

Fig. 23 - Aspecto histológico da degeneração walleriana, vendo-se as estímulas claras, devido à transformação da mielina em gordura neu-tra. Mét. de Spielmeier. Fotomicrografia 250 X.



generação Walleriana das fibras periféricas e das fibras centrais, pois estas não possuindo essa bainha, não apresentam essa fase.

A degeneração Walleriana se verifica sempre que a fibra nervosa é interrompida na sua continuidade ou quando o corpo celular é destruído; devido aos resultados constantes, serviu para se determinar exatamente o trajeto e a distribuição de vias nervosas e de nervos. Entretanto, é independente da causa

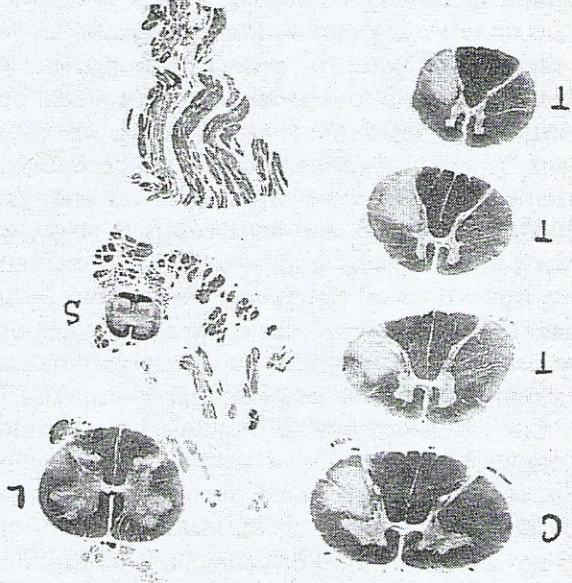


Fig. 24 - Cortes seriados de medula espinhal, mostrando a degeneração do feixe piramidal lateral, em consequência de amolecimento ao nível da capsula interna, substrato anatopatológico da clássica hemiplegia motora. Mét. de Weigert-Pal. C - região cervical. T - região torácica. L - região lombar. S - região sacra.

que deu lugar a essa interrupção, isto é, é específica patogenicamente, mas não etiológicamente. Finalmente, a presença de colesterol em quantidade variável de um caso a outro, é encontrada em diversos processos de desintegração celular, como acontece nos focos ou áreas de necrose como, por exemplo, nos estruturas da tireóide, no ateroma das artérias e também em tumores, dos quais se destaca o colesteatoma, que se desenvolve nas meninges cerebrais, onde a presença dos cristais dessa substância constitui a sua característica. Além disso, em certos casos deposita-se na camada subendotelial da aorta formando estrias longitudinais, constituindo a lipodose da íntima, traduzindo a incapacidade dessa túnica, que é S.R.E., em metabolizá-lo.

Degeneração glicogênica - O glicogênio constitui o único glicídeo ou hidrato de carbono revelável morfológicamente nos tecidos; para isso deve-se fixar o material em álcool absoluto e corar os cortes pelo carmin de Best. Assim tratado o material, o glicogênio apresenta-se sob a forma de finos grânulos corados em vermelho, disseminados pelo citoplasma das células. Conforme já vimos na 1ª parte desta obra, o glicogênio é a forma pela qual são armazenados os hidratos de carbono no fígado e nos músculos, constituindo a glicogeniogênese, o qual é transformado em glicose conforme a necessidade dos tecidos e isto consiste a glicogeniólise.

Normalmente o glicogênio pode ser evidenciado em certos tecidos, relacionado com a fase funcional do mesmo, como o endométrio na fase pré-menstrual e gravídica, no qual não só o epitélio de revestimento

como também o glandular apresentam-se vacuolizados e franjados nos cortes corados pelos métodos rotineiros, porque o glicogênio se dissolve no formol, mas sendo fixado em álcool absoluto e corado pelo carmin de Best verifica-se a grande riqueza não só no epitélio como também no estroma; essa riqueza é ainda maior no endométrio do útero grávido. Nos tecidos embrionários não só epiteliais como mesenquimal também se verifica grande quantidade de glicogênio, devido às intensas atividades metabólicas desses tecidos; o mesmo acontece em qualquer tecido em crescimento e multiplicação como as neoplasias, a inflamação, a reparação e a regeneração.

Em condições patológicas o acúmulo de glicogênio é verificado nas células dos túbulos renais e particularmente na alça de Henle nos casos de diabete melito, constituindo mesmo achado característico dessa doença; em certos casos é tão abundante que pode ser demonstrado até macroscopicamente aplicando-se o Líquido de Lugol (*) na superfície de corte do órgão a qual, então, assume coloração castanha que pode ser desfeita pela lavagem em água, ao contrário do que acontece com a substância amilóide, a qual não é solúvel na água. Os cortes corados pela hematoxilina-eosina de material fixado em formol mostram as células tumefeitas e vacuolizadas porque o glicogênio é dissolvido; se o material for fixado em álcool absoluto e os cortes tratados pelo carmin de Best, aparecerão com o citoplasma carregado de grânulos de cor vermelho-viva. Esse acúmulo é devido à reabsorção da glicose eliminada pela urina, a qual é polimerizada em glicogênio pelas células dos túbulos.

No coma diabético os mesmos métodos revelam o glicogênio nas células da neuroglia do córtex cerebral, nos espaços linfáticos perivasculares, na leptomeninge e, mais raramente, nas células nervosas; pelo contrário, neste caso, desaparece do fígado.

A doença de von Gierke, já descrita na 1ª parte desta obra (pág. 253), caracteriza-se pelo acúmulo do glicogênio nas células de vários órgãos que, em certos casos é o fígado (tipo I), em outros são os músculos e o miocárdio (tipo II) ou, então, o fígado e músculos concomitantemente (tipo III) e, por isso, também chamada **glicogenose** ou **tesaurismose glicogênica**; trata-se de doença hereditária, resultante da falta da enzima glicose-6-fosfatase, a qual normalmente despolimeriza o glicogênio transformando-o em glicose e, então, não existindo essa enzima não se dá a transformação e daí o acúmulo do glicogênio nas células daqueles órgãos. As células assim carregadas aumentam de volume e o método do carmin de Best mostra-as abarrotadas de glicogênio; por isso, os órgãos aumen-

tam de volume, particularmente o fígado, resultando hepatomegalia. Nesses casos o fígado retirado do cadáver apresenta grande resistência à autólise devido à falta das enzimas. Nos cortes fixados em formol e corados pela hematoxilina-eosina, as células hepáticas apresentam-se aumentadas de volume, com o citoplasma transparente devido à dissolução do glicogênio e com o núcleo central.

O **gargoilismo**, ou melhor, **gargulismo** (derivado de gárgula, que são as canaletas para escorrer água em cuja extremidade há uma figura grotesca, colocadas nas partes laterais dos telhados das igrejas góticas), também já descrito na 1ª parte desta obra, é uma alteração do metabolismo dos mucopolissacarídeos do tecido conjuntivo, os quais são combinações de glicídeos com proteínas, permanecendo aí acumulados resultando alterações ósseas que determinam deformidades grotescas do indivíduo; além disso, há ainda alteração do metabolismo dos glicolipídeos do sistema nervoso, dando em consequência deficiência mental, isto é, oligofrenia.

Pigmentos — Assim se denominam aquelas substâncias dotadas de cor própria que se fixam nos tecidos em forma de grânulos, alterando assim a cor dos órgãos. Essas substâncias podem ter origem do mundo exterior ou, então resultar da transformação de materiais normalmente existentes no organismo; por isso, os pigmentos são respectivamente classificados em dois grandes grupos: **exógenos** e **endógenos**.

Os pigmentos exógenos que podem ser verificados no nosso organismo têm origens variadas, de um caso a outro e, às vezes até no mesmo caso, constituindo o substrato anatomopatológico das **nosoonioses** (*nosos = doença + konios = poeira*) que, conforme o seu nome indica, são as doenças resultantes da penetração de poeiras estranhas nos tecidos do nosso organismo. Alguns são aplicados com fins terapêuticos, como por exemplo, o ácido pícrico, que cora a pele em amarelo; o mercuro-cromo em vermelho; a violeta de genciana em roxo; o nitrato de prata em negro e, assim por diante. É evidente que esses casos não constituem processos patológicos, mas apenas alteram a estética do indivíduo por alguns dias, ao cabo dos quais a pele volta ao seu aspecto normal.

Medicamentos introduzidos por via oral ou mesmo por injeções subcutâneas, intramusculares ou endovenosas, também podem determinar pigmentação; assim, um tratamento prolongado com prata coloidal, como o electargol, determina depósitos de um albuminato insolúvel sob a forma de finos grânulos na pele, parede intestinal, gânglios mesentéricos, baço, rins, etc. . . , constituindo a **argirose** (*argyros = prata*). As partes assim atingidas assumem coloração acinzentada, pigmentação essa muito resistente a todas as tentativas terapêuticas para eliminá-la; o albuminato

(*) Jean George Antoine Lugol, médico francês, 1786-1851. Este Líquido consiste na solução aquosa de iodo e iodeto de potássio.

de prata formado pela combinação com as proteínas dos tecidos fixa-se na substância fundamental do tecido conjuntivo da derma, na parede dos capilares dos glomérulos e no tecido intersticial dos rins, no tecido intersticial da mucosa intestinal, etc... Essa pigmentação não traz perturbações dignas de nota, mas a pele da face assume cor acinzentada que permanece durante toda a vida do indivíduo, o que lhe causará desgosto. Certos medicamentos modernos tomados por via oral, podem determinar coloração anormal da pele, quando o indivíduo se expõe ao sol, como acontece com a atebrina, que dá coloração amarela. A ingestão excessiva de caroteno, que é a provitamina A, determina coloração amarela da pele, particularmente localizada nas palmas das mãos e plantas dos pés e às vezes até generalizada, desaparecendo lentamente desde que o indivíduo suspenda a ingestão de alimentos que a contêm, como a cenoura. Nesses casos, o soro sanguíneo também apresenta a mesma cor.

Em outros casos o pigmento exógeno é a manifes-tação de uma doença profissional como se verifica na intoxicação crônica pelo chumbo, constituindo o saturnismo (*), que se pode verificar em trabalhosadores da indústria de artefatos de chumbo como canos, baterias elétricas, etc... O chumbo é, então, absorvido no tubo digestivo ou pode mesmo passar através da pele, circulando sob a forma de sal solúvel e quando este se põe em contacto com o gás sulfídrico, como aquele que se forma pela decomposição dos alimentos ao redor dos dentes cariados, forma-se sulfureto de chumbo, o qual se deposita nas gengivas e até nas bochechas e nos lábios comunicando-lhes a característica cor azul, constituindo importante sinal para o diagnóstico do mal. O exame histológico desse tecido revela que esse depósito se realiza ao nível dos endotélios dos capilares da região.

Não se deve confundir esse aspecto patológico com aquele que se verifica no cadáver após algumas horas de morte, quando aparecem na pele do abdome manchas de cor verde mais ou menos intensa, devido à combinação do gás sulfídrico, formado nos intestinos pela ação dos germes saprofitas, com o ferro resultante da decomposição da hemoglobina do sangue estagnado nos capilares da pele e músculos do abdome; à medida que avança o tempo de morte, essas manchas também aumentam em extensão chegando um momento que todo o corpo está de cor verde. Essas manchas verdes constituem um dos sinais da morte, não tendo relação alguma com o saturnismo.

Os trabalhadores de minas de manganes, também podem apresentar pigmentação escura das bochechas, úvula e a úvula e o palato mole apresenta-se de cor cinza e a úvula e o palato mole mostram finas linhas de pigmentação castanha em fileiras.

(*) Para o conhecimento da razão deste nome, veja-se nota da pág. 29, da 1ª parte desta obra.

Forma interessante de pigmentação exógena é representada pela tatuagem (*), que consiste em uma coloração anormal da pele, em consequência da introdução ou penetração de substâncias coradas e insolúveis que aí permanecem; por isso, a tatuagem pode ser acidental ou proposital. No primeiro caso ela é devido a ferimentos por explosão de pólvora ou por projétil de arma de fogo; neste caso, apresenta-se como um halo negro que circunda o orifício de entrada da bala, sendo mais ou menos extenso e mais ou menos nítido conforme o tipo de arma, da mistura do explosivo e da distância em que foi dado o tiro. Essa tatuagem resulta da penetração na pele de grânulos de pólvora não queimada e dos resíduos da combustão da mesma, constituindo um sinal de importância do ponto de vista médico-legal. Acidental também a tatuagem que se encontra nos operários de certas profissões, pela penetração de poeiras metálicas ou de outras naturezas na pele, provenientes dos instrumentos ou do material de trabalho.

A tatuagem proposital pode ser realizada com várias finalidades; em cirurgia plástica para corar artificialmente os tecidos com fins estéticos, para corrigir deformidade que se torna muito visível pela alteração da coloração cutânea; o mesmo se verifica em oftalmologia para corrigir defeitos da córnea. Na França, um médico propôs tatuar os soldados nos pontos em que ele devia comprimir a artéria no caso de ferimento.

A mais interessante é a tatuagem ornamental que consiste na execução de desenhos, palavras e letras simbólicas na pele de regiões variáveis do corpo, em geral no antebraço ou no tórax (Fig. 25), pela introdução de partículas insolúveis, na maioria das vezes constituídas pelo pó de carvão ou tinta da China, ou cinábrio (sulfureto de mercúrio, que é de cor vermelha). O exame histológico da pele mostra a substância corante fixada nos interstícios do tecido conjuntivo da derma, em parte fagocitada pelas células histiocitárias que, não podendo metabolizá-la, mantêm-se no local; a epidermis nada mostra de anormal (Fig. 26).

A tatuagem ornamental é costume conhecido desde as mais remotas origens da humanidade sendo encontrada nos povos mais diversos das 5 partes do mundo, constituindo em certos casos uma demonstração artística, conforme mostra a fig. 27. Além disso, não apresenta sempre o mesmo significado, pois foi usada como meio de identificação para marcar os escravos em cujo corpo tatuava-se o nome do dono ou para marcar os criminosos; a religião, sendo por isso muito comum entre os pagãos e indíg-

(*) Palavra derivada do vocabulário *tatu* usado pelos indígenas das ilhas de Taiti e Tonga, para indicar os sinais que lhes enfeitam o corpo. Segundo outros, porém, a palavra se origina do deus Tiki, das ilhas da Polinésia, a quem se atribui a instituição deste costume de enfeitar a pele por esse processo.

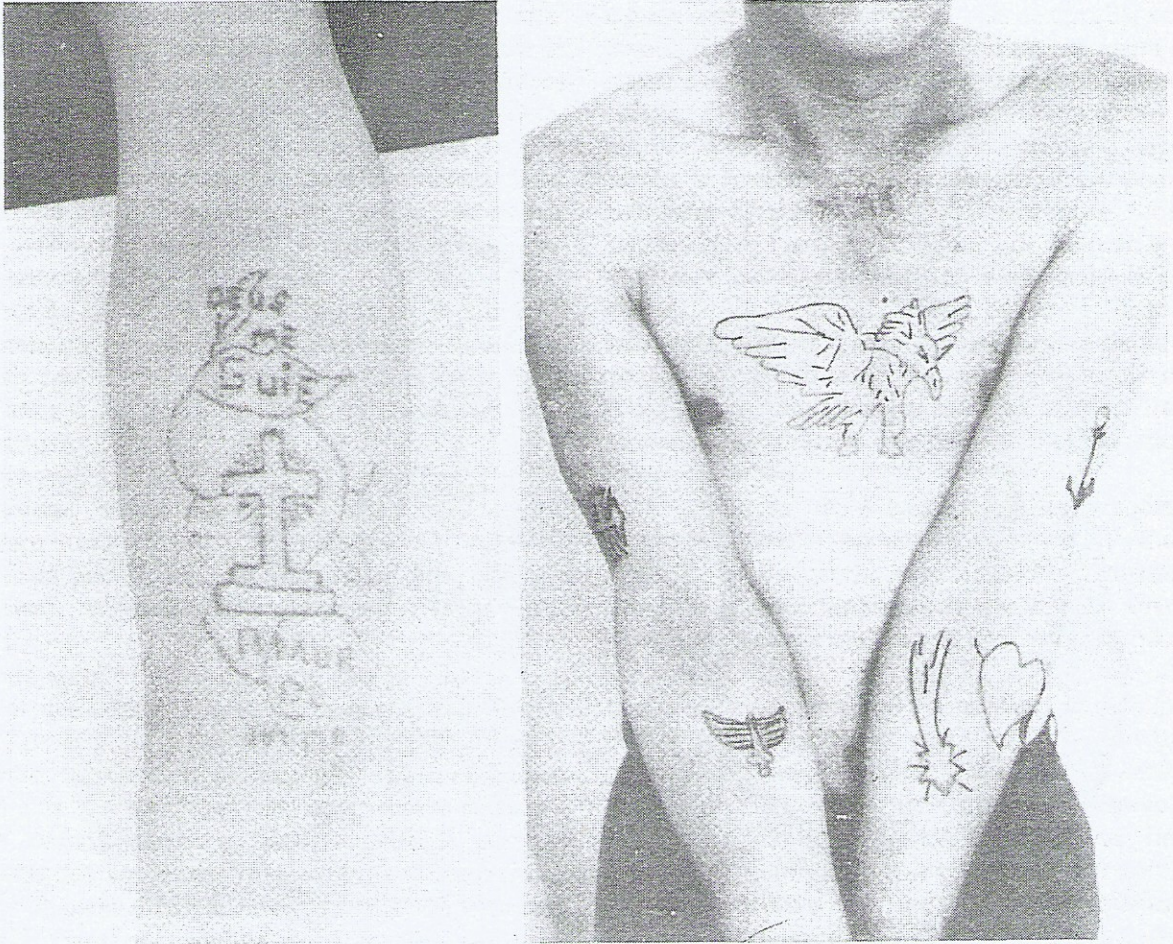


Fig. 25 — Exemplos de tatuagem proposital ornamental. (Casos do Dr. Aymar Sperli, do Serviço de Cirurgia Plástica da Santa Casa de Misericórdia de S. Paulo, Chefe: Dr. Wladimir do Amaral, Reprodução gentilmente permitida).

nas, de tal modo que as leis de Moisés proibiam essa prática; a imitação, como se verifica em aglomerados de indivíduos que durante muito tempo levam vida em comum, como marinheiros, soldados, prisioneiros,

etc. . . ; a vaidade; o espírito de seita, o que explica a presença de tatuagens nos membros de certas associações, como por exemplo, a camorra; o sentimento amoroso quer normal, quer patológico; a mnemo-

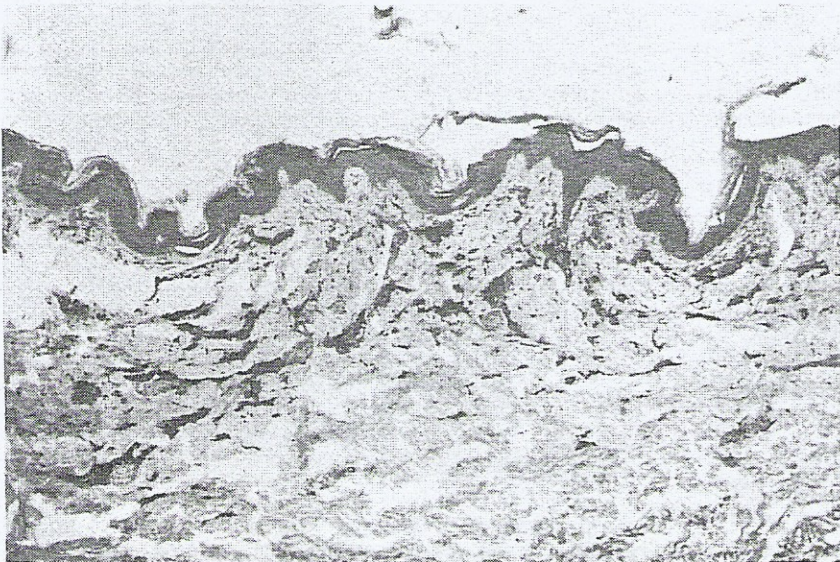
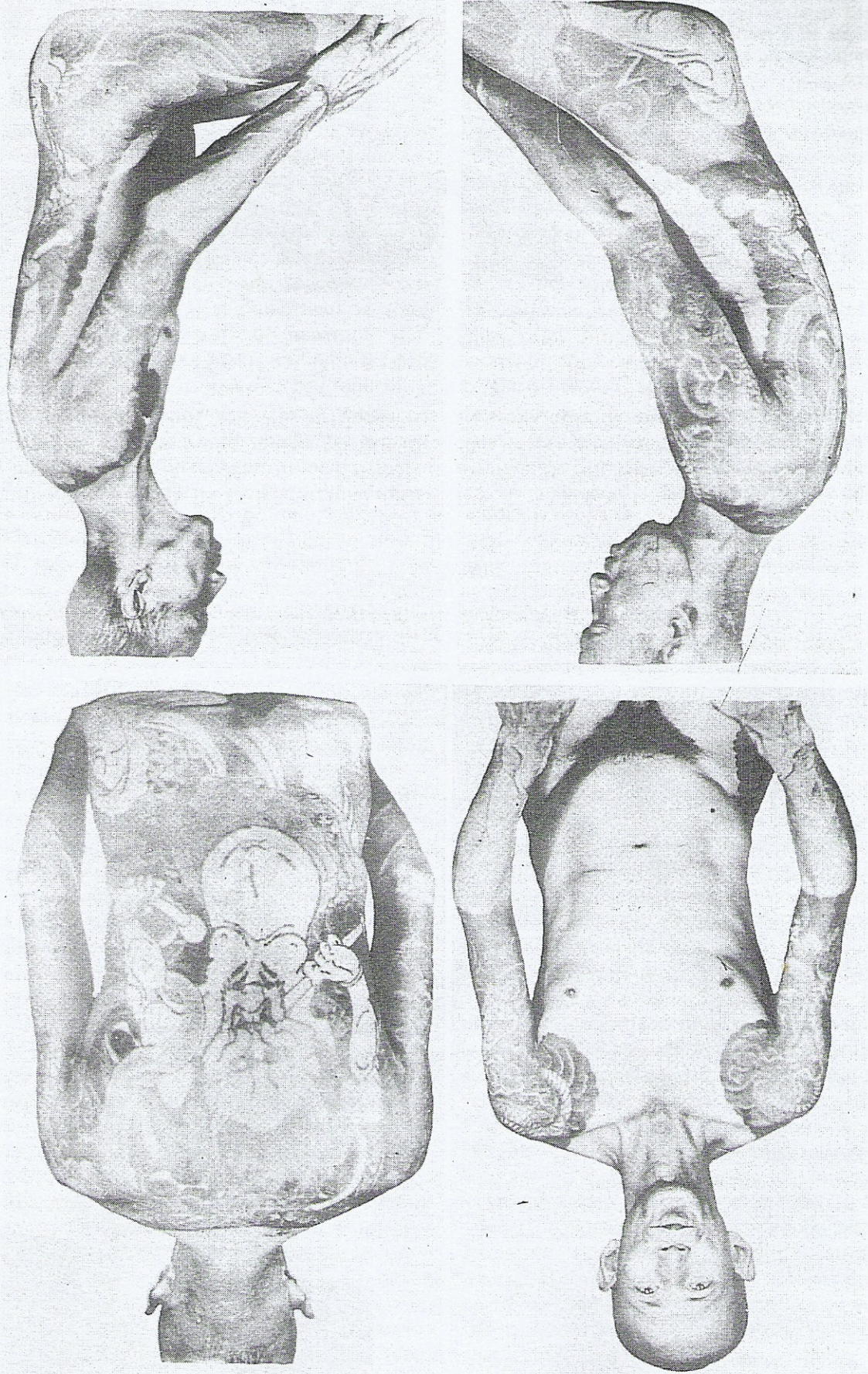


Fig. 26 — Aspecto histológico da tatuagem: a epiderme é normal e na derma as células histiocitárias estão borradas pelo acúmulo do pigmento negro constituído pela tinta da China, nela introduzido. Col.: hematoxilina-eosina. Aumento: 60X.

Fig. 27 — Tatuagem proposital ornamental, rara. (Caso do Hospital Juqueri, Franco da Rocha, Est. de São Paulo).



técnica, isto é, a necessidade de fixar de modo indelevel a lembrança de acontecimentos, etc. . . Entre os árabes atribua-se à tatuagem propriedades profiláticas e curativas de certas moléstias e daí o uso tão generalizado dessa prática nesse povo; em certas regiões havia a superstição de que a tatuagem endurecia de tal modo a pele que a tornava invulnerável às flechas e às espadas sendo, por isso, realizada com o fim de proteção nos guerreiros.

Quanto às conseqüências da tatuagem, a não ser a persistência do desenho por toda a vida do indivíduo, nada mais há digno de assinalar. Em casos raros, após muitos anos a tatuagem se apaga ou chega mesmo a desaparecer.

As **pneumoconioses**, ou mais corretamente **pneumonoconioses** (*pneumon* = pulmão + *kónis* = poeira), constituem uma forma de pigmentação exógena determinada pela inalação de poeira de determinadas substâncias, as quais permanecem fixadas nos pulmões.

