

DIFERENTES LOCALIZAÇÕES DOS PARAGÂNGLIOS INTERATRIAIS NO CORAÇÃO HUMANO ADULTO

HIPOLITO DE OLIVEIRA ALMEIDA, HELENICE GOBBI, VICENTE DE PAULA ANTUNES TEIXEIRA, ADEMIR ROCHA

O estudo de cortes seriados do terço superior do septo interatrial de 20 corações humanos adultos mostra três variantes de paragânglios, tomando-se por base o tecido que os envolve diretamente: a - paragânglios imersos na gordura interatrial encontrados em 90% dos casos; b- paragânglios intraganglionares, encontrados em 25% dos casos, localizando-se excêntricamente na intimidade de gânglios nervosos encapsulados do septo interatrial; c- paragânglios intramiocárdicos, observados em 10% dos corações. Foi realizada reação cromafim em um paragânglio intraganglionar e em dois paragânglios imersos na gordura, sendo positiva em todos. São discutidos os papéis funcionais desses paragânglios, particularmente sua possível influência na modulação da atividade ganglionar e atuação como quimio ou mecanorreceptores.

O sistema APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxilation), caracterizado por Pearse¹ e por Pearse e Polak², é formado por uma população heterogêna de células que, além de produzir peptídeos, possuem capacidade de armazenar aminas biogênicas, captar e decarboxilar seus precursores^{3,4}. Esse sistema é formado pela medular das supra-renais, pelos paragânglios e por células existentes no pâncreas, tireóide, tubo digestivo e outras localizações.

Os paragânglios foram subdivididos por Glenner e Grimleys em branquioméricos, intravagais, aorto simpáticos e viscerais. Os paragânglios branquioméricos estão associados aos nervos cranianos e artérias dos arcos branquiais e são constituídos por ninhos de células principais (tipo 1) envolvidas por Células de sustentação (tipo 2). Os paragânglios intravagais, apesar de se localizarem internamente ao perineuro de setores do vago, têm a mesma estrutural microscópica dos branquioméricos. Já os paragânglios aorto-simpáticos podem ser formados apenas por células semelhantes aos feocromócitos ou podem assemelhar-se aos bronquioméricos. Finalmente, os paragânglios viscerais incluem um grupo ainda mal definido.

No coração, esses paragânglios têm sido descritos em alguns animais adultos⁶⁻¹⁰. Recentemente descrevemos, na gordura do septo interatrial do coração humano adulto, estruturas interpretáveis como paragânglios¹¹. Logo em seguida, encontramos um

paragânglio atrial intramuscular¹² e dois intraganglionares¹³.

Ampliando esses estudos, procuramos, no presente trabalho, caracterizar melhor tais paragânglios humanos no que se refere à reação cromafim e sua relação com gânglios, nervos e músculo cardíaco.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados 20 corações obtidos de necropsias de indivíduos adultos, sem doenças cardiopulmonares, de ambos os sexos, com idades variando entre 20 e 70 anos. A maioria foi fixada "in totum" e conservada em formol a 4% (uma parte de formol comercial para 9 de água). De cada coração fixado, era retirado um anel de tecido atrial direito com parte do septo, seguindo plano que passa pela região do nó sinusal e limite dos terços superior e médio do septo interatrial, tendo-se o cuidado de manter íntegra a gordura interatrial (entre os orifícios da cava superior e veias pulmonares direitas). Em três necropsias, foi retirado do coração não fixado um fragmento como o descrito acima, o qual ficou imerso por 6 dias em solução aquosa constituída por dicromato de potássio a 2,5% e sulfato de sódio a 1%, misturado com formol comercial na proporção de 9:1. A cada dois dias, a solução usada era trocada por outra nova (reação cromafim, segundo Muratori⁶). Todos os fragmentos eram incluídos em parafina e levados

ao micrótomo para cortes seriados de 5 a 6 micrômetros de espessura e em número de 500 a 600 por caso. O material fixado em formol era corado pela hematoxilina-eosina, sendo algumas lâminas coradas pelo Giemsa lenta. Os fragmentos dos 3 casos submetidos à cromização (reação cromafim) foram corados apenas pela hematoxilina.

