

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 protom-bine 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 linfática¹. 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 tempos duvidas 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 caracter 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 caracter, 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 linfoides de tipo linfoblastos com nucleolos e do tipo linfócito. Interposição de histiócitos volumosos. Nos capilares sanguíneos elementos linfoides.

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-

gridem e se acentuam. A evolução agora é rápida e fatal.

Vários hemo e mielogramas lhe foram feitos, desde a sua admissão nos Hospitais e como constam nos seguintes quadros.

Os esfregaços na medula óssea corados pelo método de MAY-GRUNWALD-GIEMSA a partir da segunda biopsia medular mostra-se quasi exclusivamente constituído por aglomerados de células de tifo linfóide, separados uns dos outros por extensões maiores ou menores ocupadas pelos glóbulos vermelhos.

As "células linfóides" em questão apresentam na sua maioria um núcleo volumoso, arredondado ou elíptico que ocupa quasi toda a célula.

Os diâmetros destes núcleos estão geralmente compreendidos entre 8 e 10 μ . A sua cromatina dispõe-se em blocos, vivamente corados, que deixam entre si espaços claros. O citoplasma reduzido a delgada orla, é francamente basófilo, sem granulações. É frequente o citoplasma ser tão escasso que os núcleos parecem nus.

Existem todas as transições entre estes núcleos e os

QUADRO I.—HEMOGRAMAS

	21/XI/44	10/XII/44	9/I/45	29/I/45	7/II/45
Hemoglobina %	40	45	50	33	60
Globulos vermelhos p. mm ³	2.040.000	1.925.000	2.752.000	2.500.000	3.420.000
Valor globular	1	1,1	0,92	—	—
Volume globular médio	—	—	—	80	—
Média de Hg. por globulo	—	—	—	19,2	—
Concentração média da Hg. por globulo	—	—	—	24 %	—
Globulos brancos p. mm ³	3.400	3.000	3.400	2.400	3.800
Plaquetas p. mm ³	—	225.000	—	124.000	—
Reticulocitos %	—	35	—	23	—
Mieloblastos	—	—	—	—	—
Mielócitos neutrofilos	—	—	—	1	—
Metamielócitos neutrofilos	—	—	—	2	—
Granulócitos neutrofilos	33,4	30	29,4	36	37
" eosinófilos	1,4	—	1	1	—
" basófilos	—	1	—	—	—
Linfoblastos	—	—	—	—	—
Linfocitos	60	69	68,5	59	62
" (número absoluto)	2040	2070	2329	1416	2356
Monocitos	5,2	—	1,1	1	1
Eritrocitos linfoides	—	—	—	—	—
Normoblastos p. 100 cel. nucl.	alguns.	11	alguns.	—	bastantes.
Macroblastos p. 100 cel. nucl.	—	1	—	—	—
Megaloblastos	—	—	rarissimos.	—	rarissimos.
Plasmocitos	—	—	—	—	—
Celulas inclassificáveis	—	—	—	—	—

	14/II/45	20/II/45	24/II/45 (1)	27/II/45	6/III/45	16/III/45
Hemoglobina %	60	65	60	65	65	65
Globulos vermelhos p. mm ³	2.760.000	2.575.000	2.410.000	2.816.000	3.080.000	3.160.000
Valor globular	1,08	1,2	—	1,1	1	1
Volume globular médio	—	—	—	—	—	—
Média de Hg. por globulo	—	—	—	—	—	—
Concentração média da Hg. por globulo	—	—	—	—	—	—
Globulos brancos p. mm ³	5.000	3.600	2.800	2.400	3.800	4.000
Plaquetas p. mm ³	80.637	63.112	—	66.000	194.000	142.361
Reticulocitos %	20	15	—	—	22	—
Mieloblastos	—	—	1	—	—	—
Mielócitos neutrofilos	—	—	3	1	—	—
Metamielócitos neutrofilos	—	—	—	1	—	—
Granulócitos neutrofilos	26	27,5	61,5	42	34	37
" eosinófilos	1	0,5	2	1	1,5	1
" basófilos	—	0,5	0,5	0,5	—	—
Linfoblastos	—	—	1	10	2	—
Linfocitos	72	70	29	43	60,5	61
" (número absoluto)	3600	2520	840	1272	2375	2440
Monocitos	1	1,5	2	0,5	2	1
Eritrocitos linfoides	—	—	—	—	—	—
Normoblastos p. 100 cel. nucl.	5,8	2,4	12	4	3,3	5
Macroblastos p. 100 cel. nucl.	2,8	—	—	1,5	1,4	1
Megaloblastos	—	0,5	—	—	—	—
Plasmocitos	—	—	—	—	—	—
Celulas inclassificáveis	—	—	—	—	—	—