A mais comum é a poeira de carvão mineral que polui o ar das cidades industriais, sendo inspirado diariamente pelos seus habitantes; as partículas de carvão alcançando os alvéolos pulmonares são apreendidas pelas células histiocitárias que fazem parte da estrutura da parede alveolar, transportando-as para as adventícias dos vasos sanguíneos onde se localizam os linfáticos e, além disso, para os espaços subpleurais e daqui vão para os gânglios do hilo. Na autópsia, então, verificamos através da transparência da pleura, estrias negras formando um desenho alveolar mais ou

menos intenso, conforme o caso (Fig. 28); cortado o órgão, notam-se áreas irregulares de cor negra disseminadas por toda a superfície, também de extensões variáveis. Os gânglios do hilo pulmonar estão aumentados e a sua cor varia do cinzento até o negro, conforme a intensidade do acúmulo dessa poeira; este processo recebe o nome de **antracose** (*anthrax* = carvão). Nos cortes histológicos de pulmão e gânglios linfáticos do hilo pulmonar a antracose é bem evidente devido à sua cor negra, sendo verificada no interior das células histiocitárias livres e da adventícia dos vasos sanguíneos (Fig. 29); em certos casos de processos que substituem totalmente a estrutura pulmonar, é a antracose que permite o diagnóstico histológico do órgão.

A antracose não é encontrada em crianças, começando a aparecer acima da idade de 10 anos; além disso, o pó de carvão vegetal não a determina, mas somente o carvão mineral devido ao teor em óleo mineral que o faz fixar nas células, as quais não podem metabolizá-lo.

A antracose comumente instalada nos pulmões não determina sintomas e, portanto, não constitui propriamente doença, sendo encontrada nas autópsias de adulto geralmente; como a poeira de carvão irrita a mucosa dos brônquios, pode determinar bronquite crônica nos indivíduos constitucionalmente predispostos ao catarro das mucosas, como aqueles que, na infância, apresentaram a diátese exsudativa. As células histiocitárias, carregadas de poeira de carvão, caem no lume alveolar e são eliminadas com o catarro; por isso, o escarro desses indivíduos é em geral pontilhado de negro. Em certas profissões em que a quantidade de pó de carvão inalada é muito grande, como os limpadores de chaminés, foguistas de estradas de ferro ou de certas indústrias e mineiros de carvão, a bronquite crônica com expectoração de cor escura é a regra. Em autópsias de tais casos, os pulmões apresentam-se praticamente de cor negra devido à sobrecarga de pó de carvão; esse processo assim intenso agrava consideravelmente as alterações constitucionais dos pulmões, de modo que, se o indivíduo tiver bronquiectasias dá-se a necrose da parede resultando cavidades de paredes anfractuadas, contendo catarro espesso, circundadas por tecido pulmonar endurecido, constituindo a **tísica atra** (*phthisis* = gastar, consumir; *ater* = negro).

Diversas outras pneumonoconioses podem ser verificadas na prática médica, muito mais importantes do que a simples antracose, porque constituem verdadeiras doenças, de natureza profissional, destacando-se a **silicose**, que pode ser encontrada em trabalhadores de minas de quartzo, ou de carvão mineral, ou de ferro, como se verifica no Estado de Minas Gerais, ou de pedreiras e até em operários que trabalham em cerâmica e com esmeril, conforme já foi comprovado pelo autor desta obra. Os cristais de sílica assim inalados



Fig. 28 — Pulmão de adulto, vendo-se o desenho em negro formado pela antracose nos linfáticos da pleura.

Fig. 29 — Aspecto histológico da antracose do pulmão, mostrando a poeira de carvão acumulada na adventícia dos vasos sanguíneos. Col.: Hematoxilina-eosina. Aumento: 80X.



que a substância tóxica é o ácido silícico, de modo que a patogenicidade de qualquer poeira depende do teor em ácido silícico em solução. Assim, o quartzo e o sílex que se dissolvem na taxa de 10 mg por 100 ml de plasma sanguíneo são os mais patogênicos, enquanto que a mica, muito menos solúvel é menos patogênica. Entretanto, há exceções a esta regra, pois certas poeiras com baixa solubilidade são altamente patogênicas, enquanto que a olivina, que é um silicato de magnésio mais solúvel não determina lesões pulmonares, nem mesmo experimentalmente. Além disso, tem importância o tamanho das partículas, tendo sido verificado que as mais patogênicas são aquelas cujo tamanho varia de 1 a 5 microns; aquelas menores do que 1 micron formam soluções coloidais totalmente absorvíveis, determinando fenômenos tóxicos, mas não a fibrose pulmonar.

Essas verificações, bem como os fatos observados entre os trabalhadores de minas e outros ofícios, mostram que nestes casos, como em qualquer outra doença, o fator fundamental é o endógeno, isto é, a predisposição do indivíduo; por isso, não são todos os operários desses ofícios que terão a silicose, mas apenas alguns. Além disso, a silicose é favorecida por alterações constitucionais dos pulmões, como o enfisema, bronquite, asma, etc. . . Como a predisposição faz parte do genótipo, ela pode incidir em caráter homozigoto ou heterozigoto; no primeiro caso, o indivíduo pode ficar doente em pouco tempo e até mesmo sem trabalhar nas minas, bastando viver na região ou, às vezes, por ter trabalhado com esmeril, mesmo pouco tempo, como amador. Em geral, porém, a silicose se manifesta no prazo de 3 anos mais ou menos de trabalho no ar poluído por essas partículas. Na poeira de carvão que se desprende das chaminés das indústrias sempre há pequena quantidade de sílica e nesses indivíduos predispostos que vivem em cidades industriais verifica-se, então, a *antraco-silicose*, isto é, nódulos de silicose com antra-

estimulam a proliferação das células histiocitárias da parede alveolar (Fig. 30), as quais vão-se diferenciando em fibroblastos com produção de fibras colágenas, de modo que após algum tempo forma-se um nódulo fibroso fendilhado (Fig. 31), cujas fendas contêm cristais de sílica que podem ser vistos mesmo nos cortes histológicos comuns, desde que os meios ópticos não tenham o mesmo índice de refração dos cristais, sendo conveniente usar-se nos cortes histológicos o óleo de cedro ao invés do bálsamo do Canadá, pois este último tem o mesmo índice de refração dos cristais de sílica; a luz polarizada, porém, é o melhor método para se evidenciar esses cristais, principalmente quando se trata de exame de escarro. Os nódulos fibrosos fendilhados verificados pelo exame histológico são característicos da silicose e, em virtude da sintomatologia que o indivíduo apresenta, na qual sobressai a tosse seca e rebelde, procede-se à radiografia do tórax, a qual revela esses nódulos, às vezes de difícil diagnóstico diferencial com a tuberculose. A extensão do processo é muito variável de um caso a outro, podendo verificar-se apenas alguns nódulos até o comprometimento de um lobo ou mesmo de quase todo o pulmão de ambos os lados; nestes últimos casos, o lobo ou o pulmão apresentam-se de consistência dura, com a pleura espessada e, ao ser cortada, a face determina ruído semelhante ao roçar em grãos de areia. É evidente que nestes casos há repercussão não só sobre a função respiratória como também sobre o coração, resultando hipertrofia do ventrículo direito que, por isso, é chamado *cor pulmonale*. A patogenia da silicose a princípio foi considerada como resultante da ação irritante dos cristais sobre a parede dos alvéolos pulmonares; trabalhos de Kettle (1) evidenciaram, porém, a base química, admitindo

1 Kettle, E. H. — The Action of Harmful. Transactions of the Institutions of Mining and Metallurgy, vol. XLIII, 1933-1934.

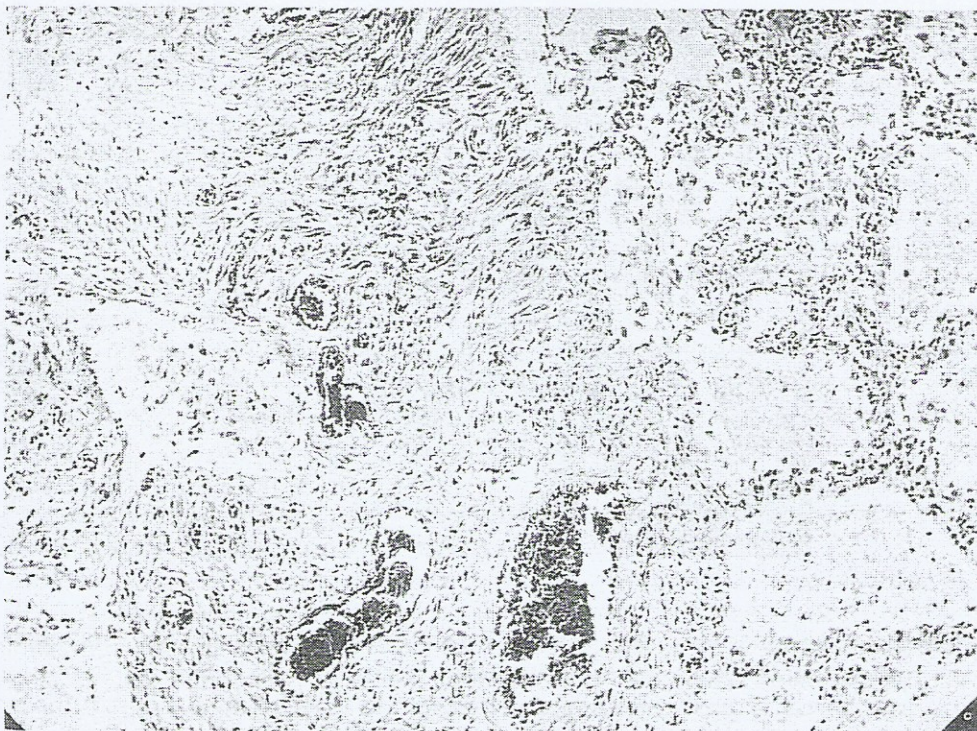


Fig. 30 — Fotomicrografia do pulmão na fase inicial da silicose, vendo-se a reação histiocitária da parede alveolar e sua diferenciação em fibroblastos. Col.: hematoxilina-eosina. Aumento: 120X.

cose (Fig. 32); nestes casos já não se trata de doença profissional, a menos que o indivíduo seja fogueiro ou trabalhe em mina de carvão.

A sílica normalmente faz parte do S.R.E., mas em traços indosáveis, constituindo um estimulante desse sistema; por isso, a penetração de partículas dessa substância estimula esse tecido a proliferar se, constitucionalmente, forem deficientes os mecanismos defensivos do organismo contra esse acúmulo, ou melhor, que trabalham na sua eliminação.

Os trabalhos experimentais sobre o assunto mostraram que a sílica pode ser tornada inócua se for envolvida por ferro ou alumínio em pó; se aos animais de experiência inalam-se doses de sílica alternadas com doses de pó de alumínio, não se produzem lesões pulmonares, mas se forem inalados juntamente não se verifica essa proteção, porque o alumínio é absorvido com maior rapidez deixando livre a sílica. Por isso, a inalação de alumínio em pó tem sido usada para o tratamento da silicose no homem, com melhores subjetivas, mas ainda não há resultados conclusivos.

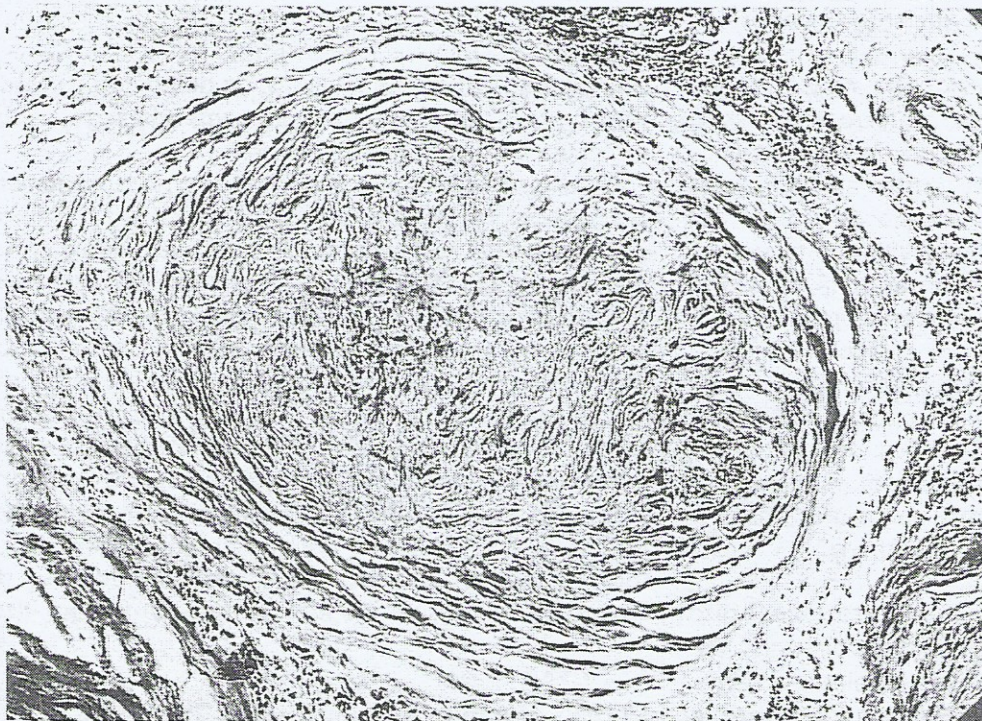


Fig. 31 — Silicose pulmonar: fotomicrografia mostrando o nódulo fibroso com as fendas transparentes correspondentes aos cristais de sílica, que caracteriza a fase final do processo. Col.: hematoxilina-eosina. Aumento: 120X.



Fig. 32 — Aspecto histológico da antracose pulmonar, vendo-se os nódulos silíceos intercalados a acúmulo de carvão. Col.: hematoxilina-eosina. Aumento: 50X.

Em geral, uma vez iniciada a silicose pulmonar ela segue curso progressivo mais ou menos lentamente, mesmo que o indivíduo tenha abandonado a profissão, levando-o à insuficiência respiratória; em certos casos, porém, estaciona.

A sílica constitui ainda a substância fundamental

de todas as outras pneumoconioses, tais como: a **aluminose**, determinada pela inalação de silicato de alumínio, que também dá lugar à formação de nódulos fibrosos, mas não tão densos como na silicose; a **micose**, determinada pela poeira de asbestos, que é o nome dado ao amianto, muito usado na indústria; a **bissinose** (*bysoss = algodão*), devido à inalação de poeira de algodão nos trabalhadores da indústria têxtil; a **callicose** (*challix = areia*) que consiste no depósito de poeira de pedra nos pulmões; a **ptilose** (*ptilos = pluma*), resultante da inalação de poeira de penas de avestruz; a **tabacose**, que é o depósito da poeira de tabaco; a **siderose** (*sidero = ferro*), devido ao depósito de poeira de minério de ferro; a **bagacose**, em consequência do acúmulo de partículas de bagaço de cana-de-açúcar e a **schistose** (*schist = ardósia*), nos operários que trabalham em pedreira de ardósia. Há ainda outras pneumoconioses devidas ao talco, que é um silicato de magnésio hidratado; lá de vidro, muito usada nas construções modernas para isolar o calor e a grafita, constituído por carvão cristalizado contendo mica e outros minerais, usado na fabricação do lápis. Todas essas substâncias podem determinar pneumoconioses devido à sílica que contém.

Pigmentos endógenos — Constituem os pigmentos formados no próprio organismo, sendo de 3 naturezas: hematogênicos, melânicos e lipídicos.

Pigmentos hematogênicos — Conforme já foi dito na primeira parte desta obra, a hemoglobina dos glóbulos vermelhos é constituída pela globina e o heme; este tem como substrato a porfirina, cuja estrutura

Em condições patológicas, porém, os fatos se apresentam de modo diferente, embora obedecendo ao mesmo mecanismo geral, pois da desintegração da hemoglobina resultam 3 pigmentos do núcleo férreo: a **hemossiderina**, a **hemomelânica** e a **hemofuscina**, enquanto que a **coleglobina**, destituída da proteína do ferro, dá lugar à **hematoidina**, **hematoporfirina** e **bilirrubina**. Em outras palavras, da hemoglobina resultam 2 grupos de pigmentos: um contendo ferro na sua molécula e outro sem esse elemento.

A hemossiderina é o mais importante dos pigmentos hemoglobiínicos, apresentando-se em forma de grânulos, cuja cor varia desde o amarelo até o castanho-escuro; como existem outros pigmentos que apresentam caracteres morfológicos idênticos, em histopatologia usa-se a **reação de Peris** (*) para o diagnóstico diferencial nos cortes histológicos; essa reação consiste em colocar os preparados em uma solução concentrada de ferro-cianeto de potássio e em seguida passá-los em ácido clorídrico diluído, obtendo-se, então, a coloração azul intensa das granulações do pigmento. Devido a esse resultado, esse método é também denominado **reação do azul da Prússia** ou do azul de **Berlim**. A hemossiderina está sempre contida no inte-

(*) Max Peris, patologista alemão, 1843-1881.

rior das células histiocitárias em todas as áreas onde se processou hemorragia ou qualquer extravasamento de glóbulos vermelhos do sangue; da desintegração destes, as células histiocitárias captam o núcleo férrico, reunindo-o a um hidrato de carbono e proteína resultando, então, o pigmento. Conforme se vê, trata-se de um processo idêntico àquele que se passa normalmente no S.R.E. do baço. Em virtude do acúmulo das células histiocitárias carregadas de hemossiderina, a área ou a parte do órgão ou mesmo o órgão todo apresenta-se, ao exame macroscópico, de cor castanha mais ou menos intensa, conforme a quantidade do pigmento, como se verifica no tumor gigantocelular, por exemplo, que será descrito no capítulo das inflamações específicas (pág. 403).

Os focos hemorrágicos datando de vários dias apresentam a cor castanha, principalmente na zona limítrofe com os tecidos normais, devido ao acúmulo dos histiocitos carregados de hemossiderina (Fig. 33); essas células podem desintegrar-se também e, então, o pigmento é libertado no tecido. As células fixas do tecido conjuntivo e epitelial das vizinhanças do foco hemorrágico também podem apresentar-se com o pigmento, por terem sofrido a anoxemia e, portanto, entram em degeneração, de modo que recebem passivamente o pigmento difundido no meio; geralmente nesses focos a hemossiderina persiste durante muito tempo, mesmo após a reabsorção completa do sangue extravasado e formação da cicatriz, fato importante por constituir o testemunho do extravasamento sangüíneo aí acontecido anteriormente.

Nos casos de insuficiência cardíaca crônica os pulmões apresentam cor castanha mais ou menos escura, principalmente nos seus lobos inferiores, devido à quantidade mais ou menos grande de células histiocitárias carregadas de hemossiderina. Nesses casos, devido à congestão passiva dos capilares dos alvéolos pulmonares, os glóbulos vermelhos extravasados na parede alveolar ou mesmo no lume desintegram-se e

os seus detritos são fagocitados pelas células histiocitárias em cujo citoplasma opera-se a transformação da hemoglobina resultando a hemossiderina. Como essa congestão passiva dos pulmões é encontrada particularmente em casos de alterações das válvulas do coração, esses histiocitos carregados de hemossiderina são chamados *células de vício cardíaco*, demonstráveis nos cortes histológicos dos pulmões nesses casos (Fig. 34). Em vida, essas células estão presentes no escarro e, às vezes, são tão abundantes, que esse expectorado apresenta cor castanha mais ou menos escura.

O depósito de grande quantidade de hemossiderina em um órgão constitui a *hemossiderose*, caracterizada pela cor de tijolo ou de ferrugem que ele, então, apresenta ao exame a olho nu e histologicamente as células histiocitárias carregadas de pigmento hemossiderótico.

A hemossiderose é encontrada particularmente no fígado e baço nas anemias constitucionais, como a megalobástica, talassanemia, anemia falciforme, anemia hemolítica familiar, etc. . . , em que as células do S.R.E. são incapazes ou têm deficiência de metabolizar o ferro o qual, por isso, fica nelas retido. Fora desses casos, a hemossiderose pode verificar-se em consequência de repetidas transfusões de sangue, em virtude da grande desintegração dos glóbulos vermelhos transfusionados ou então no impaludismo, também em consequência da desintegração de hemácias.

Além disso, a hemossiderose é um achado normal nos cortes histológicos de órgãos de recém-nascido e de crianças até o 6º mês de vida extra-uterina mais ou menos.

A hemossiderose generalizada constitui a base anatomopatológica da *hemocromatose* que, conforme já vimos na 1ª parte desta obra, é uma doença hereditária, transmitindo-se em caráter recessivo, provavelmente ligada ao sexo porque compromete predominantemente os homens.

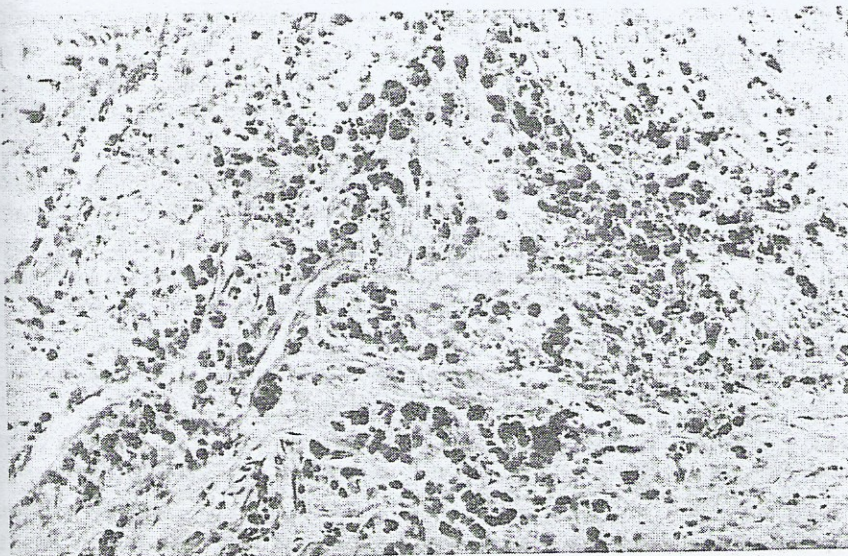
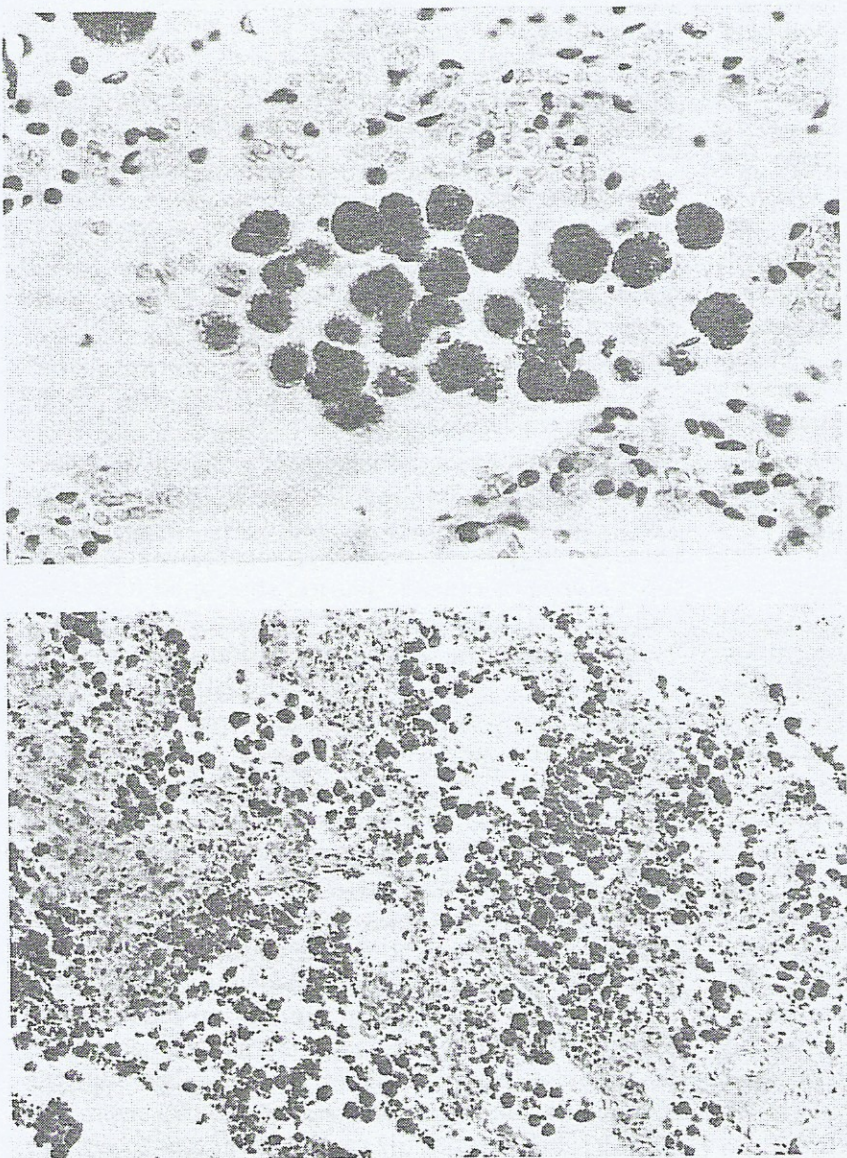


Fig. 33 — Aspecto histológico de um foco de hemorragia datando de algum tempo, mostrando as células histiocitárias carregadas de hemossiderina. Col.: hematoxilina-eosina. Aumento: 120X.

