



ARTIGOS ORIGINAIS

*Hiperplasias e neoplasias dos órgãos linfopoéticos

Diagnóstico e tratamento pelas radiações

EMANUEL REBELLO

Laboratorista do S. N. C.

FRANCISCO FIALHO

Patologista do S. N. C.

OSOLANDO S. MACHADO

Radioterapeuta do S. N. C.

INTRODUÇÃO

A escolha do assunto para realização de trabalho sobre cancerologia é, atualmente, muito difícil. O câncer constitui problema extremamente grave para a humanidade e as suas vítimas contam-se, por ano, aos milhares. Pesquisadores de diversos ramos da biologia e médicos trabalham isoladamente, ou, o que é mais certo, em equipes, em grande atividade. É verdadeira batalha que homens bem orientados, úteis, têm dado ao inimigo insidioso e cruel. Os louros, como recompensa de atividade tão humana, já são felizmente abundantes e, muitas vezes, dizemos com orgulho, ganhos por vitórias completas, com a recuperação dos doentes para a sociedade,

através as curas, que se fazem em numerosos serviços. Para obter êsses sucessos, o verdadeiro exército de lutadores, que se constituiu em todo o mundo, estuda miudamente os diversos problemas da cancerologia e os traz à luz, por intermédio de milhares de publicações, que aparecem anualmente, em diversas revistas e livros. É essa a dificuldade em se escolher assuntos, principalmente, para concorrer a concurso, onde memórias serão apresentadas, provavelmente, com vários pontos de vista orientadas nesse ou naquêle sentido, particularizando as neoplasias de um ou de outro órgão. Acontece, no entanto, que a literatura médica sobre a cancerologia, por ser muito especializada e vasta, somente, de quando em

* Este trabalho é apresentado do modo como concorreu ao Prêmio Sul América. As condições do Prêmio impediam a identificação dos autores e, portanto, implicitamente, a origem do material do qual nos utilizamos. A nossa experiência no assunto foi, praticamente, feita no Instituto de Câncer do Serviço Nacional de Câncer e o material científico pertence, quase todo, àquele Instituto. Queremos registrar, aqui, os nossos agradecimentos à direção daquelas entidades que tudo nos facilitaram e, mais ainda, nos estimularam na execução do trabalho. Os agradecimentos são extensivos aos nossos auxiliares imediatos, que, com tanta dedicação conosco trabalharam, em especial, ao Dr. Aloysio Sobreira Lima, que nos auxiliou de maneira direta no estudo crítico das observações dos doentes.

quando, apresenta trabalhos com caráter geral, onde são englobados vários tipos de neoplasias. Há, além disso, como já dissemos, tendência mais acertada, para os trabalhos de equipe, por serem os mais úteis para os médicos que não são especialistas no assunto, com evidente lucro para os pacientes. Foi, assim, que nós nos organizamos em grupo e procuramos encontrar assunto que pudessemos estudar em conjunto, com orientação geral, mais ampla, sem nos afastarmos, no entanto, das suas miudezas, das suas condições mais íntimas.

Resolvemos estudar as hiperplasias e neoplasias dos órgãos linfóides. Trata-se de problema do momento, de grande utilidade prática. Ao lado dos fascinantes aspectos doutrinários, de anatomia-patológica, de hematologia, apresenta, ainda, o problema, não menos atraente, da terapêutica, quase tóda realizada pelas radiações. Procuramos ordená-lo em vários capítulos, onde encaramos o seu diagnóstico, estudando a anatomia-patológica, a contribuição necessária e freqüentemente definitiva da hematologia, aspectos clínicos, para, depois, traçarmos o seu plano de tratamento pelas radiações, em suas diferentes modalidades. A nossa experiência é nesse assunto, muito grande. Possuímos abundante material, obtido em serviço que, por força do regimento do Prêmio, somos obrigados a não identificar. A esse serviço devemos, em grande parte, a nossa formação científica e nêle trabalhamos com afinco, com entusiasmo, procurando recompensá-lo, com a nossa boa vontade e nossos esforços, o muito

que êle nos tem dado em oportunidades de desenvolvimento técnico-científico.

Nos diversos capítulos seguimos diretriz, que consideramos justa: estudar, em primeiro lugar as bases fundamentais gerais, para a boa compreensão, e, depois, penetrar na parte especializada do problema. No capítulo da anatomia-patológica, fizemos, assim, estudo histogenético do tecido linfóide e depois recapitulamos, de modo rápido, a estrutura dos órgãos linfóides, para compreendermos as suas alterações macro e microscópicas. Na parte de hematologia, consideramos, inicialmente a hemolinfopoése, a complexidade, de que, no momento, se reveste, e em seguida, passamos às particularidades, que apresenta para as doenças do grupo. A terapêutica pelas radiações foi também, precedida por estudo geral das modalidades várias, com as quais são utilizadas no combate a essas hiperplasias e neoplasias. Apesar de termos feito levantamento de noventa casos, ao descrevermos, os diversos capítulos, não nos referimos a êles especificamente em nossas considerações, já que lançamos mão de outros, que vimos em outros serviços e em nossas atividades particulares. O capítulo de dados clínicos não foi extensamente desenvolvido, isso porque, dada a própria natureza das doenças, considerações de ordem clínica foram feitas, a cada passo, nos diversos capítulos. Limitamo-nos, aí, a considerar, apenas, casos que observamos no nosso serviço, e com os quais adquirimos a nossa orientação no diagnóstico e no tratamento dessas doenças, o que, em cada

uma das partes do trabalho aparece, ao comentarmos ou ao citarmos os pontos de vistas de outros colegas.

Outro aspecto que precisa ser explicado é o fato de termos estudado um determinado número de doenças, que constitue um grupo limitado, porém, com formas de mutação. Isso foi necessário porque, se assim não o fizéssemos, poderíamos nos perder em campo muito maior, onde encontraríamos aspectos de patologia difíceis de serem encarados, por sua própria natureza, em trabalho como o nosso. Conseguimos, de fato, essa limitação, porém, o impossível foi discutirmos apenas, os órgãos linfóides, na descrição das suas hiperplasias e neoplasias. Não poderia ter deixado de acontecer isso, já que as estruturas fundamentais daquêles órgãos, aparecem em outros e participam, também, daquelas doenças, que apresentam caráter sistêmico. Foi, por êsse motivo,

que estudamos a medula óssea, as suas funções e a sua participação nos processos patológicos, por nós descritos.

A leucemia mielóide, por outro lado, foi, também considerada devidamente, porque os órgãos linfóides, apresentam-se participando da sua exteriorização clínica e da anátomo-patológica.

Ao terminarmos o trabalho tecemos considerações e não fizemos conclusões finais. O evoluer dos nossos conhecimentos, as conquistas terapêuticas diárias e os aperfeiçoamentos técnicos, impediram-nos tirar conclusões definitivas sôbre o que vimos com a nossa experiência.

Acreditamos ter feito um trabalho, que terá aplicação prática, e será útil àqueles que se interessam pelo assunto, porque foi realizado, antes de qualquer outro objetivo, para atingir aquelas finalidades e foi escrito com boa vontade, com entusiasmo e, sobretudo, com honestidade.

ANATOMIA-PATOLÓGICA

Qualquer estudo histo-patológico para ser bem fundamentado e compreendido, deve ser baseado na histologia e na embriologia. Os elementos que participam da estrutura dos órgãos, as suas variações de forma, que são realizadas, ora quando provocadas por essa ou aquela causa patológica, ora na execução de função determinada, necessitam ser familiares aos que fazem histo-patologia e aos que trabalham no grande capítulo das hiperplasias e das neoplasias. A origem desses elementos precisa ser estudada, porque explica longa série de variações morfológicas, que os afastam, em algumas ocasiões, dos seus tipos padrões e que só pelo conhecimento da sua gênese, oferecem condições para que se as compreendam.

Na formação do embrião, nos primórdios do seu desenvolvimento aparece, derivando-se do mesoderma, o tecido que é responsável pela linhagem conjuntiva, o mesênquima. Tecido formado por abundante substância intercelular, apresenta células volumosas, com citoplasma exuberante e grandes núcleos. A disposição sincicial, caracterizada pelos contornos celulares mal definidos, como se fosse grande massa citoplasmática, habituada por numerosos núcleos, claros, com a cromatina dispersa, é comum nesse tecido. As suas células são pluripotentes e delas derivam-se todas aquelas que compõem a grande variedade dos tecidos conjuntivos, que se

modificam nas suas formas, pela necessidade de suas funções e pelas alterações que se passam na substância intercelular, com o aparecimento de novos compostos químicos e de outras estruturas, as fibras. Ao mesênquima cabe também organizar centros de formação dos elementos figurados do sangue, ao surgir a circulação embrionária. Condensando-se, aqui e ali, em ritmo que obedece às leis da ontogenia e da filogenia, esse tecido ativo, de grande potência, dá origem ao tecido que é a estrutura fundamental dos órgãos linfóides. E' ele constituído: a) por fibras de reticulina, estruturas que se enegrecem pelos sais de prata e, portanto, de fácil observação e células reticulares, de forma estrelada, com núcleos ovais, aderentes às fibras (figs. 1 e 2). As células têm propriedade fagocitária e dão origem aos chamados macrófagos, que se podem tornar livres. Esse caráter faz com que sejam integrantes do sistema reticulo-endotelial. Têm, por outro lado, possibilidades de formar elementos da série linfóide e da mielóide. Fibras de reticulina e células reticulares constituem o arca-bouço, o estroma, dos órgãos linfóides; b) células livres, elementos da série linfóide.

Os constituintes do primeiro e do segundo grupo, não se dispõem igualmente em todas as estruturas linfóides. Em algumas ocasiões predomina o estroma

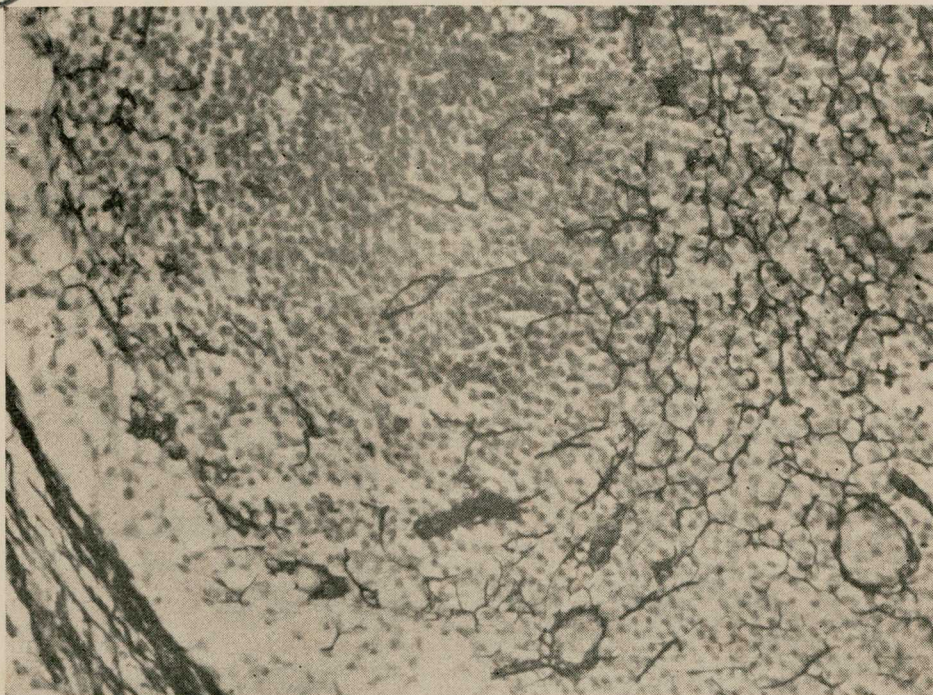


Fig. 1 — Tecido linfóide. Microfotografia de gânglio linfático. Observam-se a cápsula, o seio periférico e parte de um folículo. O retículo apresenta-se negro. Método de Laidlaw. Oc. 5. Obj. 10.

sobre os elementos livres e, em outras, êsses são mais numerosos que aquêles e, a tal ponto, que as células reticulares são observadas com dificuldade.

Espalhado por diversos pontos do organismo, o tecido linfóide constitue ora formações nodulares, ora estruturas outras denominadas folículos, ora, finalmente, os órgãos linfóides. Essa noção é de preciosa valia porque muitas vêzes o tecido, sem constituir verdadeiros órgãos, pode, no entanto, pela sua abundância, como acontece no tubo digestivo e nas vias aéreas superiores, explicar a participação ativa daqueles setores do organismo, em processos de natureza hiperplásica ou neoplásica.

Os folículos linfóides são estruturas bem delimitadas que se apresentam habitualmente constituídas por parte cen-

tral, mais clara, e outra, periférica, formada por elementos linfocitários. Na parte central, chamada comumente centro germinativo, as células apresentam-se com limites mal definidos e são, em grande parte, de natureza reticular. Os folículos apresentam variações de volume e centros germinativos mais exuberantes, ou quase inexistentes, na dependência de várias causas. Representa êsse fato, aliás, observação freqüente nos tecidos linfóides. É sabido que, na infância, há exuberância no seu aparecimento, enquanto no adulto e nos velhos é êle muito reduzido. Mais interessante é, no entanto, o seu retôrno à atividade, de modo até exagerado, quando houver necessidade de sua participação nos processos patológicos e nas condições que nós estudaremos.

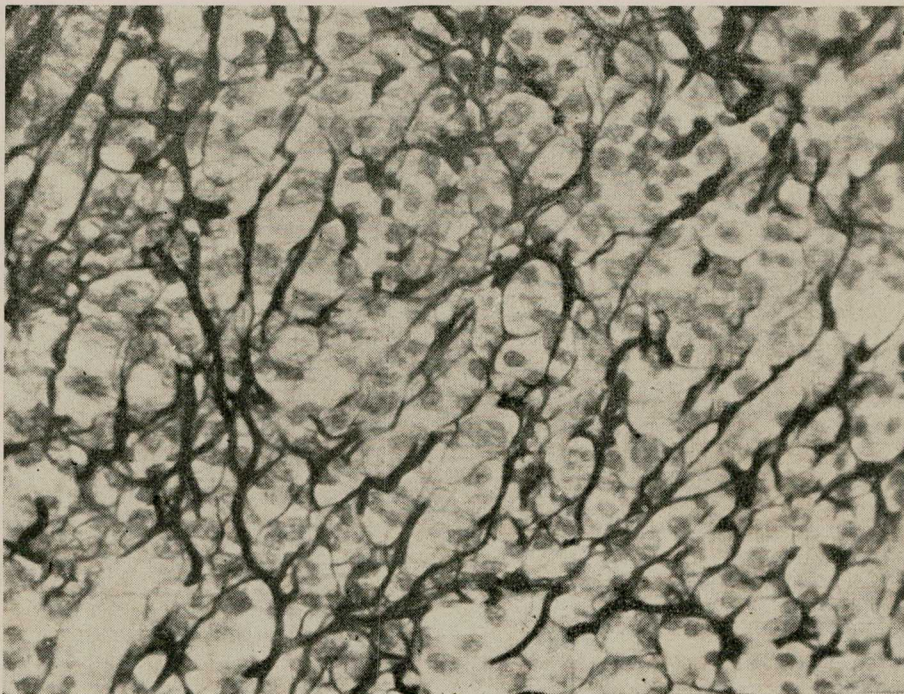


Fig. 2 — Microfotografia de tecido linfoide. Verificam-se os elementos celulares em íntima relação com o retículo, enegrecido pelos sais de prata. Método Laidlaw. Oc. 5. Obj. 45.

Glânglio linfático — Essas formações são o resultado de condensações mesenquimatosas no trajeto dos vasos linfáticos. Ficam, portanto, intercaladas na circulação da linfa e, por essa razão, representam órgãos ligados à drenagem, orientados em grupos, em diversas regiões do organismo. A sistematização anatômica dos vasos linfáticos e dos glânglios, tão bem descrita por Rouvière, apresenta, no entanto, grandes variações, o que justifica as metástases cruzadas familiares aos que fazem a cancerologia.

A estrutura dos glânglios é realizada pelo retículo, com os seus componentes habituais, com as propriedades já assinaladas, que funcionam também como verdadeiro filtro, pela sua própria disposição em malha. Constituem-se, as-

sim, os seios linfáticos, na periferia, logo abaixo da cápsula e na porção medular. Na cortical, estão os folículos linfóides. Vasos linfáticos aferentes chegam à periferia do órgão e os eferentes saem do hilo, ponto de penetração dos vasos sanguíneos.

Estrutura mais complexa é a que se encontra no baço. Esse órgão linfóide, que possui desde a vida embrionária, importante papel na hemo-linfopose, está intercalado na circulação sanguínea, motivo pelo qual vamos encontrar outras estruturas na sua constituição. É cercado por cápsula espessa, que emite prolongamentos, trabéculas, para a intimidade do órgão. Nêles notam-se dois grandes componentes: a polpa branca e a vermelha. A primeira é constituída pelo conjunto dos folículos linfóides,

aqui originados ao redor de ramos arteriais. A segunda, vermelha, mais abundante, é representada pelos elementos que se localizam entre os seios venosos, tão particulares a estrutura esplênica. Deve ser considerada, com muita justiça, como o faz Maximow, modificação do tecido linfóide, com cujos representantes, típicos, da polpa branca, não apresenta limites definidos. Nela encontramos as fibras de reticulina, as células reticulares e os elementos livres, aqui representados por linfócitos, monócitos, células da série vermelha e plasmócitos. As mesmas propriedades das células reticulares, de fagocitose, de função macrofágica, são aqui verificadas e igualmente o fato daqueles elementos se transformarem de fixos em móveis. A circulação do baço, tão rica, ainda é hoje ponto de fortes divergências entre os histologistas e fisiologistas. Alguns consideram a comunicação entre os capilares arteriais e os seios venosos, como um sistema chamado fechado, outros do tipo aberto, fazendo-se a circulação livremente pela polpa vermelha, enquanto outros admitem-na possível pelos dois sistemas, na dependência do estado de repleção sanguínea do órgão.

No tubo digestivo, como foi mencionado, há intensa infiltração de tecido linfóide, com constituição de verdadeiros folículos. Nas vias aéreas superiores a concentração de tecido linfóide é também exuberante e, a sua relação com o revestimento epitelial da mucosa, é acentuadamente íntimo. No orofaringe, onde se repete a infiltração de tecido linfóide, originam-se órgãos, com caracteres anatômicos e histológicos bem definidos, as amídalas. Esses órgãos são revestidos por epitélio estrati-

ficado que, em disposição irregular, constituem as chamadas criptas. Abaixo do epitélio estão os folículos linfóides, com os centros germinativos. As amídalas não se apresentam dentro da circulação linfática, porém, produzem linfócitos e têm os mesmos constituintes dos tecidos linfóides.

Outro órgão de natureza discutida, porém, pela maioria dos autores considerado como produtor de linfócitos, é o timo. A sua origem embrionária, entodérmica, é a base na qual se apoiam aqueles que não o consideram órgão linfóide. As suas células, dispostas de maneira densa na cortical, têm os caracteres estruturais e culturais dos linfócitos, no entanto, alguns autores chamam-nos de timócitos e admitem-nos, malgrado aqueles caracteres, diferentes dos linfócitos. A medula desse órgão, de função ainda não totalmente esclarecida, apresenta formações denominadas corpúsculos de Hassal. Possui o timo retículo de origem epitelial, porém, elementos outros, também reticulados, de natureza mesenquimatosa, são descritos pelos autores. O fato que nos obrigou a recapitular a estrutura do timo foi a sua participação principalmente na leucemia linfóide, onde o temos visto aumentado e, em grande atividade, a produzir linfócitos. Acreditamos, ao lado de argumentos que não são nossos, porém, de histologistas de grande renome científico, que a sua participação nas hiperplasias do tecido linfóide autoriza-nos a considerá-lo, pelo menos, como órgão produtor de linfócitos.

Pelo seu papel nas hiperplasias dos órgãos linfóides, mencionaremos, também, a medula óssea. Considerada verdadeiro órgão, em virtude de sua alta

atividade funcional, a hematopoese, é formada também pelos elementos do retículo, os mesmos constituintes do tecido linfóide. As células fixas têm acentuada atividade de incorporar os corantes vitais, as livres diferem dos linfócitos e são representadas pela rica variedade da série mielóide. A sua circulação é do tipo sinusoidal e acentuadamente abundante. Apresenta a medula variações etárias, traduzidas por modificações de sua coloração, no entanto, em várias circunstâncias, mesmo quando inativa, retoma a sua função e o faz, até, de modo exuberante.

Elemento celular de origem debatida e do qual preferimos falar separadamente é o monócito. A sua formação é bastante discutida, acreditando alguns ser do endotélio, outros, de macrófagos e, ainda outros, de hemocitoblastos (Maximow). Essa questão será melhor exposta no capítulo da hematologia, acentuamos desde já, no entanto, o fato de que a sua origem será sempre, em última análise, em elemento de natureza mesenquimatosa, podendo ser produzida na medula óssea, no baço, no fígado e até, como demonstra a patologia, nos gânglios linfáticos.

Vimos, assim, que os órgãos linfóides são sempre formados fundamentalmente pelos mesmos elementos, com as mesmas atividades. O seu modo de disposição, na estrutura daqueles órgãos, é que varia. A potência evolutiva que apresenta, herdada do mesênquima, está sempre presente durante a vida do indivíduo e manifesta-se, toda vez que solicitada pelo organismo e em condições patológicas. Esse é o denominador comum dos órgãos linfóides e que permite a compreensão dos complexos fe-

nômenos de ordem patológica, que propomos estudar.

*
* *

Limitamos, conforme já foi explicado, o nosso trabalho ao estudo das hiperplasias e neoplasias dos órgãos linfóides. Como lesões hiperplásicas queremos nos referir àquelas que possuem o significado anátomo-patológico habitual da expressão com a diferença que aqui são sistêmicas. Alguns as consideram verdadeiramente neoplasias, não só pelos caracteres clínicos, porém, também, por certas condições anátomo-patológicas, que apresentam. Como distinguir de modo geral, o que é hiperplasia do que já é neoplasia? É esse o argumento dos que assim o julgam e não é possível deixar de lhes dar razão. Outros, interpretam os seus caracteres como semelhantes às lesões neoplásicas, porém creem que não sejam eles bastantes, para que se lhes dê aquela natureza. Não deixam, também, de ter razão. Como então, interpretar aquelas lesões? O conceito de malignidade é difícil de ser considerado rigorosamente. Traçamos os sinais de malignidade, no ponto de vista clínico e da patologia, entretanto a prática nos demonstra, a cada hora os nossos erros na interpretação das neoplasias e das hiperplasias. Os exemplos são freqüentes para aqueles que são acostumados a lidar com tais condições. Os adenomas da tireóide, histologicamente benignos, de evolver clínico lento, muitas vezes, infelizmente dão metástases que, quase sempre, não apresentam sinais de malignidade, no exame microscópico. Os tumores ósseos de células gigantes, manifestam-se, al-



gumas vezes, com outras localizações, à distância, sem apresentar histologicamente as alterações próprias à malignidade. Quando deve o patologista chamar à proliferação dos elementos da paratireóide de adenoma ou de hiperplasia? Pura questão de interpretação diagnóstica e de caráter pessoal. Esse tema ainda está, portanto, em equação. Para nós, que, a todo instante, observamos fatos como os citados, é necessário um ponto de vista, um critério definido, para podermos não só compreendê-lo, como para estudá-lo. Acreditamos ser o estudo acurado do paciente, o seu exame minucioso, conjugado com as observações microscópicas, histológicas e hematológicas, aquele que nos poderá orientar. Em outras palavras, é o critério anátomo-clínico, que nos deram as velhas escolas européias. Sem essa base nada poderemos fazer em benefício daqueles que nos procuram, e que se entregam, confiantes, aos nossos cuidados. Não é exclusivo, nem reservado somente a esse complexo grupo de doenças. Deve ser utilizado em todos os ramos da atividade da medicina, porque é certo, é científico e, acima de tudo, é útil aos doentes. Últimamente têm sido assinaladas formas de transições possíveis entre as diversas manifestações, desse grupo de hiperplasias e de neoplasias dos órgãos linfopoéticos. Foram publicados esquemas vários, que explicam as diversas formas de passagem, como por exemplo, o de Custer, que é magnífico. É a justificativa final, de que nos valem, para considerar aquelas manifestações em um só grupo, não importa que nem tôdas apresentem, no ponto de vista anátomo-patológico, os caracteres definitivos das lesões neo-

plásicas, já que quase sempre se comportam como essas, como também, podem, após tempo variável, se transformar histologicamente em uma delas.

Outro problema que se nos depara é o da nomenclatura de tais lesões. Acreditamos não ter sido definitivamente resolvido. Há alguns anos, Mallory e Gall escreveram trabalho, que já se tornou clássico, e no qual endossaram a expressão linfomas. A sua aceitação nos Estados Unidos, desde então, tornou-se maior. Entre nós, Santos Silva, em seu inteligente trabalho, não só a defende como a generaliza, e propõe várias modificações de nomenclatura. São, sem dúvida, manifestações que mostram o interesse que os autores têm pelo assunto, procurando torná-lo mais simples, ao alcance de todos. Infelizmente, acreditamos, não ser expressão feliz. Em princípio foi utilizada, sem sentido definido, reservada para aquelas doenças que se afastavam das consideradas padrões do grupo. Ewing, assim o empregou para processos ganglionares, de longo evolver clínico, que se mostravam, à luz da microscopia, apenas em caráter hiperplásico, com desarranjo na estrutura habitual dos órgãos linfopoéticos. Callender, um dos que trabalharam ativamente no Registro dos Tumores Linfáticos, não a adota e a define mal: *Unless the term lymphoma is applied to inflammatory reactions there are no cases in the Registry*. Teve, desse modo, origem duvidosa, imprecisa.

Gall e Mallory formaram um binômio, que já complicou o problema "malignant lymphoma", implicitamente, portanto, admitindo variedades benignas. Santos Silva usa somente "linfomas" e escreve: "Sob a designação —



doenças linfomatosas, linfossarcoma, linfoblastoma, linfoma maligno ou simplesmente linfoma, compreendemos um conjunto de neoplasias clinicamente muito semelhantes e que têm origem no sistema linfoidorreticular". Dá, logo após, a interpretação correta, justa para este grupo de doenças e defende a designação célula linfoidorreticular, a exemplo do que fazem outros autores. Ora, já sabemos, pelo resumo que fizemos da estrutura dos órgãos linfóides, que a célula indiferenciada, a mais primitiva das estruturas linfóides é de origem mesenquimatosa e que o seu potencial evolutivo é imenso, o que lhe permite formar todos os elementos do sistema hematopoético e, também, originar, as células, dos diversos tipos de tecidos conjuntivos, inclusive os histiócitos. Ela antecede a formação de todos esses elementos e não é justo que se a designe com tal expressão. Além disso, e esse é realmente forte argumento, muitas dessas doenças não têm, no ponto de vista da microscopia, o seu fundamento apenas nos elementos da série linfóide, como bem o sabemos. Justificamos, apenas, o emprêgo do termo linfomas, apesar de não o usarmos, com o fito exclusivo de, ao primeiro exame clínico, afastarmos doenças que apresentam caráter sistêmico, de evoluir clínico progressivo, de outras, como a blastomicose e a tuberculose, cujas manifestações ganglionares são tipicamente inflamatórias.

Os ingleses se utilizam, com mais propriedade, da expressão "reticulosos". É mais lógica e tem base histogenética mais firme. Deveria, talvez, a nosso vêr, ter maior aceitação. É, no entanto, somente empregada para significar grupo,

já que após o estudo histológico, são as expressões clássicas as correntes. Não há leis mais fortes do que o hábito e a tradição. Nunca deixarão de ser utilizadas as antigas denominações das doenças que formam esse complexo grupo e, por isso, nós aqui, também, as utilizaremos.

Três são os caracteres principais que ligam, entre si, estas doenças:

- 1.º) a sua histogênese;
- 2.º) o seu caráter sistêmico;
- 3.º) as suas formas de transição.

A sua histogênese já foi bem discutida e, por isso, dela não mais falaremos.

O caráter sistêmico é o verificado habitualmente. E' bem verdade que vemos, algumas vezes, casos em que somente determinados grupos ganglionares estão comprometidos. E' necessário não esqueçamos, no entanto, que eles assim se apresentam no ponto de vista clínico e que, embora isso, nunca é só um gânglio que é comprometido, e sim, no mínimo, um grupo. Muitas vezes, apenas, um ou dois grupos ganglionares estão aumentados de volume, mas, a medula óssea, já se mostra alterada. A exceção é quase que só reservada e, assim mesmo, dentro de grande raridade, aos que são primitivos na pele, que têm evoluir lento e benigno clinicamente. São os chamados linfocitomas cutâneos. Restanos ainda a esperança de que observações mais numerosas, mais prolongadas, possam esclarecer definitivamente esse problema. Os que vimos, poucos aliás, publicados por dermatologistas de renome, têm tido, de fato, curso clínico favorável. A regra, o que é comum, no en-

tanto, e o dizemos com pesar, porque torna o prognóstico sombrio, é o caráter sistêmico. E esse caráter, insistimos, é real, é efetivo e se manifesta até naqueles pontos, onde o tecido já era quase apagado, inexpressivo, quase residual.

As transições entre as várias formas histológicas são de observação diária e constituem o terceiro caráter fundamental dessas doenças. Transcrevemos o quadro de Custer, (fig. 3) que é, como já dissemos, magnífico, e mostraremos, a cada passo, as suas aplicações.

Têm sido tentadas várias classificações dessas doenças, atendendo aos seus aspectos microscópicos. A de Robb-Smith é interessante, porém, engloba, sob o nome de reticuloses, várias condições, entre as quais as causadas por parasitos e aquelas resultantes de perturbações do metabolismo dos lipóides: doenças de Gaucher, Niemann — Pick e Hand — Christian — Schüller. Não as usaremos porque o nosso estudo não é tão extenso e sim limitado. Lever propôs outra, mais simples: a) monomorfos e b) polimorfos. Entre os primeiros estão a doença de Brill — Symmers, o linfo-sarcoma e o retículo-sarcoma, e, entre os segundos a doença de Hodgkin e a micose fungóide.

Não seguiremos, nem faremos qualquer classificação. Organizá-las, nesse grupo, é tarefa difícil e ingrata. As que apresentamos têm falhas, apesar de terem sido feitas por pessoas das mais autorizadas no assunto.

Trataremos, aqui, do seguinte grupo: doença de Brill-Symmers, leucemias, doença de Hodgkin e das neoplasias malignas dos órgãos linfopoéticos.

Grupo de doenças de curso clínico sombrio, progressivo, com componentes histológicos variáveis, tem, no entanto, caracteres microscópicos que permitem identificá-las e separá-las. Macroscopicamente são muito semelhantes, sendo difícil muitas vezes, diagnosticá-las especificamente.

ESTUDO MACROSCÓPICO

Analizaremos, nesta parte, as alterações que apresentam os órgãos no decurso das doenças em causa.

Gânglios linfáticos

De modo geral, os gânglios apresentam-se aumentados em quase todas as doenças do grupo. Acreditamos não ser possível fazer diagnóstico diferencial entre elas, baseados como admitem

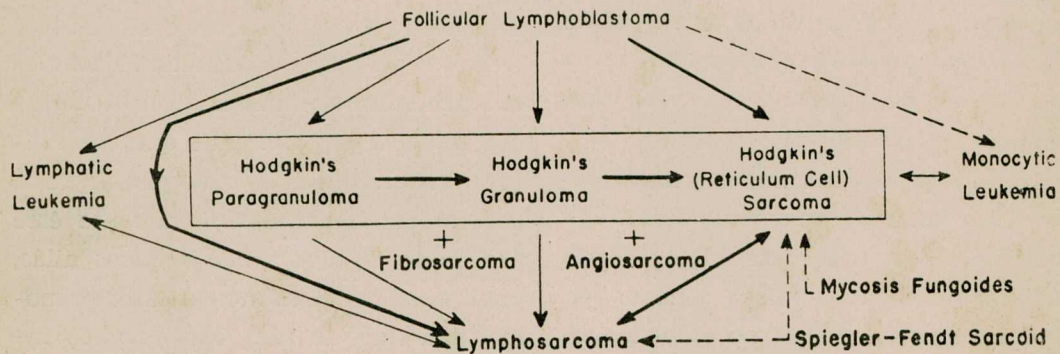


Fig. 3 — Quadro de Custer.

alguns clínicos, na sensação que têm aos palpá-los. Quase todos os grupos ganglionares são comprometidos, no entanto, os que se observam, principalmente, em grande parte dos casos, são os das cadeias superficiais: os cervicais e os axilares. O aumento não é apresentado apenas, por uma das unidades, em geral, é êle de tôda a cadeia, se bem muitas vezes, predomine ou seja mais acentuado em uma ou outra. Os gânglios são livres entre si, de consistência mais ou menos elástica, no entanto, com o progredir da doença, não é raro haver peri-adenite. Infecções, com consequente supuração e aparecimento de trajetos fistulosos, são condições raras. Há, às vezes, devido a compressão que exercem sob a pele, necrose e ulcerações. Alterações importantes e que dão acentuado polimorfismo clínico, são aquelas resultantes da compressão de elementos vasculares, nervosos e estruturas orgânicas outras, como por exemplo, os ureteres e a árvore brônquica. Assim, quando há aumento, que muitas vezes é inicial, dos gânglios mediastinais, surge a síndrome mediastinal. O aparecimento de circulação colateral, disfagia, atelectasias, frequentemente extensas, às vezes, totais, ao lado de perturbações nervosas, são decorrentes da ação mecânica das massas ganglionares. Na cavidade abdominal essas massas, que não são raras, podem até alcançar, dimensões acentuadas. Grandes tumores retro-peritoniais, são vistos, comprimindo a aorta (fig. 4) e outras estruturas. Muitas vezes deslocam as vísceras, modificando-lhes, parcialmente, as relações. Fizemos autópsia onde foi verificada, além de grupos ganglionares mesentéricos, aliás de frequente observação, enorme massa, com

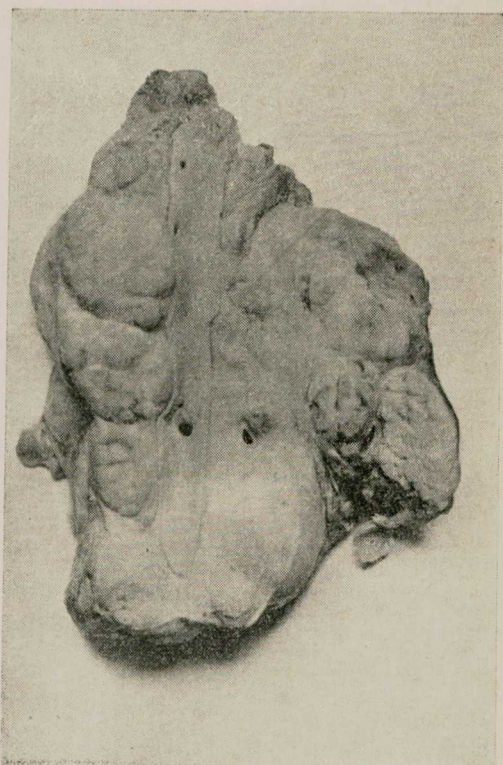


Fig. 4 — Reticulo-sarcoma retro-peritoniais. Massas ganglionares volumosas, homogêneas, envolvendo a aorta, da qual é visto um segmento.

cêrca de 20 centímetros de diâmetro que deslocava para frente o estômago, o duodeno, levantava o cólon ascendente e o transverso e aderia tão intimamente ao fígado, que, clinicamente, foi feito o diagnóstico de hepatoma maligno. Já vimos compressão dos uréteres, com uro-nefrose, consequente unicamente à compressão daquelas estruturas por massas ganglionares. São citadas e observadas compressões nervosas e vasculares, por exemplo dos membros inferiores, com edemas e síndromes dolorosas. Icterícia, do tipo obstrutivo, compressões intestinais, com oclusão, são observadas, a cada passo.

Quando se examinam os gânglios, verifica-se, ao corte, que a sua coloração

está modificada. Em geral é homogênea, esbranquiçada, como no linfo-sarcoma, pode, no entanto, na doença de Hodgkin, apresentar áreas amareladas, de consistência mole, às vezes até em liquefação e que são causadas pela necrose. Outras vezes são avermelhados, suculentos, nas leucemias. A coloração varia ainda, quando, por exemplo, observamos gânglios peri-brônquicos, que se mostram, consideravelmente antracosados. As alterações de fibrose, encontradas na doença de Hodgkin, dão-lhes, não só coloração variável, como principalmente consistência mais firme. Hemorragias, que podem aparecer, evidentemente contribuirão nas variações de cor da superfície do corte. Infecções, como já dissemos, são raras. O que se verifica, é a necrose, às vezes liquefação, originando excavações, sem paredes próprias, e de formas variáveis.

Baço

Esse órgão, o maior do sistema linfopoiético, é sede de alterações muito acentuadas e que podem oferecer dados macroscópicos típicos, para essa ou aquela doença do grupo.

