

## MEDULITE SUPRA-RENÁLICA EM CASOS DE RAIVA HUMANA

HIPOLITO DE OLIVEIRA ALMEIDA, VICENTE DE PAULA ANTUNES TEIXEIRA,  
GAMANIEL DE OLIVEIRA, MARILDA DA COSTA BRANDÃO  
& HELENICE GOBBI

*Foram estudados os encéfalos e as supra-renais de cinco casos de raiva humana, sendo três crianças e dois adultos com óbito ocorrendo entre três e seis dias após início das manifestações clínicas. Em todos os casos o encéfalo mostrava corpúsculo de Negri nas células nervosas e infiltrado mononuclear perivascular mais evidente nos casos de evolução mais longa. O comprometimento eletivo da medular das supra-renais caracterizado por acentuado exsudato mononuclear, além de alterações dos feocromócitos ocorreu em 60% dos casos. Corpúsculos eosinófilos foram encontrados no citoplasma dos feocromócitos e, às vezes, no interstício da medular. Tais corpúsculos poderiam representar inclusões viróticas semelhantes aos corpúsculos de Negri dos neurônios. Entretanto sua verdadeira natureza precisa ser ainda esclarecida. A medulite supra-renálica aqui descrita pode ter sua gênese, pelo menos em parte, determinada por fatores que se relacionam ao "parentesco" embriológico do sistema cromafim com o tecido nervoso.*

Palavras-chave: rabdovírus – supra-renalite – encefalite rábica – medulite supra-renálica

A raiva ou hidrofobia é uma doença mortal que atinge a espécie humana e outros mamíferos, sendo causada por um vírus RNA (rabdovírus) com tropismo para neurônios do sistema nervoso central (Dupont & Earle, 1965; Cruickshank et al., 1977; Assis & Rosemberg, 1984), podendo no entanto atingir outros órgãos (Dierks, Murphy & Harrison, 1969; Araujo, Brito & Machado, 1971; Tangchai & Vejajiva, 1971; Salas-Martinez, 1972; Dueñas et al., 1973; Rengell, 1974; Morais & Assis, 1984). Localizações extra-encefálicas do vírus têm sido relatadas nas glândulas salivares, no coração, no músculo esquelético e sistema nervoso periférico. No que se refere às supra-renais dos casos humanos de raiva, os relatos existentes são superficiais, constatando apenas a presença de infiltrados leucocitários (Rengell, 1974; Morais & Assis, 1985), geralmente sem maiores especificações. Tendo a oportunidade de estudar um caso de raiva humana que mostrava denso infiltrado mononuclear na medular das supra-renais, decidimos ampliar esta observação revendo os casos de raiva necropsiados nos últimos anos. No presente estudo procuramos fazer uma correlação entre o tempo de início das manifestações neurológicas com a intensidade do exsudato leucocitário cerebral e na medular das supra-renais.

### MATERIAL E MÉTODOS

O material de estudo foi obtido de 15 necrópsias completas, sendo 5 casos de raiva humana e 10 controles. O diagnóstico de raiva baseou-se em informes de ataque por cão raivoso, dados clínicos e identificação de corpúsculos de Negri no sistema nervoso central. Os casos de controle eram indivíduos aparentemente saudáveis e que vieram a falecer em decorrência de traumatismos. Tanto os controles como os casos de raiva foram selecionados dentre os casos com reações imunológicas (de imunofluorescência e fixação do complemento) negativas para *T. cruzi* no líquido pericárdico, pois pacientes infectados por este protozoário frequentemente apresentam infiltrado mononuclear na medular das supra-renais (Teixeira, Gobbi & Almeida, 1985). Após fixação em formol e estudo macro e microscópico de rotina diagnóstica, em ambos os grupos foram retirados fragmentos das supra-renais, enquanto que dos casos de raiva foram retirados também fragmentos do encéfalo. Após inclusão em parafina e microtomia, os cortes foram corados pela hematoxilina-eosina ou Giemsa lento e examinados ao microscópio. O exsudato leucocitário no encéfalo foi classificado de acordo com a intensidade em discretíssimo, quando um ou outro vaso mostrava raros mononucleares em sua periferia; discreto, quando uma quantidade igualmente pequena de vasos apresentava uma fileira mais compacta de mononucleares porém sem formar um anel completo; moderado, quando em quase todos os cortes podiam ser observados pelo menos um vaso com manguito de mononucleares de duas a três fileiras de células. O infiltrado leucocitário na medular das supra-renais foi classificado em discreto quando em pequenos e raros focos; moderado quando focos médios eram facilmente visíveis; acentuado quando o infiltrado leucocitário era denso e difuso em todos os cortes examinados.