(1) Fórmula hemo-leucocitária obtida á tarde durante pirexia (38°, 8).

	9/IV/45	11/V/45	13/VI/45	28/VI/45	12/VII/45	18/VII/45
Hemoglobina %	70	60	—	35	40	40
Globulos vermelhos p. mm ³	3.240.000	2.616.000	—	1.605.000	1.615.000	1.130.000
Valor globular	1	1,1	—	—	—	1,8
Volume globular médio	—	—	—	—	—	—
Média de Hg. por globulo	—	—	—	—	—	—
Concentração média da Hg. por globulo	—	—	—	—	—	—
Globulos brancos p. mm ³	3.200	4.400	6.050	7.400	7.400	5.000
Plaquetas p. mm ³	—	—	—	—	—	—
Reticulocitos %	—	—	—	—	—	—
Mieloblastos	—	—	—	1	—	2
Mielócitos neutrofilos	—	1	1	2	1,1	—
Metamielócitos neutrofilos	—	—	0,5	—	—	—
Granulócitos neutrofilos	27	28	13,5	9	6,6	10
" eosinófilos	2,5	2	1,5	—	0,4	—
" basófilos	—	—	—	—	—	—
Linfoblastos	—	—	2,5 ?	3	4,3	3
Linfocitos	70,5	68	80	85	87	85
" (número absoluto)	2256	2992	4991	6512	6756	4400
Monócitos	—	1	1	—	—	—
Eritrocitos linfoides	—	2 ?	—	—	—	—
Normoblastos p. 100 cel. nucl.	2	4	6	6	5	—
Macroblastos p. 100 cel. nucl.	—	4	3	—	0,5	—
Megaloblastos	—	—	—	—	—	—
Plasmócitos	—	—	1	—	—	—
Celulas inclassificáveis	—	3	2	—	—	—

QUADRO II.—MIELOGRAMAS

	4/XII/44	6/II/45	10/II/45	20/II/45	9/IV/45	22/V/45	13/VI/45	Números limites do normal
Megarariocitos	0,7	—	—	—	—	—	—	0,1 — 1
Mieloblastos	7,6	—	—	1	4	0,5	1,2	1,2 — 1,7
Promielocitos neutrofilos	—	—	—	—	—	—	0,4	1,2 — 3,8
Mielocitos neutrofilos	13,4	—	—	—	4	1,5	3,8	10 — 17
" eosinófilos	1,4	—	—	—	2	—	—	0,5 — 1,7
Metamielocitos neutrofilos	5,5	—	—	0,5	—	1,5	1,6	2 — 18
" eosinófilos	—	—	—	—	—	0,5	0,4	0,4 — 1
Granulocitos neutrofilos	0,7	—	4,	3,5	3	2,5	2,3	21 — 50
" eosinófilos	0,3	—	—	0,5	—	0,5	—	1 — 3
Linfoblastos	6	100 (1)	22,5	2	—	—	—	—
Linfocitos	6	—	39	89	44	92,5	89,8	10 — 15
Monócitos	—	—	1	0,5	—	0,5	0,5	1 — 2
Eritroblastos linfoides	—	—	—	—	40	6	—	—
Normoblastos	34	—	10,5	2	—	5	6	10 — 25 %
Megaloblastos	2,7	—	1,5	0,5	—	2	4	—
Celulas reticulo-endoteliais	0,7	—	—	—	—	—	—	1 — 2
" inclassificáveis	18,7	—	21	—	3	6	4	—
Plasmócitos	1,4	—	—	—	—	—	—	0,5 — 2
Celulas nucleadas p. mm ³	—	—	—	45.000	—	—	—	—

