Coroidite toxoplásmica unilateral. Apoptose retiniana com migração de células pigmentares

Unilateral toxoplasmic choroiditis. Retinal apoptosis with pigment-containing cells migration

CARLOS OSWALDO DEGRAZIA – Ex-Professor Adjunto de Patologia. Medicina da UFRGS. Professor convidado para orientação em pesquisa em histologia normal e patológica do globo ocular, no Centro de Pesquisa e Pós-Graduação Heitor Cirne Lima, da FFFCMPA.
LÍGIA M. BARBOSA COUTINHO – Professora Emérita da FFFCMPA. Neuropatologista do CPPG; Disciplina de Patologia da FFFCMPA.
JOSÉ EDUARDO CANDAL DEGRAZIA – Oftalmologista. Perito da Secretaria de Administração do Estado do Rio Grande do Sul.
NELSON TELICHEVISKI – Oftalmologista. Responsável Técnico da Equipe de Oftalmologia do Hospital de Pronto Socorro de Porto Alegre; Médico Auditor da UNIMED Porto Alegre.
DANIEL FIGUEIRÓ DEGRAZIA – Estudante de Medicina da Universidade Católica de Pelotas.

Laboratório de Pesquisas em Patologia do Instituto de Pesquisa e Pós-Graduação Heitor Cirne Lima, da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFFCMPA).

✉ Endereço para correspondência:
Carlos Oswaldo Degrazia
Rua Coroados 790
91900-850 – Porto Alegre – RS, Brasil
☎ (51) 3268-9729
carlos.degrazia@brturbo.com.br

RESUMO

No relato de um caso de toxoplasmose, com as lesões secundárias, os autores mostram como devem ser entendidos os achados anatomopatológicos. Em face do avanço da tecnologia e do infindável número de trabalhos correlatos, é importante detalhar o significado de cada alteração nos diversos segmentos das membranas oculares. Essa é a razão da valorização das técnicas clássicas de rotina e do destaque dado às seguintes partes: 1 – A clínica – 2 – a macroscopia, mostrando a gravidade da inflamação ocular. 3 – A microscopia com as etapas para o diagnóstico etiológico, nas quais se procuram correlacionar os achados dos corantes de rotina – HE, azul de toluidina e tricrômico – com as reações específicas imunohistoquímicas para toxoplasma. 4 – Imagens que visam a separar a inflamação da coróide, do processo degenerativo secundário da retina, a apoptose. 5 – Degeneração cistóide da retina e evidência, anatomopatológica, de apoptose retiniana e migração de células do epitélio pigmentar para a retina. 6 – Comentários sobre os significados da retinopatia pigmentar, da retinite pigmentosa e da apoptose.

UNITERMOS: Apoptose, Toxoplasmose, Retinopatia Pigmentar Unilateral, Migração de Células do Epitélio Pigmentar da Retina.

ABSTRACT

In a report of a toxoplasmosis case with secondary lesions, the authors show how the anatomopathologic findings should be understood. In face of the technological improvements and the great number of related works it is important to specify the meaning of each change in ocular membranes. This is the reason for valorization of the classical laboratory practice and the distinction given to the following parts: 1 – The clinic. 2 – Macroscopy showing the graveness of the ocular inflammation. 3 – Microscopy with the stages for etiological diagnosis, in which the authors try to correlate the findings of the routine procedure stains – HE, toluidine blue and trichromic – with the specific immunohistochemical reactions for toxoplasm. 4 – Images that aim at separating clearly the inflammation of the choroid, from the secondary degenerative process of retina, the apoptosis. 5 – Retinal cystoid degeneration and anatomopathologic evidence of retinal apoptosis, and migration of pigment epithelial cells to retina. 6 – Comments on the meaning of pigmentary retinopathy, retinitis pigmentosa and apoptosis.

KEYWORDS: *Apoptosis Toxoploasmosis, Unilateral Pigmentary Retinophaty, Migration of Retinal Pigment Epithelial Cells.*

INTRODUÇÃO

O presente trabalho procura definir a posição do patologista num laboratório de rotina diagnóstica, em frente à variada e importante carga tecnológica agregada à patologia nos últimos anos. Essa é a razão pela qual escolhemos um caso da rotina do Laboratório de Patologia Ocular, correspondendo a um caso clínico-cirúrgico, não se tratando, portanto, de um estudo estatístico, nem da validação de uma determinada técnica. Em pesquisas desse tipo, são necessários vários casos. Mas, apesar de não termos uma confirmação estatística, e justamente por isso, são feitas reflexões sobre as diversas alterações encontradas. O médico e seu paciente devem ser esclarecidos sobre o diagnóstico, muitas vezes com muita urgência. Daí a necessidade de serem valorizados os métodos rotineiros da morfologia clássica, deixando-se de lado, o quanto possível, técnicas auxiliares, como a imuno-histoquímica. Em cada caso, são múltiplos os aspectos anatomopatológicos encontrados, e cada um deles tem sido motivo de inúmeras pesquisas. É o que mostra o relato deste caso, onde, somente no item *retinopatia pigmentar,* o acesso, na internete, de *retinal pigment epithelial cell migration,* revela grande número de itens.

Recebido: 22/12/2006 – Aprovado: 17/7/2007

11-63-coroiditetoxoplasmática_unilateral.pmd 135 22/08/2007, 11:03

RELATO DO CASO

HISTÓRIA CLÍNICA: mulher branca, com 64 anos de idade, recebida no Serviço de Emergência do Hospital Banco de Olhos de Porto Alegre, com a seguinte história: há seis meses começou a ter diminuição da visão no olho direito, chegando à amaurose. Há alguns anos relata traumatismo no mesmo olho. Irmão teve olho enucleado por tumor. Apresenta-se com olho amaurótico, dolorido, trazendo sofrimento à paciente. A opacificação de meios, com vascularização, o olho desorganizado não permitindo afastar doenças como neoplasias, a amaurose e o sofrimento, justificaram a indicação de enucleação.

ECOGRAFIA: Vítreo organizado e descolamento retiniano.

TESTES IMUNOLÓGICOS: Não constam no protocolo. Devido à gravidade do quadro clínico, não foram realizados testes laboratoriais no atendimento prestado à paciente.

EXAME ANATOMOPATOLÓGICO:

Macroscopia: Globo ocular com as seguintes dimensões: ântero-posterior: 23mm. Equatorial: 22mm. Superfície externa com discretas sufusões hemorrágicas. Córnea ligeiramente transparente deixa ver massa opacificada na câmara anterior (câmara anterior plástica). Vítreo coagulado, opalescente. Descolamento regmatógeno da retina, no sentido do pólo posterior até a ora serrata. Úvea, no pólo posterior, espessada e de cor parda clara. Exsudato com áreas organizadas e membranáceas.