Fig. 34 — Corte de pulmão mostrando as células de vício cardíaco (insuficiência cardíaca crônica). Col.: hematoxilina-eosina. Aumento: 120X em cima; 450X em baixo.



Caracteriza-se pelo acúmulo nos tecidos de pigmento hemossiderótico, que dá a reação do ferro, juntamente com a hemofuscina, que não dá essa reação, embora seja também derivada do núcleo férrico da hemoglobina e contenha esse elemento demonstrável pela análise química.

A anatomia patológica mostra os órgãos assim comprometidos de cor castanha mais ou menos intensa, particularmente o fígado e o pâncreas, mas também outros órgãos poderão estar assim alterados, como as supra-renais, músculo cardíaco, tubo digestivo, etc... O fígado, além disso, é nodular, com os caracteres da cirrose; a pele é também de cor escura e como frequentemente há diabetes melito, a doença é clinicamente conhecida pelo nome de diabetes bronzeo. Histologicamente, verifica-se que a pigmentação compromete as células parenquimatosas do fígado (Fig. 35); do pâncreas não só os ácinos glandulares, como também as ilhotas de Langerhans (Fig. 36); da zona glomerular da supra-renal (Fig. 37); das células da mucosa do tubo digestivo, etc. O estudo histológico do fígado mostra, além disso, o mesmo quadro da cirrose, a qual também se verifica no pâncreas (Fig. 38). Na pele, além da hemossiderina e hemofuscina depositadas no tecido conjuntivo da derma, há ainda aumento da melanina na camada basal da epiderme. A patogenia da doença consiste evidentemente na alteração do metabolismo intermediário do ferro pelas células parenquimatosas, provavelmente devido à falta de sistemas enzimicos. A cirrose hepática está demonstrando a ação da pleiotropia, pois conforme já foi dito na primeira parte desta obra, essa doença constitui uma anomalia genética do mesênquima e o acúmulo do pigmento, bem como o diabetes melito são manifestações pleiotrópicas. Nos tratados de Patologia, a cirrose destes casos é interpretada como sendo devido ao acúmulo do pigmento no parênquima hepático, o que não é admissível, pois nas hemossideroses desse órgão, mesmo intensas, mas de outras naturezas não se verifica esse processo e nem mesmo fibrose; do

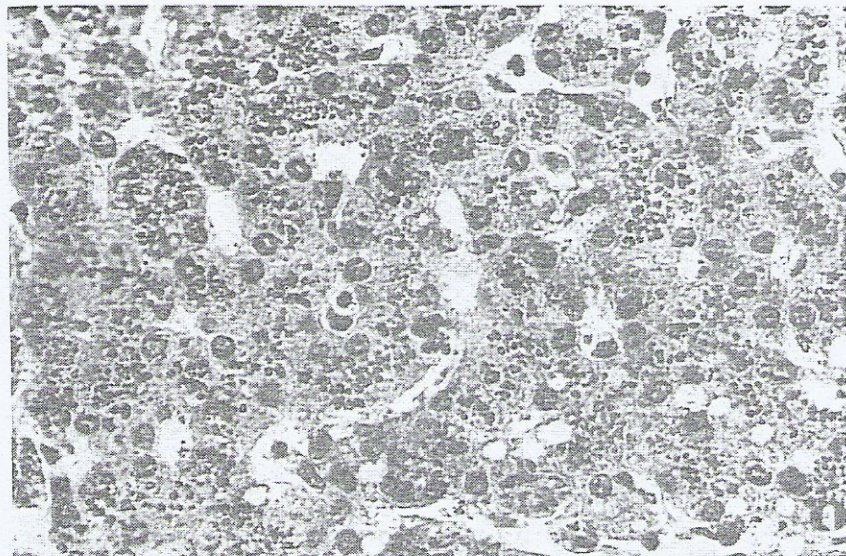


Fig. 35 — Hemocromatose: aspecto histológico das células hepáticas contendo os grânulos de hemossiderina e hemofuscina disseminados no citoplasma. Col.: hematoxilina-eosina. Aumento: 350X.

mesmo modo, o diabetes melito é explicado pelo mesmo processo no pâncreas o que também não pode ser aceito, porque há casos desta doença em que apesar do grande acúmulo do pigmento no pâncreas, não há diabetes.

Finalmente, todas as tentativas para reproduzir a doença experimentalmente fracassaram. Devido à insuficiência do metabolismo desses indivíduos freqüentemente eles são alcoolistas; o alcoolismo é considerado como causa predisponente da doença, o que evidentemente não é verdade porque a doença é muito rara em relação com o número de alcoolistas. O alcoolismo nestes casos é apenas a conseqüência do insuficiente aproveitamento da alimentação que, além disso, freqüentemente é precária, constituindo um supletivo para as calorias que o indivíduo necessita, mas não pode obtê-las dos alimentos.

A hemomelanina é o pigmento formado pelos parasitas agentes do impaludismo, que são três Protozoários do gênero *Plasmodium*; estes fixam-se nos gló-

bulos vermelhos do sangue metabolizando a hemoglobina que é transformada em um pigmento negro que, por isso, é comumente denominado pigmento malárico. Uma das formas evolutivas do parasita no sangue do hospedeiro é a rosácea, constituída pelos merozoítos dispostos em torno de um núcleo de pigmento; em dado momento essa rosácea se rompe, espalhando no sangue não só os merozoítos, como também o pigmento, que é retido pelas células retículo-endoteliais do baço e do fígado (Fig. 39) e, por isso, esses órgãos apresentam cor castanha mais ou menos escura, que caracteriza a moléstia anatomopatologicamente. Esse pigmento era considerado como melanina, mas os estudos histoquímicos mostraram a sua origem da hemoglobina; entretanto, esse pigmento não dá a reação de Perls, mas pode-se obtê-la tratando-se previamente os cortes com sulfureto de amônio e, em seguida, realizando-se a reação, ou então, efetuando-se a reação com a solução alcoólica de ácido clorídrico. O pigmento malárico é descorado pela água oxige-

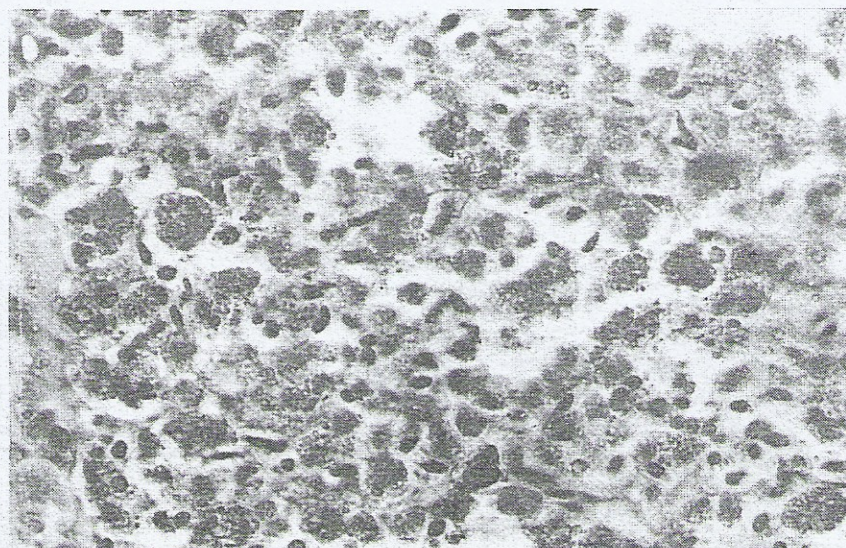
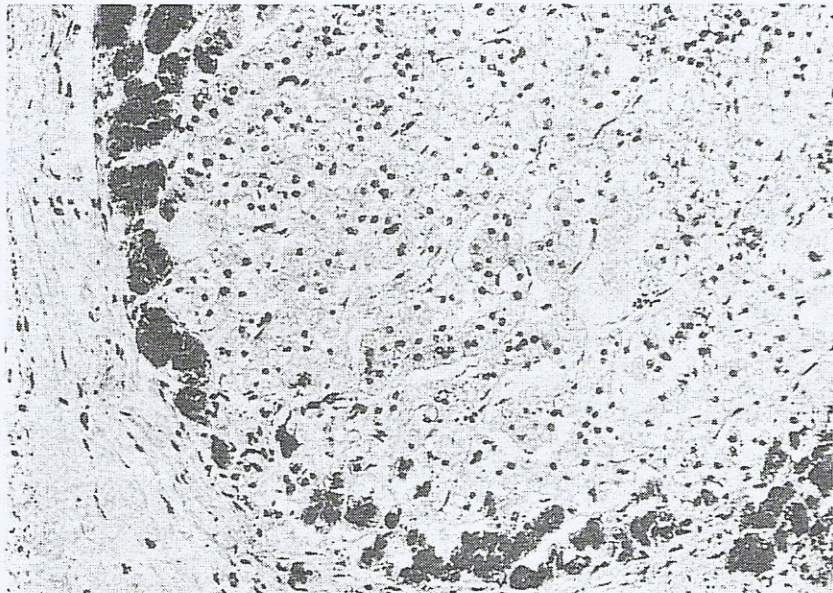


Fig. 36 — Hemocromatose: aspecto histológico do pâncreas vendo-se os ácinos desintegrados e as células carregadas de pigmento. Col.: hematoxilina-eosina. Aumento: 180X.

Fig. 37 — Hemocromatose: aspecto microscópico da supra-renal, vendo-se as células da cápsula glomerular abarrotadas de pigmento. Col.: hematoxilina-eosina. Aumento: 120X.



caracteres que permitam o diagnóstico dessa parasitose.

Pigmentos biliares — Derivam-se da coagulobina destituída da proteína e do ferro. Conforme já foi mostrado na 1ª parte desta obra, esses pigmentos, representados pela bilirrubina e biliverdina são formados no baço e levados ao fígado pelo sangue da veia porta; nesse órgão são reunidos a outros compostos e enviados à vesícula biliar onde se constitui a bile, que é depois eliminada no duodeno, a fim de atuar na digestão das gorduras. Normalmente esses pigmentos só são reveláveis nas vias biliares extra-hepáticas; nos cortes histológicos do fígado e do baço, bem como de qualquer outro órgão não se evidenciavam esses pigmentos. Essas condições se modificam quando a produção desses pigmentos está aumentada ou, então, se a sua eliminação estiver perturbada; nesses casos os pigmentos

nada e é dissolvido pelo amoníaco. Como geralmente o formol usado na fixação dos tecidos determina a formação de um pigmento negro, que se dissimula pelo corte, para se evitar esse artefato costuma-se passar os preparados em água amoniacal, a qual faz desaparecer também o pigmento malárico; por isso, é preferível tratar os cortes com solução saturada de carbonato de lítio que impede a formação do pigmento de formol, mas não dissolve o pigmento malárico.

Semelhante ao malárico é o pigmento encontrado no baço e no fígado em certos casos de infestação crônica pelo *Schistosoma Mansonii*. Trata-se de um verme que habita no sistema venoso, alimentando-se com o sangue, o qual é digerido pelo parasita e eliminado sob a forma de grânulos de cor castanho-escuro, sendo retido no fígado e na polpa branca do baço, verificando no exame histológico, mas destituído de

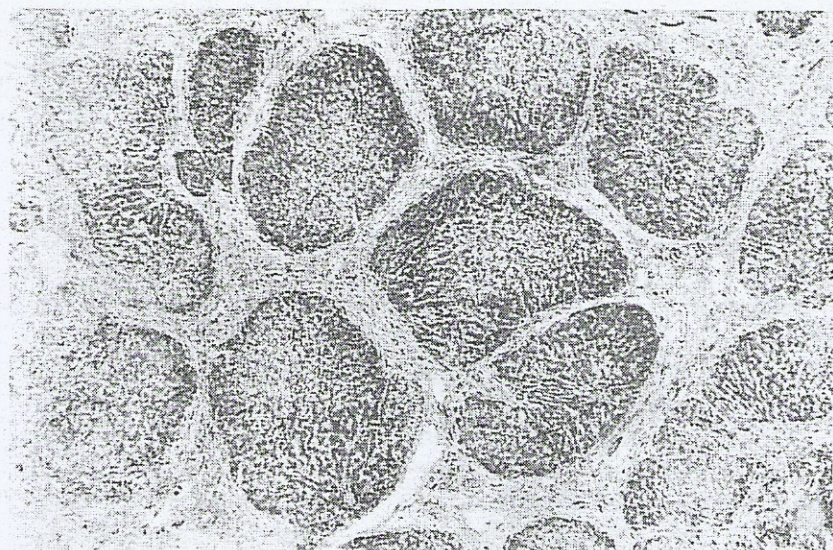


Fig. 38 — Hemocromatose: aspecto microscópico da cirrose hepática. Col.: hematoxilina-eosina. Aumento: 60X.

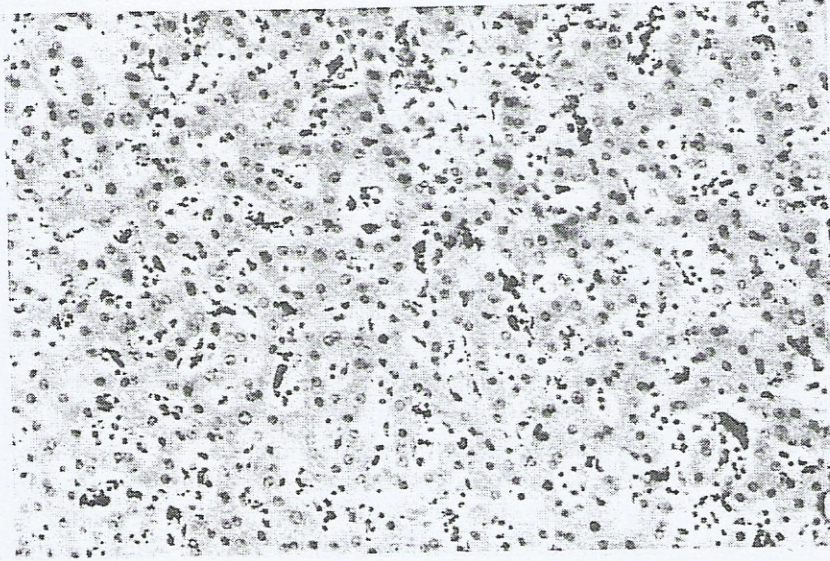


Fig. 39 — Fotomicrografia do fígado no im-paludismo, mostrando o pigmento abarrotando as células de Kupffer, localizadas nos interstícios das traves hepáticas. Col.: hematoxilina-eosina. Aumento: 120X.

tos biliares aumentam no sangue circulante e impregnam os tecidos, aos quais lhes comunicam a cor amarela ou mesmo verde, fenômeno este que constitui a **icterícia** (em grego, significa *amarelo-esverdeado*). Nestes casos, uma parte dos pigmentos biliares fica dissolvida e infiltra de modo difuso os tecidos; outra parte se condensa ao contacto das granulações esverdeadas no interior das células e, por isso, torna-se visível nos cortes histológicos. No fígado, além da impregnação das células hepáticas, os pigmentos biliares formam massas espessas de cor verde-negra, que enchem e distendem os capilares biliares intercelulares, constituindo os chamados **trombos biliares** (Fig. 40). No rim, as lesões determinadas pela icterícia são muito características, devido à eliminação dos pigmentos biliares; as células dos túbulos contorneados se apresentam tumefeitas, carregadas de pigmentos biliares e o lume encerra geralmente cilindros granuloses impregnados pela bile; desse modo, o órgão já

ao exame macroscópico apresenta-se de cor verde mais ou menos intensa. A função do rim é alterada manifestando-se por albuminúria e cilindrúria, constituindo a **nefrose colêmica**; em virtude desses casos apresentarem lesão do fígado e essa alteração renal, os clínicos franceses denominam esse conjunto de **síndrome hepato-renal**.

Nos casos de icterícia, a partir do primeiro mês de idade os pigmentos biliares impregnam todos os tecidos, excepto o sistema nervoso central e os músculos; no recém-nascido a icterícia impregna também o tecido nervoso do cérebro e medula espinhal. Essa icterícia é geralmente fisiológica nos fetos prematuros, resultando da grande destruição de glóbulos vermelhos e, portanto, de natureza hemolítica, desaparecendo espontaneamente logo nos primeiros dias. Essa diferença no comportamento do tecido nervoso do recém-nascido em relação ao do adulto indica que no primeiro caso os pigmentos biliares se difundem nesse tecido e a partir do primeiro mês de vida uterina há

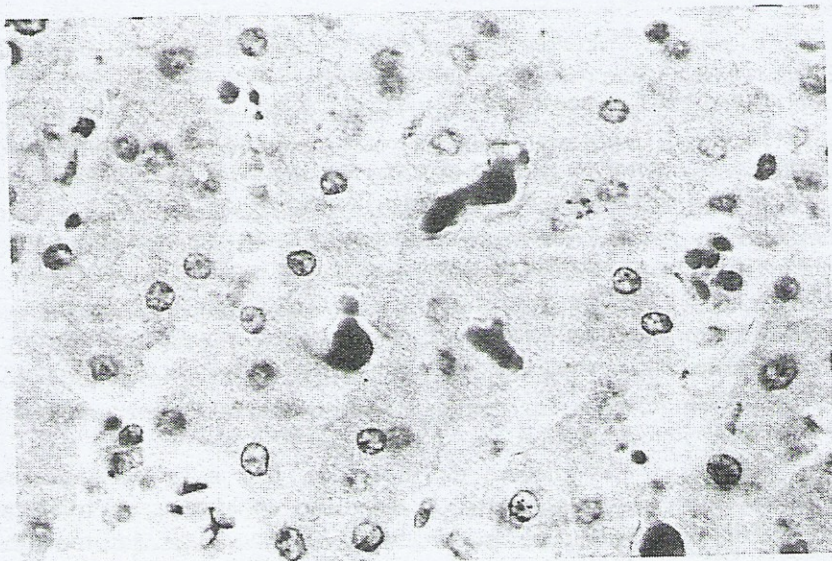


Fig. 40 — Aspecto histológico do fígado com hepatite, mostrando os trombos biliares no interior dos canalículos dilatados. Col.: hematoxilina-eosina. Aumento: 250X.

mas não se trata da mesma substância, pois a composição química de cada uma é variável de um caso a outro. No Homem ela é encontrada normalmente na pele de todas as raças e povos, mas é particularmente abundante nos negros; além disso, esse pigmento dá a cor negra à coróide, realizando a câmara escura que é o interior do globo ocular e a cor da íris, assim como comunica aos pêlos a cor castanha mais ou menos escura, conforme o seu teor neles contido. Na 1ª parte desta obra já vimos que conforme a sua porcentagem na pele resultam os diversos matizes dos indivíduos, mesmo da chamada raça branca (pág. 43), cuja distribuição depende de fatores genéticos. No sistema nervoso central esse pigmento é também encontrado espalhado em minúsculas quantidades pela substância cinzenta que, por isso, apresenta essa cor e em maior concentração em certas regiões, como a substância negra do pedúnculo cerebral, no locus ceruleus do assoalho do IV^o ventrículo e na leptomenínge que envolve o bulbo raquiano; a melanina no sistema nervoso central, porém, não é a mesma da pele, embora ainda não se conheça bem a sua estrutura química. Além disso, a cor da substância cinzenta do sistema nervoso central, bem como a cor negra daquelas regiões, que é uma característica da espécie humana, começa a aparecer após o primeiro ano de vida, mas são desconhecidas as suas funções no tecido nervoso.

As melaninas, qualquer que seja a sua estrutura química, apresentam-se sempre sob a forma de grânulos, às vezes tão finos que parece poeira, outras vezes mais grosseiros, espalhados pelo citoplasma das células. Além disso, possuem propriedades físicas comuns: são de natureza protéica, insolúveis na maioria dos reagentes, extremamente resistentes aos ácidos e alcalis, podendo ser destruídas somente por oxidantes enérgicos. Não existe método de coloração para evidenciá-las o que, aliás, não é necessário porque as células que as contêm se sobressaem nos cortes histológicos corados por qualquer método.

Entretanto, as células carregadas de melanina não são fisiologicamente idênticas: umas são destinadas a cumprir a missão própria das melaninas, constituindo células adultas nas quais o pigmento é o característico da sua estrutura e, por isso, denominadas melanóforos (*melas = negro + phoros = carregar*) ou melanócitos (*melas = negro + kytos = célula*); outras, são histiocitos e, portanto, células do S.R.E. que captam a substância produtora de melanina, ou seja, o melanogênio, sintetizando o pigmento e entregando-o aos melanócitos, constituindo os melanoblastos. Assim, as células da leptomenínge bulbar são melanoblastos.

A origem da melanina, isto é, a melanogênese ainda é objeto de discussão e pesquisa; de qualquer modo, admite-se a sua origem a partir de uma substância precursora, que é o melanogênio. Assim,

mecanismos que impedem essa difusão; esses mecanismos são representados pelo endotélio capilar que retém os pigmentos biliares porque não podem passá-los adiante pela ausência do S.R.E. no tecido nervoso. No recém-nascido, como as atividades metabólicas do tecido nervoso são muito intensas, há numerosas células histiocitárias disseminadas para realizar o metabolismo da mielina e, então, o endotélio dos capilares transmite-lhes os pigmentos biliares e daí a coloração amarela que o tecido adquire.

Em casos patológicos, como a eritroblastose fetal, resultante da incompatibilidade do sangue fetal com o materno produzindo-se hemólise das hemátias, o pigmento biliar impregna o corpo estriado, talamo e núcleos do cerebelo e, apesar do restante do encéfalo também estar impregnado, esse quadro é denominado eritroblastose fetal (da palavra alemã *kernel = núcleo*, porque o corpo estriado e talamo são denominados genericamente núcleos da base do cerebelo). Esse aspecto é verificado nos recém-nascidos com eritroblastose que vivem mais de 36 horas. Em certos casos daqueles que sobreviveram, manifestam-se sintomas neurológicos como córeo-ateose, crises convulsivas e até oligofrenia e, por isso, considera-se esse quadro clínico como uma entidade designada por aquele nome; entretanto, bem analisados os casos verifica-se que se trata antes de alterações constitucionais do cerebelo ou dos núcleos da base, sendo a eritroblastose com a respectiva ictéria apenas concomitância, pois esse quadro clínico não se verifica em todos os casos de eritroblastose fetal e reciprocamente os mesmos aspectos clínicos são verificados em casos em que não houve a eritroblastose. Sendo assim, compreende-se que a impregnação do cerebelo pelos pigmentos biliares não determina alterações nesse órgão, uma vez que a maioria dos recém-nascidos assim atingidos sobrevive sem sequelas. Os estudos experimentais mostraram que a injeção de grande quantidade de pigmento biliar, mesmo diretamente no cerebelo de animais recém-nascidos não provoca alteração alguma; entretanto, se o cerebelo for previamente submetido à ação dos raios X e depois injetado com esses pigmentos, as células nervosas ficam então impregnadas e, portanto, com a função alterada, mostrando assim que a impregnação das células pelos pigmentos biliares é um fenômeno secundário, isto é, dependente da alteração prévia da célula. Por conseguinte, o chamado *kernicterus* não é causado pela ictéria, mas sim resultante de alterações constitucionais já existentes dos núcleos da base e do cerebelo ou do próprio cerebelo, sendo a ictéria apenas uma coincidência e, portanto, não representa uma entidade nosológica.

Melanina (*melas = negro*) — É o protótipo do pigmento, sendo extraordinariamente espalhado na natureza, não só nos animais, como também nos vegetais,

Bloch¹ considera como precursor a **dioxifenilalanina** (DOPA), que é um derivado químico da pirocatequina a qual, por sua vez, é semelhante à epinefrina, hormônio da medular da supra-renal; fragmentos de pele colocados em DOPA se tornam hiperpigmentados porque as células da epiderme contêm um fermento — a dopa-oxidase que transforma a DOPA em melanina. Não obstante, este mecanismo de formação desse pigmento, que parece tão claro, é passível de críticas, pois até hoje não se conseguiu obter da pele humana a DOPA nem a dopa-oxidase; além disso, retalhos de pele submetidos à fixação em formol durante anos ou fervidos durante 10 a 15 minutos, submetidos à ação da luz solar se tornam escuros pelo aumento da melanina e não existe enzima alguma que resista a ações dessa natureza.

Em virtude dessas críticas, Ropshaw² realizou outras experiências, das quais concluiu que a formação da melanina resulta de uma reação de floculação corada, que se passa no citoplasma das células pelo contacto de dois colóides de sinais contrários: uma protamina eletronegativa, de origem nuclear e uma sulfidril eletropositiva, de origem citoplásmica. Esse autor deduziu essas conclusões da seguinte experiência: mistura-se em tubos de ensaio uma solução de protamina extraída da pele juntamente com outra de glutathion reduzido, tendo-se o cuidado de manter o pH em 7,8; pouco a pouco essa mistura vai escurecendo e ao fim de 2 ou 3 dias apresenta-se de cor negra, com os caracteres da melanina. O exame microscópico revela ainda a presença de bactérias, cujas enzimas proteolíticas catalizam a formação do pigmento, o que é demonstrado pelo fato da esterilização da mistura não produzir o pigmento. Após duas ou três semanas a cor dessa mistura evolui em sentido inverso, voltando à cor branca, o que significa que a reação é reversível.