(1) Reacção das oxidases negativa.

de células basófilas, mais avançados na sua evolução.

Além destas encontram-se também, embora mais raramente outras células mais volumosas, com núcleos arredondados, cheios de partículas de cromatina mais pequenas que das células precedentes e com citoplasma fortemente basófilo, sobretudo à periferia; junto do núcleo observa-se uma orla mais clara.

As medidas efectuadas mostraram que os diâmetros destes núcleos podem ir de 11 até 15 μ .

O tamanho total da célula pode ir até 16 mm. (com um núcleo de 10 μ). Encontrou-se mesmo uma célula no mielograma de 6-II-945 que na sua maior dimensão media 22,4 mm. com núcleo ovular e excêntrico cujo eixo maior media metade desta cifra.

Todas estas formas celulares representam fases diversas da evolução linfoblástica.

E notável a raridade das células da série granulocítica.

Nos esfregassos do sangue encontram-se, por vezes, no mesmo campo, linfócitos pequenos com típicas granações protoplásmicas e eritroblastos com seu típico protoplasma basófilo ou já levemente policromatófilo; os núcleos, porém, apresentam-se frequentemente com as mesmas características tinturiais e a mesma disposição da cromatina em grumos e de tal modo que não é possível estabelecer uma diferença. Por este motivo não é possível identificar certos núcleos nús que se encontram tanto nas preparações do sangue como

nos mielogramas. Daí a confusão e divergências de interpretação que mostravam alguns hematologistas a quem apresentamos as preparações. A evolução do processo serve para esclarecimento do caso.

Os eritroblastos linfoides deveriam ser, na verdade, linfoblastos nas fases diferentes da sua imaturação.

A terapêutica que se lhe instituiu foi a seguinte:

Desde o internamento até ao dia 30 de Janeiro tomou diariamente duas hóstias de 0,50 gr. de ferro reduzido pelo hidrogénio com arrenal (0,03) e sulfato de cobre (0,001) e, extractos hepáticos injeções de cálcio em séries de 10 intercaladas com períodos de descanso.

De 4 a 9 de Fevereiro teve gripe e recebeu Transpulmina e uma poção de benzoato de sódio com xarope balsâmico.

Em 10 de Fevereiro uma transfusão de 150 c. c.

Em 11 de Fevereiro começou a receber, além de ferro nas hóstias anteriormente referidas, extractos hepáticos fortes (uma ampola de Iodepan forte, por dia, durante dez dias seguidos da administração de extractos hepáticos.

Em 15 de Fevereiro começou a receber Pentide na dose de 5 c. c. por dia inicialmente, depois na dose de 10 c. c. Suspendeu-se o Pentide em 10 de Março.

Fêz mais duas transfusões, em 16 de Fevereiro e em 2 de Março respectivamente de 150 e de 160 c. c.

De 14 de Março a 25 do mesmo mês recebeu de dois em dois dias injeções de Leucigon.

Em 24 de Março começou a tomar extractos hepáticos que tinham sido suspensos 15 dias antes depois de ter tomado cerca de 24 injeções de dose forte.

De 13 a 23 de Abril voltou a receber Pentide.

Tem recebido sempre, com pequenos intervalos de descanso, hóstias de ferro.

Tomou por duas vezes vermífugos (essência de quenopódio) mas não expulsou vermes.

Tudo ineficaz, como é de presumir.

