

Lesões dos Paragânglios Mediastinais na Cardiopatia Chagásica Crônica: Causa de Morte Súbita?

Simone G Ramos, Luigi Maturri, Lino Rossi, Marcos A. Rossi
Ribeirão Preto, Brasil - Milão, Itália

As taquiarritmias ventriculares malignas (taquicardia e fibrilação ventriculares) constituem as maiores causas de morte súbita entre pacientes com cardiopatia chagásica crônica^{1,2}. Devido à magnitude do problema e ao progresso limitado na redução da mortalidade, há uma crescente necessidade de identificar mais claramente o paciente de alto risco, bem como caracterizar o processo iniciador ou facilitador dessas arritmias, visando maior eficácia no tratamento desses pacientes.

Diferentes hipóteses têm sido aventadas para explicar a patogênese das alterações miocárdicas na cardiopatia chagásica crônica³⁻⁶: a) destruição tecidual direta pelo *Trypanosoma cruzi*; b) teoria neurogênica; c) alterações imunológicas com o desenvolvimento de uma miocardite auto-imune; d) eventos associados à infecção e desenvolvimento de doença microvascular. Os mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento das arritmias ventriculares no contexto da cardiopatia chagásica crônica são ainda controversos. De acordo com a teoria neurogênica, a patogênese de todas as manifestações da doença de Chagas depende de uma desnervação central e/ou periférica do sistema nervoso^{7,8}. Tem sido relatada uma redução do número das células ganglionares no sistema nervoso intrínseco parassimpático de vários órgãos até agora estudados (coração, esôfago, sigmóide, cólon, cerebelo, medula espinhal, brônquios)^{7,8}. Essa alegada redução do sistema nervoso intrínseco do coração, predominantemente parassimpática, induziria uma predominância do tônus simpático com possível papel no desenvolvimento das arritmias.

O mecanismo fisiopatológico da teoria neurogênica permanece o principal dilema⁶. Por outro lado, a consistência da desnervação ganglionar na fase crônica da doença de Chagas tem sido contestada. Alguns pesquisadores alegam ausência de dano neuronal cardíaco nos estágios iniciais da doença e ausência de correlação entre a contagem neuronal e a progressão da doença^{9,10}. As bases morfológicas e funcionais da teoria neurogênica foram obtidas em estudos de pacientes chagásicos em estágios avançados da doença, a maior intensidade de redução de neurônios vagais sendo detectada em pacientes

que faleceram com insuficiência cardíaca grave¹¹. Estudos prévios demonstraram que a redução neuronal era mínima em corações chagásicos sem hipertrofia e/ou dilatação e que a lesão miocárdica pode preceder alterações funcionais parassimpáticas em pacientes chagásicos¹². Epiperiganglionite cardíaca na ausência de alteração ganglionar foi demonstrada na fase crônica da doença de Chagas¹³. Por outro lado, está descrita desnervação vagal em outras cardiopatias, particularmente na cardiomiopatia dilatada idiopática, claramente indicando que a desnervação cardíaca na fase final da doença de Chagas não implica necessariamente num papel primário¹⁴. Portanto, na ausência de um método sensível de análise, a relação precisa entre a ganglionose e cardiopatia chagásica crônica permanece indeterminada. Em outras palavras, não está bem estabelecido se as alterações parassimpáticas do coração são causa ou consequência da cardiomiopatia da doença de Chagas.