Este mecanismo de formação da melanina é verificado mesmo submetendo-se à ebulição as soluções ou a pele de onde foi extraída a protamina e, além disso, explica também certos fatos da Patologia, pois a reação exige ligeira alcalinidade de pH = 7,8 a 8,04 e a pele dos albinos, nos quais não há melanina, é de reação ácida.

O glutathion reduzido, em solução aquosa, dissocia-se libertando um corpo sulfurado, que é a cisteína; esta, em contacto com a protamina em meio alcalino se oxida em cistina, a qual por sua vez, reage com a protamina. Esta oxidação é catalizada pelo íon ferro; este faz parte da estrutura das nucleoproteínas do núcleo das células. Desse modo, a protamina origi-

nada pela cisão da proteína nuclear, fornece à sulfidril o ferro necessário para catalizar a oxidação da cisteína. Essas verificações explicam a presença de traços de ferro em certas melaninas, que não é explicada pelas outras teorias; além disso, compreende-se também porque em certos casos os métodos bioquímicos mostram a presença da protamina e da sulfidril, mas não se forma melanina, em virtude da ausência do ferro. Os estímulos que favorecem essas reações são diversos, destacando-se a luz solar, em virtude dos raios ultravioletas nela contidos, mas também podem ser de natureza mecânica, térmica, elétrica ou química; todos esses estímulos agem pela libertação das substâncias H, as quais determinam inicialmente vasodilatação dos capilares sanguíneos, resultando o eritema, que sempre precede a formação da melanina.

Em resumo, a melanogênese resulta da ação de um estímulo, mais comumente a luz solar e, especificamente os raios ultravioletas, que ativa as enzimas nucleares, determinando a cisão das nucleoproteínas em protamina e ácido nucléico; a primeira passa para o citoplasma e o ferro nela contido cataliza a auto-oxidação da cisteína em cistina a qual, por sua vez, reage sobre a protamina resultando as granulações coradas.

O controle fisiológico da melanogênese é realizado pela hipófise e sistema nervoso simpático. Diversas experiências demonstram o papel da hipófise na melanogênese, por meio de um hormônio produzido pelo chamado lobo intermédio, representado por grupos de células basófilas situados entre a adeno-hipófise e a neuro-hipófise, mas esse hormônio ainda não foi isolado, tendo sido apenas separado dos outros devido à sua maior solubilidade no álcool butílico; é designado pelos nomes de **hormônio melanotrófico** ou **intermedina**, ou ainda, **hormônio estimulante dos melanocitos** (MSH). Esse hormônio injetado em animais determina aumento da síntese da melanina e, inversamente, nos animais pigmentados, a extirpação da hipófise faz desaparecer a pigmentação. Outros autores, porém, admitem que esse hormônio seja produzido pelas células eosinófilas e transportado para as células do lobo intermédio. Para outros ainda seria o próprio ACTH, pois tem-se observado que os tratamentos prolongados com esse hormônio determinam hiperpigmentação cutânea, assim como em todos os estados em que há hiperfunção da hipófise, como a gravidez, o síndrome de Cushing, etc... verifica-se aumento da melanogênese e, pelo contrário, nos casos de insuficiência hipofisária, como na caquexia de Simmonds ou na doença de Sheehan, há descoloração da pele. Por conseguinte, é indiscutível a importância da hipófise na melanogênese, sendo as discrepâncias apenas no que se refere ao hormônio que estaria em jogo. Além disso, devido às íntimas relações entre a hipófise e o hipotálamo por meio da neurocrinia já referida na 1ª parte desta obra, é evidente que esta região do encéfalo também participe da melanogênese.

¹ Bloch, Bruno. — *Das Pigment*. Julius Springer, ed., Berlin, 1926.

² Ropshaw, H. J. — *Melanogenesis with Special Reference to Sulphydrils and Protamines*. Am. J. of Physiology, 103:535, 1933.

Como tal ela sofre a influência dos fatores ambientais, isto é, da peristásia, representados pelos agentes luminosos, calor, irritações cutâneas, agentes tóxicos e infecciosos. Os agentes luminosos estimulam a melanogênese pela ação dos raios ultravioletas; por isso, é a luz solar que comumente determina o aumento do pigmento cutâneo, conforme a observação até do leiço. Além disso, a luz solar excita as secreções da hipófise. A ação prolongada do calor também produz o mesmo efeito. As irritações mecânicas da pele, quando de pequena intensidade e reiteradas, estimulam a melanogênese, mas as irritações intensas, pelo contrário, a inibem. Certos agentes tóxicos, assim como certas infecções cutâneas determinam aumento da melanogênese geral ou local. Finalmente, as carências vitamínicas, particularmente C e B também influem na melanogênese. A vitamina C toma parte na regulação dessa função, atuando como coenzima no sistema tirosina-tirosinase, impedindo a passagem da dopa-quinona a ácido dihidroindolcarbônico, que são as duas últimas etapas da síntese melânica. A carência do complexo B, como se verifica por exemplo na pelagra, determina hiperpigmentação das partes expostas da pele.

A melanogênese tem por fim carregar as células da camada basal da epiderme da melanina de modo a formar uma cortina pigmentada na pele. Essa função é realizada por células ramificadas presentes na derma, conhecidas pelo nome de células de Langerhans, que fazem parte do S.R.E. Essas células são, portanto, histiócitos dotados da função de metabolizar a melanina, isto é, melanoblastos que, sob a ação de um estímulo, como a luz solar ou ultravioleta, multiplicam-se, expandem-se e se ramificam, formando uma rede; as granulações melânicas vão-se formando no seu citoplasma, difundindo-se em seguida pelos seus prolongamentos. Elas, então, insinuam-se progressivamente entre as células do corpo mucoso da epiderme, penetrando até o seu citoplasma e invadindo também as outras camadas, de modo a determinar a cor característica da pigmentação. O pigmento assim depositado nas camadas profundas da epiderme é muito estável, sendo conservado pelas células na sua progressão para a superfície; as camadas superficiais se pigmentam progressivamente e, ao cabo de algum tempo a melanina é eliminada com as células mortas da camada córnea. Parte desse pigmento fica difundido no tecido conjuntivo da derma, sendo eliminado pela circulação linfática ou sanguínea.

A formação do pigmento na espécie humana é lenta, demorando 2 ou mais dias; nos animais dotados de mimetismo (*) é quase instantânea.

(*) Do grego, *mimēsthai* = imitar, que consiste na prioridade de certos seres vivos adquirirem semelhança com o meio; o exemplo clássico é o camaleão, que é um gênero de

A supra-renal, pela secreção da sua medular, toma parte na regulação da melanogênese, mas embora a epinefrina seja semelhante à pirocatequina que forma a melanina, ela atua apenas bloqueando localmente a ação do MSH sobre os melanócitos; além disso, a ação da epinefrina determina a contração dos melanócitos resultando redução da pigmentação, enquanto que a deficiência ou falta desse hormônio dá lugar à expansão dos melanócitos e, portanto, aumenta a pigmentação, como se verifica na doença de Addison, que se caracteriza pela hipofunção da supra-renal. Nestes casos a administração da cortisona não só realiza a cura clínica da doença, como também reduz a pigmentação, porque o aumento desse hormônio da cortical da supra-renal faz diminuir a produção de ACTH que, conforme já foi dito, é o hormônio estimulante da melanogênese. As gônadas também tomam parte na melanogênese, atestado pelo fato de mulheres com insuficiência genital apresentarem hiperpigmentação cutânea, particularmente das areolas mamárias e dos órgãos genitais externos. Experimentalmente verifica-se a inibição da produção de melanina pela injeção de estrogênio, porque este impede a ação da tirosinase, inibindo o metabolismo da tirosina a qual, por sua vez, é um aminoácido precursor da melanina. A insuficiência genital no homem determina redução da pigmentação cutânea, apresentando-se a pele de cor creme e, pelo contrário, obtém-se aumento da pigmentação quando se aplica a testosterona em doses suficientes. Essas ações são compreensíveis devido à íntima relação funcional entre a hipófise, supra-renal e gônadas. Finalmente, como os hormônios são metabolizados pelo fígado, compreende-se que na insuficiência deste órgão, verifica-se também alterações da pigmentação cutânea.

O sistema nervoso simpático ou vegetativo representa também importante papel na melanogênese, pois conforme já foi dito na 1ª parte desta obra, as glândulas endócrinas e o simpático formam um sistema funcionalmente indivisível e, por isso, fala-se em sistema neuro-endócrino; esse sistema atua excitando a contração das células melanócitos, determinando redução da pigmentação, enquanto que a inibição do simpático produz, pelo contrário, a expansão dos melanócitos e, portanto, aumento da pigmentação. Além disso, a epinefrina que é análoga à pirocatequina, precursor da melanina, é um mediador bioquímico da função do sistema simpático.

Os melanócitos e melanoblastos constituem os fatores teciduais da melanogênese; as glândulas endócrinas representam os fatores reguladores dessa função. Por conseguinte, a melanogênese é uma função inerente ao genótipo e, portanto, sujeita às leis da hereditariedade, assim como aos seus fatores modificadores e, como veremos mais adiante, faz parte da homeostasia.

A função da melanina na pele   absorver os raios ultravioletas da luz solar, defendendo assim o organismo contra as ações nocivas da luz solar intensa; além disso, a absorção da luz contribui para a manutenção da temperatura corporal, pois a pele dos negros aquece-se mais facilmente do que a dos brancos e, por isso, os negros apresentam maior número de glândulas sudoríparas e maior eliminação do suor. Entretanto, ainda não se conhece a função da melanina no sistema nervoso.

Alteraces da melanogênese — São designadas pela denominação geral de **discromias** (*dys = m  + chromos = cor*) e constituem importante sinal semiológico, particularmente em dermatologia.

As discromias podem ser por excesso de pigmentação, constituindo as **hipercromias** que, por sua vez, podem apresentar-se circunscritas, recebendo o nome de **manchas pigmentares** ou, então, difusas, designadas por **melanodermias**. Em outros casos a discromia   por deficiência ou mesmo falta de pigmentação, o que constitui respectivamente a **hipocromia** e a **acromia**; esta última é representada pelo albinismo universal ou parcial, já descritos na 1  parte desta obra (pág. 59). A hipocromia adquirida no curso da vida recebe o nome de **leucodermia** (*leuk s = branco + derma = pele*).

As discromias podem ser primitivas, também chamadas puras, ou secundárias ou, ainda, associadas; no primeiro caso representam uma alteração constitucional; no segundo caso são conseq ncias de leses cutâneas e no terceiro caso fazem parte do quadro clínico de certas doenas. Além disso, em qualquer dos casos a discromia poderá ser regional, isto é, em forma de manchas ou, então, difusa.

As manchas pigmentares primitivas são representadas pelas **efélides** e a **mancha mongólica**. **Ef lides** (*epi = sobre + helios = sol*), são minúsculas manchas redondas, de cor castanho-clara ou escura, planas, lisas; geralmente isoladas uma das outras, distribuídas simetricamente pelo rosto, nariz, testa, mãos e antebraço, mais raramente no pescoço, costas, pernas, coxas, nádegas e órgãos genitais externos, que se verificam principalmente em indivíduos louros ou ruivos; são vulgarmente chamadas "**sardas**". Conforme o seu nome indica, o seu aparecimento é relacionado à ação da luz solar, mas elas são hereditárias, transmitindo-se em caráter dominante e, além disso, desenvolvem-se também na pele das partes que comumente estão cobertas e, portanto, não recebem a luz do sol; entretanto, não estão presentes no recém-nascido, começando a aparecer na puer cia ou na puberdade. O exame histológico das efélides revela apenas quantidade anormal de pigmento nas células da camada basal da

epiderme, bem como das células histiocitárias da derma. Não representam maior importância a não ser a alteração da est tica.

A **mancha mongólica**   uma área de cor cinza, semelhante   ardósia, sem relevo, que se verifica na pele da região sacro-coccigeana dos recém-nascidos japoneses e mongóis, rara nos povos ocidentais, indicando assim uma característica daqueles povos; por isso, não é uma doença, desaparecendo no curso da infância até a idade de 6 ou 7 anos. O exame histológico revela ausência de pigmento na camada basal da epiderme, mas nas partes profundas da derma v em-se numerosas células histiocitárias carregadas de melanina, o que parece indicar tratar-se apenas de uma fase da distribu o do pigmento.

As **hipercromias** são representadas pelas manchas de cor castanho-escura que se verificam na doença de von Recklinghausen, já descrita no capítulo da hereditariedade (pág. 59 da 1  parte desta obra), caracterizada por tumores múltiplos da pele e às vezes também dos nervos; essas manchas nunca faltam, assumindo em certos casos, extenses consideráveis, como um "**maillot**" de banho e, por isso, representam sinal semiológico de grande importância para o diagnóstico da doença, sendo que nos heterozigotos encontram-se somente as manchas. O exame histológico de uma dessas manchas mostra apenas sobrecarga de pigmento na camada basal da epiderme. Essa doença é um atestado da importância do sistema nervoso na melanogênese, pois os tumores resultam da alteração constitucional da inervação da pele, onde se encontram fibras mielínicas em meio ao tecido conjuntivo do tumor que, por isso, é considerado como tumor misto — conjuntivo e nervoso e daí o nome de **neurofibroma**, que se lhe d .

Merece especial menção o **cloasma** (*chloasma = verde*), que se verifica nas mulheres durante a gravidez, sob a forma de manchas irregulares, podendo ser confluentes, de cor amarela ou castanho-pálida ou mesmo escura, espalhadas na testa e regies laterais da face, mas sempre simétricas, acompanhadas de hiperpigmentação da linha alba do abdome, da  reola das mamas e dos órgãos genitais, particularmente nas mulheres morenas, que são devidas   hiperfunção da hipófise que se verifica normalmente nesse estado. Essa hiperpigmentação constitui um dos sinais semiológicos da gravidez, mas não representa importância patológica, a não ser a alteração da est tica.

A hiperpigmentação faz parte ainda de diversas outras doenças cutâneas, como a **acanthosis nigricans**, **xeroderma pigmentosum**, a **urticária pigmentosa**, etc...

As hiperpigmentaes difusas, isto é, as melanodermias são geralmente secundárias, como se verifica na doença de Addison, nos tuberculosos cr nicos nos quais a patogenia da hiperpigmentação é a mesma da doença de Addison; a hiperchromia da intoxicação ar-

senical crônica e a pigmentação das partes expostas na pelagra, a pigmentação areolar do pescoço determinado pela sífilis, principalmente em mulheres, etc. . . .

As discromias secundárias focais, constituem as máculas, que representam o resultado não cicatricial de diversas doenças cutâneas, como os exantemas, eczema, queimaduras, etc. . . e resultam da irritação das terminações nervosas da derma e da exaltação da síntese da melanina pelas células de Langerhans.

A acromia e a hipocromia também podem ser puras ou secundárias ou, então associadas. No primeiro caso temos o albinismo universal, o albinismo parcial e o vitiligo; os dois primeiros já foram descritos na 1ª parte desta obra (pág. 59). O vitiligo é caracterizado por manchas acromicas e, por isso, de cor branca, bem circunscritas e delimitadas por uma zona mais ou menos extensa hiperpigmentada. A não ser essa alteração da cor, a pele não apresenta qualquer outra modificação anatómica ou funcional, pois essas manchas não são dolorosas, nem anestésicas e nem tampouco pruriginosas, isto é, não coçam. A distribuição dessas manchas é variável, mas em geral é simétrica, tendo certa predileção pelo dorso das mãos, punho e antebraço, face e pescoço e regiões vizinhas aos órgãos genitais. A evolução é também variável, podendo manifestar-se brusca ou insidiosamente; a sua progressão é lenta e praticamente imperceptível, às vezes por surtos, podendo mesmo aparecer e manter-se fixa.

O exame histológico das manchas mostra apenas o desaparecimento do pigmento da epiderme ao nível das manchas acromicas e a reação da DOPA dá resultado negativo, ao contrário das zonas limitrofes que revelam grande quantidade de pigmento DOPA-reação fortemente positiva.

O vitiligo é uma anomalia constitucional e, portanto, de natureza hereditária, recessiva, que se manifesta na puberdade ou na vida adulta, de preferência no sexo feminino, dependendo evidentemente dos fatores de distribuição, já referidos no capítulo da hereditariedade, na 1ª parte desta obra (pág. 42). Nos heterozigotos manifesta-se em seguida ou em consequência de certas infecções como a sífilis, Hanseníase, blastomíose, etc. ou então, por alterações endócrinas que representam a peristásia; como em geral as doenças são descritas sem a conveniente base geral, fala-se nesses casos em vitiligo sífilítico, ou Hanseníase ou blastomíotico, etc. . . Não obstante, enquanto que o idiopático é incurável, estes outros melhoram muito e até se curam com o tratamento da moléstia em causa, por se tratar de heterozigoto.

No sistema nervoso central não se conhece qualquer estado que tenha por fundamento o aumento da melanina; pelo contrário, pode-se verificar o desaparecimento do pigmento da substância negra como seqüela da encefalite epidêmica.

As leucodermias associadas se verificam em diversas doenças cutâneas como o líquen plano ou o hipertófico, nas lesões sífilíticas, na esclerodermia, etc. . . Quanto às leucodermias secundárias, a mais importante em nosso meio é verificada na Hanseníase na qual as manchas hipocrômicas ou mesmo acromicas são também destinadas de sensibilidade dolorosa e térmica, que pode ser demonstrada pela simples picada com uma agulha ou alfinete, sendo essa alteração da sensibilidade um sinal fundamental para distinguir essa moléstia das outras leucodermias.

Finalmente, nestas alterações da melanogênese devemos citar os nevus e os melanomas, que são os tumores mais ou menos ricos em melanina, a serem tratados no respectivo capítulo (págs. 592 e 593). Semelhante à melanina é o pigmento de cor castanho-escuro que se deposita nas cartilagens e sinoviais articulares, tendões, cartilagem da orelha, córnea, na adventícia vascular, mais raramente na íntima dos grandes vasos, no endocárdio, rins, etc. . . , que constitui a *ocrose* (*okros = ocre, cor de tijolo + nosos = doença*), descrita por Virchow em 1865; a natureza química desse pigmento é ainda desconhecida. A sua formação está ligada a uma alteração do metabolismo dos aminoácidos, particularmente a fenilalanina e a tirosina as quais, em virtude de anomalia enzimica, o seu catabolismo, que deveria chegar até o ácido acético-lacético estaciona na fase de ácido homogentísico; este ácido aumenta no sangue, depositando-se nos tecidos de baixa capacidade metabólica como as cartilagens articulares e tendões. Além disso, é também eliminado pela urina, a qual oxidando-se em contacto com o ar, adquire a mesma cor castanho-escuro; essa cor pode ser também determinada pela adição de um álcali, a doença recebeu o nome de *alcaptonúria* (*álcali + kaptein = agarrar + ouron = urina*).

O pigmento da ocronose é solúvel nos álcalis e não dá as reações do ferro nem dos lípidos. No exame histológico verifica-se na sinovial articular intensa reação histiocitária em faixas, cujas células estão carregadas de pigmento (Fig. 41) e aplicando-se a reação de Perls, assim como a coloração para os lípidos obtém-se resultado negativo.

Trata-se de doença congênita e hereditária, transmitindo-se de modo recessivo, mas em certas famílias assume o caráter dominante. A doença pode ser diagnosticada já no recém-nascido devido à cor castanho-escuro que as fraldas molhadas pela urina assumem. A doença evolui com artrites rebeldes, de caráter progressivo, assumindo o aspecto do reumatismo crônico deformante; além disso, qualquer lesão, mesmo cirúrgica, torna-se difícil de cicatrizar e há grande predisposição para adquirir infecções. Os heterozigotos são normais, mas a intoxicação pelo fenol, muito usado na indústria, faz aparecer a doença e, portanto, essa substância constitui a peristásia neste caso.

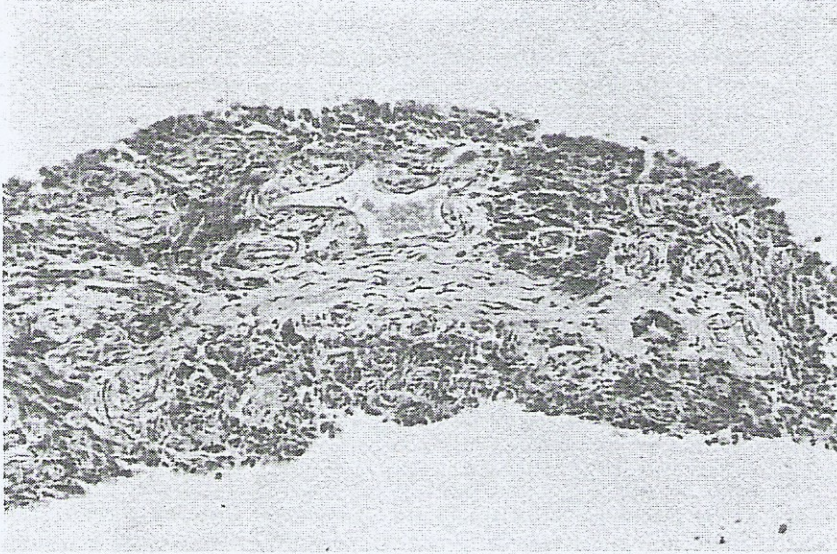
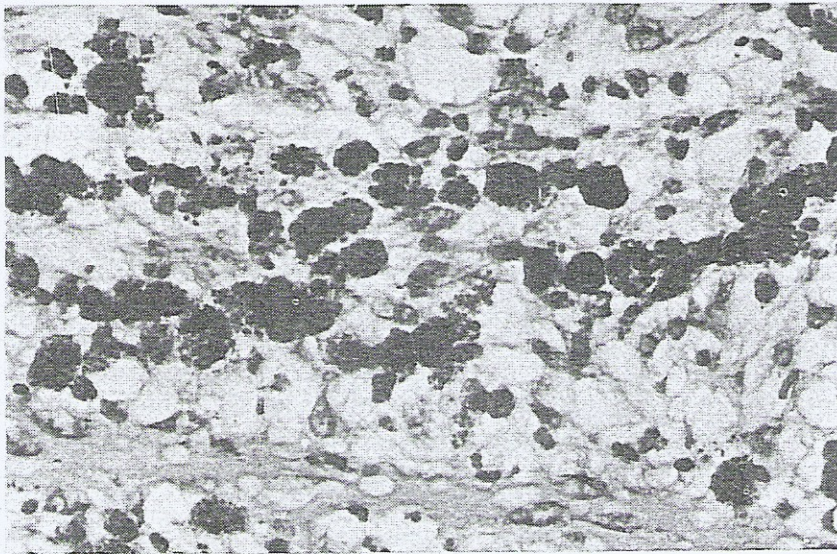


Fig. 41 — Ocronose: aspecto microscópico de uma vilosidade sinovial. Col.: hematoxilina-eosina. Aumento: 60X em cima e 450X em baixo.



Pigmentos lipóidicos — Trata-se de um grupo heterogêneo, de estrutura bioquímica ainda não bem esclarecida, dos quais se distinguem duas categorias: os lipocromos e os lipopigmentos. Os lipocromos são de origem exógena, derivados dos carotenóides, os quais representam os pigmentos vegetais clorofilados, sendo assim denominados devido à sua semelhança bioquímica com o caroteno contido na cenoura à qual comunica a sua cor característica; conforme já vimos na 1ª parte desta obra (pág. 190), os carotenóides constituem a provitamina A, representando importante papel no metabolismo celular como transportadores de oxigênio, constituindo os pigmentos respiratórios. Na espécie humana esse pigmento está normalmente espalhado nos músculos, cortical da supra-renal que, por isso, é de cor amarelo-ouro; epitélio das vesículas seminais; células intersticiais do testículo; corpo lúteo do ovário o qual é também de cor amarelo-ouro e células nervosas do simpático e da substância negra do pedúnculo cerebral (mesen-

céfalo); está ainda presente dissolvido no plasma sanguíneo ao qual comunica a cor amarela mais ou menos intensa, conforme a quantidade. Finalmente, o tecido gorduroso apresenta a cor amarela devido à sua impregnação pelo carotenóide; no recém-nascido, até os 2 ou 3 primeiros meses de vida extra-uterina o tecido gorduroso é de cor branca pela falta desse pigmento. Se o indivíduo ingerir grande quantidade de cenoura poderá apresentar coloração amarela mais ou menos intensa devido à impregnação da pele por esse pigmento, conforme já foi referido anteriormente a qual, além da modificação da estética não causa maior prejuízo.

Os lipopigmentos são verificados no citoplasma das células sob a forma de grânulos de cor castanho-pálida que dão habitualmente as reações histoquímicas dos lipóides; não obstante, persistem ainda os grânulos nas células após a ação do álcool e do xilol empregados na técnica histológica.

