Vários cristais de fosfato amoníaco-magnesiano. Diversas células epiteliais pavimentosas. Alguns leucocitos.

Feito em 24-5-1940
Densidade: 1016 Reação: ácida
Excesso de escatol: traços leves.
Sedimento:
Vários grânulos de urato amorfo. Diversas células epiteliais pavimentosas. Vários leucocitos.

Exames de fezes: Feito em 13-5-1940
Pesquisa de ovos e parasitas:
Numerosos ovos de Trichuris trichiura. Diversos ovos de Ancylostoma Duodenale.

Exame de sangue: Feito em 3-8-1940
Reação de Wassermann ..... positiva nítida.
Reação de Kahn ..... positiva.
Radiografia do pulmão: n.º 1

Alargamento considerável da porção supra-cardíaca da sombra mediastinal, com contornos nítidos e regulares até um pouco abaixo das clavículas, onde os bordos se tornam "flous" ao mesmo tempo que decresce gradativamente a densidade mediastínica. A porção alargada do mediastino se prolonga de tal forma, no sentido caudal, que se torna impossível delimitar a porção cardíaca da silhueta mediastinal. Percebe-se, no entanto, que o coração está recalcado para baixo e disposto transversalmente. A base esquerda se apresenta velada, por reação pleural. A traquéia e o esôfago acusam certo gráu de estreitamento, sem dificuldade de trânsito, no último.

DIAGNóSTICO:

LEUCOSE LINFóIDE

No dia 14 de Maio de 1940, inicia aplicações de radioterapia profunda que termina no dia 30 do mesmo mês, tendo recebido as seguintes doses:

Região cervical anterior e esternal ..... 240 r
Baço ..... 180 r

No dia 30 de Maio de 1940, isto é, quando finaliza as irradiações, uma nova radiografia do pulmão mostrava:

Radiografia do pulmão: n.º 2

As aplicações de radioterapia na região esternal modificaram completamente a imagem radiográfica, que se caracteriza por grande redução da largura do mediastino e visualização da silhueta cardíaca. Na base esquerda, observam-se reliquats de processo pleural com obstrução do ângulo costo-frênico lateral.

CONCLUSÕES: O aspecto da imagem e a resposta imediata e intensa à radioterapia, nos induzem ao diagnóstico de HIPERTROFIA DO TIMO.

BIBLIOTECA DA FACULDADE DE MEDICINA DE PORTO ALEGRE

O hemograma feito ao terminar as irradiações mostrava:

(16)
LEUCOGRAMA

Leucocitos: **15.000 por mm 3**

	%	Por mm 3
HEMOCITOBLASTOS	2,0	300
Granulocitos basófilos	0	0
Granulocitos acidófilos	2,5	375
Neutrófilos:		
Não segmentados	1,5	225
Segmentados	17,5	2.625
LINFOCITOS	75,5	11.325
Monocitos	1,0	150

ERITROGRAMA

Eritrocitos: **2.990.000 por mm 3**

Anisocitose: regular. Anisocromia: leve.

HEMOGLOBINA: **70 %** ÍNDICE COLORIMÉTRICO: **1,17**

Até principios de Agosto, o doentinho passa mais ou menos bem, embora a temperatura sempre elevada. Um hemograma feito em 2 de Agosto, mostrava:

(17)
LEUCOGRAMA

Leucocitos: **106.000 por mm 3**

	%	Por mm 3
HEMOCITOBLASTOS	0,5	530
Granulocitos basófilos	0,	0
Granulocitos acidófilos	0,5	530
Neutrófilos:		
Não segmentados	1,0	1.060
Segmentados	9,0	9.540
LINFOCITOS	88,0	93.280
Monocitos	0,5	530
Plasmocitos	0,5	530

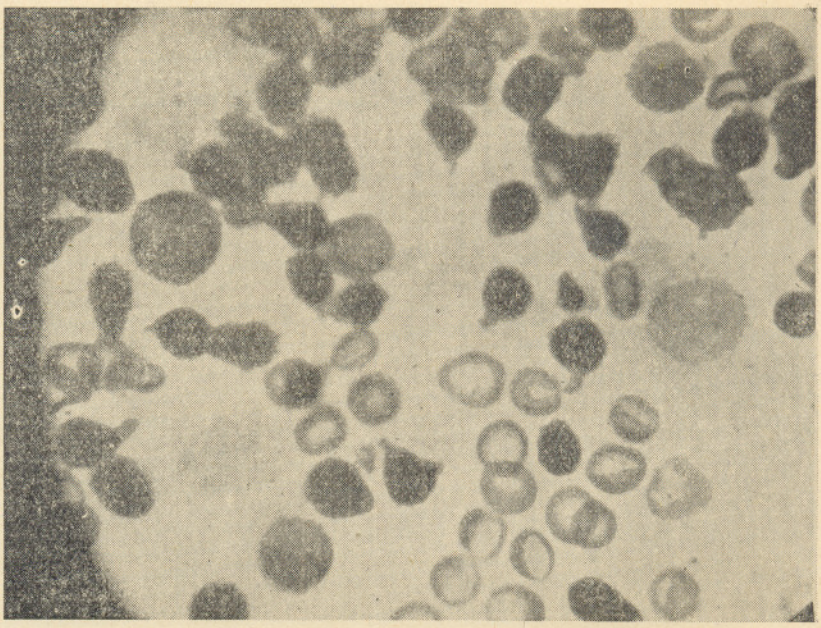
ERITROGRAMA

Eritrocitos: **3.130.000 por mm 3**

Anisocitose: leve. Anisocromia: leve.

Eritroblasto policromátófilo: 1

HEMOGLOBINA: **60 %** ÍNDICE COLORIMÉTRICO: **0.96**



Ósteo-mielograma n.º 12

Metaplasia linfóide.

BIBLIOTECA DA FACULDADE DE MEDICINA DE PORTO ALEGRE

Em vista dêsse hemograma, faz uma segunda série de irradiações radioterápicas que se prolongaram do dia 6 ao dia 12 de Agosto de 1940, tendo recebido:

Baço ..... 266 r

Depois destas irradiações, foi feito ùnicamente um ósteo-mielograma e nenhum hemograma. No dia 30 de Agosto de 1940, o paciente faleceu.

HEMOCITOBLASTOS	0,20 %
PRO-LINFOCITOS	0,70 %
GRANULOBLASTOS	0,80 %
Granulocitos basófilos	0
Acidófilos:	
PRO-GRANULOCITOS	0,10 %
Segmentados	0,10 %
Neutrófilos:	
PRO-GRANULOCITOS	0,60 %
Não segmentados	0,50 %
Segmentados	0,30 %
LINFOCITOS	96,10 %
LINFOCITOS em mitose	0,30 %
Monocitos	0
Eritroblastos:	
Basófilos	0,10 %
Policromatófilos	0
Ortocromáticos	0,20 %
Trombocitos	reduzidos em numero.
Restos nucleares	muitos.
Forma hemática	Normal.

Osteo-mielograma n.º 12

BIBLIOTECA DA FACULDADE DE MEDICINA DE PORTO ALEGRE

ANÁLISE DOS CAsOS

A idade dos nossos pacientes com leucose linfóide oscilou entre 9 e 54 anos. A maior proporção de doentes encontramos entre 45 e 55 anos de idade (casos 8, 10, 11), o que representa 60 % das observações de leucose linfóide por nós apresentadas e se acha de acôrdo com o resultado acusado por outras estatísticas, como a de Minot e Isaac, nos Estados Unidos e a de Ward, na Inglaterra, nas quais a maior incidência da doença ocorre entre 45 e 55 anos de idade.

Quanto ao sexo, quatro são do masculino e um do feminino, havendo,portanto, uma proporção de 4 homens para 1 mulher. Esta proporção vem reforçar a afirmativa dos autores de que a leucose linfóide é mais comum nos homens que nas mulheres.

Todos os pacientes são de nacionalidade brasileira, sendo a maioria de raça branca e um de côr mixta, com elevada percentagem, portanto, de sangue branco. As profissões são diversas, 1 ocupando-se em serviços domésticos, 1 estudante, 1 trabalhando em serviços rurais, 1 comerciante e o último sem ocupação determinada.

Os casados predominam sôbre os solteiros na razão de 3 para 2.

DADOS DE ANAMNESE:

Os primeiros sintomas, manifestados por todos os nossos pacientes, eram sensações vagas de ordem geral: — cansaço, mal-estar e dimnuição da capacidade para o trabalho. A mãe do caso 12 resumia tudo isso em uma expressão muita típica, dizendo que o filho "começou a andar triste, sentado pelos cantos".

Logo depois, entretanto, o quadro clínico começa a caracterizar-se melhor. Surge emagrecimento, constatado em todos os nossos casos, e em alguns (casos 9 e 12) temperatura sub-febril.

A não ser o caso 12, que não tinha notado a hipertrofia ganglionar, todos os outros pacientes a acusavam como um dos primeiros sintomas aparecidos. Êstes enfartamentos ganglionares iniciaram-se, geralmente, pelos gânglios cervicais que, em alguns casos (8, 10, 11), adquiriram grandes volumes. Ràpida-

BIBLIOTECA DA FACULDADE DE MEDICINA DE PORTO ALEGRE

mente, entretanto, as restantes cadeias ganglionares de fácil observação e atingíveis pela palpação, como as axilares, supra-claviculares e inguinais, mostraram-se também hipertrofiadas, sendo o volume dos gânglios variável de um caso para outro.

Junto com a hipertrofia ganglionar, surgiu também hipertrofia esplênica. Deixamos para descrever mais detalhadamente os caracteres primordiais dos gânglios e do baço nos dados de exame objetivo.

A maioria dos pacientes revelava sintomas subjetivos do aparelho digestivo, manifestados sob a forma de pêso ou plenitude gástrica após as refeições. Sòmente os casos 9 e 12 acusavam anorexia. As funções intestinais achavam-se alteradas em 60% dos doentes. O caso 9 sofria de constipação rebelde, enquanto o caso 8, na segunda parte da sua história clínica, e o caso 12, queixavam-se de surtos diarréicos que dependiam, talvez, de lesões leucósicas intestinais.

Muito encontradiços foram, também, os casos nos quais tomavam parte importante na sintomatologia a dispnéia e a tosse. (casos 8, 9, 11, 12).

Examinando com mais cuidado êstes dois sintomas, vemos que, fora de toda a dúvida, êles podiam ser produzidos por infiltrações linfadenósicas da mucosa da laringe e da traquéia. Certamente assim acontecia no caso 9, mas nos restantes casos em que aquêles sintomas apareciam, além das infiltrações linfadenósicas da mucosa da laringe e da traquéia, outras causas havia que os podiam ocasionar. Assim, no caso 8 existia uma tuberculose pulmonar e nos casos 11 e 12 a dispnéia e a tosse podiam revelar uma síndome de compressão mediastinal provocada, no caso 11, pelas extensas adenopatias para-hilares D e, no caso 12, pela gigantesca hipertrofia do timo. Não devemos esquecer que os casos 8 e 9 tinham, também, uma anemia de gráu suficiente para desencadear dispnéia.

Embora não sejam raros, na leucose linfóide, os sintomas cutâneos, ùnicamente o caso 8 os manifestava. Neste caso, surgiu prurido generalizado tardiamente, quando o comum é que êle preceda o quadro da linfadenose.

Também encontramos, no caso 8, diminuição da acuidade AUDITIVA ESQUERDA, QUE PODERIA SER DEVIDA A INFILTRADOS ~~cutâneos no labirinto, os quais surgem, raramente, nas formas~~ LINFO citários no labirinto, os quais surgem, raramente, nas formas crônicas da linfadenose.

Outros sintomas se apresentavam com menor frequência. Entre êstes, registamos: — calefrios, equimoses e diplopia no caso 8; no caso 9, edema dos membros inferiores, principalmente no membro inferior esquerdo, ocasionado, provàvelmen-

te, por compressão exercida pela hipertrofia esplênica sôbre os troncos venosos.

No que se refere aos antecedentes mórbidos de nossos pacientes, com exceção do caso 10 que diz ter sido sempre sadio, todos os outros já sofreram de alguma moléstia infecciosa, como febre tifóide, coqueluche, sarampo, varicela e gripe. Únicamente Dos nossos doentes, o que possue antecedentes familiares, o caso 8 tinha uma tuberculose pulmonar em evolução. mais carregados é o caso 12, com tuberculose pulmonar nos ancestrais e sífilis nos progenitores. Dos restantes casos, um (caso 9) tem os pais vivos e sadios, enquanto que os dos outros (casos 8, 10, 11) já faleceram. O pai do caso 8 sofria e faleceu de câncer. Os pais dos outros doentes sofriam ora do coração ora do fígado, sem que os pacientes nos especificassem claramente a doença. Nos irmãos de todos os nossos pacientes, não encontramos nada digno de nota.

DADOS DE EXAME OBJETIVO.

Todos os pacientes apresentavam-se emagrecidos e com aspecto doentio. Eram todos de biotipo catabólico, sendo a maioria longilínea.

A anemia revelava-se, em todos os casos, pelo descoramento das mucosas e tegumentos. Em alguns, êste descoramento era muito pronunciado, indicando um grande déficit de hemoglobina e eritrocitos (casos 8 e 9). Além disso, no caso 8, encontramos equimoses nos membros e petéquias no côncavo popliteo do membro inferior direito.

Os sintomas mais importantes do exame objetivo foram a presença de extensas tumefações ganglionares e a hipertrofia esplênica. Sòmente no caso 9, a hipertrofia ganglionar, embora generalizada, mostrava gânglios pequenos, móveis e indolores; mais tarde, entretanto, constataram-se enfartamentos ganglionares de tamanho maior. Nos casos restantes, a hipertrofia ganglionar, atingindo principalmente os gânglios cervicais, axilares, supra-claviculares e inguinais, variava de tamanho nos diversos grupos ganglionares. Na maioria das vezes, os gânglios mais hipertrofiados foram os cervicais, alcançando, nos casos 10 e 11, o volume equivalente ao de um ôvo de galinha, enquanto que os outros gânglios atingiam o tamanho de uma noz. Um característico importante dêstes enfartamentos ganglionares era serem generalizados, indolores e moles, não havendo fusão dos diversos gânglios de uma mesma cadeia ganglionar.