Poucos pesquisadores têm enfatizado a presença de alterações neurais intrínsecas no coração em várias formas de arritmias cardíacas¹⁵⁻¹⁹. Alguns trabalhos isolados demonstraram alterações tipo ganglionite e periganglionite relacionada à morte súbita em países desenvolvidos²⁰⁻²¹, semelhante ao relatado na cardiopatia chagásica crônica⁸. Ganglionite sinoatrial sem depleção neuronal foi descrita num caso de cardiomiopatia da infância¹⁷. Arritmias atriais como taquicardia sinusal sustentada, arritmia sinusal, fibrilação, bloqueio sinoatrial e síndrome do seio carotídeo são, ocasionalmente, associadas a alterações nervosas cardíacas¹⁵. Disfunção autonômica cardíaca expressa por uma resposta barorreflexa bradicárdica diminuída foi observada em ratos cronicamente infectados com as cepas Y, São Felipe e Colombia do *Trypanosoma cruzi*. Um distúrbio na ação aferente parassimpática, causado pelas alterações inflamatórias neuroganglionares, foi o mecanismo fisiopatológico aventado²².

Estudos sobre a fisiopatologia do sistema nervoso extrínseco do coração são escassamente encontrados na literatura. Variações nos batimentos cardíacos dependem do equilíbrio entre os dois componentes do sistema nervoso autônomo, com predomínio do tônus vagal^{23,24}. A preservação da resposta baroquimiorreflexa é fundamental para este controle. O arco baroquimiorreflexo representa o mecanismo neural mais importante para o controle cardiovascular²⁵ e configura a clássica estrutura que modula e conduz descargas vago-simpáticas recíprocas para modificar os batimentos do coração e a desobstrução arterial¹⁸. Portanto, testes da resposta baroquimiorreflexa

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP, Università degli Studi di Milano

Correspondência: Marcos A. Rossi - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP

