

VALORACION COMPARADA ENTRE LA  
PROTROMBINEMIA Y EL TIEMPO DE COA-  
GULACION DEL PLASMA EN INDIVIDUOS  
NORMALES

M. DÍAZ-RUBIO y M. MACÍAS ALCÁNTARA

Clínica de Patología Médica de la Facultad de Medicina  
de Cádiz.

Catedrático: DR. M. DÍAZ-RUBIO

A pesar de la importancia clínica que supone el poseer un método para juzgar del contenido de protrombina de la sangre, bien por determinación directa o bien indirecta, como en los de WARNER, BRINKHOUS y SMITH, SCHONHEYDER, DAM y GLAVIND, QUICK, etc., no puede, sin embargo, prescindirse de métodos más antiguos para juzgar del estado de la coagulación sanguínea. Así la discordancia que en ocasiones existe entre el tiempo de protrombina y el invertido en realizarse la coagulación, medida ésta por el proceder de BURKER, HOWELL, FONIO, LEE-WHITE, etc., habla de la necesidad del empleo de ambos para poderse formar juicio del proceso de coagulación en cada caso, que ni aun así será completo. Tal discordancia estriba, ante todo, en la importancia distinta que en la aceleración de la misma tienen los distintos factores que en ella intervienen. Así, prescindiendo de ciertas alteraciones de éstos, es, sin duda, el contenido de tromboquinasa de la sangre el factor que influye con predilección en la velocidad de la coagulación espontánea; de ahí la gran diferencia en tiempo entre ésta y la que tiene lugar tras la adición de tromboquinasa. No obstante, es evidente que en la mayoría de los casos se aprecia un paralelismo, al menos relativo, entre ambos tiempos de coagulación.

La disminución del contenido de protrombina no sólo determina, como es lógico, un tiempo de QUICK prolongado, sino a la vez un retraso de la coagulación espontánea, haciendo que ambos vayan en cierta forma paralelos. Sin embargo, y sobre todo en las hepatopatías, no es extraño, ni mucho menos, el observar T. de protrombina sumamente prolongado junto a coagulación espontánea normal o retrasada en forma muy débil, prácticamente insignificante; de ello cita varios ejemplos KOLLER<sup>1</sup>, y han sido encontrados asimismo por nosotros. Por otro lado, y en ocasiones, pueden encontrarse comportamientos inversos; cifras de protrombina normales junto a T. de coagulación prolongado. Tales discordancias pueden ser difíciles de explicar, y no encuentran muchas veces una aclaración satisfactoria. Un aumento de sustancias de acción anticoagulante, el cual, por lo demás, parece existir en la obstrucción del colédoco (DYCKERHOFF y MARX<sup>2,3 y 4</sup>) podría aclarar algo, si bien es preciso no olvidar que los pequeños descensos de protrombina no se traducirían en el T. de coagulación, nada más que

cuando es sobrepasada dicha disminución en un 50 por 100 del normal (KOLLER). Sin embargo, en las hepatopatías habría que valorar además, según DYCKERHOFF y MARX, una muy frecuente hipotromboquinasemia. En otras circunstancias, como en la hemofilia, es característico el que junto a T. de protrombina normal el de coagulación espontánea esté notablemente retrasado (KOLLER, QUICK, etc.). Ello se explicaría por la existencia en aquélla de un déficit de tromboquinasa, el cual, en opinión de FONIO, se debería a un defecto funcional de las plaquetas. Quizá exista algo similar en ciertas trombopatías, al menos en determinados momentos, como lo denuncian ciertos casos nuestros, con protrombina normal junto a T. de coagulación del plasma recalcificado sumamente prolongado.

Siendo el proceso de coagulación resultado de la interacción de sustancias promotoras de ella entre sí, y con otras de acción retardadora, su realización y tiempo de verificarse dependerá, como es lógico, del equilibrio en que se encuentren. Aquí carecemos de un método de fácil aplicación a la clínica que nos permita saber el comportamiento en cada caso de las sustancias de acción anticoagulante. Estas, cuya acción puede ser distinta, nos son desconocidas en mucho; de ellas es posible que algunas tengan una acción del tipo de la cumarina, inhibiendo el proceso de producción de protrombina (LEHMANN<sup>5</sup>), mientras que otras del tipo de la heparina se caracterizarían, como ésta, por su acción antitrombínica, si bien puedan de momento actuar disminuyendo la cantidad de protrombina, aunque en forma muy transitoria.