Esse pigmento foi considerado como sendo de

origem hemoglobínica e, por isso, denominado hemo-fuscina (*haima = sangue + fuscus = castanho*) e posteriormente admitido originar-se do gasto do citoplasma celular passando então a ser denominado pigmento de uso ou lipofuscina, sendo considerado como de origem lipídica. Começa a aparecer no interior das células a partir da idade de 30 anos, particularmente nas células nervosas do cérebro, fibras musculares particularmente do miocárdio e células hepáticas. Na velhice o coração apresenta-se reduzido de volume e o miocárdio é de cor castanho-escuro constituindo, por isso, a *atrofia fôsea*. Hoje não se considera mais esse pigmento originado da desintegração do citoplasma das células, mas antes de natureza exógena, isto é, o carotenóide que se acumula na célula devido à sua incapacidade de metabolizá-lo; da mesma natureza é a intensa pigmentação amarela da pele nos indivíduos com diabete melito, devido à deficiente metabolização dos carotenóides ingeridos com a alimentação. Nas células nervosas dos gânglios simpáticos encontram-se normalmente um pigmento sob a forma de grânulos de cor castanho-pálida semelhante à lipofuscina por seus caracteres morfológicos, mas totalmente diverso pelos seus caracteres histoquímicos, tendo afinidade pelos sais de cromo; o mesmo se verifica na medular da supra-renal e em certos corpúsculos conhecidos pelo nome de glômus, como o corpúsculo carotidiano e o de Zuckerkandl (*) o primeiro, localizado ao nível da bifurcação da carótida primitiva e o segundo ao nível da bifurcação da aorta em ilíacas os quais, devido àquela afinidade química constituem o sistema cromatim; entretanto, ignora-se a função desse pigmento nesses tecidos, admitindo-se ser um precursor da melanina.

Alterações do metabolismo mineral — Cálcio —
Na 1ª parte desta obra já tratamos do metabolismo do cálcio e o seu papel na formação e estrutura dos ossos do esqueleto, bem como da sua fisiopatologia. Aqui trataremos da alteração do metabolismo desse mineral que se traduz por um aspecto morfológico, isto é, aqueles casos cujo exame anatomopatológico revela áreas ou focos de calcificação; esta pode depender de dois mecanismos: a calcificação distrófica e a metástase cálcica.

A primeira consiste no depósito de cálcio em tecidos previamente necrosados e, conforme os casos, pode ser já revelável ao exame macroscópico ou então, só ao exame histológico. O exemplo mais comum é representado pela calcificação dos nódulos tuberculosos dos pulmões e dos gânglios linfáticos; as necroses em consequência de isquemia local, que são os infartos, também podem sofrer a calcificação, o mesmo acontecendo às células dos túbulos renais ne-

Merece especial menção neste assunto, a calcificação da túnica média das artérias, que constitui a arteriosclerose de Mönckeborg (*). Esta alteração verifica-se de preferência nas artérias dos membros superiores e inferiores, na idade avançada, assumindo o aspecto de anéis ao longo do vaso, de modo que à palpação tem-se a impressão de traqueia e daí o nome de artérias em traqueia de passarinho, que se lhes dá em semiologia. Nesses casos as artérias são transformadas em tubos rígidos e duros, de modo que, se a palpação não for feita com o devido cuidado, pode-se tratar a artéria. Histologicamente o aspecto é variável conforme o caso; às vezes a túnica média de toda a circunferência do vaso está transformada em um manqueto calcáreo e outras vezes apenas parte ou partes da mesma assim se apresentam, enquanto que o restante da túnica está hialinizada (Fig. 42). Esse processo pode ser visto também nas artérias cerebrais, principalmente ao nível do corpo estriado, nos indivíduos idosos com mais de 70 anos; nesses casos pode-se verificar também a calcificação dos capilares (Fig. 43).

Em qualquer desses casos citados, porém, a calcificação distrófica não tem relação alguma com a alteração do metabolismo do cálcio em geral, constituindo apenas o resultado de condigão-puramente local, devido à degeneração prévia do tecido, aliada à adequada concentração do cálcio no sangue. Nos tecidos

(*) Emil Zuckerkandl, anatomista austríaco, de Viena, 1849-1910.

(*) Johann George Mönckeborg, patologista alemão, de Bonn, 1878-1925.

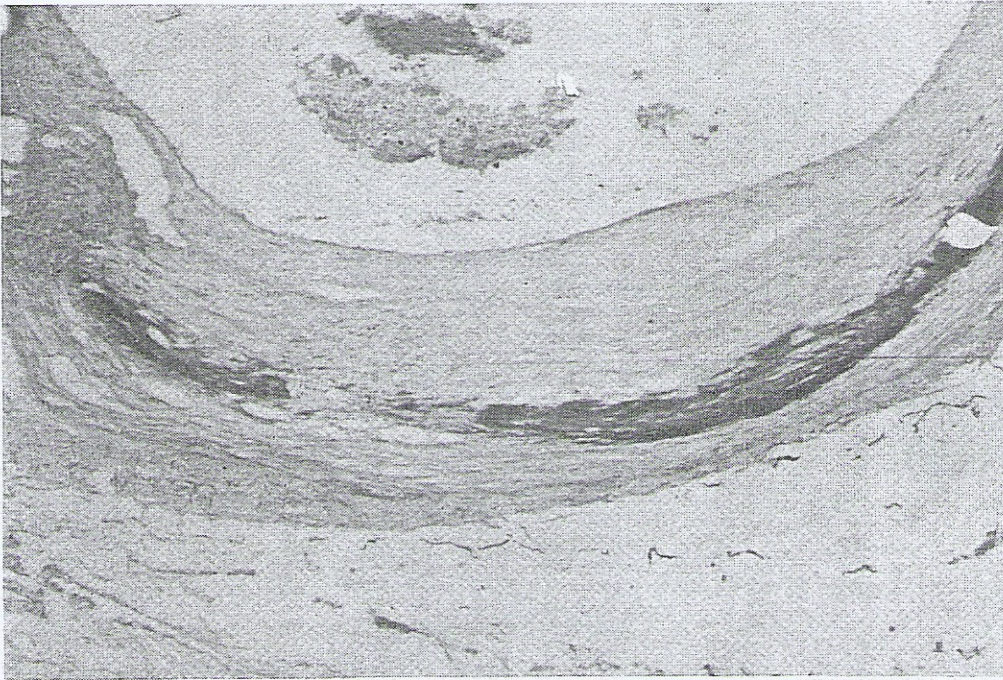


Fig. 42 — Calcificação da túnica média de artéria (arteriosclerose de Mönckeberg); essa túnica está parcialmente corada pela hematoxilina em azul escuro, devido à sua impregnação pelos sais de cálcio. Col.: hematoxilina-eosina. Aumento: 150X.

dos com a degeneração hialina ou naqueles cujo metabolismo é geralmente reduzido, como as cartilagens, a produção de dióxido de carbono (CO_2) é muito baixa, resultando relativa alcalinidade que favorece o depósito do cálcio. Nos tecidos mortos, isto é, nos focos de necrose ou de necrobiose que são ácidos, o depósito do cálcio é determinado pela alteração das relações físico-químicas dos colóides nos líquidos que infiltram o tecido, alterando a solubilidade desse íon nesses líquidos, como se verifica nos túbulos renais da nefrose necrótica, na necrose de caseificação da tuberculose, no tecido fibroso hialinizado, etc... Uma variante dessa calcificação de tecido necrótico é aquela que se verifica na gordura; na desintegração dos lipóides os ácidos graxos são liberados e estes juntamente com aqueles originados das gorduras neutras combinam-se com o cálcio formando sabões e estes, por sua vez, são convertidos em carbonatos e fosfatos. Esta forma de calcificação é realizada no ateroma da íntima das artérias, assim como no tecido gorduroso da cavidade abdominal nos casos da chamada pancreatite aguda hemorrágica, apendicite aguda, icterícia obstrutiva e peritonite aguda.

A calcificação metastática resulta da mobilização do cálcio dos ossos para os tecidos, sendo determinada pela hiperfunção da paratireóide e na hipervitaminose D, conforme já foi descrito na 1ª parte desta obra; além disso, outras doenças como o mieloma múltiplo, leucemia, metástases neoplásicas nos ossos, a glomerulonefrite crônica e a pielonefrite crônica também podem determiná-la. Nesses casos o cálcio é removido dos ossos aumentando no sangue, de modo que os tecidos são banhados por líquidos supersaturados desse elemento; entretanto, a precipitação se verifica apenas em certos órgãos como o pulmão, estô-

mago, átrio e ventrículo esquerdos do coração, rim e parede das artérias. A precipitação é intersticial, sob a forma de carbonato ou fosfato amorfos, mas não há reação do tecido em torno desses focos (Fig. 44). Essa precipitação é determinada pela relativa alcalinidade dos tecidos como é o caso dos pulmões onde a concentração do gás carbônico é elevada ou, então, naqueles em que há eliminação de ácidos como o rim, estômago, artérias e coração esquerdo.

Calcinose — Trata-se de doença rara de natureza constitucional, caracterizada por depósitos de sais de cálcio disseminados nos tecidos. Distinguem-se duas formas: a **calcinose circunscrita** ou **gota cálcica** e a **calcinose universal**.

A primeira caracteriza-se por focos calcáreos no tecido conjuntivo das cápsulas articulares e/ou nas bolsas sinoviais das articulações dos dedos, cotovelo, joelho e tornozelo principalmente, determinando dor como na gota úrica e daí o nome dado à doença, manifestando-se em geral na idade madura. O exame histológico dos tecidos assim atingidos mostra um foco calcáreo circundado por tecido fibroso, às vezes com células gigantes de corpo estranho, hiperplasia de células histiocitárias e infiltrado linfocitário. A doença parece estar relacionada à alteração dos fatores de solubilidade do cálcio no sangue, representados pelas proteínas plasmáticas.

A calcinose universal se manifesta em jovens, ao contrário da precedente, comprometendo particularmente o tecido conjuntivo da pele, mas também pode ser comprometido o tecido conjuntivo das bainhas dos músculos e dos nervos, tendões e parede dos vasos sanguíneos. Frequentemente esse processo é associado à esclerodermia ou à doença de Reynaud. O



Fig. 43 — Calcificação dos capilares do corpo estriado (caso de doença de Parry-Romberg). Col.: hematoxilina-eosina. Aumento: 180X.

exame histológico mostra focos ou áreas de depósito de cálcio circundadas por tecido conjuntivo-fibroso, em cujos interstícios há material aluminoso; secundariamente pode haver reação inflamatória constituída por infiltrado linfocitário e algumas células gigantes de corpo estranho. A patogenia da doença parece estar relacionada a uma alteração da substância fundamental do tecido conjuntivo. Os exames bioquímicos do sangue não revelam modificação da relação cálcio/fósforo, nem tampouco se verificam alterações ósseas.

Em qualquer dos casos descritos, o depósito do cálcio permanece indefinidamente no tecido. Além disso, não existem caracteres histológicos próprios desta ou daquela forma de calcificação, de modo que o aspecto morfológico só permite o diagnóstico genérico, mas não específico. Em todos esses casos o cálcio se apresenta nos cortes histológicos como um pulverilhinho basófilo ou grânulos grosseiros, de forma irregular, mas sempre corando-se fortemente pela hematoxilina em róxo, ou outro corante básico; esta coloração, porém, é absolutamente inespecífica, pois qualquer outro sal se apresenta do mesmo modo e, além disso, focos de parasitas, como cogumelos e Protozoários ou mesmo simples cocos podem apresentar-se com o mesmo aspecto. Por isso empregam-se técnicas apropriadas para demonstrar esse elemento, como é o método do pirogalol, que é um composto usado na técnica fotográfica e na técnica histológica empregada-se em água alcalinizada com soda; o cálcio se cora em castanho ao cabo de algumas horas ou dias, pela sua oxidação. Outro método usado é o de Kossa, que consiste em tratar-se os cortes obtidos em parafina pela solução de nitrato de prata a 5% durante 30 minutos ou uma hora à luz do dia; este método é mais próprio para o fosfato de cálcio. Em certos casos, até as técnicas que coram os outros

elementos, como o ferro, devem ser usadas para o diagnóstico diferencial histopatológico.

Ferro — Em páginas anteriores já tratamos do ferro como constituinte fundamental dos pigmentos endógenos originados da hemoglobina e suas alterações; todas aquelas condições endógenas ou exógenas que determinam destruição de glóbulos vermelhos do sangue ou perturbam o metabolismo da hemoglobina, dão lugar à formação da hemossiderina e outros pigmentos que constituem a forma mais comum do depósito de ferro nos tecidos, testemunhando assim a alteração do seu metabolismo. Não obstante, é no sistema nervoso central que o ferro não depende da hemoglobina é encontrado livremente como componente normal, principalmente em certas regiões podendo ser evidenciado pela reação de Perl's ou pelo método de Spatz, que consiste em tratar o material fresco pela solução concentrada de sulfato de amônio e em seguida examina-se com a lupa, verificando-se então estrias granulosas de cor verde-escura formadas pelo sulfato ferroso. Normalmente o glóbulus pallidus e a zona vermelha da substância negra são os mais ricos nesse elemento; o núcleo rubro, núcleo dentado do cerebelo, o putâmen, núcleo caudado e corpo de Luys também o contêm, mas são menos ricos. Como esses núcleos, bem como o glóbulus pallidus e a substância negra fazem parte de um sistema motor involuntário que se associa ao voluntário para regular e coordenar os movimentos, constituinte do sistema motor extrapiramidal, dá-se a este sistema o nome de sistema ferro-afim, em virtude da presença desse elemento, por analogia com o sistema cromafim, já referido anteriormente. O córtex cerebral, tálamo e corpos mamilares contêm ferro em minúsculas proporções e no restante do sistema nervoso é praticamente inexistente. O ferro está contido

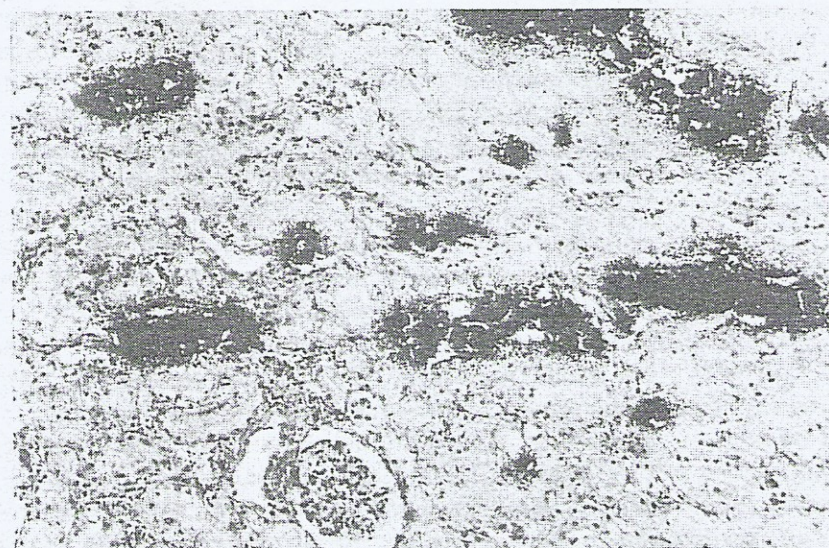
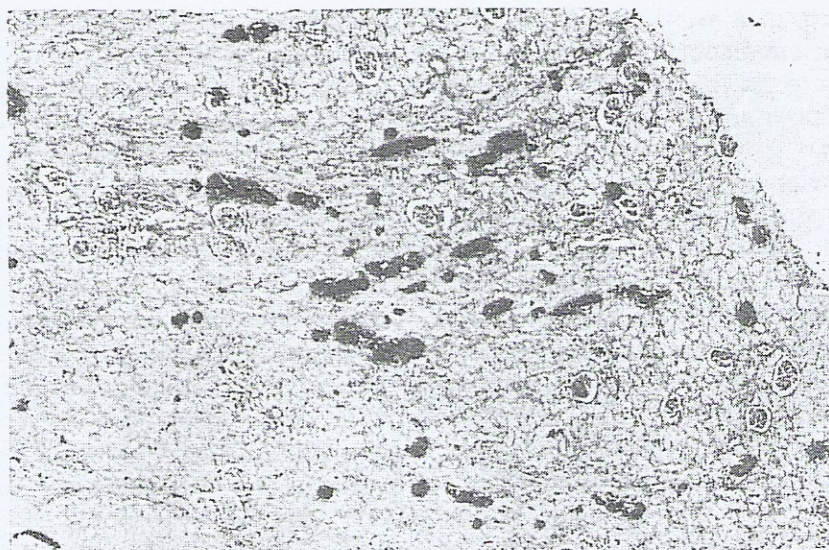


Fig. 44 — Metástase do cálcio; nefrocalcinose. Os túbulos contorneados estão impregnados pelos sais desse íon. Col.: hematoxilina-eosina. Aumentos: 60X em cima e 180X em baixo.

nas células da oligodendroglia e no **globus pallidus** e zona vermelha da substância negra está contido nas próprias células nervosas.

O ferro assim distribuído normalmente aumenta com a idade. Em condições patológicas ele aumenta consideravelmente nos territórios que o contêm normalmente caracterizando duas entidades: a **doença de Hallervorden-Spatz** e a **paralisia geral**.

A primeira é hereditária, transmitindo-se em caráter recessivo e se manifesta já na infância com progressiva rigidez dos membros inferiores, movimentos atetósicos nas mãos, disartria, isto é, dificuldade de articular as palavras e oligofrenia. O exame anatomopatológico do cérebro mostra o **globus pallidus** e a substância negra de cor castanha mais ou menos escura devido ao acúmulo de pigmento e ferro nas células nervosas dessas regiões. A patogenia da doença é desconhecida; provavelmente depende da falta de enzimas que intervêm no metabolismo do ferro das células desses núcleos.

A paralisia geral é um dos aspectos da infecção sífilítica do organismo e, por isso, será tratada no capítulo das inflamações específicas (pág. 317).

Uratos — Já vimos na 1ª parte desta obra que o ácido úrico constitui o produto final do catabolismo das purinas, eliminando-se pela urina. Em certos casos em que está alterado o metabolismo dessas substâncias, há aumento do ácido úrico no sangue e redução da sua eliminação, resultando o depósito de uratos nos tecidos, particularmente naqueles de baixa capacidade metabólica como as cartilagens e as cápsulas articulares e isto representa o substrato bioquímico da gota. Essa alteração metabólica, que é de natureza constitucional, sensibilizando os tecidos, determina quadros clínicos variáveis de um caso a outro, conforme já foi descrito na 1ª parte desta obra, geralmente sob a forma de artrites com ou sem formação de tofos, os quais também podem apresentar depósitos de uratos.

No material obtido em autópsia ou de biópsia e fixado em formol os cristais de uratos são dissolvi-

os corpos livres em forma de amêndoa, resultantes de massas exsudativas calcificadas ou de apêndices epilóicos necrosados e imprregnados de cálcio.

Na prática médica, porém, os mais comuns são os cálculos biliares e do bacinete renal, manifestando-se pela chamada cólica hepática ou renal, conforme o caso, já descritas na 1ª parte desta obra.

O número, o tamanho e a forma dos cálculos varia de um caso a outro e até no mesmo caso. Nos ductos excretores das glândulas salivares e do pâncreas, costumam ser minúsculos, atingindo no máximo o volume de um grão de ervilha; em geral são únicos, mas em certos casos são múltiplos, dispondo-se em fileiras ao longo do ducto, como um rosário. Na vesícula biliar também pode ser um só ou numerosos; no primeiro caso, pode atingir até o volume de um ovo de ganso e no segundo caso são pequenos e geralmente facetados devido à pressão recíproca entre eles; em certos casos há um ou dois grandes, ovóides e numerosos pequenos e em outros ainda assemelham-se a grãos de areia, sendo também numerosos. No bacinete renal o cálculo geralmente se amolda aos cálices assumindo, então, o aspecto de galhos secos de árvore e, portanto, é único, recebendo o nome de **cálculo coraliforme** (Fig. 45) (de coral, *for-mação calcária ramificada que forma o eixo de certos pólipos marinhos, muito usado em joalheria*). Na bexiga também assumir dimensões consideráveis.

Para verificarmos a estrutura de um cálculo biliar ou renal, ou vesical, não devemos cortá-lo com um golpe de faca, mas raspá-lo com esse instrumento, como se corta o fumo em corda para fazer o respectivo cigarro. Desse modo vamos verificar que os cálculos podem ser puros ou mistos. Os cálculos biliares puros podem ser constituídos por colesterol ou pelos

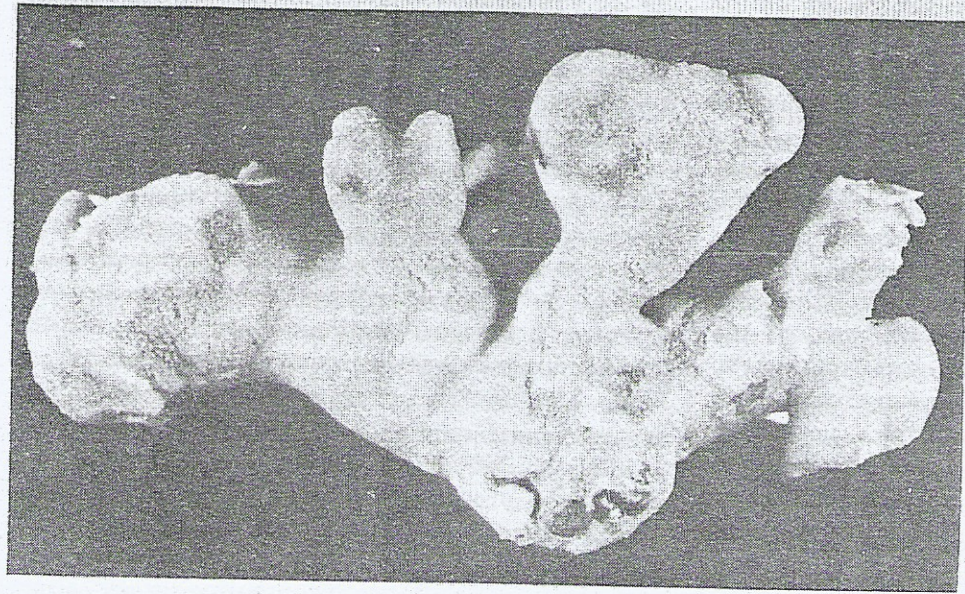


Fig. 45 — Cálculo coraliforme do rim, formando a imagem dos cálices e bacinete.

dos, de modo que não são reveláveis nos cortes histológicos realizados pelos métodos rotineiros; para evidenciá-los é necessário fixar-se o material em álcool absoluto e tratar os cortes pelo nitrato de prata, podendo-se acrescentar outra coloração, como a hematoxilina-eosina ou o método de van Gieson.

O aspecto anatomopatológico do tofo gotoso já foi mostrado na 1ª parte desta obra (v. figs. 157 e 158, nas págs. 292 e 293).

Em autópsia de fetos prematuros às vezes verificam-se listas cor de tijolo formando o desenho das pirâmides dos rins, formadas pelo depósito de uratos, que pode ser verificado também ao microscópio em cortes não corados, constituindo os **infartos úricos**. Desconhece-se, porém, a significação desse achado, parecendo estar relacionado à desintegração nuclear.

Calculose — Conforme já vimos na 1ª parte desta obra, *calculus* em latim significa *pedra*, o mesmo que *lithos* em grego e, por isso, fala-se também em **lithase**. Trata-se, portanto, da formação de concreção dura nos órgãos que, em geral, determinam quadros clínicos nos quais sobressai a dor.