Depto. de Patologia Av. Bandeirantes, 3900 14049-900 Ribeirão Preto, SP

Recebido para publicação em 26/5/95

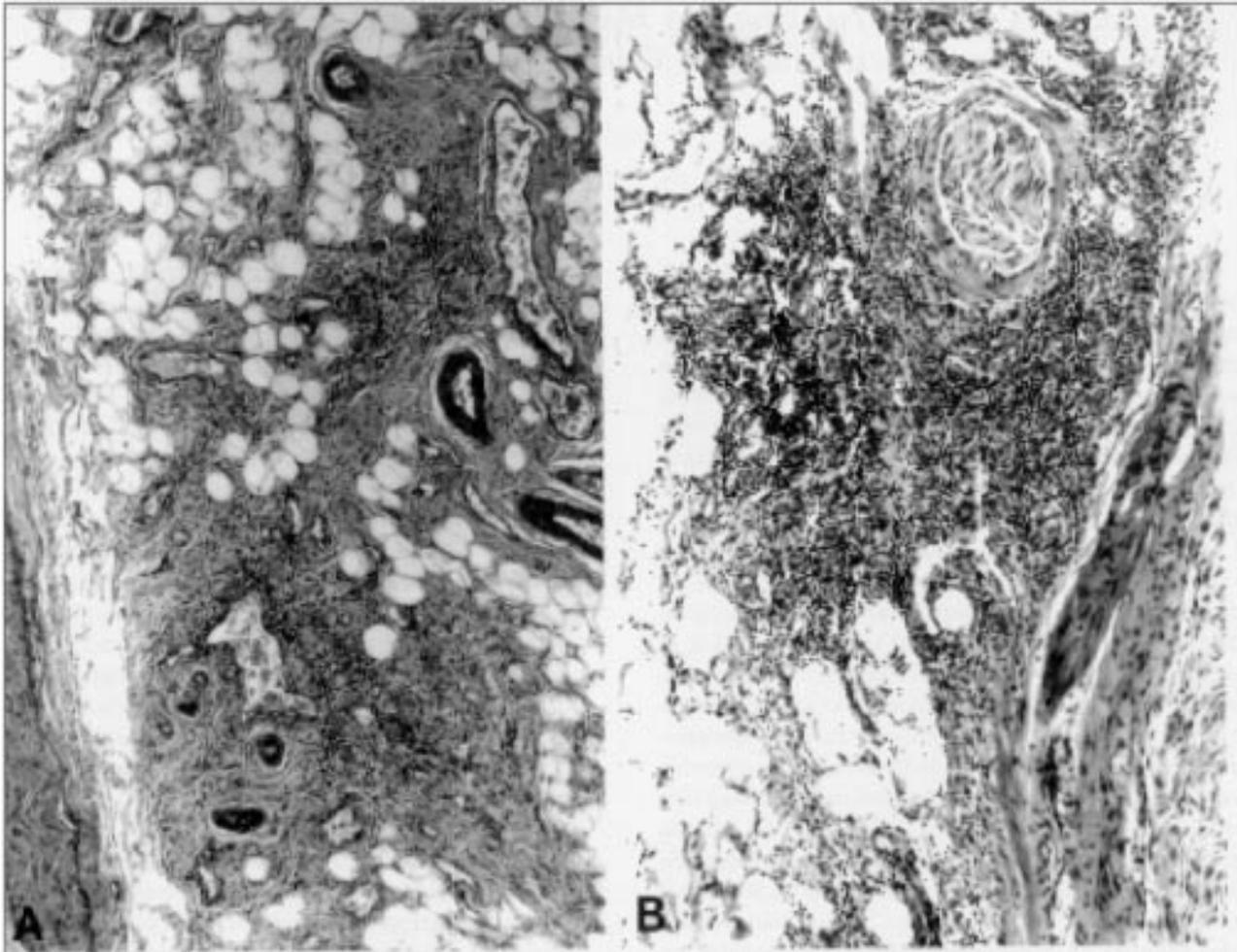


Fig. 1 - Tecido fibroadiposo do tronco aortopulmonar. Presença de processo inflamatório, composto de células linfomononucleares em torno de pequenos vasos (A) e nervos (B). Nota-se aumento do tecido fibroso. A) hematoxilina e eosina, 62x; B) hematoxilina e eosina, 98x

permanecem entre os mais fidedignos no diagnóstico das alterações neurais autonômicas do coração²⁶. Os clássicos baroquimiorreceptores localizados na bifurcação carotídea e no tronco aortopulmonar sofrem estímulos químicos e mecânicos do sangue circulante, exercendo papel fundamental no controle homeostático do sistema cardiovascular, através de ajustes regulatórios no diâmetro arterial e na pressão intracardíaca, respondendo por modificações na frequência cardíaca²¹. No plano neurofisiológico, o reflexo baroquimiorreceptor é fundamental no reagrupamento dos impulsos aferentes para as fibras motoras eferentes vagais, com forte ação cardioinibitória e vasodilatadora^{18,27,28}.

Pouco se conhece acerca do envolvimento dos paragânglios mediastinais aortopulmonares nas cardioneuropatias. Episódios paroxísticos refratários de taquicardia ventricular e fibrilação foram descritos em um paciente falecido com carcinoma broncogênico e invasão mediastinal¹⁷. Além disso, alterações inflamatórias focais no plexo nervoso e nos paragânglios mediastinais foram observadas em pacientes falecidos subitamente com taquicardia ventricular e fibrilação após infarto agudo do miocárdio¹⁷.

Essa mediastinite poderia alterar o equilíbrio no controle autonômico do coração, interferindo na regulação baroquimiorreflexa da circulação coronária e/ou sistêmica.

Baseados nestes fatos, estudamos os paragânglios mediastinais aortopulmonares em 5 pacientes falecidos com cardiopatia chagásica crônica e distúrbios do ritmo. Todos eram soro-positivos nos testes habituais para doença de Chagas (reação de Machado-Guerreiro e imunofluorescência). No exame histopatológico, observamos miocardite crônica fibrosante discreta a moderada, associada à pericardite atrial direita em todos os casos. No tecido fibroadiposo do tronco aortopulmonar foi observado um infiltrado inflamatório crônico, caracterizado por múltiplos focos de células mononucleares difusamente distribuídas no tecido adiposo, ou com localização perivascular ou nervosa. O tecido fibroso estava aumentado. Outra alteração importante foi a presença de microtrombos capilares e arteriolares em 3 dos 5 casos estudados. Os paragânglios imersos no tecido fibroadiposo mostraram, em todos os casos, importantes alterações inflamatórias caracterizadas por infiltrado mononuclear, fibrose intersticial e microtrombos nos capilares