A hipertrofia não atingia ùnicamente os gânglios superfi-

BIBLIOTECA DA FACULDADE DE MEDICINA DE PORTO ALEGRE

ciais, mas também as cadeias ganglionares profundamente situadas. No caso 11, pela tele-radiografia pulmonar, foi possível surpreender uma extensa formação tumoral na região parahilar direita, demonstrando a hipertrofia dos gânglios desta região. No caso 12, observamos uma gigantesca hipertrofia do timo, ocasionada pela linfadenose. Cremos, embora não tivéssemos examinado êste paciente, que o tumor por êle apresentado no pescoço nada mais era que uma exteriorização do timo hipertrofiado, através da fúrcula esternal, e que com as irradiações radioterápicas desapareceu ràpidamente. Não admira a existência desta hipertrofia tímica em um caso de linfadenose, em vista desta glândula ser considerada, pela maioria dos observadores, como tendo uma função linfopoiética. Em tal caso, portanto, ela sofre o mesmo processo de hipertrofia que os gânglios linfáticos.

A hipertrofia esplênica, embora mostrasse volume suficiente para ser perfeitamente caracterizada, não atingia, entretanto, as proporções enormes que alcança na leucose mielóide e sòmente nos casos 11 e 12 o baço ocupava quase todo o hemiabdômen esquerdo. Apresentava-se sempre indolor, ocasionando ùnicamente, algumas vezes, sensação de pêso no lado esquerdo; era móvel, tinha a superfície lisa e consistência semi-dura.

Na maioria dos casos constatamos hipertrofia das amígdalas. Algumas vezes esta hipertrofia amigdaliana pode levar o paciente à amigdalectomia, cuja indicação não só é errada como pode ocasionar profusas hemorragias.

No caso 9, além da hipertrofia das amígdalas, existiam nelas exsudatos esbranquiçados e, mais tarde, placas úlcero-necróticas cujo aparecimento foi devido às péssimas condições das defesas orgânicas do paciente.

O exame dos diversos aparelhos, excetuado o digestivo, poucas anormalidades revelou. No aparelho respiratório do caso 8, foi constatado um processo tuberculoso de tipo úlcero-caseoso em evolução e, no caso 11, uma diminuição da respiração no pulmão direito, devido à formação tumoral que já analisamos.

No aparelho circulatório, sòmente encontramos de relevante a taquicardia do caso 9 devida ao processo toxi-infeccioso, secundário à leucose, que atacava o paciente e, no caso 8, a hipotensão arterial que, talvez, corresse por conta de uma suprarrenalite tuberculosa ou da própria anemia.

ANÁLISE DOS HEMOGRAMAS.

COMENTÁRIOS DOS ERITROGRAMAS.

Antes da radioterapia e com evolução da doença variando entre dois meses e um ano, todos os nossos pacientes acusam anemia (hemogramas 1, 4, 7, 11, 15). Esta, de maneira relativa, está condicionada à quantidade absoluta das formas imaturas, como podemos ver pelo quadro abaixo, obtido pela soma das cifras absolutas dos hemocitoblastos e pro-linfocitos. Nesta soma, desprezamos as decimais.

Nº do hemograma:	4	1	15	11	7
Formas imaturas:	5.483	9.758	3.516	2.108	1.329 por mm3
Eritrocitos:	2.360.000	2.400.000	3.170.000	3.310.000	3.410.000 por mm3

Por êste quadro vemos que, embora existindo discordância entre os hemogramas 4 e 1, podemos dizer que a anemia está, relativamente, condicionada à quantidade de formas imaturas. Fazemos notar que não afirmamos êste conceito de maneira absoluta.

A anemia, por outro lado, não está em relação com a quantidade dos leucocitos nem com a taxa absoluta dos linfocitos. No quadro abaixo, vemos confirmada esta assertiva.

N.º do hemograma:	4	1	15	11	7
Leucocitos:	42.150	256.800	175.800	1.054.000	110.800 por mm3
Linfocitos:	32.312	228.552	157.780	1.030.812	100.828 por mm3
Eritrocitos:	2.360.000	2.400.000	3.170.000	3.310.000	3.410.000 por mm3

Assim, o hemograma 11, com uma cifra elevadíssima de leucocitos e linfocitos, apresenta anemia moderada em comparação com o hemograma 4, que possue a mais baixa quantidade de leucocitos e linfocitos de todos os nossos hemogramas de leucose linfóide e, entretanto, é o que acusa anemia mais intensa. É que esta depende da intensidade da metaplasia linfática medular.

A taxa de hemoglobina acha-se sempre diminuida, às vezes proporcionalmente à quantidade de eritrocitos (eritrogramas 4 e 15), outras vezes menos (eritrogramas 7 e 11) e outras mais (eritrogramas 1). Por êste motivo, o valor globular ou índice colorimétrico varia também, apresentando-se normal (eritrogra-

BIBLIOTECA DA FACULDADE DE MEDICINA DE PORTO ALEGRE

mas 4 e 15), abaixo do normal (eritrogramas 7 e 11) ou acima (eritrograma 1). Por êste motivo, o valor globular ou índice apresenta um caráter único, mas pode variar e ser normo, hipo ou hipercrômica.

A forma hemática, naqueles eritrogramas que a possuem, varia com a intensidade da anemia. No eritrograma 4, que possue a anemia mais intensa de todos os nossos casos de linfadenose, notamos a insuficiência da medula óssea pela anisocitose exagerada com predomínio de microcitos que nada mais são do que glóbulos vermelhos envelhecidos. Por outro lado, neste mesmo caso, o aparecimento de eritroblastos ortocromáticos e de policromasia traduz a existência de um processo de regeneração medular ativo para compensar as exigências derivadas da diminuição dos eritrocitos. Nas formas hemáticas dos outros eritrogramas (1,15) notamos, igualmente, alterações no sentido de regeneração medular.

A anemia teria mecanismos semelhantes nas leucoses linfóide e mielóide, porém nas primeiras haveria uma maior orientação funcional dos hemocitoblastos para a série linfática, em detrimento da série eritrocítica. Por outro lado, os linfocitos e eritrocitos formam-se em lugares diversos, aquêles no sistema linfático e êstes na medula óssea.

Dêsse modo, a anemia só surgirá quando houver metaplasia linfática medular e ficará condicionada à intensidade dêsse processo metaplásico. Talvez por êsse motivo, alguns autores acreditam que a anemia na leucose linfóide seja menos intensa do que na mielóide. Nos nossos casos, entretanto, observamos o contrário.

COMENTÁRIOS DOS LEUCOGRAMAS.

Em todos os nossos pacientes com leucose linfóide, a quantidade de leucocitos está aumentada em valores que oscilam desde 42.150 até 1.054.000 glóbulos brancos por mm3.

Êste estado leucêmico é produzido, principalmente, à expensas da série linfática que se apresenta alterada quantitativa e qualitativamente. Os linfocitos aparecem aumentados nas suas taxas relativas e absolutas. Nas primeiras, encontramos valores que atingem a percentagem de 91 a 97,8 (leucogramas 7 e 11) e nas segundas, cifras na altura do milhão (leucograma 11).

Dentro dêste limite máximo as quantidades oscilam muito, mas sempre acusando grande aumento das cifras relativas e absolutas.

As alterações qualitativas traduzem-se pelo aparecimento

de linfocitos muito pequenos (microlinfocitos) ou muito grandes (macrolinfocitos) ao lado de outros com caracteres degenerativos e patológicos. Entretanto, a principal modificação qualitativa da série linfática é ocasionada pela presença de formas imaturas, desta série, no sangue periférico. Os hemocitoblastos com orientação linfóide, e dizemos com orientação linfóide devido à "companhia que possuem", comparecem de maneira constante em todos os leucogramas, com valores variáveis e, na maioria das vezes, trazendo consigo os pro-linfocitos (leucogramas 1, 4, 7, 15).

O colorido particular, conferido ao quadro hematológico pelas formas imaturas da série linfática, constitue o caráter primordial e básico da linfadenose. As alterações quantitativas, embora comumente presentes, são secundárias e podem faltar. Daí vir, também a leucose linfóide, dividida em leucêmica, subleucêmica e aleucêmica. Sôbre tal questão, aplicando-a à linfadenose, remetemos o leitor ao que já dissemos nos comentários dos leucogramas da mielose.

Devido às poucas fases evolutivas dos linfocitos, a leucose linfóide, principalmente pela ação da radioterapia, apresenta-se, às vezes, apenas com leucocitose e linfocitose relativa e absoluta, mas sem formas imaturas (leucogramas 8 e 9). Tal fato, que não é raro, pode surgir como o quadro inicial de uma linfadenose, dificultando muitíssimo o diagnóstico. Entretanto, a existência de proliferação intensa de linfocitos, como por exemplo no leucograma 9, junto com os sintomas e sinais clínicos, podem nos conduzir à hipótese de linfadenose, cujo diagnóstico, entretanto, só será firmado com certeza absoluta ao surgirem as formas imaturas da série linfática no sangue periférico ou ao ser revelada pela punção medular a metaplasia do sistema linfático.

A gravidade da doença fica condicionada diretamente à quantidade de formas imaturas circulantes. Isso podemos observar no leucograma 6 em que, não obstante a radioterapia, as formas imaturas inundaram a corrente sanguínea, ocasionando a morte do paciente.

É interessante notar o comportamento do sistema mielóide diante da hiperplasia linfática. A grande diminuição percentual dos granulocitos dá a impressão de uma hipo ou agranulocitose, porém esta impressão não tarda a se desvanecer pela observação das cifras absolutas.

Unicamente no leucograma 4 existe realmente uma diminuição dos granulocitos, com acentuada neutrocitopenia e discreta acidocitose. Estas células tenderam a diminuir cada vez mais (leucograma 5) e, no leucograma 6, não obstante a leuco-

BIBLIOTECA DA FACULDADE DE MEDICINA DE PORTO ALEGRE

citose, vemos o desmoronamento tanto do sistema mielóide como do linfóide, devido à falta de orientação funcional dos hemocitoblastos, que ficaram tolhidos na fase de célula imatura indiferenciada. A falta de orientação funcional e ontogenética dos hemocitoblastos condiciona, neste caso, a granulocitopenia e a linfocitopenia e aquela, por sua vez, dá liberdade de entrada às infecções secundárias que causam o quadro clínico de caráter infeccioso.

Nos leucogramas 1, 7, 11, 15, portanto em 80% das nossas observações, não se encontra deficiência do sistema mielóide. Ao contrário, processa-se um aumento absoluto das células granulocíticas, demonstrando que não existem os processos de afogamento do sistema mielopoiético pela metaplasia do linfóide, de que nos falam alguns autores. Devemos notar que, nestes leucogramas, a hiperplasia linfática é bastante acentuada. Julgamos admissível, entretanto, o mecanismo patogênico citado acima para explicar o caso 9 (leucogramas 4, 5 e 6). Dêste modo, nos casos que estamos discutindo, existiria ainda uma suficiente orientação funcional e ontogenética dos hemocitoblastos para a série mielóide, dependendo da intensidade da hiperplasia linfática e da metaplasia medular do sistema linfóide.

Também nos monocitos, em todos os leucogramas (1, 4, 7, 11, e 15) acham-se normais ou aumentados. Isso não nos causa estranheza, pois admitindo a gênese dos monocitos diretamente dos hemohistioblastos, como o fazemos, deve-se presumir que, nas leucoses, onde existe irritação do sistema retículo-endotelial, constituido por estas células mesenquimáticas indiferentes, êles não estejam diminuidos.

OUTROS EXAMES SUBSIDIÁRIOS.

Em três pacientes (casos 8, 11 e 12) foram feitas radiografias de tórax. No caso 8 constatou-se uma tuberculose pulmonar úlcero-caseosa, de cuja evolução e gravidade a velocidade de sedimentação aceleradíssima nos dá conta. Nos casos 11 e 12 a radiografia revelou, respectivamente, uma extensa formacão tumoral para-hilar direita, produzida pela hipertrofia dos gânglios dessa região e uma gigantesca hipertrofia tímica (radiografia 1) que cedeu completamete pela roentgenterapia (radiografia 2). Neste último caso observaram-se também reliquats de processo pleural.

No exame de urina do caso 12, apresentaram-se, no sedimento, os uratos de cuja significação já falamos na leucose mielóide. Os traços leves de excesso de escatol eram devidos, pro-

vàvelmente, aos processos tóxicos das crises diarréicas, tanto que, de nítidos que eram no primeiro exame de urina, transformaram-se em leves com a regularização das evacuações, enquanto esteve internado no Serviço de Pediatria. A mesma explicação teria o leve excesso de indol do exame de urina do caso 8. No caso 12, a densidade baixa no exame de 8-5-1940, normalizou-se no de 24-5-1940. O mesmo paciente acusou reações sorológicas positivas para a lues, a qual tem evidentemente, neste caso, uma origem hereditária. No exame de fezes, acusou também verminose.

Interessante foi o estado urêmico que sobreveio no paciente do caso 11. Não resta dúvida que a intensa destruição leucocitária ocasionada pela radioterapia, como observamos nos hemogramas 12 e 13, provocou o quadro urêmico.

Êste cedeu perfeitamente pela medicação e a uréia sanguínea normalizou-se. Tal acidente deve servir de experiência aos roentgenterapêutas para, nos processos intensamente leucêmicos, como o caso 11, fazerem pequenas doses de radioterapia, afim de evitar uma destruição excessiva e demasiado violenta dos leucocitos, que pode ocasionar o quadro referido acima.

EVOLUÇÃO:

Dos nossos pacientes com leucose linfóide, 2 estão vivos (observações 8 e 11), dois mortos (observações 9 e 12) e de 1 (observação 10) não sabemos notícias.

