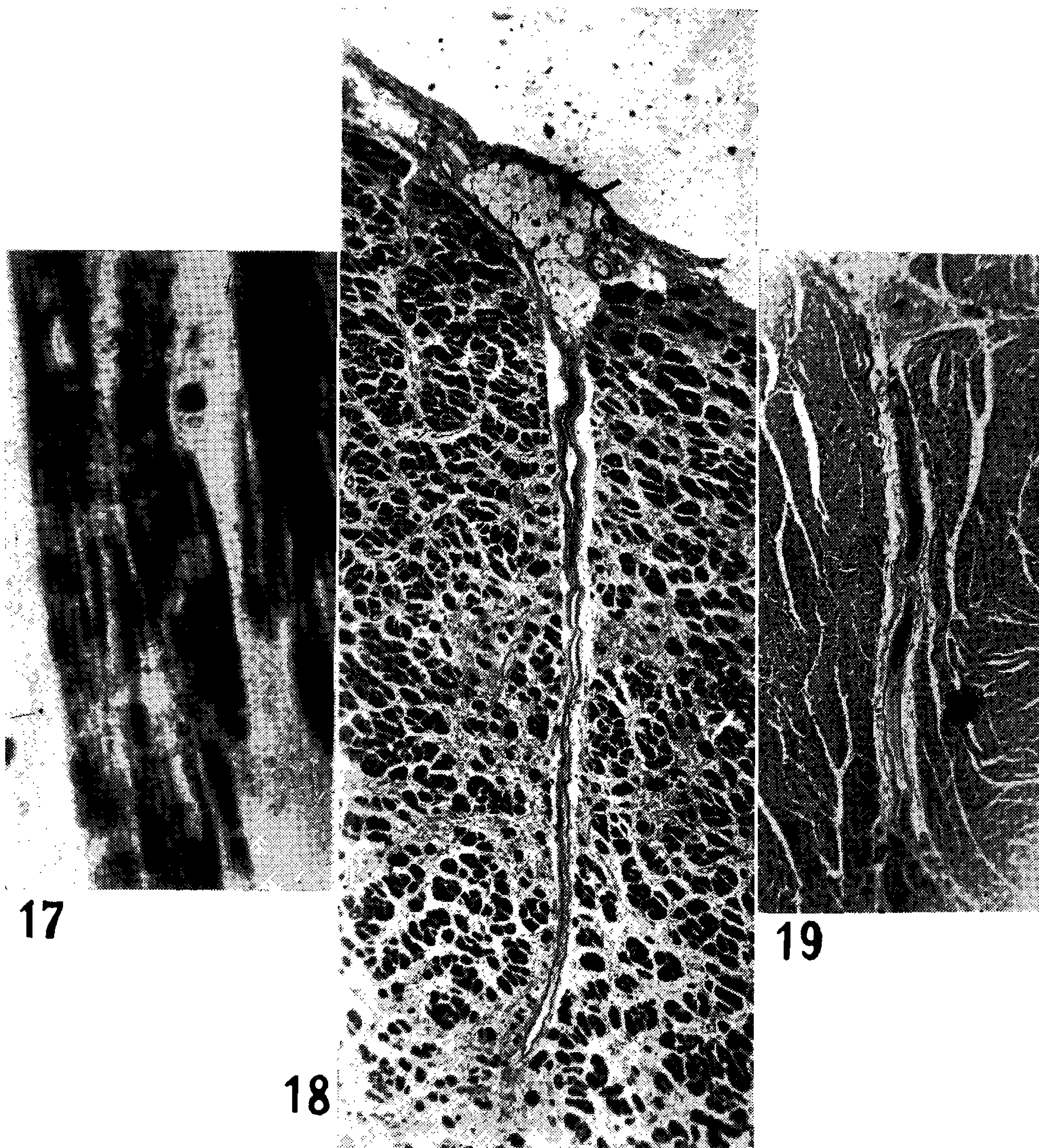
A fig. 21 corresponde a ramificação intracardíaca de artéria coronária, em paciente não chagásico com hiperemia do miocárdio, visto em corte longitudinal, com o aumento de 35 diâmetros. Em consequência da ação do líquido fixador, as hemátias se encontram hemolisadas.