Muitas vezes está aumentado de volume, aliás, em todas as variedades por nós estudadas pode estar presente a esplenomegalia. Nas leucemias é quase sempre acentuada. No tipo linfóide é menor que no mielóide, onde, há casos citados com 10 kgs. de peso, e outros, em que o órgão alcança até o hipogástrio (fig. 5). Nas outras doenças que estudamos, o aumento não é tão acentuado, porém é efetivo, até mesmo na doença de Brill-Symmers. A distensão da cápsula do órgão e as compressões que esse exerce, explicam a sensação de



Fig. 5 — Esplenomegalia. Ao lado do aumento do órgão é verificado aspecto homogêneo da superfície de corte. Leucemia mieloide.

desconforto, de peso, apresentada pelos doentes. É claro que a cápsula do baço sofre alterações, apresentando-se, aqui, mais delgada, ali, espessa, fibrosada. Superfície irregular, com depressões e elevações, causadas pelos infartos, são frequentes nas leucemias, principalmente na mielóide e que se verificam, através a cápsula com coloração amarela ou amarelo-esbranquiçada. Ao corte, o parênquima revela modificações interessantes. Dêle não escorre grande quantidade de sangue, como por exemplo, nas infecções agudas, isso porque o seu aumento é causado, principalmente, pela proliferação celular. Tem

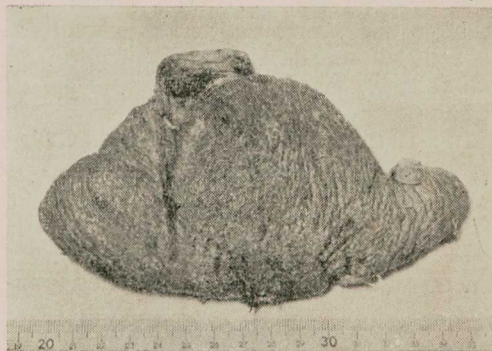


Fig. 6 — Reticulo-sarcoma. Tumor do baço, que determinava alteração morfológica do órgão.

coloração cinza-amarelada, na leucemia linfóide, permitindo observar-se os folículos salientes em alguns casos. Vermelho escuro, com várias áreas de infarto, na leucemia mielóide. Outras vezes apresenta aspecto bizarro, mostrando-se vermelho, com áreas esbranquiçadas, lardáceas, o que caracteriza o baço porfiroide, o baço mortadela, da doença de Hodgkin. No linfo-sarcoma é de consistência firme, como, aliás, em quase tôdas as doenças do grupo, e mostra-se ao corte, vermelho escuro, permitindo também ser verificada, com incidência variável da luz, as saliências nodulares feitas pelos folículos volumosos. Aspecto interessante e algo diferente dos já descritos, é o que apresenta, quando é séde de neoplasia primitiva. O linfangioma cístico determina o aumento do órgão, irregularidades, bosseluras, na sua superfície. Cortado mostra cavidades numerosas, de dimensões variáveis, às vezes separadas apenas por septos delgados, cheios de líquido leitoso. Os retículo-sarcomas e os endoteliomas, que nêle se originam, muitas vezes, formam vários nódulos ou tumores, de consistência variável, de coloração branca, frequentemente, com áreas de necrose ou de hemorragia. (Figs. 6 e 7).

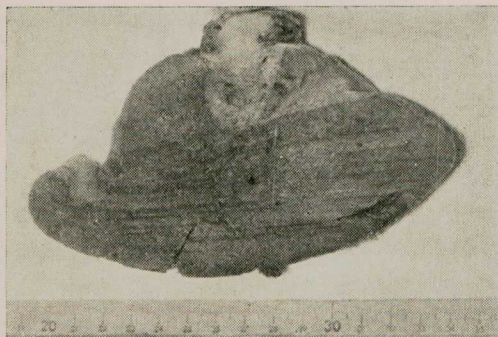


Fig. 7 — Corte do baço da figura 6. Formação esbranquiçada, que se localizava no parênquima.

Nódulos linfóides e amídalas

As amídalas participam, muitas vezes, dessas doenças, mostrando-se volumosas, com superfície irregular, diminuindo, dêsse modo o istmo da garganta. Os nódulos linfóides, do anel linfático de Waldeyer, estão volumosos, nítidos, salientando-se também no rino-faringe e podem, até dificultar a passagem da corrente aérea, obstruindo, total ou parcialmente, os orifícios posteriores das cavidades nasais. Já observamos linfosarcomas, aparentemente primitivos do faringe, mostrando-se como tumores volumosos, de consistência mole, de superfície lisa, obstruir parcialmente o istmo da garganta. Na leucemia linfóide verificamos, também algumas vezes aumento das amídalas (fig. 8). Na leu-

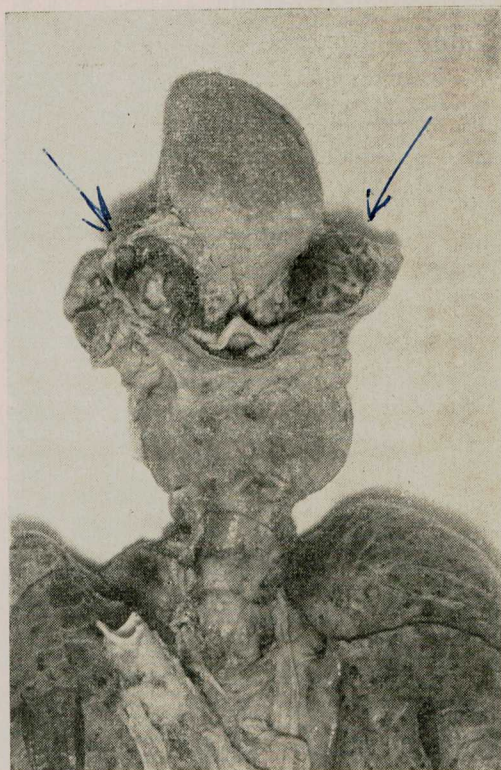


Fig. 8 — Leucemia linfóide. Aumento muito nítido das amídalas.

cemias aguda as amídalas apresentam-se hipertrofiadas, volumosas, frequentemente infectadas e ulceradas. Esses processos associados a outros do tecido que constitue o anel de Waldeyer são frequentíssimos nêsse tipo de leucemia.

TIMO

O seu aumento, referido por vários autores, na leucemia linfóide foi, também, por nós verificado. O órgão mostra-se aumentado de volume (fig. 9), com a superfície irregular, de coloração esbranquiçada, aqui e ali, com áreas hemorrágicas. Ao corte é branco, homogêneo. Só verificamos uma vez, e microscopicamente, um reticulo-sarcoma do órgão. Outro caso, por nós autopsiado, e que era, à luz da microscopia, reticulo-sarcoma, originou-se provavelmente no timo. O mediastino anterior e superior estava ocupado por volumoso tumor, de consistência pouco firme, branco, de contornos irregulares, recobrindo o pedículo do coração. Nos pulmões encontravam-se vários tumores

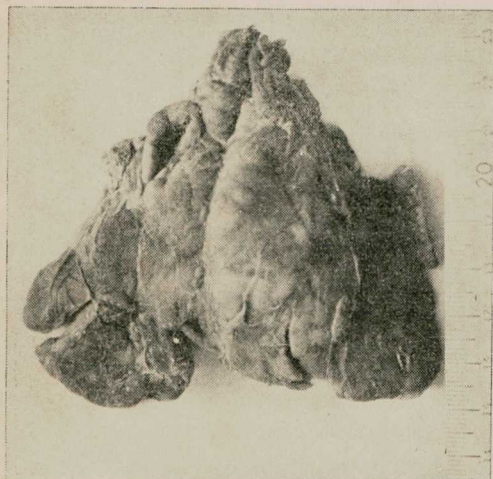


Fig 9 — Fotografia de timo, aumentado de volume, em caso de leucemia linfóide.

esferóides, alguns com 5 cms. de diâmetro, esbranquiçados, homogêneos, com áreas hemorrágicas. Não havia outras localizações viscerais, nem cadeias ganglionares aumentadas de volume. O diagnóstico, foi, por êsses motivos, de reticulo-sarcoma, provavelmente primitivo do timo. (Fig. 10).

Fígado

Apresenta-se volumoso, ultrapassando vários centímetros o rebordo costal, em muitas doenças do grupo. Nas leucemias é de consistências firme, de bordos nítidos, mostrando a cápsula distendida. Ao corte, permite observar modificação do desenho dos lóbulos, que se apresenta irregular. Si se utilizar a lupa, para o exame, é possível verificar a presença de formações cordonais, de coloração esbranquiçada, organizando disposição em fino retículo. Outras vezes são vistas formações nodulares espalhadas pelo parênquima de côr variável. Os reticulo-sarcomas e os linfo-sarcomas, manifestam-se, no órgão, através nódulos ou tumores metastáticos, de coloração esbranquiçada, amarelados ou avermelhados, como consequência de necrose ou de hemorragia respectivamente. Na doença de Hodgkin pode também se comprometer, com o aparecimento de nódulos ou de tumores. O parênquima do órgão que fica entre essas formações varia quanto a sua coloração, na dependência de circunstâncias outras que podem acompanhar tais doenças e que delas são ou não consequências diretas. Assim a icterícia pode determinar mudança de coloração do

órgão, como, também, a hiperemia passiva ou a infiltração gordurosa.

Medula óssea

Como já explicámos, apesar de apresentar, segundo vários autores, nódulos linfóides, na sua constituição, não é órgão linfopoético, entretanto, é aqui citado pela participação que mostra nas doenças daquele grupo. Nos linfo e nos retículo-sarcomas, nas doenças de Brill-Symmers e de Hodgkin, não apresenta quase alterações macroscópicas evidentes. E' certo que a doença de Hodgkin pode se revelar, por localização óssea, que dominará o quadro clínico, porém é esse fato de ocorrência mais rara. Nas leucemias é que aparecem as suas principais alterações. As vezes é tão acentuada e sua atividade que há, nos ossos longos, alargamento do canal medular. Sua coloração é modificada, torna-se cinzenta na leucemia linfóide e cinza-avermelhada na mielóide. Algumas vezes é de consistência pouco firme, pastosa, de coloração amarelada, o que lhe justifica a designação de medula pióide. E' claro que aquêles locais, onde é ativa habitualmente, são os que apresentam maiores alterações, no entanto, a sua atividade é, praticamente, total.

Tubo digestivo

Por apresentar, na sua constituição, tecido linfóide, formando estruturas com caracteres bem definidos, como, por exemplo, as placas de Peyer, participa dos quadros macroscópicos dessas doenças. O estômago pode apresentar, principalmente, nos linfo-sarcomas, formações nodulares, recobertas por mucosa

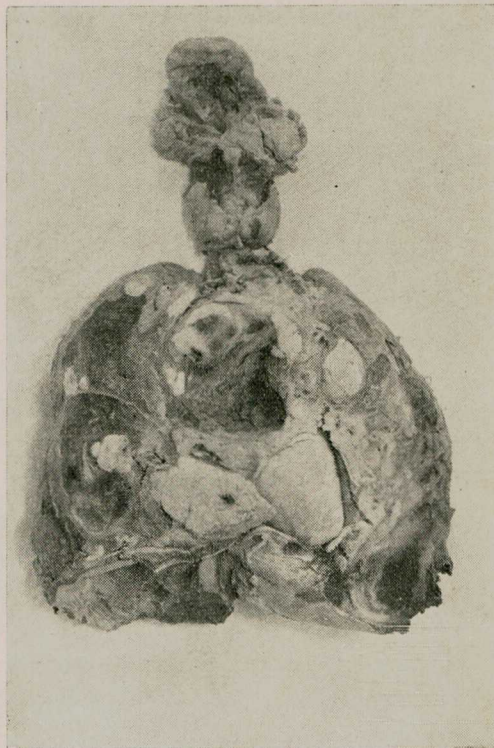


Fig. 10 — Retículo-sarcoma, provavelmente originado no timo. A massa neoplásica localizava-se no mediastino superior e recobria, parcialmente, o coração. Metástases em ambos os pulmões.

íntegra ou ulcerada, mais raramente. Outras vezes são verdadeiros tumores, com localização frequente no piloro (fig. 11). O que decorre do aparecimento de tais lesões é fácil de ser compreendido. São citados, na literatura, e nós já observámos, também, formas isoladas de tais neoplasias, localizadas no estômago. É certo que muitos autores, como Askanazy, não consideram, algumas vezes, tais localizações, como verdadeiros linfo-sarcomas, a verdade, no entanto, é que dêesses são êles muito próximos, quer pelo aspecto macroscópico, quer pelo microscópico. Casos de doença de Hodgkin com localização gástrica, são encontradiços na litera-

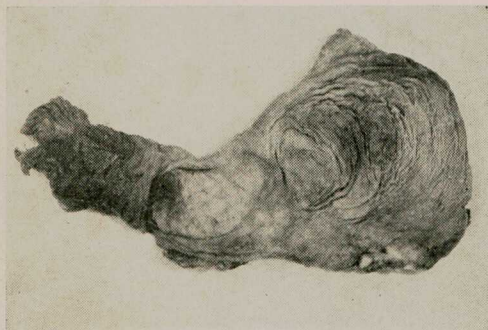


Fig. 11 — Linfo-sarcoma. Volumoso tumor do piloro. Verificam-se, em alguns pontos, nódulos, recobertos por mucosa conservada.

tura. Nas leucemias pode apresentar, apenas, áreas hemorrágicas, que muitas vezes são de seu revestimento seroso. Em outras ocasiões, a cavidade gástrica é ocupada por volumosos coágulos recentes, decorrentes das hemorragias intensas, de localizações altas.

Intestinos

As publicações médicas, a respeito, são abundantes e algumas com numerosos casos, muitos como formas isoladas, primitivas. Já vimos alguns casos. Um deles, que determinou a ressecção cirúrgica de grande segmento intestinal, mostrava volumoso tumor ileo-cecal, de consistência firme, ao corte esbranquiçado com pontilhado hemorrágico. Aberto o segmento, verificámos aumento das estruturas linfóides do íleo e do colo, aqui e ali, dando origem a pequenos tumores. De modo geral, não se apresentavam ulceradas. Outro caso, mais recente, aquêlê já citado, com volumoso tumor que era aderente ao fígado, mostrava outro, do cóco, que levantava o apêndice e, ainda outros da porção terminal do íleo, com o diâmetro médio de 3 cms. (Fig. 12). No ponto de

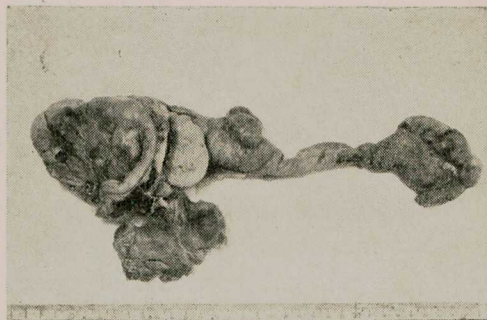


Fig. 12 — Linfo-sarcoma. Tumores da porção terminal do íleo. Há massa neoplásica que levantava o cóco, aberta para mostrar o seu aspecto interno.

aderência, entre a massa, que se originou do retro-peritônio e o colo transverso, existia outro tumor, maior, com 8 cms. x 3 cms., de bordos arredondados, nítidos, com porção central necrosada. (Fig. 13).

Numerosos autores consideram as formas gastro-intestinais dos linfo-sarcomas como especiais, "sui-generis".

Nas leucemias os nódulos linfóides podem se apresentar aumentados. Isso se verifica particularmente na leucemia linfoide. Mais frequentemente mostram sufusões hemorrágicas da serosa, ou, no seu interior, a presença de coágulos sanguíneos recentes, resultantes de hemorragias.

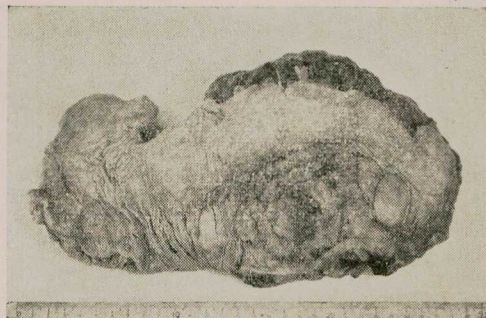


Fig. 13 — Linfo-sarcoma. Tumor ulcerado do colo transverso.

Rins

Vimos o comprometimento maior do seu parênquima nas leucemias. Uronefroze, com conseqüente atrofia do tecido nobre do órgão, é verificada, como já dissemos, por compressão dos uréteres, por massas ganglionares. Nas leucemias varia a extensão do seu comprometimento. As vezes é tão extensa e intensa, como em caso de leucemia linfóide que autopsiamos, que o órgão se torna esbranquiçado e deixa ver, na sua superfície e na obtida pelo corte, pontilhado hemorrágico (fig. 14). Nêsse caso, encontrou-se volumoso coágulo recente no bacinete, o que evidenciava hemorragias renais, que tinham, aliás, tradução clínica, pela abundante hematúria, que o doente apresentava.

Pulmões

Apresentam tumores metastáticos nos casos de linfo e retículo-sarcomas, que tornam irregular a sua conformação, quando localizados na periferia da víscera ou quando, situados inicialmente na intimidade do parênquima, fazem saliência, pelas volumosas dimensões que apresentam. São tumores de consistência variável, homogêneos, esbranquiçados, com pontilhado hemorrágico, com áreas de necrose, amareladas ou em liquefação. A doença de Hodgkin apresenta formas pleuro-pulmonares, às vezes bastante extensas. Não tivemos ocasião de autopsiar casos assim, só os observamos e os estudamos através radiografias. Autores vários, entretanto, fizeram estudos minuciosos e numerosos de tais localizações. Não são raras. Nas leucemias vimos os pulmões apresenta-

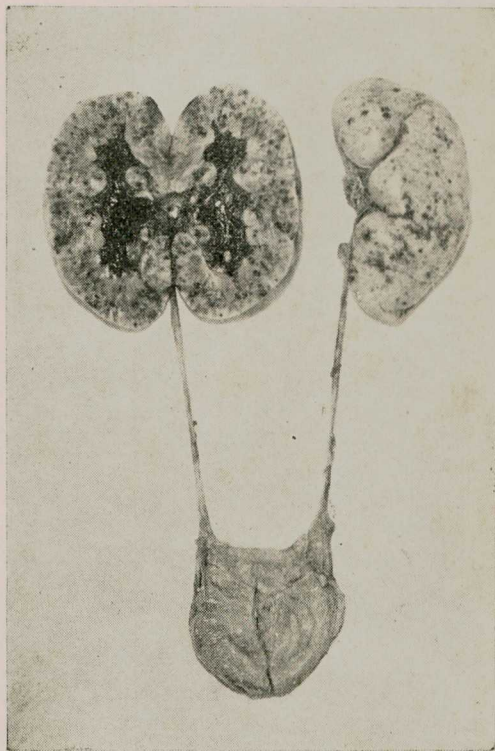


Fig. 14 — Leucemia linfóide. Comprometimento acentuado dos rins. O esquerdo mostra, na sua superfície, áreas hemorrágicas. O direito, aberto, permite observar as numerosas hemorragias da cortical, da medular e volumoso coágulo que ocupa os cálices e o bacinete.

rem áreas hemorrágicas e outras de consistência firme, cinzento-escuras, resultantes de infiltração feita pelas células de origem sanguínea (fig. 15). A hemosiderose da víscera, se bem não muito intensa, foi por nós observada, em caso de leucemia mielóide. Os derramos pleurais são comuns e decorrem de localizações na serosa, complicadas, frequentemente pelas adenopatias, com alterações evidentes da circulação da linfa. Tivemos oportunidade de puncionar, várias vezes, doente que apresentava linfo-sarcoma, inicialmente do mediastino e que depois se generalizou.



Fig. 15 — Numerosas áreas hemorrágicas da superfície dos pulmões. Leucemia linfóide.

Pele

Na doença de Brill-Symmers podemos encontrar formações nodulares, de consistência pouco firme, branco-acinzentadas ao corte. Observamos, assim, em caso localizado no couro cabeludo. Nódulos ou lesões maiores, com aspecto de tumor, verificam-se na pele, em casos de linfo-sarcomas e de leucemia linfóide. São essas últimas denominadas, pelos dermatologistas, de leucemides. Citamos, ainda, o pontilhado hemorrágico das leucemias. Nódulos, pápulas, lesões semelhantes às eczematides, pústulas, etc., são manifestações não raras da doença de Hodgkin. Algumas vezes

são as que, inicialmente, representam essa doença. Já vimos casos em que o paciente, ao lado de prurido intenso, apresentava áreas de eritrodermia. Tratava-se de doença de Hodgkin, que depois se generalizou. E' claro que tais lesões, com facilidade poderão se ulcerar e infecções secundárias surgirão, contribuindo para o polimorfismo verificado em tal localização. Não falaremos aqui das alterações observadas na micose fungóide, que não estudaremos, nem nos nódulos, produzidos pelos chamados linfocitomas cutâneos, aliás, por nós já verificados. Pode a pele ser, também, comprometida secundariamente, por tumores que se situam profundamente.

Ossos

Localizações ósseas da doença de Hodgkin são encontradas na literatura. Não apresentam alterações particulares. São destruições ósseas, de quando em quando, extensas e complicadas com fraturas. Nas leucemias verifica-se alargamento dos canais medulares, e citam alguns autores processo de osteoesclerose, nas formas crônicas. Como manifestações metastáticas acham-se lesões ósseas, nos linfo e reticulo-sarcomas. figura 16, mostra lesões de corpo vertebral, secundárias a reticulo-sarcoma retro-peritoneal.

Associada às leucemias descreve-se formação que se localiza nos ossos longos e nos do crânio e que apresenta coloração verde, o que lhe valeu o nome de cloroma (câncer verde de Aran). Constitue lesão rara e que aparece, com maior frequência, em indivíduos jovens.

Coração

Não observamos nas autópsias que realizamos, pouco numerosas, aliás, localizações cardíacas dessas doenças. Alguns livros de anatomia-patológica, mostram gravuras do coração com nódulos esbranquiçados, no decurso das leucemias. O que verificamos nas leucemias foram lesões hemorrágicas do pericárdio e outras independentes ou ligadas às condições gerais.

Sistema nervoso

Macroscopicamente não verificamos lesões nervosas. Têm sido encontrados em leucemias, nódulos cerebrais, com hemorragias, lesões medulares na doença de Hodgkin, resultantes de suas localizações ósseas, ao lado das compressões de nervos feitas por massas ganglionares.

Outras localizações

Santos Silva em seu trabalho refere-se à caso primitivo na tireóide. Há nessa glândula condição ainda mal conhecida e que poderá ter relação com as doenças que estudamos: — o estruma ou bócio de Hashimoto. Foge, no entanto, do padrão geral por ser lesão solitária, que se cura cirurgicamente. Será forma localizada de hiperplasia linfóide?

Verificamos um caso, em que fizemos o diagnóstico de reticulo-endoteliose, provavelmente Hodgkin, na língua. Tratava-se de formação nódular, no terço médio do órgão. E' caso que necessita, entretanto, de maior tempo de observação.



Fig. 16 — Metástases ósseas de retículo-sarcoma de gânglio linfático.

Há formações retro-bulbares, chamadas de linfomas orbitários, dos quais vimos raros casos. Constituem problema aberto. Dêles não cuidaremos aqui.

Fizemos estudo macroscópico das localizações viscerais das doenças hiperplásicas e neoplásicas dos órgãos linfóides. Aqui não incluímos, pelo espírito de nosso trabalho, outras doenças, como por exemplo o sarcóide de Boeck, a doença de Letterer e Siwe, e certas formas de esplenomegalias. Limitamos, conforme já explicámos, o nosso estudo a grupo determinado, com grandes relações anátomo-clínicas e histológicas, de natureza neoplásica ou que evoluem como verdadeiros blastomas.

ESTUDO MICROSCÓPICO

Doença de Brill-Symmers (linfoma macro-folicular).

Essa doença foi descrita inicialmente por Baer, Brill e Rosenthal que a descreveram como processo que era representado por adenopatias e esplenomegalia. Coube a Symmers estudar vários casos e fazer publicações a seu respeito. Trata-se de doença que se manifesta por adenopatias generalizadas, acompanhadas de quando em quando, por esplenomegalia ou de outras localizações. Pode curar, estacionar durante anos, transformar-se em leucemia ou em neoplasia maligna.

Histologicamente observam-se nos gânglios aumento volumétrico dos folículos e também, aumento numérico. Há critérios dimensionais em relação aos folículos, o que facilita o diagnóstico, no

entretanto, acreditamos, apesar de termos tido poucas oportunidades de estudar essa doença, que esse critério falha frequentemente. Em geral a estrutura dos gânglios é conservada, havendo apenas, apagamento dos seios dos órgãos. Em crianças, principalmente, achamos, muitas vezes, dificuldades em se estabelecer diagnóstico baseado somente no aspecto microscópico. Devemos considerar, nesses casos, as informações clínicas e termos auxílio maior, se houver, também, esplenomegalia. No baço o que se encontra é, praticamente, o mesmo aspecto: folículos numerosos e volumosos. Outras localizações, como por exemplo, a que já nos referimos na pele, facilitam o diagnóstico histológico, isso porque aí se constituem formações foliculares, com centros germinativos nítidos (fig. 17).

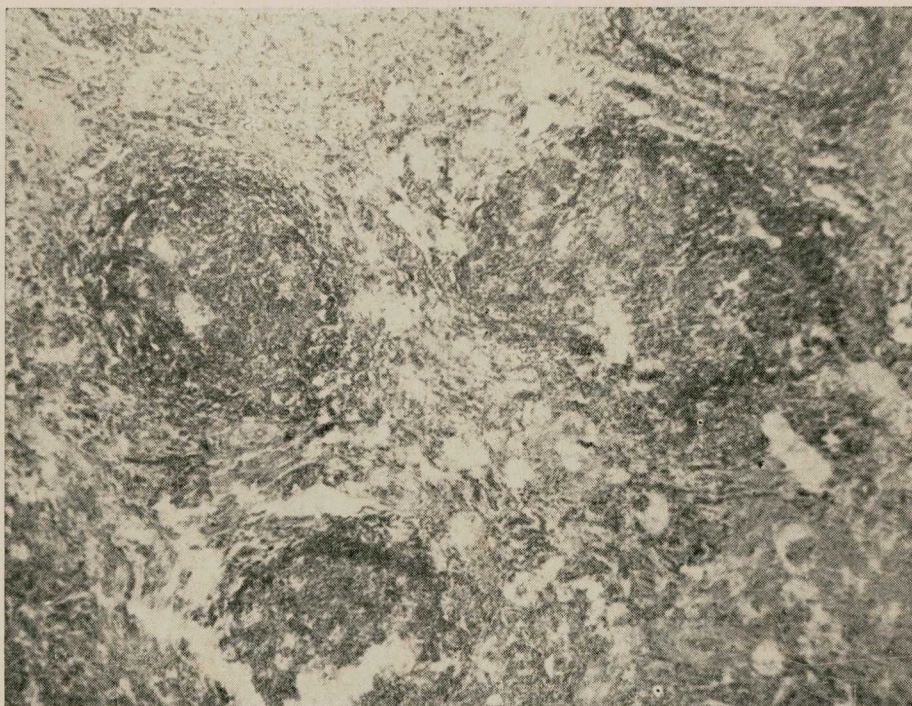


Fig. 17 — Doença de Brill-Symmers. Microfotografia de lesão cutânea. Verificam-se vários folículos linfóides. Oc. 5. Obj. 10.

Quando se transforma em quadro leucêmico, do tipo linfóide, passa a apresentar os caracteres dessa afecção. A sua passagem observada e estudada minuciosamente por Symmers, para neoplasia maligna, reconstitue quadro de retículo-sarcoma, que aquêle autor acha que tem característicos próprios. Falta-nos observações para julgar o fato. Pelas fotografias vistas em vários trabalhos, pensamos que talvez o blastoma tenha os caracteres gerais, sem grandes particularidades, dos retículo-sarcomas.

Leucemias

Osler define tais condições como estados mórbidos caracterizados por aumento constante dos elementos brancos do sangue, associados à hiperplasia dos seus órgãos de formação.

As classificações das leucemias, também chamadas leucoses, ainda não che-

garam a acôrdo definitivo. Os hematologistas formam várias correntes, que se fundamentam nas teorias da formação das células sanguíneas e na interpretação dos tipos celulares que constituem grandes variedades de quadros hematológicos. Os patologistas compreendem de modo geral, tipos crônicos, linfóide ou mielóide e formas agudas. Esse critério é o seguido atualmente em clínica e até aplicado em terapêutica.

Leucemia linfóide

A característica histológica é a de hiperplasia acentuada de elementos da série linfóide.

Nos gânglios linfáticos o aspecto microscópico é monótono, realizado pela homogeneização da estrutura do órgão, com desaparecimento dos seios, dos folículos, que são substituídos por elementos linfóides (fig. 18). Células pequenas

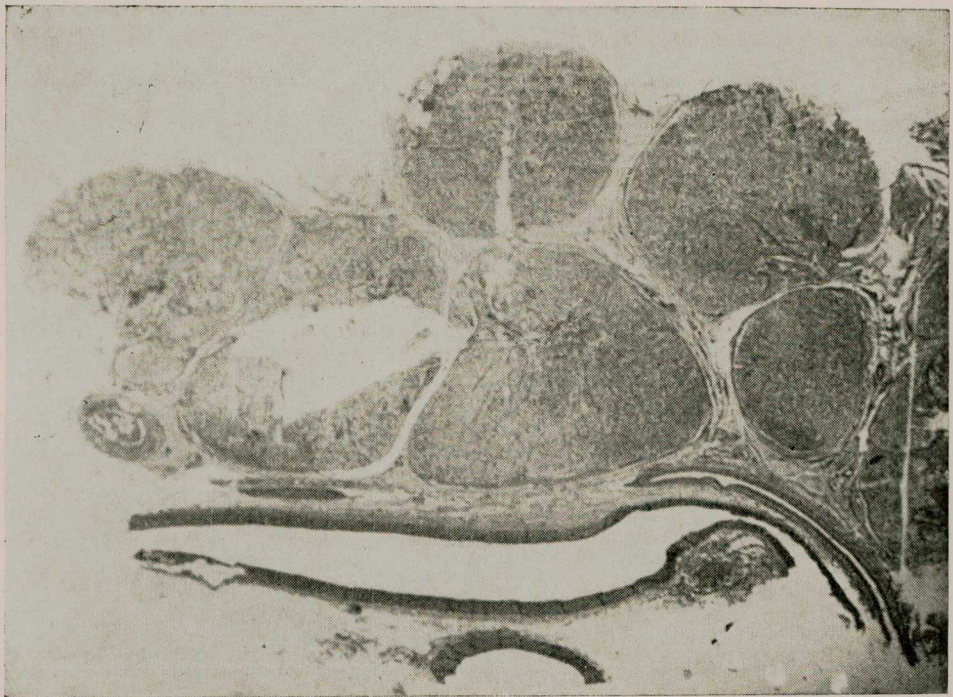


Fig. 18 — Grupo de adenopatias bem individualizadas, em caso de leucemia linfóide.

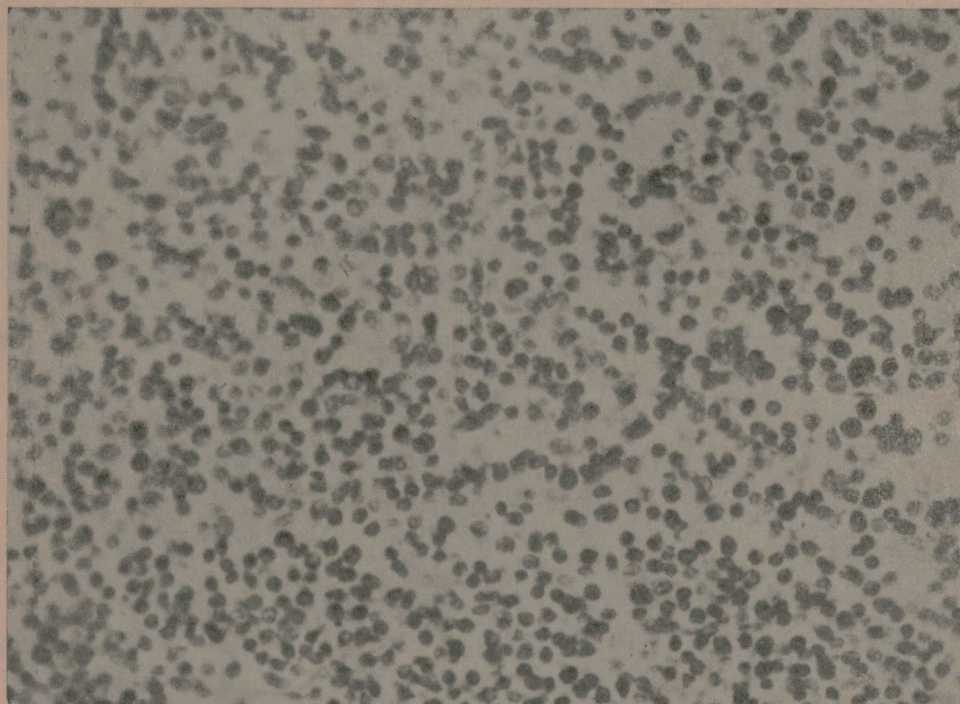


Fig. 19 — Microfotografia de gânglio com as alterações da leucemia linfóide. Homogeneização da estrutura do órgão por elementos da série linfóide. Oc. 5. Obj. 20.



Fig. 20 — Leucemia linfóide. Gânglio linfático. Verificam-se a integridade da cápsula e vasos sanguíneos ocupados por numerosos elementos com os caracteres dos linfócitos. Oc. 5. Obj. 10.

com citoplasma muito reduzido quase inaparente, muitas vezes, pela grande quantidade de células, mostram núcleos redondos, hipercromáticos, (fig. 19). As vezes aparecem elementos mais volumosos com núcleos maiores e cromatina mais dispersa, e que podem ou não apresentar nucléolo. Esse quadro confunde-se bastante com o do linfo-sarcoma. Há critério, muito geral, que nem sempre é definitivo, para separar a hiperplasia da neoplasia: a integridade da cápsula, na primeira. Duas outras condições, no entanto, existem ainda que, também, às vezes, falhem: o aparecimento de elementos linfóides no interior dos vasos sanguíneos nas leucemias (fig. 20) e, nos linfo-sarcomas, o

achado de células agigantadas e de cariocinoneses atípicas. Achamos, como a maioria dos patologistas, que o exame histo-patológico de casos suspeitos de pertencer a esse grupo, deve ser realizado com o auxílio de dados clínicos e hematológicos.

No baço há em geral dois tipos principais da leucemia linfóide. O primeiro é representado pela homogeneização histológica da estrutura do órgão, tal como no gânglio. No segundo, os folículos são nítidos e conservados, a infiltração dos elementos linfóides é maior, mais acentuada, na polpa vermelha (fig. 21). Os vasos sanguíneos mostram, no seu interior, grande quantidade de células e de infiltração na zona sub-endotelial dos

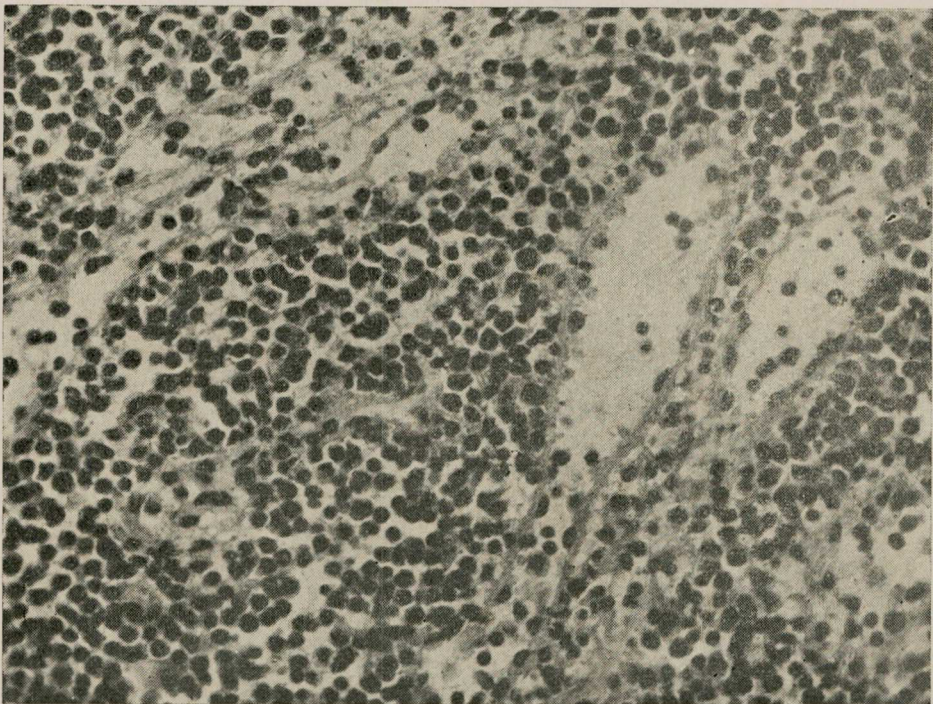


Fig. 21 — Leucemia linfóide. Baço. Polpa vermelha ocupada por numerosos elementos da série linfóide. Oc. 10. Obj. 20.

elementos venosos e naquêles que existem nas trabéculas (fig. 22).

Nos nódulos linfóides, amídalas e timo o aspecto é de homogeneização das estruturas histológicas, realizado por elementos linfóides.

No fígado, vemos acúmulos linfóides, ora nos espaços porta, o que para alguns autores é mais frequente nêsse tipo de leucemia do que na mielóide, ora infiltração, sob a forma de cordões de elementos entre as traves dos lóbulos hepáticos, que assim se mostram desarranjados (fig. 23). As vezes observamos, verdadeiros nódulos, constituídos pelos mesmos elementos. Os vasos apresentam-se, quase sempre, com elementos da mesma natureza.

Nos rins a infiltração é extensa, constituída pelas células já descritas, que

comprimem as formações parenquimatosas e, dêsse modo, prejudicam a execução das funções normais do órgão (fig. 24).