Las sustancias promotoras de la coagulación son, según los esquemas clásicos, aparte las sales de calcio, el fibrinógeno, la tromboquinasa y la protrombina. Respecto a la expresión clínica de la disminución del primero, ofrece como particularidad el que junto a T. de coagulación prolongado, el T. de sangría también lo es; además, en estas circunstancias, el plasma incoagulable no es acelerado en la coagulación por la adición de suero sanguíneo. Por lo demás, tales casos son de extremada rareza. Una valoración de los dos factores restantes no puede hacerse si no es por la medición directa de la cantidad de protrombina, o por métodos indirectos, como el de QUICK, y por la investigación a la vez de la coagulación espontánea sin adición de tromboplastina. Sin embargo, y aun cuando en las metodicas de valoración de protrombina que se emplean en la clínica, logramos el conocimiento de la manera de comportarse este factor, no podemos aceptar, en una crítica rigurosa, el que el tiempo en realizarse la coagulación en ellos dependa solamente del contenido en protrombina de la muestra analizada. El hecho de que, como DONHOFFER, GREINER y MESKO<sup>6</sup> han demostrado, el plasma libre de protrombina por adsorción de ésta coagula en tiempo distinto tras la adición de tromboplastina y sue-

ro normal, si previamente el tiempo de protrombina era normal o prolongado, nos indica el que en la determinación por cualquiera de los procedimientos indicados el valor obtenido es la resultante de diversos factores. Sin embargo, dentro de éstos la importancia de aquélla es fundamental, como lo demuestra la significación tan extraordinaria que respecto a la aceleración tiene la adición de tromboplastina.

En un buen número de enfermos y de sujetos sanos hemos llevado a cabo la determinación conjunta del T. de protrombina, según QUICK, y del tiempo de coagulación del plasma recalcificado (T. C. P. R.). Hemos preferido éste sobre otros métodos de coagulación espontánea, aunque también realizamos el de BURKER, por quedar subsanadas las posibilidades de error que otros llevan consigo, como son el lapso de tiempo que media entre la iniciación de la coagulación y la terminación de ésta, la no valoración de ciertos factores externos, la mezcla con líquido tisular, siempre rico en tromboquinasa, cuando se hace la puntura del dedo, etc. Todos estos y otros inconvenientes son obviados con la determinación del T. C. P. R., con la ventaja, por otra parte, de ser su metodología similar a la de QUICK, aunque sin la adición de tromboplastina, lo que permite una mejor comparación de las cifras obtenidas con las de éste. La técnica seguida para el T. C. P. R. ha sido la descrita por CHENEY<sup>2</sup>, bajo consideración de la temperatura y con adiciones a distintos tubos de cantidades diversas — 0,1 c. c. y 0,2 — de  $\text{Cl}_2\text{Ca}$ , al 0,4 por 100. En la tabla I quedan expresados los valores de protrombina, T. de C. P. R. y T. de coagulación, según BURKER, encontrados por nosotros en sujetos normales. Y en la tabla II, los resultados obtenidos en un mismo individuo, también normal, en días distintos.

En la tabla I puede apreciarse el que en el sujeto sano el T. C. P. R. es, en nuestros casos y condiciones, oscilante entre 150 y 170 segundos, con una media de 160", aunque se dé la excepción en dos casos de tiempos cortísimos, como fueron los de 113 y 115". El tiempo de coagulación, según BURKER, se mueve entre 3'30" y 9'30", con una media entre 5 y 6 minutos, y la cantidad de protrombina oscila entre el 90 y el 100 por 100.