RESULTADOS

O exame de cortes seriados da região do terço superior do septo interatrial e suas continuações para as paredes atriais revelou a existência de abundantes filetes e gânglios nervosos, além de alguns neurônios isolados. A maioria dos gânglios nervosos apresentava cápsula bem definida e uma espécie de hilo por onde penetravam vasos e filetes nervosos. Outros gânglios, geralmente menores, não apresentavam contorno regular nem eram delimitados por cápsula. Neles, os elementos interneuronais eram bem mais escassos que nos gânglios encapsulados. Em 5 casos (25%) encontramos, na intimidade de gânglios nervosos encapsulados, grupos de células menores que os neurônios, arranjadas em massas e cordões, associadas à rica rede capilar sangüínea e estroma bastante delicado (fig. 1 - A e B).

As células epiteliais (fig. 1-B) tinham núcleo arredondado, bem menor que a dos neurônios, apresentando nucléolo central, membrana cromatínica nítida e regular, com pequenos grumos distribuídos regularmente. O citoplasma, embora bem maior que o dos neurônios, era relativamente abundante e em geral contém grânulos basófilos. Teve-se a impressão de contato direto entre o citoplasma e a parede capilar. Esses grupos de células tinham sempre posição excêntrica nos gânglios. Em apenas um dos casos submetidos à cromatização, foi encontrado "paragânglio intraganglionar" e a maioria das células apresentava cromafinidade, caracterizada por coloração castanho-amarelada. Em dois casos (10%), um dos quais com paragânglio intraganglionar, encontramos formações semelhantes na intimidade de feixes musculares (fig. 1-C).

Esses paragânglios intramiocárdicos eram semelhantes aos intraganglionares, porém suas células tinham citoplasma mais pobre em grânulos. Em duas outras ocasiões, as células paragangliais achavam-se acoladas à periferia de um feixe muscular interatrial. Em nenhum dos casos submetidos à cromização encontramos paragânglios associados a células musculares. Em 18 casos, sendo 4 com paragânglio intraganglionar e dois com paragânglio intramiocárdico, foram encontrados paragânglios na gordura interatrial (fig. 2-A e B), sempre na região onde se localizam os filetes e os gânglios nervosos, muitas vezes ao lado desses, outras aparentemente "soltos" no tecido adiposo, sem gânglios em suas proximidades. Suas características já foram descritas em trabalho anterior¹¹. Em dois casos submetidos à cromização, foram encontrados, na gordura interatrial, dois paragânglios constituídos predomi-