Os cálculos podem ser encontrados em qualquer conduto ou cavidade do organismo, como o ducto excretor das glândulas salivares e do pâncreas, brônquios e próstata; nos receptáculos dos órgãos como a vesícula biliar, os cálices e bacinete renais e bexiga; no estômago e no intestino, sendo neste último denominado **coprolitos** (*Kopros = fezes + lithos = pedra*) ou **fecálitos**; nas veias, principalmente nos casos de varizes constituindo os **flebolitos** (*phleps = veia + lithos = pedra*); nos nichos e invaginações, como os cálculos dentários e amigdalianos e, finalmente, nas grandes cavidades serosas onde constituem

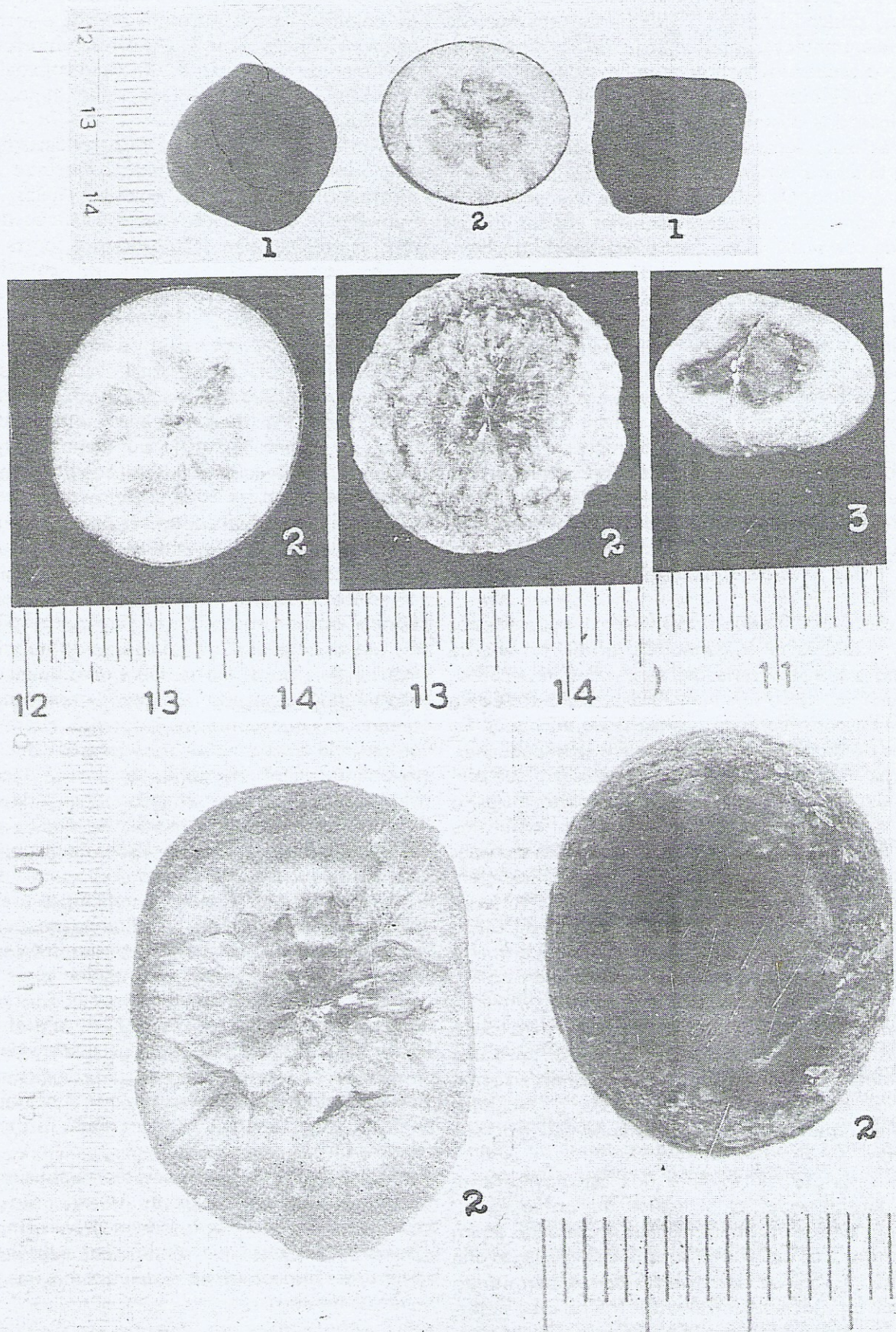


Fig. 46 — Alguns exemplos de cálculos biliares: 1 — de pigmento biliar; 2 — mistos de colesterol e pigmento; 3 — misto de pigmento de cálcio, formando a carapaça externa.

aspecto estratificado, estão indicando grande riqueza de colóides na sua estrutura porque a formação das camadas concêntricas é a expressão morfológica dos movimentos de difusão de um meio coloidal e aqueles que são de aspecto radiado estão indicando a sua estrutura cristalóide.

Conforme já foi dito na 1ª parte desta obra, a bile e a urina contém substâncias em estado coloidal e outras dissolvidas; os colóides nelas presentes impedem a precipitação das substâncias dissolvidas, pois os colóides têm ação protetora contra essas alterações, resultando um equilíbrio coloidoquímico desses dois líquidos. Portanto, a formação dos cálculos resulta da ruptura desse equilíbrio, originando-se um núcleo de albumina ou de fibrina ou, então, de colesterol amorf, no qual vão-se precipitando pigmentos biliares ou sais orgânicos, acompanhados pelos colóides gelificados e assim se constitui um núcleo de dimensões mais ou menos grandes. Não obstante, ainda ignoramos as condições que determinam essa ruptura do equilíbrio coloidoquímico da bile ou da urina, dando em resultado a formação dos cálculos. Admite-se geralmente que os cálculos puros de colesterol ou de pigmento da vesícula biliar sejam o resultado de alteração metabólica associada a deficiência da motricidade do órgão, enquanto que aqueles mistos resultam de inflamação do mesmo; os cálculos renais puros são também relacionados a alterações metabólicas, sendo a origem determinada por avitaminose A que, conforme já foi dito, altera o epitélio de revestimento das vias urinárias e os cálculos mistos de revestimento das vias urinárias e os cálculos mistos resultam de inflamação do bacinete. O cálculo da bexiga é causado pela redução ou perda da sua motricidade, associada a inflamação do órgão, sendo por isso frequente nos casos de lesões da medula espinhal em que há paralisia desse órgão.

Tratando-se de alteração metabólica é evidente o papel representado pela hereditariedade, como, aliás, em toda a Patologia, sendo a transmissão em caráter recessivo, mas com maior penetração nas mulheres quanto à litíase biliar; conforme já foi referido no capítulo da constituição, na 1ª parte desta obra, os brevíssimos ou braquitétipos são particularmente predispostos a esta alteração. Os cálculos de cistina, porém, são de transmissão dominante, pois a cistinúria que é a doença fundamental, obedece a essa forma de transmissão.

Os cálculos biliares e renais são geralmente transparentes aos raios X, excepto quando são ricos em cálcio; por isso, para se tornarem visíveis empregam-se meios de contraste que, sendo eliminados pela bile ou pela urina respectivamente, delimitam a imagem negativa dos mesmos.

3) **Degenerações dependentes de produtos de secreção** — São representadas pelo muco, colóide e ceratina.

Os primeiros são sempre únicos, podendo atingir o volume de uma noz, de superfície granulosa, translúcidos e de cor cinza-amarelada; cortados de acordo com a técnica descrita acima, apresentam aspecto radiado em virtude da disposição dos cristais (v. fig. 150 da 1ª parte desta obra); às vezes apresentam um núcleo central de pigmento biliar ou, então, um delgado envólucro de pigmento e cálcio. Os cálculos puros de pigmento biliar podem apresentar-se como pequenas massas irregulares, de cor verde-negra, com o aspecto de fragmentos de carvão, friáveis, ou então, como grãos de carvão; o exame químico revela na sua constituição bilirrubina, cálcio e pequenas porcentagens de cobre. Os cálculos mistos são os mais frequentes, sendo geralmente múltiplos, variando o seu tamanho e forma conforme o número deles; se forem 2 ou 3, serão ovóides, podendo atingir o tamanho de uma noz; se forem numerosos, podendo ultrapassar de 1.000, são pequenos e facetados, devido à pressão recíproca entre eles. Cortados, conforme a técnica acima referida, apresentam-se constituídos de camadas concêntricas escuras e claras, as primeiras formadas por pigmento biliar e cálcio, sendo as claras de colesterol (Fig. 46).

Os cálculos urinários podem ser constituídos por uratos, oxalatos e fosfatos. Os primeiros são de tamanho e número variados, de cor castanho-pálida, de superfície lisa ou finamente granulosa, duros e a superfície de corte apresenta camadas estratificadas. Os cálculos de oxalato são múltiplos, em geral pequenos, de forma estrelada devido à sua modelagem aos cálculos renais, de cor castanho-escura e muito duros; o exame químico revela na sua estrutura o oxalato de cálcio, mas em certos casos contém também camadas de uratos. Os cálculos fosfáticos podem alcançar grandes tamanhos, com seus caracteres físicos variáveis conforme sejam constituídos pelo fosfato de cálcio ou pelo fosfato amoníaco-magnésiano; no primeiro caso são de cor branca e duros e no segundo caso são frágeis e semelhantes à pedra-pomes.

Além desses, há ainda outros, porém, mais raros, como os cálculos de cistina e de xantina; os primeiros são geralmente numerosos, muito pequenos, arredondados, de superfície lisa e amarelados; os segundos são também múltiplos, de cor castanho-pálida, lisos e brilhantes.

Essa descrição morfológica dos cálculos permite certas considerações e deduções de ordem geral: alguns são de estrutura homogênea, mostrando serem constituídos por uma única substância, enquanto que outros são formados por diversas partes, permitindo distinguir um núcleo central em torno do qual se formaram camadas de outra substância e, finalmente, outros apresentam aspecto radiado. Tais aspectos indicam que o mecanismo de formação dos cálculos difere de um caso a outro; aqueles que apresentam

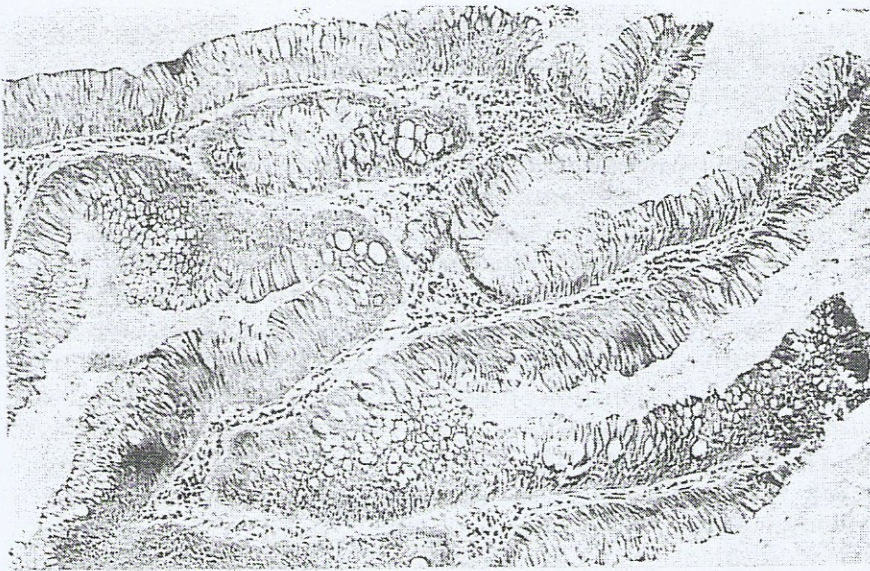


Fig. 47 — Aspecto histológico do tumor viloso do reto, mostrando a maioria das células com acentuada produção de muco, representado pelos vacúolos, em virtude da sua dissolução no fixador, Col.: hematoxilina-eosina. Aumento: 120X.

O muco é uma substância homogênea, viscosa, de aspecto gelatinoso, variando a cor do cinzento até o amarelo-esverdeado; é insolúvel na água, mas solúvel nos álcalis, precipitando em filamentos no ácido acético diluído. Do ponto de vista bioquímico é constituído pela mucina, que é uma glicoproteína. Normalmente o muco é produzido por certos epitélios que formam o revestimento das mucosas das vias aéreas, do tubo digestivo e endocervix, assim como pelas glândulas mucíparas contidas nas mucosas desses órgãos e nas glândulas salivares. O muco se forma no citoplasma das células sob a forma de gotículas que, fundindo-se umas com as outras formam gotas maiores até encher toda a célula, que se torna globosa assumindo a forma de um cálice e daí o nome de **células caliciformes** que se lhes dá; uma vez cheia, a célula elimina esse produto de secreção na superfície livre. Desse modo, o muco constitui um meio de proteção e defesa desses tecidos, de modo que qualquer substância irritante determina logo aumento da produção do muco, impedindo ou atenuando a ação deletéria sobre o tecido.

Nos cortes histológicos seguidos pelos métodos rotineiros o muco é incolor; para evidenciá-lo emprega-se o mucicarmin que o cora em vermelho ou o azul de toluidina que o cora em róseo, isto é, metacromaticamente.

Em condições patológicas o muco é produzido em grande quantidade, permanecendo na célula, a qual se transforma assim em um globo mucoso sendo, então, destruída; é este fenômeno que se verifica no catarro das mucosas, constituindo a **degeneração mucosa**. Esta é apenas uma parte do quadro anatomoclínico de certas moléstias como o coriza, que é o nome científico do resfriado comum, que se caracteriza clinicamente pela grande eliminação de muco; as faringites e bronquites também se caracterizam por esse mesmo processo. Nas assim chamadas gastrites crônicas,

hipertrófica e atrófica, a mucosa do estômago apresenta-se na autópsia coberta por uma camada mais ou menos espessa de muco, pois sendo uma anomalia constitucional, em que a mucosa permanece com os caracteres da mucosa intestinal, isto é, com as glândulas mucosas, a própria irritação determinada pelos alimentos ou bebidas favorece o aumento de produção do muco e descamação das células; nas disenterias há também grande produção de muco pela mucosa do intestino, que é eliminado pelas fezes em consequência da degeneração mucosa do epitélio de revestimento e das glândulas do intestino. Na fibrose cística do pâncreas, já descrita na 1ª parte desta obra, a degeneração mucosa dos ácinos pancreáticos é também a parte fundamental da doença que, por isso, é denominada **mucovicidose**. Nas bronquiectasias há sempre a degeneração mucosa do epitélio de revestimento e das glândulas dos brônquios e, por isso, geralmente estão cheias de muco.

Nos processos inflamatórios do colo do útero a degeneração mucosa do epitélio de revestimento e das glândulas determina grande produção de muco, que é eliminado para o exterior, constituindo o **corrimento**. Na erosão da **portio vaginalis** em que há glândulas cervicais nessa parte do colo que normalmente não as apresenta, após a cura elas aí permanecem e, não podendo eliminar o produto da sua secreção, este se acumula no lume resultando nódulos mucosos conhecidos pelo nome de **ovos de Naboth** (*). Nas mesmas condições patológicas, até epitélios que normalmente não são mucosos, como o da conjuntiva ocular e da bexiga apresentam a degeneração mucosa. Nas neoplasias epiteliais de vários órgãos, como os brônquios, estômago, intestinos, ovários, etc..., a produção de muco é particularmente acentuada, destacando-se o

(*) Martin Naboth, anatomista alemão, da Saxônia, 1675-1721.

volvem naquelas três glândulas endócrinas. Esta especificação é importante porque em certos cistos dos rins e ovários, bem como em certos processos cutâneos, encontra-se substância com os caracteres mortológicos da substância colóide, mas não se trata propriamente de colóide.

A degeneração colóide caracteriza certos tipos de estroma que se desenvolvem na tireóide, como o estroma colóide, que pode ser difuso ou em nódulos, nos quais o exame anatomopatológico mostra as vesículas tireóideas aumentadas de volume, com o revestimento achatado e o lume cheio de colóide denso e aderente ao revestimento; esse processo determina aumento de volume do órgão e, portanto, do pescoço, constituindo um dos aspectos do bócio, já descrito na 1ª parte desta obra (Fig. 31).

Na hipófise também pode ser verificado o mesmo processo que se apresenta sob a forma de vesículas cheias de colóide, situadas no limite entre a adeno-hipófise e a neuro-hipófise, mas sem expressão clínica.

Degeneração córnea — Consiste na transformação anormal de certas células em ceratina (*keras = cornu*). Essa substância forma normalmente a camada superficial da pele, constituindo o estrato córneo. Examinando-se um corte de pele ao microscópio, mesmo corado pelos métodos rotineiros, verifica-se que ela é formada por duas partes: a epiderme e a derma; a primeira é constituída por um epitélio pavimentoso estratificado, isto é, com várias camadas celulares e a derma é de estrutura conjuntiva, em meio à qual estão os anexos representados pelas glândulas sudoríparas, glândulas sebáceas e folículos pilosos. Na epiderme distinguem-se duas zonas: uma superficial, formada por lamnulas acidófilas paralelas, desprovidas de núcleos, que é o estrato córneo e outra celular, constituindo o estrato germinativo, porque dele depende a estrutura constante da epiderme, atestada pelas mitoses que se verificam nas suas células, atividade esta

tumor viloso do reto, cuja produção de muco é tão intensa (Fig. 47), que faz o indivíduo procurar o médico ao qual relata a eliminação constante do muco pelo ânus, sujando-lhe a roupa.

O tecido conjuntivo embrionário também produz muco, constituindo um dos tipos desse tecido — o tecido conjuntivo-mucoso, como é a estrutura do cordão umbilical o qual, histologicamente, é constituído por células estreladas reunidas por seus prolongamentos, em cujas malhas há a substância fundamental apresentando a mucina na sua estrutura bioquímica. Após o nascimento esse tecido não mais existe, mas certas neoplasias conjuntivas, que se podem desenvolver mais tarde, têm a sua estrutura histológica semelhante a esse tecido o qual, por isso, recebe o nome de mixoma. Entretanto, o muco conjuntivo não é igual ao muco epitelial, sendo considerado como mucóide, isto é, semelhante ao muco.

Degeneração colóide — É um processo análogo ao anterior, mas se desenvolve naquelas células que normalmente secretam substância colóide, como a tireóide, paratireóide e hipófise. A substância colóide secreta por estas glândulas se caracteriza pela estrutura química formada por uma proteína unida a um composto iodado. Quanto às suas propriedades físicas e químicas, ela não se precipita pelo ácido acético, nem pelo álcool; não dá metacromasia com os corantes básicos, o que permite distingui-la da degeneração mucosa. Entretanto, ainda não há uma reação que permita distingui-la da hialinização; de fato, a substância colóide apresenta-se ao exame a olho nu como uma substância homogênea, vítreas, de cor castanho-pálida ou cinzento-esverdeada e, nos cortes histológicos assume também aspecto homogêneo e se cora intensamente pela eosina, caracteres esses que pertencem também à substância hialina; por isso, considera-se como degeneração colóide somente aqueles processos que obedecem a esses caracteres, mas se desen-

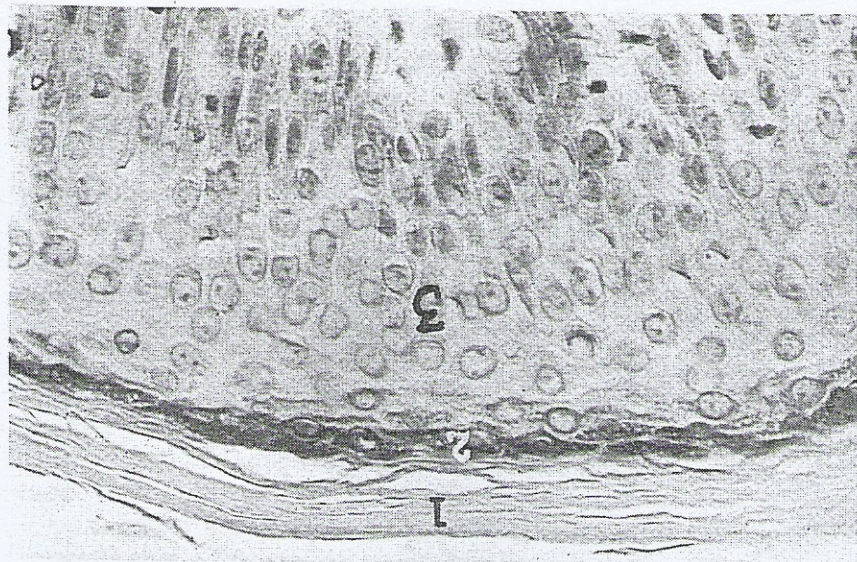


Fig. 48 — Epiderme, vista ao microscópio, para mostrar o estrato córneo (1), o estrato granuloso (2) e o estrato espinhoso ou de Malpighi (3). Col.: Hematoxilina-eosina. Aumento: 120X.

que é particularmente intensa durante a madrugada, o que constitui um exemplo das influências cósmicas sobre o nosso organismo. Esse estrato, por sua vez, compreende o **estrato basal** constituído por uma fileira de células no limite da epiderme com a derma, ao qual se segue outro mais espesso, formado por células poliédricas cuja membrana é ericada de espículas e, por isso, é denominado **estrato espinhoso** ou **estrato de Malpighi** (*), em homenagem ao autor que o descreveu; este, na camada superior apresenta o **estrato granuloso**, cujas células são achatadas e contêm granulações coradas intensamente, constituídas por **ceratoialina** e estas granulações vão-se transformando em **ceratina** nas camadas mais superficiais (Fig. 48).

Os métodos histoquímicos mostram que no estrato granuloso há um sistema energético catalisador da síntese da ceratina a partir dos polipeptídeos do citoplasma das células da epiderme, pela concentração dos grupos de sulfidrilas, fosfolipídeos e glicogênio; admite-se que neste estrato as cadeias de polipeptídeos do citoplasma das células são desdobradas e rompidas, sendo em seguida ressintetizadas na molécula da ceratina, que é uma escleroproteína, conforme já foi dito na 1ª parte desta obra. O exame bioquímico da epiderme mostra a existência de aminoácidos entre as lamínulas de ceratina, os quais funcionam como tampões, protegendo a pele contra a ação dos álcalis e ácidos. A epiderme renova-se rapidamente a qualquer escarificação.

Sendo a formação de ceratina uma função normal da epiderme, ela só constitui um processo patológico, que é a degeneração córnea, quando é excessiva ou, então, apresenta-se em epitélios que normalmente não a formam; nestes casos, a sua formação obedece ao mesmo mecanismo verificado em condições normais, isto é, resulta da transformação das células do epitélio de revestimento, porém, às vezes faltando

fases do processo. Entretanto, a camada córnea não é igual em todos os territórios cutâneos e, por isso, para se avaliar este tipo de degeneração é preciso, antes de tudo, saber qual a região da pele examinada, pois essa camada é particularmente desenvolvida na palma das mãos e planta dos pés, sendo ainda mais nos trabalhadores manuais e nos indivíduos que andam descalços.

A degeneração córnea pode apresentar-se sob 3 formas: a **hiperceratose**, a **paraceratose** e a **disceratose**, que constituem alterações de grande importância na patologia da pele.

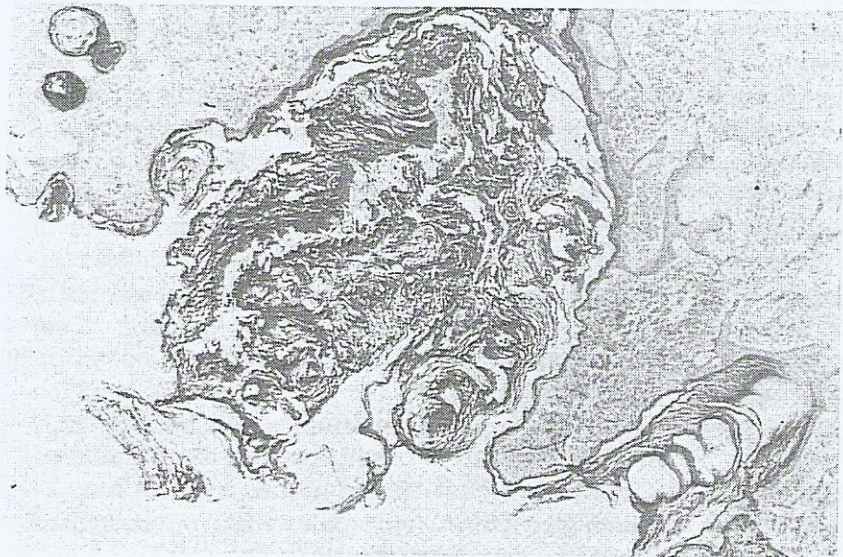
A hiperkeratose consiste na superprodução de ceratina não só nas regiões que normalmente a apresentam, como também naquelas que normalmente são desprovidas dessa estrutura, como as mucosas da boca, faringe, esôfago, vagina, **portio vaginalis** do útero e conjuntiva ocular. Nestes casos a ceratinização se apresenta sob a forma de lamínulas paralelas ou estratificadas concêntrica. O aspecto apresentado pelo processo varia de um caso a outro, como as **escamas**, que podem apresentar-se como partículas esbranquiçadas recobrendo áreas da epiderme ou mesmo sob a forma de lamínulas; nestes casos faz parte de diversas doenças cutâneas, como a pelagra, Hanseníase, sífilis, eczema, psoríase, etc. . . e na avitaminose A formando verrugas planas do dorso das mãos e dos dedos (Fig. 49). Em certos casos forma nódulos de estratificação concêntrica, como se verifica no **nevus keratosus** (Fig. 50), no cisto epidermóide e no colestatoma. Em outros casos atinge grandes extensões e particular espessura, como se verifica na ictiose ou na ceratose múltipla; outras vezes ainda forma nódulos ou esporões sobre a pele, constituindo os chamados **cornos cutâneos**, devido à sua semelhança com os chifres dos animais que, às vezes, são múltiplos constituindo a **ceratose palmar e plantar** (Fig. 51). Nas mucosas que normalmente não são ceratinizadas a hiperkeratose se apresenta sob a forma de placas ou áreas de

(*) Marcello Malpighi, anatomista italiano, 1628-1694.



Fig. 49 — Hiperkeratose e hiperplasia da camada de Malpighi (acantose) da epiderme na avitaminose A. Col.: hematoxilina-eosina. Aumento: 80X.

Fig. 50 — Aspecto histológico do nervus keratosus; esférulas de ceratina na superfície da epiderme. Col.; hematoxilina-eosina. Aumento: 80X.



côr branca brilhante, fazendo parte de um processo conhecido como leucoplaquia ou leucoplasia (*leukos = branco + plax = placa*) (Fig. 52).