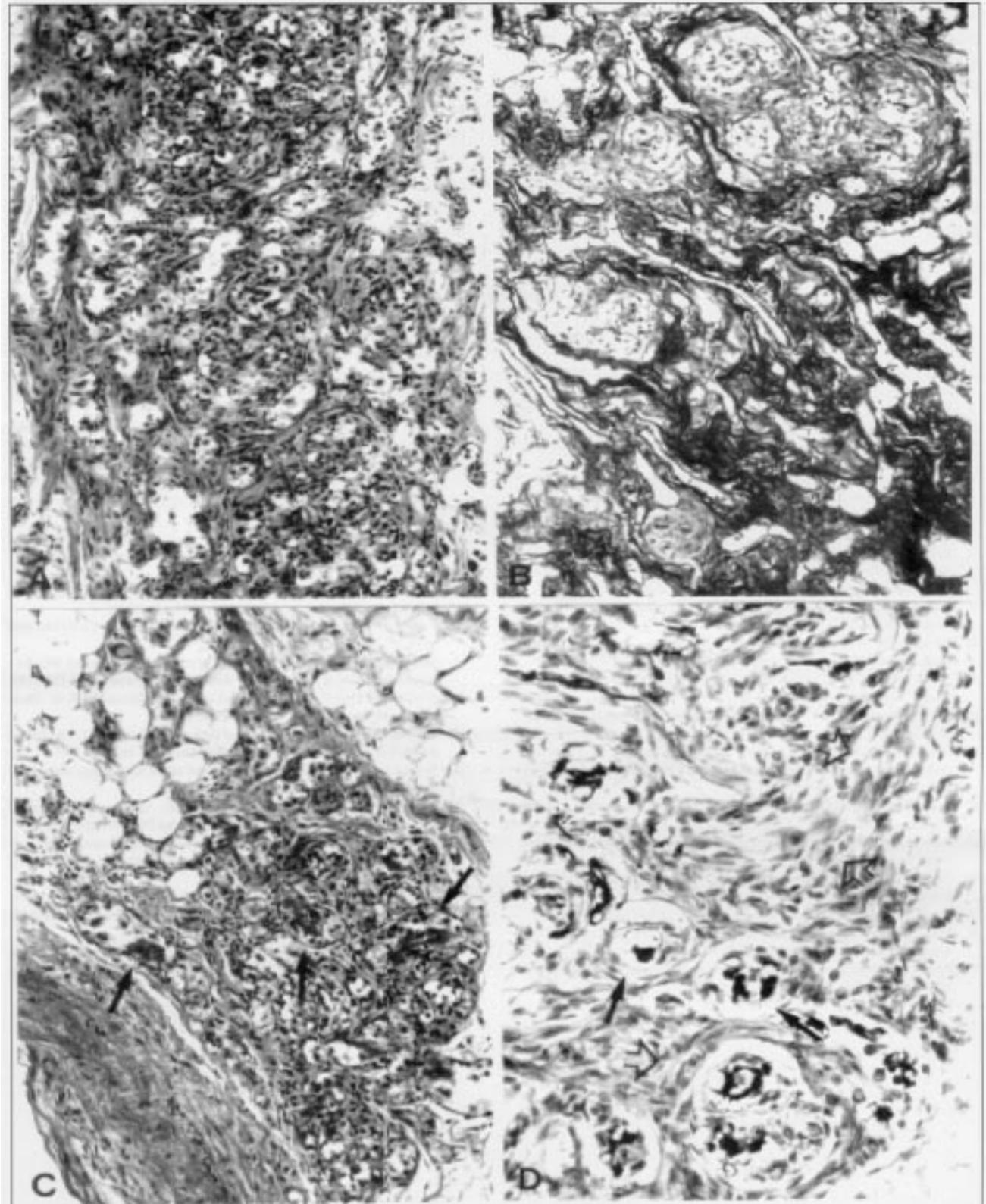


Fig. 2 - Paragânglios com acentuado infiltrado inflamatório composto de células linfomononucleares (A), fibrose intersticial (B), microtrombos nos capilares intra-glômicos (flechas) (C) e aparente degranulação dos componentes citoplasmáticos das células principais (flechas) associada à proliferação de células sustentaculares (flechas vazias) (D). A) hematoxilina e eosina, 16x; B) tricrômico de azan-Heidenhain, 160x; C) hematoxilina e eosina, 160x; D) grimeBus, 320x

intraglômicos (intra *Zellballen*). Além do mais, uma aparente diminuição dos grânulos intracitoplasmáticos das células principais usualmente associada a uma acentuada proliferação de células sustentaculares pôde ser observada (fig. 1 e 2).

Todos os pacientes aqui referidos faleceram subitamente, seguindo um episódio de taquiarritmia ventricular desencadeando fibrilação ventricular. A taquicardia ventricular é uma importante causa potencial de morte súbita em pacientes com cardiomiopatia dilatada idiopática^{29,30}. Os vários fatores que promoveriam arritmia na cardiomiopatia não-ischêmica compreendem a hipertrofia ventricular, a hipocalemia e o fenômeno de reentrada³¹. Uns poucos estudos têm acentuado que a taquicardia ventricular é uma importante causa de morte súbita na cardiopatia chagásica^{1,2}, sendo propostos fenômenos de reentrada como o principal mecanismo de taquicardia ventricular nessa doença³². Considerando que a responsividade de baroquimiorreceptores pode influenciar a arritmogênese, a presença de lesões morfológicas nos paragânglios mediastinais aortopulmonares de pacientes chagásicos crônicos sugere que essas alterações possam atuar como fator de risco de morte súbita.