A duração da doença, nos pacientes falecidos, foi de 5 meses no caso 9 e de 7 meses no caso 12. Sôbre o primeiro já falamos nos comentários dos leucogramas e só nos resta dizer que a linfadenose sofreu no fim um processo agudo devido à indiferenciação ontogenética dos hemocitoblastos (hemograma 6). Do segundo caso, observação 12, não possuimos hemograma da etapa final da doença, pois o último (hemograma 17) foi feito 28 dias antes do falecimento do paciente. Entretanto, dela possuimos um ósteo-mielograma que nos elucida suficientemente. Neste (ósteo-mielograma 12), observamos intensa metaplasia linfática representada por toda a escala evolutiva das células linfóides, com imensa diminuição da série mielóide. Provàvelmente a maior orientação funcional dos hemocitoblastos para a série linfática ocasionou a deficiência da série mielóide que, por sua vez, motivou a hiperpirexia.

Os pacientes vivos possuem três anos (observação 8) e um

BIBLIOTECA DA FACULDADE DE MEDICINA DE PORTO ALEGRE

ano (observação 11) de duração da moléstia, enquanto que o paciente do qual não sabemos notícias, quando teve alta do Serviço de Cancer, possuia um ano de doença.

A linfadenose, como a mielose, conduz fatalmente para a morte em um prazo que oscila entre três e quatro anos.

3a. PARTE

Observação de Leucose Hemocitoblástica e Análise do Caso

BIBLIOTECA DA FACULDADE DE MEDICINA DE PORTO ALEGRE

Observação

de

Leucose Hemocitoblástica

BIBLIOTECA DA FACULDADE DE MEDICINA DE PORTO ALEGRE
FMPA

Observação n.º 13

D. M., com 60 anos de idade, espanhol, solteiro, branco, residente nesta Capital.

ANTECEDENTES FAMILIARES:

Pai e mãe falecidos. Dois irmãos, residentes nesta Capital, com saúde. Três irmãos residindo em Espanha, mas que sabe estarem gozando boa saúde.

ANTECEDENTES PESSOAIS:

Desde há quatro anos, concorre periódicamente de 15 em 15 dias ao consultório, para examinar-se e, durante todo êste tempo, constatou-se apenas hipertensão arterial essencial e bronquite crônica. Nada mais acusa em seu passado.

FUNÇÕES VEGETATIVAS:

Sempre teve bom apetite. Evacuação diária. Diurese normal. Sono sem particularidade.

MOLÉSTIA ATUAL:

No dia 4 de Maio de 1943, vem ao consultório por sentir violenta pontada no hemitórax E, tremores de frio, abatimento e cefaléia.

EXAME OBJETIVO:

Biotipo: anabólico, longilíneo. Fácies: atípica. Estado de nutrição: tendendo à obesidade.

No início da doença:

Tegumentos e mucosas: normalmente corados. Temperatura: 39, 5 gráus.

Aparelho digestivo:

Dentes em máu estado de conservação e higiene. Abdômen flácido, depressível, indolor. Fígado e baço em seus limites normais.

Aparelho respiratório:

Aumento do frêmito tóraco-vocal e estertores crepitantes no 1/3 superior do pulmão E. Estertores sub-crepitantes de grossas e médias bulhas nos restantes campos pulmonares.

Durante cinco dias a febre manteve-se de tipo contínuo, oscilando en-

BIBLIOTECA DA FACULDADE DE MEDICINA DE PORTO ALEGRE

tre 39 e 40 gráus. Do sexto dia em diante, a temperatura torna-se remitente. Agrava-se o quadro clínico com obnubilação completa, hálito muito fétido e dores generalizadas. No exame objetivo então feito, constatou-se:

Tegumentos: muito pálidos. Mucosas: descoradas. GÂNGLIOS: IMPALPÁVEIS. Rigidez da nuca.

Aparelho digestivo:

Lábios secos e gretados; língua saburral; placas úlcero-necróticas na garganta. Defende-se e acusa dor quando se procura palpar o abdômen. FÍGADO E BAÇO EM SEUS LIMITES NORMAIS.

Aparelho cárdio-circulatório:

Taquicardia e taquisfigmia. Sôpro sistólico meso-esternal.

Aparelho respiratório:

Estertores sub-crepitantes de grossas e médias bulhas disseminados nos dois pulmões.

EXAMES SUBSIDIÁRIOS

HEMOGRAMA
(1)

LEUCOGRAMA

Leucocitos: 140.000 por mm3

	%	Por mm3
HEMOCITOBLASTOS	99,0	138.600
Granulocitos basófilos	0	0
Granulocitos acidófilos	0	0
Granulocitos neutrófilos	0,8	1.120
Linfocitos	0,2	240
Monocitos	0	0

ERITROGRAMA

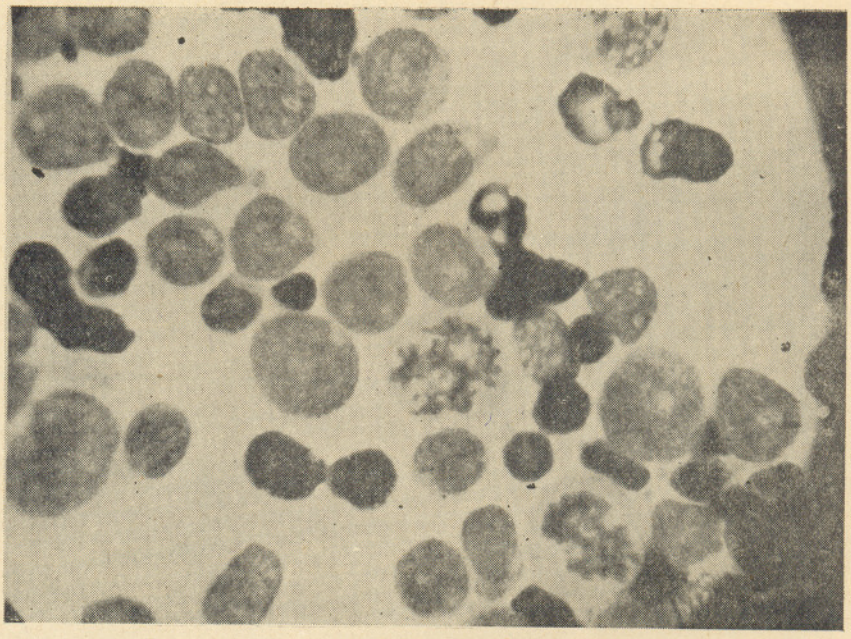
Eritrocitos: 1.900.000 por mm3

Anisocitose: leve.
Pecilocitose: leve.
Oligocitemia: acentuada.
Normoblastos: raros.
Eritrocitos com ponteado basófilo: alguns.

HEMOGLOBINA: 40 % ÍNDICE COLORIMÉTRICO: 1,05

Neste mesmo dia, internado no Hospital São Francisco, sujeita-se a uma transfusão sanguínea de 300 cm3, que lhe provoca shock. Recebe injeções de extrato hepático concentrado, cacodilato de sódio e ácido nicotínico.

No dia seguinte, 13 de Maio, um novo hemograma mostrava:



Ósteo-mielograma n.º 13

Medula hemocitoblástica. Observam-se dois dos hemocitoblastos em cariocinese.

BIBLIOTECA DA FACULDADE DE MEDICINA DE PORTO ALEGRE
FMPA

(2)

LEUCOGRAMA

Leucocitos: **210.000 por mm 3**

	%	Por mm 3
HEMOCITOBLASTOS	99,0	207.900
Granulocitos basófilos	0	0
Granulocitos acidófilos	0	0
Neutrófilos:		
Não segmentados	0,2	420
Segmentados	0,8	1.680
Linfocitos	0	0
Monocitos	0	0

ERITROGRAMA

Eritrocitos: **1.800.000 por mm 3**

HEMOGLOBINA: 45 % ÍNDICE COLORIMÉTRICO: 1,25

Continua com a mesma medicação do dia anterior. No dia 14, faz um ósteo-mielograma que mostra:

HEMOCITOBLASTOS	99,0 %
Granulocitos basófilos	0
Granulocitos acidófilos	0
Neutrófilos:	
Não segmentados	0,3 %
Segmentados	0,3 %
Linfocitos	0
Monocitos	0
Eritroblastos:	
Basófilos	0
Policromatófilos	0,1 %
Ortocromáticos	0,2 %
Tromboblastos	0,1 %
Trombocitos	raríssimos

Alguns hemocitoblastos em mitose e raros binucleados (células de Rieder).
Os hemocitoblastos apresentam-se de tamanhos variados, desde micros até macros, mais ou menos na mesma proporção para as duas classes.

Forma hemática ..... normal

Ósteo-mielograma N.º 13

Às 23 horas do dia 14 de Maio de 1943, o paciente faleceu.
DIAGNÓSTICO:
LEUCOSE HEMOCITOBLÁSTICA (aguda)

BIBLIOTECA DA FACULDADE DE MEDICINA DE PORTO ALEGRE
FMPA

ANÁLISE DO CASO

Apresentamos apenas, um caso de leucose aguda. Com tão pequena quantidade, ficamos tolhidos de tirar conclusões, mas, não obstante, possuimos um cartão de apresentação que nos permite tecer comentários sôbre ela.

Vejamos, primeiramente, algumas características particulares do nosso caso 13, comparando-o, na medida do possível, com as observações anteriormente estudadas, afim de ressaltar melhor algumas de suas particularidades.

Chama a atenção, no caso 13, a idade avançada do paciente, pois a maioria dos autores reconhece que a leucose aguda surge, principalmente, na infância e adolescência. Alguns, entretanto, admitem que ela possa aparecer até aos 35 anos de idade. Pelo caso que apresentamos, comprova-se que o conceito da idade não é absoluto e que embora a leucose aguda seja mais frequente nas baixas idades, também pode surgir nas idades avançadas.

Quanto à relação com a nacionalidade e estado civil, remetemos o leitor ao que já dissemos sobre estas questões na parte da leucose mielóide.

Embora o nosso paciente seja do sexo masculino, a leucose aguda não é apanágio exclusivo dêste sexo, pois também surge no feminino. No entanto, foi observado que sua frequência é maior nos homens que nas mulheres.

DADOS DE ANAMNESE.

Nada de importante regista nos antecedentes familiares. Entretanto, nos antecedentes pessoais, constatamos um dado negativo de grande valor. Êste paciente examinava-se, quinzenalmente, há quatro anos, e durante êste tempo nunca foi encontrado o mínimo sintoma que levantasse a suspeita de uma leucose. Pode-se objetar que só ùltimamente êle estivesse sofrendo de leucose, mas quem acompanhou êste paciente como nós o vínhamos acompanhando e quem viu a sua atividade intensa até o primeiro dia da doença, acha esta suspeita meramente impossível, embora não se possua um hemograma como comprovante desta assertiva.

O início da doença foi completamente diferente do que costumamos observar nas leucoses mielóide e linfóide. No caso que discutimos, ela surgiu subitamente em um indivíduo até então com relativa saúde, apresentando-se com o quadro clínico de uma moléstia infecciosa: — calefrios, cefaléia, abatimento, hipertermia, sintomas que, aliados à pontada no hemitórax esquerdo e aos sinais pulmonares do exame objetivo, levaram-nos ao diagnóstico de pneumonia.

Nos primeiros seis dias, êstes foram os principais e únicos sintomas. No sexto dia, entretanto, o quadro clínico agravou-se com a transformação do simples torpor do início em obnubilação completa e com os sinais do exame objetivo abaixo descritos.

DADOS DE EXAME OBJETIVO.

O paciente era de biotipo anabólico, longilíneo, com tendência à obesidade. As mucosas e tegumentos achavam-se bem corados. Os únicos sinais importantes, da primeira fase, foram os estertores crepitantes do vértice do pulmão esquerdo e os sub-crepitantes de médias e grossas bulhas disseminados nos restantes campos pulmonares. Êstes últimos estertores não nos chamaram maiormente a atenção, em vista de ser o paciente um antigo bronquítico.

Do sexto dia em diante, constatamos intenso descoramento das mucosas e tegumentos, indicando pronunciado gráu de anemia. Rigidez da nuca e dores generalizadas, consequencias a prováveis processos de irritação meningéia e neurites, respectivamente.

Sublinhamos, especialmente, não ter encontrado hipertrofia ganglionar.

No aparelho digestivo, a língua era saburral, os lábios secos e quebrados pela desidratação e hipertermia. Na garganta, observavam-se placas úlcero-necróticas provenientes da falta de defesa ocasionada pela granulocitopenia intensa, as quais produziam hálito fétido.

Tanto o fígado como o baço achavam-se em seus limites normais. Nos demais aparelhos, digno de nota foram o sôpro meso-esternal produzido pela anemia e a taquicardia e taquisfigmia consequentes tanto à hipertermia quanto ao processo anêmico.

ANÁLISE DOS HEMOGRAMAS.

COMENTÁRIOS DOS ERITROGRAMAS:

Desde o primeiro hemograma (1), o eritrograma se caracteriza pelo gráu intenso da anemia que, não obstante a transfu-

BIBLIOTECA DA FACULDADE DE MEDICINA DE PORTO ALEGRE

são de sangue, acentuou-se mais no eritrograma 2. Existe insuficiência medular revelada pela anisocitose, pecilocitose e oligocitemia, enquanto os eritrocitos com ponteado basófilo nos indicam que também há regeneração, mas em sentido patológico.

A hemoglobina diminue quase nas mesmas proporções que os eritrocitos no eritrograma 1 mas eleva-se, provàvelmente devido à transfusão de sangue, no nº 2. O índice colorimétrico conserva-se normal no primeiro exame e elevado no segundo.

Estas causas fazem com que a anemia do nosso caso de leucose hemocitoblástica seja normocrômica e arregenerativa.

O ósteo-mielograma (nº 13), feito quando o paciente já havia recebido tanto a transfusão de sangue como regular quantidade de extrato hepático, acusou abolição quase completa da série eritroblástica.

COMENTÁRIOS DOS LEUCOGRAMAS:

Nestes, nota-se perfeitamente o "hiatus leucêmico" de Naegeli, caracterizado pelo aparecimento de grande quantidade de formas imaturas ao lado de poucas formas já completamente maduras, faltando, entre elas, as fases intermediárias da evolução.