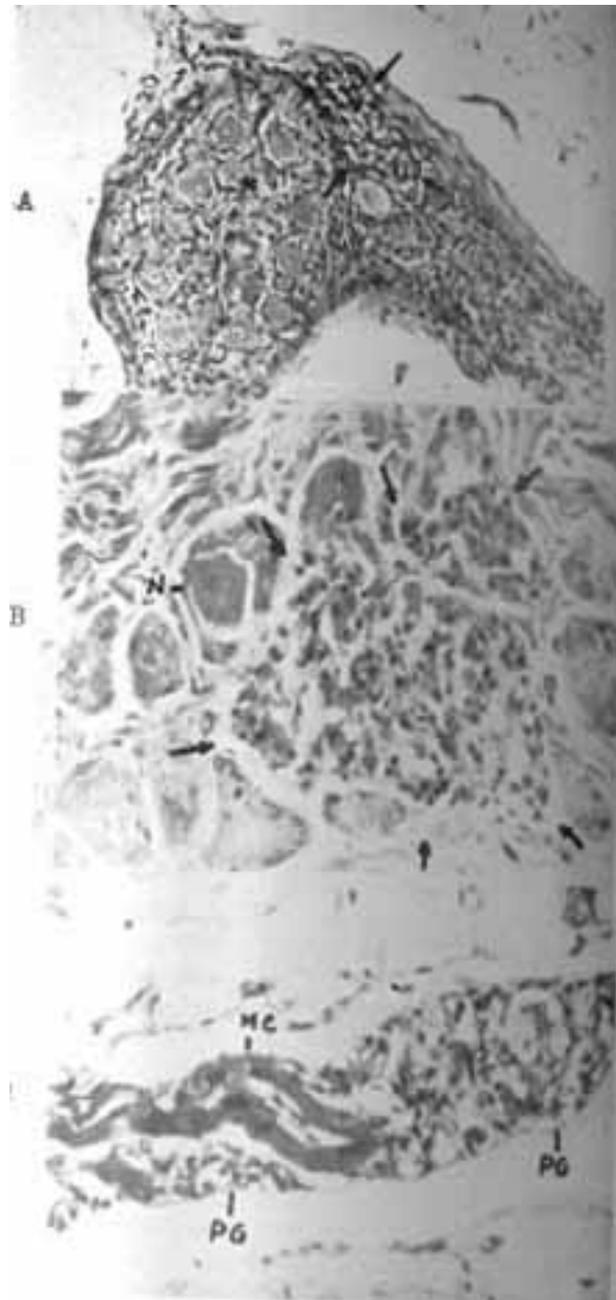


Fig.1 - Em A, gânglio nervoso do septo interatrial apresentando paragânglio (delimitado por setas) formado por células bem menores que os neurônios (N) e agrupadas, próximas da superfície convexa do gânglio H.E. x63. Em B, paragânglio (delimitado por setas) na intimidade de gânglio nervoso do septo interatrial, submetido à cromização e corado pela hematoxilina. A maioria das células é cromafim. O paragânglio é formado por células pequenas e está parcialmente envolvido pelos neurônios (N). H.E. x160. Em C, paragânglio (PG) interatrial parcialmente envolvido por células musculares cardíacas (MC). H.E. x 160.

minantemente por células cromafins (fig. 2-C).

DISCUSSÃO

O presente trabalho reafirma e amplia nossos estudos anteriores^{11,13} sobre a localização e caracterização de paragânglios na região do septo interatrial do coração humano adulto. De fato, o estudo de cortes seriados do terço superior do septo interatrial