Microscopia: Úvea túrgida com espessura bem maior do que a normal. Uveíte caracterizada por intenso infiltrado monocitário. Há descolamentos da úvea e da retina, comprovados pelos exsudatos. A coloração, pelo azul de toluidina e pela hematoxilina-eosina, revela corpúsculos dentro de histiócitos, que tomam fortemente os corantes básicos, sendo impossível distingui-los de partes do núcleo. Corpúsculos semelhantes responderam positivamente à reação específica para toxoplasma. Com essas contraprovas imunológicas foram encontrados poucos aglomerados de bradizoitos, esparsos ou aglomerados, e nesses não se observaram as cápsulas, contrastando com a intensa reação inflamatória da úvea. Em um dos aglomerados, como mostra a Figura 2C, nota-se um resquício de cápsula. Contrastando com a úvea, a retina apresenta acentuados aspectos degenerativos, onde se vêem, ao lado de células em apoptose, outras apresentando estrutura conservada. Há extensas áreas em degeneração cistóide (retinose). Para a retina, há migração de células do epitélio pigmentar e, em algumas áreas, moderado infiltrado inflamatório.

COMENTÁRIOS

É saliente, no presente caso, a intensa reação inflamatória da úvea e dos segmentos anteriores do olho, incluindo o vítreo retrocristaliniano. A macroscopia revela a severidade do processo, com o descolamento regmatogênico da retina, e os extensos exsudatos.

Em face dos diversos aspectos encontrados, cada um deles com grande significado patogênico, consideramos impositiva sua apresentação em secções separadas. Assim, abordamos, primeiro, a toxoplasmose, seguindo-se considerações sobre os vários aspectos da morte celular, a qual, até algumas décadas anteriores, ficava restrita ao campo da anatomia patológica. Com os estudos sobre apoptose e seu significado, abriu-se um vasto campo nas ciências biológicas. Em seguimento, apresentamos os aspectos da migração de células pigmentares para a retina e o vítreo, manifestando-se como uma retinopatia pigmentar, suscetível de confusão com a doença genética, a retinite pigmentosa. Tratando-se de um achado anatomopatológico em um laboratório de rotina diagnóstica, tornou-se impossível uma tentativa de determinação da variedade ou subtipo do toxoplasma envolvido, ou pesquisa de outros elementos infectantes.

Enfatizamos a necessidade de um constante esforço para um aprimoramento anatomoclínico, porquanto termos usados em oftalmologia, podem não ter correspondência, ou ser pouco entendidos, em anatomia patológica.

TOXOPLASMOSE

A toxoplasmose é uma zoonose de ampla distribuição na população mundial, tendo taxas de soroprevalência que variam de 15 a 85%. A doença é causada pelo coccídeo *Toxoplasma gondii*, protozoário parasita intracelular obrigatório de animais de sangue quente, infectando mamíferos e aves (1), (2). Em numerosas pesquisas, variedades de toxoplasma têm sido isoladas – tipos I, II, III, e outros – e tentativas têm sido feitas para correlacionar o tipo de parasita com o quadro clínico apresentado pelos pacientes.

A toxoplasmose foi considerada tradicionalmente como uma doença congênita, sendo as lesões no adulto interpretadas como recorrências da lesão inicial (3). Novos trabalhos, a partir dos anos 80, têm trazido evidências de que a doença adquirida é causa de grande número de casos, como os demonstrados no Sul do Brasil (4.)

A uveíte toxoplásmica causa alterações da acuidade visual, olho vermelho, desconforto e dor; os achados mais importantes são os precipitados cerátícos, células no humor aquoso, precipitados vítreos, e a lesão de retinocoroidite (5). A lesão típica atinge a retina e posteriormente a coróide e a esclera, consistindo numa reação granulomatosa necrotizante (6). Inúmeros trabalhos mais recentes têm demonstrado que lesões atípicas podem ocorrer, como ciclite heterocrômica de Fuchs e alterações que simulam a retinose pigmentar (7), (8), vasculites, vitreítes e outras (9).

APOPTOSE, NECROSE, NECROBIOSE

A morte das células resulta, no mínimo, de três mecanismos: necrose, necrobiose/apoptose, autólise, sendo distintos os aspectos microscópicos.