Como era de esperar, la cifra de QUICK y, por tanto, la cantidad de protrombina, ofrece una marcada constancia, con oscilaciones mínimas respecto a los distintos individuos, aunque en alguna ocasión hayamos encontrado la cifra de 80 por 100 en un sujeto totalmente sano. Asimismo, y para un mismo individuo (tabla II), se encuentra una rígida constancia de la cantidad de protrombina en muestras obtenidas en días distintos, cosa en armonía con lo visto por otros autores. Llama, en cambio, la atención la gran variabilidad de los valores de coagulación espontánea, según BURKER, aunque siempre dentro de las cifras consideradas como

TABLA I

N.º	Sexo	Protrombina %	T. C. P. R.	T. C. (BURKER)
1	m.	100	160"	4'
2	f.	96	167"	4'30"
3	m.	100	164"	4'30"
4	m.	100	163"	5'
5	f.	80	165"	3'30"
6	m.	96	146"	5'
7	f.	93	180"	8,30"
8	m.	96	149"	4'30"
9	m.	95	162"	4'30"
10	m.	95	154"	4'30"
11	m.	96	159"	6'
12	m.	92	157"	4'30"
13	m.	95	163"	7'
14	f.	92	161"	6'
15	f.	94	157"	6'
16	m.	94	166"	7'
17	m.	94	164"	8'
18	m.	95	164"	6'
19	f.	97	161"	7'
20	f.	96	164"	5'
21	f.	95	173"	7'
22	f.	96	167"	5'
23	f.	96	161"	4'30"
24	f.	96	177"	5'
25	f.	95	159"	6'
26	f.	95	182"	6'
27	f.	91	169"	5'
28	f.	91	172"	6'
29	f.	89	160"	9'30"
30	f.	91	113"	8'
31	m.	88	115"	5'
32	f.	100	185"	8'
33	m.	100	155"	7'
34	m.	95	140"	8'

TABLA II

Observ.	Sexo	Protrombina %	T. C. P. R.	T. C. (BURKER)
F. C.	m.	96	154"	5'
F. C.	m.	96	159"	6'
C. C.	f.	93	161"	6'
C. C.	f.	95	157"	6'
A. G.	f.	97	164"	5'
A. G.	f.	97	167"	5'
A. G.	f.	95	159"	6'
C. O.	f.	96	161"	4'30"
C. O.	f.	96	177"	5'

normales. Ello indica su poca finura para el diagnóstico, quizá debida a los múltiples factores peristáticos que rodean a la sangre a partir de la puntura, y que alteran los resultados obtenidos, cosa que, como vemos, no pasa en lo que respecta al T. de C. P. R., cuyo margen de variación es mucho menor, con oscilaciones discretas que se mueven en los alrededores de la media obtenida por nosotros de 160 segundos. Sin embargo, en alguna ocasión, y en sujetos sanos, pueden encontrarse valores muy acortados y precisamente no coincidentes ni con un fenómeno similar en el tiempo de BURKER, ni



con una elevación de la cifra de protrombina. Las oscilaciones del T. C. P. R. en un mismo sujeto y en días distintos, son mínimas, no habiendo, como es lógico, paralelismo estricto entre ella y la de coagulación obtenida por el proceder clásico, así como tampoco con el T. de hemorragia ni el número de plaquetas, si bien es frecuente que las cifras más bajas se den precisamente en los de menor número de éstas, sucediendo la inversa para aquellos casos en los que se ve tendencia a las cifras altas.

Comparados el T. C. P. R. con la cifra de protrombina (véase la gráfica), puede observarse

mos de gran interés, y más dada su simplicidad, la determinación junto a la cifra de protrombina de la del T. C. P. R.—muy de preferir respecto a otros métodos de valoración de la coagulación sanguínea—, ya que nos informa y da un paso más en el conocimiento de los mecanismos de coagulación trastornados. No abundamos, pues, en la opinión de CHENEY<sup>7</sup>, para quien podría ser sustituida en la clínica la determinación del T. de protrombina por la de coagulación del plasma recalcificado. Una prueba la tenemos en dos pacientes nuestros de enfermedad de WERLHOFF, en los que con 90 por