COMENTÁRIOS

Do que fica exposto colhem-se os seguintes dados:

1.º Doente com anemia provavelmente desde que sofrera de febre tifoide dois anos antes da sua admissão nos Hospitais. Em Novembro de 1944.

2.º Todos os hemogramas e desde o primeiro, que se obteve em 21-XI-1944, são de tipo normocítico e se observa baixa de todas as estirpes do sistema mieloide: eritrócitos, granulócitos e trombócitos.

3.º O primeiro mielograma mostra suficiente abundância de elementos parenquimatosos, mas acentuado desvio para a esquerda no tocante à actividade madurativa da medula, particularmente nas células de tipo granulocitário.

4.º Baixa de bilirubinémia, segundo método H. VAN DEN BERGH, e predomínio, no mielograma, da normoblastose sobre a macro ou a megaloblastose.

5.º Ausência de linfoblastose no primeiro mielograma, colhido em 4-XII-44, e linfocitose normal ou discretamente super-normal considerada no seu valor absoluto, no primeiro hemograma, colhido em 21-XI-44.

6.º Repetidos os exames, a segunda biopsia medular, mielograma, tal vez porque a ponta da agulha, na ocasião da punção externa, incidisse sobre um folículo linfogerminal, só aí deu linfoblastos. Desde então todos os exames da

polpa medular dão predomínio acentuado de linfoblastose.

7.º A partir dos primeiros hemogramas nota-se aumento progressivo de linfocitose relativa e absoluta, mas manifesta linfoblastose em todos os mielogramas a partir do segundo. Apenas de 20 a 27 de Fevereiro houve aumento de neutrófilos e baixa de linfócitos, em situação de hipertermia que se não pode ter atribuído ao Pentide.

8.º Ausência de paralelismo entre a linfocitose no sangue periférico e a linfocitose e linfoblastose medular, esta bem mais marcada e evidente.

9.º Apesar de instalada a linfoblastose medular e a marcha progressiva desta, os gânglios não se reconheciam por palpação, o baço não aumentou de volume, só isso acontecendo seis meses depois, já em Maio de 1945, data em que se conseguiu a extracção dum gânglio onde a histologia patológica mostrou infiltração leucémica.

10. Comparando os dois quadros hematológicos, anemia e leucemia em sua evolução, esta progride enquanto aquela se não modifica na sua intensidade até cerca de meados de Maio de 1945, data em que lhe sobrevém a segunda crise reumatoide. Pelo contrário o estado de anemia melhorou sobremaneira até aquela data. Mas a partir de então a anemia acentua-se e a linfocitose, quer periférica quer medular, agrava-se e o estado da doente decai vertiginosamente.

A baixa de bilirubinémia; a reacção qualitativa VAN DEN BERGH retardada e incompleta, a baixa das estirpes do sistema mieloide: eritrocitária, granulocitária e trombocitária no sangue periférico; o predomínio da normoblastose na medula óssea e ainda, a ausência de reacção favorável à terapêutica pelos extractos hepáticos administrados em alta dose bem como a outras terapêuticas, permitiram afastar, quanto à anemia, o diagnóstico de perniciosa, tipo BIERMER, para se dever aceitar o diagnóstico de anemia aplásica.

Foi-nos necessário a biopsia medular, não para fazer o diagnóstico de anemia aplásica que o exame do sangue periférico e outros dados clínicos e Laboratoriais teriam sido, por si, capazes, como se nota, mas para juntar àquele, outro diagnóstico, o de leucemia sub-leucémica linfóide pois sem ela, peros menos nos primeiros meses, teria sido impossível po lo decisivamente.

E legitimo acreditar que anemia e leucemia sub-leucémica linfóide não tenham sido contemporâneas no seu aparecimento mas, numa ordem de sucessão, esta se tivesse seguido àquela.

Dado que os gânglios linfáticos são inexploráveis—e assim acontece até cerca de seis meses depois—é possível, mesmo natural, que o processo leucémico tenha tocado a medula primeiro.