Usando mais forte ampliação (87 diâmetros) apresentamos a fig. 22 com colapso arteriolar em coração de chagásico, em áreas com miocardite esquizotripanósica e miocitólise difusa. Deve ser ela comparada à fig. 23, que representa fina ramificação intracardíaca da coronária, em paciente não chagásico.

DISCUSSÃO

Admite-se que a causa imediata da miocitólise focal sejam alterações metabólicas do músculo cardíaco, incluindo anormalidades no

anabolismo e catabolismo encontradas em condições múltiplas, tais: anemia local (isquemia), hipotensão, hipoglicemia, septicemia, toxemia, insuficiência e dilatação cardíacas, distúrbios nutritivos, etc. (SCHLESINGER & REINER, *loc. cit.*). Tais causas variadas entrariam em ação, quer isoladamente, quer associadas, não produzindo a morte rápida das fibras musculares, tal como acontece no infarto.



Coração — Fig. 17: Aut. 8.261, doença de Chagas, lesão de Magarinos Torres, hematoxilina férrica, x860; fig. 18: aut. 8.261, doença de Chagas, arteriola subepicardial em colápo, extensa miocitólise difusa e miocardite esquizotripanósica associada, H.E., x35; fig. 19: aut. 1.357, paciente não chagásico, aspecto normal de arteriola intra-cardíaca, H.E., x35.

A destruição que compromete, apenas, as células musculares, mais sensíveis à anóxia que o estroma, sugere que o agente causal tenha intensidade ou duração menores do que o que produz o infarto, parecendo que o sofrimento se distribui de modo desigual pelo parênquima cardíaco, daí resultando a desintegração de certas células musculares e conservação de outras.

Observações realizadas em outras circunstâncias tornam provável que a miocitólise das fibras cardíacas, na forma crônica da doença de Chagas, seja a conseqüência da pronunciada insuficiência cardíaca congestiva aí presente. A insuficiência cardíaca resultaria, inicialmente, da localização da miocardite específica em pontos estratégicos do coração, tal como ficou demonstrado pelo paciente estudo topográfico de MIGNONE (1958). Quando intensa e duradoura, a congestão crônica passiva ocasionaria distúrbios no metabolismo das fibras musculares, causa imediata da miocitólise.

GLYNN & HIMSWORTH (1957) sugerem que, na intoxicação pelo tetracloreto de carbono, a degeneração hidrópica das células hepáticas, processo que se caracteriza pela absorção de água e lise rápida consecutiva das proteínas, seria uma conseqüência secundária da isquemia produzida pela própria tumefação das células e não da ação direta exercida por aquela substância.