Disciplina de Patologia Geral da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro, Pça. Manoel Terra s/nº, 38100 Uberaba, MG, Brasil.

Recebido para publicação em 3 de abril e aceito em 15 de maio de 1986.

## RESULTADOS

A Tabela I mostra alguns dados pessoais relativos aos pacientes portadores de raiva, bem como a intensidade do infiltrado de mononucleares em torno dos vasos cerebrais e na medular das supra-renais (Figs. 1, 2, 3). Em todos os encéfalos foram encontrados corpúsculos de Negri (Fig. 4) além de edema, às vezes, muito acentuado e fenômenos degenerativos de neurônios. O estudo das supra-renais dos casos controle mostrou que 50% apresentavam raros e pequenos focos de infiltrado mononuclear na medular (infiltrado discreto). A medular das supra-renais dos casos de raiva mostrava-se semelhante à dos controles em apenas dois casos (40%), enquanto as demais exibiam infiltrado mononuclear difuso e muito acentuado com aparente destruição de feocromócitos. Em três casos observamos corpúsculos eosinófilos, homogêneos, arredondados de contornos nítidos, medindo de 2 a 10 micrômetros de diâmetro (Figs. 5 e 6). Tais corpúsculos eram particularmente numerosos nas supra-renais do caso 3134 (com discreto infiltrado leucocitário na medular), onde podiam ser encontrados livres no interstício, em locais onde os feocromócitos aparentemente sofreram esfacelo, mas em sua maioria estavam no interior do citoplasma de feocromócitos, podendo apresentarem-se como inclusões unitárias ou, menos frequentemente, formando grupos de três a cinco corpúsculos por célula. A córtex das supra-renais não exibia infiltrado leucocitário ou qualquer outra alteração que sugerisse agressão pelo vírus.

TABELA I

Relação dos casos de raiva, duração aproximada da doença e intensidade do infiltrado mononuclear no encéfalo e na medular das supra-renais.

Prot.	Sexo	Idade	Intervalo entre início das manifestações e o óbito	Intensidade do infiltrado inflamatório	
				Encéfalo	Medular Supra-renal
3041	Masc.	11 anos	6 dias	moderado	acentuado difuso
3096	Masc.	5 anos	3 dias	discreto	acentuado difuso
3134	Fem.	12 anos	48 horas	discretíssimo	discreto
3043	Masc.	24 anos	4 dias	discreto	acentuado difuso
3406	Masc.	29 anos	3 dias	discretíssimo	discreto