Referências

- Chiale PA, Halpern MS, Nau GJ et al - Malignant ventricular arrhythmias in chronic chagasic myocarditis. *PACE* 1982; 5: 162-72.
- Giniger AG, Retyk EO, Laiño RA, Sananes EG, LaPuente AR - Ventricular tachycardia in Chagas's disease. *Am J Cardiol* 1992; 70: 459-62.
- Rossi MA - Microvascular changes as a cause of chronic cardiomyopathy in Chagas's disease. *Am Heart J* 1990; 120: 233-6.
- Mengel JO, Rossi MA - Chronic chagasic myocarditis pathogenesis: dependence on autoimmune and microvascular factors. *Am Heart J* 1992; 124: 1052-7.
- Ribeiro dos Santos R, Rossi MA, Laus JL, Santana JS, Savino W, Mengel J - Anti-CD4 abrogates rejection and reestablishes long-term tolerance to syngeneic newborn hearts grafted in mice chronically infected with *Trypanosoma cruzi*. *J Exp Med* 1992; 175: 29-39.
- Rossi MA, Betestti RB - The challenge of chagasic cardiomyopathy: the pathologic roles of autonomic abnormalities, autoimmune mechanisms and microvascular changes, and therapeutic implications. *Cardiology* 1995; 86: 1-7.
- Köberle F - Chagas's disease and Chagas's syndrome: the pathology of American trypanosomiasis. *Adv Parasitol* 1968; 6: 63-116.
- Oliveira JSM - A natural model of intrinsic heart nervous system denervation: Chagas' cardiomyopathy. *Am Heart J* 1985; 110: 1092-8.
- Lopes ER, Tafuri WL - Involvement of the autonomic nervous system in Chagas' heart disease. *Rev Soc Bras Med Trop* 1983; 110: 1092-8.
- Rossi L, Storino R, Milei J, Matrurri L - Depleción neuronal en la enfermedad de Chagas: todo debería reverse. *Rev Arg Cardiol* 1994; 62: 239-46.
- Davila DF, Donis JH, Torres A et al - Apical left ventricular aneurysms and cardiac parasympathetic innervation in Chagas's heart disease. *Med Hypoth* 1994; 42: 53-6.
- Davila DF, Rossel RO, Donis JH - Cardiac parasympathetic abnormalities: Cause or consequence of Chagas's heart disease? *Parasitol Today* 1989; 5: 327-9.
- Rossi L, Matrurri L - Cardiomiopatia chagásica: aggiornamento istopatológico. *Suppl Med Italia* 1994; 10: 87-90.
- Amorim DS, Eckhardt G, Olsen J et al - Assessment of heart neurons in dilated (congestive) cardiomyopathy. *Br Heart J* 1982; 47: 11-8.
- Rossi L - The pathologic basis of cardiac arrhythmias. *Cardiol Clin* 1983; 1: 13-37.
- James TN - Primary and secondary cardioneuropathies and their functional significance. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2: 983-1002.
- Rossi L - Cardioneuropathy and extracardiac neural disease. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 66B-70B.
- Rossi L - Structures of the human baroreflex arc in health and disease: An anatomofunctional survey. *Eur J C P E* 1992; 2: 53-66.
- Rossi L - Histology of cardiac vagal innervation in man. In: Levy MN, Schwartz PJ, eds - *Vagal Control of the Heart*. Armonk, New York: Futura Publishing 1994; 3.
- James TN, Zipes DP, Finegan RE, Eisele JW, Carter JE - Cardiac ganglionitis associated with sudden unexpected death. *Ann Intern Med* 1979; 91: 727-30.
- Siegel RJ, Cabeen Jr WR, Roberts WC - Prolonged QT interval-ventricular tachycardia syndrome from massive rapid weight loss utilizing the liquid-protein-modified-fast diet: Sudden death with sinus node ganglionitis and neuritis. *Am Heart J* 1981; 102: 121-3.
- Junqueira Jr LF, Beraldo PSS, Chapadeiro E, Jesus PC - Cardiac autonomic dysfunction and neuroganglionitis in a rat model of chronic Chagas' disease. *Cardiovasc Res* 1992; 26: 324-9.
- Katona PG, Jih F - Respiratory sinus arrhythmia: Non invasive measure of parasympathetic cardiac control. *J Appl Physiol* 1975; 39: 801-5.
- Ewing DJ - Cardiovascular reflexes and autonomic neuropathy. *Clin Sci Med* 1978; 55: 321-7.
- Manning JW - Intracranial mechanisms of regulation. In: Randall WC, Ed - *Neural Regulation of the Heart*. New York: Oxford University Press 1977; 187.
- Sobel BE, Roberts R - Hypotension and syncope. In: Braumwald E, ed - *Heart Disease*. Philadelphia: WB Saunders 1989; 893.
- Levy MN - Parasympathetic control of the heart. In: Randall WC, ed - *Neural Regulation of the Heart*. New York: Oxford University Press 1977; 95.
- Spyer KM - Neural organization and control of the baroreceptor reflex. *Rev Physiol Biochem-Pharmacol* 1981; 88: 24-124.
- Poll DS, Marchlinski FE, Buxton AE, Josephson ME - Usefulness of programmed stimulation in idiopathic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1986; 58: 992-7.
- Milner PG, Di Marco JP, Lerman BB - Electrophysiological evaluation of sustained ventricular tachyarrhythmias in nonischemic dilated cardiomyopathy. *PACE* 1988; 11: 526-8.
- Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR, Saxon LA - Sudden death prevention in patients with advanced ventricular dysfunction. *Circulation* 1993; 88: 2953-61.
- Mendonza I, Camardo J, Moleiro F et al - Sustained ventricular tachycardia in chronic chagasic myocarditis: electrophysiologic and pharmacologic characteristics. *Am J Cardiol* 1986; 57: 423-7.