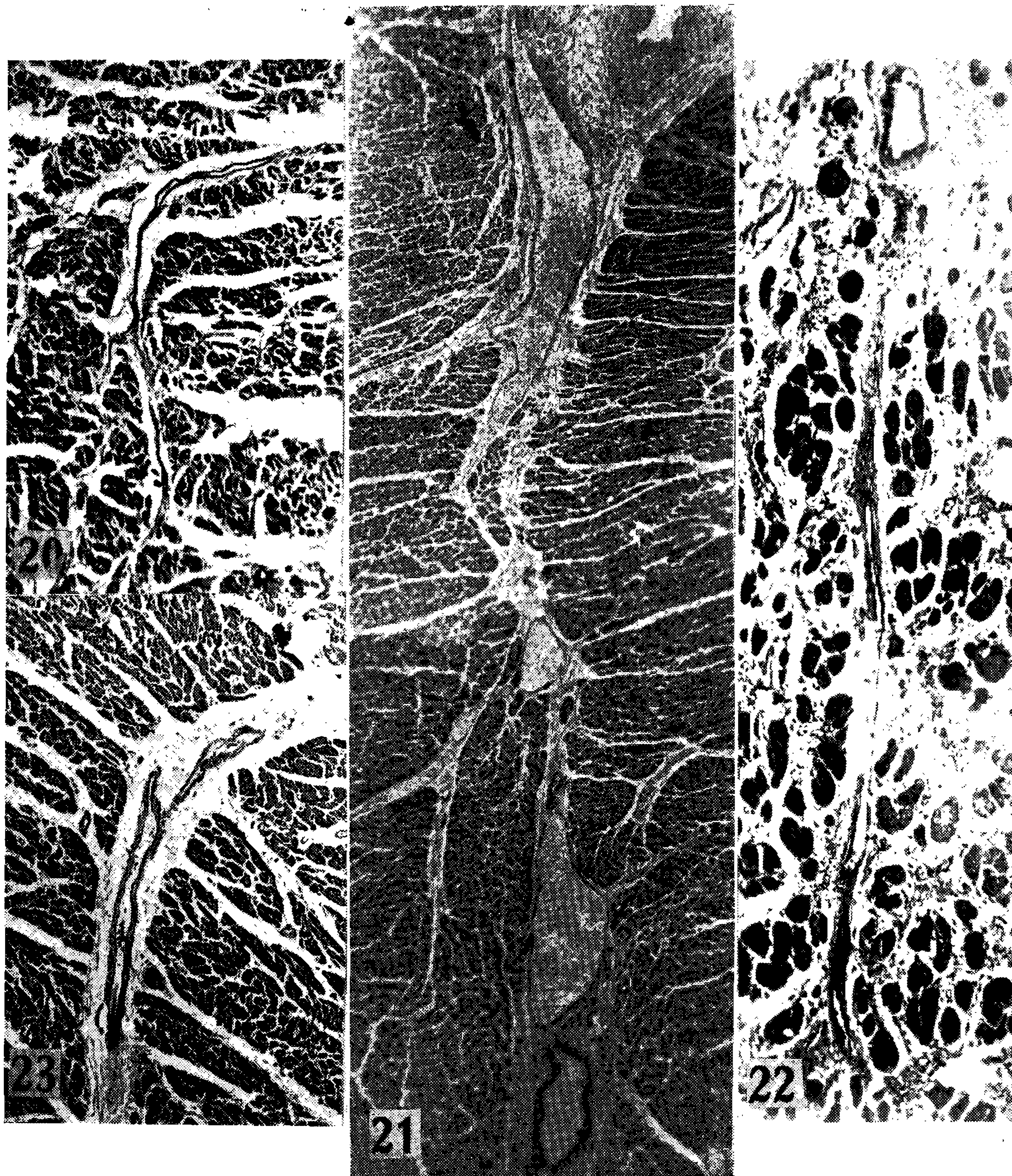
Outros autores admitem que qualquer lesão que atue sobre as células, estimula o seu metabolismo, produzindo uma elevação concomitante da pressão osmótica intracelular (DIXON & McCULLAGH, 1957).

CONWAY, GEOGHEGAN & McCORMACK (1955), estudando o aumento de concentração molecular produzido em tecidos congelados e pulverizados originários de mamíferos, verificaram uma rápida destruição de ATP, ésteres de hexose, fosfato de creatina e glicogênio responsáveis por um aumento da concentração molecular na água dos tecidos, sugerindo que processos catabólicos semelhantes representem uma causa importante da tumefação dos tecidos imersos em líquido de Ringer, em anóxia.

Referindo os aspectos citoquímicos da necrose de caseificação, DIXON (1958, 1959) demonstrou que as áreas necrosadas contém abundantes proteínas, retidas e concentradas, responsáveis, em parte, pela intensa eosinofília do material necrosado. Tendo sido rápida a morte celular e assim destruídos os seus sistemas osmóticos, não houve absorção de água, nem, portanto, autólise consecutiva, mas sim, ao contrário, conservação das proteínas. Em vez disso, nas lesões cutâneas da vacina, as células epidérmicas não sofrem morte rápida e conservam os seus sistemas osmóticos, apresentando, então, tumefação turva e degeneração hidrópica acompanhadas de considerável perda de proteínas (DIXON, 1959).

Na realidade, as alterações que caracterizam a miocitólise, em sua fase aguda, quais sejam tumefação celular e lise das miofibrilas, estão de acôrdo com os fatos atrás referidos. Indicam que a morte deve produzir-se de modo lento, permitindo a conservação dos sistemas os-

móticos e a conseqüente absorção osmótica de água pelas fibras cardíacas lesadas, circunstância indispensável para que se efetue a autólise das proteínas intracelulares, traduzidas, no caso vertente e de modo mais conspícuo, pela lise das miofibrilas.



Coração — Fig. 20: P.C. 19.084, doença de Chagas, arteríola intra-cardíaca em colapso, H.E., x35; fig. 21: aut. 612, paciente não chagásico, hiperemia do miocárdio, H.E., x35; fig. 22: aut. 8.049, doença de Chagas, arteríola intra-cardíaca em colapso, miocitólise difusa do miocárdio, miocardite esquizotripanósica, H.E., x87; fig. 23: aut. 2.445, paciente não chagásico, aspecto normal de arteríola intra-cardíaca, H.E., x87.