11-63-coroiditetoxoplasmática_unilateral.pmd 136 22/08/2007, 11:03

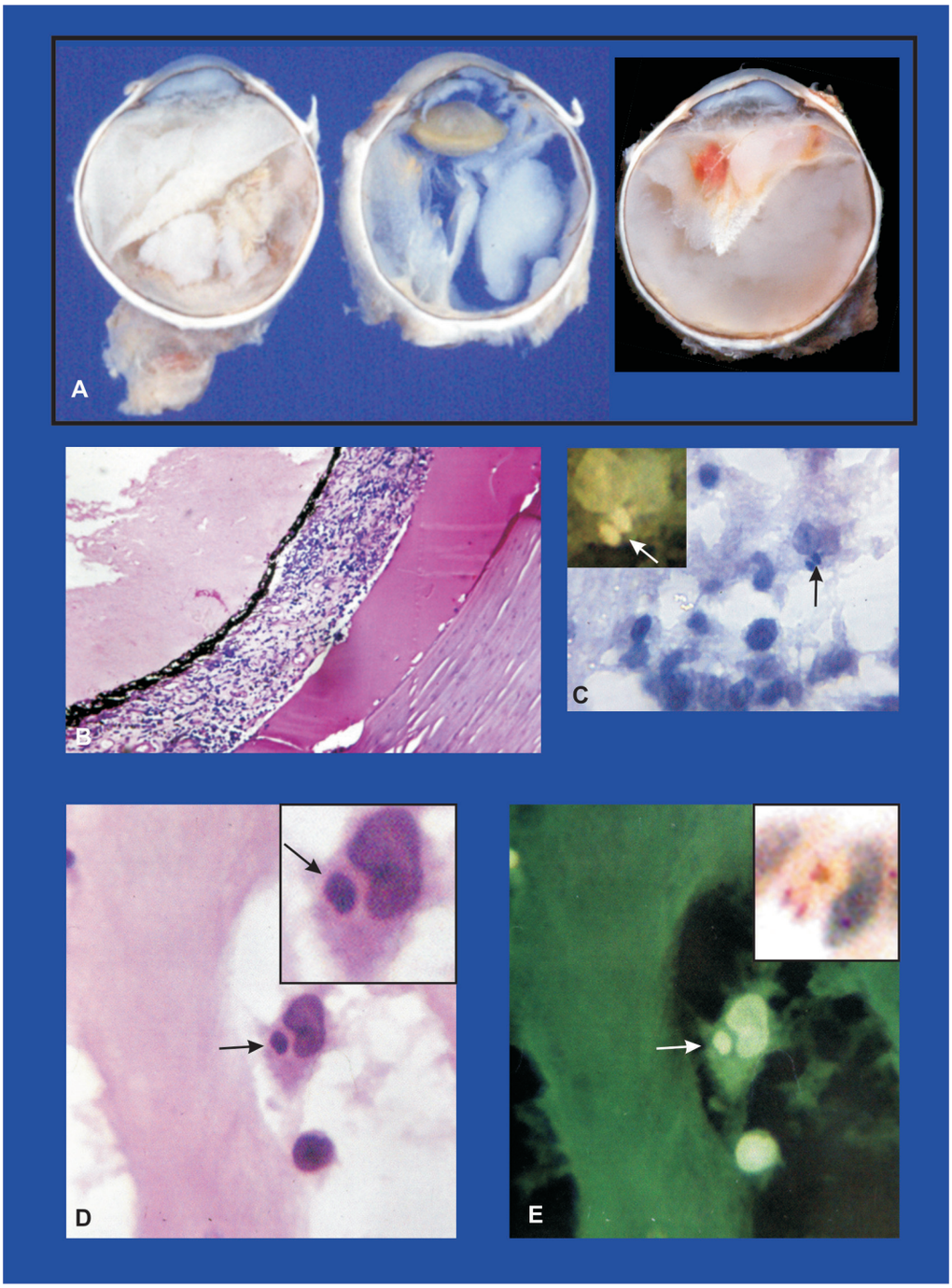


Figura 1 – A – Globo cortado no sentido ântero-posterior, com duas calotas e anel central. Nota-se a retina descolada, o extenso exsudato sub-retiniano, cristalino excêntrico e câmara anterior preenchida por exsudato. B – HE. Pequeno aumento. Objetiva 20x Ocular 2,5x. A figura assinala a coróide descolada pelo intenso infiltrado inflamatório, e os exsudatos sub-coroidiano e sub-retiniano. No canto inferior direito está a esclera; logo acima o exsudato subuveal, indicando descolamento da úvea; segue-se a úvea densamente infiltrada por reação inflamatória monocitária; a seguir o epitélio pigmentar e, logo após, o exsudato sub-retiniano, indicando o descolamento da retina, que não é visível no corte. C – Azul de toluidina. Objetiva 100. Ocular 2,5. A flecha assinala dois corpúsculos densamente corados em azul. No encarte, usando-se um comando do *scanner* – a inversão –, que funciona como um filme negativo, sua densidade contrasta com a do núcleo do histiócito. D – HE. Objetiva 100x, Ocular 2,5x. Um corpúsculo hematoxilínico fagocitado por um monócito. Ampliação no encarte E – O mesmo corpúsculo visto com filtro do *scanner*, como imagem negativa. No encarte da figura E, monócitos estão fagocitando corpúsculos com reação imunopositiva para toxoplasma (bradizoítos). Reação pelo AEC (3-Amino-9-Ethil-Carbazole).