Tal facto parece ser contrário a certas opiniões pois, por exemplo, LIEGLER praticando

cortes histológicos não comprovou na medula óssea linfócito algum, nem mesmo nos casos em que se haviam destruído os folículos esplênicos pelos raios de ROENTGEN, quando aí haveria a esperar reacção compensadora.

ERLICH foi quem estabeleceu o conceito da especificidade rigorosa das variedades leucocitárias e admitiu a separação irreductível dos dois sistemas: mieloide e linfático. Tal diferença pretendem os seus partidários fundamentá-lo em argumentos de ordem a) estrutural, b) morfológica, c) química, d) diológica, e) embriológica e f) patológica.

De princípio ERLICH sustentava a separação dos dois sistemas por órgãos. Todavia, depois de observações de tantos patologistas, é hoje matéria assente e aceite unanimemente, quasi, que os dois sistemas de tecido, se podem encontrar distribuídos pelo mesmo órgão. Aumentaram, com esta descoberta, as dificuldades de interpretação, embora, mas concebe-se e aceita-se que células mieloides, na medula óssea possam ter contacto, por exemplo, com células ou folículos linfáticos adstritos a tecido conjuntivo perivascular. ASSIM o pensam ACHRILDE, NORTEM-BURG e outros.

Nos indivíduos normais a medula não mostra elementos linfáticos, é certo; mas na primeira infância mostra-os em número elevado o que indica ter também aí logar a génese destes elementos.

Seja como fôr, todavia, nos estados patológicos, a linfadenose crónica ou aguda mostra-se exuberantemente. Não há que discutir se são ou não focos que adormeceram e nos períodos post-embrionários vieram a despertar.

A leucemia linfoide nem sempre atinge o tecido linfoide e não é obrigatório que o faça.

Se há exemplos de casos de leucemia mieloide nos quais a medula é poupada, também há casos de leucemia linfática em que os gânglios o são também.

A. ZANOCTY² descreve um caso em que, embora em outros órgãos se mostrasse hiperplasia linfoide (baço, rins, fígado e estômago) esta era, aqui, muito discreta, muito intensa e predominante na medula óssea e timo, e ausente nos gânglios linfáticos.

Na nossa doente, embora, por último, o tecido linfático (baço e gânglios) tenham sido invadidos pela hiperplasia linfática é de presumir que o processo tivesse tido o seu começo na medula óssea. Seria assim, um exemplo a mais demonstrativo da inconsistência da doutrina que, fundando-se na completa separação espacial que costuma existir entre o sistema linfático e o sistema mieloide, os pretende opôr um ao outro.

Não haverá que falar de origem unicêntrica da leucemia, portanto de disseminação unicamente metastásica, pois que então não se compreenderia que o foco de partida fôsse a medula. A leucemia sugere o crescimento multicêntrico, por toda a parte onde haja tecido linfo-

germinativo; e, então não haverá que falar, a propósito da linfadenose da medula óssea, de metaplasia mas sim de hiperplasia a não ser que aquela designação se deva aplicar também a reviviscência post-embrionária por excitação patológica dum tecido até então de potencial latente, embora aí existente.

Na nossa doente, que relações terá havido, se algumas houve entre a anemia aplásica e a leucemia?

A anemia aplásica, na grande maioria dos casos, não termina por leucemia.

Entre os do nosso Arquivo é este o único de coexistência dos dois processos.

Na leucemia, é a anemia que confere ao doente o golpe de misericórdia, ainda que, por vezes, por interposição duma leucemia aguda, como *terminus* da leucemia crónica; e a leucemia aguda agrava sempre a eritro e a trombocitopenia como é sabido.

ROHR³ nega quaisquer relações patogénicas entre a anemia aplásica e a leucemia.

STADTMEISTER e BUCHMANN consideram a primeira um termo de passagem da panmitotica para a leucemia.