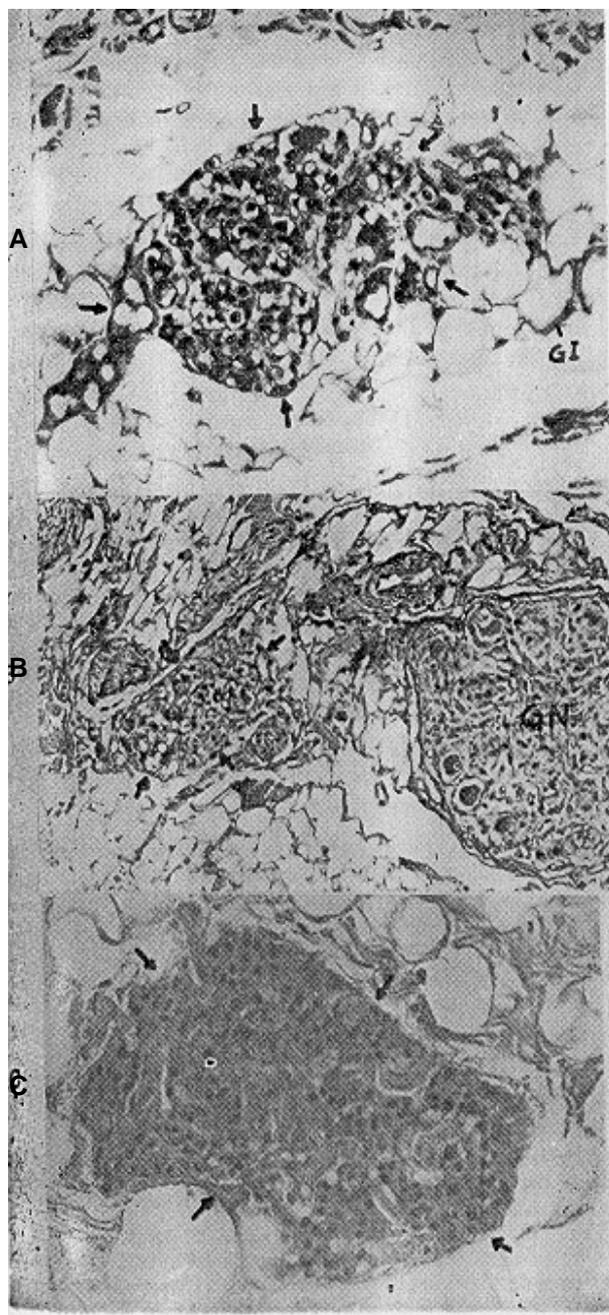


Fig.2 - Em A, paragânglio (delimitado por setas) imerso na gordura interatrial (GI). H.E. x160. Em B, (à esquerda delimitado por setas) próximo a gânglio nervoso (GN) interatrial (à direita). H.E. x63. Em C, paragânglio (delimitado por setas) imerso na gordura interatrial submetido a cromização seguida de coloração pela hematoxilina. A reação cromafim é francamente positiva na maioria das células. x 160.

revela a existência de 3 localizações dos paragânglios tomando-se por base o tecido que os envolve diretamente: a) paragânglios imersos na gordura interatrial, encontrados em 90% dos casos examinados; b) paragânglios intraganglionares, encontrados em dos casos localizados excêntrica na intimidade de gânglios nervosos encapsulados de septo interatrial; c) paragânglios intramiocárdicos, observados em 10% dos corações examinados, além de

outros dois casos (10%) em que os tecidos para ganglionar e miocárdico estariam acolados.

Pudemos constatar positividade da reação cromafim em um paragânglio intraganglionar e em dois paragânglios imersos na gordura interatrial. Infelizmente, nos poucos casos submetidos à cromização, não detectamos paragânglios intramiocárdicos.

Muratori^{6,14} descreve vários paragânglios no átrio do gato adulto, todos com reação cromafim positiva, inclusive os intraganglionares. Jacobowitz⁸, estudando os paragânglios atriais em vários animais, não obteve reação cromafim positiva em todos, exceto rato e cobaia.

Não temos elementos para afirmar se as três diferentes localizações dos paragânglios existem em todos os corações normais ou se os intraganglionares e os intramusculares representam variações anatômicas dos imersos na gordura. Quer-nos parecer que os paragânglios intraganglionares, pela frequência com que foram encontrados (25%), num tipo de estudo que é capaz de registrar apenas os aglomera dos maiores de células paraganglionares e que analisa uma parcela muito pequena de tecido atrial, devem existir em todos os corações humanos adultos normais, como parece ocorrer em outros mamíferos^{6,8,9}.

Para a localização intramiocárdica de paragânglios não contamos com o mesmo argumento, mas possibilidades teóricas de interações funcionais entre paragânglio e miocárdio tornam sua ocorrência habitual em corações normais uma hipótese interessante.

Se o sistema APUD se diversifica topográfica e funcionalmente de maneira extrema, a parte desse sistema, a que se dá nome de paragânglios ou sistema cromafim, vem tendo cada vez mais ampliados os territórios orgânicos que ocupam e suas potencialidades funcionais, embora sejam ainda pouco estudados. Embora as células paraganglionares tenham em comum a capacidade de produzir, armazenar catecolaminas^{4,8,9,17-19}, pouco se sabe sobre os peptídeos que produzem e que nem por isso deixam de ter potencial importância fisiológica ou fisiopatológica, como aliás é conhecido para peptídeos de parte do sistema APUD.

Recentemente, verificou-se que células da medular das supra-renais produzem e secretam. Grande quantidade de peptídeos opióides do grupo das endorfinas que atuam na analgesia em condições de estresse²⁰. Também recentemente, Lang e col.²¹ sugeriram que células cromafins do coração de cobaia poderiam ser fonte de encefalinas. É, portanto, possível que os paragânglios do coração humano também produzam alguns desses opióides endógenos.

É lógico admitir que os paragânglios, existentes no coração de várias espécies de animais e no homem, devem desempenhar atividades funcionais especificamente ligadas a sua localização cardíaca.