A medula óssea oferece modificações histológicas das mais interessantes, o que é explorado, aliás, pelos clínicos, ao usar largamente o mielograma. Estrutura formadora de elementos vermelhos e dos granulócitos, possuindo tôda a série das células que precedem, habitualmente, a formação das unidades maduras, tem a sua função inteiramente modificada, já que passa a fabricar os componentes da série linfóide. Linfócitos e linfoblastos predominam, de modo exuberante, sôbre as células habituais da medula, o que traz consequências graves para o organismo e explica a anemia, que os leucêmicos apresentam.



Fig. 22 -- Microfotografia de baço. Leucemia linfóide. Infiltração sub-endotelial. Oc. 5. Obj. 10.

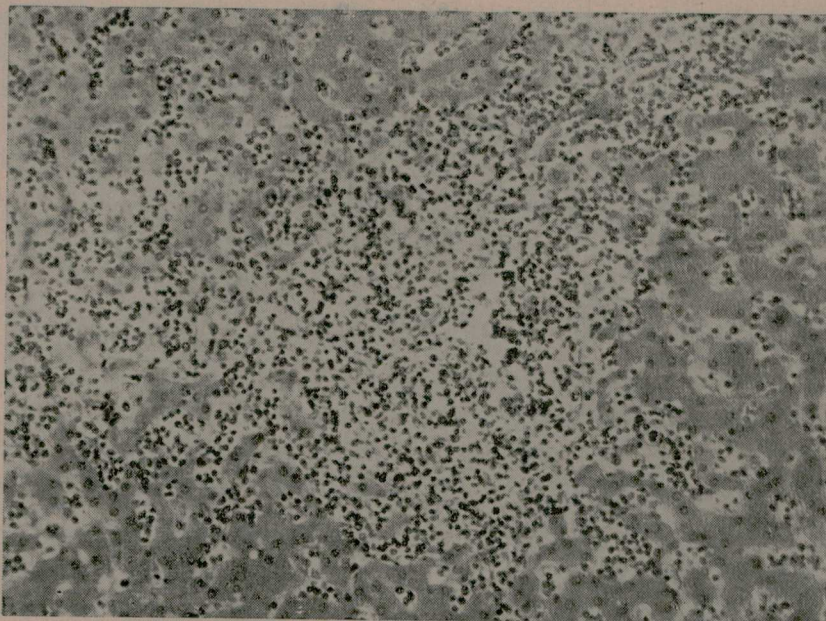


Fig. 23 — Fígado. Leucemia linfóide. Nódulo e infiltração das traves, feitas por linfócitos. Oc. 5. Obj. 20.

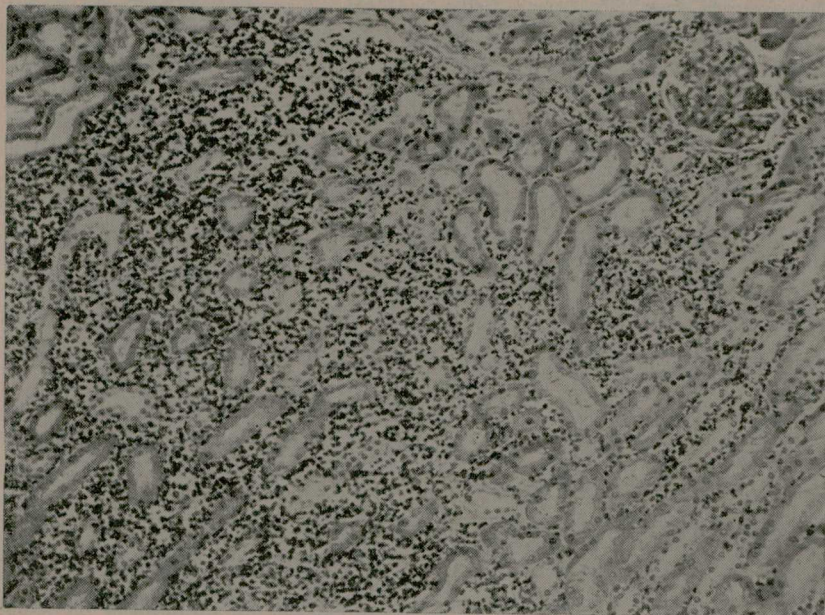


Fig. 24 — Rim. Leucemia linfóide. Oc. 5. Obj. 20.

Pulmões

Verificam-se áreas circunscritas, formadas pelos elementos linfóides, aqui e ali, com hemorragia. Os vasos, abundantíssimos nos órgãos, mostram-se abarrotados de elementos linfóide (fig. 25).

Tôdas as outras localizações viscerais, inclusive as cerebrais, e as cutâneas, possuem os mesmos caracteres histológicos. Aqui e ali, surgem outros fenômenos, fãcilmente diagnosticados pelo microscópio: hemorragias, ulcerações e infecções.

Complicações outras resultantes da compressão, como a uronefrose e a atelectasia, mostram os traços gerais, comuns a êsses processos.

Leucemia mielóide

Ao contrário do tipo linfóide, as infiltrações, os nódulos que apresenta, são

constituídos pela rica variedade dos elementos da série mielóide.

Os gânglios linfáticos, menos comprometidos do que na leucemia linfóide, apresentam áreas de dimensões variáveis, que podem ocupar quase todo o órgão, de metaplasia mielóide. Mieloblastos, células redondas, mais indiferenciadas, mielócitos e metamielócitos com suas granulações e células volumosas, do tipo gigantocitário, semelhantes aos megacariócitos são os que formam aquelas áreas. Há desaparecimento evidente, portanto, da estrutura dos gânglios, o que facilita, notavelmente o diagnóstico. (figs. 26 e 27)..

O baço, de dimensões avantajadas, conforme já foi assinalado, mostra o mesmo tipo de modificações. Os folículos desaparecem em grande número e os seios venosos e os vasos apresentam-se cheios de elementos da série granulocítica. Áreas de necrose, infartos, são frequentes e, alguns autores,

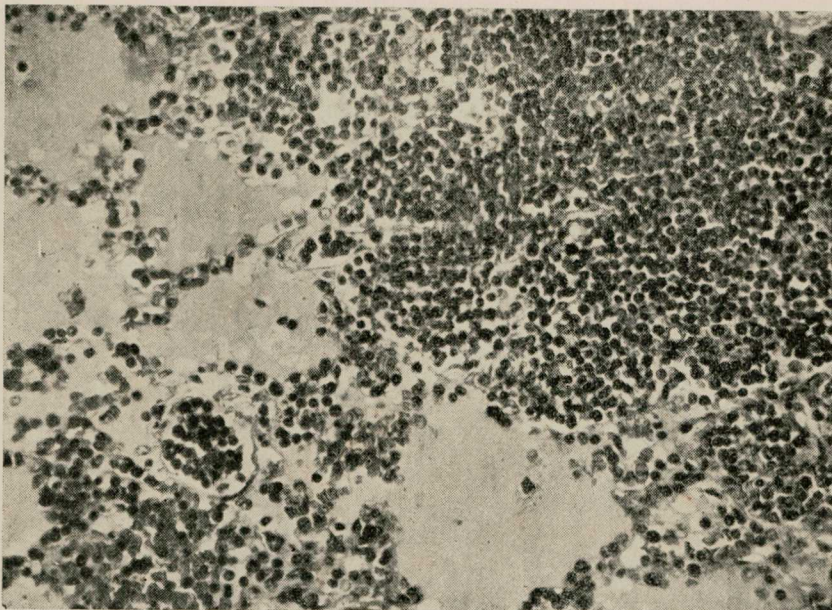


Fig. 25 — Pulmão. Leucemia linfóide. Infiltrados de elementos da série linfóide. Verificam-se também, vasos sanguíneos cheios dos mesmos elementos. Oc. 8. Obj. 20.

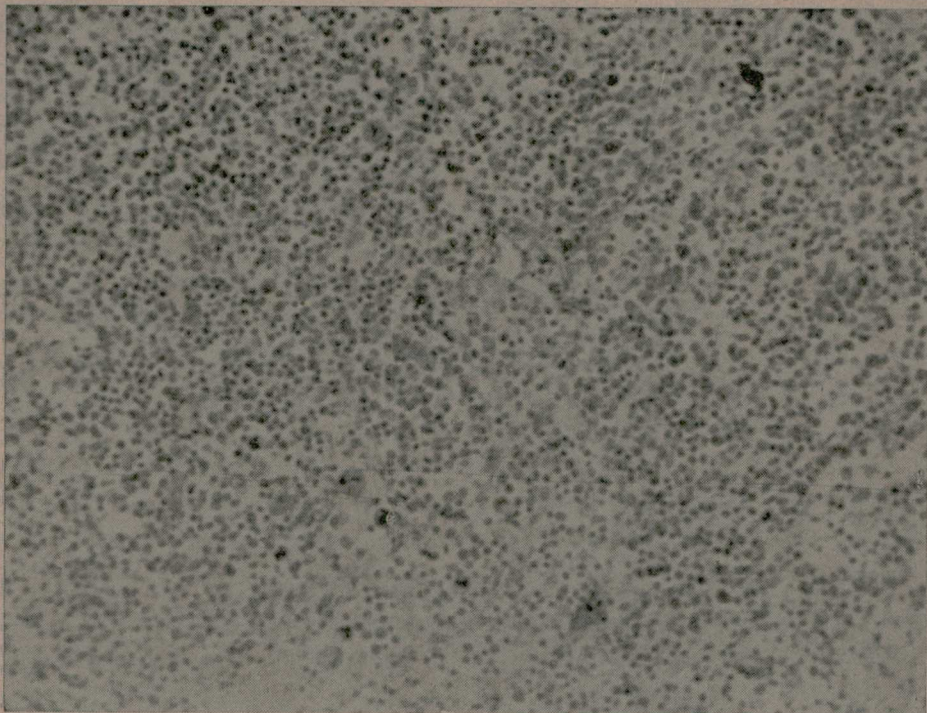


Fig. 26 — Gânglio linfático. Leucemia mielóide. Verdadeiro processo de metaplasia mielóide Oc. 5. Obj. 20.

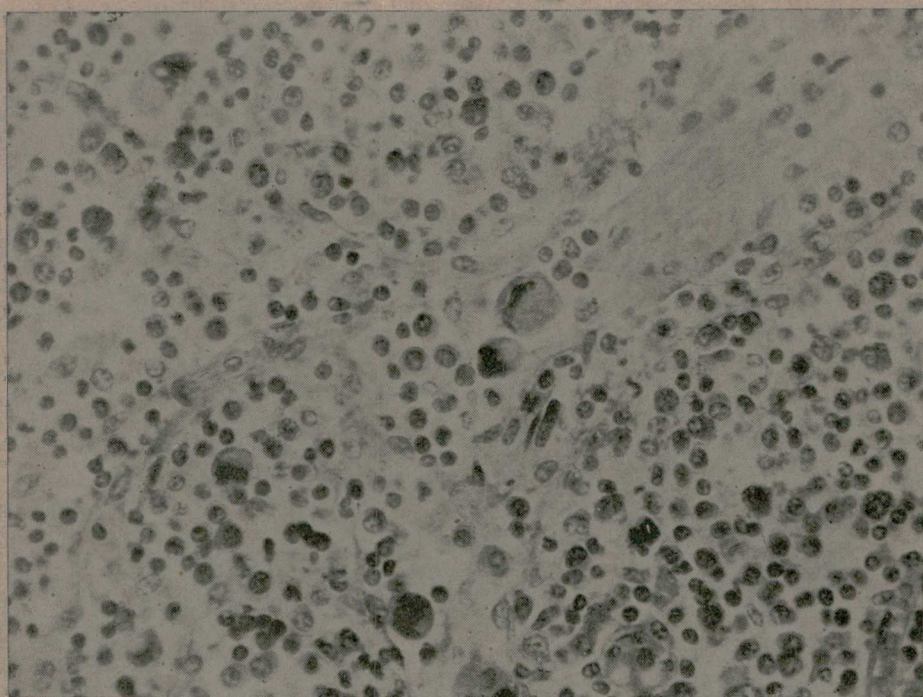


Fig. 27 — Leucemia mielóide. Gânglio linfático. Observam-se numerosos elementos, redondos, da série mielóide, entre os quais alguns, volumosos, que se aproximam, morfológicamente, dos megacariócitos. Oc. 10. Obj. 45.

relacionam o seu aparecimento ao tamponamento dos vasos pelos elementos celulares.

Na medula óssea a hiperplásia das células mielóides é bastante acentuada, os elementos imaturos frequentíssimos. A relação entre a produção da série granulocitária sobre a vermelha está aumentada decisivamente a favor da primeira. Esse, é dado, como veremos depois, utilizado no controle do tratamento e que tem, até, valor prognóstico.

Alterações com os mesmos caracteres histológicos, são observadas no fígado e nos rins (figs. 28 e 29).

Conforme já assinalámos, observámos caso com hemosiderose pulmonar nesse tipo de leucemia (fig. 30).

Outras lesões viscerais, observadas na leucemia linfóide, são raras nesse tipo.

O aspecto histológico, portanto, desse tipo de leucemia, facilita bastante o diagnóstico, principalmente quando considerados os órgãos linfóides.

Há alterações comuns nos dois tipos como a anemia e os fenômenos hemorrágicos. As traduções histológicas e as consequências decorrentes do seu aparecimento, são facilmente compreensíveis e não oferecem dificuldades à luz da microscopia.

Ambos os tipos de leucemias apresentam fase terminal, com caracteres agudos e subagudos, bem estabelecidos clinicamente.

Há o problema da leucemia aguda, como entidade inicial, que permanece de pé. No ponto de vista da histopatologia, as infiltrações são realizadas por células indiferenciadas. Esse aspecto será melhor estudado e discutido no

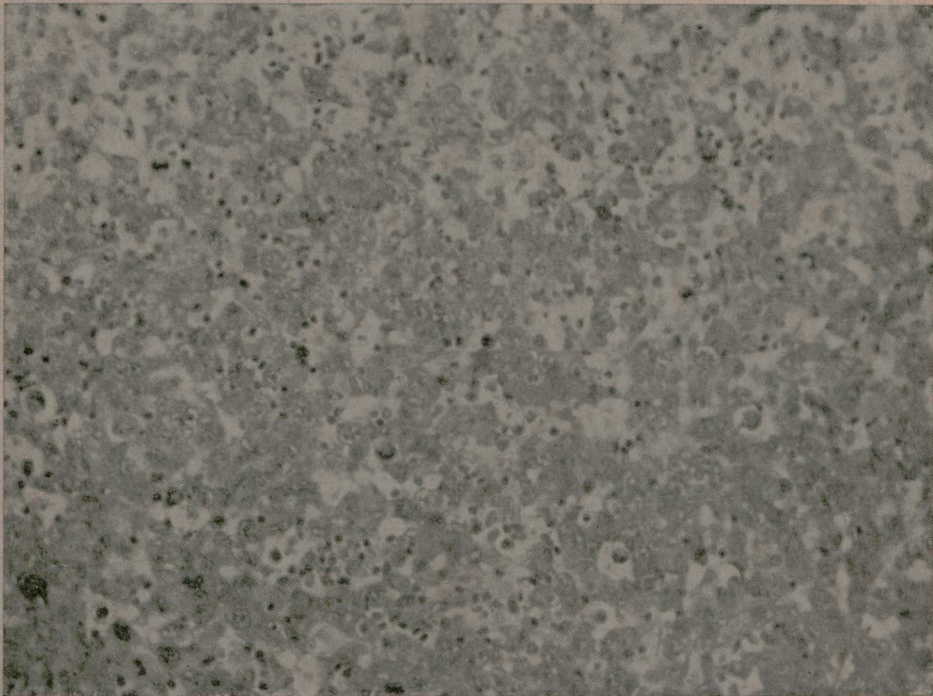


Fig. 28 — Fígado. Leucemia mielóide. Oc. 5. Obj. 20.

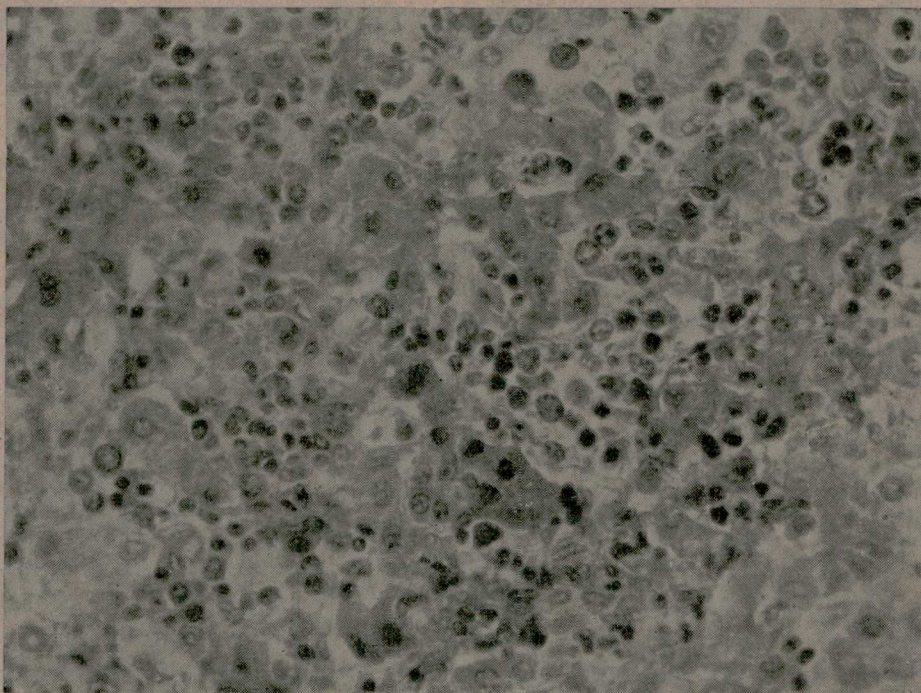


Fig. 29 — Fígado. Leucemia mielóide. Aumento maior, que permite observar a estrutura dos elementos celulares. Oc. 5. Obj. 45.

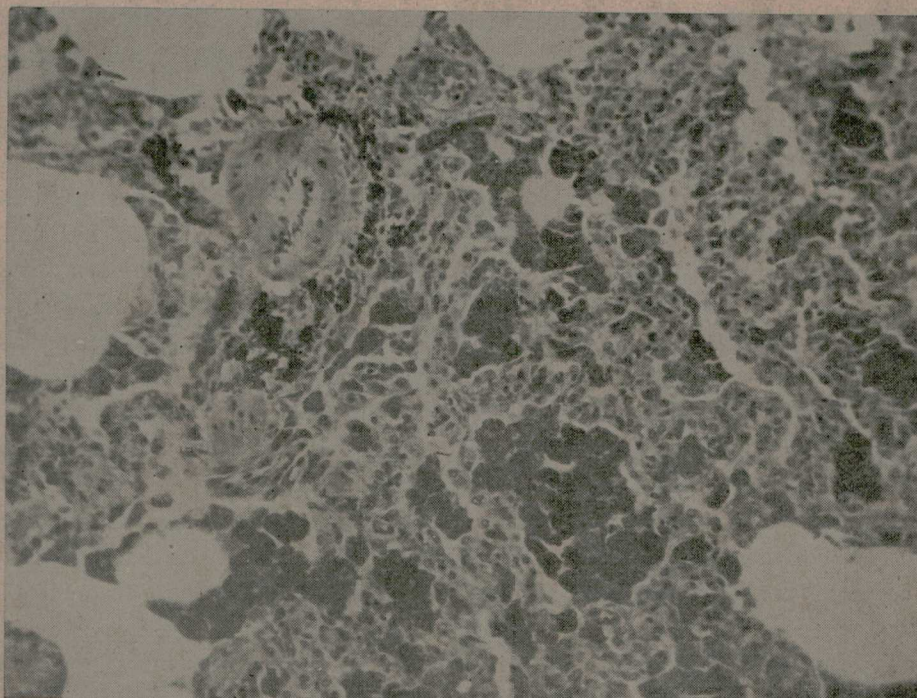


Fig. 30 — Pulmão. Leucemia mielóide. Hemosiderose. Oc. 5. Obj. 20.

capítulo de hematologia. O mesmo dar-se-á em relação a leucemia monocítica. A tendência natural, no ponto de vista clínico e terapêutico é abandonar na prática, a classificação hematológica dessas afecções e considerá-las em três grandes grupos: agudas, sub-agudas e crônicas.

Um dos problemas mais discutidos e verdadeiramente ainda não resolvido é se as localizações viscerais das leucemias são do tipo metastático ou se representam retôrno à atividade embrionária que possuíam alguns órgãos como, por exemplo, o fígado e o baço. Acreditam alguns autores, haver estímulos (as próprias células?), que serão realizados por via sanguínea, em locais onde existem elementos mesenquimatosos, indiferenciados, pluripotentes, que passarão a funcionar nêsse ou naquêle sentido. O aparecimento de lesões cardíacas e cerebrais é invocado, por muitos, para justificar o conceito de verdadeiras metástases. Podemos defender ou atacar um ou outro ponto de vista. E' problema em equação e que ainda desafia os estudiosos, para solução final.

Doença da Hodgkin

Descrita por Hodgkin, principalmente no ponto de vista clínico, foi bem estudada por Sternberg, Paltauf e Dorothy Reed, que descreveram as suas características histo-patológicas. Sua etiologia foi discutida desde o início, tendo sido a tuberculose considerada por muitos autores como responsável pelo seu aparecimento. Microorganismos diversos foram acusados. Não chegamos, infelizmente, a determinar a sua causa. O seu carater granulomatoso, visível à luz da

microscopia, foi, sem dúvida, o motivo que levou muitos autores a admitir sua natureza infecciosa. O seu evolver, as modificações gerais dos doentes, a disseminação que apresenta, ao lado da sua grande resistência às normas terapêuticas que são utilizadas, fazem-na considerar processo hiperplásico muito próximo as neoplasias malignas. A possibilidade da transformação em blastoma, com os caracteres gerais dos retículo-sarcomas, representa outro argumento favorável para que assim se a considere.

O início dessa doença é verificado, principalmente, nos gânglios linfáticos, onde há proliferações dos elementos reticulares, que se tornam muito aparentes, volumosos, irregulares, com grandes núcleos de cromatina dispersa, e nucleólo quase sempre visível (fig. 31). Esse fato não é observado apenas em áreas do tecido ganglionar. Ele é extenso e muito evidente. Cêdo há infiltração de eosinófilos e, aqui e ali, áreas hemorrágicas. Nessa fase é necessária alguma experiência do patologista para diagnóstico correto. O aspecto microscópico é típico quando o gânglio mostra modificações da sua estrutura habitual, havendo a substituição dessa por tecido claramente granulomatoso. Esse tecido é formado por células arredondadas aqui, tendentes a forma de fuso ali, com núcleos grandes, evidenciando nítida origem reticular. Suas companheiras são outras células maiores, com dois núcleos algumas, em disposição chamada especular, células de Sternberg, outras com vários núcleos, assemelhando-se muito às células gigantes e denominadas "células de Dorothy Reed". Linfócitos, eosinófilos e fibroblastos compõem o resto dêsse macabro cortejo (fig. 32).

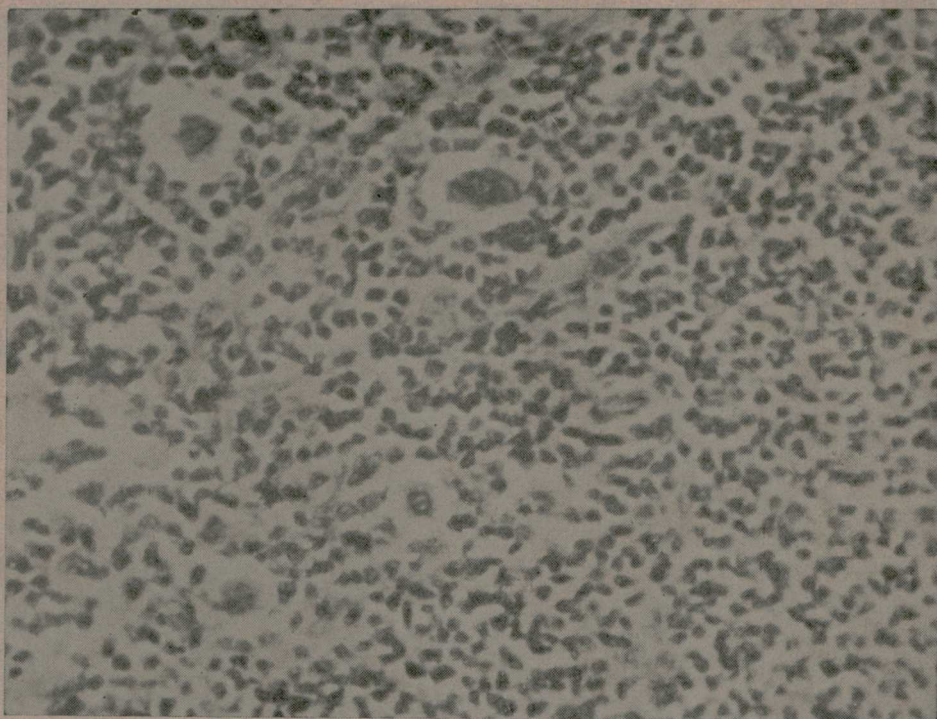


Fig. 31 — Gânglio linfático. Doença de Hodgkin. Forma inicial. São observados elementos celulares, de origem reticular, de dimensões volumosas. Oc. 5. Obj. 20.

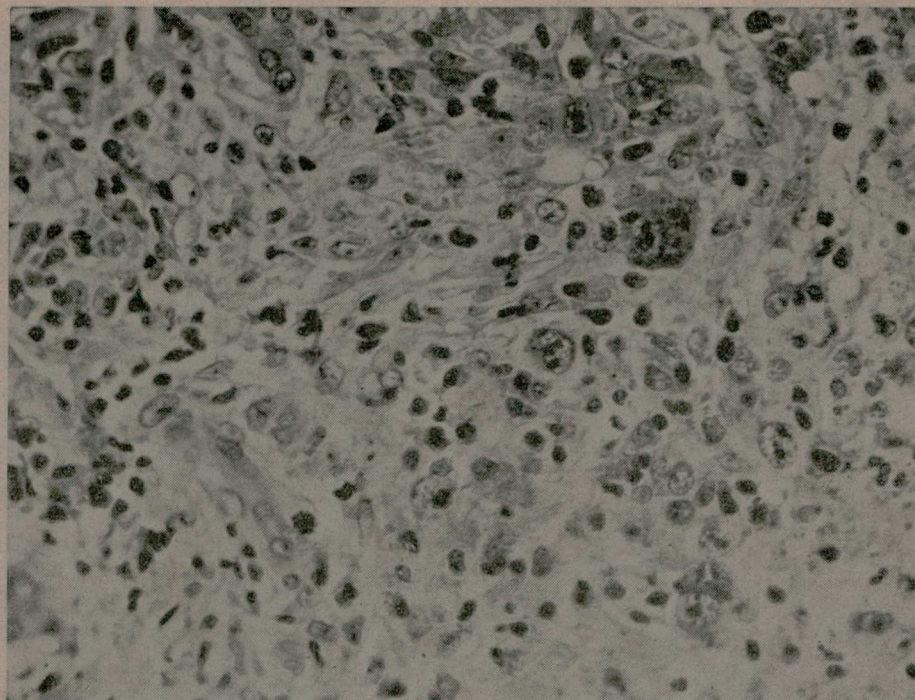


Fig. 32 — Doença de Hodgkin. Aspecto granulomatoso. Complexo celular, onde são vistas células de Sternberg. Oc. 5. Obj. 45.

As fibras de reticulina, enegrecidas pelos sais de prata, revelam disposição que se afasta daquela considerada padrão nos gânglios. Ao lado disso, aqueles elementos reticulares, demonstrando a sua origem, formam novas fibras, o que mais complica a rede de reticulina. Há casos em que é vista a produção de elementos colágenos, com formação de áreas de fibrose, de formas as mais caprichosas (fig. 33). Essas áreas, às vezes muito extensas, modificam, conforme já assinalamos, a consistência do gânglio. Ocasionalmente existem em que a necrose é aparente e outras, em que domina o quadro microscópico. Já vimos casos, um em especial, onde a necrose ocupava todo o gânglio, só sendo percebida, como resto das estruturas do órgão, a sua cápsula (fig. 34). O diagnóstico histopatológico, em tais circunstâncias, é difícil e justifica o conselho de alguns

patologistas, da retirada cirúrgica de mais de um elemento da cadeia ganglionar. Essas formas necróticas são chamadas agudas. É de observação corrente, no entanto, conforme veremos, não haver relação nítida entre os quadros histo-patológicos e o evoluir clínico. De modo geral, as cápsulas dos gânglios mantêm-se integras e só, em alguns casos, há processo de periadenite.

O tratamento pelas irradiações, de resultados imediatos, às vezes, espetaculares, modifica extremamente o quadro microscópico, onde, ao lado da fusão dos elementos do tecido hodgkiniano, verifica-se fibrose.

Esse quadro histológico mantêm-se em todas as localizações da doença. Pode ser mais acentuada essa ou aquela alteração, porém, fundamentalmente, é a mesma. No baço, conforme descreve-

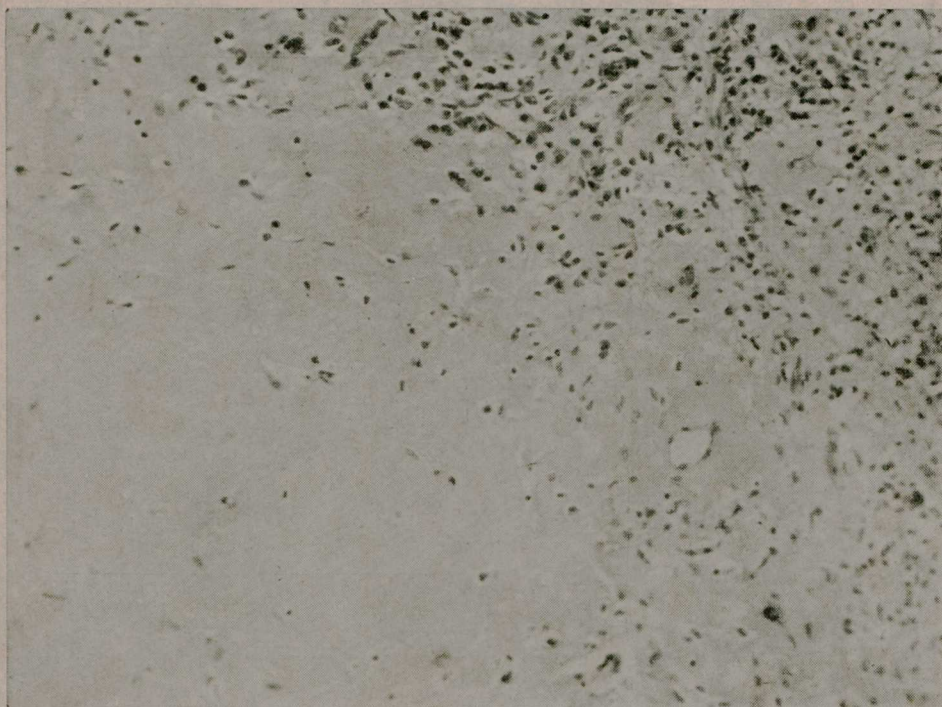


Fig. 33 — Doença de Hodgkin. Área de fibrose. Oc. 5. Obj. 20.

mos, as áreas necróticas, em parênquima com os elementos reticulares em grande atividade, explica o aspecto porfiróide. Na pele, de quando em quando, há problemas histo-patológicos de interpretação mais difícil. Em certas oportunidades o tecido não é tão nitidamente granulomatoso, e o seu estudo é complicado pelas outras alterações, infecções por exemplo, que aparecem, com frequência nas lesões cutâneas. Por outro lado, foi descrita outra lesão, nêsse distrito, que, em muitas oportunidades, apenas considerada do ponto de vista da microscopia, pode ser confundida com a doença que estudamos. É o granuloma eosinófilo ou, talvez melhor chamado granuloma histiocitário. Essa lesão que se localiza em outros distritos do organismo, como por exemplo o esqueleto, onde foi bem estudada, é hoje considerada muito íntima à doença de Hand-Christian-Schüller e alguns autores, com muita razão, admitem-na, até, como uma de suas fases. É formada por intensa proliferação de elementos reticulo-histocitários, com o aparecimento de eosinófilos. Muitas vezes, no entanto, êsses últimos elementos mais abundantes do que na doença de Hodgkin, tornam-se raros, o que justifica a expressão granuloma histiocitário. Ao interpretar lesões cutâneas do tipo que descrevemos, o patologista não deve deixar de considerar jamais, as informações clínicas, que realmente serão preciosas.

Outro aspecto interessante da doença de Hodgkin é a sua transformação em neoplasia maligna. No ponto de vista microscópico ela é real. Devido a informações clínicas imprecisas, vimos essa modificação, rigorosamente, apenas em dois casos. Microscopicamente, porém,

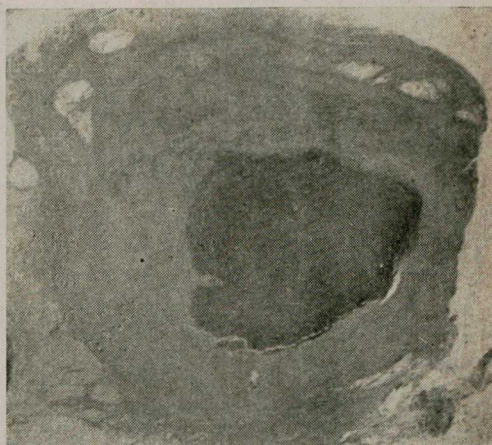


Fig. 34 — Gânglio linfático. Doença de Hodgkin. Extenso processo de necrose, que ocupava todo o gânglio.

dela suspeitamos várias vezes. A neoplasia é maligna e apresenta, em linhas gerais, a imagem histológica dos reticulo-sarcomas. A disposição sincicial dos elementos blastomatosos parece-nos ser a mais comum. Há infiltração de eosinófilos e células muito semelhantes às de Sternberg. Em outro caso, observamos transformações em áreas mais circunscritas (fig. 35). Essa alteração, que é verdadeira complicação, foi assinalada e verificada clinicamente por muitos autores e justifica o fato de ter sido mostrada no quadro de Custer.

Há ainda a respeito dessa doença, outro problema aberto com a descrição por Jackson do chamado "Paragranuloma de Hodgkin". Êsse conceito foi apoiado por Craver e por Custer evidentemente profissionais de grande renome no assunto. Trata-se de processo que mostra curso clínico diferente do da doença de Hodgkin, permitindo sobrevida maior, cura pelas irradiações e até pela cirurgia, em alguns casos. A tal ponto o seu evoluir é diverso, que Harrison propôs se trocasse a expressão "Paragranuloma

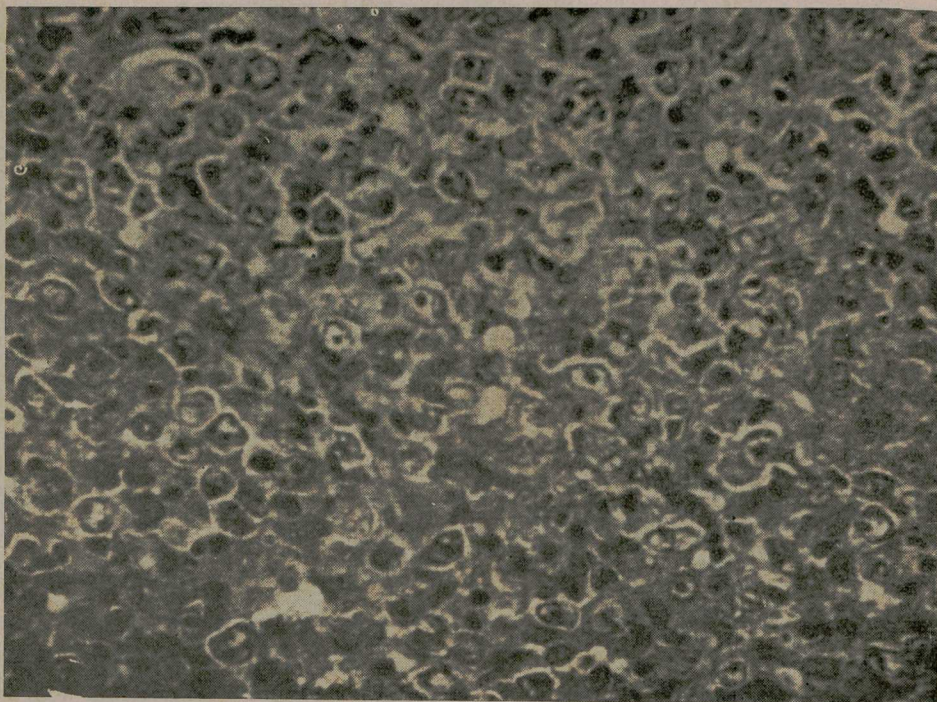


Fig. 35 — Gânglio linfático. Doença de Hodgkin com transformação sarcomatosa. Oc. 5. Obj. 45.

de Hodgkin” por “doença de Hodgkin benigna”. O exame microscópico de tais casos mostrou modificações de estrutura dos gânglios, que, às vezes se apresentavam lobulados. No meio de numerosíssimos linfócitos encontraram-se células com os caracteres das de Sternberg. A eosinofilia foi mencionada, porém, não era exagerada. Não temos experiência com casos semelhantes, achamos porém, que o diagnóstico de tal alteração deve ser feito com estudo minucioso, pela possibilidade de processos inflamatórios ganglionares crônicos com êstes se confundirem. Acreditamos que o estudo cuidadoso de outros casos, que se acompanharem de severa vigilância clínica, poderá esclarecer o problema. Até agora muitos autores admitem a sua existência e a possibilidade

de se apresentarem, posteriormente, como linfogranulomatose maligna, muito típica.