Poderá causar impressão a pobreza medular em elementos da série eritro e granulocitário, e parecer que isso não condiz com a abundância relativa de elementos equivalentes no sangue circulante. Essa pobreza é mais aparente que real. Com efeito, uma das contagens dos elementos celulares da polpa medular deu a cifra de 45.000, número cerca do duplo do normal. Este número estabeleceu-se por efeito da invasão linfocitária que, para uma contagem procentual não pode deixar de se fazer em desfavor dos elementos das outras séries.

No nosso caso não possuímos elementos para o confirmar ou infirmar.

Haverá, decerto, quem pretenda ser aqui a leucemia um processo de reacção da medula em que as células matriciais, admitidas como sendo de evolução pluripotencial, mercê de causa desconhecida, sofresse agora um desvio da sua actividade normotópica.

Que daí pudesse nascer este quadro hematológico, como em outras circunstâncias poderiam nascer outros quadros clínicos diversos mas de eixo patogénico comum.

Assim pensarão os unitaristas patrocinados por PAPPENHEIM, WOLF, MAXIMOW, WEIDEURICH, LANG e outros, muitos dos quais repelem a ideia da separação essencial dos dois sistemas, mieloide e linfático.

Todavia sejam-nos permitidos os seguintes reparos:

Na data da admissão do doente assistimos ao começo da invasão leucémica. Na verdade no sangue circulante contam-se aí 2040 elementos linfoides por mm. número ligeiramente superior ao normal pois o normal é de 1500-2000 mas, no mielograma, de linfoblastos apenas 6 e de linfócitos igual número, números muito próximos do normal. É provável que aqueles números pe-

quem por defeito pois há aí 18,7 células inclasificáveis algumas das quais deverão pertencer ao sistema linfóide e que deveriam juntar-se àquelas.

Todavia a série granulocitária mantém-se abundante de mieloblastos, mielócitos e metamielócitos, sobretudo neutrófilos.

Dois meses depois o mielograma dava apenas linfoblastose. Na dúvida, porém, de se ter caído acidentalmente num foco linfogerminal repetiu-se o mielograma 4 dias depois. Se fizermos a soma de linfócitos, linfoblastos e das células inclasificáveis, as que pertenceriam a mesma estirpe, elementos de transição, menor grau de maturação e, por isso mais próximos da sua célula primordial, obteríamos mais elevada cifra procentual.

Observemos ainda que enquanto a série granulocitária, dois meses antes, era abundante, agora apenas 4 granulócitos neutrófilos aí figuram. Agora a pobreza de elementos imaturos é acentuada. Desceu mesmo o número de normoblastos.

Isto prova ou tende a provar que a primeira observação hematológica da doente surpreendeu o começo da invasão leucêmica.

O processo leucémico vai-se acentuando, e essa acentuação mais marcada no exame medular, mas a anemia decresce. A hemoglobina é de 40 % logo à entrada, passa para 45, 50, 30 %, mas à data em que a linfoblastose medular se acentua, a hemoglobina sobe para 60 % e mantém-se entre 60 e 70 % durante meses enquanto a linfoblastose continuava a progredir, embora lentamente. Mas, de começo, com linfoblastose medular moderada, a anemia atingiu as maiores proporções. A doente recebeu logo de começo tratamento intensivo por extractos hepáticos, ferro ferroso, transfusões etc. e todavia a hemoglobina continuou baixa o que não concorda com a hipótese de os elementos leucémicos resultarem dum desvio da actividade normotópica das células matriciais da medula óssea.

E NAEGLI não contesta a existência do tecido linforegenerativo no tecido medular. Sòmente afirma que mesmo existindo aí e aí sendo sede de proliferação os dois tecidos se não confundem.