11-63-coroiditetoxoplasmática_unilateral.pmd 137 22/08/2007, 11:03

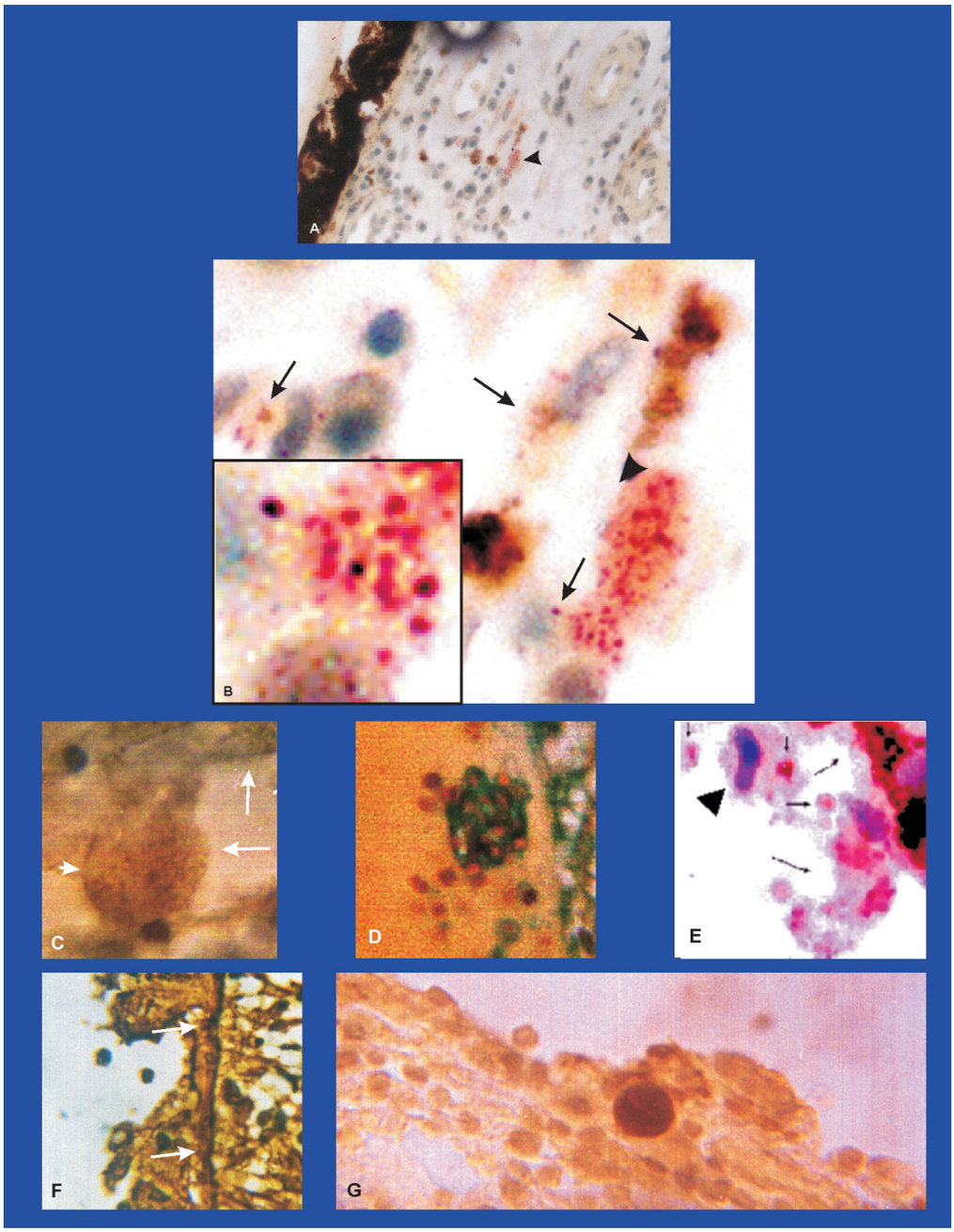


Figura 2 – A – Vista, em pequeno aumento, mostrando aglomerados de bradizoítos positivos (cabeça de flecha). Reativo: 3-Amino-9-Ethyl-Carbazole (AEC). B – Ampliação da figura A mostrando os aglomerados de bradizoítos fortemente positivos (cabeça de flecha). No encarte, maior ampliação da parte inferior do aglomerado. C – Grande cisto rompido, situado na úvea, e estruturas imunopositivas (flechas), sofrendo ação lítica dos monócitos (cabeça de flecha). Há restos da membrana como indica a flecha em preto. Aumento: Objetiva 100x, Oc. 2,5x. Tamanho do cisto: aproximadamente 40 micra. Imunohistoquímica positiva para toxoplasma. REATIVO: Diamino Benzidina (DAB). Corante marrom. D – Tricrômico de Goldman. Cisto semelhante com numerosos elementos em torno compatíveis com bradizoítos. Esses achados devem ser tomados como indícios de toxoplasmose, impondo-se a reação Imunohistoquímica específica. Comparar com a figura ao lado (E), na qual a reação Imunohistoquímica (AEC) revelou inúmeros bradizoítos positivos, assinalados com as flechas. A cabeça de flecha indica um monócito fagocitando um bradizoíto. – Objetiva 100x. Ocular 2,5. Ampliação aproximada 2600 pixels. Reação: 3-Amino – Ethyl – Carbazole (AEC). F – A superfície interna da retina, no pólo posterior, é atapetada, em larga extensão, por projeções, como mostra a foto, constituídas por uma ganga de monócitos, "debris" e formações fibrilares coagulativas de provável origem vítrea. As flechas indicam a membrana limitante interna, da retina. Impregnação pela prata (W.F.). G – Em uma dessas projeções inflamatórias,vê-se um cisto fortemente positivo (AEC). Comparar seu tamanho com o tamanho dos monócitos em torno.