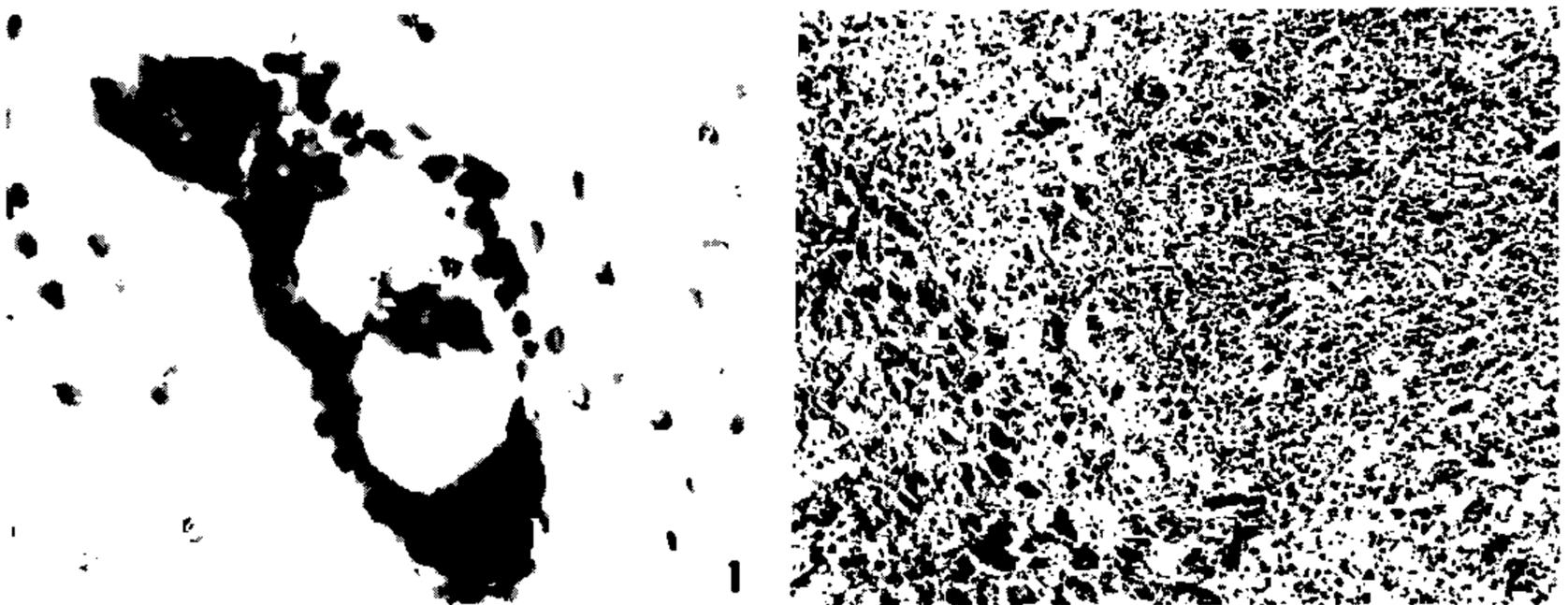


Fig. 1: cérebro (caso nº 3041), mostrando manguito de mononucleares em torno de vaso cerebral. HE x 250.  
Fig. 2: supra-renal (caso nº 3041), mostrando intenso infiltrado de mononuclear, distribuído de maneira difusa apenas na medular. HE x 80.

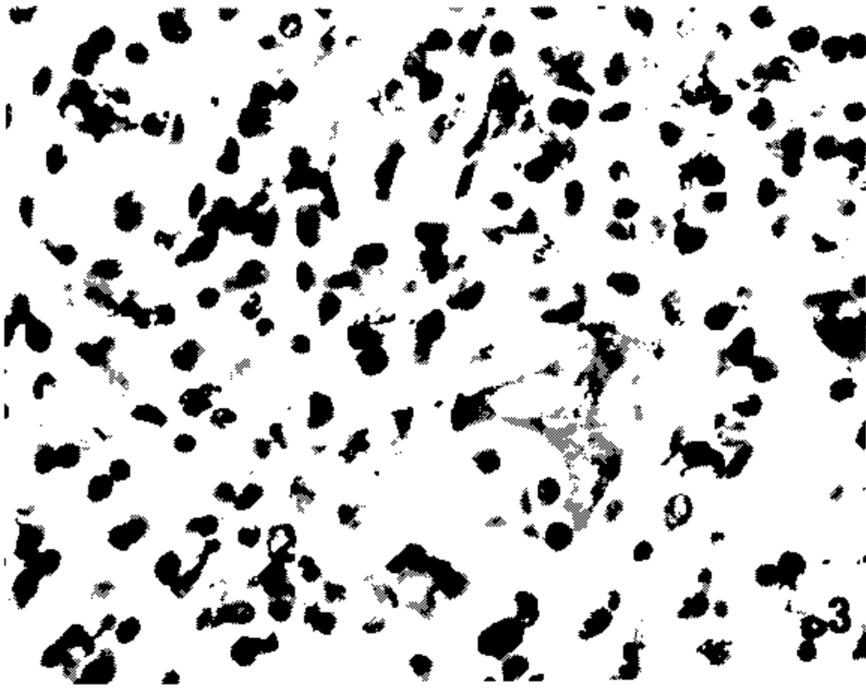


Fig. 3: detalhe mostrando na medular exsudato mononuclear intenso e a rarefação de feocromócitos. Próximo ao centro observa-se provável resto necrótico de corpo de neurônio. HE x 320. Fig. 4: neurônio cortical mostrando corpúsculo de Negri (seta). HE x 1600.