Só excepcionalmente se observam formações linfáticas, de limite muito preciso, que devem considerar-se, em sua opinião, como extraparenquimatosas; "linfócitos com todas as suas propriedades características só algumas vezes se encontram nas bainhas vasculares isoladamente; o parenquima não contém, por si, formação linfática alguma e quando aparece, como ocorre no estado linfático, raquitismo ou linfadenose, constituem formações completamente independentes do tecido mieloide".

Nos períodos iniciais da linfadenose aprecia-se com evidência a genese adventícia das neoformações. Também OEHME, refere ainda NAEGLI, descreve o seu desenvolvimento em con-

xão com os vasos como hiperplasia local dos linfócitos normais. A sua origem a partir dos linfáticos, é impossível pois na histologia normal da medula óssea não figura vaso linfático algum. Em todas estas formações linfáticas que patologicamente aparecem na medula óssea, os tecidos mieloide e linfático persistem com independência absoluta.

E es por vezes certas células granulosas da medula óssea foram observadas e consideradas como linfócitos por OSLER, ROBIN, PALLADINO, ARNOLD, DOMINICI, etc. devem, na opinião daquele hematologista, ser interpretados como mieloblastos; e assenta o seu juízo em razões de ordem morfológica e biológica e ainda em experiências feitas sobre leucemias.

Os elementos linfáticos crescem em número no sangue periférico e independentemente da marcha dos granulócitos e dos eritrócitos.

• • •

Depois do que fica exposto afigura-se-nos pois que os dois quadros hematológicos, anemia e leucose linfática se não prendem por laços directos, isto é, a leucose não depende directamente da anemia.

Na produção experimental da anemia aplásica e da leucemia, qualquer dos processos, ou ambos conjuntamente, se tem obtido por virtude da mesma causa toxica. BUENGELER e HESS, na intoxicação experimental pelo indol ou pelo benzol conseguiram em alguns casos uma fase de anemia aplásica, tipo de panmielotísica, a que se sucedia a leucemia aguda.

A causa que deu origem à anemia aplásica poderia interpretar-se como sendo a mesma que deu lugar ao processo pleleucémico, embora este viesse a responder alguns meses mais tarde. O nosso ponto de vista—que não pode passar disso, é manifesto—, é que anemia e leucemia se não prendem directamente mas que ambos os processos se ligam a uma causa que foi comum, sem pôr de parte a hereditariedade de constituição ou de predisposição.

Durante meses pudemos acompanhar a evolução lenta mas progressiva da blastomatose linfóide da medula óssea e sem destruição dos elementos eritro e megacariopeléticos, tanto quanto isso se pode ajuizar pelo exame do sangue circulante.

Essa baixa só a observamos cerca de seis meses depois da admissão da doente nos Hospitais.

Mas também é certo que a partir da segunda crise reumatoide, em que o processo leucémico subitamente se agravou pelo aumento de elementos linfóides, quer no sangue circulante, quer na medula óssea, quer no baço e gânglios, a anemia se acentua também e em queda vertiginosa e sem o mínimo poder de reacção quer aos medicamentos quer a transfusões. Parece, pois, de admitir que embora patogenicamente a leucemia se não prenda directamente à anemia,

em fase avançada a blastomatose leucémica tenha agravado, subvertido ou mesmo destruído as séries hemogermínicas normotópicas, por sua invasão.

CONCLUSÕES

O. A. descreve um caso de associação de anemia aplásica e de leucemia sub-leucémica linfóide, de começo na medula óssea e por algum tempo aí dominante e em que, numa ordem de sucessão, a anemia precede a leucemia.

Sob o ponto de vista patogénico não crê que a hiper ou metaplasia linfóide aí tenha resultado de desvio da actividade normotópica das células matriciais da medula óssea mas antes de neo-formações linfogermínicas aí preexistentes.