11-63-coroiditetoxoplasmática_unilateral.pmd 138 22/08/2007, 11:03

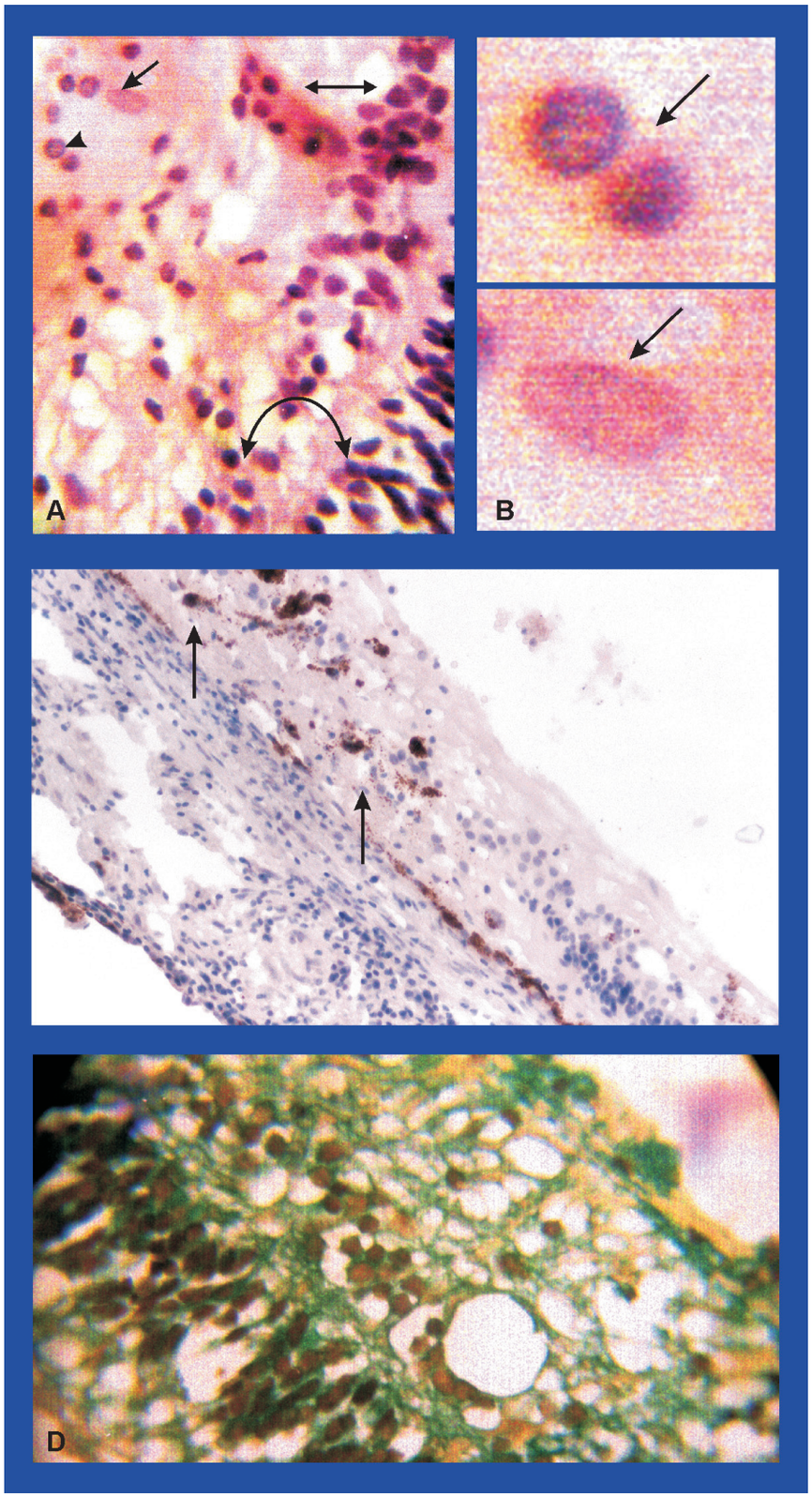


Figura 3 – A – Observam-se células em fases diferentes de apoptose. A flecha e a cabeça de flecha mostram células em cromatólise, marginação cromática e fragmentação nuclear. Esses aspectos estão ampliados em B. A flecha dupla engloba um grupo de células da granulosa interna – que são neurônios bipolares –, formando massas de crescimento, numa tentativa de restabelecimento da homeostasia tecidual. A flecha dupla curva indica, no canto direito inferior, a camada granulosa externa; o outro braço indica a camada granulosa interna, desorganizando-se paulatinamente, à medida que se sobe na figura. Entre elas a plexiforme interna. Na granulosa externa, da mesma forma que na interna, são vistas várias células em apoptose. HE. Objetiva 100x Ocular 6x. B – Ampliação de área da figura anterior, mostrando três células, uma em marginação cromatínica; outra em cariorrexe, e a terceira, microvesiculada e com fina granulação basófila. C – Retina em apoptose invadida por células migrantes do epitélio pigmentar. As flechas delimitam a rarefação dessas células no epitélio, indicando sua migração. Células semelhantes, atravessando a membrana limitante interna, e formando conglomerados, darão ao exame de fundo de olho o aspecto de uma retinopatia pigmentar. Abaixo, a úvea se apresenta esgarçada artificialmente. HE. Objetiva 100x, ocular 2,6. D – Degeneração cistóide da retina: hipocelularidade, ausência de células inflamatórias, acentuado processo regressivo e numerosos pseudocistos.

11-63-coroiditetoxoplasmática_unilateral.pmd 139 22/08/2007, 11:03

Sua abordagem é fundamental no presente caso (Figura 4).

As alterações nucleares na necrose são descritas desde longa data da seguinte forma: o núcleo se fragmenta, é a *cariorrexe* (*rhexis*=partição) ou *cariorrexia;* liquefaz-se, é a *cariólise ou cromatólise;* a cromatina se condensa em blocos na membrana nuclear, é a *marginação cromatínica*; na *picnose*, o núcleo perde líquidos, seca, se retrai e a cromatina fica densamente condensada no centro ou na periferia da célula *(piknos*=adelgaçamento). Via de regra, menos na cariólise, a membrana nuclear fica densa, acompanhando os outros componentes cromáticos. Pode, também, permitir a expulsão de blocos cromatínicos. Todos esses aspectos são considerados irreversíveis, indicando, portanto, cessação da vida.

As células necrosadas passam a se comportar como um corpo estranho ao organismo, liberando substâncias que irão desencadear uma forte reação inflamatória, variável de acordo com a *noxa* atuante.

A Figura 4 demonstra as alterações nucleares na necrose e na necrobiose/apoptose.

A *necrobiose* (morte com uma vida que se esvai aos poucos) é a morte lenta dentro de um tecido vivo. A apoptose, que também é morte lenta, podendo durar alguns dias, traz o significado de um mecanismo genético, o qual, liberado, induz a célula a morrer. É por isso que se diz tratar-se de *morte programada*, ou de *suicídio celular*. A membrana celular permanece inalterada, bem como as organelas, tais como os lisossomas. Nas descrições clássicas, o citoplasma se retrai e a membrana forma vesículas ou bolhas em sua superfície, e, fragmentando-se, forma os corpos apoptóticos, ou *debris*, que serão absorvidos ou fagocitados por células vizinhas do próprio tecido, e raramente por monócitos. As alterações nucleares descritas por diversos autores assemelham-se às da necrose, o que torna difícil a diferenciação. Esse é o motivo do uso da imuno-histoquímica em casos suspeitos de apoptose.

A *autólise* acontece quando um fragmento de tecido é separado do corpo e não é mergulhado num líquido fixador, ou o corpo inteiro, após a morte, não é tratado com métodos para sua conservação.

O conceito de apoptose começou na anatomia patológica quando Virchow, em 1858, separou os dois tipos de morte celular em necrose e necrobiose, não podendo imaginar que a necrobiose se transmutaria na apoptose, palavra adotada por Kerr, Willie e Curre em 1972 (10), os quais, entretanto, não justificaram sua escolha. Hipócrates a usou nas fraturas complicadas com perda de fragmentos ósseos (11). Um apanhado histórico extenso é apresentado por A.A. Conti, D. Lippi e G.F. Gensini (12), e por Kerr (13). Para investigação da etimologia do termo ver: (14), (15), (16), (17).

Aspectos da degeneração nuclear são descritos pelos autores de maneira semelhante, tanto na necrose como na apoptose, o que pode ocasionar confusão, acrescentando-se que foram observadas lesões alternativas entre necrose e apoptose no mesmo tecido. O essencial que se deve levar em conta é que, na necrose, há lesão da membrana plasmática e das organelas, a célula sendo submetida a uma enérgica ação exógena que se acrescenta da liberação dos fermentos proteolíticos existentes nos lisossomas, enquanto que na apoptose, mesmo existindo uma ação externa inicial, a regressão celular se dá pela liberação de um determinado mecanismo genético intracelular, com liberação das caspases, presença de glutamato e íons cálcio (18, 19). Em face de estudos que mostraram esse fenômeno na patologia tumoral e no desenvolvimento, Kerr supôs que teria uma função homeostática, o que se comprovou depois, constatando-se sua influência na foliculogênese (20, 21), no desenvolvimento da retina embrionária (22), etc. Tem se verificado que os efeitos benéficos da radioterapia e da quimioterapia, nos tumores, se devem à suscetibilidade de certos tumores a sofrer apoptose (23). Desde o início Kerr se preocupou em fazer a diferença com a célula necrótica, pois nesta a histoquímica revelou ruptura dos lisossomos e lesão da membrana citoplasmática; e, na apoptose, conservação dos lisossomas e membrana celular intacta. A Figura 3A mostra células em fases diferentes de apoptose. Essa assincronia já fora estudada por Collins e colaboradores em 1997 (24). Outros aspectos encontrados são: picnose e alongamento do citoplasma. Não há, absolutamente, reação inflamatória em torno delas. É sabido (25) que a célula em apoptose exerce influência na proliferação das células vizinhas. Em (3B) há ampliação de três células com marginação cromática, fragmentação cromossômica e cariólise. A célula em cariólise mostra pontuação cromatínica e um fenômeno descrito por vários autores: a formação de bolhas na superfície e expulsão de fragmentos citoplasmáticos e nucleares. Na granulosa externa, da mesma forma que na interna, são vistas várias células em apoptose.

Para o patologista, que trabalha em ambiente hospitalar ou de laboratório, basta levar em consideração os dados morfológicos fornecidos acima, constatados nos cortes histológicos com as

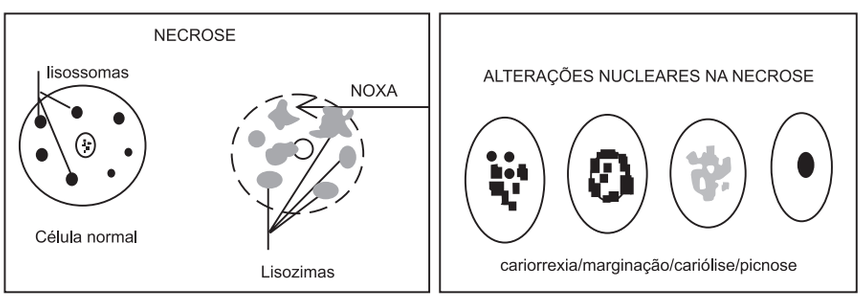


Figura 4.