A interpretação da lesão de C. Magarinos Torres é difícil, levando em conta, apenas, o que revela a microscopia ótica, os aspectos que a constituem devendo esperar, necessariamente, a confirmação e correção que virá trazer a electron micrografia.

Poderiam êles ser o resultado de uma alteração regressiva atingindo, isoladamente, as miofibrilas em células musculares ainda bem conservadas em outras de suas estruturas componentes, uma necrose hialina comprometendo, parcialmente, a fibra muscular (meronecrose, MAGARINOS TORRES, 1931).

Tem-se a impressão de que a miocitólise difusa, assim como a lesão de C. Magarinos Torres, reconhecem patogenia semelhante: alterações do metabolismo das células musculares cardíacas ocasionadas por perturbações circulatórias de pouca intensidade ou de pequena duração, responsáveis por desequilíbrio da pressão osmótica intracelular, por alterações da permeabilidade dos capilares sanguíneos, etc. Ocupando-se da anóxia cerebral, KRAINER (1958) reconhece vários tipos, três dos quais poderiam ser atuantes na cardiopatia crônica chagásica, a saber: a) anóxia por absorção insuficiente de O_2 ; b) por transporte reduzido de O_2 (observada na anemia local); c) por difusão diminuída de O_2 (observada na estase).

Contudo, os aspectos descritos não favorecem a hipótese de que a lesão de C. Magarinos Torres e a miocitólise representem fases diversas de uma mesma alteração regressiva, parecendo morfológicamente, constituírem processos independentes.

Queremos deixar bem claro que, nem a miocitólise difusa, nem a lesão de C. Magarinos Torres constituem apanágio da doença de Chagas, quer em sua fase aguda, quer na crônica, traduzindo elas, simplesmente, o sofrimento de células musculares em virtude de alterações do metabolismo provocadas por condições patológicas variadas.

Isso mesmo é admitido para a miocitólise focal, uma das lesões microscópicas do miocárdio mais difundidas (SCHLESINGER & REINER).

Um problema que aguarda investigação posterior é o de saber se existem fases adiantadas da lesão de C. Magarinos Torres acarretando a destruição total da célula muscular.

É essa uma hipótese que surge quando se considera a frequência desta lesão regressiva, na cardiopatia crônica chagásica.

Se tal fôr o caso, a fibrose do miocárdio, na forma cardíaca da doença de Chagas poderia ser o resultado da associação de dois processos regressivos, o da miocitólise e o da lesão de C. Magarinos Torres.

Em relação ao colapso das finas ramificações arteriais que sobrevêm no coração de chagásicos com extensa miocitólise, sugerimos a seguinte interpretação: a quantidade de sangue necessária à manutenção da vitalidade do parênquima cardíaco deve ser, forçosamente, menor em um território em que sobreveio intensa miocitólise quando comparado a um território normal. Disso resultaria que algumas das finas ramificações das coronárias não se distenderiam como em um órgão normal, em virtude dessa menor exigência de afluxo sanguíneo.

Em suma: a menor quantidade de sangue solicitado pelas áreas do miocárdio com extensa miocitólise difusa, na cardiopatia crônica chagásica, poderia explicar o colapso arteriolar ocasionado, assim, por via retrógrada.

RESUMO E CONCLUSÕES

A fibrose do miocárdio foi, primitivamente, atribuída à cicatrização de infartos e à miocardite intersticial. Em data relativamente recente maior atenção veio despertar a miocitólise como outra causa capaz de produzi-la (SCHLESINGER & REINER, MAGARINOS TORRES).

Descrevemos, neste trabalho, a *miocitólise difusa* do miocárdio como diversa da miocitólise focal, estudada por SCHLESINGER & REINER.

Na cardiopatia crônica chagásica, a fibrose do miocárdio é aparentemente, o resultado da miocitólise difusa em menor escala associada à da miocardite específica.