Linfo — sarcoma

Neoplasia acentuadamente maligna, foi bem identificada por Kundrat, que a separou do grupo das pseudo-leucemias. Compromete, ao se disseminar, numerosas estruturas de natureza linfóide, o que lhe confere o caráter sistêmico das outras doenças que estudamos. Produz, além disso, focos metastáticos e se propaga por contiguidade, o que evidencia a sua natureza neoplásica. Manifesta-se clinicamente pelo aumento de cadeias ganglionares que, conforme a sua situação podem, desde cedo, determinar o aparecimento de sín-

dromes clínicas resultantes da compressão de várias estruturas anatômicas. Algumas vezes, no ponto de vista clínico, aparece apenas em uma cadeia ganglionar, que, assim mesmo, não mostra todos os seus elementos comprometidos. O seu evoluir, no entanto, é progressivo, insidioso, apesar da grande sensibilidade que oferece às irradiações profundas.

Já falamos a respeito do aparecimento de suas localizações no tubo digestivo e, aqui, não mais insistiremos nesse assunto. Metástases viscerais, generalizadas as vezes, podem aparecer ao lado de sintomas outros, como atelectasia, uronefrose, obstrução intestinal, compressão nervosa, etc. Na pele aparece sob a forma de nódulos, pápulas ou verdadeiros tumores, freqüentemente múltiplos.

A luz da microscopia o seu aspecto é monótono e se repete, da mesma maneira, nos focos metastáticos. Descrevem-se duas formas microscópicas principais: a linfocítica e a linfoblástica. A primeira, onde o tipo celular dominante é representado por células com núcleos densos, hipercomáticos, com fina orla citoplasmática. Aqui e ali, há anisocitose e aparecem elementos monstruosos, agigantados, ao lado de figuras mitóticas, de grande variabilidade. O segundo apresenta-se constituído por células redondas maiores, com citoplasma mais abundante e a cromatina menos densa em núcleos mais volumosos e mais claros. A mais comum é a primeira. A segunda confunde-se, muitas vezes, com os reticulo-sarcomas. Não é raro, em algumas oportunidades, a observação de neoplasias com os dois tipos celulares.

As alterações ganglionares exteriorizam-se por intensa proliferação daqueles elementos, que tornam homogênea a estrutura habitual do órgão, com desaparecimento dos seios medulares e do periférico. No tipo linfocítico, mais encontradiço há, assim, grande semelhança com as alterações da leucemia linfóide (fig 36 e 37). A cápsula do órgão nessas neoplasias, em certas ocasiões, não é respeitada pela proliferação, sendo verificada, facilmente, a infiltração na periferia do órgão (fig. 38). Conforme dissemos anteriormente, o critério para o diagnóstico histopatológico entre a leucemia linfóide e o linfo-sarcoma, não pode ser baseado exclusivamente nas alterações da integridade da cápsula. Dado melhor, mais constante é a presença no interior de vasos sanguíneos, de elementos linfóides, comum na leucemia e que se não verifica, nos linfo-sarcomas (fig. 39). O auxílio mais seguro para o patologista, no diagnóstico dessas afecções, é, sem dúvida, a ficha hematológica

No tubo digestivo, as suas localizações são vistas, à luz da microscopia, constituídas pelos mesmos elementos descritos e que formam, ou nódulos, ou tumores, às vezes com ulcerações e necrose e infecções secundárias, que modificam de modo variável, a monotonia estrutural do tumor. O mesmo pode suceder com as localizações cutâneas.

Há alguns tempos, tem sido assinalada a transformação do linfo-sarcoma em leucemia linfóide. Já observamos vários casos, com cuidadosos estudos hematológicos, como será demonstrado na parte de hematologia. O aparecimento dessa modificação, já que agora estudamos os caracteres microscópicos das duas afec-

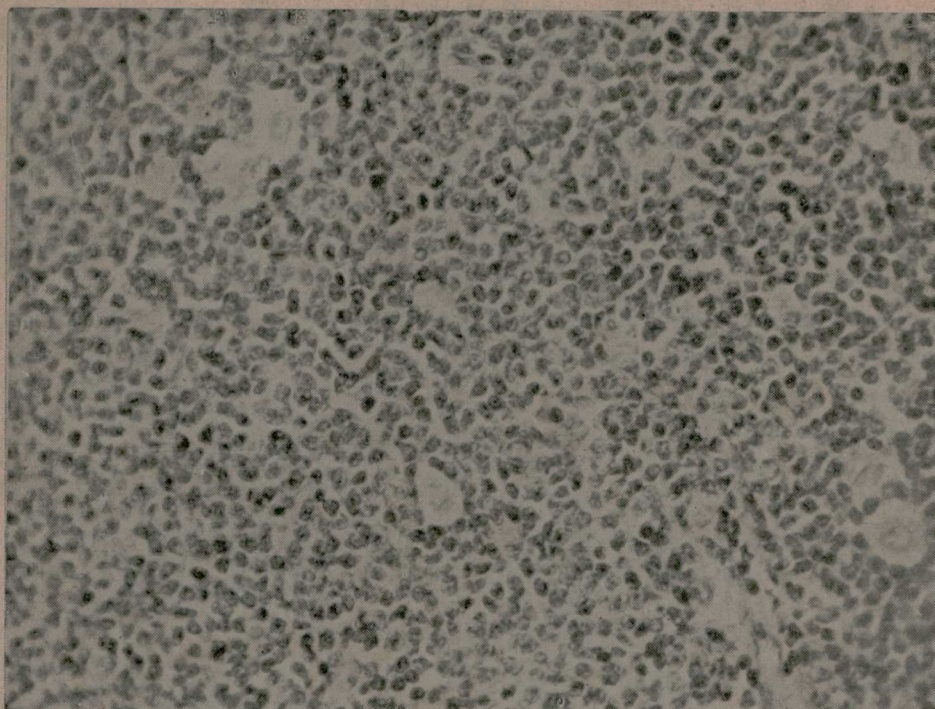


Fig. 36 — Gânglio linfático. Linfo-sarcoma. Área de homogeneização do órgão. Aqui e ali, há elementos reticulares, mais volumosos. Oc. 5. Obj. 20.

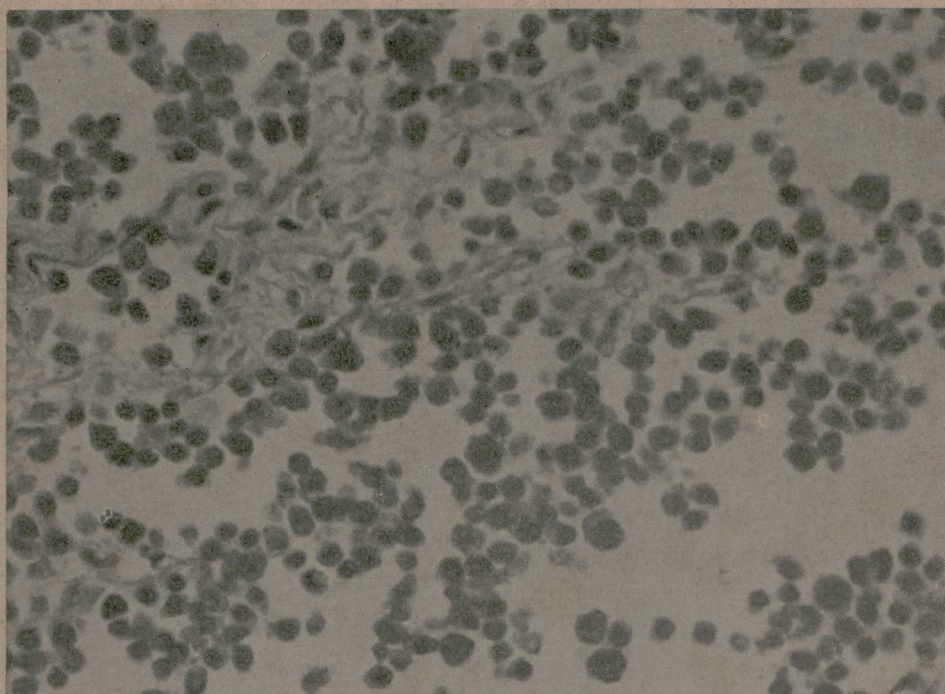


Fig. 37 — Gânglio linfático. Linfo-sarcoma. Aumento maior, que permite a observação da estrutura das células neoplásticas. Oc. 5. Obj. 45.

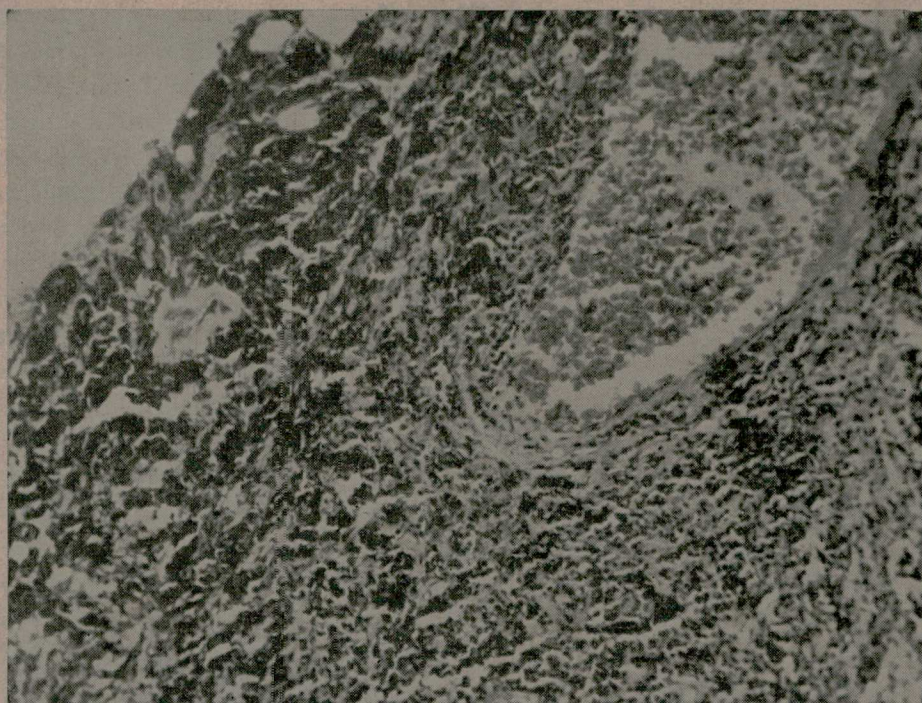


Fig. 38 — Gânglio linfático. Linfo-sarcoma. Ruptura da cápsula e invasão do tecido gorduroso circunvizinho. Oc. 8. Obj. 20.

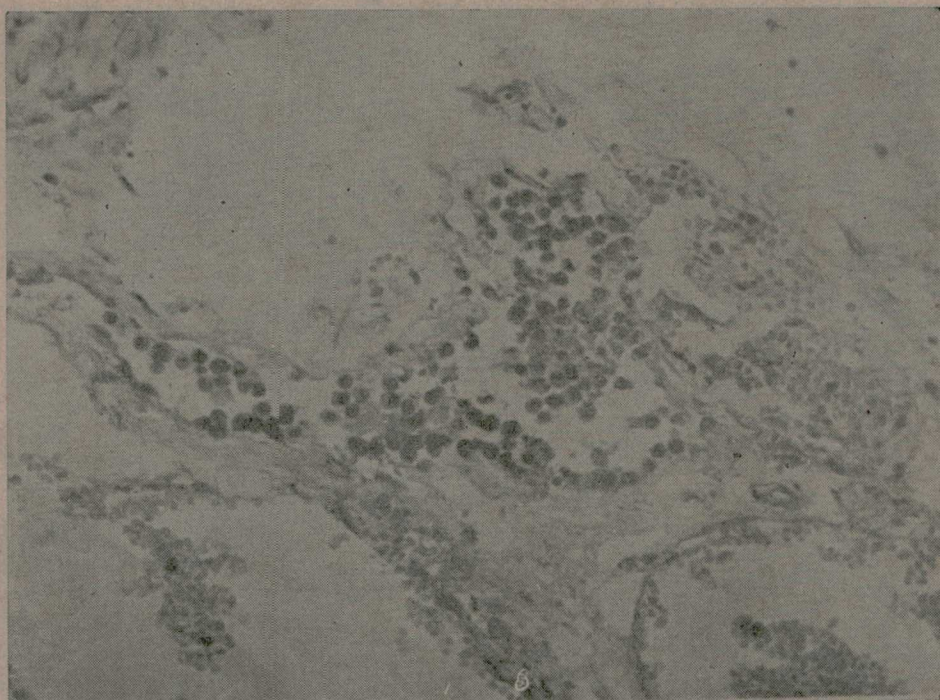


Fig. 39 — Linfo-sarcoma. Na microfotografia vêem-se vasos sanguíneos, com eritrócitos e, outro, linfático, com elementos neoplásicos. Oc. 10. Obj. 20.

ções pode ser admitido, com relativa facilidade. Em linhas gerais, a não ser pelas alterações evidentemente metastáticas apresentadas pelos linfo-sarcomas, as duas doenças são difíceis de se distinguir, separando-se, apenas, uma da outra, pelas modificações hematológicas. Já vimos casos de linfo-sarcomas, e estudamos mielogramas e contagens específicas e chegamos, o que não é difícil, a prenunciar a sua modificação em estado leucêmico, o que, infelizmente, se realizou. Em um desses casos estudamos o baço e o que encontramos foi o preenchimento total da polpa vermelha por elementos linfocíticos, ao lado de infiltrações vasculares muito evidentes.

Reticulo-sarcoma

Si bem presente esse tipo de neoplasia os caracteres fundamentais das

doenças do grupo e mostre propagação por contiguidade ou lesões metastáticas, como os linfo-sarcomas, sua estrutura histológica não é monótona, nem tão simples como naquela variedade de blastoma. As células, que o compõem, são polimorfas aqui, arredondadas ali, ou ainda, com tendência a se tornarem fusiformes. O citoplasma é volumoso, e os núcleos grandes, de forma variável, podendo mostrar nucléolos. Interessantes são as relações das células entre si, que, ao lado das suas formas e da produção de fibras de reticulina, permitem classificar essas neoplasias. Tipo muito encontrado é aquele onde o caráter sincicial domina o quadro microscópico (fig. 40). Células polimorfas, volumosas, com limites imprecisos, núcleos grandes, claros, são as que estruturam o tumor. É forma indiferenciada, isso porque muito se aproxima, conforme já

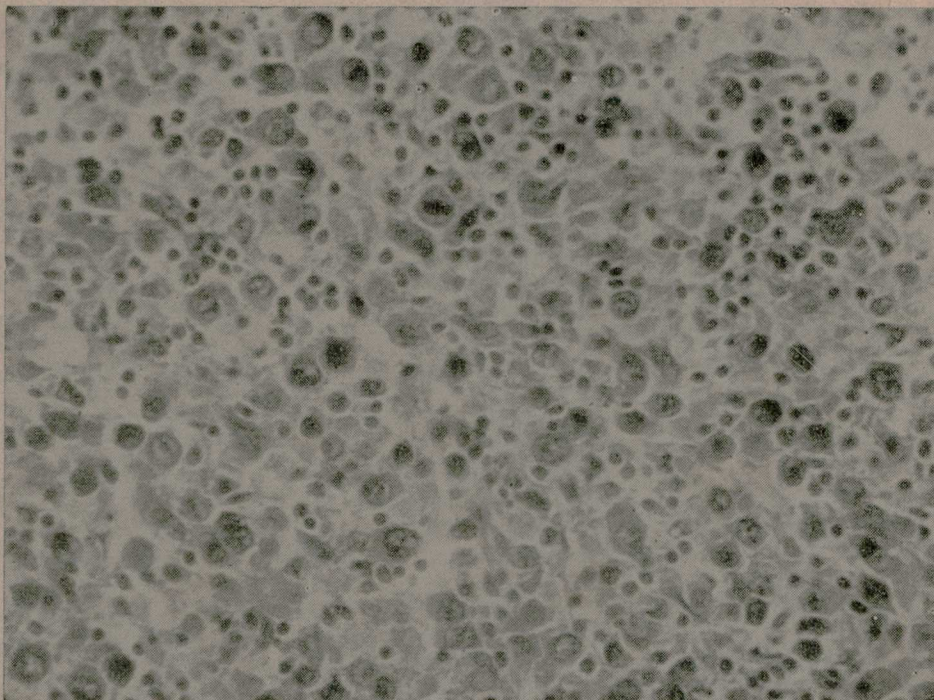


Fig. 40 — Reticulo-sarcoma. Células neoplásicas volumosas, com grandes núcleos, alguns em cariocinese. Disposição sincicial. Oc. 8. Obj. 45.

estudamos, da distribuição primitiva do mesênquima. Algumas vezes a indiferenciação é ainda maior e as fibras de reticulina são produzidas em pequena quantidade. Outra variedade é a denominada, por Robb-Smith, de reticulo-sarcoma fibrilar ou dictiocitário. Trata-se de neoplasia que se apresenta constituída por células polimorfas e que produz abundante reticulina que se dispõe, praticamente, ao redor de cada elemento celular (fig. 41). É evidente que, ao lado desses dois tipos principais, encontram-se outros que tem caracteres comuns e que constituem formas mistas.

Nos gânglios linfáticos, localizações que estudamos, os reticulo-sarcomas, destroem a estrutura do órgão e, frequentemente, rompem a cápsula e invadem os tecidos vizinhos. Áreas de necrose e hemorragia são verificadas a

cada passo, o que explica, conforme já dissemos, as variações de coloração que se observam. Iniciam-se em células reticulares e caminham para formas mais ou menos diferenciadas, de acordo com o grau de maturação apresentada. Oberling criou forma de reticulo-sarcoma com produção de elementos de hematopoese o que é possível, como já explicamos, por motivos de ordem histogenética.

Oportunidades, há, em que o patologista tem dificuldades em distinguir o reticulo-sarcoma ganglionar de metástase de carcinoma, de tipo transicional. Isso é observado, principalmente, em gânglios cervicais, pela localização encontrada de tais carcinomas, na base da língua, nas amídalas ou no rinofaringe. Terá o patologista que se valer, além dos dados clínicos, da sua expe-

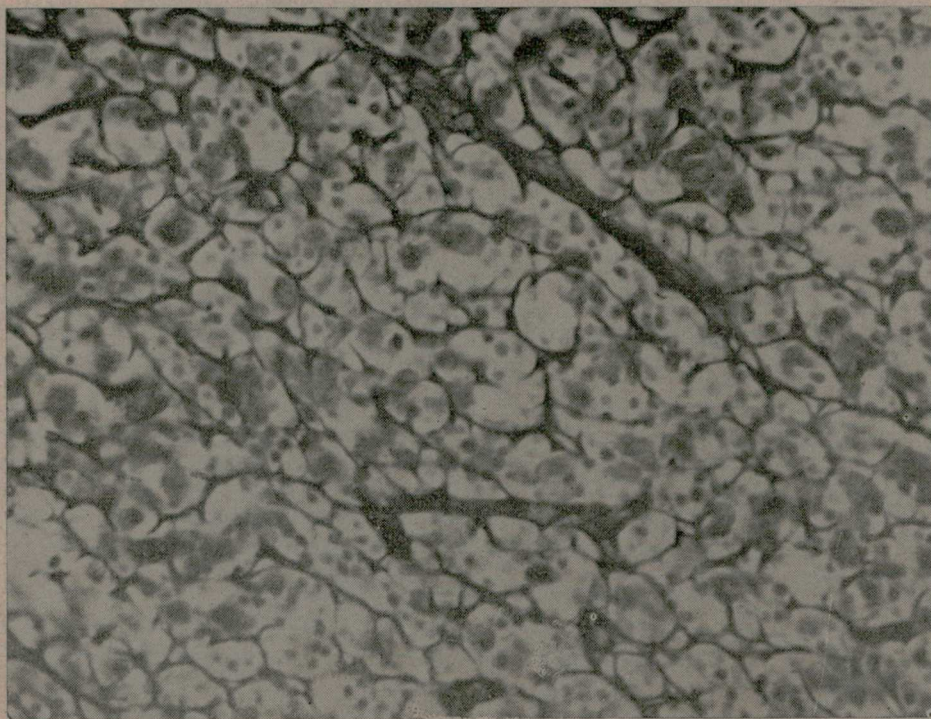


Fig. 41 — Reticulo-sarcoma, com abundante produção de reticulina. Método Rio Hortega. Oc. 8. Obj. 45.

riência, do seu hábito em examinar neoplasias ganglionares.

Ao lado dessas formas microscópicas assinaladas, quando a neoplasia invade violentamente massas ganglionares ou quando infiltra intensamente estruturas vizinhas, surgem tipos outros. É evidente que o padrão das células, as suas interrelações, a sua potência evolutiva são mantidas, porém a disposição muitas vezes é alveolar, separada, por traves conjuntivas, fibrosas. As hemorragias, as necroses mais extensas, transformam e complicam as imagens histológicas (fig 42 e 43).

Outro tipo microscópico dessas neoplasias é o retículo-endotelioma. São tumores que, ao lado de massiços celulares, em disposição quase sempre sinicial, formam esboços de vasos, lacunas, fendas com sangue circulante, formadas que são pelos próprios elementos que constituem o tumor. Temos encontrado em poucas oportunidades esse tipo, porém ele é tradução de outra possibilidade evolutiva dos elementos mesenquimatosos. Somos dos que admitem os endoteliomas, neoplasias originadas no revestimento endotelial dos vasos sanguíneos ou linfáticos e do endocárdio. A sua divisão que nos satisfaz é de hemangioendotelioma e linfangioendotelioma, conforme o tipo do vaso que reproduz. Não podemos deixar de reconhecer, no entanto, que, de fato, em alguns tumores, formam-se aquelas estruturas em fendas, em lacunas, o que permite aceitar-se a expressão retículo-endotelioma.

Do ponto de vista teórico é interessante o plano maior de classificação dos retículo-sarcomas, como por exemplo o idealizado por Robb-Smith. Esse autor inclue, no grupo dos retículo-sarcomas

outras variedades, como o linfo-sarcoma, os mielomas, o tipo histiocitário e a variedade neoplásica da doença de Hodgkin. Essa classificação é interessante, porém, só se aplica quando estudamos os retículo-sarcomas em geral, não importa o ponto onde se localizem, porque então, compreendemos, em um quadro, tôdas as suas atividades funcionais e os vários tipos celulares que pode originar. É preciso, no entanto, compreendermos que algumas dessas propriedades, são mais comuns em certas localizações do que em outras. Por exemplo, os retículo-sarcomas da pele apresentam com grande exuberância, propriedades histiocitárias, e, por isso, são chamadas de sarcomas retículo-histiocitários e as suas variedades histológicas, tão bem estudadas por Amadeu Fialho, evidenciam aquelas propriedades. Outros fatos semelhantes poderiam ser referidos para os mielomas, que não deixam entretanto, de ter origem mesenquimatosa. Aquelas variações que estudamos aqui são as encontradas nos gânglios ou no baço e que apresentam propriedades no princípio enunciadas, para um grupo de doenças: caráter sistêmico, origem comum, possibilidades de formas que transitam de uma a outra variedade. Esse motivo, justifica o fato de não estudarmos formas neoplásicas isoladas do baço, como os chamados endoteliomas do órgão ou os outros, ditos fusiformes.

Do que vimos e estudamos da anatomia patológica dessas doenças, guardamos propriedades que lhes são comuns e que permitem formar um grupo de entidades que necessitam ser bem conhecidas e melhor diagnosticadas, para que se possa tratá-las com alguma esperança. O seu caráter sistêmico e os

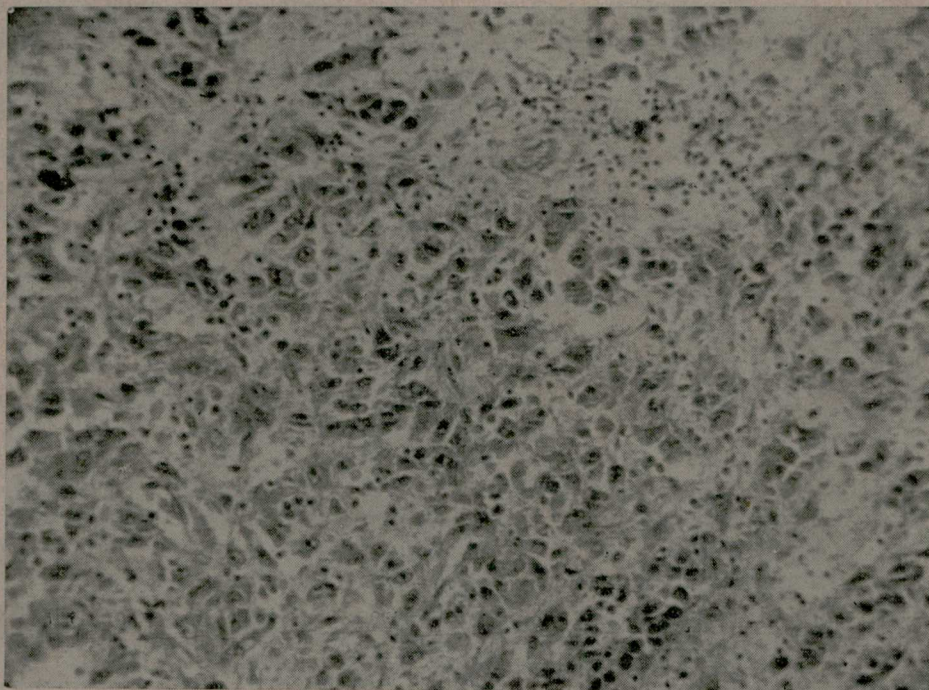


Fig. 42 — Gânglio linfático. Reticulo-sarcoma. Oc. 8. Obj. 20.

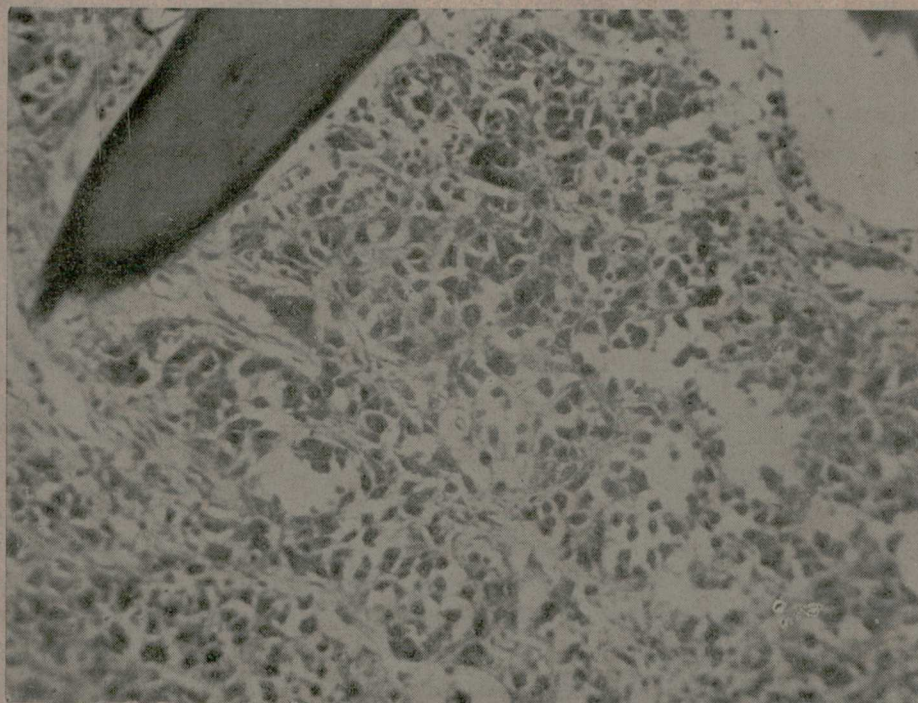


Fig. 43 — Metástase óssea de reticulo-sarcoma. Oc. 10. Obj. 20.

processos de comprometimento visceral exigem vigilância contínua dos pacientes, ao lado do estudo clínico cuidadoso, que permitirá ao médico avaliar a extensão da doença. Esses são os dados fornecidos pela anatomia-patológica, que muito têm auxiliado os clínicos (que sempre servirão de guia, de base, para a compreensão dos fatos clínicos e orientarão os que aplicam a terapêutica, explicando os seus sucessos ou esclarecendo seus êrros.

*
* *

HEMATOLOGIA

A formação dos elementos sanguíneos está afeita à medula óssea, baço, gânglios, nódulos e folículos linfáticos e ao S. R. E. espalhado pelo organismo (parte ativa e parte em potencial). Para compreensão da hematopoese necessitamos fazer um apanhado crítico anátomo-fisiológico desses órgãos.

A medula óssea deve ser considerada como um órgão de grande capacidade funcional, confinada entre paredes ósseas, limitada, pelo endóstio, com sistema vascular fechado, constituído de uma artéria nutritiva, sua veia homônima, uma série de vasos finamente ramificados e capilares sinusoidais, que, intermitentemente, encontram-se colabados ou dilatados. É formada por um estroma onde se encontram células primitivas em diferentes estados de maturação, correspondentes às séries, eritrocítica, granulocítica trombocítica, plasmacítica, monocítica e células adiposas.

Askanasi, Jordan, Robensom afirmam, à semelhança do baço, a existência de folículos linfáticos.

Para explicações da gênese das células sanguíneas no adulto, existem as maiores divergências possíveis, desde a teoria sustentada por Doan, Cunningham e Sabin (1925) que a explicavam por dois mecanismos. Um intra-vascular, que formaria o eritroblasto a partir do endotélio (endotélio especializado, diferente do que forma a parede dos vasos) do capilar sinusoidal, quando esse estivesse colabado. No outro mecanismo as células granulocíticas, trombocíticas, plasmacíticas, etc., formar-se-iam fora dos vasos e penetrariam no sinusóide por movimentos próprios. Essa teoria embora muito simpática, semelhante à eritrópoese embrionária e extramedular, com explicações satisfatórias para várias desordens sanguíneas, foi contestada posteriormente por vários autores entre os quais, o próprio Doan (1932).

Turnbull (1936), Jordan e Johnson (1935), e Gilmour (1941), contestaram a teoria acima exposta e explicaram a formação sanguínea com extravascular, partindo de células indiferenciadas, a penetração dos elementos na corrente circulatória far-se-ia por diapedese ou por movimentos próprios. No entanto, preferimos neste trabalho, não participar dessas discussões de ordem filosófica. Aproveitamos para definir nosso conceito de que a medula é sede de hematopoese, ora ativa, ora em potencial e que, em condições patológicas, pode desviar o sentido normal da produção.

O baço, órgão de variadas funções, se dedica neste capítulo à formação de linfócitos nos centros germinativos com diretriz de maturação centrífuga. Nesse caso as células são lançadas diretamente na corrente circulatória por intermédio do vaso do corpúsculo de Malpighi.

Aqui, também, há formação de monócitos. O que de mais interesse se registra é a capacidade desse órgão possuir em condições patológicas, núcleos formativos de elementos estranhos.

Gânglios, nódulos e folículos linfáticos formam um sistema espalhado por todo organismo. O sistema ganglionar, igual ao baço, forma linfócitos e, no presente caso, lança-os na circulação linfática. Há, também, formação de monócitos. Os nódulos e folículos estão distribuídos nas mais variadas partes do organismo, como amídalas, trato intestinal, etc. O mecanismo de produção e maturação é idêntico ao do baço.

Regulação neuro-endócrina

A formação dos glóbulos sanguíneos sofre ação total ou parcial de certos frêios e excitações neuro-endócrinas. Esse conjunto atualmente toma vulto extraordinário, baseado nos avançados conhecimentos da endocrinologia.

Noeschlin sumariza a ação neurológica da seguinte maneira: "O hipotálamo transmite um impulso nervoso através dos nervos esplânicos até o fígado, que, por sua vez, libera uma substância chamada leucopoetina, capaz de estimular a medula no sentido da produção e maturação de granulócitos". Para que o hipotálamo lance o impulso nervoso há necessidade de sofrer uma irritação por uma substância, conhecida pelo nome de deucopoetina, que chega ao mesmo, por intermédio do plasma.

Os trabalhos de Houssay datados de mais de 20 anos, são todos dirigidos à explicação da relação endócrina-hematopoética. Somente na presente data, com isolamento de hormônios, é que o mesmo teve alguns dados comprovados

da ação reguladora dos hormônios. Diz o citado autor: "Os hormônios não iniciam processos metabólicos ou funcionais novos, mas podem regular ou modificar os existentes". Os processos de formação e destruição de células do sangue e do tecido hemoformador se produzem na ausência das glândulas endócrinas, porém essas, por intermédio dos seus hormônios, exercem uma ação reguladora sobre os processos do metabolismo, da produção celular e sobre as próprias células. A falta ou excesso de hormônios pode produzir grandes modificações no sangue e no tecido precursor.

Já é bastante conhecida a anemia do hipotireóideo e a eritremia do hipertireóideo, a hiperatividade medular na síndrome de Cushing, a anemia característica do hipopituitarismo, a anemia dos homens castrados, etc., etc. Todos esses fatos de observação e de experimentação têm atualmente o seu valor específico estudado minuciosamente. Assim é que com Dameshek discorreremos sobre o eixo córtico-adreno-mielo-esplênico.

A hipófise, estrêla central da constelação hormonal, lança em circulação 2 hormônios que agem, ora diretamente (somatrofina Houssay), ora por excitações de outras glândulas, como as gônadas, supra-renal e tireóide. O hormônio que excita a supra-renal é o A.C.T.H. (Adrenal Cortical Tropin Hormone) fazendo com que essa glândula liberte a Cortisone, (supra-renal) que atua eletivamente sobre as células sanguíneas e seu tecido precursor. Sumarizando a ação dos diversos hormônios temos:

1) — A ação prolongada do A.C.T.H. e da Cortisone produz eritrocitose, leu-

cocitose de granulócitos (ausência de eosinófilos) e trombocitose, ao mesmo tempo, tem um efeito inibidor ou destruidor dos tecidos linfáticos, esplênico e tímico. Podemos produzir uma pancitose igual à que caracteriza a síndrome de Cushing.

2) — A deficiência do A.C.T.H. e da Cortisone produz uma pancitopenia por hipopituitarismo igual ao da síndrome de Adisson. Nesse caso encontramos, ainda, ao invés do acima, eosinofilia e linfocitose.

3) — Os hormônios tireoidiano e sexual masculino são mielo-estimulantes, ao passo que, o sexual feminino é talvez depressor.

4) — O baço secreta um hormônio que nos estudos sistematizados de Dameshek explica o conceito moderno de hiper e hipoesplenismo. Certas esplenomegalias são acompanhadas de citopenias eletivas ou totais, com hiperplasia da medula óssea (detenção da maturação e bloqueio de emissão). Esse quadro é corrigido pela esplenectomia, o que prova a existência e ação do que Dameshek chama de hormônio esplênico. A deficiência desse hormônio pode ocasionar o inverso. É o que, também, observamos logo após a esplenectomia quando ainda não houve tempo para formação do sistema orgânico do equilíbrio e de compensação.

Fora outros hormônios, de ação pouco ativa, porém comprovada, existem os chamados estímulos intensos (Stress Reaction de Selye), que não são hormônios, porém citados aqui porque produzem efeitos semelhantes aos mesmos.

Equilíbrio de formação e destruição

No estado hígido as taxas dos elementos sanguíneos e precursores são mantidas dentro da normalidade por vários fatores ou sistemas, entre os quais a manutenção do equilíbrio dos sistemas hemocitopoéticos e hemolitopoético de Krumbhaar. O primeiro sistema é constituído, como já ficou dito acima, da medula óssea, baço, gânglios, nódulos e folículos linfáticos, bem como, do S.R.E. difuso. Todo esse sistema encontra-se, parte em atividade, parte em potencial, à espera de estímulos compensadores, patológicos, bem como o de desequilíbrio de regulação ou inter-relação hematopoética. Esse sistema tem uma grande capacidade formadora, Whipple (6) assegura que por divisão as células mães podem produzir em duas semanas várias vezes o seu volume, dependendo, é lógico, da intensidade da excitação ou do grau de desequilíbrio. Askanazy calculou, por métodos indiretos, que a medula produz 900 bilhões de eritrócitos em 24 horas. O segundo sistema é formado pela medula óssea, baço, gânglios e nódulos linfáticos, fígado, estômago e S.R.E. difuso. Qualquer desequilíbrio da produção-destruição pode acarretar desordens, como anemias por exaltação da destruição (hemolítica), eritremia por exaltação de eritropoese com mecanismo de destruição normal, leucopenia ou desequilíbrio, etc. etc.

Para aquilatar o valor extraordinário desse sistema basta associar o achado anterior de Askanazy à vida média dos glóbulos que, para eritrócitos, é de 120 dias, para leucócitos e trombócitos de 4 dias.

Princípio de maturação

Já para o princípio de maturação eritrocítico os estudos são concludentes e finalizados na síntese do princípio puro, que é a vitamina B12. Sua deficiência produz alterações sanguíneas do tipo da anemia perniciosa. Observamos no sangue pobreza de eritrócitos com morfologia típica, e medula hiperativa megaloblástica. Há, portanto, eritropoese anômala (megaloblástica), parada de maturação e bloqueio na emissão das células imaturas. Achados citológicos semelhantes à deficiência da vitamina B12 encontramos pela presença de hormônios esplênico (Dameshek). Há hiperplásia eletiva ou total, com parada de maturação e frenação da liberação das células conforme explicamos anteriormente.