11-63-coroiditetoxoplasmática_unilateral.pmd 140 22/08/2007, 11:03

colorações usuais de rotina, para chegar ao diagnóstico diferencial. Tentativas dessa natureza já têm sido realizadas, como no trabalho de Iwao Emura (26).

As causas *primárias* da apoptose sempre têm origem externa, ou determinadas por *ação* de um estímulo, ou por *omissão*, como no caso do glaucoma, onde a apoptose das células ganglionares da retina é devida à barragem do fluxo sangüíneo e do transporte retrógrado, através dos axônios, das neurotrofinas, entre elas o fator de crescimento do nervo; as células ganglionares da retina interpretam essa ausência como uma dispensa de funcionamento, e desencadeiam o programa suicida (27, 28). Cristiano Menezes Diniz, et al. (29), baseados em numerosos autores, relatam que o número de ceratócitos em apoptose é significativamente maior nas córneas com ceratocone do que nas normais. Apontam como causas a injúria crônica, usuários de lentes de contato, e doenças que induzem o paciente a fazer massagem ocular.

As causas *secundárias*, ou desencadeantes da apoptose, levam à formação, dentro da célula, de compostos chamados *caspases*, nome símbolo para *cystenyl aspartate-specific proteases.* As caspases integram uma família com numerosos membros que levam a sigla CD (*cell death*), sendo o primeiro descoberto o CD-3. Entre as 14 caspases isomórficas, existem as caspases efetoras, que determinam a morte celular, e as inibidoras, sendo essas últimas as responsáveis pela proliferação celular nos tumores. Na apoptose das células ganglionares da retina, tem sido enfatizada a liberação de glutamato e o aumento consecutivo de cálcio. Em ambas as vias, o processo se realiza numa *cascata de reações*, com envolvimento de muitas moléculas, como em todo fenômeno biológico. As pesquisas, para diagnóstico de certeza, usam evidenciar essas substâncias, bem como a presença de resíduos de DNA nas células em cromatólise, os genes promotores ou inibidores, etc. Os compostos originados são em tal número que, para lembrá-los, torna-se necessário um glossário de siglas e seus significados estruturais. Isso confirma uma lei geral da Biologia segundo a qual a cada descoberta de um fenômeno biológico, aparentemente muito simples, os caminhos de sua análise revelam, ao contrário, uma grande complexidade.

As palavras de Raul Leitão da Cunha (30) – professor de Anatomia Patológica na Universidade do Rio de Janeiro (1929) – em seu livro: *Tratado de Anatomia Patológica*, p. 43, revelam, numa pré-visão, o que está acontecendo na Figura 3A do caso apresentado.

Todas as causas capazes de determinar um foco de necrose poderão produzir uma necrobiose, desde que atuem lentamente, ou em intensidade menor, de maneira a permitir que as alterações locais apresentem sinais simultâneos de *morte* e de *vida* regionais.

Retinopatia pigmentar, migração das células epiteliais pigmentares

Dentro do vasto grupo das retinopatias pigmentárias, queremos salientar a diferença fundamental existente entre a retinose pigmentar e a migração de células do epitélio pigmentar, secundária a uma inflamação acidental, como é o caso da uveíte toxoplásmica. Processos inflamatórios de outra natureza, bem como traumatismos, podem, da mesma forma, ocasionar a migração. A retinite pigmentosa (RP), expressão encontrada nos trabalhos de língua inglesa, mais conhecida no Brasil como retinose pigmentar – para salientar o aspecto degenerativo não inflamatório da retina –, é hereditária, predominantemente bilateral, com numerosos genes responsáveis. Começa com apoptose dos bastonetes, o que explica o sintoma inicial de cegueira noturna; estende-se depois para os cones, refletindo-se em dificuldade visual diurna. A idade inicial dos sintomas depende da penetrância dos genes envolvidos. Várias outras doenças, nas quais há migração de células epiteliais pigmentares, estão ligadas a genes. Muitos trabalhos têm sido realizados na elucidação dos mecanismos que levam as células epiteliais pigmentares a migrar, pois de posse desse conhecimento haverá maior entendimento da patogenia de muitas doenças oculares, abrindo-se, dessa maneira, um caminho para o tratamento.

A retinopatia pigmentária secundária a um processo inflamatório é predominantemente unilateral e resulta de uma ampla degeneração retiniana. A inflamação pode se localizar predominantemente na coróide, como no caso apresentado, sendo a apoptose da retina secundária à coroidite.

Desde longa data são conhecidas as principais funções do epitélio pigmentar da retina (EPR), como a interferência no metabolismo e função dos cones e bastonetes, promovendo a absorção das extremidades distais de seus segmentos externos. Além disso, o EPR é um tapete extenso que forma uma barreira protetora da retina, impedindo a passagem de elementos oriundos da coróide.

A migração de células oriundas do EPR depende de muitos fatores. Células indiferenciadas desse epitélio, por exemplo, secretam Galectin-1, que está presente nos campos migratórios (31). Uma proteína secretada por monócitos, a proteína quimiotática-1 (MCP-1), influencia a migração e é inibida pela dexametasona, o que levou os autores a recomendarem seu uso em casos de vitreorretinopatia (32). Verificou-se que o soro sangüíneo é o responsável pela migração em casos de traumas severos e também na vitreorretinopatia: o componente responsável é a fibronectina (33). Por outro lado, bloqueadores dos canais de cálcio têm efeito inibidor (34, 35).

Esses são alguns poucos dados colhidos da vasta literatura sobre o assunto. Uma revisão foge do âmbito do presente trabalho. Apenas salientamos a importância do estudo da migração das células do epitélio pigmentar da retina, dos mecanismos alusivos e da aplicação no tratamento de algumas retinopatias, ou vitreopatias pigmentares.

11-63-coroiditetoxoplasmática_unilateral.pmd 141 22/08/2007, 11:03

DISCUSSÃO

No caso apresentado, ressalta, à primeira vista, a intensa reação inflamatória da úvea, que atinge também, fortemente, os segmentos anteriores. Tratando-se de um caso selecionado de um laboratório de diagnóstico rotineiro de anatomia patológica, não foi possível a utilização de testes clínicos imunológicos, nem isolamento e tipagem do parasita.