Embora não patognomônica da doença de Chagas, a miocitólise difusa, em sua fase crônica (figs. 3 a 11), por vêzes não distinguida, devidamente, da miocardite intersticial, é constante e, não raro, extensa na cardiopatia crônica chagásica, fato a ser levado em conta quando tentado o seu diagnóstico microscópico. A raridade, porém, com que é surpreendida a sua fase aguda (figs. 13 e 14) indica que ela se processa de maneira lenta, atingindo, apenas, raras fibras musculares, em cada momento concreto, circunstância essa que, de certo modo, virá dificultar o seu estudo pelo microscópio eletrônico.

A lesão de C. Magarinos Torres (figs. 15, 16 e 17) não parece relacionada com a miocitólise, embora reconheça, provavelmente, uma patogenia semelhante: anemia local condicionando perturbações no metabolismo das células musculares cardíacas.

A destruição de células musculares, discreta em cada campo microscópico, porém difundida, exige evidentemente menos afluxo de sangue arterial, nas zonas em que a miocitólise é mais acentuada, fato que não poderia explicar o colapso das finas ramificações arteriais ocasionalmente encontrado (figs. 18, 20 e 22).

A conservação de capilares sanguíneos do primitivo estroma do miocárdio distingue a fibrose resultante da miocitólise difusa (figs. 8, 9, 11 e 12) da que produz a miocardite intersticial crônica. A acentuada congestão dos capilares (fig. 12) atesta o intenso grau de insuficiência cardíaca congestiva presente nos pacientes com cardiopatia crônica chagásica autopsiados, assim como a existência de um círculo vicioso: congestão crônica, anóxia, perturbações do metabolismo nas células musculares, miocitólise.

Os fatos aqui referidos reforçam a hipótese segundo a qual a forma cardíaca da doença de Chagas estaria sempre condicionada a lesões vasculares do coração além da miocardite específica intimamente associada.

SUMMARY AND CONCLUSIONS

Myocardial fibrosis was formerly chiefly ascribed to healed infarcts and to interstitial myocarditis. Recently, however, more attention has been paid to myocytolysis as another possible source of fibrosis (SCHLESINGER & REINER, MAGARINOS TORRES).

Besides focal myocytolysis of the myocardium well recognized in later years, another type—*diffuse myocytolysis*—is reported in this paper.

In Chagas' heart disease fibrosis of the myocardium is largely the consequence of diffuse myocytolysis.

In its chronic stage (figs. 3-11) which has been often mistaken for interstitial myocarditis, diffuse myocytolysis while not specific is always found and often extensive in Chagas' heart disease and this circumstance should be taken into account when attempted the microscopic diagnosis of such condition. Its acute stage (figs. 13 and 14), is seldom found suggesting a slow progress for this process, as only a few myocardial fibers are attained at the same time. This point is worth considering when performing its study with the electron microscope.

C. Magarinos Torres' lesion (figs. 15, 16 and 17) is likely not related to myocytolysis although both changes probably recognize identical pathogeny: metabolic disturbances in myocardial fibers induced by local anemia.

The need for arterial blood supply is likely diminished in the areas of marked diffuse myocytolysis on account of extensive destruction of myocardial cells and this possibly accounts for collapse of small arterial branches (figs. 18, 20 and 22) occasionally found.

The original stroma with preserved blood capillaries in the areas of the so-called "fibrosis" (figs. 8, 9, 11 and 12) distinguishes diffuse myocytolysis from chronic interstitial myocarditis. Marked dilatation of such capillaries (fig. 12) demonstrates the high degree of congestive cardiac insufficiency found in fatal cases of Chagas' heart disease and is indicative of a vicious circle: passive hyperemia, local anemia, metabolic disturbances in myocardial fibers, myocytolysis.

Data here reported reinforce the concept that in Chagas' heart disease vascular changes intimately associated to a specific myocarditis are at work.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRADE, Z. A. & ANDRADE, S. G., 1955, A patologia da doença de Chagas (forma crônica cardíaca). *Bol. Fundação Gonçalo Moniz*, 6: 1-53, 32 ests., figs. 1-62.

ASCHOFF, L., 1936, *Pathologische Anatomie*. Zweiter Band, Spezielle pathologische Anatomie, Achte Auflage, 974 pp., figs. 1-724. Gustav Fischer, Jena.