Os hemocitoblastos surgem em quantidade desproporcionada tanto no sangue periférico como na medula óssea, apresentando tamanhos variados, desde micro até macrohemocitoblastos. No hemograma nº 2 continuam as mesmas condições que no nº 1, ùnicamente as quantidades absolutas aumentadas.

O ósteo-mielograma (nº 13) revela as mesmas alterações que o sangue circulante. As séries mielóide e linfática, como já dissemos, acham-se quase abolidas devido à indiferenciação ontogenética dos hemocitoblastos, que também nêle se apresentam em grandes quantidades.

EVOLUÇÃO:

O nosso paciente, desde o início da doença, teve apenas dez dias de vida.

CONCEITO DE LEUCOSE AGUDA.

As mieloses e linfadenoses, de acôrdo com a evolução clínica, são divididas em crônicas e agudas. Estas últimas, comumente, sofrem subdivisões em hiperagudas, agudas e subagu-

das. Por vários motivos, não estamos de acôrdo com esta classificação.

Os limites entre as formas crônicas e agudas são tão vagos, sob qualquer prisma por que sejam olhados, que obrigam a lançar mão de um fator variável como o tempo, para fazer uma delimitação entre elas. Assim, De Gugliemo estabelece a seguinte divisão: — forma hiperaguda ou hemocitoblástica, cuja duração é de 2 a 15 dias; forma aguda, evoluindo de 2 semanas a 2 meses e forma subaguda que se prolonga por mais de 2 meses.

Por outro lado, Naegeli, com todo o pêso de seus profundos conhecimentos hematológicos, assevera: — "Quem, para formar juizo sôbre a natureza da mielose aguda, não se baseia sôbre um caso isolado aparatoso, sinão em uma série de observações e nos achados que se encontram descritos na bibliografia, e tem em conta exatamente tôdas as variantes biológicas, praticando detidamente o exame de sangue e as investigações histológicas, ACABA POR NÃO PODER DESCOBRIR NENHUMA DIFERENÇA ESSENCIAL ENTRE A MIELOSE AGUDA E A CRÔNICA."

Da mesma opinião é R. Kracke, quando diz: — "Há poucas razões que aconselhem separar os distúrbios fundamentais das formas agudas daqueles dos tipos mais crônicos, porque existe hiperplasia dos tecidos hemocitopoiéticos em ambos; nos tipos crônicos, o nível de maturidade das células está mais avançado que o das células das formas agudas. Em ambos os tipos, as células amadurecem ràpidamente; encontram-se em número excessivo no sangue circulante e se infiltram nos vários tecidos. Além disso, o fato de uma leucose crônica de anos de duração, converter-se sùbitamente na forma aguda, é a prova mais importante de que as leucoses agudas e crônicas são gráus variáveis do mesmo processo fundamental".

Vemos, portanto, que não existe, nas mieloses e linfadenoses, uma diferenciação nítida entre suas formas crônicas e agudas.

Embora o processo histogênico seja sempre o mesmo, tanto nas formas crônicas como agudas, com hiperplasia predominante no sistema mielóide ou linfóide, conforme sejam mieloses ou linfadenoses, o quadro hematológico e clínico, nas agudas, altera-se com o aparecimento de grande quantidade de formas celulares imaturas e com os processos toxi-infecciosos. Tal modificação pode surgir progressivamente da forma crônica (caso 9) ou então aparecer bruscamente como o início de uma leucose, mas sempre com evolução celular suficiente para caracteri-

BIBLIOTECA DA FACULDADE DE MEDICINA DE PORTO ALEGRE

zar o tipo de leucose. Neste último caso, entretanto, nunca poderemos afirmar de maneira categórica que se trate do começo de uma leucose, pois que esta já poderia vir se processando anteriormente, na sua forma leucêmica ou aleucêmica, sendo esta a que mais produz quadros agudos ao evoluir para a forma leucêmica.

Êstes casos, denominados agudos, na maioria das vezes apresentam caracteres celulares morfológicos que lhes conferem identidade de mielose ou linfadenose.. Nas vezes em que a transformação se faz da forma crônica, mas com aparecimento quase exclusivo de hemocitoblastos, a identidade ainda pode ser conferida pelos hemogramas anteriores, e, nas surgidas bruscamente, ainda se processa uma relativa evolução ontogenética que diz do tipo da leucose.

Por outro lado, tais casos, algumas vezes, pelo tratamento, podem voltar à cronicidade.

Êstes motivos fazem das leucoses crônicas e agudas, apenas estádios evolutivos de um mesmo processo patogênico, mas não quadros nosológicos separados. Seria semelhante ao que se verifica na insuficiência cardíaca, que pode ser compensada ou descompensada. Igualmente as leucoses podem estar compensadas ou descompensadas, ou melhor, sofrerem passagem ao estado agudo factível de algumas vezes, retornar ao quadro clínico crônico. Outras vezes, na maioria dos casos, estes estádios agudos marcam o fim da doença, mostrando hematológicamente uma falta de evolução ontogenética completa até as formas maduras, com aparecimento, no sangue periférico, quer de células blásticas, ùnicamente, quer de células já mais maduras dentro da sua imaturidade, mas sempre em detrimento da formação de granulocitos, tanto na mielose como na linfadenose. Na primeira, porque a evolução fica detida nas células blásticas ou um pouco mais maduras, e na segunda porque o hemocitoblasto orienta-se funcionalmente para a série linfática, ocasionando déficit na série mielóide.

Dêste modo, tanto numa como noutra, a granulocitopenia é a causa de que se enxertem infecções secundárias que dão a feição aguda ao quadro clínico "mas sem que a doença em si o seja", como diz Naegeli.

Assim, algumas destas fases agudas permitem uma sobrevivência de semanas ou meses devido à formação de suficientes granulocitos que dão lugar ao estacionamento da doença durante aquêle tempo.

Acentuamos, mais uma vez, que existem leucoses agudas em que os caracteres histológicos são iguais aos das formas crônicas, mas destas diferenciando-se no quadro clínico e hematoló-

gico. Não obstante, tais formas agudas conservam a identidade de mieloses ou linfadenoses que lhes conferem os sinais hemáticos e os achados histo-patológicos, com predominância do sistema mielóide naquelas e do linfóide nestas.

Para nós, portanto, a mielose e a linfadenose são doenças crônicas que podem ou não passar a um estado agudo, mas CONSERVANDO SEMPRE ÊSTES PROCESSOS AGUDOS AS CARACTERÍSTICAS HISTO-PATOLÓGICAS DE MIELOSE OU LINFADENOSE.

Entretanto, levados pelas pesquisas dos autores e pela observação da bibliografia, consideramos a LEUCOSE HEMOCITOBLÁSTICA como a única e verdadeira leucose aguda, completamente diferente da mielose e da linfadenose tanto na evolução como no quadro clínico, hematológico e histo-patológico. As razões pelas quais fazemos esta distinção são as seguintes:

Naegeli, fazendo considerações sôbre a natureza da mielose aguda, não encontra, como já vimos, nenhuma diferença essencial entre esta forma e a crônica. Entretanto, prosseguindo, diz: — "Em vista dos numerosos exemplos, procuramos estabelecer um pouco de clareza nesta questão. Na nossa maneira de pensar, a essência da mielose aguda não se pode julgar diferente da crônica. Não obstante, há casos com mieloblastos (hemocitoblastos) patológicos, tão diferentes biològicamente dos normais, de significação tão desfavorável do ponto de vista prognóstico e, muitas vezes, dotados de tão pronunciado caráter invasor, que poderíamos considerá-los como uma variedade biológica especial, como paramieloblastos. Com isto, enfrentamos a classificação extrínseca, muitas vezes errônea e heterogênea, em formas agudas e crônicas e tentamos fazer ressaltar o essencial e não o secundário".

Mais adiante, falando da linfadenose aguda, diz êste mesmo autor: — "A maioria dos quadros hemáticos das linfadenoses agudas diferem pouco do das crônicas e só mostram um maior número de linfoblastos. De modo muito diferente se comporta, neste aspecto, a mielose aguda com enormes modificações no sentido da aparição de miebloblastos patológicos; mas existem afecções raras, de natureza linfática, em formas evolutivas patológicas de linfoblastos, que nós, em paralelismo com os paramieloblastos, consideramos como paralinfoblastos".

Dêste modo, também os dualistas admitem uma leucose com caracteres diferentes das comuns e sentem a necessidade "de ressaltar o essencial e não o secundário".

Recordamos que, no capítulo II, já foi demonstrada a igualdade existente entre os mieloblastos e linfoblastos de Naegeli, que são em última análise, uma mesma célula, idêntica por sua

BIBLIOTECA DA FACULDADE DE MEDICINA DE PORTO ALEGRE

vez ao hemocitoblasto e, portanto, um hemocitoblasto.

Lembramos esta questão porque ela nos serve como prova da concepção de uma leucose hemocitoblástica, concepção reforçada ainda, pelo proprio Naegeli, quando diz: — "Na clínica médica vimos, nos últimos oito anos, 19 casos de mielose hiperaguda mas nenhum de linfadenose aguda e, em conferência, pelo menos vinte casos de mielose aguda e, também nenhum de linfadenose aguda".

Será que a linfadenose aguda está desaparecendo? Melhor será pensar que, devido ao maior aprimoramento dos nossos conhecimentos hematológicos, ela está sendo melhor reconhecida e classificada não como linfadenose, mas como leucose de células indiferenciadas, de hemocitoblastos (mieloblasto e, portanto, mieloses para os dualistas).

Broussole (1921), Jolly (1923), Rubnitz (1929-1932), pela semelhança morfológica da célula tronco, acham que só existe um tipo de leucose aguda — a de células indiferenciadas.

De Gugliemo e Ferrata, embora admitindo uma leucose aguda mielóide ou linfóide, reconhecem, também, uma hemocitoblástica.

Roy Kracke diz: — "Alguns casos se caracterizam por células predominantes tão imaturas que surgem como hematoblastos primitivos. A estas, denominou-se leucemias de células primitivas".

Richter pensa que: — "Si a teoria monofilética é correta e há uma célula tronco comum para os tecidos mielóide e linfóide (o hemocitoblasto) é teòricamente possível que exista uma leucose abrangendo êste tipo de célula".

Essa leucose hemocitoblástica é a responsável pelas dificuldades encontradas por aquêles que querem, sistemàticamente, estabelecer diferenciação histo-patológica, nos casos de leucose hiperaguda, para diagnosticá-la de mielose ou linfadenose.

Nas leucoses mielóide e linfóide em estádio agudo, os anátomo-patologistas encontram sempre proliferação ilimitada dos tecidos citohematógenos, mas orientados quer para a série mielóide quer para a linfática, de modo que, pelas células encontradas, podem dizer si esta leucose é uma mielose ou linfadenose.

Entretanto, na leucose hemocitoblástica observam que, ao lado da hiperplasia ilimitada, o tecido citógeno infiltra-se ràpidamente, com grande poder agressivo, e o mais importante é que as células não demonstram qualquer evolução ontogenética ficando retidas na fase de hemocitoblastos, incapazes de uma orientação mielóide ou linfóide.

A forma clínica e evolutiva é uma consequência do quadro

hematológico. Neste, as formas hemocitoblásticas predominam relativa e absolutamente, sem fases intermediárias de evolução, ao lado de raríssimos leucocitos com núcleo muito segmentado, indicando já possuirem varios dias de vida (caso 13). A falta de formas evolutivas intermediárias entre os hemocitoblastos e os leucocitos, foi denominada por Naegeli de "hiatus leucêmico".

A intensa granulocitopenia, como a observada nos estádios agudos da mielose e da linfadenose, condiciona o quadro clínico. Êste apresenta todos os caracteres de uma grave moléstia infecciosa, produzida, neste caso, pelas infecções secundárias, e cujos sintomas não voltaremos a discriminar em vista de já os ter analisado no caso 13.

Assim, por todos êstes motivos, consideramos como verdadeiramente aguda aquela leucose que apresenta um quadro infeccioso de início súbito e ràpidamente mortal, com aparecimento, no sangue periférico, de grande quantidade de hemocitoblastos sem evolução ontogenética ao lado de raríssimos leucocitos já completamente maduros, não permitindo nunca dizer si se trata de um tipo mielóide ou linfóide. Esta seria, tanto para nós quanto para Rubnitz, Jolly, Broussole, De Gugliemo, a leucose de células indiferenciadas ou hemocitoblásticas, verdadeira leucose aguda.

Seja-nos concedido, ao terminar, fazê-lo com as belas e prudentes palavras de Roy Kracke: — "Não há diagnóstico mais desgraçado, em clínica médica, do que o de leucemia aguda, especialmente por serem seus portadores, em geral, crianças. Só se deve firmar êste diagnóstico depois de exame completo e cuidadoso, com grande relutância e só após se excluirem todas as outras possibilidades. Depois de se estabelecer o diagnóstico, constitue uma sentença certa de morte, com a diferença de não ter havido tribunal para a proferir nem crime para a justificar".

BIBLIOTECA DA FACULDADE DE MEDICINA DE PORTO ALEGRE

CAPÍTULO IV

ETIOPATOGENIA

E

TRATAMENTO

BIBLIOTECA DA FACULDADE DE MEDICINA DE PORTO ALEGRE
FMPA

CAPÍTULO IV

ETIOPATOGENIA E TRATAMENTO

Depois de inúmeras pesquisas e experiências, ainda continua obscura e desconhecida a etiologia das leucoses. Como causas desta terrivel doença foram invocados inúmeros agentes, que analisaremos em continuação.

SEXO E IDADE

Pensamos que seria mais interessante escrever esta parte fundados em casos de leucose que existiram ou existem em Porto Alegre, embora vindos de diversos pontos do Estado.