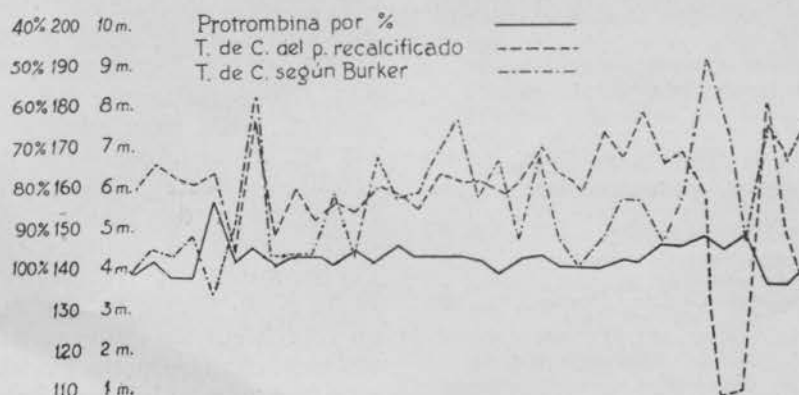


Fig. 1.

un cierto paralelismo que, evidente en muchos casos, falta en cambio, en algunos de ellos. Igualmente sucede si se compara aquél con el tiempo de coagulación, según BURKER, y éste con la cantidad de protrombina. Dista mucho, pues, de existir un estrecho paralelismo entre ambas curvas, cosa la cual nos indica la existencia de factores distintos en la determinación de cada uno de ellos, y nos habla de lo complejo del mecanismo de la coagulación, aun contemplado en sujetos que no ofrecen el más mínimo trastorno de él. Por otro lado, ello supone una objeción seria a la pretensión de ciertos autores, como CHENEY<sup>7</sup>, ZEMPLEN<sup>8</sup>, etc., de tratar de sustituir la determinación del tiempo de protrombina por la del de coagulación, medido éste por uno u otro método, haciéndolos paralelos a ambos. Es más, tal paralelismo no se da en forma matemática, ni aun en un mismo individuo normal cuando es explorado en días distintos, como puede verse en la tabla II, ya que junto a la extraordinaria fijeza de la cifra de protrombina se acusa una pequeña, y aunque mínima, oscilación en el T. C. P. R., la cual se acusa más en el T. de coagulación, según BURKER.

Es de interés el que la comparación de los valores de protrombina y T. C. P. R. de varones a hembras, mientras no denota diferencia alguna patente en aquélla, acusa, dentro de lo normal, tiempos más prolongados en éstas, y ello aun en circunstancias ajenas al menstuo. Teniendo en cuenta todo lo anterior, y más dado lo sucedido en circunstancias patológicas, cree-

100 de protrombina el uno, y 94 por 100 el otro, ofrecían, respectivamente, T. C. P. R. de 210 y 270 segundos, con la particularidad de que en ambos el tiempo de coagulación, según BURKER, era, como es lógico, normal, y el tiempo de sangría, prolongado.

#### RESUMEN

El estudio simultáneo, de 34 normales, del tiempo de protrombina, el de coagulación espontánea, según BURKER, y el tiempo de coagulación del plasma recalcificado (T. C. P. R.), permite afirmar que, frente a la variabilidad tan acusada que ofrece el segundo, se caracteriza el T. C. P. R. por su constancia, con una media de 160" y margen de variación sumamente discreto, aunque en alguna ocasión, y a título verdaderamente excepcional, puedan encontrarse valores muy distantes, no existiendo el paralelismo que podría esperarse entre los resultados logrados por ambos procedimientos. Al igual que para la protrombina, es característica del T. C. P. R. la constancia de sus valores en un mismo individuo, explorado en días distintos, encontrándose, por otro lado, en la mujer una tendencia a cifras más altas que en el hombre. No se observa, como es lógico, un paralelismo estricto entre el T. C. P. R. y el obtenido por el método de BURKER.