- BRITO, T. & VASCONCELOS, E., 1959, Necrotizing arteritis in megaesophagus. Histo-pathology of ninety-one biopsies taken from the cardia. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo*, 1 (3): 195-206, figs. 1-9.
- CONWAY, E.J., GEOGHEGAN, H. & McCORMACK, J.I., 1955, Autolytic changes at zero centigrade in ground mammalian tissues. *J. Physiol.*, 130 (2): 427-437, figs. 1-6.
- DIXON, K.C., 1956, Persistence of protein in infarcts. *J. Pathol. Bacteriol.*, 71(1): 37-43, 4 pls., figs. 1-22.
- DIXON, K.C., 1958, Protein and nucleic acid in caseous necrosis. *Amer. Rev. Tuberc.*, 77 (1): 106-119, figs. 1-14.
- DIXON, K. C., 1959, Protein in vaccinal lesions revealed by oxidized tannin-azo (OTA) method. *Amer. J. Pathol.*, 35 (2): 249-263, 3 pls., figs. 1-14.
- DIXON, K.C. & McCULLAGH, G. P., 1957, Protein in dying liver cells. *Quart. J. Exper. Physiol.*, 42 (1): 104-112, 2 pls., figs. 1-13.
- GLYNN, L. E. & HIMSWORTH, H. P., 1948, The intralobular circulation in acute liver injury by carbon tetrachloride. *Clin. Sci.*, 6 (4): 235-245, 2 pls., figs. 1-4.
- KRAINER, L., 1958, Pathological effects of cerebral anoxia. *J. Med.*, 25 (2): 258-266, figs. 1-4.
- LARANJA, F. S., DIAS, E., NÓBREGA, G. & MIRANDA, A. 1956, Chagas' disease. A clinical, epidemiologic and pathologic study. *Circulation*, 14 (6): 1035-1060, figs. 1-16.
- MAGARINOS TORRES, C., 1917, Estudo do myocardio na molestia de Chagas (forma aguda). 1: — Alterações da fibra muscular cardiaca. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 9 (1): 114-139, 2 ests., figs. 1-9.
- MAGARINOS TORRES, C., 1931, Méronécrose dans les maladies à virus. *C. R. Soc. Biol., Paris*, 106 (5): 367.
- MAGARINOS TORRES, C., 1958 a, Patogenia das lesões do miocárdio na doença de Chagas. *Rev. Goiana Med.*, 4 (2): 121-134, figs. 1-3.
- MAGARINOS TORRES, C., 1958 b, Arteriosclerose das finas ramificações arteriais do miocárdio (coronarite chagásica) e miocitólise focal do miocárdio na cardiopatia chagásica crônica. *Hospital, Rio de Janeiro*, 54 (5): 597-610, figs. 1-18.
- MAGARINOS TORRES, C., 1959, Anatomia patológica da cardiopatia crônica chagásica. *Rev. Goiana Med.*, 5 (3): 177-183.
- MAGARINOS TORRES, C. & TAVARES, B.M., 1958, Miocardite no macaco *Cebus* após inoculações repetidas com *Schizotrypanum cruzi*. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 56 (1): 85-119, 21 ests., figs. 1-43.
- MAZZA, S., JÖRG, M. E. & FEIJÓO, E. J. C., 1938, Primer caso cronico mortal de forma cardiaca de enfermedad de Chagas demostrado en Santiago del Estero. *M.E.P.R.A.* 38: 3-75, figs. 1-50.
- MIGNONE, C., 1958, *Alguns aspectos da anatomia patológica da cardite chagásica crônica*. Tese concurso Professor Catedrático Anatomia Patológica (Patologia Geral e Especial) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. 238 pp., 32 ests., figs. 1-51, São Paulo.

- OKUMURA, M., BRITO, T., PEREIRA DA SILVA, L.H., CARVALHO DA SILVA, A. & CORRÊA NETTO, A., 1960, The pathology of experimental Chagas disease in mice: I. Digestive tract changes with reference to necrotizing arteritis. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo*, 2 (1): 17-28, figs. 1-10.
- OSLER, W., 1902, *The principles and practice of medicine*, 4th ed., 1182 pp., D. Appleton and Company, New York.
- PÉRA, J. S., 1953, Sôbre um aspecto eletrocardiográfico da cardiopatia chagásica crônica. *Hospital, Rio de Janeiro*, 44 (2): 252-258, figs. 1-4.
- SCHLESINGER, M. J. & REINER, L., 1955, Focal myocytolysis of the heart. *Amer. J. Pathol.*, 31 (3): 443-459, 5 pls., figs. 1-14.