Para conseguir êste objetivo, revisamos os fichários hematológicos dos laboratórios Cirne Lima, Geyer, Weinmann e Instituto Osvaldo Cruz desde o ano de 1939 até 1943. Obtivemos, assim, incluindo as treze observações desta tese, 40 casos de leucose. Tivemos especial cuidado de fichar uma única vez os pacientes que mandavam fazer hemogramas neste ou naquêle laboratório indiferentemente e, portanto, achavam-se catalogados em dois laboratórios ao mesmo tempo. Frizamos, pois, que não existe repetição de casos dentro das 40 leucoses apresentadas.

Admitimos que não sejam sómente 40 os pacientes de leucose existentes em Porto Alegre de 1939 a 1943. Certamente outros há, dos quais não tivemos conhecimento. Acreditamos, entretanto, que para fins estatísticos, os 40 casos apresentados são suficientes para dar uma idéia geral sôbre a incidência das leucoses no sexo e na idade.

Por motivos irremovíveis, não conseguimos saber a idade exata de todos os pacientes, mas únicamente de 24 dêles. De 4 pacientes, não soubemos nem o nome nem o sexo.

Assim, fundamentaremos a incidência da leucose no sexo em 36 casos e, na idade, em 24 casos.

Circularam por Pôrto Alegre, do ano de 1939 a 1943, 40 casos de leucose assim distribuidos:

BIBLIOTECA DA FACULDADE DE MEDICINA DE PORTO ALEGRE

Leucose mielóide	24	casos
Leucose linfóide	13	casos
Leucose hemocitoblástica	3	casos

Tomando 3.500.000 habitantes como base da população do Estado em 1942 e, na mesma época, 300.000 habitantes para Pôrto Alegre teríamos a seguinte relação:

Estado: 1 caso de leucose para 87.500 habitantes.
Capital: 1 caso de leucose para 7.500 habitantes.

Leucose mielóide:

Estado: 1 caso para 145.833 habitantes.
Capital: 1 caso para 12.500 habitantes.

Leucose linfóide:

Estado: 1 caso para 269.230 habitantes.
Capital: 1 caso para 23.076 habitantes.

Leucose hemocitoblástica:

Estado: 1 caso para 1.166.666 habitantes.
Capital: 1 caso para 100.000 habitantes.

De um modo geral, podemos dizer que a leucose é rara no nosso meio, sendo a mielose mais comum do que a linfadenose e a hemocitoblástica raríssima.

SEXO

Em 36 pacientes, encontramos:

	Homens	Mulheres
Leucose mielóide	14	7

Leucose linfóide	8	4
Leucose hemocitoblàstica	3	0

A proporção entre homens e mulheres é de 2 para 1 tanto na leucose mielóide como na linfóide e de 3 para 0 na hemocitoblástica. Neste último caso, ressalvamos que tal proporção existe, na nossa estatística, devido ao pequeno número de leucoses hemocitoblàsticas apresentado, pois ela também ataca o sexo feminino.

Por essa relação vemos que, em todos os casos, a leucose mielóide predomina sôbre a linfóide e que o sexo mais atacado, tanto numa como noutra, é o masculino.

IDADE

Em 24 pacientes, encontramos:

LEUCOSE MIELÓIDE..... 13 casos, assim distribuidos:

1 — 9 anos	0 casos	0	
10 — 19 anos	1 caso	7,69	%
20 — 29 anos	2 casos	15,38	%
30 — 39 anos	8 casos	61,53	%
40 — 49 anos	1 caso	7,69	%
50 — 59 anos	1 caso	7,69	%
60 — 69 anos	0 casos	0	

A incidência da leucose mielóide cresce dos 10 aos 29 anos de idade, para atingir o máximo entre os 30 e 39 anos, e decresce nas idades mais avançadas. Por esta escala, pode-se admitir que a leucose mielóide atinge os individuos de 10 a 59 anos, sendo muito rara antes dos 10 e depois dos 60 anos. A idade mais perigosa para a manifestação da doença acha-se entre os 30 e 39 anos, portanto, na fase média da vida.

LEUCOSE LINFÓIDE..... 8 casos, assim distribuidos:

1 — 9 anos	1 caso	12,50	%
10 — 19 anos	3 casos	37,50	%
20 — 29 anos	0 casos	0	
30 — 39 anos	0 casos	0	
40 — 49 anos	3 casos	37,50	%
50 — 59 anos	1 caso	12,50	%
60 — 69 anos	0 casos	0	

BIBLIOTECA DA FACULDADE DE MEDICINA DE PORTO ALEGRE

A linfadenose, portanto, manifesta-se nas primeiras fases da vida e na idade madura. Ao contrário da mielose, ela é raríssima entre os 20 e os 39 anos.

Examinando a escala, vemos que neste período existe um vácuo ou, comparando com o "hiatus leucêmico" de Naegeli, um "hiatus linfadenósico".

LEUCOSE HEMOCITOBLÁSTICA 3 casos, assim distribuidos:

1 — 10 anos	0 casos	0
11 — 20 anos	0 casos	0
21 — 30 anos	0 casos	0
31 — 40 anos	0 casos	0
41 — 50 anos	1 caso	33,33 %
51 — 60 anos	2 casos	66,66 %

A leucose hemocitoblástica (aguda) atinge, de preferência, os indivíduos na vida adulta; pela escala, vemos que sua frequência tende a aumentar na velhice.

TRAUMATISMO.

Embora não possa ser admitida uma relação de causa e efeito entre o traumatismo e a leucose, é, entretanto, suspeitável que aquêle atue como causa desencadeante nos indivíduos predispostos.

Olovson recolheu da literatura 60 casos de leucose nas quais existia um traumatismo inicial. Entretanto, conclue que êste não desempenha sinão um papel mínimo, pois embora sendo o traumatismo muito frequente, as leucoses traumáticas são excepcionais.

CORPOS RADIO-ATIVOS.

E. P. Weil cita 8 casos de pessoas submetidas a pequenas doses de Raio-X, rádio e tório e que, no fim de um certo tempo, adquiriram uma leucose. Chama a atenção para o fato de que estas pequenas irradiações agem muito sôbre os órgãos genitais, onde se encontra, clínica e anatomicamente, uma atrofia. Embora não tirando conclusões entre a atrofia genital e o aparecimento da leucose, encontra que as causas desta última podem ser múltiplas. Registamos também, no nosso meio, um caso semelhante aos descritos por Weil. Trata-se de J. da S., mulher, com 44 anos de idade, mista e que trabalhava como enfermeira na secção

de Radioterapia no Instituto dos Drs. Osorio Lopes e Grecco, quando sùbitamente, no ano de 1942, surge-lhe uma leucose linfóide. Internada na 17.ª enfermaria da Santa Casa de Misericórdia, veio a falecer poucos meses depois.

INFLUÊNCIA DAS INFECÇÕES.

Esta parte é uma das mais debatidas e discutidas neste emaranhado de hipóteses, pesquisas experimentais e achados bacteriológicos que constituem o capítulo da etiologia, ainda desconhecida, das leucoses.

Antes de comentarmos êstes fatores como causa dos processos leucósicos, é de interêsse abrir um parêntese para dizer que, toda a base sôbre a qual assenta a teoria infecciosa das leucoses descança sôbre os caracteres clínicos da leucose aguda.

Uma considerável quantidade de micro-organismos tem sido encontrada em diferentes casos de leucose aguda, levando os autores que os observaram a considerá-los como fatores etiológicos.

Assim, muito encontradiços são os espirilos de Vincent e o bacilo difteróide descrito por Bunting e Yates. Entretanto, aquêle tambem é encontrado em muitas lesões necróticas e ulcerativas não leucósicas da bôca e só pode ser considerado, nas leucoses, como secundário; o bacilo difteróide também não é mais, atualmente, levado em consideração, em vista de ter sido encontrado em muitos tecidos não leucósicos. Lövit, em 1900, descrevia um protozoário que, mais tarde, foi reconhecido por Türk como um grânulo basófilo e por Bloch, como um produto de degeneração nuclear. Inaba e Ohashi acusavam um organismo não identificado que desde então não foi visto por mais ninguem.

Entre os micrococos, foram postos em evidência os seguintes: — o estreptococo viridans, por Introzzi; o estafilococo, por Barrenschen e Ziegler; o diplococo, por Ferrata e Olino; o estreptococo por Sternberg, Jeanselme e Weil.

Êste último micróbio, defendido por Sternberg, tomou grande influência dentro da teoria infecciosa. Seu defensor parte da base de que a leucose mielóide aguda foi por êle observada em casos de septicemia provocada por estreptococo e que êle poude, por outro lado, provocar mielose aguda inoculando estreptococo em coelhos.

Entretanto, Decastello acusa-o de ter tirado conclusões de casos de septicemia nos quais existiam apenas alguns pro-ganulocitos no sangue circulante, mas não eram ver-

BIBLIOTECA DA FACULDADE DE MEDICINA DE PORTO ALEGRE

dadeiras leucoses mielóides agudas. Também foi constatado que a hiperplasia e metaplasia do tecido mielóide nos coelhos inoculados, eram lesões que não correspondiam, de nenhuma maneira, às da mielose aguda, mas equivaliam a reações inflamatórias não específicas. Com estas constatações anátomo-patológicas e com os achados do leucograma, os casos observados por Sternberg ficariam reduzidos a simples reações leucemóides surgidas em doenças infecciosas.

Eppenstein fez as mesmas experiências que Sternberg, mas considera a infecção estreptocócica como secundária e Erb adota a mesma opinião.

O próprio Sternberg admite como infecciosa ùnicamente a leucose mielóide aguda e, para a linfadenose aguda, invoca uma etiologia diferente. Para êle, esta última, quando constituida por grandes linfocitos, seria uma leucosarcomatose, e por pequenos linfocitos, puramente hiperplástica. Sternberg pensa que a mielose aguda não seja uma entidade mórbida, uma verdadeira leucose, mas simplesmente uma síndrome hematológica que surge em processos infecciosos não rigorosamente específicos, mas diversos e banais. Para êle, a mielose aguda pode, portanto, ser apenas sintomática.

Diversos bacilos também foram apontados como os prováveis causadores da leucose. Entre outros, Sabrazés e Fraenkel acusam o colibacilo; Bianchi, o pneumobacilo; Voswinkel e Dunzelt o bacilo paratífico B.

Nesta longa lista, não podia deixar de ser incluido, também, o bacilo de Koch. Algumas pessoas são atacadas por tuberculose e leucose aguda e isto basta para que Roth acredite que esta última seja produzida por aquela, não passando, portanto, de uma reação secundária. Não obstante, os trabalhos experimentais de Cherry, sôbre a influência do bacilo de Koch na produção de leucose linfática nos ratos, não convencem porque êste pesquisador não levou em consideração os fatores genéticos envolvidos e nós sabemos que a leucose é hereditária nestes animais.

Von Hanseman admitia a leucose como um estádio secundário ou terciário de alguma infecção desconhecida, cujas etapas seriam anàlogas às da infecção luética.

Alguns autores, devido à grande variedade de tipos de micro-organismos descritos, acham difícil considerar algum dêles como causa específica da leucose e, embora admitindo

ainda a teoria infecciosa, pensam que a causa não seja sempre a mesma.

Entre êstes autores, Herz acredita que a condição principal para a produção de leucose seja, nos indivíduos predispostos, um tipo peculiar de reação a vários estímulos; Holler e Catsaras pensam que muitas infecções ou agentes tóxicos possam ocasionar a doença e Rubnitz acha que o processo leucósico é provocado por uma toxina libertada pela necrose das mucosas.

Outro grupo de investigadores, embora não aceitando as idéias de Sternberg nem as dos autores acima citados, continuam a defender a teoria infecciosa das leucoses, mas baseados em hipóteses diferentes. Para êles, as leucoses agudas, de qualquer tipo, seriam provocadas por um micróbio específico desconhecido. As diversas bactérias descritas como causas etiológicas, não representariam, portanto, sinão associações microbianas ou infecções secundárias, enxertadas sôbre um quadro leucósico no qual existem numerosas portas de entrada devido às lesões necróticas das mucosas e tegumentos.

Em diversas razões se apoia esta hipótese da teoria infecciosa. Em primeiro lugar, as características do quadro clínico da leucose aguda são as de uma doença infecciosa evoluindo de maneira grave e mortal. Em toda a literatura sôbre as leucoses, existe ùnicamente um caso de leucose aguda que, tratado por Naegeli, sobrevivia há dois anos, quando este autor escreveu o seu Tratado de Hematologia Clínica, no qual o cita.

Em segundo lugar, as experiências de Ellermann e Bang, nos galináceos, trouxeram forte apoio a esta teoria. Êstes autores conseguiram transmitir leucose inoculando, endovenosamente, em frangos sãos, emulsões de fígado, baço e medula óssea, prèviamente filtradas em velas de pórfiro, de galinhas leucósicas. Esta filtrabilidade do agente provocador da leucose, confirmada posteriormente por Furth, Miller, Meyer e Engelbreth-Holm, faz com que o considerem como um virus.

Entretanto, esta transmissibilidade da leucose nos galináceos não foi admitida universalmente, chegando Burckhardt a pensar que a doença obtida por transmissão nada mais fosse que o desenvolvimento lento de uma tuberculose

BIBLIOTECA DA FACULDADE DE MEDICINA DE PORTO ALEGRE

aviária, opinião que foi, todavia, refutada pelas experiências de Ellermann, Hirschfeld e Jacoby. Schmeisser transmitia leucose mielóide, por meio de suspensões de tecidos leucósicos, fazendo cinco transferências e a transmissibilidade tem sido, desde então, confirmada por muitos outros.

Levantaram-se algumas críticas às experiências de Ellermann e Bang e a principal delas seria que, sendo a leucose hereditária nos galináceos, os animais inoculados já estariam afetados pela doença. Por outro lado, os que atacam a teoria infecciosa acusam a leucose dos galináceos de não ser idêntica à humana, o que não obsta, entretanto, segundo os defensores da teoria em discussão, que também se possa presumir para esta última uma origem infecciosa. Outro ponto de ataque é que as emulsões de tecidos leucósicos, disseminadas em vários meios de cultura, deram sempre resultados negativos.