Aun cuando en líneas generales exista un cierto paralelismo entre T. C. P. R. y tiempo de QUICK, no es absoluto ni constante, ya que exis-

ten un buen número de sujetos normales en los que falta toda relación entre ambos. De ahí el que no estemos autorizados, como se ha pretendido, a sustituir éste por aquél, ya que en realidad son metódicas que se complementan, permitiéndonos así una consideración más completa, aunque no total ni mucho menos, de los factores que intervienen en la coagulación de la sangre, y, entre ellos, de las variaciones fisiológicas del contenido en tromboquinasa. A este respecto es de interés el que en dos casos de enfermedad de WERLHOFF existía, junto al tiempo de sangría alargado y cifra de protrombina y tiempo de coagulación, según BURKER normales, un T. C. P. R. notablemente retardado.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 KOELLER.—Vitamina K. y su importancia clínica. Morata. Madrid, 1943.
- 2 DYCKERHOFF y MARX.—*Biochem. Zeitschr.*, 307, 35, 1940, y 311, 1, 1940.
- 3 DYCKERHOFF y MARX.—*Zeitschr. f. exper. Med.*, 110, 375, 1941.
- 4 MARX y DYCKERHOFF.—*Klin. Wschr.*, 570, 1943.
- 5 LEHMANN.—*Mösch. Kinderheilk.*, 86, 44, 1941.
- 6 DONHOFFER, GREINER y MESKO.—*Klin. Wschr.*, 87, 1942.
- 7 CHENEY.—*Amer. J. Med. Sci.*, 203, 325, 1942.
- 8 ZEMPLEN.—*Zeitschr. f. klin. Med.*, 139, 685, 1941.

## SUMMARY

The simultaneous study in 34 normal persons of the period of prothrombin, that of spontaneous coagulation (after Burker) and that of coagulation of recalcified plasm. (P. C. R. P.) makes it possible to say that, in contradistinction to the marked variability of the second period, the P. C. R. P. is characterized by its constancy at a figure of 160" and its extremely small amount of divergence, even through occasionally as an exceptional case.

There can be found widely differing values. The parallelism which one might expect is not realised in the results obtained by the two methods. Just as in the case of prothrombin, so for P. C. R. P. the consistency of its values, for the same subject taken on different days is notable, though on the other hand, there is found a tendency to receive higher figures for women than for men. As is logical to expect, there is found no strict parallelism between P. C. R. P. and Burker's method.

Although in general there exists a certain parallelism between P. C. R. P. and Quick's period it is not absolute or constant since in a fair number of normal persons there is an absolute lack of relations between the two methods. Consequently we are not permitted, as has been claimed, to substitute the one for the other, since in reality they are complementary methods permitting us to achieve a more complete consideration though by no means a perfect one, of the factors which take part in the coagulation of the blood, and among others of the physiological variations of content in thrombokinase.

se. In this respect it is of interest that in 2 cases of Werlhoff's disease, together with a lengthy period of bleeding and normal figures for prothrombin and Burker's time of coagulation, there was found a considerably retarded P. G. R. P.

## ZUSAMMENFASSUNG

Bei 34 normalen Personen untersuchte man gleichzeitig die Prothrombinzeit, die spontane Koagulationszeit nach Bürker und die Koagulationszeit des mit Kalk präparierten Plasmas (K. Z. K. P.). Letztere zeichnet sich gegenüber der grossen Variabilität der spontanen Koagulationszeit durch eine ziemliche Konstanz der Werte, deren Durchschnittszahl bei 160" liegt, aus. Die variationsbreite ist ebenfalls ziemlich diskret, wenn man auch gelegentlich, aber nur als wirkliche Ausnahme ganz andere Zahlen erhält. Es besteht keine Parallele zwischen den Ergebnissen der beiden Methoden, wie man hätte erwarten sollen. Ähnlich wie für die Prothrombinzeit ist auch die Konstanz der K. Z. K. P. Werte bei ein und derselben Person an verschiedenen Untersuchungstagen charakteristisch. Andererseits findet man bei der Frau eine Neigung zu höheren Zahlen als beim Manne.