Como princípio exclusivamente de maturação, citamos os Linfocêntricos e Mielocêntricos de Miller que muitos esclarecimentos trouxeram a etiologia e terapêutica das leucemias. Esses princípios foram isolados da urina dos indivíduos leucêmicos, sob forma de ácidos mielocêntricos e linfocêntricos. Há, no ver do seu descobridor, um verdadeiro equilíbrio entre os dois. Assim é que, quando há deficiência de um deles, o outro aumenta, amadurecendo sua série e vê-se aparecer células imaturas na corrente circulatória do tipo da série do princípio deficiente. As conclusões etiológicas e terapêuticas serão estudadas em outro capítulo.

Conceitos filogenéticos da Hematopoese

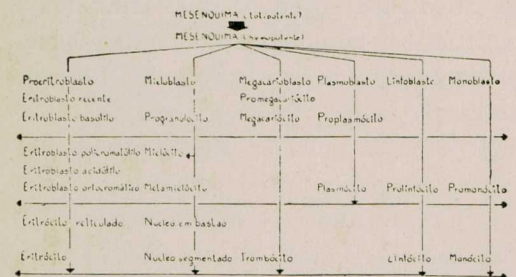
Desde os primórdios da hematologia até esta data, têm sido propostas e discutidas teorias a respeito da formação

do sangue. Segundo a teoria Monofilética (Maximow, Dantchakoff, Weidenreich, Jordan, Bloom), o linfócito do tecido linfático possui poderes onipotentes e, sob ação de estímulos eletivos, pode formar qualquer outro tipo de célula sanguínea: eritrócito, granulócito, monócito, etc. Downey, que é chamado neo-unitário, introduziu o conceito de que o linfócito do sangue normal não se transforma em outro tipo de célula, o que só acontece em condições patológicas. Normalmente só a célula mielopotente produz mieloblastos e, no gânglio, não existe célula morfológicamente semelhante a essas células.

Os polifiléticos descrevem certo número de células blásticas diferentes entre si e que são diretamente responsáveis pela formação dos elementos específicos. Conforme o número de células blásticas formadoras, os polifiléticos se dividiram em dualistas, trialistas e polifiléticos completos. Os dualistas, representados por Ehrlich e Naegeli, admitem célula blástica para os linfócitos e outra para os mielócitos, monócitos, megacariócitos. Schilling (trialista) criou uma célula blástica específica para formação do monócito.

Sabin, Cunningham, Doan, Miller, Wiseman são os defensores da teoria polifilética completa. Esses pesquisadores fizeram inicialmente o desdobramento do S.R.E. em célula reticular e célula endotelial. A primeira se torna móvel, dando células blásticas, formadoras das séries granulocítica, linfocítica, plasmacítica, trombocítica, mediante estímulos específicos. A célula endotelial específica, que forma os capilares sinuosoidais, daria a célula blástica dos eritrócitos, e originaria macrófago gigante e clasmócitos.

Devido a diversidade de conceitos e multiplicidade de opiniões, sem possibilidades de acôrdo, não nos filiamos a qualquer teoria, e preferimos adotar o princípio de que as células sanguíneas são originadas do mesênquima potencialmente hemoformador. Esse forma as diversas células sanguíneas à custa de estímulos específicos e regulados pelos vários sistemas, anteriormente descritos. Não tentamos fazer aqui um conceito próprio e sim abandonar as diversas teorias em benefício da compreensão e clareza do assunto. Falámos em mesênquima potencialmente hemoformador para diferenciar do mesênquima totipotente. Assim sendo, transcrevemos um esquema simples de genealogia celular inspirado em Custer, que pode ser considerado um dos pioneiros da simplificação hematológica. (Fig. 44).



Genealogia das células sanguíneas a partir do mesênquima hemopotente. Divisão em 3 fases: 1.º tecido hemopoético, 2.º tecido hemopoético e sangue circulante, 3.º sangue circulante (divisão atendida nas condições de saúde). Esquema imitado de Custer com modificações (Custer R.P. An Atlas of Blood and Bone Marrow Saunders Co. London 1949).

Fig. 44

O quadro referido presta-se a explicação de certos distúrbios da formação sanguínea. É de caráter temporário, pois atualmente, com os avançados estudos sobre ultra-estrutura celular, histoquímica, análises espectrográficas (Thorell) — e Isótopos radioativos, acreditamos no descobrimento do exato mecanismo de formação celular.

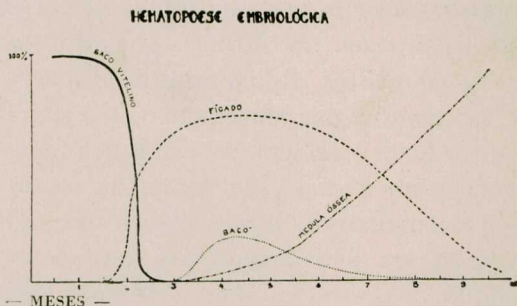
Locais de Hematopoese relacionada com a idade

Fazemos aqui um estudo semi-esquemático da formação sanguínea nas diversas idades, afim de encurtar espaço, porém dissertado de maneira clara e explícita. Foi nosso intento trazer algum dâdo sistematizado para o terapeuta conhecer com segurança os pontos vitais de hematopoese em relação à idade, ora para protegê-los, ora para atacá-los.

A formação sanguínea é estudada em dois grandes e diferentes periodos: *Pré e post-natal*:

Periodo pré-natal

embrião
feto
(fig. 45)



— Hematopoese embriológica. As curvas indicam de um modo geral a comparativa participação dos mais importantes centros de hematopoese durante o período pre-natal (retirado de Custer R.P. An Atlas of the Blood Bone Marrow Saunders Co. London 1949).

Fig. 45

Embrião:

Aqui a formação sanguínea é iniciada nas ilhotas sanguíneas do saco vitelino. É o denominado período mesoblástico. Há formação de vasos rudimentares, em cuja luz aparecem as primeiras células da série eritrocítica, representada exclusivamente por Mega-

loblastos (embrião de 2,25 — 5mm) (fig. 46).

Feto:

Nêsse periodo a hematopoeise é feita simultâneamente de modo mais ou menos isolada em vários órgãos. Passamos a descrevê-la:

Figado — Nêsse periodo fetal é de grande importância a atividade dêsse órgão que sobressai entre o periodo de 1 1/2 a 9 meses de vida intra-uterina (fig. 45). Aqui já observamos formação de granulócitos, megecariocitico e produção da série eritrocitica dos tipos celulares, megaloblasto, eritroblasto, com tendência ao equilíbrio.

Baço — Nêsse periodo, que se estende do 3.º ao 8.º mês de vida intra-uterina, encontramos só megalopoeise e linfopoeise.

Timo — Do 4.º ao 5.º mês, há formação de linfócitos, granulócitos e eritrócitos.

Medula — Do 5.º mês em diante, constitue a séde principal de formação dos elementos do sangue, produzindo, principalmente, granulócitos e eritrócitos.

S.R.E. — Êsse sistema produz em todo periodo células sanguíneas. Encon-

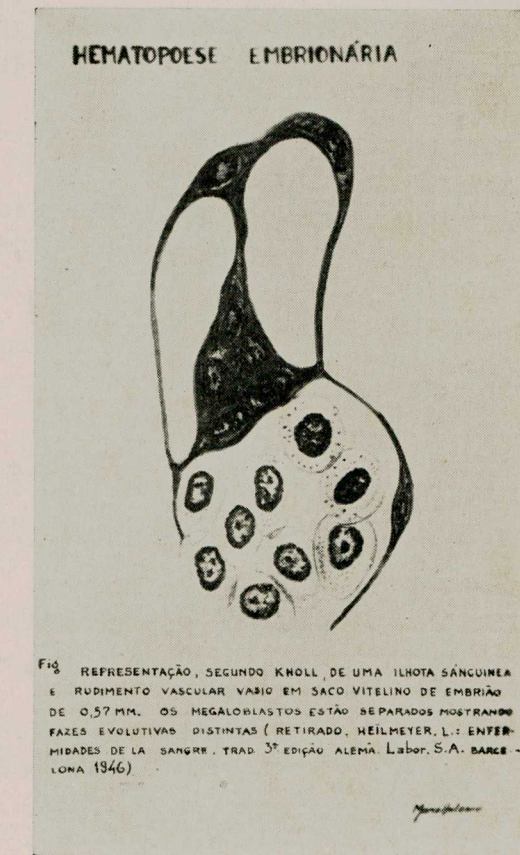


Fig. REPRESENTAÇÃO, SEGUNDO KNOLL, DE UMA ILHOTA SÂNGÜINEA E RUDIMENTO VASCULAR VARIO EM SACO VITELINO DE EMBRIÃO DE 0,57 MM. OS MEGALOBLASTOS ESTÃO SEPARADOS MOSTRANDO FAZES EVOLUTIVAS DISTINTAS (RETIRADO, HEILMEYER, L.: ENFERMIDADES DE LA SANGRE, TRAD. 3ª EDIÇÃO ALEMÃ. Labor. S.A. BARCELONA 1946)

Fig. 46

tra-se distribuído por todo o organismo. Transcrevemos aqui a relação da eritropoeise magaloblasto/eritroblasto, pois servirá de explicação a fatos que serão descritos.

- 0 — 2 meses — 92% megaloblastos
- 2 — 4 meses — 53% megaloblastos
- 4 meses em diante — só produção de eritroblasto

Periodo post-natal —

- Lactência
- Infância 1.º e 2.º
- Adolescência
- Adulto
- Senil

Lactente: — Medula — todos os ossos (Longos)
até 12 meses (Chatos)

Fígado
Baço
Gânglios, nódulos e foliculos linfáticos
S.R.E. — Difuso (fig.)

2.^a Infância: — Medula — todos os ossos chatos e as epífises dos ossos
até 14 anos longos.

Baço
Gânglios, nódulos e foliculos linfáticos
S.R.E. — Difuso (fig.)

Adolescência: — Medula — todos os ossos chatos (epífises ossos longos).
até 21 anos

Baço
Gânglios, nódulos e foliculos linfáticos
S.R.E. — Difuso (fig.)

Adulto: — Medula — ossos chatos principais (costelas
até 50 anos (vértebras
(esterno
(clavicula
(bacia

Ossos chatos secundários, crânio — omoplata
Epífise proximal dos ossos longos (em potencial)
Baço
Gânglios, nódulos e foliculos linfáticos
S.R.E. — Difuso (fig. 47).

Senil: — Ossos chatos (costelas
depois de 50 anos (vértebras
(parte do esterno
(ossos da bacia (parte)

Baço
Gânglios
S.R.E. — Discreto — Difuso (fig. 48).

Hematopoeese Óssea

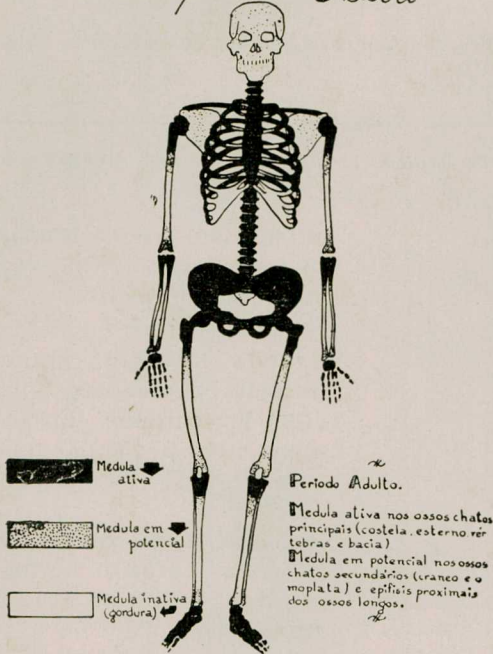


Fig. 47

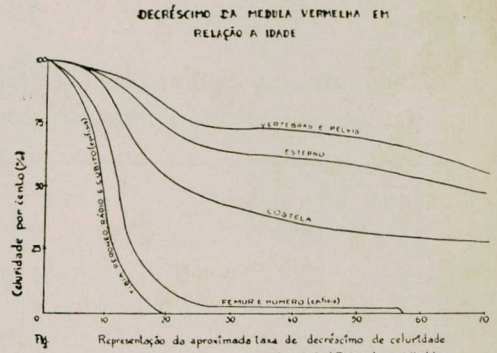


Fig. 48

Nomenclatura: — Devido a grande sinonímia existente no terreno hematológico a American Society of Clinical Pathologists e a American Medical Association, nomearam um “Comittée” para padronização do nome das células e doenças do sangue. Transcrevemos alguns tópicos de estudo elaborado e publicado (Am. J. Clin. Path. 18: 443, 1948).

TABUA I

Terminologia recomendada e terminologia a ser evitada ao se referir a células de uma série particular ou a uma doença que afete qualquer célula daquela série.

<i>Termo a ser usado</i>	<i>Termo a ser desprezado</i>
Linfocítico	Linfóide, linfático, linfógeno, mononuclear.
Granulocítico	Mielóide, mielógeno, mielócitos, granulocítico, leucocítico.
Monocítico	Monocitóide, monocitógeno, mononuclear.
Plasmacítico	Plasma célula, plasmocitógeno, células do mieloma.
Eritrocítico	Eritróide, eritrocitóide, eritron, eritrocitógeno.
Trombocítico	Megacariocítico, plaqueta.



TABUA II

Terminologia recomendada e terminologia a ser evitada ao se referir a células sanguíneas e órgãos hemopoéticos.

<i>Nome das séries</i>	<i>Termo a ser usado</i>	<i>Termo a ser desprezado</i>
Linfocítica	Linfoblasto	Mieloblasto, hemocitoblasto linfoidócito, stem cell, linfócito.
	Prolinfócito	Grande linfócito, grande linfócito patológico, linfócito leucocitoide atípico, monócito, linfócito imaturo.
	Linfócito	Pequeno, médio ou grande linfócito, linfócito normal, pequeno, médio ou grande mononuclear.
Monocítica	Monoblasto	Mieloblasto, hemocitoblasto, linfoidocito, linfócito, monocito imaturo.
	Promonócito	Premonocito, hemohistióblasto, monócito imaturo, célula de Ferrata.
	Monócito	Grande mononuclear, transicional, clasmatócito, leucócito endotelial, histiócito.
Granulocítica	Mieloblasto	Granuloblasto, hemocitoblasto, linfoidócito, linfócito.
	Progranulócito	Promielócito II, leucoblasto, mieloblasto, promielócito, progranulócito A.
	Mielócito	Granulócito, mielócito B, não filamentado da classe I.
	Metamielócito	Metagranulócito, jovem mielócito C, não filamentado classe I.



Série eritrocítica: (*)

<i>Normal</i>	<i>Patológico ou embrionário</i>
Proeritroblasto	Promegaloblasto
Eritroblasto recente	Megaloblasto recente
Eritroblasto basófilo	Megaloblasto basófilo
Eritroblasto policromatófilo	Megaloblasto policromatófilo
Eritroblasto acidófilo	Megaloblasto acidófilo
Eritroblasto ortocromático	Megaloblasto ortocromático
Eritrócito reticulado	Megalócito reticulado
Eritrócito	Megalócito

“ESTUDO HEMATOLÓGICO DAS HIPERPLASIAS E NEOPLASIAS
DOS ÓRGÃOS LINFOPOÉTICOS”

Para fazermos um estudo hematológico necessitamos de informes clínicos e colaboração íntima da Anatomia Patológica. Deve sempre haver uma cooperação mútua entre hematologista, patologista e clínico, pois errará todo aquele que, em medicina, basear suas conclusões em achados unilaterais, mórmente na parte que se refere à citologia hematológica.

Usamos meios exploradores próprios da hematologia que nos dão achados típicos ou esclarecedores sôbre as diversas afecções aqui estudadas. São êles: mielograma, adenograma, esplenograma e traçado eletroforético.

Em nosso serviço constitue exame de rotina a punção biópsia da medula para várias finalidades. No presente trabalho só fazemos referência a achados próprios das afecções de que trata o titulo.

Fazemos a punção biópsia da medula esternal no ponto de união da linha médio esternal com a que passa pelo 3.^o espaço intercostal, quando lidamos com doente adulto. Em se tratando de criança ou adolescente fazemos a punção na crista ilíaca a 1 cm. abaixo da espinha ilíaca ântero-superior. Usamos agulha Osgood n.^o 18 (escala americana). Fizemos essa sistematização baseados na publicação de Dameshek, que

(*) Para a série eritrocítica desprezamos a nomenclatura oficial do “American Comittée”, por ser muito artificial, baseando-se na côr da célula para classificar o eritrócito de rubricito. Usamos uma classificação que nos parece sistemática, de acôrdo com os termos usuais, obedecendo à sequência natural do amadurecimento celular e com uniformidade de nomes.

São estas as principais recomendações do “Comittée” que seguimos em nosso trabalho, tornando então obsoleta a sinonímia que existe na literatura.

Como célula primitiva consideramos a mesenquimatosa hemopotente, o que significa célula indiferenciada, célula primitiva ou Stem cell dos americanos. Abandonamos por completo as seguintes denominações: Célula primitiva migratória (Saxe), grande linfócito (Maximow), hematogôna (Mollier), hemohistioblasto (Ferrata — di Guglielmo) e célula mesamebóide (Minot). Segundo Wintrobe estas são sinônimos de células indiferenciadas.

mostrou identidade de achados citológicos nas medulas esternais, iliaca e do corpo vertebral. Desprezamos a punção biópsia do corpo vertebral, porque os processos por nós usados, são mais simples e de absoluta segurança diagnóstica.

No exame da medula óssea fazemos estudo minucioso das séries: blástica, granulocítica, linfocítica, monocítica, plasmacítica, trombocítica e eritrocítica, das relações eritroleucocítica, eritrogranulocítica e eritroeritrocítica (células imaturas/maturas), e dos índices cariocinéticos, granulocítico e eritrocítico. O laudo de conclusão é resultante da comparação dos achados acima com os do sangue circulante, que são traduzidos pelo hemograma completo (série branca e vermelha), e de outros testes indicados de conformidade com afecção em aprêço e para fazer o diagnóstico diferencial, tais como: retração do coágulo, contagem e morfologia dos trombócitos, contagem dos eritrócitos reticulados, prova do laço, esplenocontração, tempo de coagulação, sangria e protrombina, testes imunohematológicos, etc., etc. O resultado do mielograma pode expressar um diagnóstico hematológico típico, ora por achados patognômicos, ora por características peculia-

res a cada afecção. Pode ser, também esclarecedor ou auxiliador do diagnóstico. Usamos o mielograma para aconselhar e controlar as terapêuticas específicas e complementares. Dizemos aconselhar a terapêutica específica porque muitas vezes, devido a hiperplasia de uma série ou distúrbio de maturação de outra, podemos indicar o elemento físico ou químico de ação eletiva. Posteriormente iremos apreciar a depressão causada nessas séries, o que serve de índice seguro para continuar, suspender ou mudar a terapêutica. Quando falamos em terapêutica complementar, queremos dizer daquela que se refere ao soerguimento da, ou das séries hipoplásticas e do ajuste do equilíbrio de maturação, etc. Nesses casos, de conformidade com os achados do mielograma, usamos transfusão de sangue, agentes excitantes da reprodução e do amadurecimento, esplenectomia, etc., etc.

Para orientação, transcrevemos abaixo um quadro de valores normais dos elementos encontrados na medula, das relações entre as séries e dos índices cariocinéticos. Esse quadro foi obtido segundo arranjo de valores retirados de: Arinkin (1929), Osgood (1935), Dameshek (1935), Rohr (1940), Leitner (1941), Whitby (1946), e Custer (1949).

M I E L O G R A M A

SÉRIES	LIMITES DE VARIAÇÃO	MÉDIA
<i>Série Blástica</i>		
Células indiferenciadas	0,0 — 0,0	0,00
Mieloblasto	0,5 — 3,5	2,00
Progranulócito	1,0 — 5,0	3,00

<i>SÉRIES</i>	<i>LIMITES DE VARIAÇÃO</i>	<i>MÉDIA</i>
<i>Série Granulocítica</i>		
Mielócito neutrófilo	8,0 — 25,0	16,50
Metamielócito neutrófilo	12,0 — 33,0	22,50
Núcleo em bastão neutrófilo	16,0 — 39,0	27,50
Núcleo segmentado neutrófilo	6,0 — 20,0	13,00
Mielócito eosinófilo	6,0 — 3,0	1,50
Metamielócito eosinófilo	1,0 — 3,5	2,25
Eosinófilo	0,1 — 3,5	1,80
Mielócito basófilo	0,0 — 0,5	0,25
Basófilo	0,2 — 0,5	0,35
<i>Série Linfocítica</i>		
Linfoblasto	0,0 — 0,0	0,00
Prolinfócito	0,0 — 0,0	0,00
Linfócito	1,5 — 7,5	4,50
<i>Série Monocítica</i>		
Monoblasto	0,0 — 0,0	0,00
Promonócito	0,0 — 0,5	0,25
Monócito	0,5 — 4,0	2,25
<i>Série Plasmacítica</i>		
Plasmablasto	0,0 — 0,0	0,00
Proplasmácito	0,0 — 0,1	0,05
Plasmácito	0,5 — 1,5	1,00
<i>Série Trombocítica</i>		
Megacarioblasto	0,0 — 0,1	0,05
<i>Série Trombocítica</i>		
Promegacariócito	0,0 — 0,5	0,25
Megacariócito	0,5 — 1,5	1,00

SÉRIES	LIMITES DE VARIAÇÃO	MÉDIA	
<i>Série Eritrocítica</i>			
Proeritroblasto	0,5 — 1,5	1,0	
Eritroblasto recente	} imaturo	3,0 — 11,0	
Eritroblasto basófilo			5,0 — 9,0
Eritroblasto prolicromatófilo	} maturo	10,0	
Eritroblasto acidófilo			5,0 — 15,0
Eritroblasto ortocromático			1,0 — 5,0
	5,0 — 15,0	3,0 — 23,0	
		10,0	

RELAÇÕES

Eritroleucocítica (E/L)	1:2,5 — 3,5	1:3
Eritrogranulocítica (E/L)	1:1,5 — 2,5	1:2
Eritrocítica imaturo — maturo (Ei/m)	1:1,5 — 2,5	1:2

ÍNDICES

Granulocítico	0,1 — 1,0	0,5
Eritrocítico	1,0 — 4,6	2,8

Atualmente desprezamos a contagem com os resultados numéricos e nos preocupamos em fazer uma apreciação de cada série, das relações entre elas, dos índices cariocinéticos e o laudo de conclusão.

Adenograma — Nossa prática com este meio semiótico é pequena devido trabalharmos em conjunto com o laboratório de anatomia-patológica, que tem a seu cargo o estudo histopatológico dos gânglios. Como o achado histopatológico, no caso, é o meio mais seguro de diagnóstico, fazemos o adenograma com o intuito de auxiliar ou confirmar os achados medulares, bem como, para fazer o diagnóstico diferencial entre os grupos de doenças aqui consideradas e outras, como o carcinoma metastático.

Para a biópsia do gânglio, usamos a mesma agulha de punção medular. Com o material obtido fazemos distensão ou esmagamento e coramos pelo método de Pappenheim. Muitas vezes, após extirpação cirúrgica de um gânglio o seccionamos fazendo, em seguida, várias impressões. Esse método, que é condenável para posteriores estudos histopatológicos, serve como meio rápido de orientação no diagnóstico do grupo de doenças, aqui tratadas, com outras, pois conserva a relação das células entre si.

Esplenograma — A exploração citológica do baço à custa da punção biópsia, constitui hoje meio esclarecedor na elucidação de diagnóstico das afecções do grupo por nós estudado. É de prática

fácil e, quando feita a rigor, elimina quase totalmente os acidentes perigosos.

Usamos dêsse meio, sòmente quando os achados medulares e sanguíneos não trouxeram esclarecimentos bastantes. Fazemos a punção quando há esplenomegalia e na ausência de distúrbios hemorrágicos.

A freqüência de mutação dentro do grupo acima é, na observação de Custer (1300 casos), de 40%. Dentro do grupo, o linfo-sarcoma, mais que os outros, cerca de 40%, transforma-se em leucemia homóloga, (Gall e Mallory, Lever).

Êsse caráter de transformação origina a obrigatoriedade de uma estreita relação entre o hematologista, patologista e o terapêuta. Assim é que os achados hematológicos vão esclarecer ou fazer mudar o tratamento, bem como, em certos casos, particularmente, nas leucemias, dar o laudo diagnóstico definitivo.

Eletroforese — Atualmente toma vulto o estudo das proteínas, frações normais e anormais, pelo traçado eletroforético. Certas doenças dêsse grupo, principalmente as leucemias, possuem modificações, nas relações das frações ou desdobraimento das mesmas, bem como no aparecimento de frações anômalas. Êsse meio propedêutico não é patognomônico, porque o traçado obtido nos casos pode ser encontrado em outras afecções. Com o advento do traçado eletroforético eliminamos a maior parte dos testes de função hepática que se baseam nos distúrbios das proteínas. Usamos o aparelho de micro-eletroforese de Kern que nos dá resultados seguros, obtidos com pequenas quantidades de sôro.

O estudo da medula óssea, do gânglio, e do baço são meios exploradores

dos locais de origem de afecção, ao passo que a eletroforese permite apreciar a repercussão geral das doenças no organismo.

Como auxílio técnico do diagnóstico diferencial entre as afecções abaixo descritas temos o advento do contraste de fase, que permite fazer, uma melhor distinção entre as células normais e as patológicas do reticulo-sarcoma, do linfo-sarcoma ou de hiperplasia simples. Com o contraste de fase podemos distinguir células de linfoblastoma foliular, por seus nucleólos pequenos e escuros, das do linfo-sarcoma com nucleólos também escuros, porém, grandes. As hiperplasias simples se distinguem das outras afecções pela acentuada tendência de lobulação de seus núcleos, ao passo que nas células do linfo-sarcoma observa-se comumente a forma em roseta (Moeschlin 1949).

Como auxílio técnico temos também as colorações específicas, a identificação citoquímica, a análise espectrográfica e observação de ultra estrutura celular. Êsses dois últimos recursos técnicos não foram ainda por nós usados.

Após essas considerações passamos a discorrer individualmente sôbre cada afecção, usando a terminologia empregada no capítulo da anatomia-patológica.

Doença de Brill Symmers (*Linfoblastoma macrofoliular*)

Tivemos oportunidade de observar, dois casos comprovados histologicamente, sendo um dêles primitivo das amídalas, e outro de gânglio cervical direito. Nesses dois pacientes fizemos estudo hematológico completo.

Quanto à citologia medular podemos dizer que possui pequenos agrupamentos celulares dispostos espaçadamente

no tecido. Os agrupamentos são formados de células com grande núcleo e diminuto protoplasma, assemelhando-se a linfócitos maduros. A natureza dessas células é ainda discutida, pois podem evolver para um tipo reticular, dando em consequência doença de Hodgkin ou leucemia monocítica, ou ainda evolver para o tipo de células linfocíticas, originando linfo-sarcoma ou leucemia linfocítica. Daí Moeschlin, apropriadamente, denominar-lhes de "grande células reticulares linfáticas", resultantes da proliferação neoplásica das células dos centros germinativos. Encontramos medula com discreta hiperplasia de células reticulares, conservando-se porém normoplástica em tôdas as outras séries. Há, na maioria das vezes, no sangue circulante, discreta monocitose de monócitos verdadeiros e de células monocitóides (Custer).

Tanto no baço, como no gânglio, foram encontrados, ao lado das células normais, 84% de células, dispostas em grupos, muito polimorfas quanto ao tamanho e feitio (grandes células reticulares linfáticas), possuindo núcleo com cromatina densa com 2 a 4 nucléolos, mostrando-se, as vezes, lobulados. Abundantes mitoses, células gigantes com 1 nucléolo azulado o que a diferencia da célula da tuberculose e da Sternberg (Stahel).

O exame a fresco (contraste de fase) do material obtido da medula óssea, gânglio e baço mostra como característica a presença de pequenos nucléolos. O traçado eletroforético revela distúrbios na proteinemia, análogos aos observados no sôro dos casos de mieloma e reticuloses (Rossier, Spuhler).

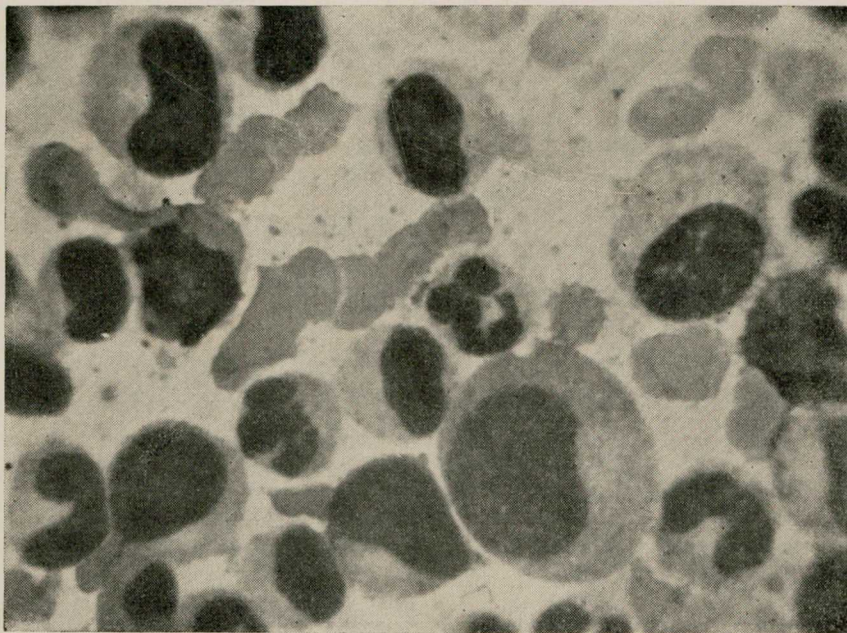


Fig. 49 — Aspecto citológico de medula normoplástica, sem alterações malignas. Oc. 10. Obj. 100.

Reticulo-sarcoma

Essa afecção possui caráter mais ou menos fixo, dando pouca mutação, a qual pode ser feita no sentido de leucemia monocítica. Nossa observação, desses casos, é grande e será tratada no capítulo de dados clínicos.

A medula óssea em casos iniciais mostra-se com discreta hiperplasia das células reticulares e normoplasia em todas as outras séries. Quando estudamos um caso de reticulo-sarcoma já evoluído, os achados medulares são traduzidos por hiperplasia da série blástica com especial domínio das células reticulares primitivas (acentuado desvio para esquerda) e aparecimento de fina rede de reticulina (Gomori). Há, também, uma hipoplasia da série trombocítica, traduzida por raros megacariócitos com protoplasma vacuolado, e da série eritrocítica que conserva, porém, equilíbrio de maturação. Aparecem, também, em limites acima dos normais os plasmácitos. O sangue periférico mostra anemia, normocítica normocrônica, leucopenia e discreta monocitose de monócitos verdadeiros.

Tanto no baço, como no gânglio, encontramos modificações do número de células dos centros germinativos que passam também a produzir, além dos linfócitos, células denominadas de "Tumoraes". Elas são caracterizadas por grande núcleo com estrutura cromática muito densa e homogênea, o que as diferencia do mieloblasto e linfócito jovem. Possuem, além disso, protoplasma escasso e de coloração azulada. Nossa opinião é de que, apesar da hiperplasia reticular ser de células bem características, em detrimento da for-

mação normal das outras séries, devemos sempre fazer coloração específica para reticulina, a fim de chegarmos a diagnóstico definitivo.

Nesses casos, o estudo com microscopia de contraste de fase pouco esclarecimento traz, sendo de notar somente diminutos nucléolos que, muitas vezes, são difíceis de identificar.

Segundo Wuhrmann e Wunderly há um diagrama eletroforético patológico, mostrando hipoproteinemia e presença de globulinas anormais, trazendo em consequência, a positividade das provas de cefalina-colesterol, Takata e Cádmio. Já esclarecemos anteriormente que, devido ao advento da eletroforese, eliminamos certas provas de função hepática, cuja positividade é decorrente de distúrbios do complexo proteico. Assim procedemos porque os elementos fornecidos pela eletroforese são mais precisos e sensíveis).

Doença de Hodgkin

Estudaremos aqui, de forma global, as modalidades de Paragranuloma, Granuloma e Sarcoma de Hodgkin, pois que, embora possuam diferenças histopatológicas e evolução clínica diferente, não possuem quadros hematológicos distintos.

Esse tipo de afecção, cuja especificidade histológica é de domínio de células reticulares primitivas e de células patognomônicas, a semelhança do anterior, é uma entidade com difíceis mutações, e, quando isso acontece, é no sentido do reticulo-sarcoma ou da leucemia monocítica.

A medula esternal mostra, em nossa experiência, modificações gerais e ar-

ranjos específicos. Em 60% de nossos casos encontramos discreta hiperplasia das células reticulares primitivas, desvio para esquerda dos granulócitos, reação eosinofílica com domínio de mielócitos (90%) o que nem sempre é acompanhado no sangue periférico. Fazemos notar aqui que não constitui absolutamente nenhum indício de doença de Hodgkin o fato de haver eosinofilia no sangue periférico, pois, tornamos afirmar, em 90% de nossos casos existe na medula e não é acompanhado no sangue periférico, levando em conta ainda o fato que a maioria de nossos doentes possui achados positivos de ovoides helmintoscopia.

Encontramos ainda, medula hipoplástica com acentuada depressão das séries eritrocítica (conservando porém, equilíbrio de maturação) e trombocítica, que apresenta raros megacariócitos

em fase de degeneração. Nos 40% restantes de nossa causuística notamos medula normoplástica ou hiperplástica. Essa hiperplasia foi total ou eletiva. Quando eletiva, o foi para série eritrocítica, onde observamos parada de maturação na fase de eritroblasto basófilo e bloqueio da emissão do mesmo, em contraste com a pobreza eritrocítica do sangue circulante. São esses os casos em que há concomitância da doença com hiperesplenismo, total ou simples. Observamos no Hodgkin, mais que nas outras doenças, o aparecimento dessa esplenomegalia funcionante (fig. 50).

Em nossas pesquisas citológicas da medula, nunca tivemos a oportunidade de encontrar células de Sternberg, em discordância aos achados de Klima, Klenle e Paulo e Silva. Temos visto muitos megacariócitos em diversos estágios de maturação, bem como, em

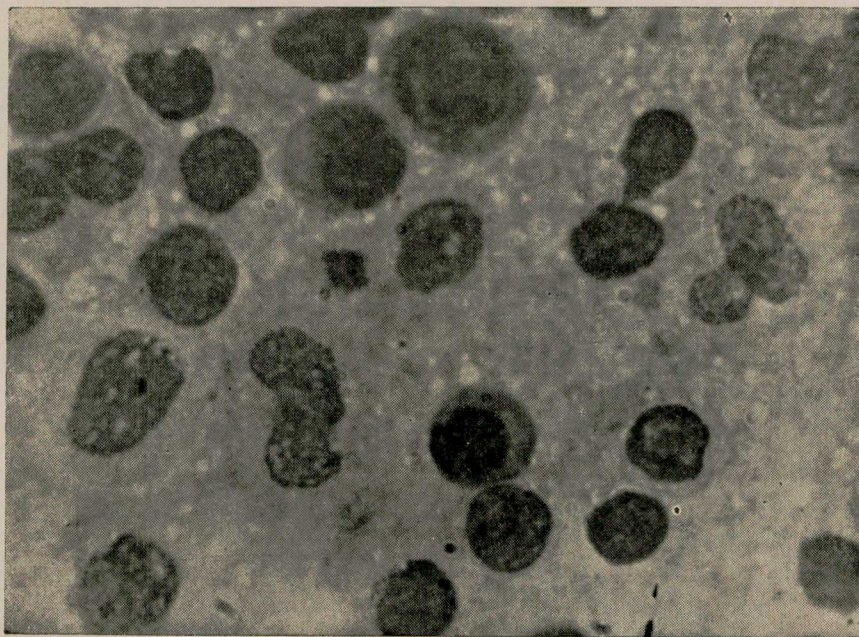


Fig. 50 — Doença de Hodgkin com hiperesplênismo. Medula esternal. Distensão. Eritroblastos com parede de maturação. Oc. 10. Obj. 100.

fases de degeneração e pleomorfismo próprio da doença, porém sem podermos classificá-los de células da doença de Hodgkin. O que observamos encontra apóio em Moeschlin, que afirma: "Apesar de que na clínica da Faculdade de Medicina da Universidade de Zurich, tenha sido examinada sistematicamente a medula esternal de todos os casos de linfogranuloma maligno, somente uma vez foram encontradas células de Sternberg em distensões de medula óssea. Isso se deve provavelmente a que a medula óssea seja afetada poucas vezes, quase sempre nos períodos tardios da afecção e, ainda, em forma de foco.

No sangue periférico dos casos virgens, podemos observar como média: leucocitose, desvio para esquerda dos neutrófilos e monocitose, eosinófilos dentro dos limites normais. Essa forma específica tem grande valor no decorrer do tratamento, quanto ao prognóstico. Seremos mais explícitos no capítulo da terapêutica.

No baço e nos gânglios é que encontramos achados característicos dessa afecção. Podemos sistematizar os achados nas distensões como: modificações celulares semelhantes a de tipo inflamatório, com presença, na maioria das vezes, de grande infiltração eosinofílica, presença de células de Sternberg com grande polimorfismo, porém, identificadas por apresentarem grande porte (18-70 micra), núcleos bi ou multilobulados com grandes núcleos corados (corantes Romanowski) em azul escuro ou violeta. É no caso dessa afecção que as punções do baço e dos gânglios têm valor diagnóstico superior ao da medula esternal. O valor do esplenograma avulta quando deparamos com esplenomegalia sem outros achados.