O traumatismo relatado pela paciente não deve estar relacionado com a uveíte, nem com a migração das células do epitélio pigmentar, pois a perda da visão começou somente seis meses antes da consulta e o trauma aconteceu há vários anos. Por outro lado, apesar da severa inflamação, com grande alteração da estrutura ocular, como mostram as fotos da macroscopia, a paciente não apresentou sinais clínicos de acometimento geral. A inflamação da úvea era extensa, não focal, mas a retina apresentava discreta infiltração inflamatória em algumas áreas, nela predominando degeneração cistóide e processos regressivos, encontrados na camada granular externa, bem como na região dos cones e bastonetes. Não se trata de autólise, resultante de má fixação ou ação de uma substância química qualquer, porque então todas as células teriam desaparecido. Não é necrose, que está sempre acompanhada por células inflamatórias. Trata-se, portanto, de apoptose, definida como um processo regressivo de destruição tissular, ou celular, no qual se encontram apenas *debris*, isto é, restos ou pedaços de tecidos e células. À presença de células do epitélio pigmentar na retina damos uma explicação por analogia: essas células são encarregadas da limpeza dos *debris* resultantes do catabolismo das porções mais externas dos cones e bastonetes. Portanto, a natureza lhes atribuiu, através de longa evolução e incorporação genética, a fagocitose daqueles detritos. Assim, o vasto campo das retinopatias pigmentárias, incluindo-se a retinose pigmentar hereditária, pode ter na apoptose a explicação de sua patogenia, isto é, da curiosa migração isolada das células do epitélio pigmentar.

Inúmeras pesquisas têm sido publicadas nos diversos campos abordados no presente trabalho, tornando difícil, e até quase inacessível, uma simples revisão. Alguns deles poderão ter extrema importância para o tratamento de doenças degenerativas, como Alzheimer, retinose pigmentar e outras. Por exemplo, o trabalho de McKernan e col. (36) demonstra que a resistência das células ganglionares da retina de ratos adultos à apoptose, comparada com as do recém-nascido, se deve à redução de expressão da caspase-3 e da Apaf-1, nos adultos.

No presente caso, mostramos a presença de uma lesão ocular unilateral de toxoplasmose, com inflamação difusa, predominantemente monocitária, localizada na úvea. A demonstração do parasita foi feita com reativos imuno-histoquímicos. Usando-se colorações de rotina, como impregnação pela prata, tricrômico e azul de toluidina, observaram-se várias formas císticas, sugestivas para cistos toxoplásmicos, indicando a necessidade de fazer-se uma reação imuno-histoquímica. Entretanto, à medida que se adquire experiência, as técnicas de rotina podem ser suficientes. Com todas essas técnicas observaram-se várias formas de apresentação do parasita nos tecidos do olho humano. Essas formas são iguais às apresentadas nos trabalhos de pesquisa. Assim foram encontrados cistos de diversos tamanhos, desde pequenos, de 7 a 10 µ, contendo dois ou três bradizoítos, até 50 µ, com numerosos elementos. Em algumas formas, não foram identificadas cápsulas. Provavelmente são aglomerados de bradizoítos expulsos pela ruptura dos cistos. Com as técnicas usadas é impossível sabermos se estamos em presença de pseudocistos.

A correlação anatomoclínica, em oftalmologia é, algumas vezes, bastante difícil. No campo da anatomia patológica, não existe uma estrutura que corresponda à expressão *inflamação necrotizante*, pois em anatomia patológica é indispensável a especificação do tipo de necrose. Da mesma forma, a vasculite retiniana pode corresponder apenas a um transudato (*leakage*) de causa não inflamatória, e não a uma inflamação, como sugere o sufixo *ite*, o qual, em anatomia patológica tem o significado de inflamação. Da mesma forma, a necrose da retina, deve se acompanhar de uma especificação sobre o tipo de necrose, como na exposição que fizemos acima. O mesmo se diga para a expressão *reação granulomatosa necrotizante*, porque a palavra *granuloma*, ou *granulomatosa*, em anatomia patológica, se refere a nódulos inflamatórios circunscritos, geralmente específicos, como *granuloma por corpo estranho, granuloma tuberculoso*. Um vasto trabalho estatístico, visando à correlação anatomoclínica seria necessário para dirimir as dúvidas.

CONCLUSÃO

Na apresentação do caso, documentamos a existência de coroidite toxoplásmica, de apoptose retiniana, retinopatia pigmentária e discreta retinite, não-focal, acompanhando-se de severa alteração estrutural, sugerindo seu enquadramento como manifestação atípica de toxoplasmose ocular.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. KOPALIC-CRISTO A, BRITTO C, FERNANDES O. Diagnóstico molecular da toxoplasmose: revisão. J. Bras. Patol. Med. Lab. vol.41, n.4, Rio de Janeiro, Ag. 2005, 41 (4): 229-235.
2. MELAMED J. Toxoplasmose ocular. In: Doenças prevalentes da retina e vítreo, ed. Cultura Médica, Rio de Janeiro, 2002.
3. PERKINS E.S. Ocular Toxoplasmosis. Brit. J. Ophtal., 1973.
4. SILVEIRA CS, BELFORD R, JR., BURNIER M, JR., NUSSEMBLAT R. Acquired toxoplasmosis infection as the cause of toxoplasmic retinochoroidits in families. Am. J. Ophtalmol, 1988; 106: 216-220.
5. MELAMED J, GUNTZEL I. Toxoplasmose ocular. In: Rotinas em oftalmologia. Ed. Artes médicas, Porto Alegre, 1995.