Wenn auch in grossen Zügen eine gewisse Parallele besteht zwischen der K. Z. P. K. und der Quick'schen Zeit, so besteht diese jedoch nicht immer und bei einer ganzen Reihe Normaler fehlt jegliche Beziehung zwischen beiden. Wir sind also nicht berechtigt, wie andererseits versucht wurde, die eine Methode durch die andere zu ersetzen. In Wirklichkeit sind es nämlich zwei Methoden, die sich gegenseitig ergänzen, wodurch man eine grössere, wenn auch nicht ganz komplette Übersicht über die Faktoren erhält, die bei der Blutgerinnung eine Rolle spielen. Unter anderem werden wir unterrichtet über die physiologischen Variationen des Thrombokinasagehaltes. Diesbezüglich sind die Resultate von 2 Fällen mit werlhoffscher Krankheit interessant: Die Blutungszeit war erhöht, Prothrombin- und Koagulationszeit nach Bürker normal, dagegen war die K. Z. P. K. bedeutend verlängert.

## R É S U M É

L'étude simultanée chez 34 sujets normaux du temps de protrombine, celui de coagulation spontanée d'après Burker, et du temps de coagulation du plasma récalcifié (T. C. P. R.), permet d'affirmer que, en face de la variabilité si accusée offerte par le deuxième, le T. C. P. R. se caractérise par sa constance, avec une moyenne de 160", et un marge de variation très discret, bien que quelques fois et comme fait exceptionnel, on puisse trouver des valeurs très distantes n'existant pas le parallélisme que l'on attendait entre les résultats obtenus avec les deux procédés. De même que pour la protrombi-



ne, la constance des valeurs est caractéristique du T. C. P. R., chez un même individu, exploré dans des jours différents, trouvant, d'autre côté, chez la femme, une tendance vers des chiffres plus élevés que chez l'homme. On n'observe pas, comme il est tout naturel, un parallélisme strict entre le T. C. P. R. et celui qui a été obtenu par la méthode de Burker.

Bien qu'en général il existe un certain parallélisme entre R. C. P. R. et temps de Quick, il n'est ni absolu ni constant, puisqu'il existe un grand nombre de sujets normaux chez lesquels il manque de relation entre eux. Voilà pourquoi nous ne sommes pas autorisés, comme l'on a prétendu, pour substituer celui-ci par celui-là, puisqu'en réalité ce sont des méthodiques qui se complémentent, nous permettant ainsi une considération plus complète, pas du tout totale, des facteurs qui interviennent dans la coagulation du sang, et parmi eux, des variations physiologiques du contenu en tromboquinase. A ce sujet, il est intéressant le fait que chez deux cas de maladie de Werlhoff, il existait à côté du temps de saignée allongé, du chiffre de protomibine et du temps de coagulation selon Burker normaux, un T. C. P. R. notamment retardé.

## ASSOCIAÇÃO DE ANEMIA APLÁSICA E LEUCEMIA SUB-LEUCEMICA LINFOIDE

(Considerações sobre um caso.)

J. PORTO

Cadeira de terapêutica médica clínica, Faculdade de Medicina de Coimbra (Portugal). Director: PROF. DR. JOÃO PORTO

Não são extraordinariamente raros os casos de associação de anemia aplásica e leucemia.

RHOADS, do Instituto Rockefeller estudou 50 casos dos quais se publicaram biopsias ou exames anatomo-patológicos, depois de autópsia, e em alguns foram reconhecidos sintomas e dados hematológicos de leucemia justamente antes da morte. Diz que certos tipos se podem considerar processos pre-leucêmicos.

MALLORY e seus colaboradores descreveram em detalhe a anatomia patológica da medula óssea em 19 indivíduos expostos à acção de benzeno alguns dos quais contrairam leucemia linfática<sup>1</sup>. Mas, por que, nosso caso, se presta a considerações de diagnóstico e ainda, de nomenclatura, pensamos que seria útil a sua publicação:

Maria de E. S., de 15 anos de idade, residente em Coimbra, internou-se em 3.ª M. M. em 20 de Novembro de 1944. A. H. e A. C. sem interesse.