O uso do contraste de fase serve para identificar os núcleos que, com essa técnica, se tornam bem visíveis, de grande tamanho, tornando-se diferentes das outras células.

O traçado eletroforético traz modificações próprias do grupo, sem especificidade para o Hodgkin:

Linfo-sarcoma:

Essa afecção possui caráter de mutação muito acentuada, chegando no dizer de Lever, Gall e Mallory, a transformar-se em leucemia homóloga em torno de 40%. Geralmente a passagem à leucemia linfática é observada no período final da doença. Em nossos casos após estabelecimento do quadro leucêmico, houve sobrevida média de três meses.

Muitas vezes no curso do linfo-sarcoma, observamos inundações de células patológicas no sangue periférico semelhante ao quadro da leucemia, porém sem outras características, constituindo o que antigamente denominava-se de linfo-leucosarcoma. Deixamos aqui de descrever esse tipo pois não constitui entidade nosológica, e sim uma das manifestações da própria doença.

Observamos oito passagens à leucemia linfocítica. Dentro desses, dois foram de achados oportunos. O primeiro caso, uma menina de 11 anos com diagnóstico histopatológico de linfo-sarcoma. Comprovado por estudos hematológicos, houve concomitância com hipersplenismo. Havendo indicação de esplenectomia, repetimos o mielograma como conduta pré-operatória e, no laudo final, fizemos previsão, que, após cirurgia, se desencadearia um estado

leucêmico. Esse caso foi confirmado posteriormente por achados no sangue periférico, e, mais tarde, pelo laudo de autópsia. No outro caso, tratava-se de senhora, idosa, com fichas histo-patológica completas. Após tratamento com mostarda nitrogenada, fizemos o mielograma a fim de verificar o grau de depressão causada na medula e deparamos com 42% de linfócitos, em contraste com o sangue periférico que apresentava 17%. Decorridos 15 dias o sangue circulante mostrava características leucêmicas.

Devido à fácil mutação, nessa afecção, fazemos estudo da citologia medular periodicamente, a fim de atestar a entidade que estamos tratando e para auxiliar o laudo histo-patológico, pois, embora o linfo-sarcoma e a leucemia linfocítica, sejam entidades mórbidas, completamente diferentes quanto a evolução sintomatológica, clínica, terapêutica, etc., etc., não possuem diferenças histo-patológicas, a ponto de assegurar diagnóstico diferencial.

Na medula óssea desses pacientes encontramos achados gerais e particulares. Nos gerais, notamos que na maioria, há medula hipoplástica com acentuada deficiência da série eritrocítica, conservando-se o equilíbrio de maturação e da trombocítica, com muitos elementos degenerados. Aqui, como no Hodgkin, encontramos medula hiperplástica total ou eletivamente, quando há associação com hiperesplenismo. Dos achados particulares notamos aumento do número de linfócitos atípicos, patológicos, pequenos, arredondados, com núcleo grande e, às vezes, lobulados, protoplasma diminuto e basófilo, com número de mitoses aumentado. É a

repercussão da produção linfocítica dos centros germinativos da medula, como já ficou anteriormente dito. Há também um discreto aumento do número de plasmácitos maduros.

Os achados citológicos do baço e dos gânglios são de auxílio precioso. Casos há em que a doença primitiva do baço transporta-se para os gânglios. Nesses casos iniciais (21% Sugerbaker) o esplenograma possui real e imprescindível indicação.

No baço e gânglio encontramos, além de outros elementos, sinais típicos das células do linfo-sarcoma, a saber: acentuado poliformismo, protoplasma escasso e basófilo, nucléolos grandes, assim como numerosas mitoses. No dizer de Tischendorf e Stahel poder-se-á fazer com maior segurança o diagnóstico da afecção pela biópsia punção do baço e do gânglio, do que pela microscopia histológica, pois que no corte, quase nunca pode-se diferenciar características íntimas das células. (fig. 51).

No sangue periférico observamos em média, leucócitos normais, discreto aumento de linfócitos e monócitos. Casos há em que, durante o controle hematológico de um paciente, observamos leucocitose com linfocitose, retornando, posteriormente, a normalidade. Chamamos a isso reação leucemoide do linfo-sarcoma e nunca de linfo-leuco-sarcoma, como antigamente era considerado, pois não passa de manifestação própria da doença.

Podemos comprovar de maneira mais eficiente com auxílio do microscópio de contraste de fase, quando observamos grandes núcleos escuros, o que possibilita boa distinção entre os pequenos e claros nucléolos dos linfócitos jovens e

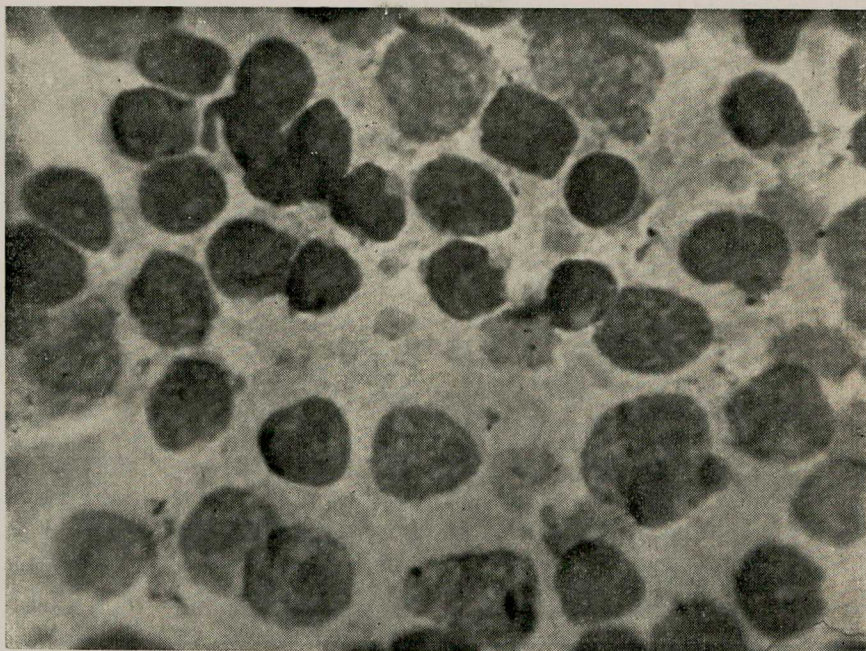


Fig. 51 — Linfo-sarcoma. Material obtido por punção do baço. Distensão. Presença de grande número de células arredondadas com diminuto protoplasma e presença de 2 a 3 nucléolos. Oc. 10. Obj. 100.

os das células do linfoblastoma foliular. Aconselhamos, nos casos duvidosos, sempre examinar o material, obtido por punção, com o microscópio de contraste de fase.

O traçado eletroforético não indica modificações apreciáveis.

Leucemias

Sob essa rubrica agrupamos doenças caracterizadas por distúrbios de produção e maturação dos leucócitos. Aqui podemos aplicar os princípios e sistemas estudados em capítulos anteriores, que são responsáveis pelo equilíbrio ou estabilidade das diversas séries leucocíticas.

Para boa compreensão faremos, inicialmente, breves considerações, segui-

das de classificação por nós usada e dos achados hematológicos, para cada entidade leucêmica.

A causa das leucemias, ainda hoje continua obscura. Fatos comprovados em animais de laboratório, como hereditariedade, transmissão, etc., não têm sido observados na espécie humana. Agentes físicos e químicos quando agem prolongadamente podem produzir leucemia. O traumatismo pode desencadear um estado leucêmico (Custer). Observamos ainda, a regra geral para o câncer de que os agentes traumáticos podem desencadear, porém nunca produzir leucemia.

Existem fatores endógenos, como os já mencionados ácidos linfocêntrico e mielocêntrico, capazes de manter o equilíbrio de produção, emissão e maturação



dessas células. Ainda hoje não existe clareza a respeito da etiologia leucêmica, devido a isso, preferimos dizer que: a produção, emissão e maturação dos leucócitos está na dependência de vários fatores e sistemas, que os regulam. A deficiência dum desses sistemas de equilíbrio pode repercutir sobre outros sistemas, e diretamente sobre as células, produzindo entidade nosológica definida.

A manifestação leucêmica, inicialmente, compromete os órgãos hematopoéticos, para depois, produzir infiltração em todo organismo. Há que diferenciar infiltração de metaplasia. Consideramos essa como o desvio de produção de certos sítios orgânicos, onde existe o mesênquima pluripotente, no sentido da produção leucêmica quando submetida a ação de estímulos patológicos. É o que acontece nas leucemias agudas ou nas formas leucêmicas crônicas. Observamos a infiltração leucêmica, quando as células produzidas nos centros hematopoéticos e nos centros metaplasiaados, são lançadas nos tecidos vizinhos infiltrando todo o organismo, ao mesmo tempo que diminuem no sangue periférico. Tanto a metaplasia, como a infiltração são encontradas nos casos de leucemia. A última é de maior intensidade nas leucemias aleucêmicas.

A leucemia guarda íntima relação com uma origem patológica já existente. Daí é que a leucemia linfocítica tem estreita relação com linfo-sarcoma, pois essa neoplasia quando em mutação produz sempre a leucemia homóloga. Essa interrelação não obriga a necessária existência do linfosarcoma para produzir a leucemia, essa pode aparecer iso-

lada, oriunda diretamente do mesênquima hemopotente.

A leucemia monocítica, também possui no retículo-sarcoma o seu eventual precursor, ou resulta da diferenciação de uma leucemia de células indiferenciadas.

O cloroma é considerado como uma das entidades mórbidas que podem produzir leucemia granulocítica. Essa pode ainda descender diretamente do mesênquima hemoformador ou resultar da diferenciação de um estado leucêmico de células indiferenciadas. As formas mieloblásticas podem adotar caracteres monocitóides chegando mesmo ao estado de leucemia monocítica. Nesse caso, é denominada de leucemia paramioblástica de Naegeli.

A leucemia plasmacita tem origem direta em tumor específico de medula óssea, que é o mieloma. Sua origem, a partir de tecido linfopoético, é discutida.

A leucemia plasmacítica tem origem (Stem Cell) descende diretamente do mesênquima e pode originar outros tipos de leucemias.

Observamos como regra geral, que a passagem do tumor original ao tipo celular específico sistêmico, depende de fatores que desencadeiem a emissão das suas células.

Para fazermos uma classificação de leucemia tomamos em considerações vários dados: clínicos, hematológicos, anátomo-patológicos, terapêuticos e de prognóstico.

Inicialmente podemos classificar as leucemias em estados sub-clínicos e clínicos. Naquele não há sintomatologia específica e, muitas vezes, o diagnóstico



só é feito acidentalmente, por exames de laboratório, realizados com outras finalidades. O estado clínico comporta sintomatologia específica e diagnóstico provável, que será firmado pelo estudo hematológico. É nesse grupo de afecções que o laudo hematológico possui maior valor diagnóstico, quer de grupo, quer diferencial.

Para efeito terapêutico fazemos a classificação das leucemias em crônica, sub-aguda e aguda. Por essa simples classificação, podemos indicar a terapêutica específica, bem como, aquilatar a sobrevida do paciente. Essa classificação é de conformidade com o número de células blásticas no sangue circulante, assim é, que na leucemia crônica encontramos grande aumento do número de células da série envolvida, porém quase todas amadurecidas. É esse o tipo de maior sobrevida. Na leucemia sub-aguda há presença de células blásticas no sangue circulante, acompanhadas de sintomas clínicos, tais como, febre, suores noturnos, mal estar, ansiedade, etc. Na leucemia aguda há domínio de células blásticas, a tal ponto que, na maioria dos casos, não podemos fazer o diagnóstico citológico da série leucocítica afetada. Aqui, também, os achados clínicos são importantes e auxiliares. Mais uma vez repetimos que o diagnóstico citológico só deverá ser feito com ajuda de dados clínicos.

Com respeito ao número de leucócitos no sangue circulante, podemos ainda classificar as leucemias em leucêmica, sub-leucêmica e aleucêmica. Na leucemia, a contagem global é acima do normal, podendo chegar a casos extremos com 1.000.000 de células por mm^3

(observamos um caso com esse número). Na leucemia subleucêmica, a leucometria é normal ou pouco abaixo da normalidade. Na leucemia aleucêmica o número de Glóbulos é diminuído, sempre abaixo da normalidade, comumente em torno de 1.000 células, chegando, às vezes, a 300 células por mm^3 . Neste caso é que, havendo intensa produção de células nos centros formadores normais e ocasionais (metaplásia), há diminuição dos glóbulos circulantes e infiltração leucêmica dos órgãos. Desprezamos o conceito defendido por alguns autores que querem associar nessa classificação o número de leucócitos e o estado de maturação.

Como anteriormente falamos em estados leucêmicos sub-clínico e clínico, podemos falar também em estado leucêmico final, ou fase leucêmica final. Ela é representada por esgotamento dos centros hematopoéticos, que não respondem mais a terapêutica excitante. Falamos nessa fase porque, além de possuir quadro medular característico, há necessidade de conhecê-la para indicar a terapêutica que, no caso, é completamente diversa das comumente usadas.

Finalmente, com o auxílio de achados no sangue periférico e a citologia dos órgãos hematopoéticos, fazemos a classificação das leucemias de acordo com o tipo da célula envolvida. Assim, temos: leucemias de células indiferenciadas (Stem cell), granulocítica, monocítica, linfocítica e plasmacítica. Essa classificação não é rígida, pois como foi explicado anteriormente, uma leucemia de células indiferenciadas pode evoluir para uma monocítica ou granulocítica, um linfo-sarcoma pode, esporádica-

mente, produzir uma reação leucemóide, voltando, em seguida, a normalidade sanguínea, etc., etc.

Nessa classificação citológica, deixamos de incluir a leucemia trombocítica e a eritroleucemia. Não consideramos a primeira como entidade nosológica definida, e sim como o quadro resultante da exacerbação celular que acompanha a leucemia granulocítica crônica. Nesse caso, encontramos medula óssea apresentando hiperplásia dos elementos granulocíticos e trombocíticos bem como, acentuado aumento dos trombócitos circulantes, chegando a taxas de 3.000.000 por mm³.

Nas leucemias agudas, ao contrário da crônica, a série trombocítica está deprimida. Explicamos esse fato devido ao estímulo hiperplásico que, no caso,

age intensa e especificamente sobre a célula patológica e nunca em outras células, como acontece em certos estados crônicos. A eritroleucemia também acompanha certas fases da leucemia crônica, e está ausente na leucemia aguda. Na leucemia crônica observa-se que o estímulo neoplásico, age hiperplásticamente não só sobre a célula envolvida como, também sobre a série eritrocítica.

Tôdas as classificações estudadas acima, de modo isolado, não têm expressão própria e dificultam bastante o intercâmbio entre as diversas especialidades médicas. Como as classificações expostas possuem interrelações, poderíamos fazer um arranjo de tôdas elas, citando uma que satisfizesse, de modo geral, as solicitações exigidas. Teremos:

I	II	III
Aguda	Leucêmica	Células indiferenciadas (Stem Cell)
Subaguda	Subleucêmica	Granulocítica
		Neutrofilica
		Eosinofilica
		Basofilica
Crônica	Aleucêmica	Linfocítica
		Monocítica
		Plasmacítica

Obs.: Não usaremos os estados sub-clínico, clínico, e final de leucemia pois são particularidades, sem interesse, nesse arranjo.

Essas três variedades de classificação guardam interrelações e devem ser usadas em conjunto, precedida sempre, da palavra-leucemia. Assim sendo, temos: Leucemia linfocítica subleucêmica crônica, leucemia linfocítica aleucêmica

sub-aguda., etc., etc. Quando temos uma leucemia leucêmica, desprezamos o segundo termo, afim de evitar redundância e dizemos só leucemia, ficando, então, subentendido que é leucêmica. Assim temos um arranjo simples que fornece, de uma só vez, muitos informes.

Todos os tipos de Leucemia têm achados citológicos característicos. Fazemos, no entanto, uma ressalva, quando de-

paramos com leucemia aguda, apesar de dados clínicos e auxílios técnicos como colorações vitais, específicas, etc., etc. não estabelecemos o diagnóstico citológico. Nesses casos, esperamos que primeiro, sob ação de medicação específica, haja amadurecimento de algumas células, e por elas, como nos ensina Kracke, fazemos o diagnóstico citológico das imaturas.

Não assinalamos na classificação a leucemia cutis porque não constitui entidade definida. É manifestação cutânea do processo geral, muitas vezes, associado a estados sub-agudos. É sempre de mau prognóstico. A lesão característica denomina-se de leucêmide, sendo distribuída pelo corpo, indiferentemente, ora nos membros superiores ora no tórax ou mesmo espalhada por todo o corpo. Nesses casos, o processo geral, no sangue circulante e na medula, conserva as mesmas características comuns a leucemia inicial.

Temos que fazer, com auxílio, dos meios semióticos e da hematologia, o diagnóstico diferencial entre as leucemias em geral e em particular com síndromes tais como a de Felty, mononucleose infecciosa, reações leucemóides a vírus etc., etc.

Leucemia de células indiferenciadas. (Stem Cell)

Esse tipo de leucemia está no mais alto grau de indiferenciação celular. Pouca diferença citológica existe entre as chamadas "Stem cells" e as células mesenquimatosas formadoras de sangue. Dizemos que esta leucemia nada mais é que a resultante da liberação, na

corrente circulatória, de células do mesênquima hemopotente. É o tipo de leucemia com pouca estabilidade, dando mutações, ora para leucemia monocítica ora para granulocítica. É de prognóstico fatal, sendo encontrada nos períodos de latência e 1.^a infância. Clinicamente é classificada como leucemia aguda, apresentando toda sintomatologia específica. Até a presente data, não encontramos um caso dessa afecção.

Os achados medulares são constituídos por intensa hiperplásia de células indiferenciadas, caracterizadas por diminuto protoplasma sem granações, núcleos grandes, cromatina finamente distribuída, 2 a 3 grandes nucleólos. Todas as outras séries encontram-se deprimidas.

No sangue circulante encontramos o mesmo tipo celular, porém, muitas vezes, destituído de protoplasma (núcleus) ou com discreta faixa de protoplasma. Anemia normocítica normocrômica e trombocitopenia acompanham essa modalidade.

No baço e nos gânglios encontramos 89% dessas células.

O contraste de fase serve para evidenciar os grandes nucleólos, porém, não traz auxílio diagnóstico da afecção.

O traçado eletroforético não dá informes de valor.

LEUCEMIA GRANULOCÍTICA

Essa leucemia, chamada inicialmente por Virchow de lienal é, sob a forma crônica, a mais frequente e conhecida. Foi Neumann que a identificou como enfermidade da melula óssea, fazendo

a diferenciação de duas leucemias, uma de células esplênicas (linfocítica) e outra de células da medula (granulocítica).

Descreveremos abaixo a leucemia granulocítica crônica, pois as leucemias agudas serão, independente do tipo celular, estudadas em conjunto.

Da leucemia granulocítica, temos as variedades eosinofílica, basofílica e neutrofílica. As duas primeiras são muito raras, constituindo achados esporádicos.

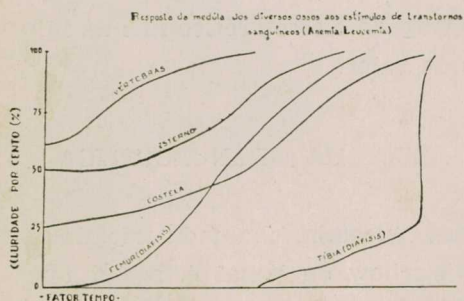
A leucemia granulocítica é própria da idade adulta, mais frequente nos homens, com sobrevida média de 3 anos (casos na literatura de 16 anos).

Encontramos, nessa afecção, inicialmente comprometimento das medulas ósseas, substituindo toda a medula gordurosa por medula ativa, fazendo voltar a hematopoese das epífises, em potencial (fig. 53). Logo em seguida é o baço comprometido, com desvio de produção no sentido das células granulocíticas. Os gânglios também sofrem processo de metaplasia, porém, sua produção faz-se em igualdade para células linfocíticas e granulocíticas. Quando uma leucemia granulocítica, de evolução crônica, passa a sub-aguda ou mesmo aguda é

que há completa metaplasia ganglionar no sentido da leucemia em questão. Essa metaplasia é também intensa e traduzida clinicamente por adenopatias múltiplas e disseminadas. O aparecimento de adenopatias num leucêmico granulocítico crônico, é indício seguro de que está havendo passagem a estado sub-agudo ou agudo.

Após haver metaplasia dos locais onde existe o mesênquima totipotente, encontramos infiltração leucêmica em todo departamento orgânico, produzindo sintomas secundários e achados clínicos próprios das leucemias em geral. Casos há em que existem trombos leucêmicos na luz dos pequenos vasos produzindo, em consequência, zonas iniciais de isquemia. Como meio semiótico, ainda da hematologia, podemos acrescentar o estudo do fundo de olho, pois nos traz auxílios preciosos, quanto ao diagnóstico, prognóstico e apreciação do grau leucêmico. Dissemos meio semiótico ainda da hematologia, porque, embora fuja do campo da microscopia celular, os estudos hematológicos têm que ser feitos a par da clínica.

Dos meios semióticos o de maior valor é o mielograma. O estudo da citologia medular na leucemia granulocítica mostra, acentuada hiperplásia das séries blástica e granulocítica (fig. 54) com desvio para esquerda. Índice cariocinético dos granulócitos aumentado e relação eritrogranulocítica, muito acima do normal, chegando às vezes a 1:10. As séries linfocíticas, monocítica e plasmacítica, em nossos casos, estavam na maioria das vezes, dentro dos limites normais. A série trombocítica, nos casos recentes ou de exacerbação (fig. 55) mostra intensa hiperplásia, constituída de



Esta figura explicada pelo título foi aqui colocada com finalidade de esclarecer ao leitor a respeito de qual medula óssea deve tratar-se primário (retirado de Whitby and Britton Disorders of the Blood & A Churchill London 1948)

Fig. 53

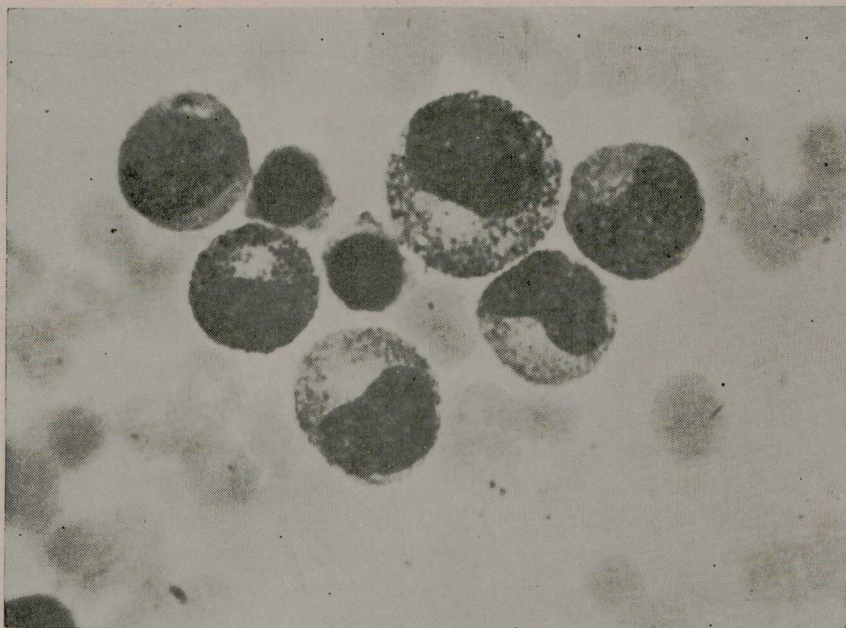


Fig. 54 — Leucemia granulocítica crônica. Medula esternal, distensão. Vemos 5 células mielóides típicas, com abundantes granulações, 2 delas em passagem a metamielócito. Ainda 2 eritroblastos basófilos. Oc. 10. Obj. 100.

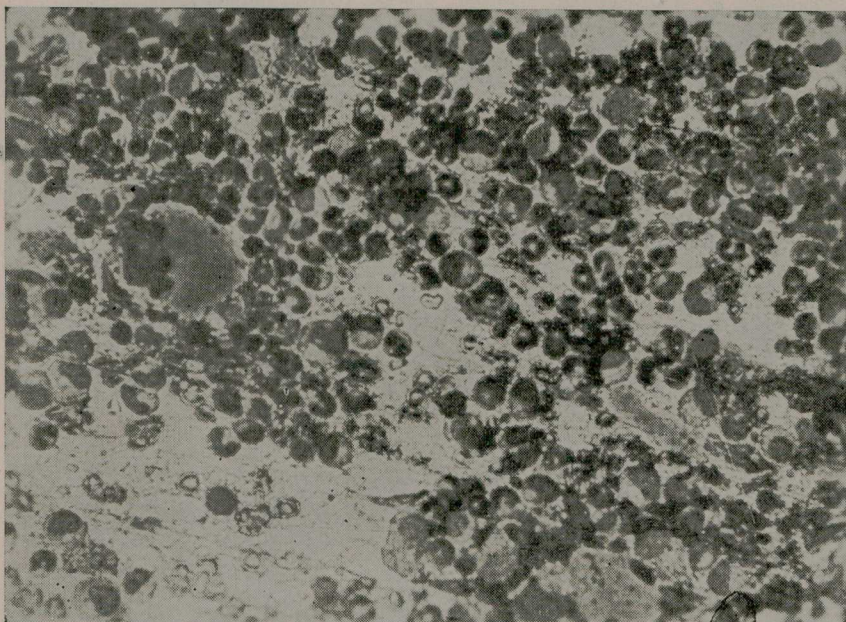


Fig. 55 — Leucemia granulocítica crônica. Medula esternal, distensão. Aspecto de medula hiperplástica com domínio de células blásticas e granulocíticas (desvio para esquerda). Vemos ainda hiperplasia megacariocítica. Oc. 10. Obj. 45.

megacariócitos funcionais (fig. 56), em tôdas as fases de evolução. Nos estados crônicos antigos, bem como nos agudos, (fig. 57) há, ao contrário, deficiência acentuada da série trombocítica. A série eritrocítica mostra-se quase sempre hipoplástica, conservando equilíbrio de maturação. O índice cariocinético eritrocítico é deficiente e poucas vezes, no caso, observamos mitoses de eritroblastos.

O estudo da medula é meio seguro de diagnóstico citológico específico e diferencial de outras afecções. Devemos ter como conduta só fazer o diagnóstico de leucemia após o estudo da medula óssea, embora os achados do sangue circulante sejam bastante característicos. (fig. 58).

Os achados do sangue circulante têm grande valor quando estudados compa-

rativamente com a citologia medular. Podemos muitas vezes, confirmar achados relacionados aos medulares. O valor real do hemograma reside na classificação de crônica, sub-aguda e aguda, sendo em parte, devida a presença e número de células blásticas, que determinamos a classificação. Também os estados leucêmicos, subleucêmicos e aleucêmicos só podem ser estabelecidos com o estudo do sangue periférico. Encontramos, em nossos casos, acentuado desvio para esquerda, com numerosos mielócitos, metamielócitos (fig. 59) e marcada leucocitose. Um de nossos casos, com atual sobrevida de 3 anos, apresentou como primeira contagem — 1.000.000 leucócitos por mm^3 . Devido a esse achado foi praticada uma parcial substituição sanguínea, no intuito, de

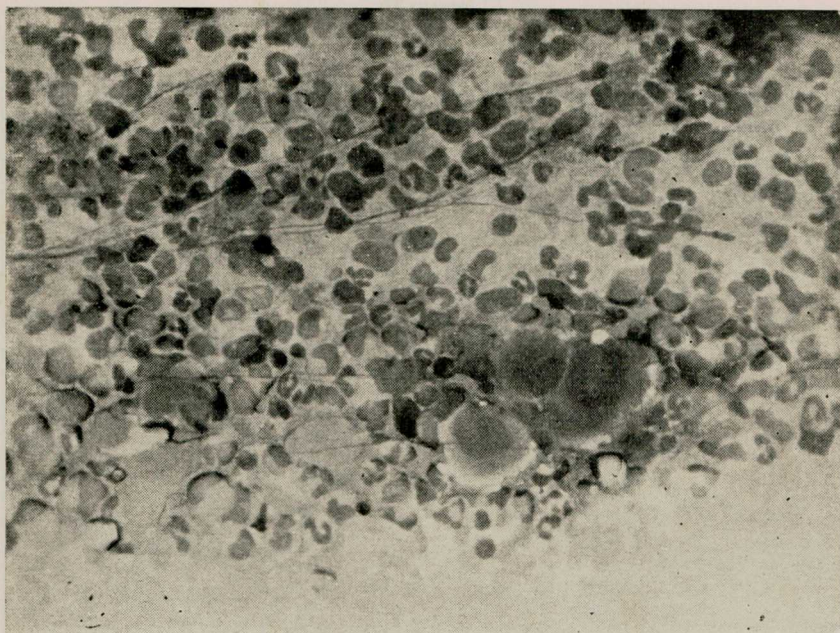


Fig. 56 — Leucemia granulocítica crônica. Medula esternal. Distensão. Acentuada hiperplasia trombocítica onde vemos megacariócitos em diversas fases de evolução. Hiperplasia da série granulocítica. Essa figura representa o que alguns autores chamam de Leucemia trombocítica. Oc. 10. Obj. 45.



Fig. 57 — Leucemia granulocítica-sub aguda. Medula esternal, distensão. Vemos intensa proliferação de mieloblastos e Progranulócitos. Oc. 10. Obj. 100.

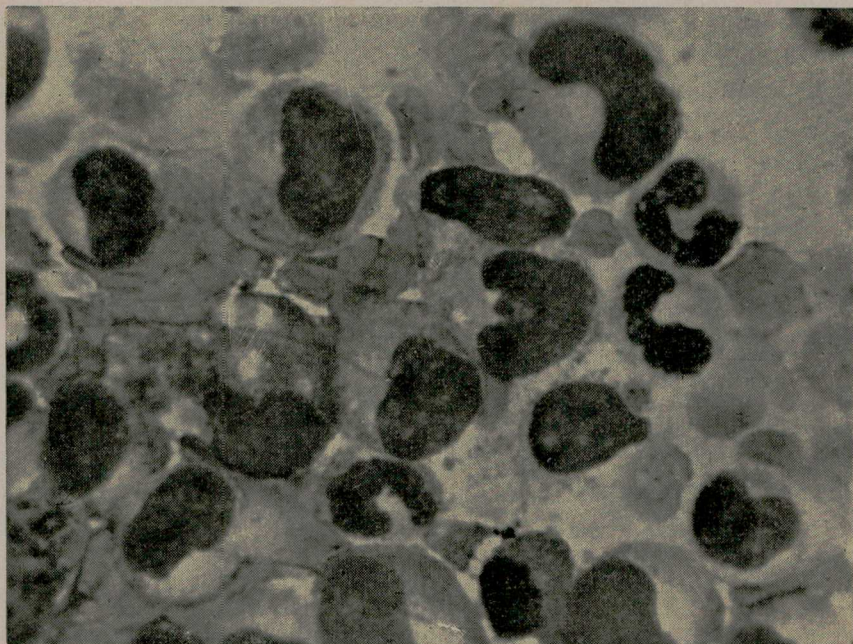


Fig. 58 — Leucemia granulocítica crônica. Medula esternal, distensão. Aspecto citológico característico de medula após efeito das radiações. Oc. 10. Obj. 100.

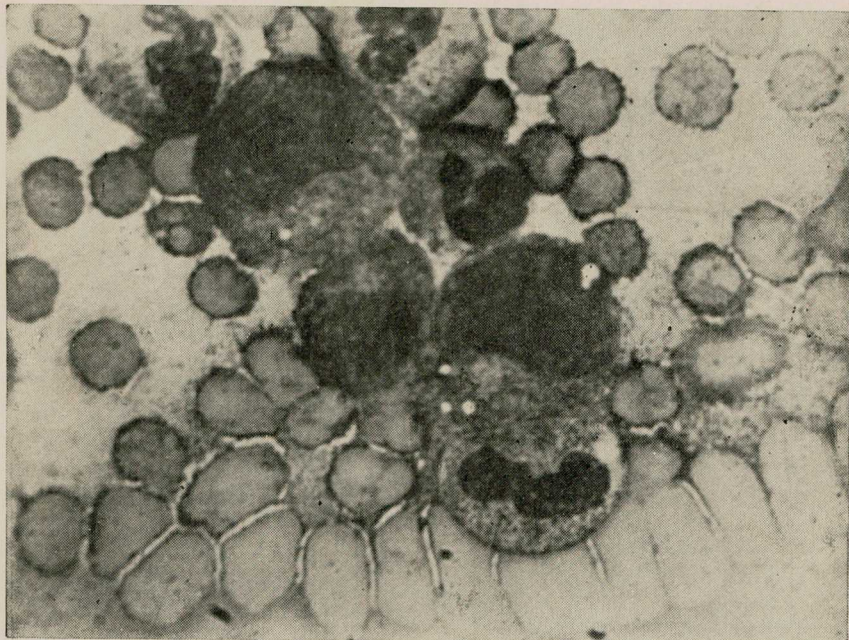


Fig. 59 — Leucemia granulocítica crônica. Sangue circulante. Vê-se mielócitos e metamielócitos, fase inicial da leucemia. Oc. 10. Obj. 100.

livrar o organismo dessa massa leucocítica. A média encontrada para leucocitometria foi de 20.000 p/mm³. Casos há em que no sangue periférico vimos, em concordância com a medula, acentuado aumento dos trombócitos. Na maioria, porém, notamos trombocitopenia, responsável pelas manifestações hemorrágicas.

A anemia variou nos casos por nós estudados. Mostrava-se no início, normocítica normocrômica e, nos antigos, normocítica hipocrômica.

O esplenograma traz resultados semelhantes aos da medula, tais como, na maioria das vezes, domínio de células granulocíticas. No dizer de Moeschlin a distensão de produto, obtido por punção do baço é, no caso, muito semelhante a uma lâmina de medula óssea.

A punção biópsia do baço, para diagnóstico das leucemias, não deve ser

feita como rotina, pois os achados medulares trazem perfeito esclarecimento ao diagnóstico. Heilmeyer diz “que o esplenograma deve ser feito nas reações mielóides do sangue, quando a punção esternal não logra dar resultados, seja porque não existe medula, como na osteoclerose ou porque não dá indicações diagnósticas, sobretudo nos casos iniciais”.

A punção do gânglio mostra comumente células dos tipos granulocítico e linfocítico, em equilíbrio de produção. Esse meio é de valor, como é o esplenograma, porém pouco usado pelos motivos acima enunciados. Como normalmente no gânglio há produção de linfócitos, a presença de células granulocíticas, constitui achado seguro ao diagnóstico.

O uso do contraste de fase em material fresco obtido de medula, baço e

gânglio é característico porém, não usamos esse auxílio técnico como meio diagnóstico, porque achados anteriores já nos fornecem diagnóstico definitivo. Certa vez o seu uso foi decisivo no diagnóstico diferencial entre leucemia sub-aguda ou aguda, num paciente na 6.^a década de vida com adenopatias múltiplas. A distensão corada, mostrava-se constituída de células de protoplasma regular, com núcleos de cromatina densa, sendo que algumas delas apresentavam 2 a 3 nucleólos. Com microscopia simples o protoplasma mostrava-se homogêneo, sem granulações, o que foi visto pelo uso do contraste de fase (em preparação corada). Assim sendo, pudemos separar as células blásticas das mais diferenciadas, fazendo, então, o diagnóstico de leucemia granulocítica sub-aguda.

O traçado eletroforético traz discreto aumento das proteínas totais, muitas vezes com equilíbrio de proporção entre albumina e globulina.

Os exames de fundo de olho trazem dados comuns às leucemias crônicas e agudas, sem nenhuma especificidade para qualquer tipo citológico. É traduzido por presença de pequenos pontos hemorrágicos, pontos brancos de infiltrados leucêmicos, infiltrações da papila, muitas vezes com apagamento de seus bordos. Todos esses achados, naturalmente, apresentam-se, ora em conjunto, ora isolados, ora discretos, ora intensos, de conformidade com o próprio estado leucêmico.

LEUCEMIA LINFOCÍTICA

Essa entidade, foi denominada por Virchow de leucemia de células esplênicas, quando fez o pedido para um ca-

pítulo da patologia para os leucócitos (1846). Logo depois da granulocítica é a mais frequente e conhecida.

Descreveremos a forma leucêmica crônica, por motivos já anunciados anteriormente.

A incidência para esse tipo, quando crônica, é para idade avançada ou para adolescência, mais frequente no homem que nas mulheres, atingindo mais os brancos que os pretos. Os doentes têm sobrevida média de 3 a 4 anos. Caso há em que o paciente viveu 43 anos (Kleir Nordem).

Como primeiro indício dessa doença, encontramos gânglios, que são aumentados de volume e localizados principalmente nas regiões cervicais, axilares e inguinais. Quase simultaneamente o baço toma atividade no processo. Só mais tarde é que há comprometimento da medula, resultante da excitação leucêmica dos centros formadores de linfócitos na medula. Aqui notamos os mecanismos de metaplasia e infiltração.

O mielograma continua sendo o meio semiótico de mais valor para caracterizar essas doenças. Encontramos linfócitos, em números variáveis e em grau de maturação também diverso.