BIBLIOGRAFIA

- 1 ROY KRACKE.—Doenças de Sangue e Atlas de Hematologia, 313, 1943.
- 2 A. ZANOTY.—Zur Frage der medullaeren Lymphadenose, Virchows Archiv, f. Klin. Med., 356, 1934.
- 2 ROHR.—Das menschliche Knochenmark, 1940.
- 4 O. NAEFEL.—Tratado de hematología clínica, 341, 1934.
- 5 Cit. PULIDO VALENTE.—Amatus Lusitanus, 9, 758, 1943.

SUMMARY

The author describes a case of aplastic anaemia in association with lymphatic subleucemic leucemia, originating in the bony medulla and for some time predominating in it. Chronologically, the anaemia preceded the leucemia.

From the pathogenic point of view it is not thought that the lymphatic hyper- or metaplastic is the consequence of a derangement in the normotropic activity of the mother cells in the bony medulla, but that it is rather due to the presence of preexisting lymphogerminal formation.

ZUSAMMENFASSUNG

Man berichtet über einen Fall von gleichzeitiger aplastischer Anämie, der in der Knochenmark anfang und einige Zeit dort vorherrschend war. Chronologisch erschien die Anämie vor der Leukämie.

Vom pathogenetischen Standpunkt aus gesehen glaubt man nicht, dass die Hyper oder Metaplasie die Folge einer veränderten normotropen Aktivität der Knochenmarksmutterzellen ist, sondern man nimmt vielmehr an, dass sie infolge von vorher bestehenden lymphogerminalen Bildungen auftreten.

R É S U M É

On décrit un cas d'association d'anémie aplasique et de leucémie subléucémique lymphoïde de début dans la moelle osseuse ou elle domine pendant quelque temps, et que dans l'ordre

chronologique de succession, l'anémie précède la leucémie.

Du point de vue pathogénique, on ne croit pas que l'hyper ou métaplasie lymphoïde soit la conséquence à une déviation dans l'activité normotrope des cellules mères de la moelle osseuse, sinon que plutôt elle est due à l'existence de formations lymphogerminales préexistantes.

DIAGNOSTICO DE LAS OBLITERACIONES DE LA BIFURCACION AORTICA

F. MARTORELL

Sección de Cirugía Vascular del Instituto Policlínico, de Barcelona.

El comienzo brusco o insidioso de la sintomatología clínica en las obliteraciones de la bifurcación aórtica depende de la rapidez con que se fragua la obliteración y, sobre todo, de la presteza o lentitud con que se establece una circulación colateral. Si la obliteración es súbita y completa y la circulación complementaria es insuficiente, el obstáculo a dicha circulación no puede ser sorteado por la corriente sanguínea, y la isquemia resultante en los miembros origina su gangrena. En estos casos llamamos a la obliteración de la bifurcación aórtica *obliteración aguda*. Si la obliteración, brusca o lentamente establecida, es sorteada por la corriente sanguínea a través de las arterias colaterales, la isquemia en los miembros será sólo momentánea y no irá seguida de gangrena. Pero esta circulación colateral, si bien es suficiente para la nutrición del miembro en reposo, deja de serlo en el momento en que los miembros exigen un mayor aporte de sangre arterial. Esta necesidad de un mayor aporte sanguíneo se presenta por lo común en dos circunstancias: durante la marcha y en la reparación de una herida. El caudal sanguíneo suficiente para nutrir el miembro en reposo se hace insuficiente para nutrir el miembro durante la marcha, y entonces es cuando suele aparecer la primera manifestación de la isquemia. Así, en la inmensa mayoría de los casos, la claudicación intermitente constituye el primer síntoma que exterioriza la obliteración crónica de la bifurcación aórtica. La reparación de una herida o la reacción de los tejidos ante una infección exige igualmente un aumento del caudal sanguíneo; si éste es imposible por el hecho de la obliteración troncular, la isquemia relativa se hace ostensible por la pésima evolución de la herida o infección existente en el miembro. A esta forma de obliteración de la bifurcación aórtica la denominamos *obliteración crónica*. Vemos, pues, cómo los términos aguda y crónica no se aplican en realidad a la rapidez o lentitud con que se fragua la