Coqueluche e sarampo em criança. Algumas gripes. Há dois anos teve febre tifoide e desde então começou

a notar dispneia de esforço, astenia intensa que se agravaram progressivamente até que em Maio de 1944 teve de abandonar os trabalhos de casa. Em Agosto aparecem-lhe cefalgias e zumbidos nos ouvidos decerto por anemia que então já se manifestava.

Nunca teve hemorragias aparentes nem sofreu de perturbações digestivas. Nunca teve anginas.

Em princípios de Novembro teve dores no ombro e braço direitos, que se mantiveram cerca de oito dias e não foram acompanhadas de febre.

A data do internamento, em 20 de Novembro de 1944, apresentava regular estado de nutrição. Anemia acentuada. Não se palpava o baço nem se notavam gânglios anormais. Não havia glossite nem disfagia. O apetite era regular. O exame da bôca e da faringe nada revelou de anormal além da anemia das mucosas. O exame da pele foi igualmente negativo. Exame das fezes mostrou ovos de tricocefalus.

Pela auscultação notou-se unicamente o primeiro tom aórtico levemente suprado. Ausências de lesões orificiais.

Teleradiografia mostra coração e pedículo de forma e volume normais.

Tensões arteriais: 12-8-6. Índice oseilométrico: 4.

Pulso: 80/minuto.

Tempo de hemorragia: — 4 m.

Tempo de coagulação: — 9 m.

Reflexos rotulianos normais.

Os exames radiológicos dos pulmões e do estômago nada revelaram de anormal. Não foi possível fazer-se a colheita do suco gástrico devido à oposição da doente.

No dia 25 de Março de 1945 é meustrada pela primeira vez.

As temperaturas, normais, até quando tomava pentanucleotide ou o leucigon, à parte uma ou outra vez, como por exemplo de 24 a 26 de Fevereiro, data em que a fórmula leucocitária se modificou no sentido de mais elevada taxa de granulócitos e baixa de linfócitos. Todavia temlos dúvidas de tal facto ter sido devido ao Pentide pois a partir do dia 26 as temperaturas voltam ao normal e, contudo, continuou a tomar diariamente e até 22 de Abril, o mesmo medicamento na dose de 5 c. c. Os hemo e mielogramas, colhidos neste período, mostram a ineficácia do Pentide.

Em 17 de Março o metabolismo basal era de 14 %. Todavia, em 15 a doente tinha recebido 5 c. c. de leucigon, que lhe provocara ligeira reacção febril.

Em 2 de maio reaparecem as dores articulares. Já haviam, como atrás se diz, aparecido em princípios de Novembro de 1944.

Dores articulares e ósseas, com carácter deambulatorio mas sem o mais ligeiro sinal de fluxão peri-articular. As temperaturas mantêm-se normais; apenas de 19 a 24 de Maio, recrudescem as dores, com o mesmo carácter, e as temperaturas sobem discretamente para se manterem entre 38° e 39°, nos dias 23 e 24. Em 26, todavia, voltaram ao normal.

Sempre pesquisados cuidadosamente os volumes do baço e dos gânglios, só agora, princípios de Maio se dá conta de terem aumentado de volume, ainda que aumento muito discreto, e é colhido pelo Prof. NUNES DA COSTA, da região axilar, um gânglio, de dimensões exiguas. A análise histológica feita pelo Prof. MONSINGER dá os seguintes resultados: "O gânglio está transformado na quasi totalidade, numa massa difusa de células linfóides de tipo linfoblastos com nucleolos e do tipo linfócito. Interposição de histiócitos volumosos. Nos capilares sanguíneos elementos linfóides.

Encontram-se também, vários centros de tipo germinativo, ricos em capilares e histiócitos turgescerentes. O aspecto é o da leucemia linfóide, com presença de numerosos linfoblastos."

As dores articulares, não cederam aos salicilatos e incomodaram até fins de Maio. A auscultação cardíaca jamais revelou o mais discreto sinal de lesão orificial.

Coração e pedículo mantiveram sempre forma e volume normais. Nota curiosa: E a partir de então que o estado geral e a anemia se agravam e a lifocitose quer relativa quer absoluta, mas sobretudo esta, pro-