Casos há em que vemos grupos de linfócitos guardando relação entre si, semelhante ao que se observaria numa hiperplasia dos folículos linfóides da medula, descritos por Askanazy (figs. 60 e 61). Notamos em todas as nossas observações um elevado número de linfócitos, embora que alguns autores tenham descrito quadros de leucemia linfocítica, sem comprometimento medular. Esses linfócitos possuem características chamadas neoplásicas, representadas por células com variedades de tamanho, predominância das do tipo

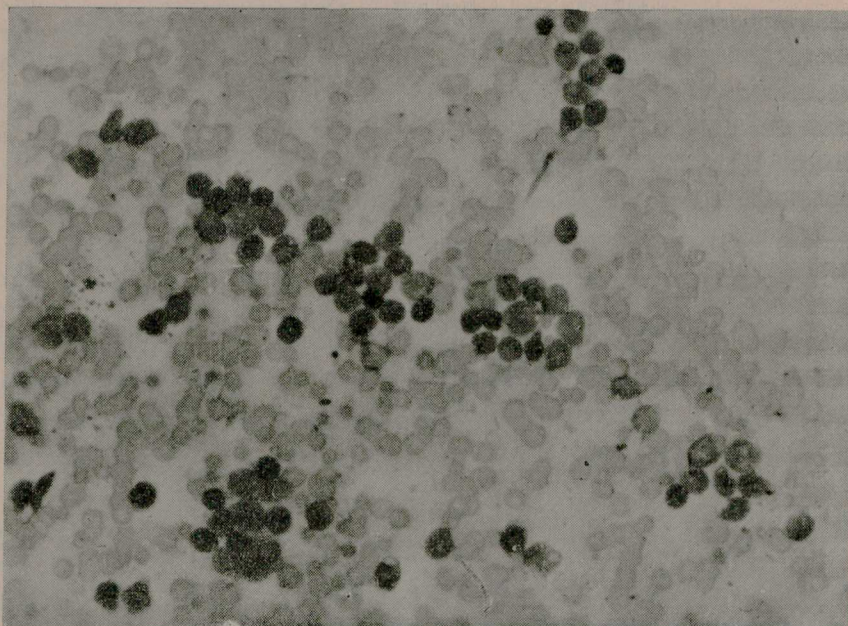


Fig. 60 — Leucemia linfocítica crônica. Medula esternal, distensão. Grupo I de linfócito guardando relação entre si, em diversos graus de amadurecimento, lembrando hiperplasia dos folículos linfóides da medula de Askanazy. Oc. 10. Obj. 45.



Fig. 61 — Leucemia linfocítica crônica. Medula esternal, distensão. Localização de um dos folículos da figura 60 onde podemos ver a relação que guardam os linfócitos entre si. Oc. 10. Obj. 100.

LEUCEMIA MONOCÍTICA

Na maioria dos casos essa leucemia manifesta-se aguda e de evolução fatal, rápida. Podemos observar um quadro clínico que evolui em poucas semanas, acompanhado de grande prostração, anorexia, intensa sensação de enfermidade e, durante a evolução, se estabelecem necroses e hemorragias graves, especialmente da mucosa da boca. A medula, baço, gânglios e fígado encontram-se sempre comprometidos.

Essa leucemia pode ser oriunda de células do reticulo-sarcoma, ou das "Stem cells" ou, diretamente do mesênquima hemopotente ou, ainda, oriunda das células mieloblásticas de Naegeli.

Como os estudos posteriores sobre essa afecção foram feitos baseados nos casos históricos de Schilling e Naegeli, temos que fazer a definição de cada tipo individualizado. Na leucemia tipo Schilling as células provêm diretamente do retotélio (mesênquima hemopotente) e são constituídas por células monocíticas características. A leucemia tipo Naegeli, apresenta no sangue circulante, monócitos verdadeiros e células monócitoides, derivadas das células mieloblásticas. Nesse caso a diferenciação do tecido germinativo proliferante transcorre através de células sanguíneas típicas e o monócito surge, unicamente, como forma de diferenciação especial da série mielóide. Há sempre comprometimento da medula óssea. O tipo Schilling é considerado como reticulose e sua formação dá-se principalmente nos centros hemapoéticos extramedulares. Embora esses conceitos de Schilling e Naegeli sejam clássicos, pensamos como Heilmeyer que define "Uma leucemia monocítica, quando é represen-

tada no sangue periférico por aumento de monócitos, significa sempre a existência de uma leucose de células amplamente indiferenciadas e procedentes do tecido mesenquimatoso madre, seja esse medular ou extramedular".

Nós tivemos oportunidade de contar em nossas observações com um caso interessante constituído por achados medulares e sanguíneos de monócitos típicos (fig. 62). Tratava-se de mulher na 5.^a década da vida, de cor branca. Apresentava, fraqueza geral, suores noturnos, perda de peso, anorexia, anemia intensa e 50% de monócitos maduros e bem típicos. Fizemos estudo citológico da medula e comprovamos aumento do número de monócitos, constituídos por células bem típicas e maduras. Após hemoterapia e ferroterapia o estado geral da paciente, que era típico de leucemia, mostrou melhoras extraordinárias sem, contudo, diminuir o número de monócitos circulantes. Perdemos de vista a paciente porém atualmente (com 3 anos de sobrevivência) sabemos que o seu estado geral era ótimo (não tivemos informes quanto as características sanguíneas atuais).

Esse caso que não pode, por circunstâncias estranhas a nós, ser observado com mais firmeza ficou sem diagnóstico definitivo de leucemia pois a evolução clínica posterior contradiz qualquer achado citológico.

Fora o caso acima, que consideramos duvidoso, não tivemos outra observação.

A punção biópsia da medula mostra presença de grande número de monócitos com formas de monoblasto e promonócitos. Há comumente deficiência das outras séries, principalmente a eritrocítica. Os achados citológicos aqui,

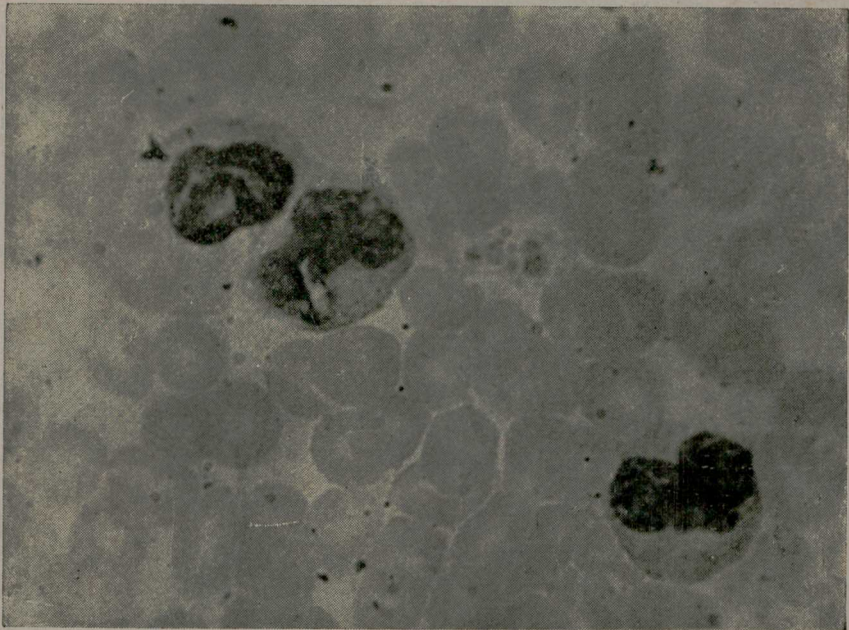


Fig. 52 — Leucemia monocítica crônica. Sangue circulante, distensão. Vemos 3 monócitos característicos, maduros. Oc. 10. Obj. 100.

comparados com o do sangue periférico, trazem informes seguros para o diagnóstico.

No sangue periférico há aumento de monócitos típicos e células monocitóides, semelhantes a metamielócitos (sem granulações) em torno de 70-80%. Encontramos também anemia normocítica normocrômica, acompanhada de trombocitopenia.

No baço e nos gânglios os achados são, às vezes, mais precoces e constituem dados de grande valor para diagnóstico definitivo.

O uso do contraste de fase, como meio auxiliador, não foi por nós encontrado na literatura especializada. Não temos experiência pessoal com essa leucemia.

O traçado eletroforético traz modificações gerais, que pertencem ao quadro das chamadas reticuloses.

LEUCEMIA PLASMACÍTICA

Essa afecção, como a anterior, pertence ao grupo das reticuloses. É oriunda de tumor medular que é o mieloma. A passagem a estado leucêmico não é tão frequente como o que se observa para o linfo-sarcoma.

Nos casos descritos na literatura foram observados esplenomegalia e hepatomegalia, com comprometimento ganglionar. Não temos observação pessoal desses casos, residindo nossa prática em 2 casos precursores, que são de mielomas múltiplos. (fig. 63).

A medula esternal mostra-se com acentuado aumento de células plasmáticas, caracterizadas por núcleo excêntrico, com protoplasma basófilo e halo perinuclear acidófilo. Muitas formas atípicas, gigantes com 2 a 3 núcleos,

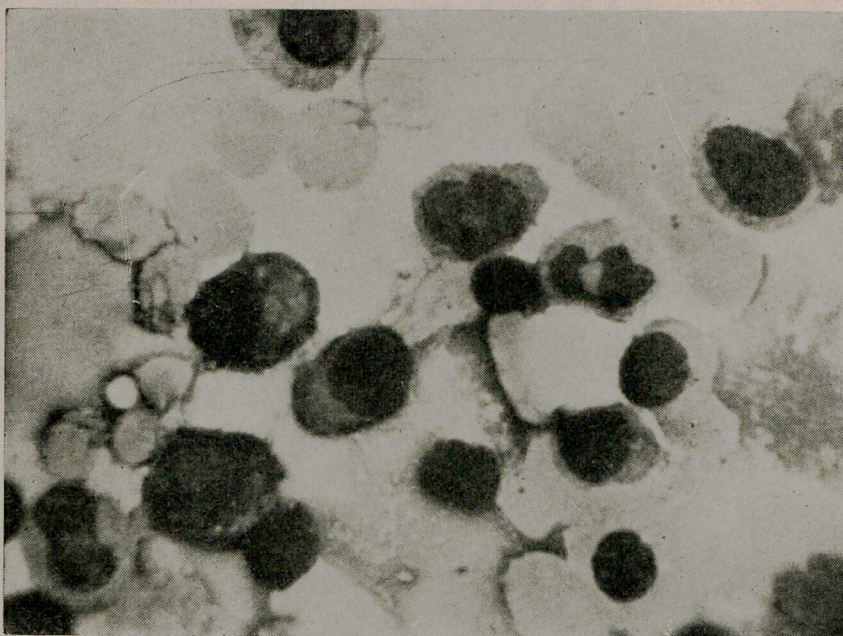


Fig. 63 — Mieloma múltiplo. Medula esternal. Distensão. Vemos pequenos plasmócitos, com morfologia típica. Oc. 10. Obj. 100.

são frequentemente vistas. Há frequência muito grande de mitoses. No caso presente, mais que em todos os outros, há intensa depressão das outras séries.

O esplenograma e o adenograma servem como meio diagnóstico para estabelecer o estado leucêmico, uma vez que podemos encontrar 1 a 2% de plasmácitos circulantes. Só o aumento dessas células no baço ou gânglios pode fazer o diagnóstico preciso de leucemia de células plasmáticas. (fig. 64)

O contraste de fase é útil pois mostra nitidês do halo perinuclear das formas plasmablásticas, pois elas, muitas vezes não são identificadas.

O traçado eletroforético aqui, mais que em tôdas outras afecções mostra-se característico, com hiperproteinemia, inversão total da relação S/G., presença de globulinas anômalas. Devido a êsses distúrbios são fortemente positivas as

provas de função hepática: Cefalina-Colesterol. Timol turvação, Sulfato de Zinco, Takata, Cádmiu, etc., etc. (Wuhrmann- Wunderly)

LEUCEMIA TROMBOCÍTICA

Com êsse nome foi descrito na literatura médica, por Schwarz (1901) um estado de leucemia, caracterizado por presença de megacariócitos no sangue circulante de leucêmicos granulocíticos. Mais tarde Naegeli, observou ser achado regular e habitual. Ulteriormente Kaznelson, Ricci, Reitano e Minot têm referido casos de leucemia com extraordinário número simultâneo de megacariócitos. Recentemente, Hewer sustenta o conceito de leucemia e Matthaeus forneceu dados anátomo-patológicos de casos sub-agudos. Em diversos órgãos, êsse autor descobriu numerosas células gi-

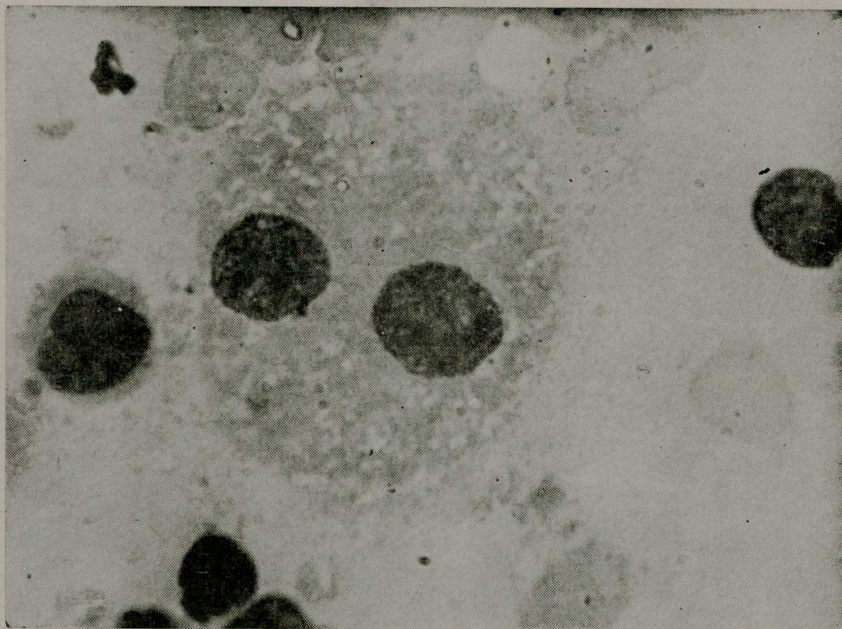


Fig. 64 — Mieloma múltiplo. Punção ganglionar. Distensão. Vemos nova célula plasmática binucleada. Célula atípica. Oc. 10. Obj. 100.

gantes da medula óssea. Assim até hoje, com o trabalho de Downey e Nordan: "Hepatoesplenomegalia mielóica megacariocitária", foi feito estudo minucioso dêsse tipo leucêmico.

No presente trabalho, como dissemos anteriormente, não falaremos dêsse tipo citológico, pois, a nosso ver, não constitue um estado leucêmico, e sim acompanha a leucemia granulocítica crônica, em certas fases (figs. 55, 56 e 65). Queremos crer também que as referências feitas anteriormente, por Schwarz e outros, de presença no sangue circulante de megacariócitos, tenha sido de troca de nomenclatura. Possivelmente queriam referir-se a série trombocítica. Nos trabalhos atuais especializados, não encontramos referência a presença de megacariócitos no sangue periférico.

DADOS CLÍNICOS

Este capítulo foi por nós reservado para a apresentação dos casos, dos quais fizemos análise mais minuciosa, considerando-se a idade dos pacientes, o sexo, a cor, os principais sintomas objetivos e a lesão inicial das doenças do grupo. Essa estatística não é, evidentemente, muito grande, no entanto, ela servirá para termos uma noção geral das manifestações clínicas dessas hiperplasias e neoplasias. Estudamos 90 casos. Não representam êles, como já dissemos na introdução, a nossa real experiência sobre o assunto, já que temos visto muitas outras doenças, não só em serviços, onde fomos chamados a colaborar, como também, em nossas atividades particulares. Assim é que, no

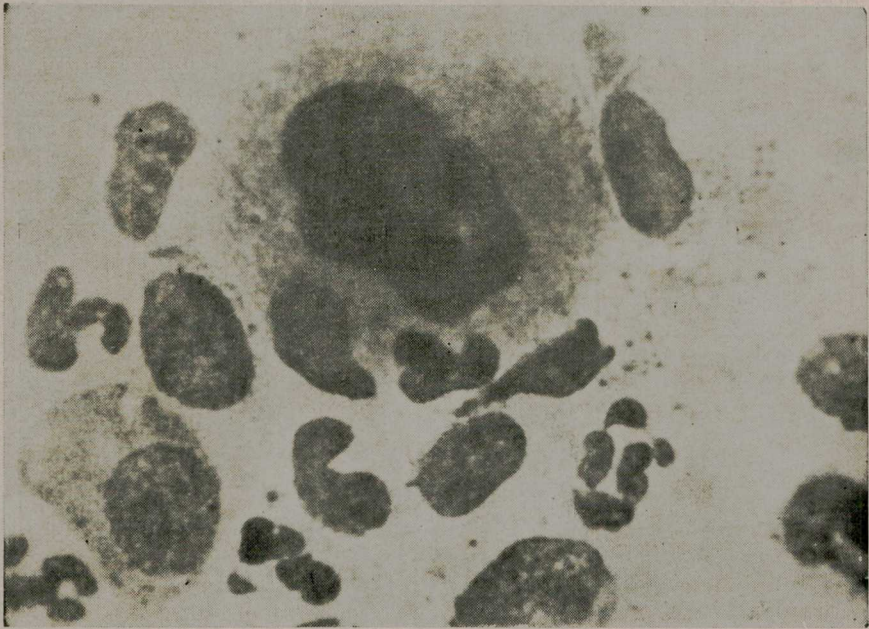


Fig. 65 — Leucemia-granulocítica crônica. Fase de exacerbação. Medula esternal. Distensão. Vemos um megacariócito jovem. Esse serve para caracterizar os numerosos, vistos nas figuras 55 e 56. Leucemia granulocítica com leucemia trombocítica. Oc. 10. Obj. 100.

nosso laboratório de anatomia-patológica, entre 15.000 exames histo-patológicos de biópsia e peças cirúrgicas, encontramos 131 casos dessas doenças, o que nos deu as seguintes percentagens: doença de Brill-Symmers — 0,7; doença de Hodgkin — 41,2; linfo-sarcoma — 30,5; reticulo-sarcoma — 23,6; leucemia linfóide — 3,8. É claro, que numerosos doentes chegaram ao serviço, também, com diagnósticos histo-patológicos já realizados, o que, portanto, falseia um pouco a idéia geral da frequência dessas lesões. Se considerarmos entretanto, que o número desses exames é realmente grande, veremos que a sua frequência é pequena, em relação às numerosas neoplasias malignas, do útero, da pele, da mama.

Por outro lado, o número dos casos de leucemia diagnosticados no laboratório

de anatomia-patológica é muito pequeno, já que cabe o diagnóstico mais à seção de hematologia. Os casos de leucemia que se encontram nos arquivos de anatomia-patológica são decorrentes de autópsias, que ali foram praticadas, ou, então, biópsia de manifestação cutânea da doença, ou, ainda, casos de linfosarcomas iniciais, que evoluíram para leucemia linfóide. O que se verifica, no entanto, no laboratório de hematologia em relação ao de anatomia-patológica, é que os casos de leucemia são muito mais numerosos, o que facilmente é compreendido.

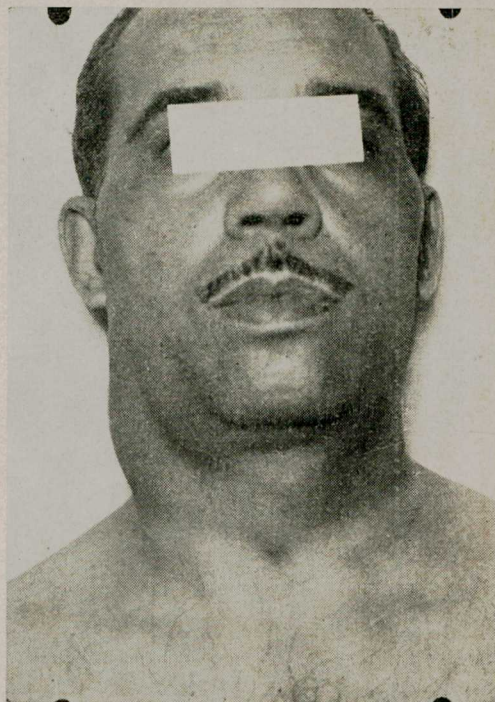
Entre 17.000 casos, 19 leucemias granulocíticas crônicas 14 leucemias linfocíticas, 3 leucemias agudas e 1 monocítica (?). Num total de 37 leucemias.

Não nos foi possível, apesar de conhecermos outros casos, fazer estatística

maior, o que foi devido, principalmente, ao fator tempo. Não deixa a estatística, contudo, de ser útil, porque ela nos dá idéia geral da sintomatologia das doenças do grupo e nos mostrou, particularmente, a confirmação de que sempre sentimos, o que, aliás, concordava com o que lemos, de outros, mais experientes; não há sintomas específicos para as doenças que constituem o grupo por nós estudado. E foi, por isso mesmo, que não apresentamos os vários dados, por nós obtidos, para cada uma das variedades de doenças. O que precisamos reafirmar é que, ao primeiro contato com o doente, poderemos observar e conseguirmos informações sobre sintomas objetivos, através interrogatórios minuciosos e bem orientados o que nos permitirá diagnosticar, clinicamente, doença do grupo das hiperplasias e neoplasias dos órgãos linfóides. O diagnóstico específico dos componentes daqueles grupos, só será realizado com o auxílio da anatomia-patológica e da hematologia. Tentativas de diagnóstico clínico, diagnósticos elegantes, porém, incertos, somente prejudicarão o doente e, além disso, diminuirão, pela perda de tempo, as possibilidades terapêuticas.

Colhemos alguns dados realmente interessantes, que passaremos a descrever.

Esses casos eram: doença de Hodgkin 42%, leucemia linfóide — 8%, leucemia mielóide — 14%, linfo-sarcoma — 15% e reticulo-sarcoma — 21%. Não encontramos a doença de Brill-Symmers entre eles e, no levantamento da seção de anatomia-patológica, o seu aparecimento nos deu o percentual de 0,7. Dessa doença vimos mais casos, em clínica particular.



Doença de Hodgkin. Adenopatias cervicais

Sexo — Quanto ao sexo, encontramos nítida predominância do masculino sobre o feminino. Assim, verificamos o percentual de 72 em indivíduos masculinos e de 28, em femininos.

Côr — Houve acentuada frequência nos indivíduos de cor branca, dos quais tivemos 74%; 18% de pardos e 8% de pretos.

Idade —

De 1 a 10 anos	— 10%
De 11 a 20 anos	— 19%
De 21 a 30 anos	— 18%
De 31 a 40 anos	— 16%
De 41 a 50 anos	— 17%
De 51 a 60 anos	— 13%
De 61 a 70 anos	— 6%
De 71 a 80 anos	— 1%

O indivíduo mais jovem de nossa série era uma criança com 2 anos de idade.



**Doença de Hodgkin. Volumosa massa gan-
glionar na região cervical esquerda.**

de (doença de Hodgkin) e, o mais velho, tinha 73 anos (linfo-sarcoma).

A sintomatologia objetiva foi representada pelo seguinte:

Dôr	— 17%
Prurido	— 20%
Suores noturnos	— 15%
Emagrecimento	— 27%
Febre	— 21%

O sintoma inicial específico de quase absoluta frequência foram as adenopatias, principalmente as cervicais, ora unilaterais, com predominância discreta das direitas, ora bilaterais. Interessante é assinalar também, as localizações iniciais amigdalíneas. A esplenomegalia, quando presente desde o início, constituiu, nos nossos casos, manifestação de leucemia. Todos os no-

venta casos eram generalizados. A hepatomegalia deu-nos a percentagem de 3,3.

De modo geral, como vimos, as adenopatias dominaram em frequência as outras alterações e, de acordo com o que vimos no capítulo de anatomia-patológica, o que elas podem determinar, em comprimindo essa ou aquela estrutura orgânica, justifica uma longa série de sintomas e síndromes clínicas, os quais não discutiremos aqui, porque já foram explicados naquele capítulo e são singelamente compreendidos à luz da clínica. A documentação que apresentamos traduz as melhores descrições que poderíamos fazer. Manifestações outras foram, também, já assinaladas no capítulo de anatomia-patológica, como, por exemplo, a participação do tubo digestivo, as icterícias do tipo obstrutivo, alterações renais, etc., que não poderemos aqui descrever, porque, se assim o fizéssemos, teríamos que estudar grande parte da patologia especial de vários órgãos. E' necessário que guardemos o fato de que o caráter sistêmico de tais doenças é responsável pelo comprometimento de várias vísceras. Esse comprometimento pode predominar em uma ou outra, porém, às vezes, é simultâneo, o que explica a complexidade da sintomatologia e o sofrimento dos doentes.

Desejamos chamar, também a atenção para a vigilância periódica dos pacientes já tratados, como dos que se encontram em tratamento, pela possibilidade do clínico poder, precocemente, determinar, novas localizações, em início.

O auxílio precioso, que nos dá a hematologia, não deve ser deixado de utilizar, não só para a orientação do tratamento, como também, para as muta-

ções das doenças do grupo, com especial cuidado, da do linfo-sarcoma em leucemia linfóide.

Menção especial, ainda, merecem as leucemias, para as quais recomendamos a classificação que mais interessa à terapêutica e que é baseada em dados hematológicos e clínicos: a) formas agudas; b) formas sub-agudas e c) formas crônicas. A fase terminal das leucemias, já assinalada em outros capítulos, tem também, importância de ser conhecida.

Temos grandes esperanças que, com o diagnóstico precoce das doenças do grupo, baseado na hematologia e na anatomia-patológica, poderemos encaminhar muitos doentes à terapêutica especializada e conseguirmos bons resultados. O que não temos direito, conforme já dissemos, é perder tempo com preciosidades diagnósticas e facilitar, dêsse modo, a progressão rápida, que essas doenças apresentam.

TERAPÊUTICA

Dos agentes terapêuticos empregados no tratamento das doenças dos órgãos linfopoéticos, de que cogita este trabalho, as radiações, naturalmente, ocupam o primeiro plano dentre os até então ministrados. Tal sucede não só por serem algumas delas de longa data usadas com sucesso, como, por ainda, serem os que melhores resultados têm apresentado.

Das radiações, as primeiras a serem empregadas foram os Raios X que ainda mantêm a primasia no tratamento da maioria destas doenças. Mais tarde, foi tentado o emprêgo das radiações do rádio, tanto em fonte externa, como sob



Doença de Hodgkin. Adenopatias cervicais e axilares.

a forma de radon, aplicado por via endovenosa, por conseguinte, em fonte interna. Recentemente as radiações oriundas de isótopos radioativos estão sendo administradas como elemento terapêutico, de diagnóstico e de pesquisa. A técnica de aplicação de todos estes agentes terapêuticos será tratada mais tarde.

Por estar fora do cunho prático deste trabalho, deixaremos à margem as diversas teorias da ação das radiações sobre a matéria viva e, conseqüentemente, sobre a célula em geral, para comentarmos diretamente acerca de seus efeitos sobre os elementos do tecido hemolinfopoético.

As experiências feitas para demonstrar a ação das radiações sobre os elementos circulantes do sangue, ainda não



Doença de Hodgkin. Adenopatias generalizadas.

chegaram a resultado satisfatório, o mesmo acontecendo com os elementos fixos do tecido hemolinfopoético.

Os glóbulos sanguíneos irradiados "in vitro" ou "in vivo", porém, isolados dentro de vasos sanguíneos ou membros garroteados, têm mostrado grande resistência às radiações. Mesmo em se tratando da medula óssea e do tecido linfóide fixo, que são incomparavelmente mais radiosensíveis, que os elementos figurados do sangue, as experiências feitas "in vitro" não explicam suficientemente as transformações do quadro hematológico dos doentes, em tratamento. O mesmo acontece com as experiências "in vivo", feitas em animais de pequeno porte em que todo o

corpo é irradiado. As transformações assim obtidas, a não ser dentro de certos limites, não podem servir de padrão para interpretação dos fenômenos que ocorrem no tratamento de pacientes, sabido ser a tolerância proporcional ao volume exposto às radiações. No uso rotineiro das radiações, como elemento terapêutico, no combate aos tumores, em que o volume de tecido irradiado é relativamente pequeno, raramente se encontram alterações graves na fórmula sanguínea dos pacientes. No entanto, essas surgem com a elevação da dose ou com o aumento do volume de tecido a ser irradiado. Daí, quando empregamos a teleroentgenterapia ou administramos isótopos radioativos, o fator que limita a dose deixa de ser a tolerância cutânea para ser a tolerância hemopoética. Assim, em vez de observarmos fenômenos reacionários locais, observaremos manifestações gerais que serão tanto maiores quanto maior for a dose em relação à unidade de tempo, já que o volume é total.

De acôrdo com a maioria dos autores, as alterações na fórmula sanguínea são consequentes mais à ação das radiações sobre o tecido hemolinfopoético e a fenômenos de ordem geral por elas causados, que propriamente por sua ação direta sobre os elementos figurados do sangue, cuja radiosensibilidade é limitada.

Dêstes elementos, são os linfócitos os mais sensíveis e, também, os que têm maior poder de recuperação. No entanto, após dose única e elevada de radiação, a recuperação dos linfócitos é mais rápida que a dos neutrófilos, surgindo, então, discreta neutropenia com relativa linfocitose (Warren). Os granuló-

citós não são tão sensíveis, porém, seu poder de recuperação é menor que o dos linfócitos. Geralmente, após forte dose de radiação surge leucopenia seguida, cerca de duas horas depois da aplicação, de leucocitose que atinge o seu máximo cerca de doze horas após, para, então, cair ao normal ou abaixo deste, dependendo da gravidade da lesão produzida pelo agente nosológico. À essa reação segue-se neutropenia, também variável, cuja recuperação dar-se-á dentro de seis ou oito dias. Em cada dose de irradiação feita, esse fenômeno se repete, porém, com a sequência das mesmas, a neutropenia vai se acentuando e conforme a intensidade e qualidade das radiações, a neutropenia pode deixar de regredir, para levar o paciente à agranulocitose. Muitos autores temem qualquer grau de leucopenia para submeter seus pacientes às radiações, no entanto, outros admitem que só se deva temer em prosseguir um tratamento quando a contagem de leucócitos está abaixo de 3.000 por mm^3 . Para nós, em tais circunstâncias, o número total de leucócitos só tem expressão definitiva quando confirmado pelo mielograma.

As alterações acarretadas aos monócitos, basófilos e eosinófilos não são significativas, apesar de serem consideradas em se tratando de eosinofilia dos radiologistas. Assim, pequenas doses de radiação, repetidas muitas vezes e com frequência, podem acarretar eosinofilia, como acontece comumente nesses especialistas.

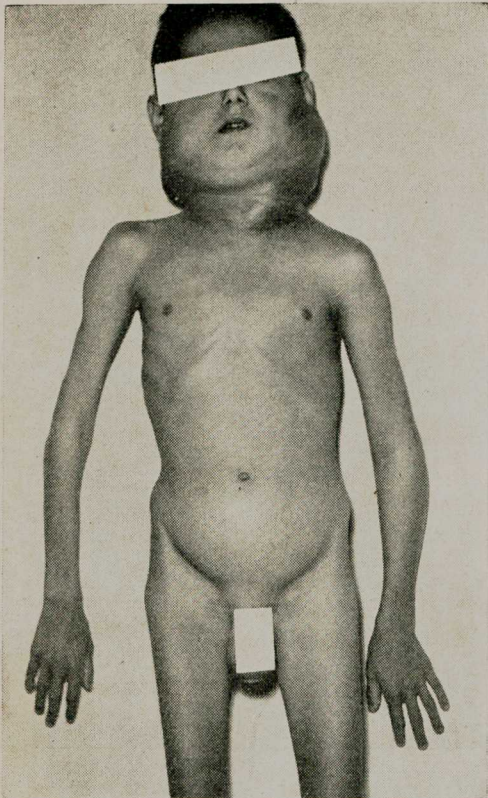
A ação das radiações sobre os eritrócitos foi muito discutida, porém, sabemos que quando essas são feitas em doses terapêuticas não têm ação direta sobre eles. As alterações quantitativas



Doença de Hodgkin. Adenopatia generalizada. Circulação colateral da parede anterior do abdome, que mostra comprometimento abdominal.

e qualitativas desses, geralmente são acarretadas pela ação das radiações sobre o tecido eritropoético, daí encontrarmos, com certa frequência, poiquilocitose, policromasia, etc. Apesar de alguns autores julgarem ser a anemia secundária às radiações sempre do tipo aplástico, outros afirmam ser ela despidida de qualquer característica própria, a não ser quanto ao valor globular, que é frequentemente superior a 1.

O mecanismo de ação das radiações sobre os elementos do sistema reticulo-endotelial ainda é muito discutido pois a maioria dos estudos feitos "in vivo" está baseado em animais de laboratório, nos quais é difícil repetir as mesmas



Doença de Hodgkin. Forma com adenopatias generalizadas. Massas ganglionares muito volumosas nas regiões cervicais

condições empregadas em terapêutica. Apesar disso, e graças à observações experimentais e clínicas, temos relativo cabedal de conhecimentos do efeito das radiações sobre os tecidos em aprêço. Graças a esse conhecimento e ao estudo de medulas irradiadas, Denstad acredita que os efeitos mais importantes das radiações, consistem na ação direta, destrutiva, sobre a medula e na ação indireta, inibidora da leucopoese e, ao mesmo tempo, estimulante da eritropoese. No entanto, Lawrence, empregando o princípio da circulação cruzada em gatos, não conseguiu verificar a propalada ação indireta das radiações, o mesmo acontecendo a Rekers, que a pes-

quizou, irradiando diferentes setores de um mesmo cão. Apesar dessa discordância de pontos de vista, nos casos de leucemia, como veremos mais tarde, cremos na existência da ação indireta das radiações.

A ação direta das radiações é aceita por todos, variando apenas, as opiniões no que diz respeito ao grau de sensibilidade das células parenquimatosas da medula óssea. Porém, todos são acordes em afirmar que tôdas essas células são muito radiosensíveis.

Segundo Denstad os eritroblastos são mais radiosensíveis que as células mielocíticas e que os megacariócitos. Na medula irradiada, os proeritroblastos são raros e desaparecem rapidamente, enquanto os eritroblastos recentes e basófilos apresentam uma série de alterações estruturais e de reprodução, que lhes dá o aspeto de células precocemente amadurecidas. Aliás, Isaacs acredita que as radiações agem acelerando o ritmo de reprodução e maturação desses elementos.

No que diz respeito à mielopoése, Denstad encontrou intensas modificações nucleares, mesmo após pequenas doses de radiação, que podiam ser verificadas na fase de regeneração, muito tempo depois de cessadas as mesmas. Segundo Dunlap, são os megacariócitos os que apresentam modificações degenerativas mais precocemente.

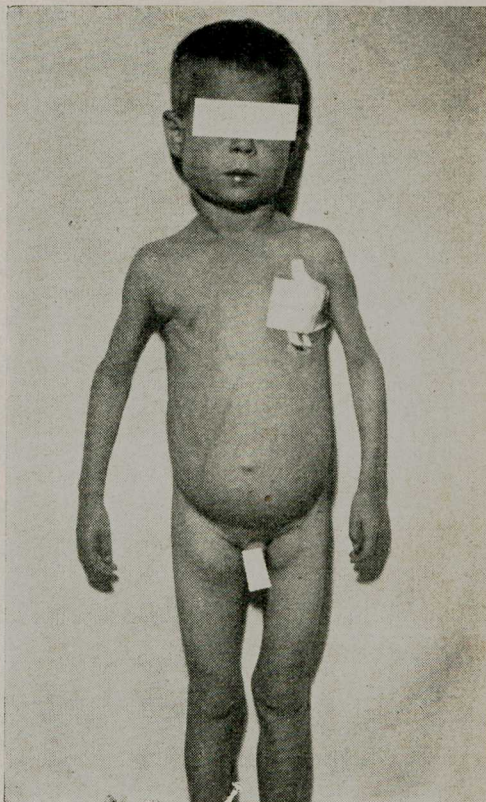
Após cessarem os efeitos das radiações, a recuperação da medula óssea varia de acôrdo com a dose feita. Após algum tempo, a recuperação pode estar completa e encontramos, então, a medula hiperplásica, rica em elementos jovens, de ambas as séries. Por outro lado, a dose pode ter excedido a capaci-

dade de recuperação da medula, que é, então, rica em tecido conjuntivo edemaciado, mostrando restos esparsos de medula normal. Segundo Denstad essa dose limite fica entre 2.000 e 3.000r. Abaixo desse limiar, a recuperação é fácil, o mesmo não acontecendo acima dele.

Como os linfócitos, o tecido linfocítico fixo é muito radiosensível e também tem grande poder de recuperação. Segundo Akaiwa-Takeshima a reação do tecido linfocítico às radiações, faz-se em três períodos, sendo a intensidade das manifestações e o período em que surgem, proporcionais ao tempo. Em média, o período inicial consiste nas primeiras 12 horas após a irradiação, que é seguido do período médio, estendendo-se de 12 horas a cinco dias. Por sua vez, esse é seguido por um período tardio a partir do quinto dia.

Logo após a aplicação das radiações, variando com a dose, surge edema do gânglio linfático, degeneração do núcleo dos linfócitos e destruição do centro germinativo. Essas modificações são acompanhadas de fenômenos inflamatórios e, em casos de doses muito pequenas, de reações regenerativas, caracterizadas pela presença de mitoses. Após esse período surge o período médio, caracterizado pela fagocitose das células lesadas, não havendo figuras de mitose. Porém, quando a dose não é muito alta, em poucos dias, há recomposição do tecido linfocítico que apresenta inúmeras mitoses e grandes centros germinativos.

A partir do quinto dia, no período tardio, a recomposição pode ser completa ou o gânglio é tomado por fibrose.



Doença de Hodgkin. Forma generalizada. Circulação colateral da parede anterior do abdome.