No coração humano, as diferentes localizações observadas poderiam indicar diversificação do pa-

pel exercido pelo paragânglio. Assim, os paragânglios intraganglionares, pela sua estrutura ricamente vascularizada, poderiam representar um sistema secretor de ação local^{16,21} que, através da liberação de catecolaminas ou de peptídeos (endorfins e outros), afetariam a fisiologia do gânglio nervoso. Jacobowitz⁸ admite que as células cromafins intraganglionares teriam uma ação inibitória, de autocontrole sobre a transmissão ganglionar²². Uma superestimulação vagal poderia ser bloqueada ao nível dos gânglios cardíacos podendo, pois, ser um dos mecanismos responsáveis pelo grau de autonomia da inervação intrínseca do coração.

Por outro lado, os paragânglios intramusculares poderiam funcionar como mecano ou quimiorreceptores, captando informações sobre o estado contrátil e/ou metabólico das miocélulas, gerando reflexos intrínsecos (informações passando diretamente aos gânglios cardíacos) ou integrados ao sistema nervoso central.

Os paragânglios imersos na gordura interatrial são ricamente vascularizados e aparentemente inervados¹¹ e poderiam tanto funcionar como receptores que dariam origem a alguns reflexos cardíacos, conforme admite Tafuri e col.²³ ao analisarem um paragânglio atrial de camundongo, não relacionando com gânglios nervosos. Além disso, Goormaghtigh e Pannier²⁴ admitem a existência de "sistemas porta" conectando paragânglios e gânglios cardíacos, permitindo, dessa forma, que as células cromafins extraganglionares secretem substâncias que atinjam os gânglios nervosos de modo semelhante aos paragânglios intraganglionares. Entretanto, tais conexões vasculares nunca foram demonstradas no coração e não vimos indícios de sua existência no coração humano.

Esses paragânglios podem, em resposta a determinados estímulos, liberar substâncias (catecolaminas, peptídeos) que seriam capazes de gerar impulsos nervosos ao ativar terminações nervosas no paragânglio. Tais impulsos chegariam aos gânglios cardíacos por fibras aferentes, originadas em neurônios do próprio gânglio. outra possibilidade é que alguns paragânglios atriais sob a influência de variações em seu ambiente, liberem seus produtos na circulação, à semelhança do que acontece com alguns setores do sistema APUD.

SUMMARY

The study of serial sections of the upper third of the interatrial septum of the human adult heart shows three localizations of paraganglia in relation to the tissue that directly involve them: a) paraganglia within the fatty tissue of the interatrial septum, observed in 90% of the cases; b) intraganglionic paraganglia, observed in 25% of the cases and localized within encapsulated nervous ganglia if the interatrial septum; c) intramyocardial paraganglia, observed in 10% of the hearts. The chromaffin reaction was performed in one case of an intraganglionic paraganglion and in two cases of paraganglia, localized in the fatty

tissue. The reaction was positive in all of them. The physiological role of these paraganglia is discussed, especially their probable modulatory function of ganglionic activity and the possibility of acting as chemoceptors or mechanoceptors.

AGRADECIMENTOS

Auxiliaram na realização deste trabalho: Dóris T. B. Chamahum, José Henrique C. da Silva, Elenemar F. Borges, Maria P. de Moraes (histotecnologia; Maria Helena S. C. Batista e Aloísio Costa (preparo de peças anatômicas) e Raimundo N. C. Laranja (fotografia).