Em terceiro lugar, Obrastzow, em 1890, relatou dois casos de leucose aguda ocorridos em tão íntima relação, que só poderiam ser considerados como resultado de contágio. Êstes casos foram trazidos à cena como uma demonstração da influência do fator infeccioso, embora os opositores da teoria infecciosa encontrem aí coincidência ou êrro de diagnóstico. Bie refere que, tomando como base a casualidade, dois casos semelhantes só aparecem uma vez cada dois mil anos.

Em quarto lugar, as alterações histológicas da leucose aguda, embora diferentes das encontradas nas inflamações, assemelham-se tanto, algumas vezes, que se torna difícil diferenciá-las, confundindo-se com as lesões observadas na "reação leucemóide", devida, como sabemos, a uma infecção.

Por último, a hiperplasia do sistema linfático também pode surgir em doenças não leucósicas, mas devidas a uma infecção. Tal seria o caso da "mononucleose infecciosa" no ser humano e da "East Coast fever" e "Snotziekte", observadas no gado vacum, pelos Norte-Americanos, sendo a primeira produzida por um protozoário e a segunda transmitida por um vector hematófago.

Um quarto grupo de investigadores considera as leucoses como uma associação heterogênea de doenças. Entre êles, podemos citar Sternberg, que considera a mielose aguda como infecciosa; a linfadenose de grandes células, que denomina leucosarcomatose e os cloromas, que designa como

cloromielosarcomas, são por êle considerados como neoplasias e separados dos tipos hiperplásticos, que seriam a linfadenose de pequenas células e a mielose crônica. Ward e outros sugerem que algumas leucoses possam ser infecciosas e outras não. Lubarsch criou, para designar estas várias condições, os termos de "mielose secundária" e "leucose primária, secundária ou sintomática".

O maior opositor da teoria infecciosa das leucoses é Naegeli, que defende o seu ponto de vista baseado nos seguintes argumentos: — na leucose, embora as células sanguíneas sejam imaturas e frequentemente patológicas, não apresentam as alterações nucleares e citoplásmicas degenerativas ou tóxicas tão comuns nas infecções; não obstante, Richter diz que os corpos de Döhle, tão frequentemente achados nestas últimas, podem também aparecer na leucose aguda. Na gravidez, nunca a doença se transmite da mãe ao feto, o que Wallgren considera uma forte evidência contra a teoria infecciosa. Como último argumento, Naegeli acha difícil explicar o hiatus leucêmico tendo como base a infecção.

Por outro lado, todas as tentativas de transmissão da leucose, entre sêres humanos, fracassaram. Schupfer, inoculou endovenosa e subcutâneamente com sangue leucósico três pessoas que sofriam de câncer, mas nenhuma delas adquiriu a doença. Minot e Isaac também inocularam sangue leucósico em um paciente com linfosarcoma e linfopenia, notando que os leucocitos aumentavam dentro das primeiras duas horas, para depois retornarem às suas taxas anteriores, porém o paciente não apresentou leucose.

Gramén relata o caso de um indivíduo com anemia posthemorrágica no qual foi feita uma transfusão de sangue de um doador no qual reconheceu-se existir uma leucose aguda comprovada pela autopsia, feita duas semanas depois. O receptor também veio a falecer quase na mesma época, porém nêle não se comprovou leucose.

Êstes três casos, embora sugerindo a não transmissibilidade da leucose entre sêres humanos, não convencem de maneira absoluta, pois é sabido que o câncer suplanta, anula e faz regredir a leucose, como si suas forças fossem superiores às desta última e os casos citados por Schupfer, Minot e Isaac eram cancerosos. Por outro lado, não existe nenhuma prova de que o doador do caso de Gramén estivesse com a leucose quando deu seu sangue para o anêmico.

BIBLIOTECA DA FACULDADE DE MEDICINA DE PORTO ALEGRE

Os críticos da teoria infecciosa dizem que na leucose crônica tanto o quadro clínico como as alterações histológicas em nada se assemelham às inflamações e os micro-organismos encontrados não estão presentes constantemente.

Naegeli, partindo da opinião sustentada por Ziegler de que, normalmente, os sistemas linfático e mielóide acham-se em equilíbrio, tira conclusões para fundamentar a sua teoria, que expõe do seguinte modo:

O tecido mielóide prevalece, de maneira absoluta, no embrião e retrogada no feto quando surgem as formações linfáticas. Estas dominam até o aparecimento da puberdade, quando, ao se manifestarem novas ações hormonais, também retrocedem.

Para Naegeli, um sistema histológico tão difundido não é regulado por vias nervosas. Em vista disso, o equilíbrio dos sistemas linfóide e mielóide, proporcional para cada etapa da vida humana, seria mantido por estímulos hormonais.

"Assim, diz Naegeli, pode-se imaginar uma desarmonia da regulação incretória na qual interviriam conjuntamente os órgãos endócrinos e fatores exógenos, para dar origem à proliferação de células sanguíneas".

Objeta-se, a esta teoria de Naegeli, que nunca se constataram, nas leucoses, alterações histo-patológicas de importância nas glandulas endócrinas.

Em conclusão, pode-se dizer que, por mais cuidadosas que tivessem sido as pesquisas bacteriológicas, nunca se encontrou um gérmen que pudesse ser acusado como o causador da doença.

Mas, fazendo esta afirmativa, consideramos demasiado perfeitos os nossos meios atuais de pesquisa e sabemos bem quanto de imperfeição e falhas técnicas êles ainda possuem.

Assim, não acreditamos ousada a opinião daqueles que pensam serem as leucoses de origem infecciosa, mas cujo gérmen ainda não se conseguiu isolar devido às deficiências dos atuais meios de pesquisa.

CONSTITUIÇÃO.

Outro fator importante, embora insuficientemente estudado, é o terreno sôbre o qual a leucose se desenvolve.

Foi De Giovani quem chamou a atenção para um estado

constitucional especial, denominado estado linfático, sôbre o qual as leucoses se produzem e desenvolvem com maior facilidade. A base essencial dêste estado linfático, é a persistência do sistema linfadenóide que não involue como normalmente, mas, ao contrário, se hiperplasia.

Dentro do estado linfático, sendo apenas uma variante dêle, podemos considerar também o estado timo-linfático.

Viu-se que, nas pessoas com êste terreno especial, a agressão por um agente infeccioso provoca linfocitose ou monocitose em lugar da granulocitose que surge normalmente. Algumas vezes, nestes casos particulares, tudo não passa de uma "reação linfocitária" anormal que desaparece com a cura da infecção; outras vezes, entretanto, surge como resposta ao agente infeccioso uma leucose aguda. Isto levou Pribram e Stein a pensar que, entre estas reações, existem ùnicamente diferenças de intensidade, condicionadas pela virulência do agente infeccioso e pelo estado do sistema granulocítico do indivíduo constitucionalmente predisposto.

Para Bauer, as bactérias seriam apenas fatores desencadeantes atuando sôbre um terreno constitucionalmente predisposto. Êste autor traz como argumentos de grande valor para a predisposição constitucional às leucoses, a presença de formas "hereditárias e familiares".

"Tenha ou não sido pura coincidência, diz ele, não resta dúvida de que a eritremia e os vários tipos de leucose nascem de uma base constitucional particular, isto é, os genes anormais são, pelo menos, fatores etiológicos cooperantes. Têm-se descrito frequentemente casos de leucose atingindo vários membros de uma mesma linhagem. Recentemente descreveu-se leucose em três irmãs. Duas delas tinham leucose linfóide e a terceira mielóide".

E' fora de dúvida que o terreno constitucional não sòmente desenvolve uma reação particular e tumultuosa diante das agressões infecciosas, como apresenta uma labilidade especial. Entretanto, não se pode condicionar a produção das leucoses única e exclusivamente à constituição. Por outro lado, sabemos que a leucose dita familiar e hereditária nunca está ao abrigo da crítica.

Reconhecemos perfeitamente o importante papel desempenhado pela constituição no desenvolvimento e evolução das leucoses. Esta importância é posta em evidência na experimentação animal. Entretanto, nestes também foi necessário um outro fator, além do terreno, para que a leucose se desencadeasse. Assim, em suas experiências, Richter e Mac Dowell conseguiram cem por cento de sucesso ao inocular,

BIBLIOTECA DA FACULDADE DE MEDICINA DE PORTO ALEGRE

com células leucósicas, camondongos de uma mesma linhagem, mas sómente depois de os haver submetido a irradiações radioterápicas.

PATOGENIA.

As mesmas discordâncias e discussões a respeito da etiologia das leucoses, encontramos, também, para a patogenia.

Atualmente, duas correntes principais de opiniões se debatem sôbre a patogenia desta doença: — uma considera-a como neoplasia e a outra, como hiperplasia. No meio termo, ficam aquêles que as consideram ora como hiperplásicas ora como sarcóides, constituindo a teoria mista.

E' muito antiga a concepção das leucoses como neoplasias. Bard, em 1899, escrevia que "a leucocitemia ou leucemia de Virchow deve ser considerada como o câncer próprio do sangue". Êste autor considerava essencial ou primário o "câncer do sangue" e as alterações hipertróficas viscerais como secundárias. Os maiores defensores da teoria neoplásica são Banti, Ribbert e Benda. Lançaram êles os fundamentos desta doutrina com os seguintes argumentos:

Em primeiro lugar, considerando atípicas as células leucósicas e assemelhando-as às encontradas nos tumores malígnos. O segundo ponto da argumentação se refere à maneira de difundir-se o tecido leucósico, seguindo a via sanguínea ou linfática e nisto igualando-se ao tecido neoplásico. Para êles, em outros termos, leucoses e neoplasias propagam-se por metástase. Em terceiro lugar, Banti documentou muito bem o caráter agressivo das infiltrações leucósicas que, no tecido linfático, extendem-se muito além dos limites normais, ultrapassando os órgãos hemocitopoiéticos e invadindo o tecido conjuntivo e muscular circundante. Baseado nestas infiltrações agressivas, Sternberg, como já dissemos, considera neoplasias a linfadenose aguda de grandes células, que denomina leucosarcomatose e os cloromas, que designa como cloromielosarcomas. De acôrdo com êste critério, as formações tumorais que se observam em algumas leucoses, sobretudo no mediastino, deveriam ser consideradas como sarcomas.

Banti resume com estas palavras os conceitos básicos da doutrina neoplásica: — "O tecido leucósico apresenta estrutura atípica com tendência invasora dos órgãos comprometidos aos órgãos visinhos e forma metástases hematógenas que não podem ser chamadas hiperplásicas. Êle pertence,

portanto, ao grupo de tecidos com caráter persistente e evolução indefinida(neoplasias)". O próprio Banti, entretanto, sempre afirmou que as leucoses não são verdadeiras neoplasias, mas processos neoplastiformes intermediários entre a granulomatose e os sarcomas. Também êste autor, no Congresso Italiano de Patologia, realizado em Pisa no ano de 1913, tinha renunciado aos dois argumentos mais importantes da doutrina neoplásica, reconhecendo que a maioria das células consideradas como atípicas são apenas imaturas ou patológicas e que não existe propagação metastática mas simples formação local, autóctona, dos nódulos leucósicos.

Êstes pontos de vista da teoria neoplásica foram adotados por outros autores, entre os quais Warthin, Mallory, Piney, Evans e Leucutia, sendo que êstes dois últimos apenas os admitem para as leucoses crônicas.

Também procuraram-se argumentos a favor da teoria neoplásica das leucoses, em analogias entre os dois processos mórbidos. Assim, os autores chamam a atenção para a produção de leucoses pelos traumatismos, o que igualmente acontece nas neoplasias. Não voltaremos sôbre esta questão, já discutida na parte da etiologia, mas diremos que na leucose aguda, surgida ràpidamente após o traumatismo, êste argumento perde pêso, pois nunca foi visto um câncer com semelhante evolução. Outro ponto em que também existe analogia entre o aparecimento da neoplasia e da leucose, é o que diz respeito às substâncias rádio-ativas, que, como já vimos pelas observações de Weil, citadas na parte da etiologia, produzem leucose da mesma maneira como podem desenvolver um tumor maligno. Sôbre êste ponto, são de grande interêsse os trabalhos experimentados de Krebs e Busch, que conseguem transmitir o linfosarcoma humano a ratos nos quais a resistência orgânica foi prèviamente reduzida pela irradiação radioterápica.

Por outro lado, nas galinhas e ratos, a leucose linfóide pode ser transmitida dentro da mesma espécie, mas ùnicamente por transplante de células vivas. Êste mesmo material, entretanto, não é dominado completamente pelos experimentadores, tanto que, algumas vezes, êles obtêm leucose linfóide, outras vezes linfosarcoma e outras leucose mielóide. Os partidários da teoria neoplásica vêem aí uma íntima relação entre as leucoses e os tumores malignos.

Em oposição à doutrina neoplásica, a maioria admite a teoria hiperplásica. Esta é, na atualidade, aceita por Grawitz, Fabian, Naegeli, Foá, Micheli, Ferrata, etc. Êstes consideram que um processo tão extenso e generalizado como as leuco-

BIBLIOTECA DA FACULDADE DE MEDICINA DE PORTO ALEGRE

ses, atacando conjuntamente gânglios linfáticos, medula óssea, baço, fígado, pele, durando, algumas vezes, muitos anos e regredindo temporàriamente sob a influência de um câncer ou da roentgenterapia ou do arsênico, como observamos no nosso caso 1, deve ser um processo maligno.

Ao contrário das leucoses que podem durar muitos anos, existem as agudas ou hemocitoblásticas de evolução ràpidamente fatal. Torna-se dificil admitir, para estas últimas, a origem neoplásica, pois os processos malignos não costumam evoluir com tal rapidez. Naegeli, por sua vez, diz que o hiatus leucêmico, observado na leucose hemocitoblástica, "é, na atualidade, o argumento mais poderoso de que dispomos contra a concepção tumoral".