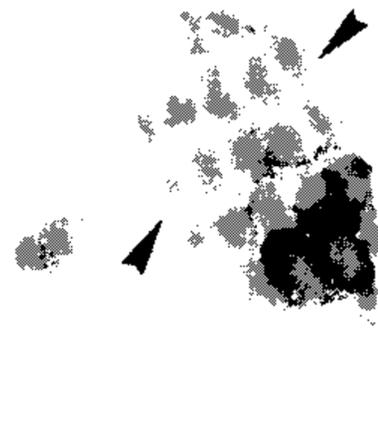
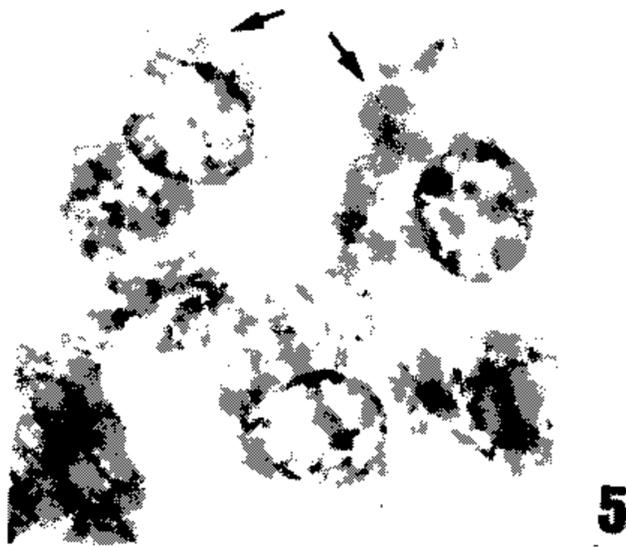


Fig. 5: (caso nº 3134). Um corpúsculo eosinófilo (setas) é visto no citoplasma de cada um dos feocromócitos localizados superiormente. HE x 1600. Fig. 6: mesmo caso anterior. No centro observa-se feocromócito com dois corpúsculos eosinófilos no citoplasma (setas). HE x 2000.

## DISCUSSÃO

O presente estudo mostra que a medular das supra-renais de indivíduos que falecem em decorrência da infecção pelo vírus da raiva é sede freqüente de alterações de natureza inflamatória que nos permitem falar em medulite supra-renálica de etiologia raivosa. Embora sem correlação perfeita, pode-se dizer que nos casos de sobrevivida mais longa após o início dos sintomas o exsudato inflamatório foi mais intenso. A intensidade do exsudato mononuclear das supra-renais e a aparente destruição do tecido glandular que numa primeira etapa liberaria abundante quantidade de catecolaminas e outras substâncias, bem como a falência do tecido medular numa etapa posterior, poderiam ter participação na gênese de algumas alterações fisio-patológicas no doente raivoso. O conhecimento destes fenômenos pode trazer contribuições para uma melhora do suporte terapêutico ao paciente. A patogênese desta medulite supra-renálica na raiva, a princípio teria pelo menos dois mecanismos possíveis e em ambos o parentesco embriológico e metabólico do neurônio e do feocromócito teriam influência. Os conhecimentos atuais sobre a raiva não nos permitem afastar o aparecimento de linfócitos sensibilizados contra antígenos do tecido nervoso central que também estariam presentes nos gânglios nervosos periféricos e no tecido cromafim das supra-renais. Esta hipótese explicaria além da encefalite, a ganglionite autônoma e a medulite supra-renálica. Por outro lado, em algumas supra-renais observamos estruturas que podem ser interpretadas como análogas aos corpúsculos de Negri do cérebro, sugerindo que o processo inflamatório tenha relação direta com a presença do vírus no tecido. Entretanto não se pode afastar que tais corpúsculos resultem de fragmentação apoptótica de algumas células. Contra a possibilidade de serem corpos apoptóticos estão a ausência de alterações celulares que precedem a fragmentação corpuscular (Searle, Kerr & Bishop, 1982) e o fato de a maioria destes corpúsculos estarem incluídos no cito-