A paraceratose é uma anomalia da cornificação, não só quantitativa, como qualitativa, em que as células assim alteradas conservam o núcleo, embora este apresente também alterações como a redução do seu

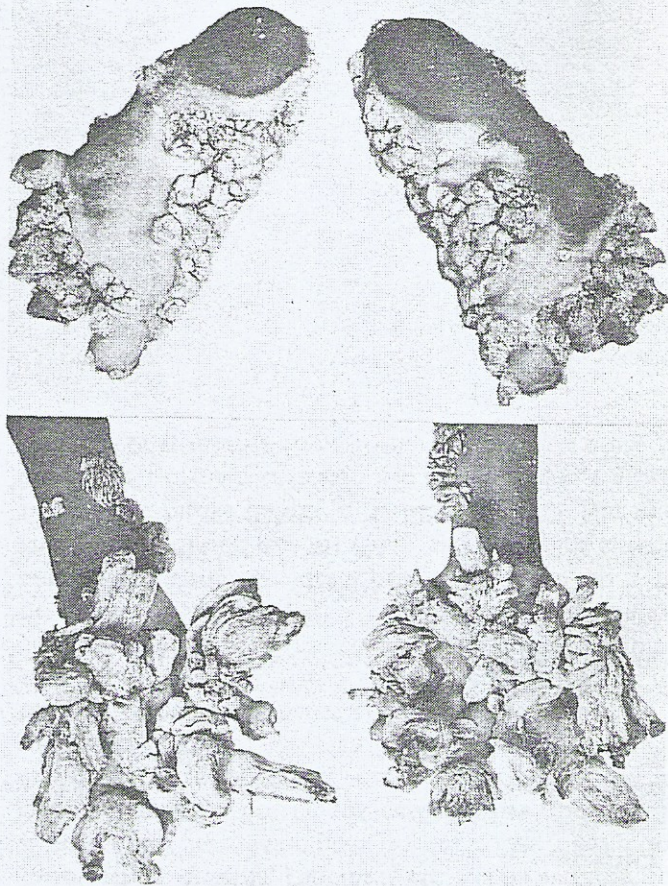


Fig. 51 — Hiperqueratose (cornu cutaneus). (De Zamith, Vinício A. — Verrucose generalizada com monstruosas hiper- ceratoses. Arq. Hosp. Santa Casa de S. Paulo, III, nº 2, junho, 1957. Reprodução gentilmente autorizada pelo autor).

volume e condensação da cromatina ou vacuolização; além disso, a substância córnea apresenta anormalidade das histocquímicas. Esse processo faz parte de várias doenças cutâneas e mucosas de natureza inflamatória e neoplásicas, como são as pêrolas corneas dos carcinomas da pele e das mucosas (v. figs. 531 e 532). A disceratose também faz parte de diversas doenças cutâneas e mucosas de natureza inflamatória e se caracteriza pela irregularidade da cornificação, com alteração das afinidades microquímicas.

4) Degenerações das estruturas intersticiais: hialini-

zação — Esta denominação deriva da palavra grega *hyalos*, que significa *vitreo*, com essa denominação, o patologista alemão Friedrich Daniel von Recklinghausen (1833-1910), designou diversos processos degenerativos de natureza proteica mal definidos do ponto de vista bioquímico, mas apresentando os seguintes caracteres histológicos: 1) especial aspecto vítreo e forte poder refringente; 2) particular resistência aos dissolventes comuns, como a água, álcool, ácidos e álcalis diluídos e até mesmo à ação dos fermentos autolíticos; 3) grande afinidade para os corantes ácidos de anilina. Conforme se vê, trata-se de um conjunto de propriedades gerais, mas não específicas, de modo que, sob essa rubrica, aquele autor indicava diversos aspectos patológicos, como as degenerações mucosa, colóide e córnea, bem como a amiloidose e a hialinização propriamente dita. Os estudos posteriores sobre as secreções, porém, bem como os métodos histocquímicos têm permitido separar os diversos processos enquadrados como degeneração hialina e, por isso, hoje considera-se como hialinização aqueles processos que conduzem à metamorfose dos protoplasmas apresentando os caracteres já citados, mas distinguindo-se quimicamente das secreções e destituídas da metacromasia com certos corantes básicos de anilina, como a violeta de genciana, o cresil-

-violeta, etc. . .



Fig. 52 — Leucoplasia do esôfago. (O estômago apresenta a assim chamada gastrite atrófica. Criança de 8 meses).

A degeneração hialina pode ser intercelular e intracelular; no primeiro caso atinge particularmente o tecido conjuntivo, cuja substância fundamental é

transformada em uma massa homogênea, vítrea e de consistência firme, quase cartilaginosa. Do ponto de vista morfológico ela é semelhante à substância amilóide, de modo que nos cortes histológicos corados pela hematoxilina-eosina não é possível distingui-las perfeitamente, pois ambas se apresentam como traves acidófilas e refringentes; para o diagnóstico diferencial tratam-se, então, os cortes com certos corantes de anilina, como a violeta de genciana e o verde-metila, com os quais a substância hialina assume a mesma cor, enquanto que a amilóide dá metacromasia, isto é, assume a coloração avermelhada. Além disso, corando-se os cortes pelo método de van Gieson (*) a hialinização apresenta-se de cor vermelha-brilhante enquanto que a amiloidose se cora em amarelo.

A degeneração hialina intercelular compromete particularmente as artérias; nas artérias de grande calibre, como a aorta e seus principais ramos, forma placas salientes na íntima, duras, esbranquiçadas com aspecto semelhante à cartilagem e daí o nome de **placas condróides** que se lhes dá, constituindo o substrato anatomopatológico da arteriosclerose propriamente dita (Fig. 53). Nas artérias de pequeno calibre, isto é, arteríolas, como aquelas que se ramificam no interior dos órgãos é a túnica média que sofre a hialinização, constituindo o substrato anatomopatológico da arteriolosclerose (Fig. 54); nestes casos, o quadro clínico é representado pela hipertensão arterial, forma benigna, também chamada essencial ou genuína, para distingui-la daquela resultante das glomerulonefrites; entretanto, a hipertensão não é determinada pela arteriolosclerose, conforme já foi visto na 1ª parte desta

(*) Ira van Gieson, neuropatologista de origem holandesa radicado em Nova York (1865-1913); o método consiste em corar os cortes com a solução desse autor, que é a mistura de ácido pícrico (amarelo) e rubina ácida ou fucsina ácida (vermelho).

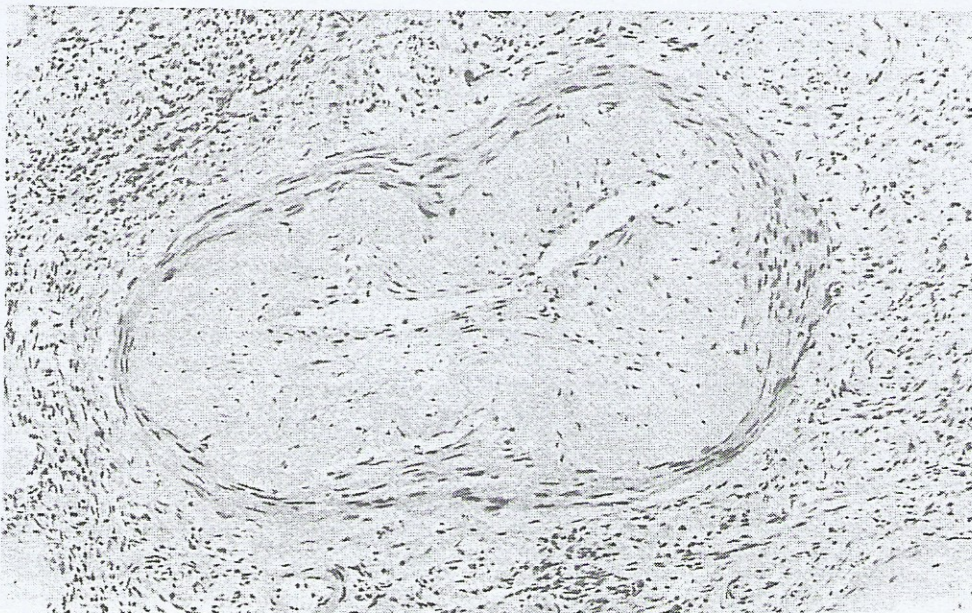
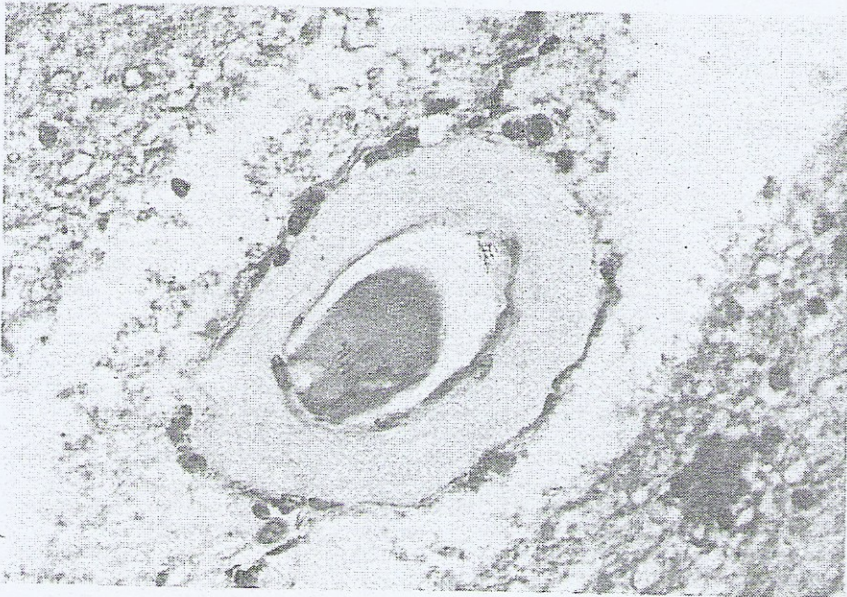


Fig. 53 — Proliferação conjuntivo-fibrosa da íntima de uma artéria com hialinização parcial (arteriosclerose propriamente dita). Col.: hematoxilina-eosina. Aumento: 80X.

Fig. 54 — Hialinização da túnica média de uma arteríola (arteriosclerose na hipertensão genuína). Col.: hematoxilina-eosina. Aumento: 120X.



tanto, o que dá o caráter patológico é o seu aparecimento intempestivo e deslocado, sua localização e, sobretudo, as perturbações funcionais por ele causadas.

A degeneração hialina intracelular é verificada principalmente nos epitélios, como por exemplo, nos túbulos contornados dos rins, onde a princípio se apresenta sob a forma de grânulos vítreos e acidófilos em certos pontos do citoplasma, aumentando progressivamente até interessá-lo totalmente; a célula assim atingida perde a sua vitalidade, destacando-se da sua membrana basal e, como geralmente também as células vizinhas sofrem o mesmo processo fundindo-se entre si, assumem a forma cilíndrica, de aspecto vítreo e granuloso, sendo eliminados pela urina, onde constituem os cilindros granulosos, característicos das nefropatias graves, como as nefrites e as nefrosclerose maligna e pielonefritica (v. fig. 264, na pág. 599 da 1ª parte).

Como exemplo de hialinização intracelular há ainda os corpúsculos fucsífilos de Russel (*), que se apresentam como um conglomerado de estérulas acidófilas e refringentes, com o aspecto de amora, ou uma só, atingindo os plasmócitos nas inflamações crônicas (Fig. 56). Os estudos modernos com a fluorescência, mostraram que essas estérulas hialinas dos plasmócitos representam anticorpos agregados nas células do tecido nervoso, quando há redução ou parada da circulação sanguínea em determinado território, verifica-se a hialinização dos astrócitos nas vizinhanças do mesmo.

A degeneração hialina é um processo irreversível, devendo ser considerada como um processo de morte.

(*) William Russel, médico escocês contemporâneo.

obra. Em virtude da hipertensão, a túnica média dessas arteríolas, que é muscular lisa, apresenta inicialmente a hipertrofia, como um processo de adaptação funcional e posteriormente sofre a hialinização. Nesses casos são comprometidos particularmente os rins, conduzindo-os à nefrosclerose genuína ou rim contraído primário arteriosclerótico: o exame histológico desses órgãos revela as arteríolas aferentes espessadas que, por isso, tornam-se muito evidentes, conforme se vê na fig. 271 da 1ª parte desta obra, ao contrário daquilo que se verifica normalmente em que essas arteríolas não são visíveis nos cortes histológicos corados pela hematoxilina-eosina. O processo, porém, não é generalizado, de modo que em um corte pode-se encontrar somente uma arteríola assim comprometida e, às vezes, é até necessário fazerem-se novos cortes para se confirmar o diagnóstico. Menos frequentemente o processo é encontrado também no cérebro, miocárdio, fígado e pâncreas.

Em várias doenças renais os glomérulos são atingidos pela hialinização constituindo parte importante do quadro histopatológico, como se verifica na chamada glomerulonefrite crônica, na pielonefrite crônica, enfim, em qualquer processo crônico do órgão, como as nefroscleroses (Fig. 55).

A hialinização nem sempre constitui um processo patológico; os nódulos fibrosos hialinos que se formam na atresia dos folículos ovarianos e na involução do corpo lúteo, constituindo os corpos albicans (v. fig. 181, na pág. 383, da 1ª parte desta obra), representam exemplos de hialinização fisiológica. Por-

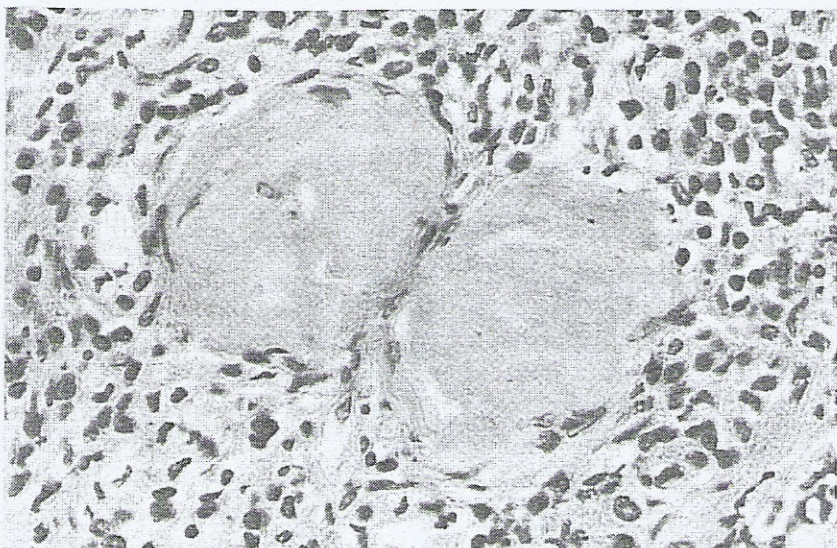
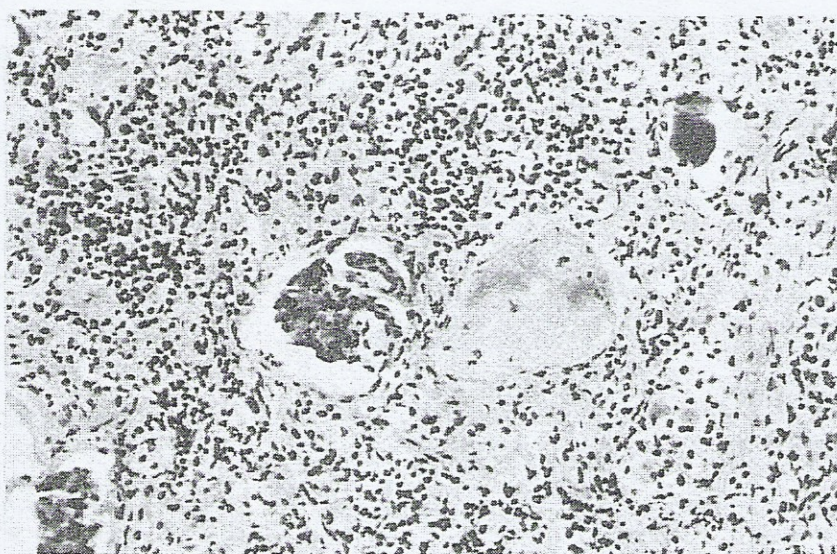


Fig. 55 — Hialinização de glomérulos em nefropatia crônica. Col.: hematoxilina-eosinã. Aumentos: 80X em cima e 300X em baixo.

lenta das células e, por isso, deixa a sua marca indelével nos tecidos por ela atingidos, como por exemplo, as cicatrizes fibrosas.

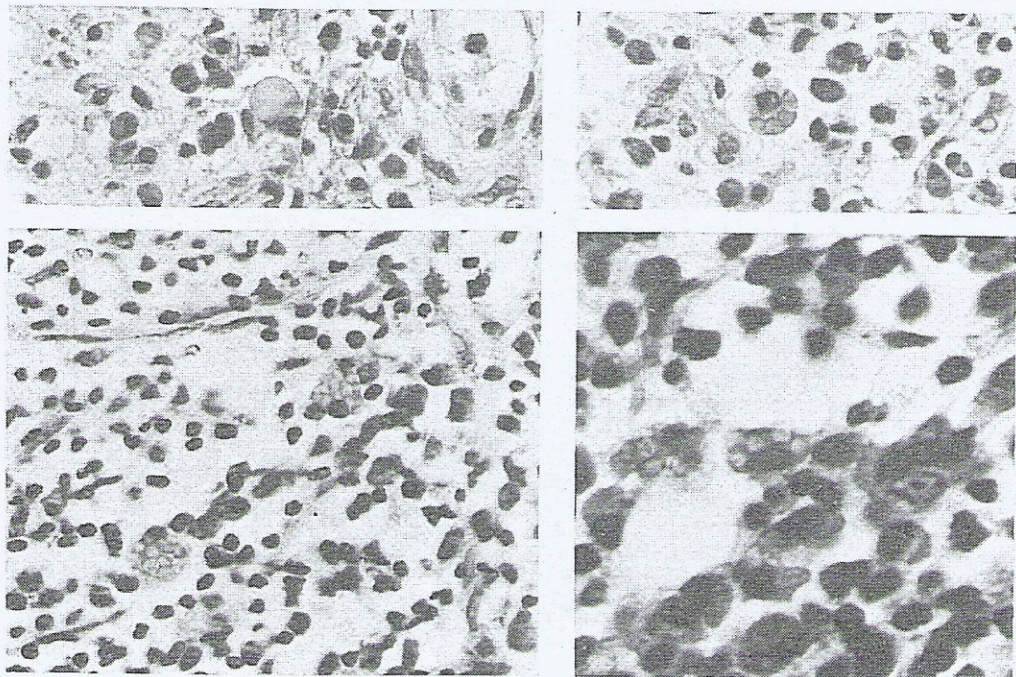
Quanto à sua natureza, a substância hialina constitui uma alteração do metabolismo celular das proteínas resultando a sua degradação e daí a irreversibilidade do processo. A sua patogenia consiste na precipitação das proteínas celulares desintegradas, resultando a tumefação das fibras conjuntivas e subsequente fusão delas entre si. Na hialinização intracelular os grânulos vítreos e acidófilos representam o atestado da degradação protéica celular.

Amiloidose — Consiste no depósito de uma substância homogênea, sob a forma de massas vítreas semelhantes à hialinização, mas caracterizada por propriedades corantes particulares. A denominação do processo é imprópria, tendo apenas razão histórica; Virchow, em 1853, realizou várias pesquisas com o fim de encontrar no reino animal substâncias afins ao

amido e celulose vegetal; em virtude de particular reação com o iodo apresentada pelos órgãos que, em certos casos, exibem ao exame a olho nu o aspecto lardáceo, esse notável patologista julgou existir neles uma substância semelhante ao amido e, por isso, deu-lhe aquele nome (*amylon* = *amido* + *eidos* = *com forma de* ou *semelhante a*). Entretanto, o amido assume a cor violeta intensa quando tratado pela tintura de iodo ou pelo líquido de Lugol, enquanto que a substância amilóide se cora em castanho-avermelhada por esse mesmo método; além disso, as pesquisas bioquímicas demonstraram que a substância amilóide não é um glicídio, mas tem estrutura complexa, cujo componente fundamental é protéico. Não obstante, a denominação dada ficou consagrada na Patologia.

A substância amilóide se apresenta ao exame a olho nu sob a forma de faixas ou nódulos esbranquiçados e aspecto céreo; os órgãos em que se deposita adquirem caracteres especiais representados pela

Fig. 56 — Alguns aspectos microscópicos dos corpúsculos de Russel. Col.: hematoxilina-eosina. Aumento: 350X.



dureza e aspecto lardáceo e, se forem tratados pela tintura de iodo, assumem coloração castanho-avermelha, semelhante ao mógano.

Quanto às suas propriedades físicas, ela é insolúvel na água, álcool, éter e nos álcalis e ácidos diluídos e, portanto, ela está sempre presente nos cortes histológicos tratados por qualquer método.

A natureza bioquímica da substância amiloide tem sido objeto de muitas pesquisas e controvérsias. Os primeiros resultados consideravam-na constituída pela união do ácido condroitín-sulfúrico, que é um mucopolissacarídeo, com uma proteína de carácter básico; por conseguinte, seria uma glicoproteína. Entretanto, posteriormente verificou-se que o ácido condroitín-sulfúrico faz parte da estrutura bioquímica do tecido conjuntivo onde se deposita a substância amiloide, mas não entra na estrutura dessa substância. Os estudos modernos mostraram que a sua composição bioquímica é fundamentalmente proteica, formada principalmente por purinas e aminoácidos, como a glicina, fenilalanina, tirosina, leucina, arginina e triptofano, não existindo o ácido condroitín-sulfúrico, representando portanto uma alteração do metabolismo proteico.

Do ponto de vista anatómico a amiloídose pode apresentar-se sob duas formas: generalizada e localizada; a primeira, por sua vez, pode ser primária ou secundária. Esta última é mais frequente e se manifesta como complicação de certas moléstias crônicas, como a osteomielite, a tuberculose, a Hanseníase, a sífilis e em certos casos de neoplasia, como o mieloma. Nesses casos são comprometidos etivamente o baço, fígado, rins e supra-renais. No baço, o aspecto macroscópico é variável de um caso a outro: em geral é

a polpa branca que é substituída pela substância amiloide, de modo que os folículos de Malpighi são transformados em nódulos de aspecto vítreo, esbranquiçados, assemelhando-se a grãos de sagu cozido e daí o nome de baço sagu, que se lhe dá. Em outros casos é atingida a polpa vermelha predominantemente e, devido à alternança das faixas vítreas e áreas congestas, resulta um aspecto semelhante ao presunto, falando-se, por isso, em baço presunto; em outros casos, porém, a polpa é pobre de sangue, resultando o baço lardáceo. Nos outros órgãos a amiloídose não apresenta aspectos particulares, a não ser aumento da consistência e o aspecto lardáceo, quando são pobres em sangue; o rim nas fases avançadas está reduzido de volume e duro, constituindo o rim contraído amiloideótico.

O exame histológico é que dá o aspecto característico, apresentando-se como uma massa homogênea e acidófila, atingindo os vasos sanguíneos e os capilares. Nas artérias intraparenquimatosas a substância amiloide se deposita entre as fibras musculares da túnica média enquanto que nas vénulas e capilares é logo abaixo do endotélio; por isso, no fígado ela se apresenta sob a forma de faixas ao longo dos capilares (fig. 57), comprimindo as traves de células hepáticas que, então, apresentam-se adelgadas, isto é, atrofiadas. O mesmo acontece nas supra-renais e no rim, onde são comprometidas não só as artérias e artérias e, no rim, também os glomérulos, que aumentam de volume porque as suas alças capilares ficam transformadas em faixas hialinas pelo depósito de substância amiloide (fig. 58) substituindo toda a sua estrutura; esse quadro histopatológico constitui o subtrato da glomerulonefrite degenerativa amiloídica, já

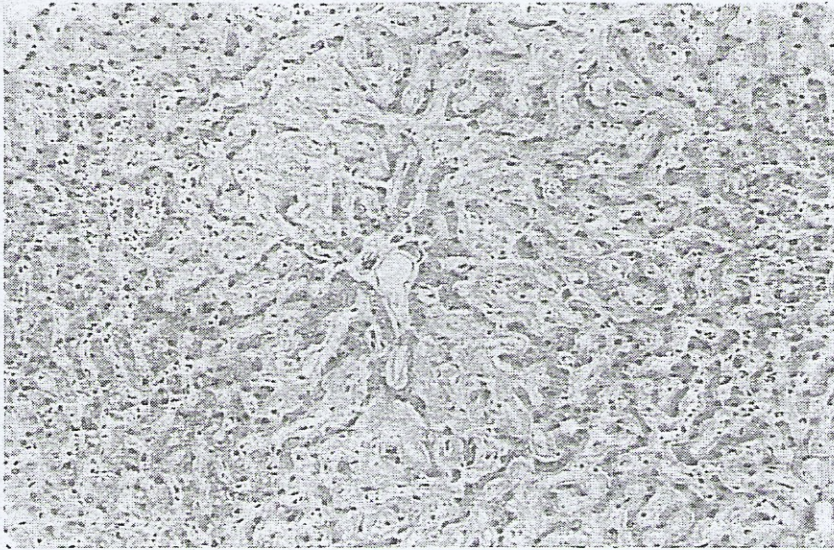


Fig. 57 — Amiloidose secundária do fígado; entre as traves hepáticas há massas homogêneas. Col.: hematoxilina-eosina. Aumento: 80X.

referida na 1ª parte desta obra. No baço sagu as células linfocitóides da polpa branca são substituídas pela substância amilóide (fig. 59) e no baço lardáceo são comprometidos os cordões de Billroth.

A amiloidose primária é assim chamada porque não tem uma causa aparente, apresentando-se como doenças sistêmicas do organismo, de natureza genética.

São conhecidas atualmente 3 doenças cuja base é a amiloidose sistêmica, de natureza genética, caracterizadas pelo modo de transmissão, tipo histológico e predominância do órgão atingido, o qual dá lugar ao quadro clínico, a saber: uma se manifesta como nefropatia, outra como neuropatia e a terceira como cardiopatia.