As células dos tecidos leucósicos não são atípicas, mas sòmente imaturas ou patológicas. O polimorfismo celular é intenso, principalmente na leucose mielóide. Êste polimorfismo, algumas vezes, torna difícil a caracterização das células. Vimos, fazendo os hemogramas e ósteo-mielogramas, hemocitoblastos cujo núcleo, em um dos polos, parecia explodir como a cratera de um vulcão lançando lavas; êstes fragmentos invadiam o citoplasma dando-lhe um aspecto semelhante ao granuloso; outras vezes, êles apresentavam-se alongados, estirados, como si sofressem uma atração para a periferia celular. Nas outras células, as características eram semelhantes. Encontravam-se células imaturas com caracteres normais ao lado de outras, também imaturas, mas aberrantes e patológicas. Muito interessante era ver células nas quais a maturidade nuclear achava-se em completo desacordo com a imaturidade protoplásmica! Também células em mitose foram muito encontradiças.

Os linfocitos patológicos, também conhecidos como células de Rieder, aos quais Sternberg concede caráter neoplásico, foram constatados, igualmente, em processos tóxicos e infecciosos tais como a mononucleose infecciosa, mal de Basedow, rubéola e anginas. Por tal motivo, atualmente, mais do que um caráter atípico, neoplásico, concede-se-lhes a condição de simples formas irritativas que surgem em vários processos.

Na teoria hiperplásica, concebem-se as formações leucósicas extra-medulares como locais ou autóctones. Para melhor comprendermos esta delicada questão é necessário, antes, conhecermos um pouco melhor o tecido que se hiperplasia e as células que constituem os nódulos leucósicos difusos nos diversos órgãos e tecidos do indivíduo afetado de leucose.

No capítulo II, já dissemos que as células sanguíneas, em última análise, derivam de um vasto sistema difundido

por todo o organismo e conhecido como mesênquima indiferente multipotente ou sistema retículo-histocitário. As células dêste sistema, conhecidas como hemohistioblastos, diferenciam-se funcionalmente, na vida normal, em hemocitoblastos, para darem nascimento às células sanguíneas.

Em condições normais, a hemocitopoiese fica confinada aos órgãos que, na vida post-fetal, dirigem o processo de diferenciação e maturação de cada espécie celular de acôrdo com um ritmo evolutivo constante.

Em condições patológicas, como nas leucoses, por estímulos ainda desconhecidos, o mesênquima fixo toti-potencial passa do estado latente em que se achava em condições normais para uma intensa e tumultuosa proliferação ou hiperplasia. Esta se processa tanto nos órgãos hemocitopoiéticos atuais como naqueles órgãos que possuiam função citohematógena na vida embrionária e fetal, como o baço, fígado, gânglios linfáticos, timo, rim e suprarrenais, e também em todos os lugares em que se encontre sistema retículo-histiocitário.

A hiperplasia, segundo a classe de elementos sanguíneos em causa, será ortoplástica e normotópica quando os produza nos órgãos que normalmente possuem tal função e metaplásica e heterotópica quando os origine em órgãos nos quais, normalmente, êles não se formam.

Assim, ficaria claramente estabelecida a formação autoctone, local, dos nódulos leucósicos difundidos em partes diferentes do organismo, sem termos necessidade de recorrer, para explicá-los, ao mecanismo da colonização por via linfática ou sanguínea. Além disso, como pensa Naegeli, "tal colonização de células nos tecidos, durante anos, seria única em patologia".

O núcleo central do sistema hemocitopoiético está constituido, portanto, pelos hemohistioblastos e hemocitoblastos, segundo êste sistema seja potencial ou atual.

Aquelas são células indiferenciadas tanto no sentido citohematógeno quanto tecidual e estas são tecidualmente diferenciadas no sentido de originar exclusivamente tecido hemático, mas ainda indiferenciadas na sua orientação ontogenética, pois podem dirigir-se indiferentemente tanto para a formação de eritrocitos como de granulocitos, linfocitos ou trombocitos. Nas leucoses, a hiperplasia não provoca ùnicamente uma tumultuosa proliferação dos tecidos hematoformadores, mas fere, total ou parcialmente, a orientação ontogenética dos hemocitoblastos.

Quando a limitação ontogenética é total, a evolução não

BIBLIOTECA DA FACULDADE DE MEDICINA DE PORTO ALEGRE

vai além dos hemocitoblastos e a ausência de diferenciação é completa, ocasionando o quadro clínico e hematológico de uma afecção aguda e, portanto, a forma de leucose conhecida como hemocitoblástica.

Outras vezes, entretanto, a hiperplasia é parcial e respeita as modalidades evolutivas de cada tipo de leucocitos, permitindo que atinjam a maturação completa. Nestes casos, a alteração radica na limitação da polivalência funcional do hemocitoblasto, que se orienta quer para o tecido mielóide quer para o linfóide, produzindo, então, as leucoses mielóide e linfóide.

Como dizem Bottero e Escarón, com respeito aos néo-unicistas, para êstes, o processo da histogênese das leucoses, "em essência, se reduz a uma hiperplasia generalizada dos elementos fundamentais do tecido hematopoiético (hemohistio e hemocitoblasto) e unidas a esta hiperplasia, a alteração das propriedades diferenciais e da capacidade evolutiva dêstes elementos".

Certas leucoses apresentam um caráter agressivo especial, que se manifesta, principalmente, naquelas que possuem crescimento muito rápido. Já vimos como êste fator serviu de argumento para a teoria neoplásica.

Entretanto, como o próprio Banti chega a reconhecer, não existe, no caráter agressivo das leucoses, uma diferença qualitativa mas apenas quantitativa.

Por outro lado, foi constatado que tanto a destruição dos feixes musculares como as proliferações das paredes vasculares que produzem a atrofia da túnica íntima, só se processam devido à compressão. E, como faz notar Naegeli, é de admirar que a agressividade leucósica seja como a do tumor maligno, pois "os condutos biliares intra-hepáticos que estão cercados por grande quantidade de células, nunca são destruidos apezar da doença durar muitos anos".

Em último lugar, as formações tumorais mediastínicas ficam explicadas levando em consideração o que já dissemos com respeito à generalização do processo leucósico e à hiperplasia dos tecidos hemocitopoiéticos.

Na teoria mista, colocam-se aquêles, como Pappenheim, que consideram as leucoses como formas intermediárias variáveis desde uma hiperplasia até um sarcóide. Deve-se notar que Pappenheim faz apenas uma diferença de quantidade e não de qualidade, não encontrando diferenças citológicas entre os dois tipos, mas ùnicamente de atividade celular.

Symmers e Webster também pensam que a leucose linfóide, o linfosarcoma e a leucosarcomatose são manifestações da mesma doença, mas não as consideram como neoplasias.

Acabamos de ver, neste capítulo, as idéias, hipóteses, pesquisas e experiências laboratoriais daqueles que tentaram rasgar o véu denso que cobre ainda a etiologia e patogenia das leucoses.

Aceitando a teoria infecciosa, fazemo-lo mais para preservar o "eu médico" do naufrágio da descrença, e nos conservamos em "tensão polar" ou seja entre o mundo imaginário do que sabemos sôbre a etiologia das leucoses e a espera do que elas realmente serão.

Na patogenia, não existem provas concludentes de que os tumores malignos e as leucoses se achem em íntimas relações. O que realmente se pode admitir é a existência de uma proliferação, mas nos falta, como diz Richter, uma definição conveniente de leucose tanto quanto de neoplasia. Haveria, em última análise, como pensa Lenaz, a falta de um critério conveniente na distinção dos processos inflamatórios, hiperplásicos e neoplásicos.

TRATAMENTO

Com exceção do doente do caso 6 que fez injecções de arsênico, nenhum dos outros pacientes foi tratado por êste ou pelo benzeno.

A única terapêutica empregada foram as irradiações roentgenterápicas profundas.

As doses necessárias ficaram ao critério do radioterapêuta e variaram para cada doente. As quantidades de r utilizadas dependeram das variações que, no controle hematológico, mostraram tanto o leucograma como o eritrograma.

Nas LINFADENOSES, notamos através das observações 8, 9, 10 e 11, em que não se irradiaram as epífises dos ossos longos, que os eritricitos diminuiram ou aumentaram apenas em pequena quantidade. O caso 9, entretanto, quanto sofreu a irradiação destas epífises, reconstituiu muito a sua série vermelha, não obstante a grande quantidade de células indiferenciadas que apareceram no leucograma (hemograma 6).

Os leucogramas sempre acusaram diminuição dos leuco-

BIBLIOTECA DA FACULDADE DE MEDICINA DE PORTO ALEGRE

citos, variável de um caso para outro. Os enfartamentos ganglionares como a hipertrofia esplênica desapareceram e os pacientes, na maioria dos casos, (observações 8, 10 e 11) readquiriram sua capacidade de trabalho.

NAS MIELOSES, os leucogramas também acusaram diminuição dos leucocitos e desaparição, em alguns casos, do estado leucêmico. Às vezes, o quadro sanguíneo periférico era semelhante ao normal, como já citamos nos comentários dos leucogramas.

Os eritrocitos, de um modo geral, aumentaram mais do que na linfadenose e, com a irradiação das epífises ósseas, a anemia desapareceu. No entanto, tal fato não aconteceu em todos os doentes (hemogramas 1 e 2) e foi necessária, algumas vezes, maior irradiação das epífises para a desaparição do processo anêmico (observação 7).

O paciente do caso 1 só normalizou a sua série vermelha muito tempo depois das aplicações radioterápicas, talvez por haver recuperado, com a alimentação, os materiais necessários à formação desta série.

Por êste motivo, como também pelos outros já explicados nos comentários dos eritrogramas, cremos muito util administrar, junto com a radioterapia, os fatores anti-anêmicos dos quais o hemograma nos diz necessitar cada paciente.

A maioria dos pacientes, ao finalizar o tratamento radioterápico acentuava o bem estar que sentia. Com exceção do caso 5, que só teve melhora nítida e transitória com a primeira série de irradiações, todos os outros mostravam desaparição ou grande diminuição da esplenomegalia e hepatomegalia. Os doentes dos casos 2, 3, 4 e 7 apresentavam mucosas e tegumentos normalmente corados.

Os diagramas, nas observações que os possuem, mostram a diminuição dos leucocitos pela radioterapia. Além disso, em alguns casos, como nas observações 3, 5 e 6 vemos que em um mesmo ano, necessitaram mais de uma série de irradiações. Tal fato seria devido a uma agravação da doença (casos 5 e 6) ou a melhoras muito transitórias, provàvelmente por influência da rádio-resistência que sobrevem com o tempo.

É interessante observar o diagrama da observação n.º 1. Nos primeiros anos, a paciente passava perfeitamente bem durante todo um ano com uma única série de irradiações. No entanto, ùltimamente, já são necessárias duas séries de irradiações anuais. No caso que estamos referindo, podemos acompanhar muito bem, não tanto um processo de rádio-resistência, pois os leucocitos com a radioterapia ainda re-

tornam às suas cifras normais ou quase normais (ano 1943), mas talvez uma lenta agravação da doença.

Minot, Buchman e Isaacs com uma estatística sôbre 166 casos de mielose, mostraram que a radioterapia, embora não prolongue a vida dos pacientes, "com frequência produz remissões notáveis da moléstia e os doentes que se encontram, comumente, em um estado penoso e, às vezes, grave, podem recobrar uma existência útil e sua capacidade funcional". Isso foi, também, o que notamos em alguns dos nossos pacientes.

Por todos os motivos já descritos, acreditamos ser, atualmente, a radioterapia profunda a única terapêutica que ocasiona reais benefícios aos leucósicos.

BIBLIOTECA DA FACULDADE DE MEDICINA DE PORTO ALEGRE

CONCLUSÕES

1) — As leucoses, sendo a consequência da proliferação desordenada e tumultuosa dos tecidos hemocitopoiéticos atuais e potenciais, devem ser consideradas como doenças de SISTEMA.

2) — Embora existam discordâncias entre as diversas escolas hemocitopoiéticas, tôdas são unânimes em admitir uma origem TECIDUAL para os glóbulos sanguíneos.

3) — Na nossa nomenclatura, a maneira de encarar as modificações morfológicas que sofrem os granulocitos durante as fases evolutivas, torna estas últimas não sòmente mais precisas e claras que as de Ferrata, como também as individualiza melhor. Além de sintetizar, uniformizar e simplificar as etapas evolutivas, esta nomenclatura é suficiente para as necessidades clínicas.

4) — Nos períodos fetal e post-fetal, admitimos a gênese dos glóbulos sanguíneos, com exceção dos monocitos, de uma única célula diferenciada citohematogênicamente mas funcionalmente indiferenciada — o hemocitoblasto — que por sua vez derivaria da célula mesenquimática indiferente — o hemohistioblasto. Os monocitos proviriam diretamente desta última célula.

5) — Não há razões para fazer dos estados leucêmicos, subleucêmicos e aleucêmicos, bem como das chamadas leucoses acidófila e basófila, quadros nosológicos com identidade própria.

6) — Sómente pela sintomatologia clínica, é algumas vezes difícil tanto diagnosticar uma leucose como individualizar seu tipo.

7) — As modificações do leucograma devem ser consideradas em relação à fórmula absoluta, que é a única a

BIBLIOTECA DA FACULDADE DE MEDICINA DE PORTO ALEGRE

expressar as verdadeiras e reais alterações que se processam nos tecidos hemocitopoiéticos.

8) — A leucose hemocitoblástica, pelo seu quadro clínico, hematológico e evolutivo adquire identidade própria, constituindo a única e verdadeira leucose aguda.

9) — E' dificílimo o diagnóstico de leucose hemocitoblástica exclusivamente pela clínica.

10) — Nos nossos casos de leucose — mielóide, linfoíde e hemocitoblástica — a morte sobreveio tanto por aplasia dos órgãos hemocitopoiéticos como por deficiência funcional ou ontogenética dos hemocitoblastos.

11) — Atualmente, não se conhece a causa nem se sabe com certeza absoluta o mecanismo patogênico das leucoses.

12) — Embora não prolongue a existência dos doentes, a radioterapia profunda é a terapêutica que produz os melhores resultados.