REFERÊNCIAS

- 1 Pearse, A. G. E. - The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. *J. Histochem. Cytochem.* 17: 303, 1969.
- 2 Pearse, A. G. E., Polak, J. M. - Endocrine tumours of neural crest origin: neuroblastomas, apudomas and the APUD concept. *Med. Biol.* 52: 3, 1974.
- 3 Hervonen, A.; Partanen, S.; Partanen, M.; Kanerva, L.; Alho, H. - The distribution and endocrine nature of the abdominal paraganglia of adult man. *Am. J. Anat.* 153: 563, 1978.
- 4 Hervonen, A.; Vaalasti, A.; Partanen, S.; Kanerva, L. - The endocrine nature of the paraganglia of man. *Experientia*, 34: 111, 1978.
- 5 Glenner, G. G.; Grimley, P. M. - Tumors of the extra. adrenal paraganglion system. *Atlas of Tumor Pathology*, 2nd serie Armed Forces Inst. of Pathology, 1974.
- 6 Muratori, G. - Osservazioni istoartatorniche sulla distribuzioni dei tessuti cromafini atriale nel gatto adulto. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* 413: 1218, 1964.
- 7 Chiba, T.; Yamauchi, A. - Fluorescence and electron microscopy of the monoamine-containing cells in the turtle heart. *Z. Zellforsch.* 140: 25, 1973.
- 8 Jacobowitz, D. - Histochemical studies of the relationship of chromaffin cells and adrenergic nerve fibers to the cardiac ganglia of several species. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 158: 227, 1967.
- 9 Papka, R. E. - A study of catecholamine-containing cells in the hearts of fetal and postnatal rabbits by fluorescence and electron microscopy. *Cell. Tiss. Res.* 154: 471, 1974.
- 10 Tafuri, W. L.; Almeida, H. O.; Maria, T. A.; Bogliolo, L. - Ultrastructure of the subepicardic paraganglia of the albino mouse. *Itev. Anat. Patol. Oncol.* 31: 1, 1975.
- 11 Almeida, H. O.; Gobbi, H.; Teixeira, V. P. A.; Brandão, M. C. - Paragânglios interatriais no coração adulto humano. *Arq. Bras. Cardiol.* 43: 251, 1984.
- 12 Gobbi, H.; Teixeira, V. P. A.; Brandão, M. C.; Almeida, H. O. - Paragânglio atrial humano intramiocárdico. *Arq. Bras. Cardiol.* 44: 277, 1985.
- 13 Rocha, A.; Almeida, H. O. - Paragânglios intraganglionares (paraneurônios) em corações humanos adultos. Enviado para publicação, 1984.
- 14 Muratori, G. - Distribuzione e caratteristiche istomorfolologiche dei paragangli atriali del cuore del gatto. *Arch. Anat. Embriol.* 74: 1, 1969.
- 15 Dail, W. G.; Palmer, G. C. - Localization and correlation catecholamine containing cells with adenylyl-cyclase and phosphodiesterase activities in the human fetal heart. *Anat. Rep.* 177: 265, 1973.
- 16 Eranko, O.; Eranko, L. - Small intensely fluorescent granulecontaining cells in the sympathetic ganglion of the rat. *Progr. Brain. Res.* 34: 39, 1971.

- 17 Eranko, O.; Herkonen, M. - Monoamine-containing small cells in the superior cervical ganglion of the rat and an organ composed of them. *Acts, Physiol Scand.* 63: 511, 1965.
- 18 Jacobowitz, D. - Catecholamine fluorescence studies of adrenergic neurons and chromaffin cells in sympathetic ganglia. *Fed. Proc.* 29: 1929, 1970.
- 19 Norberg, K. A. Ritzen, M.; Urgerstedt, U. - Histochemical studies on a special catecholamine-containing cell type in sympathetic ganglia. *Acta Physiol. Scand.* 67: 260, 1966.
- 20 Lewis, J. W.; Tordoff, M. G.; Sherman, J. E.; Lieberkind, J. C. - Adrenal medullary enkephalin-like peptides may mediate opioid stress analgesia. *Science*, 217: 557, 1982.
- 21 Lang, R. E.; Herman, K.; Dietz, R.; Gaida, W.; Ganten, D.; Kraft, K.; Unger, Th. - Evidence for the presence of enkephalins in the heart. *Life Science*, 32: 399, 1983.
- 22 Norberg, K. A.; Sjöavist, F. - New possibilities for adrenergic modulation of ganglionic transmission. *Pharmacol. Rev.* 18: 743, 1966.
- 23 Tafuri, W. L.; Cunha-Melo Jr.; Freire-Maia, L. - Ultrastructure and possible function of an atrial paraganglion not directly related to atrial ganglion in the albino mouse. *J. Neural Transmission*, 44: 333, 1979.
- 24 Goormaghtig, H.; Pannier, R. - Les paraganglions du coeur at des zones vasosensibles corotidienne et aortico-pulmonaires chez le chat adult. *Arch, Biol.* 50: 455, 1930.