A amiloidose com predominância renal é representada pela febre familiar do Mediterrâneo que, conforme indica o seu nome, verifica-se em povos da bacia do Mediterrâneo, particularmente judeus e ar-

mênios. Pode apresentar-se sob dois aspectos clínicos diferentes: 1) crises de febre, acompanhadas de dores abdominais, ou no tórax, ou em uma articulação, ou mesmo em uma região da pele, manifestando-se na infância em períodos irregulares, sem deixar seqüelas e terminando-se por insuficiência renal e 2) insuficiência renal inaugural levando à morte já na infância.

A primeira foi descrita em 1945 por S. Siegal, que a denominou **peritonite paroxística benigna**¹, manifestando-se por crises de febre, de curta duração, repetindo-se em intervalos irregulares, às vezes durante vários anos; juntamente com a febre, os doentes apresentam crises dolorosas em locais variáveis de um caso a outro — em um é no abdome; em outro é no tórax; em outro é em uma articulação como o joelho, ou tornozelo, ou cotovelo; em outro ainda pode ser

¹ Siegal, S. — Benign Paroxysmal Peritonitis. Ann. Int. Med., 23, 1, 1945.

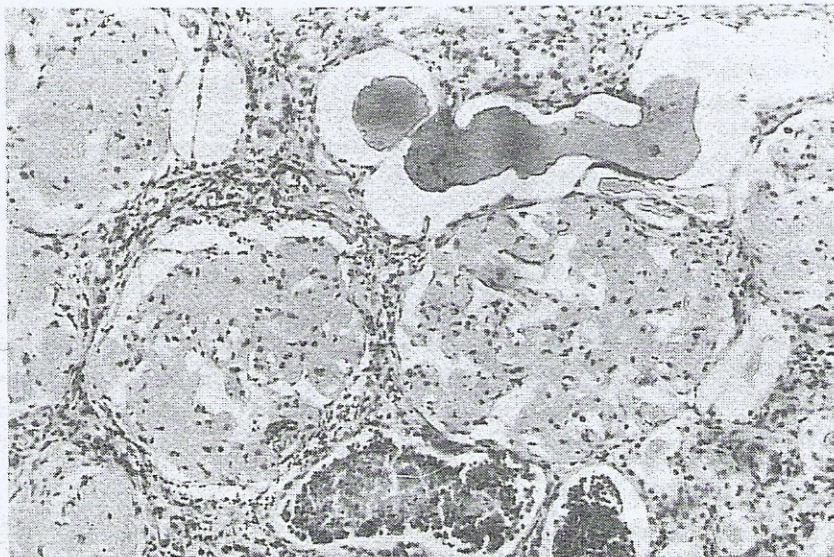
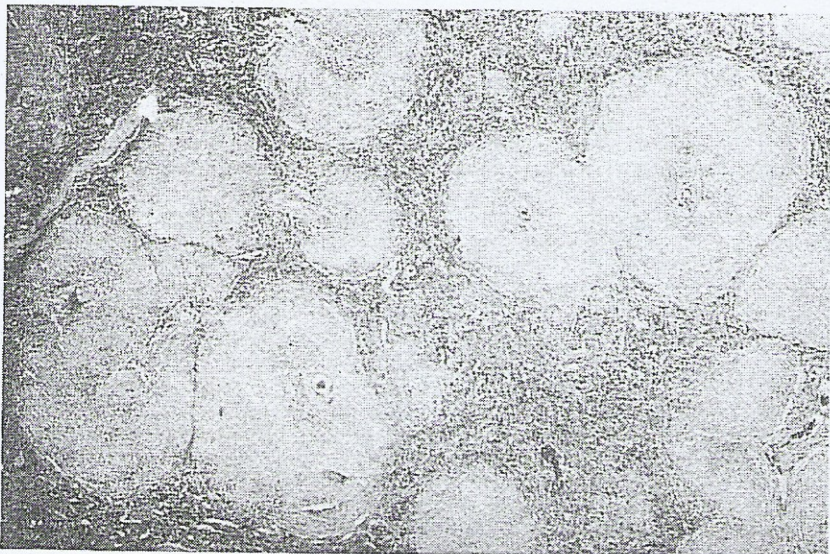


Fig. 58 — Amiloidose secundária do rim; os glomérulos estão aumentados de volume e as alças capilares transformadas em faixas homogêneas. No túbulo da parte superior da figura vê-se um cilindro céreo. Col.: hematoxilina-eosina. Aumento: 120X.

Fig. 59 — Amiloidose secundária do baço: aspecto histológico do baço sagú; os folículos de Malpighi estão parcial ou totalmente substituídos pela substância amilóide. Col.: hematoxilina-eosina. Aumentos: 45X em cima e 120X em baixo.



numa área qualquer da pele e, assim por diante, sem que se possa reconhecer qualquer fator causal. A febre pode variar de 38° a 40° durante 4 a 6 horas; a dor tem a duração de 12 a 24 horas, mas quando é articular dura mais, persistindo até 2 dias. Após algum tempo aparecem as manifestações de nefropatia, que vai assumindo a predominância no quadro clínico quando, então, as crises febris e dolorosas se atenuam, mas não desaparecem.

Esse quadro clínico geralmente se manifesta na idade de 10 anos mas em casos raros pode estar presente já na primeira infância e, em outros casos, na puberdade.

A segunda forma desta doença se manifesta como síndrome nefrótica, isto é, por edema cutâneo e albuminúria, sem hipertensão arterial, levando à morte por insuficiência renal de prazo de 2 a 10 anos no máximo. Conforme se vê, trata-se da mesma doença, mas a expressividade é que varia em cada caso.

A anatomia patológica pode mostrar o grande rim branco, de consistência dura nos casos de curta duração.

A doença é geralmente familiar, o que indica a existência de um gen autossômico materno e outro paterno; aliás, a maioria dos casos publicados assinalam a consanguinidade dos pais.

A amiloidose do sistema nervoso foi descrita em Portugal, em 1952, por Corino de Andrade¹, como

1 Corino de Andrade — Peculiar Form of Peripheral Neuropathy: Familial Atypical Generalized Amyloidosis with

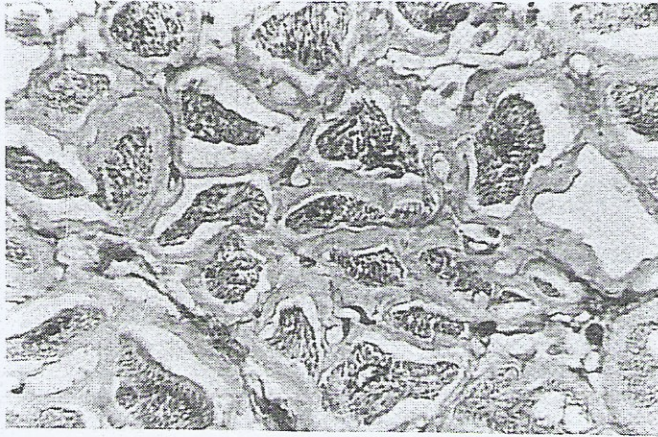


Fig. 60 — Amiloidose primária: corte de miocárdio mostrando as faixas de substância amilóide envolvendo as fibras cardíacas. Col. Van Gieson. Aumento 120 X.

uma doença dos nervos, verificada na região do Porto, particularmente na vila de Póvoa do Varzim, onde era conhecida pelo nome de "mal dos pésinhos", afetando ambos os sexos e manifestando-se na idade de 20 a 30 anos. A doença geralmente se inicia por distúrbios da sensibilidade subjetiva, isto é, por parestesias ao longo dos membros inferiores, como formigamentos, picadas, sensação de adormecimento dos membros, etc... Ao mesmo tempo, aparecem as alterações da motricidade, a princípio nos membros inferiores e posteriormente nos membros superiores, sendo mais atingidos os músculos extensores. Completando o quadro clínico, há ainda distúrbios gastro-intestinais, esfinterianos e impotência *coeundi*. O exame neurológico, a princípio, revela diminuição dos reflexos tendinosos e, após algum tempo, esses reflexos já estão abolidos; as sensibilidades térmica e dolorosas também estão diminuídas no início da doença e, pouco a pouco, são abolidas, de modo que pode simular um caso de Hanseníase.

A doença é lentamente progressiva, levando os indivíduos assim atingidos a guardar o leito, devido à sua incapacidade motora, terminando os seus dias em caquexia ou por alguma intercorrência, como a broncopneumonia.

O exame anatomopatológico mostra espessamento e endurecimento dos nervos, a princípio ao nível das raízes medulares e nas extremidades distais dos mesmos; à medida que a doença evolui, porém, os nervos são comprometidos em toda a sua extensão. O exame histológico desses nervos, corados pela hematoxilina-eosina, mostra o depósito de uma substância amorfa acidófila semelhante à substância amilóide, situada no perinérvio e no endonérvio, entre as fibras nervosas e os métodos de coloração da mielina mos-

tram alterações variáveis dessa bainha que, nos casos adiantados, apresenta a atrofia progressiva. O cilindro-eixo permanece íntegro, pelo menos durante muito tempo. O mesmo depósito se verifica nos gânglios raquíanos e simpáticos. Aplicando-se a coloração pela violeta de genciana, não se obtém metacromasia, como se verifica na amiloidose secundária.

Essas alterações dos nervos determinam atrofia muscular, devido à função trófica neuronal alterada; como conseqüência, os pés se atrofiam, ao mesmo tempo que a sua função motora e a sensibilidade vão-se alterando cada vez mais e, por isso, a doença tem o nome popular de "mal dos pésinhos".

Se as perturbações neurológicas é que chamam a atenção nesses casos, não se deve supor que sejam as únicas; diversos outros órgãos são progressivamente comprometidos, como o tubo digestivo, coração, testículos, rins e pele na qual a substância amilóide se deposita nos músculos pilo-erectores.

A doença é familiar, atingindo famílias não relacionadas entre si, transmitindo-se, segundo Klein¹, por um gen autossômico.

Em nosso meio também já foram verificados casos em indivíduos procedentes da região do Porto, conforme se pode verificar no trabalho publicado por Rodrigues de Mello (²), que deu à doença o nome de *polineuropatia amiloidótica familiar*, já aceita universalmente.

Há ainda uma variante dessa polineuropatia amiloidótica familiar verificada em uma família indiana, de origem suíça, que se inicia na 3ª ou 4ª década da vida, por parestesias nas mãos, ao contrário da forma portuguesa, que começa nas pernas, na qual o sintoma mais evidente é a opacidade do humor vítreo do globo ocular, resultando alteração mais ou menos grave da visão. Foram verificados 29 pessoas em 3 gerações e o estudo genético mostrou tratar-se de transmissão por gen autossômico dominante.

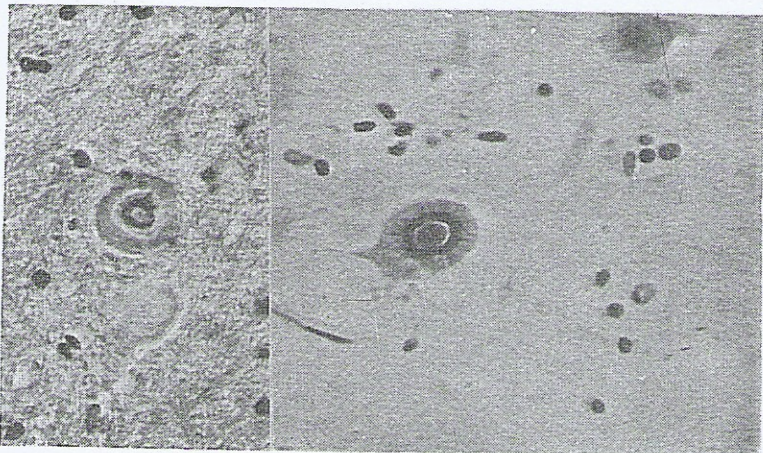
A *amiloidose cardíaca familiar* foi descrita em 1962 na Dinamarca por Frederiksen e colaboradores³ em uma família de 7 pessoas, 3 homens e 4 mulheres, nos quais a doença se manifestou na idade madura, entre 40 e 50 anos, seguindo um curso lento de 2 a 5 anos. A doença inicia-se com fácil cansaço aos esforços e dispnéia; pouco a pouco, aparecem os sinais e sintomas de insuficiência ventricular direita, que se vai tornando cada vez mais grave até a morte. As proteínas plasmáticas não apresentam alterações.

¹ Klein, D. — La polineuropathie amyloïde héréditaire. Rapport sur le Symposium des Paramyloïdes, in World Neurology, vol. 2, nº 3, maio 1961, 442-446.

² Rodrigues de Mello, Antonio — Polineuropatia amiloidótica familiar. *Jornal Bras. de Med.*, vol. 1, nº 2, 1969, págs. 160-218.

³ Frederiksen, T.; Götzsche, H.; Harboe, N.; Kiaer, A. e Mellengard K. — Familial Primary Amyloidosis with Severe Amyloid Heart Disease. *Am. J. Med.* 33, 328, 1962.

Fig. 61 — Aspecto das células nervosas contendo os corpos amiláceos, na epilepsia mioclônica. Col. Hematoxilina-eosina. Fotomicrografia; aumento: 250 X.



O exame microscópico dos órgãos revela intenso depósito de substância semelhante à amilóide no miocárdio (Fig. 62) e endocárdio, assim como na língua, tubo digestivo, pulmões e veias perifericas.

Conforme se acabou de ver, a assim chamada amiloidose primária pode-se apresentar com o quadro clínico variável, de um caso a outro, parecendo tratar-se da mesma doença genética, mas com expressividade variável; além disso, parece também que o gen responsável pela doença, seja pleiotrópico, atestado pela predominância do comprometimento deste ou daquele órgão, de um caso a outro.

Conforme acabamos de ver o depósito da substância amilóide é sempre intersticial, isto é, no tecido conjuntivo, mesmo nos estágios iniciais e comumente começa nos vasos sanguíneos e daqui se difunde. Uma vez depositada, constitui por si só um ponto eletivo para novos depósitos, de modo que, aumentando cada vez mais, ela comprime o parênquima dos órgãos perturbando-lhes as funções, agindo sobre o ambiente tecidual circunjacente como um corpo estranho práticamente inabsorvível. Por isso, a amiloidose é irreversível, isto é, doença incurável, levando o indivíduo inexoravelmente à morte em prazo mais ou menos curto.

Nos cortes histológicos corados pelo método rotineiro da hematoxilina-eosina, a amiloidose pode confundir-se com a hialinização; por isso empregam-se também certos corantes que, em presença da substância amilóide dão uma cor diferente daquela original do corante: são as **colorações metacromáticas**. Destas as mais usadas comumente são o violeta de gençiana e o verde de metila, com os quais a substância amilóide assume coloração avermelhada, ao invés de violeta ou verde respectivamente, enquanto que a hialinização não apresenta metacromasia. Pelo método de van Gieson a substância amilóide se cora em amarelo, enquanto que a hialinização assume a cor vermelha brilhante. Entretanto, nem sempre obtêm-se esses resultados histocromáticos; na amiloidose primária a metacromasia é leve ou mesmo nula e, por isso, é considerada como **paramiloidose**. Há até uma **substância**

amilóide acromática, cujo aspecto histológico é praticamente impossível distinguí-la da hialinização comum, o que deve depender de variações da composição química da substância. Além disso, a substância amilóide pode ser corada vitalmente, o que se consegue por meio do vermeelho-Congo, conhecida como **reação de Benhold-Vivoli** (*), que consiste em injetar-se por via endovenosa a solução a 1% desse corante e pesquisá-lo na urina; normalmente, só 10% do corante é retido pelos tecidos, enquanto que na amiloidose fica retido mais de 60% e, portanto, é um meio semiológico que dispomos para o diagnóstico da doença, devido à particular afinidade da substância amilóide para esse corante.

Patogenia da amiloidose — O aspecto histológico e as condições que determinam a amiloidose mostram que não se trata de uma entidade bem definida. De fato, os estudos modernos mostraram que o processo consiste na precipitação de proteínas anômalas no interstício do tecido conjuntivo, porém, obedecendo a duas patogenias: em certos casos a precipitação é junto às fibras de reticulina e em outros é junto às fibras colágenas e daí a classificação atual da amiloidose em **peri-reticulínica** e **pericolágena**. Pertence ao primeiro grupo a assim chamada amiloidose secundária e a febre familiar do Mediterrâneo e ao segundo grupo a polineuropatia amiloidótica familiar e a cardiopatia amiloidótica familiar.

A amiloidose dita secundária pode ser obtida experimentalmente pela injeção de caseína em animais; além disso, nos cavalos utilizados para a produção dos sôros específicos (antitetânico, antimeníngeocócico, etc...), verificou-se que, enquanto esses animais apresentam elevado teor em anticorpos não há amiloidose e após terem fornecido certa quantidade desse soro, em determinado momento começa a cair o teor de

(*) Hermann Benhold, médico alemão contemporâneo, usou esse método para o diagnóstico de amiloidose na utópia e, no vivo, para o estudo das funções renais. Donato Vivoli, médico de Buenos Aires aplicou-o, em 1931, no vivo também, mas para o diagnóstico desta doença.



Fig. 62 — Aspecto histológico da degeneração cérea, de Zenker. Col.: hematoxilina-eosina. Aumento: 120X.

anticorpos do soro e a autópsia do animal demonstra a amiloidose dos órgãos retículo-endoteliais — baço, fígado e medula óssea. Esses fatos, aliados ao depósito de substância amilóide no tecido reticular, estão mostrando que esse tipo de amiloidose resulta do esgotamento do S.R.E., dando-se a precipitação das gamaglobulinas no local onde são produzidas.

A amiloidose pericolágena se caracteriza pela sua estrutura fibrilar, tendo como patogenia a alteração do metabolismo das escleroproteínas, devido à deficiência ou mesmo ausência dos sistemas enzimáticos que catalizam esse metabolismo.

Amiloidose localizada — Apresenta-se isoladamente sob a forma de tumor em certos órgãos, como a laringe, conjuntiva ocular, traquéia e grossos brônquios, mais raramente nas pálpebras, base da língua, mucosa da bexiga e do estômago. O exame histológico desses casos mostra o tecido conjuntivo substituído por massas homogêneas, vítreas, confluentes, coradas pela eosina, mas a aplicação da violeta de gençiana ou do verde-metila não dá metacromasia; pelo método de van Gieson cora-se em amarelo e não em vermelho como seria se fosse hialinização.

A patogenia desses casos é ainda obscura porque, devido à sua limitada extensão, não estão em jogo moléstias infecciosas crônicas nem intoxicações. Parece que, devido à estrutura cartilaginosa ou conjuntiva dos órgãos assim atingidos, que normalmente, contêm o ácido condroitinsulfúrico, dá-se a precipitação de proteínas pela libertação desse mucopolissacarídeo. Por conseguinte, nesses casos não se trata de verdadeira degeneração amilóide, mas de depósito de substâncias afins. De qualquer modo, esses casos são susceptíveis de tratamento que só pode ser cirúrgico, retirando-se esse corpo estranho assim formado.

A lesão de Kimmestiel-Wilson, constituída pelas bolas hialinas desenvolvidas nos glomérulos em certos casos de diabete melito, conforme foi descrito na 1ª parte desta obra (pág. 275), deve ser um tipo de amiloidose localizada e não hialinização, devido ao fato de se corar em amarelo pelo método de van Gieson.

Ao mesmo grupo devem pertencer os corpos amilóides, encontrados no sistema nervoso central, que serão descritos mais adiante (pág. 90).

Há ainda uma doença caracterizada por convulsões mioclônicas simétricas dos membros, tronco e face, dificultando os movimentos, a fala e a deglutição, que constitui a **epilepsia mioclônica**, de natureza hereditária, transmitindo-se em caráter recessivo, na qual o exame histológico revela corpúsculos arredondados, de estratificação concêntrica (fig. 61) que dão as reações da substância amilóide, situados no interior das células nervosas, do córtex cerebral, células de Purkinje do cerebelo, corpo estriado e tálamo; a sua patogenia, porém, é totalmente obscura.

5) Processos que atingem o protoplasma diferenciado.

a) **Condrioma** — constitui um orgânulo presente no citoplasma das células sob a forma de bastonetes, que recebem o nome de mitocôndrios ou, então, de aspecto granuloso, constituindo os condriocotes, cuja função é presidir ao metabolismo celular; conforme já vimos na 1ª parte desta obra, é no condrioma que se realiza o ciclo de Krebs, tão importante no metabolismo dos glicídeos e para a produção de energia.

As alterações do condrioma são freqüentes e muitas vezes precoces, manifestando-se já em momentos em que a célula, examinada pelos métodos usuais, parece ainda perfeitamente indene. As primeiras alterações do condrioma são representadas pela fragmentação dos mitocôndrios, resultando granulações grosseiras ou pela dissolução dos condriocotes, constituindo a **condriolise**. Esses fenômenos podem ocorrer nas intoxicações agudas ou mesmo crônicas, pela ação de substâncias químicas, medicamentosas ou não, ingeridas ou aplicadas com fins terapêuticos, ou então, acidentalmente, ou ainda, com fins de suicídio; o mesmo poderá acontecer pela ação de toxinas bacterianas. Geralmente essa desintegração do condrioma conduz a célula à morte, pela paralização do seu metabolismo. As conseqüências são variáveis, conforme o órgão atingido; se for um órgão vital, como o fígado

tido aos métodos de impregnação argêntica, como é o clássico método de Bielschowsky; obtêm-se, então, uma estrutura formada por delgados filamentos anastomosados entre si de modo a formar um retículo (Fig. 63), em cujas malhas estariam as massas de substância cromófila se fossem coradas. Essas neurofibrilas se continuam pelos prolongamentos, não só nos dendritos, como também no cilindro-eixo, constituindo assim o aparelho neurofibrilar do neurônio; entre tanto, como os cortes histológicos representam secções planas, não podemos obter nos mesmos o neurônio completo, evidenciando-se apenas o corpo celular como é o caso da fig. 63 ou, então, os cilindro-

Em determinadas condições esse aparelho neurofibrilar está alterado no corpo celular do neurônio, constituindo a **degeneração ou doença fibrilar**, de Alzheimer (*), caracterizada pela congutinação das neurofibrilas em feixes grossos, de modo a desaparecer o aspecto reticular acima descrito e documentar, às vezes assumindo o aspecto de feixes rígidos, como se fossem de arame, como se vê na fig. 64 A e B, ou então formando, enovelados no corpo celular, formando desenhos complicados e até artísticos, como se vê na fig. 64, C. Nos casos avançados, o núcleo se desintegra e desaparece, de modo que o corpo celular fica reduzido aos feixes grosseiros de neurofibrilas apenas, como mostra a fig. 64, D.

A patogenia desse processo é obscura; segundo Bielschowsky, tratar-se-ia do depósito de uma substância argentófila nas neurofibrilas determinando a sua congutinação, substância essa constituída provavelmente pelos sais de cálcio.

Os estudos modernos de Divry¹, mostraram que se trata de uma forma localizada da amiloidose, pois a coloração pelo vermelho-Congo dos cortes histológicos examinados à luz polarizada, revela reforço da birrefringência, dando coloração esverdeada, como acontece com a substância amilóide, mas não se verifica a metacromasia pela violeta de genciana. Admitindo-se essa ideia, a degeneração fibrilar da célula nervosa seria uma alteração do seu metabolismo protoplasmático.

A degeneração fibrilar da célula nervosa caracteriza a **demença senil** e a **doença de Alzheimer**, que fazem parte das **psicoses senis**. Essas psicoses se manifestam principalmente por alterações da memória e do humor. A memória sofre tal enfraquecimento que falha as relações do indivíduo com o ambiente, a tal ponto que os atos voluntários se tornam falhos, inadequados e até impossíveis; é particularmente a memória de fixação que está alterada, de modo que os

(*) Alois Alzheimer, neurologista alemão, 1864-1915.
 1 Divry, P. — J. Belge de Neurol. et Psych. n.ºs 27: 643, 1927; 35:565, 1935; 36:24, 1936; 39:444, 1939 e 40:331, 1940.

ou o rim, determinará a morte do indivíduo, mas se for uma área da pele, por exemplo, resultará apenas a necrose da epiderme ou também da derma com os seus anexos e, portanto, uma lesão local.

b) **Miofibrilas** — A degeneração cêrea, de Zenker (*) constitui a alteração mais típica das miofibrilas, apresentam-se de cor amarelada, translúcida e aparecem assim denominada porque as partes atingidas das em massas homogêneas, acídófilas e com desaparecimento da estriação, ao nível da qual a fibra é tumefeita (Fig. 62). Essa alteração é encontrada particularmente nos músculos retos do abdome, em casos de febre tifóide, principalmente próximo ao ponto de inserção do grande reto; entretanto, pode-se verificar em outras áreas desses músculos, bem como em outros e até no miocárdio. A patogenia do processo ainda não está esclarecida.

c) **Neurofibrilas** — Constituem a estrutura característica do neurônio quando o tecido nervoso é submetido a

(*) Friedrich Albert Zenker, patologista alemão, 1825-1898.



Fig. 63 — Equivalente celular impregnado pelo método de Bielschowsky, para mostrar o aparelho neurofibrilar. Foto-micrografia; aumento 500 X.