11-63-coroiditetoxoplasmática_unilateral.pmd 142 22/08/2007, 11:03

6. APPLE DJ, RABB MF. Ocular Pathology; The C.V. Mosby Company; St. Louis; 1985.
7. SILVEIRA C, BELFORT RJR., NUSSENBLATT R, FARAH M, TAKAHASHI W, IMAMURA P, BURNIER M. Unilateral Pigmentary retinophaty associated with ocular toxoplasmosis; Am. J. Ophtalmol.; June, 1989, 197 (6): 682-684.
8. SMITH JR, CUNNINGHAM ET. Atypical presentations of ocular toxoplasmosis. Current Opinion in Ophtalmology. Dec. 2002; 13 (6): 387-392;
9. SILVEIRA C. Toxoplasmose – Levantamento bibliográfico de 1997 a 2000; Arq. Bras. Opftamol. 2001; 64, (3): 263-270.
10. KERR JFR, WYLLIE AH, CURRIE AR. Apoptosis: A basic biological phenomenon with wide ranging implications in tissue kinetics. Br. J. Cancer 1972; 26: 239-257.
11. LITTRÉ É. Ouvres completes D'Hippocrate, Vol III – Des fractures p. 411. Paris. J.-B. Baillière, 1841.
12. CONTI AA, LIPPI D, GENSINI GF. The historical evolution of the concept of apoptosis in rheumatic diseases. Reumatismo, 2005: 57 (1): 57-51.
13. KERR F. History of the events leading to the formulation of the apoptosis concept. Toxicology. 2002. Dec 27; 471-4: 181-182.
14. KUMAR V, ABBAS AK, FAUSTO N. In: Robins e Cotran. Patologia – Bases Patológicas das Doenças. 7.ed. Rio de Janeiro, Elsevier editora Ltda, 2005, pp. 5:13: 27-28.
15. NELSON DL, COX MM. Lehninger Princípios de Bioquímica, 3.ed. São Paulo, Sarvier Editora de Livros Médicos Ltda, 2002: 372-373.
16. FAUCI AS, BRAUNWALD E, ISSELBCHER AB, WILSON JD, MARTIN JB, KASPER DL, HAUSER SL, LONGO DL. Harrinson Medicina Interna, 14.ed. Rio de Janeiro, Editora MacGraw-Hill Interamericana do Brasil Ltda, 1998, pp. 1886-1887: 1919.
17. SPERANDIO S, DE BELLE I, BREDESEN DE. An alternative, non-apoptotic form of programmed cell death. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* (Dec. 19, 2000); 97 (26): 14376-81.
18. LEIST M, JÄÄTTELÄ M. Four deaths and a funeral: From caspases to alternative mechanisms. *Nat. Rev. Mol. Cell Bio.* 2001; 2, 589-98.
19. RISS TL, MORAVEC RL. Use of multiple assay endpoints to investigate the effects of incubation time, dose of toxin, and plating density in cell-based cytotoxity assays. *Assay and Drug Dev Technol*. 2004; 2, 51-62.
20. GUTHRIE HD, GARRETT WM, COOPER BS. Follicle-stimulating hormone and insulin-like growth factor-I attenuate apoptosis in cultured porcine granulosa cells. Biol Reprod 1998 58: 390-396.
21. GUTHRIE HD, GARRETT WM. Factors regulating apoptosis during folliculogenesis in pigs. – Procedings of the American Society of Animal Science. 1999.
22. KUBÍNYOVÁ M, POSPÍSILOVÁ E. Role of apoptosis and proliferation in diferentiation of human retina, regio olfactoria and regio respiratoria. Biomed. Papers 2001; 145 (2), 65-68.
23. HANNUN YA. Apoptosis and the dylemma of chemoterapy. Blood, (March 15), 1997; 89 (6): 1845-1853.
24. COLLINS JA, SCHANDL CA, YOUNG KK, VESELY J, WILLINGHAM MC. Major DNA fragmentation is a late event in apoptosis. J Histochem Cytochem 1997; 45: 923-934. Cit. por Willingham, MC. – Cytochemical methods for the detection of apoptosis. The Journal of Histochemistry and Citochemistry, 1999; 47 (9): 1101-1109,
25. SALAZAR JJ, RAMIREZ AL, DE HOZ R, TREVIÑO A, RAMIREZ JM. Apoptosis en la neuropatia óptica isquêmica. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmologia. Nº 12 – Deciembre – 2000 (6 páginas).
26. EMURA I. Hight incidence of apoptosis in periferal blood of myelodysplastic symdrome patients determined by Papanicolaou-stained preparation. In Laboratory Hematology 2003; 9: 42-46.
27. NICKELLS RW. Retinal ganglion cell death in glaucoma: the how, the why and the maybe. J Glaucoma. 1996 Oct, 5 (5): 345-56.
28. LI GUO, MOSS SE, ALEXANDER RA, ALI RR, FITZKE FW, CORDERO MF. Retinal ganglion cell apoptosis.in glaucoma is related to intraocular pressure and IOP-induced effects on extracellular matrix. Invest. Ophthalmol. and Vis. Sc. 2005; 46: 175-182.
29. DINIZ CM, TZELIKIS PFM, RODRIGUES JÚNIOR A, ALVIM HS, DANTAS RRA, FIGUEREDO ARP. Ceratocone unilateral associado à constante massagem ocular devido à obstrução da via lacrimal. Arq. Bras. Oftalmol. (Jan/Fev) 2005; 68 (1): 122-5.
30. DA CUNHA RL. Tratado de Anatomia Pathológica. Ed. Pimenta de Mello & Cia. Rio de Janeiro; 1929, 3.ed.
31. ANDO A, UEDA M, UYAMA M, MASU Y. Enhancement of dedifferentiation and myoid differentiation of retinal pigment epithelial cells by platelet derived growth factor. Br J Ophthalmol. (November), 2000; 84: 1306-1311.
32. ALGE CS, PRIGLINGER SG, KOOK D, SCHMID H, HARITOGLOU C, ELGE-LUSSEN U, KAMPIK A. Galectin-1 influences migration of retinal pigmento epithelial cells. – Invest. Ophthalmol, and Vis. Sc. 2006; 47:415-426.
33. QUAN-HONG HAN, YAN-NIAN HUI, HONG-JUN DU, WEN-JI ZHANG, JI-XIAN MA, SHOU-YANG WANG. Migration of retinal pigment epithelial cells in vitro modulated by monocyte chemotatic protein-1: enhancement and inhibition. Graefe´s arch. of clin. and exp. Ophthalmol. July 2001; 239 (7): 531-538.
34. CAMPOCHIARO PA, JERDAN JÁ, GLASER BM. Abstract: Serum contains chemoattractants for human retinal pigment epithelial cells. Arch. Ophthalmol. Dec. 1984;.102; 12: 1830-3.
35. HOFFMAN S, GOPALAKRISHNA R, GUNDIMEDA U, MURATA T, SPEE C, RYAN SJ, HINTON DR. Abstract: Verapamil inhibits proliferation, migration and kinase C activity in human retinal pigment epithelial cells. Exp. Eye Res. July 1998; 67 (1): 45-52.
36. McKEERNAN DP, CAPLIS C, DONOVAN M, O'BRIAN C, COTTER TG. Age-Dependent susceptibility of the retinal ganglion cell layer to cell death. Inv. Ophthalmol. And Vis. Sc. 2006; 47: 807-814.
37. HOLLAND GARY N, MUCCIOLI C, SILVEIRA C, WEISZ JM, BELFORT R, O´CONNOR GR. Intraocular inflammatory reaction without focal necrotizing retinochoroiditis in patients with acquared systemic toxoplasmosis. Am. J. Ophthalmol. Oct. 1999; 128:413-419.

11-63-coroiditetoxoplasmática_unilateral.pmd 143 22/08/2007, 11:03