BIBLIOGRAFIA

1) — Jaccoud, S. — Nouveau Dictionaire de Médecine et de Chirurgie pratiques. — J. B. Bailliére et Fils — Paris 1875.

2) — Jaccoud, S. — Traité de Pathologie Interne — A. Delahaye et E. Lecrosnier, Editeurs — Paris 1883.

3) — Bizzozero — apud S. Jaccoud in Traité de Pathologie Interne — A. Delahaye et E. Lecrosnier, Editeurs — Paris 1883.

4) — Bard, L. — Précis d'Anatomie Pathologique — Masson & Cie, Editeurs. — Paris 1899.

5) — Acuña, M. — La leucemie aigue chez les enfants. — Médecine des Enfants. — N.º 6, Junho de 1906.

6) — Dieulafoy, G. — Manuel de Pathologie Interne — IV volume — Masson & Cie, Editeurs — Paris 1911.

7) — Milne, L. S. — An unusual case of leukemia — The Journal of the American Medical Association — Ano 1913, pagina 822.

8) — Maynard, C. W. — Acute myelogenic leukemia — The Journal of the American Medical Association — V, 6, 15 Março 1921.

9) — Renin, Le Degrais — La curietherapie dans la leucemie — Bulletin de l'Academie de Médecine de Paris, vol, 85, n.º 7, 1921.

10) — Schisler, E. e Brown, E. E. — Variaciones de los mielocitos en la sangre leucemica durante el tratamiento — Medical Record, 99, n.º 12, Março 1921 — resumido em J. A. M. A., tradução espanhóla, de Maio de 1921, vol. V, n.º 9.

BIBLIOTECA DA FACULDADE DE MEDICINA DE PORTO ALEGRE

11) — Ferreira Escobar, J. — Da leucemia mielóide — Tese da Faculdade de Medicina de Porto Alegre, 1920-1921.

12) — Jolly, J. — Traité technique d'hematologie — A. Maloine et Fils, Editeurs — Paris 1923.

13) — Minot, G. R.; Buchanan, T. E., e Isaacs, R. — Chronic myelogenous leukemia. Age incidence, duration and benefit derived from irradiation. — The Journal of the American Medical Association, vol. 82, ano 1924.

14) — Weil, E. P. — La leucemie consécutive à l'emploi des corps radioactifs — La Presse Médicale, ano 1925, pagina 1927.

15) — Clerc, A. — Leucemies — in Nouveau Traité de Médecine, Widal, Roger e Teissier. — vol. IX — Masson & Cie, Editeurs — Paris 1927.

16) — Schilling, V. — El cuadro hematico y su valor en la clinica. — Trad. da 8.ª edição alemã. — Editorial Labor, S.A. — Madrid 1931.

17) — Brugsch, T. — Tratado de Patologia Medica — vol. I — trad. do alemão — Editorial Labor, S.A. — Madrid 1933.

18) — Ribbert, H. e Sternberg, C. — Tratado de Patologia General y Anatomia Patologica — trad. da 2.ª edição alemã — Editorial Labor. S.A. — Madrid 1933.

19) — Bauer, J. —Patologia Constitucional. Influencia de la predisposicion en las enfermedades internas. — trad. do alemão — Editorial Cientifico Médica — Madrid 1933.

20) — Cruciani, J. A. — Los estados vecinos a las leucemias. — El Dia Médico, 11 de Setembro de 1933.

21) — Naegeli, O. — Tratado de hematologia clinica — trad. do alemão — Editorial Labor S.A. — Madrid 1934.

22) — Gedda, L. — Estado actual del tratamiento de las leucemias — Comunicazioni Mediche Erba, 1932 — traduzido em El Dia Médico de 5 de Fevereiro de 1934.

23) — Ferrata, A. — Le emopatie — Societá Editrice Libraria — Milano, 1935.

24) — Hirschfeld, H. — Leucemias y enfermedades afines — in Tratado Completo de Clinica Moderna, por J. e F. Klemperer — trad. do alemão — Editor Manuel Marin — Barcelona 1935.

25) — Wiseman, B.K; Doan, C.A. e Erf, L.A. — A fundamental, reciprocal relationship between myeloid and lymphoid tissues: — its recognition, nature and importance as revealed by experimental and clinical studies — The Journal of the American Medical Association, vol. 106, n.º 8, ano 1936.

26) — Varela, M. E. — Mielosis aleucemica. Utilidad de la biopsia de la médula ósea para el diagnostico. — La Semana Médica, 31 de Diciembre 1936.

27) — Pagniez, Ph. — L'évolution du problè de la leucemie d'après quelques travaux récents. — La Presse Mécale, 1 Juillet 1936.

28) — Tau, R. — Panmielotisis de Frank. — El Dia Médico, 12 Abril 1937.

29) — Pángaro, J. A. — Fisiopatologia de los organos hematopoyéticos. El Dia Médico, 9 agosto de 1937.

30) — Pángaro, J. A. — Eritropoyésis normal; generación normoblastica. El Dia Médico, 9 agosto de 1937.

31) — Gounelle, H. e Kabaker, J. — Forme espleno-adenique de leucemie mieloide sub-aigue. Dificulté de differencier le monocyte de certains leucoblastes atypiques. — Societé Française d'Hematologie. — resumido em La Presse Médicale, 7 de Abril de 1937.

32) — Varela, M. E. — Lecciones de Hematologia — Editor: El Ateneo — Buenos Aires 1938.

33) — Bottero, V. e Escarón, W. — Leucemia linfóide, parte hematologica y patologica — in Anales de la Clinica Medica C, prof. Garcia Otero — Tomo I — Editorial Médica Garcia Morales — Montevideo 1938.

BIBLIOTECA DA FACULDADE DE MEDICINA DE PORTO ALEGRE

34) — Schlecht, H. — Doenças do Sangue — trad. do alemão — Editora: Cia. de Melhoramentos de São Paulo.

35) — Pángaro, J. A. — Leucopoiésis normal y patologica. — El Dia Médico, 29 de Agosto de 1938.

36) — Kostitch, A. — Quelques acquisitions expérimentales nouvelles concernant le role de la rate. — La Presse Medicale, 27 Avril 1938.

37) — Emile-Weil, P. — La leucemie Myélogène sans splenomegalie. La Presse Medicale, 20 Avril 1938.

38) — Richter, M. N. — Leucemia — in Handbook of Hematology, por Hal Downey, IV vol. — Paul B. Hoeber, Inc. — New York, 1938.

39) — Selling. L. e Osgood, E. E. — The action of benzol, roentgen rays and radioactive substances on the blood and blood-forming tissues. — in Handbook of Hematology, por Hal Downey, IV vol. — Editor: Paul B. Hoeber, Inc. — New York 1938.

40) — Emile-Weil, P. e Perlés, S. — La ponction sternale — Masson & Cie, Editeurs. — Paris 1938.

41) — Blanco, P. e Paseyro, P. — Las Hemopatias — Editorial Cientifica. — Montevideo 1939.

42) — Laclette, R. — Leucóses — Arquivos Brasileiros de Medicina.

43) — Pángaro, J. A. — Linfadenosis cronica — El Dia Médico, 30 de Janeiro de 1939.

44) — Olovson, T. — Traumatisme et leucemie — Acte Chirurgique Scandinavica. — vol. 82 — fasc. I — 1939; resumido in La Presse Medicale, n.º 37, Maio de 1939.

45) — Jimenez Diaz, C. — Lecciones de Patologia Medica, IV vol. — Editorial Cientifico Medica — Madrid 1940.

46) — Manguel, M. — La punción esternal en clinica — Revista Médica Latino-Americana. — Ano 1940, n.º 293.

47) — Inchauspe, L. H. — Leucemias agudas — Actualidades Medicas — Buenos Aires, 1942.

48) — Reggiani, E. e Scolnik, J. — Sobre un caso de leucosis mieloblastica — La Semana Médica, 14 de Maio de 1942

49) — Steinberg, I. R. — Leucemias mieloideas leucopenicas que simulan quadros anginosos agudos. — La Semana Médica, 30 de Abril de 1942.

50) — Feres Sawaya, M. — A punção esternal e sua importancia. Arquivos de Biologia, n.º 249, ano 1942.

51) — Kracke, R. — Doenças do Sangue — trad. do inglês — Editora Guanabara, Rio de Janeiro 1943.

52) — Pavlovsky, A. — Metaplasia mieloide de bazo compensadora, importancia de su diferenciación con las leucemias cronicas. — Medicina, tomo 3.º, n.º 3, ano 1943.

53) — Bauer, J. — Patologia Constitucional Aplicada — trad. do inglês — Publicações Pan-Americanas, Ltd., Rio de Janeiro 1943.

54) — Best, C. H. e Taylor, N. B. — As Bases Fisiológicas da Prática Médica, — Trad. do inglês. A Casa do Livro Ltda. Rio de Janeiro 1942.

55) — Lang, F. J. — Myeloid metaplasia. — in Handbook of Hematology, por Hal Downey, III vol. Paul B. Hoeber, Inc. — New York, 1938.

56) — Varela, M. E. — Hematologia Clínica — El Ateneo. Buenos Aires 1941.

57) — Ch. Aubertin — Leucémie Myeloide — in Encyclopedie Médico-Chirurgicale, 1939.

58) — Patey, G. A. — Leucémie Lymphoide — in Encyclopedie Médico-Chirurgicale, 1939.

59) — Sée, G. — Leucémie aigue — in Encyclopedie Médico-Chirurgicale, 1939.

60) — Pittaluga, G. — Las enfermedades del Sistema Retículo-Endotelial. Editor: Espasa-Calpe, Madrid, 1934.

BIBLIOTECA DA FACULDADE DE MEDICINA DE PORTO ALEGRE

ERRATA

Pág. 13, 5.ª e 6.ª linha: onde se le: POSSAM SURGIR FORMAS HINUMPERAGUDAS ..... leia-se: POSSAM SURGIR FORMAS HIPERAGUDAS

Pág. 18, 11.ª linha, onde se le: anormais o equilibrio entre aprodução ..... leia-se: anormais o equilibrio e desequilibrio entre a produção

Pág. 29, 14.ª e 15.ª linha, onde se le: maturação que quêle e, lgumas vezes ..... leia-se: maturação que aquêle e, algumas vezes

Pág. 31, 4.ª e 5.ª linha, onde se le: o núcleo de ambas possue nucléos .....leia-se: o núcleo de ambas possue nucléolos

Pág. 37, 35.ª linha, onde se le: sem particualiridade ..... leia-se: sem particularidade

Pág. 50, no hemograma 28, 3.ª linha, onde se le: Granulocitos acidófilos ..... leia-se: HEMOCITOBLASTOS

Pág. 56, O diagrama que se acha colocado entre esta página e a 57, por engano de paginação ficou aí localisado, pois o verdadeiro lugar dele é no fim da observação n.º 3, entre o clichê do ósteo-mielograma n.º 3 e a página 53.

Pág. 60, hemogrma 41, 18.ª linha, onde se le: Polix ortocrom ..... leia-se: Poli e ortocromáticos

Pág. 64, duas últimas linhas, onde se le: em — tem algumas peças dentárias. ..... leia-se: faltam algumas peças dentárias.

Pág. 73, hemograma 55, onde se le: PRO-LINFOCITOS .... leia-se: PRO-GRANULOCITOS

Pág. 76, 23.ª linha, onde se le: de 1 kg. a 3,5 g. por mês ..... leia-se: de 1 kg. a 3,5 kgs. por mês.

Pág. 77, último período: leia-se De uma maneira constante encontramos, em todos os pacientes, os gânglios linfáticos hipertrofiados, indolores e a hipertrofia atingia, principalmente, as cadeias ganglionares cer-

Pág. 78, 31.ª linha, onde se le: chanfradura esplênpica ..... leia-se: chanfradura esplênica.

Pág. 79, 9.ª linha, onde se le: granuloblastos e pro-linfocitos ..... leia-se: granuloblastos e pro-granulocitos

Pág. 79, 34.ª linha, onde se le: diminuição hemoglobínica é menor ..... leia-se: diminuição hemoglobínica é maior

[redacted]

Pág. 81, 22.ª linha, onde se le: série mielóide ..... leia-se: série granulocítica

Pág. 82, 6.ª linha, onde se le: da série mielóide ..... leia-se: da série granulocítica

Pág. 88, 18.ª linha, onde se le: para a série mielóide ..... leia-se: para a série granulocítica

Pág. 99, 22.ª linha, onde se le: Região auxiliar ..... leia-se: Região axilar

Pág. 105, 6.ª linha, onde se le: cloretos no sangue total ..... leia-se: cloretos no plasma

Pág. 114, 37.ª linha, todo o período deve ser assim lido: Também encontramos no caso 8, diminuição da acuidade auditiva esquerda, que poderia ser devida à infiltrados linfocitários no labirinto, os quais surgem raramente nas formas crônicas da linfadenose.

Pág. 115, trocar as linhas 7.ª e 8.ª.

Pág. 115, 29.ª linha, onde se le: esplêndica ..... leia-se: esplênica.

Pág. 118, 2.ª e 3.ª linha, onde se le: o valor globular ou índice apresenta um caráter único .....leia-se: o valor globular ou índice colorimétrico não apresenta um caráter único

Pág. 119, 17.ª linha, onde se le: nos conetários ..... leia-se: nos comentários

Pág. 132, 2.ª linha está demais.

Pág. 133, 13.ª linha, onde se le: considerandos como..... leia-se: consideramos como

Pág. 137, 19.ª linha, onde se le: 40-49 casos ..... leia-se: 40-49 anos

Pág. 147, 10.ª linha, onde se le: propagação metastáica ..... leia-se: propagação metastásica

Pág. 149, 14.ª linha, onde se le: órgãos hematopoiéticos ..... leia-se: órgãos hemocitopoiéticos

Pág. 152, 36.ª linha, onde se le: (casas 5 e 6) ..... leia-se: (casos 5 e 6)

Pág. 152, 38.ª linha, onde se le: observar o diagram da ..... leia-se: observar o diagrama da

BIBLIOTECA DA FACULDADE DE MEDICINA DE PORTO ALEGRE