plasma dos feocromócitos. Como o vírus da raiva parece atingir órgãos como coração, glândulas salivares e gânglios nervosos por via nervosa centrífuga (Dierks, Murphy & Harrison, 1969; Araujo, Brito & Machado, 1971; Garcia-Tamayo, Avila-Mayor & Angola-Perez, 1972; Atanasiu, 1974; Morais & Assis, 1985), é possível que o mesmo aconteça nas supra-renais.

## SUMMARY

The adrenal glands and the central nervous system were studied from five human cases of rabies who died three to six days after first signs of clinical manifestations were seen. In all cases there were Negri bodies in the cytoplasm of neurons of the central nervous system and mononuclear inflammatory cells around blood vessels, more intense in the cases with longer survival. Only the adrenal medulla showed diffuse and intense mononuclear exudate associated with pheochromocytes alterations in 60% of patients. Eosinophilic bodies were found in the cytoplasm of pheochromocytes and in the interstitial space. These bodies may be similar to Negri bodies but their true nature it is not known. The pathogenesis of adrenal medulitis in rabies may be related to embryological and metabolic relationships of the chromaffin system and the nervous system.

Key words: human rabies encephalitis – rabiesvirus – adrenal medulitis – adrenalitis

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARAÚJO, M.F.; BRITO, T. & MACHADO, C.G., 1971. Myocarditis in human rabies. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 13 (2) :99-102.
- ASSIS, R.V.C. & ROSEMBERG, S., 1984. Raiva humana. Estudo neuropatológico de trinta casos. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 26 (6) :346-352.
- ATANASIU, P., 1974. Patogenia de la rabia. *Salud Publica Mex.*, 16 (3) :367-370.
- CRUICKSHANK, R.; DUGUID, J.P.; MARMION, B.P. & SWAIN, R.H.A., 1977. Microbiologia Médica. I volume, 4ª edição. Fundação Calouste Gulbenkian. Lisboa, 2 vol.
- DIERKS, R.E.; MURPHY, F.A. & HARRISON, A.K., 1969. Extraneural rabies virus infection-virus development in fox salivary gland. *Am. J. Path.*, 54 :251-273.
- DUEÑAS, A.; BELSEY, M.A.; ESCOBAR, J.; MEDINA, P. & SANMARTIN, C., 1973. Isolation of rabies virus outside the human central nervous system. *J. Infect. Dis.*, 127 (6) :702-704.
- DUPONT, J.R. & EARLE, K.M., 1965. Human rabies encephalites. *Neurology*, 15 :1023-1034.
- GARCIA-TAMAYO, J.; AVILA-MAYOR, A. & ANZOLA-PEREZ, E., 1972. Rabies virus neuronitis in humans. *Arch. Pathol.*, 94 :11-15.
- MORAIS, C.F. & ASSIS, R.V.C., 1985. Cardiac involvement in human rabies. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 27 (3) :145-149.
- RENGELL, S., 1974. Patologia y patogenia. *Salud Publica Mex.*, 16 (3) :361-363.
- SALAS-MARTINEZ, M., 1972. Encefalomiелitis rabica. *Gac. Med. Mex.*, 104 (6) :471-479.
- SEARLE, J.; KERR, J.F.R. & BISHOP, C.J., 1982. Necrosis and apoptosis: distinct modes of cell death with fundamentally different significance. *Path. Ann.*, 17 (2) :229-259.
- TANGCHAI, P. & VEJAJIVA, A., 1971. Pathology of the peripheral nervous system in human rabies – A study of nine autopsy cases. *Brain*, 94 :299-306.
- TEIXEIRA, V.P.A.; GOBBI, H. & ALMEIDA, H.O., 1985. Suprarrenalites em chagásicos crônicos. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 18 (3) :155-159.