A ação das radiações sobre as plaquetas ainda não está definida claramente, pensando alguns autores que, com pequenas doses, podemos obter aumento do número das mesmas. No entanto, após doses elevadas, pode surgir baixa do número de plaquetas, com ou sem púrpura.

Naturalmente todas as modificações do tecido hemolinfopoético, acarretadas pelas radiações, podem ser interpretadas pelo estudo da fórmula sanguínea, no entanto, na interpretação dessa necessitamos considerar o tempo de vida de cada elemento, assim como suas reservas, baseados principalmente no estudo do mielograma.



Doença de Hodgkin. Manifestações cutâneas.

Como já dissemos, a ação da radioterapia e a reação por ela provocada no organismo variam com o tamanho do campo ou o volume irradiado, com a dose por aplicação e com a dose total. Em se tratando de irradiar o corpo inteiro, o limite de tolerância baixa muito, não só para a dose por aplicação, como para a dose total, e as modificações são de tal ordem, que alguns autores admitem que as radiações, nêsse caso, agem mais, destruindo células no sentido indireto que direto, já que, em outras condições, seria necessária dose muito maior para se observar modificações tissulares da mesma envergadura. Quando usamos campos de tamanho limitado, quase poderíamos dizer que as

modificações tissulares são proporcionais à dose feita por aplicação, aliás, de maneira geral, isso ocorre com o tecido linfocítico e com a medula óssea. No entanto, quando são feitas várias aplicações, o fenômeno já não é mais idêntico, pois as radiações têm efeito acumulativo, isto é, o efeito final está em relação à soma das diversas aplicações, soma essa que também obedece a capacidade de recuperação dos tecidos irradiados. Essa capacidade está relacionada ao tipo celular e tem seus limites demarcados pela dose distribuída no tempo. Fenômeno muito importante, em se tratando de doenças dos órgãos linfopoéticos e no que se refere aos radiologistas, submetidos frequentemente a pequenas doses de radiação, causa provável da grande frequência de leucemia entre êsses profissionais.

Assim, ao julgarmos os efeitos das radiações, necessitamos ter em mente todos êsses fatores que não só podem contribuir para o fracasso do tratamento, como para seu sucesso.

Nas doenças dos órgãos linfopoéticos, as radiações são empregadas por duas maneiras distintas, sem, no entanto, haver grande diferença no seu mecanismo de ação. No primeiro método de irradiação, são empregadas fontes externas e, no segundo, as fontes são utilizadas internamente, de maneira a irradiar, quase poderíamos dizer, de dentro para fora. Naquelas, utilizamos os raios X e, às vezes, os raios gama do rádio (e recentemente do Cobalto 60); nessas, são empregados alguns isótopos radioativos e já foi ministrado o radon.

Os raios X estão sendo usados no tratamento destas doenças desde o início do século (Senn, Pusey, Bozzolo, Krau-

se, etc.) e a técnica de sua aplicação varia de acôrdo com a localização e tamanho da lesão, com a extensão e estado evolutivo da doença e com as condições orgânicas do paciente. Dessa maneira, torna-se óbvio ser necessário empregarmos fatores físicos, radiobiológicos e clínicos para melhor atendermos às necessidades de cada caso.

Fazendo-se passar uma corrente de alta voltagem pelo interior de um tubo de Roentgen, do filamento aquecido, partem electrons com grande velocidade que, ao se chocarem com o anodo, feito de um metal pesado, geralmente o tungstênio, vão gerar os raios X ou raios de Roentgen. Esses raios propagam-se por ondas, cujo comprimento varia com a voltagem potencial empregada e com o pêso atômico do foco. Assim, quanto maior for o potencial, ou por outras palavras, quanto mais elevada for a voltagem, maior será o poder de penetração da radiação. Essas, ao se chocarem com a matéria produzem irradiação secundária, sempre de menor poder de penetração que a irradiação incidente. Então, como o poder de penetração praticamente está em função do potencial, podemos classificar a técnica do emprêgo dos raios X em roentgenterapia superficial e profunda. Naturalmente naquela, as irradiações têm baixa capacidade de penetração e são, praticamente, absorvidas pelas camadas mais superficiais dos tecidos. E' empregada no tratamento das lesões cutâneas.

A roentgenterapia profunda, de emprêgo mais amplo, pode ser aplicada de diferentes maneiras, afim de atender as diversas circunstâncias que se nos deparam, principalmente no tratamento dêsses tipos de doenças. Assim, em



Doença de Hodgkin. Mesmo doente da fotografia anterior.

linhas gerais, no que diz respeito ao volume de tecido a ser irradiado, ou melhor, de acôrdo com o tamanho do campo empregado, podemos classificá-la em roentgenterapia de pequenos campos ou regional, roentgenterapia segmentar e tele-roentgenterapia, onde todo o corpo é irradiado, de uma só vez.

Na roentgenterapia regional são empregados campos de irradiação de tamanho moderado (geralmente com cêrca de 150 cm²) que possam abranger, não só os tumores palpáveis de uma região, mas, ainda, tôda a cadeia ganglionar comprometida, afim de irradiar, também, gânglios doentes, porém, imperceptíveis ao tato. Essa técnica é de



Doença de Hodgkin. Lesão femural.

maior aceitação por permitir irradiar a lesão com dose suficiente para destruir as células doentes, sem prejuízo para os tecidos da região e menor repercussão sobre o estado geral do paciente. Com ela podemos tratar concomitantemente duas ou mais regiões do corpo, guardando, no entanto, as devidas precauções no que diz respeito às reações sistêmicas, que serão tanto maiores quanto maior for o volume de tecido irradiado. Assim, a multiplicidade de lesões, ou melhor, o comprometimento de várias regiões, limitará o seu emprêgo.

A roentgenterapia segmentar é empregada para tratar casos em que estão comprometidas cadeias ganglionares vizinhas, como nos casos de doentes com lesões das cadeias cervical, supra-clavicular e axilar, onde a delimitação de vários campos, para irradiar homogê-

neamente toda a área clinicamente lesada, torna-se difícil. Nessas circunstâncias, um grande campo anterior e outro posterior, opostos um ao outro, irão praticamente responder ao problema físico do caso. Quando existe extenso comprometimento dos gânglios mediastinais ou da cavidade abdominal, não só a área, como o volume a ser irradiado, são maiores e, então, torna-se difícil obter dose homogênea em toda a região tratada, empregando-se apenas dois campos opostos. Então, será necessário o emprêgo de maior número de campos, distribuídos de tal maneira, que toda a cavidade abdominal ou torácica vá receber a mesma dose. Para esse fim, a Escola de Manchester idealizou e estudou um aparelho especial, afim de irradiar o segmento do corpo do paciente, como se esse estivesse metido dentro de um paralelepípedo. Dessa maneira, a distribuição da radiação torna-se homogênea, abrangendo, com a mesma dose, todo o segmento a ser tratado.

Essa técnica é de emprêgo mais limitado que a anterior, exigindo sua execução muita atenção no tocante ao estado geral do paciente e, em particular, às modificações do sangue periférico, até o presente momento, índice mais acessível para julgarmos a ação das irradiações sobre os órgãos hematopoiéticos, uma vez que o mielograma, índice mais seguro, só pode ser feito em menor frequência.

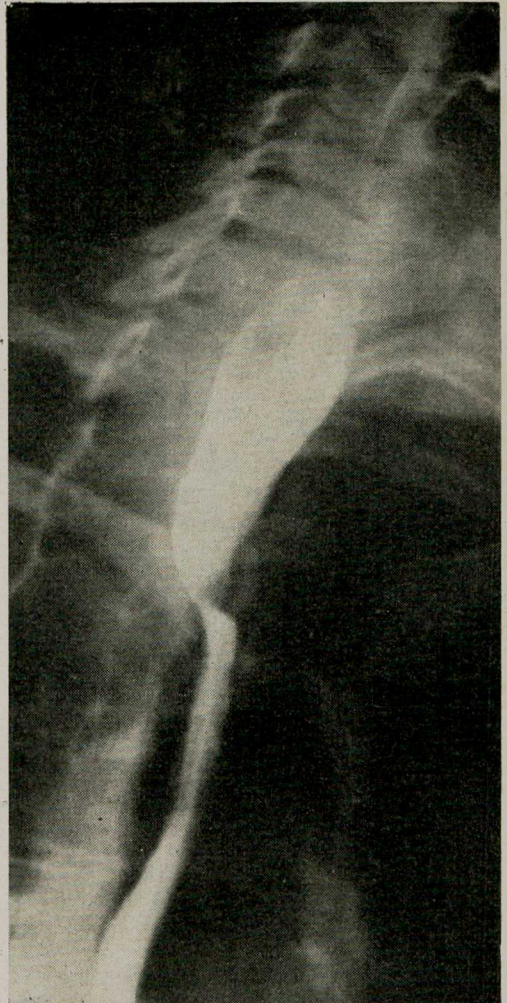
A tele-roentgenterapia foi lançada por Dessauer em 1908 e defendida por Chaoul e Lange em 1923 e, mais tarde, divulgada por Medinger e Craver, visando o tratamento das doenças do sistema retículo endotelial. Nessa técnica todo o corpo do paciente é irradiado em um

só campo. Naturalmente, para tal, aumentamos a distância foco-pele, afim de distribuímos o feixe da irradiação de tal maneira que a intensidade da mesma seja idêntica, da cabeça aos pés. Como êsse aumento da distância focal reduzisse muito o rendimento do aparelho, Heublein idealizou uma sala especial, onde diversos pacientes eram irradiados ao mesmo tempo.

O papel dessa última modalidade técnica é discutível, pois as doses nela empregadas são muito baixas. Seria necessário um alto grau de radiosensibilidade celular para admitirmos ação direta, citólítica, das irradiações. Para explicar a ação indireta das irradiações, existem diferentes teorias que não serão discutidas por fugir à finalidade dêste trabalho. No entanto, tem-se observado que se pode obter melhora do estado geral de certos pacientes, associado, ou não, à redução do volume dos tumores que poderão, caso convir, em fase posterior, serem novamente submetidos às irradiações, individualmente, ou em grupos.

Assim, a tele-roentgenterapia será indicada para tratar os casos em que há generalização da doença ou em que esta, por seu caráter sistêmico, é, em si, generalizada.

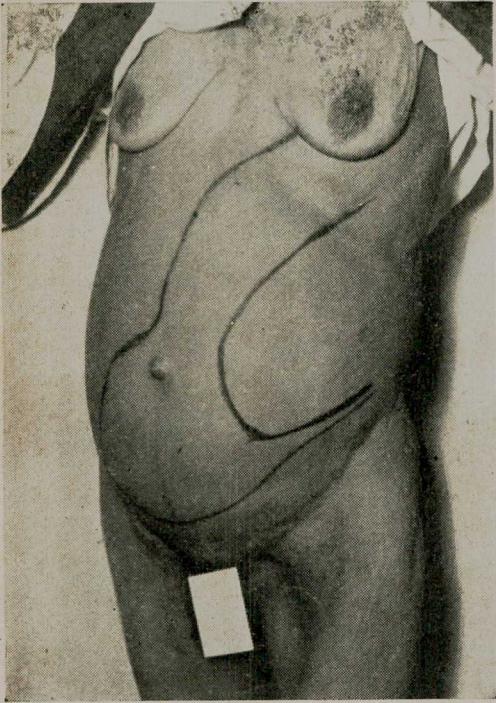
Os radioisótopos desempenham papel bastante similar a essa última técnica roentgenterápica e quase poderíamos dizer que, enquanto nessa as irradiações agem de fora para dentro do organismo, naquêles elas agem em sentido contrário, de dentro para fora. De um modo grosseiro, no emprêgo dos isótopos, lançamos mão da capacidade de certas substâncias químicas que, em determinadas condições, podem adquirir a ca-



Doença de Hodgkin. Adenopatias mediastinais, que comprimiam o esôfago. Êsse doente apresentou, como manifestação inicial, disfagia.

pacidade de emitir radiações, mantendo, no entanto, suas propriedades e afinidades químico-biológicas.

Baseados nessas afinidades, empregamos substâncias químicas que têm preferência para se fixarem nos tecidos que desejamos irradiar ou que estejam a êles ligados. Êsse é o caso do P32, de grande emprêgo nas doenças em aprêço. Assim, as radiações são levadas ao in-



Leucemia mieloide. Essa fotografia demonstra a redução do baço, durante o tratamento pelas radiações.

terior das células e mesmo das moléculas, atuando, pois, diretamente na estrutura do fator elementar dos tecidos. Dessa maneira, sua ação é eficiente, porém, caprichosa, do ponto de vista terapêutico, pois a sua fixação é regida por fenômenos bio-químicos, independentes de nossa vontade, o que lhe permite localizar em pontos às vezes desnecessários, enquanto certos territórios, necessitados de maior quantidade de radiação, recebem a mesma dose ou, por certas circunstâncias, doses inferiores, ao mesmo tempo, que o radioterapeuta só pode assumir o papel de expectador.

Apesar disso, o emprêgo terapêutico dos isótopos radioativos vem aumentando dia a dia, ao mesmo tempo que

a técnica de sua aplicação torna-se mais precisa e variada. Por outro lado, enquanto as indicações para a aplicação desses elementos se multiplicam num sentido e n'outro, o seu uso vai se restringindo, devido a insucessos e ao conhecimento de acidentes tardios por eles provocados. Caso, no entanto, o emprêgo terapêutico dos isótopos radioativos, por qualquer motivo, venha, no futuro, a sofrer restrição total, os conhecimentos adquiridos com seu auxílio no campo da biologia e suas possibilidades no diagnóstico de muitas doenças, já são suficientes para justificar o seu estudo.

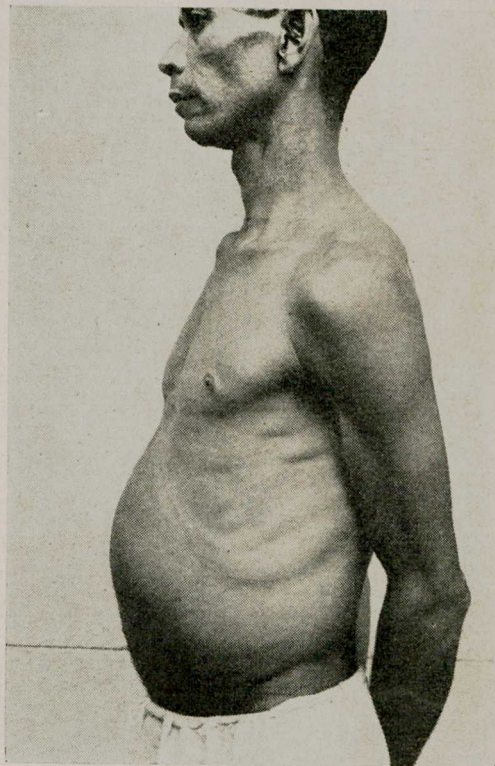
Em terapêutica, os isótopos radioativos são empregados com diversos métodos, porém, apesar de enumerá-los, só cogitaremos daqueles que possam ser úteis no tratamento das doenças que agora estudamos. Eles são aplicados em terapêutica, por meio de fontes irradiantes externas ou intracavitárias, por infiltração direta dos tecidos e por meio de fontes administradas internamente.

No primeiro caso, em que usamos fontes irradiantes externas ou intracavitárias, podemos lançar mão do Cobalto 60, quer sob a forma de tubos, agulhas, esférulas, fios, etc., que não têm emprêgo nas doenças aqui estudadas ou, em grande quantidade, nas chamadas bombas de que trataremos quando discorrermos sôbre o emprêgo do rádio.

No segundo caso, geralmente empregamos um isótopo emissor de radiação beta cuja meia vida seja relativamente curta e, até a presente data é o Ouro 198 (Au198) em suspensão coloidal, c que maiores vantagens tem apresentado e, por isso, o de maior uso. Nesta



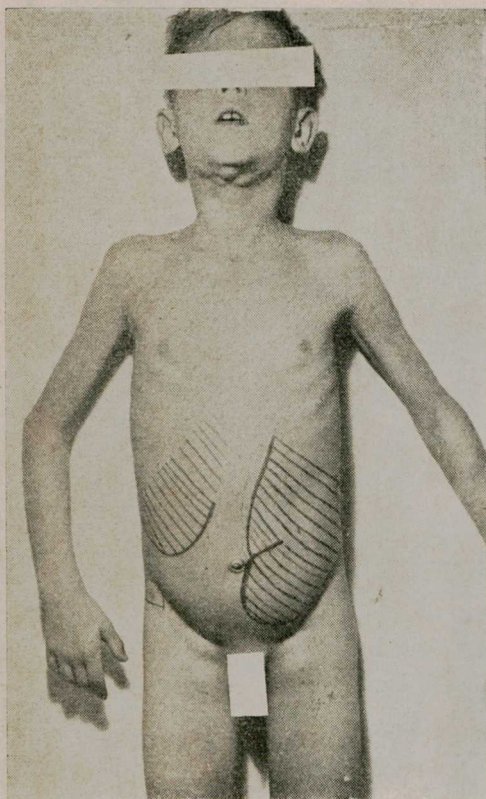
técnica a substância é injetada dentro do próprio tumor a fim de levar as radiações ao interior da própria massa neoplásica, irradiando, assim, os seus componentes, sem atingir os tecidos da vizinhança, uma vez que as radiações beta só penetram de 2 a 7 milímetros de tecido. O principal propósito da técnica é irradiar o tumor com grande intensidade e boa homogeneidade, pois cada partícula metálica da suspensão agirá como uma fonte irradiante puntiforme. Além disso, ainda é sua proposição proporcionar ao tumor o máximo da irradiação empregada sem praticamente irradiar os tecidos vizinhos, por esse motivo só deve ser utilizada em formações não friáveis e pouco vascularizadas, pois, no primeiro caso, a substância poderia escapar, espalhando-se por toda região e, no segundo, a solução poderia ser lançada na corrente circulatória, indo as partículas sólidas se fixarem e irradiarem pontos onde não desejávamos sua presença. Para controlarmos essa possibilidade de escape do isótopo radioativo, fazemos, inicialmente, pequena injeção no tumor e verificamos, algum tempo após, com o auxílio de um contador direcional de Geiger-Müller, se não existe irradiação no fígado ou no baço do paciente, para, em caso negativo, continuarmos com o tratamento. Feita, então, a infiltração total, com o mesmo tipo de contador verificamos se a suspensão escapou para os tecidos vizinhos. Ao mesmo tempo que é feita essa verificação, é medida a quantidade de irradiação no tumor ou em sua região para, um ou dois dias após, ser controlada novamente a existência de fuga, levando-se naturalmente em consideração a meia vida do Ouro 198. Outro cuidado necessário na



Leucemia mielóide. Volumosa esplenomegalia.

execução dessa técnica é a distribuição homogênea do colóide dentro do tecido tumoral, permitindo, assim, ação das radiações beta sobre todos os elementos a serem irradiados. Essa técnica foi experimentada por Hahn no tratamento de alguns casos de linfosarcoma, micose fungóide, etc., com bons resultados, sendo que esse autor julga serem as seguintes as suas principais vantagens:

- 1) a lei do inverso do quadrado da distância age mais a favor do tratamento que contra o mesmo;
- 2) quase um número ilimitado de fontes de radiação beta pode ser implantado em regiões pequenas e normalmente inacessíveis, algumas



Leucemia aguda. Ao lado de aumento do baço e do fígado, verificam-se adenopatias sub-maxilares.

vezes utilizando o auxílio da cirurgia;

- 3) a trajetória das partículas beta é muito curta e a ionização fica limitada essencialmente ao tecido infiltrado;
- 4) o eritema deixa de ser fator "limitante" da terapêutica.

No entanto, cremos que, normalmente, no tratamento dos tumores oriundos das doenças de que cogita este trabalho, os fatores supra citados não têm grande importância em face da grande radiosensibilidade que lhes é particular e da facilidade com que podem ser tratados com a roentgenterapia, menos custosa,

mais precisa e de menor risco para o técnico, que a aplica.

No terceiro caso, os isótopos radioativos podem ser administrados internamente por via oral, endovenosa ou serem injetados dentro das grandes cavidades. O método de administração interna é o mais empregado nas doenças do sistema reticulo-endotelial lançando mão de vários isótopos, sendo no entanto o P32 o que maior emprêgo tem tido, existindo hoje extensa literatura a seu respeito.

Na administração interna de isótopo radioativo, apesar de utilizarmos as propriedades bioquímicas da substância, o que nos interessa, do ponto de vista terapêutico, é a ação das radiações sobre os tecidos doentes. Entretanto, graças a essa dualidade é que o P32 trouxe tantas esperanças aos terapeutas que, conhecendo o metabolismo do fósforo no organismo, anteviram a possibilidade de levar as radiações ao interior dos eritrócitos, dos leucócitos e da medula óssea, sem grande comprometimento para os tecidos, como pode ocorrer na tele-roentgenterapia, que já tem acarretado até catarata em pacientes tratados por esse processo. Após ser administrado, a concentração do fósforo radioativo inicialmente é maior nos eritrócitos que nos leucócitos, porém, em fase posterior, enquanto a concentração vai decaindo naqueles, aumenta nos glóbulos brancos, permanecendo maior nesses últimos que nos primeiros. Esse fenômeno é independente de via de administração, embora a concentração dessa substância nos leucócitos seja maior quando administrada por via endovenosa. Por outro lado, a absorção do fósforo radioativo pelos elementos figurados do sangue varia de acordo com a

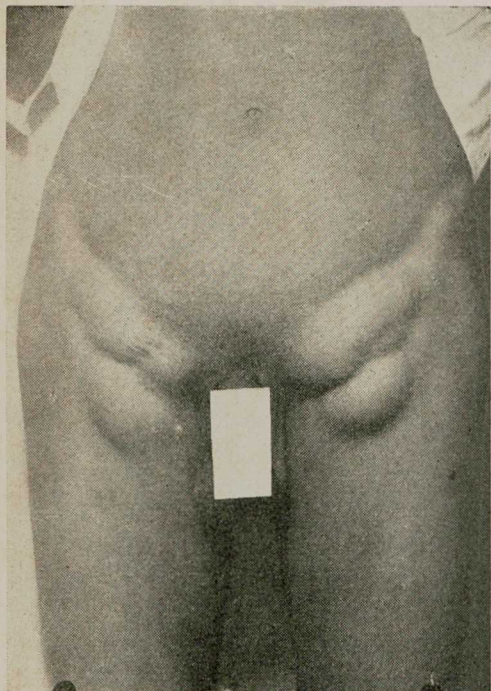
doença que afeta o paciente. Assim, os eritrócitos dos policitêmicos têm maior concentração desse isótopo que a dos indivíduos normais e, mais ainda, que a dos leucêmicos. A sua concentração também varia para os elementos celulares e a proporção dessa variação intracelular oscila para os diferentes tipos de células. Assim, o núcleo dos mielócitos concentra mais P32 que o seu citoplasma, dando-se fenômenos diferentes no que diz respeito aos linfócitos. Apesar de, inicialmente, a absorção do fósforo ser maior no fígado, é o esqueleto que utiliza a maior quantidade dele, e, quanto mais lento for o metabolismo do tecido, menor será a quantidade desse isótopo absorvida. Em casos patológicos, quanto maior for a infiltração de células leucêmicas maior será a quantidade de fósforo absorvida, tal como acontece com o fígado, o baço, os rins e a medula óssea. Resumindo, a absorção do P32 faz-se de preferência nos tecidos leucêmicos e neoplásicos, enquanto a sua absorção e a sua retenção dependem do conteúdo total de fósforo no tecido, na razão da reconstituição desse e na proporção da formação de novos elementos.

Quando administramos o P32 por via oral, a excreção faz-se principalmente com as fezes do paciente, enquanto se for aplicado por via endovenosa, far-se-á quase completamente pela urina. Na administração por via oral a indivíduos normais, a leucêmicos ou a policitêmicos, no fim do quarto ou sexto dia já se terá dado a eliminação de 15 a 50 por cento da quantidade inicial. No entanto, quando administrado por via endovenosa nos indivíduos normais e nos policitêmicos, a eliminação é feita na mesma proporção que no caso an-



Manifestações cutâneas da leucemia linfóide.

terior, porém, nos portadores de leucemia, a intensidade da excreção baixa para 2 a 25 por cento, no mesmo período de tempo. Assim, a intensidade de eliminação do fósforo radioativo varia com o estado patológico do paciente, com a via de administração e com a quantidade dada por aplicação. Isso é importante porque o organismo tem limitada capacidade diária de fixação do fósforo e o excedente administrado é excretado. Por sua vez, a radioatividade do isótopo decai com o tempo, motivando, dest'arte, diminuição da intensidade da irradiação com o decorrer dos dias, podendo atingir nível abaixo do mínimo necessário para agir mesmo sobre as células mais radiosensíveis. Ainda mais, se admitirmos como Low-Beer que as células são mais radiosensíveis em determinada fase de mitose



**Leucemia do tipo chamado aleucêmico.
Adenopatias inguino-crurais, bilaterais.**

e que, naturalmente, nem tôdas atingem essa fase ao mesmo tempo, torna-se, então, desejável mantermos o organismo sob a ação das radiações por um prazo que permita atingir o maior número possível de células na fase cariocinética, de radiosensibilidade máxima.

Assim, é claro que a dose de substância radioativa a ser administrada de uma só vez ao paciente, torna-se limitada pelos fatores citados, capacidade limitada de fixação da substância química e fase ideal de radiosensibilidade, sendo inútil aumentá-la na esperança de ação mais enérgica, pois, seu aumento não iria trazer benefícios ao paciente e, pelo contrário, poderia acarretar sistemas próprios à doença das radiações. Por outro lado, estudos de fragmentos de tecidos, tomadas por

biópsia ou autópsia, de pacientes que haviam tomado fósforo radioativo, mostraram que a retenção dessa substância é muito maior quando a dose total é dada em dose fracionada. Mais ainda, sendo o organismo incapaz de reter maior quantidade de fósforo que suas necessidades diárias, si dermos pequenas quantidades repetidas, abaixo da exigida para manter nível diário dessa substância obteremos melhor utilização de fósforo radioativo.

Assim, os especialistas foram levados a fracionar as doses de fósforo-radioativo a serem administradas no tratamento das doenças do sistema retículo-endotelial, ante a inutilidade das grandes doses unitárias, no que diz respeito à ação sobre as células, ao lado da tolerância limitada do organismo humano às radiações e ao maior aproveitamento da mesma, quando fracionada.

Segundo "Low-Beer" existem três métodos de fracionamento da dose dessa substância na terapêutica da doença de Hodgkin, do linfo-sarcoma, do mieloma e do carcinoma metastático. Esses são:

- a) método simples de saturação;
- b) método fracionado da saturação;
- c) método fracionado.

Em princípio esses métodos buscam manter um nível ideal de radiação, de maneira a agirem em meio da maior receptividade para as mesmas, associado à melhor tolerância do indivíduo. Nêles o que varia é a dose por unidade e principalmente o arranjo de sua distribuição. Desta maneira, no primeiro método, a dose inicial alta é seguida por doses menores, com a finalidade de manter constante o nível de irradiação no organismo. Esse nível naturalmente cai com a baixa espontânea da radio-

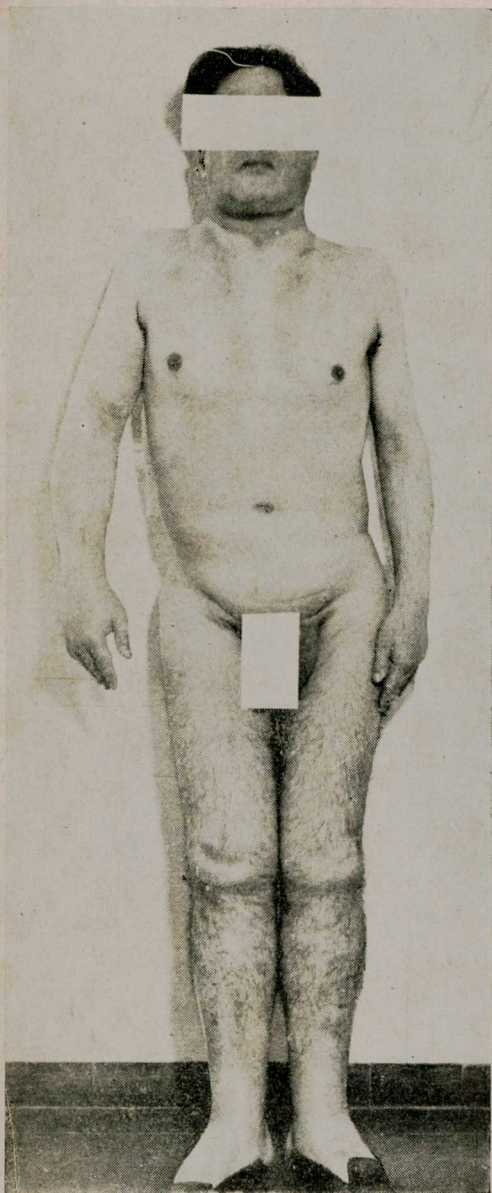


Linfo-sarcoma. Adenopatias generalizadas.

atividade e com a excreção do isótopo, assim as doses que se seguem à primeira, serão proporcionais a essa queda e são calculadas determinando-se o nível de radiação no indivíduo. Esse método só deve ser empregado em pacientes com bom estado geral, para poderem tolerar bem a dose inicial, que é elevada. Quando é necessário provar a tolerância do indivíduo e a resposta do processo patológico, o método fracionado da saturação torna-se o eleito. Nêle, inicia-se o tratamento com pequenas doses, iguais ou em frações crescentes, dadas cada dois ou três dias, até estabelecer-se o nível de radiação que vá dar os resultados desejados. No terceiro dos citados métodos, ou método fracionado, administramos doses idênticas, prosseguindo nesse ritmo até atingir o efeito desejado. Naturalmente que, em tôrno

dêsses métodos, existe uma série de modificações, pois o tratamento tem que ser orientado de acôrdo com as condições do paciente e as observações do especialista.

Fica assim feito um esboço do emprego de fósforo-rádio-ativo (P32) no tratamento das doenças dos órgãos linfopoiéticos. Estendemo-nos mais sôbre o uso dêsse isótopo radioativo por ser o de aplicação mais difundida no caso presente e por ainda, no momento atual, não conhecermos outro com as vantagens que êle apresenta. Hoje em dia, conhece-se um número elevado de isótopos radioativos, porém, poucos para uso médico. Essa limitação é conseqüente a uma série de fatores necessários ao isótopo radioativo para que possamos usá-lo como agente terapêutico. Assim, o espectro da radiação por



Linfo-sarcoma. Adenopatias generalizadas. Localizações profundas com manifestações compressivas.

êle emitida, a sua meia vida física e biológica, o seu comportamento biológico, a sua atividade específica e a composição química da droga, são fatores que necessitam ser bem conhecidos para podermos aquilatar suas possibilidades

no tratamento de certas doenças, além de dar margem para afastarmos sua indicação, evitando, às vezes, alguma possibilidade de êrro.

Ainda, considerando o método de aplicação terapêutica de radioisótopos por meio de fontes irradiantes internas, nos interessa estudar as possibilidades do emprêgo do ouro 198 em suspensão coloidal, que tem meia vida de 27 dias, emitindo partículas beta de 0,95 mev. e radiação gama de 0,74 mev. As partículas de ouro mantidas em suspensão variam em magnitude aproximadamente entre 50 e 150 mili-micra, de maneira que assim fãcilmente podemos aproveitar a propriedade coloidopéxica das células do sistema reticulo-endotelial.

Essa substância pode ser introduzida no organismo humano por via endovenosa, injetada dentro da cavidade peritoneal ou da pleural. Para aplicação endovenosa, o Au198 — é dividido em pequeníssimas partículas em suspensão coloidal. É por isso que, nas doses habituais, poderíamos dizer, com Hahn, que o sistema reticulo-endotelial seria presenteado com 10 trilhões de fontes puntiformes de radiação beta, o que é igual a cêrca de metade do número de eritrócitos do organismo. Feita a injeção endovenosa, o ouro radioativo desaparece da circulação trinta minutos após, para ir se fixar principalmente no baço e fígado, depois, em menor intensidade, nos rins, músculo cardíaco e, em quantidades ainda menores, nos outros órgãos. Hahn empregou esta técnica terapêutica em leucêmicos e portadores de doença de Hodgkin.

Como já dissemos, a outra possibilidade do emprêgo de isótopos radioativos em terapêutica é injetando-o den-

tro de uma das grandes cavidades do corpo humano, facilitando assim a fixação das partículas da suspensão pelas células do sistema reticulo-endotelial, aí existentes. Para a escolha do isótopo radioativo a ser usado na suspensão coloidal, Walton e Sinclair aconselham que a substância satisfaça as seguintes exigências:

- I) seja composto de elementos fisiologicamente inócuos;
- II) o tamanho das partículas deve ser bastante grande para impedir sua disseminação;
- III) deve ser estável para evitar precipitação em local impróprio;
- IV) deve possuir atividade específica elevada, a fim, de evitar o emprêgo de grandes volumes;
- V) deve ter meia vida curta, de maneira a permitir que a dose total seja feita em tempo razoável;
- VI) emitir radiação gama a fim de ser facilitada a verificação externa da sua distribuição, com o auxílio de contadores, apesar da ação terapêutica ser principalmente exercida pelas partículas beta.

De todo os isótopos radioativos até hoje conhecidos é o Au198, sob a forma de ouro coloidal vermelho, que é injetado na cavidade, após remoção do líquido, caso aí exista. A solução coloidal é precedida e seguida por solução fisiológica, que vai facilitar sua distribuição na cavidade. Aliás, para que essa distribuição se faça de modo homogêneo, obriga-se o paciente a mudar frequentemente de posição no leito. Essas manobras de postura duram cêrca de duas



Linfo-sarcoma. Lesões cutâneas. Mesmo doente da fotografia anterior.

horas, findas as quais, pesquisamos com um contador de Geiger-Müller, a distribuição do isótopo dentro da cavidade. Se a homogeneidade dessa fôr satisfatória, estimulamos o paciente para se movimentar e, em caso contrário, o submetemos a novas manobras ou tentamos retirar a solução, dependendo das circunstâncias. O ouro radioativo, assim injetado, pode se precipitar sem inconveniente, no caso da substância já estar homogeneamente distribuída em toda cavidade, porém, em caso contrário, em que a precipitação se dê em uma área pequena, existirá o risco até mesmo de necrose local. A localização habitual desse isótopo, quando injetado na cavidade peritoneal dá-se, inicialmente,



**Linfo-sarcoma primitivo da amígdala.
Compressões vasculares com edema e
estase.**

de preferência, no peritônio parietal, porém, em fase posterior, a concentração torna-se maior no Hepiploon. Esse fenômeno não tem grande importância do ponto de vista terapêutico, porque essa concentração realiza-se em um período em que a maior parte da dose de irradiação já foi feita e a radioatividade do material está muito reduzida. Antes do coloide ser fixado, os macrófagos existentes no exudato podem englobar partículas de ouro irradiante, sofrendo, então, a ação desse, ou o próprio isótopo pode irradiar células neoplásicas, em suspensão, no referido líquido. Assim, a solução coloidal oferece a possibilidade de, não só agir sobre as membranas de revestimento das aludidas cavidades, como também, sobre

elementos anormais, flutuando no interior das mesmas. Não fôra a periculosidade de contaminação e a dificuldade de manipulação, já poderíamos afirmar sua superioridade sobre a roentgenerapia segmentar, no tratamento de lesões dessa natureza.

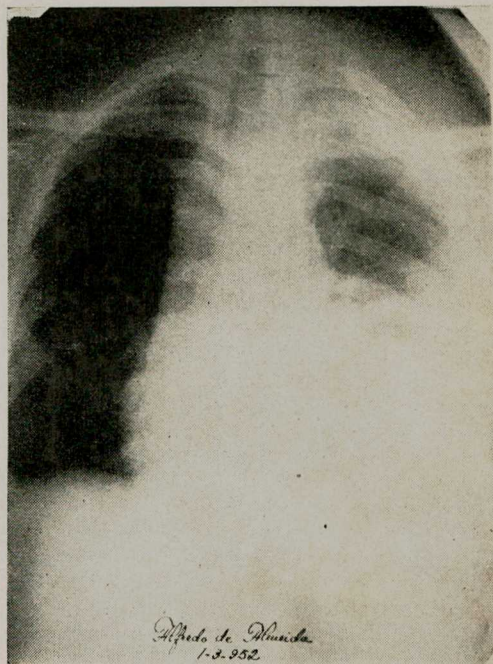
Resta-nos falar sobre o emprêgo do rádio no tratamento das doenças em questão, o que, aliás, faremos apenas ligeiramente, a título ilustrativo, pois achamos que o seu emprêgo em aplicadores de superfície não tem cabimento e, sob a forma de telecurieterapia, talvez torne-se muito dispendiosa e inferior, para o caso presente, que a roentgenerapia. Parson e outros autores trataram leucêmicos com aplicadores de rádio, fazendo a distribuição dos tubos sobre a região esplênica ou sobre as zonas das epífises vitais, obtendo resultados satisfatórios. No entanto, não cremos que essa arma terapêutica, empregada com a referida técnica, possa dar resultados superiores à roentgenerapia, pois a taxa de transmissão da radiação proveniente de aplicadores de rádio, mantendo os tubos à 5 cm. de distância da pele é muito mais baixa que a obtida com os aparelhos de raios X. Por outro lado, poderíamos afirmar que, no caso de esplenomegalia, a dose a atingir a face oposta do baço, aumentado de volume, é muito pequena. Assim, pondo à margem a possível ação indireta das radiações, deveríamos concluir que as remissões obtidas com este método, devem ser menores que com o emprêgo dos raios X, pois, enquanto com esses podemos fazer praticamente a mesma dose em profundidade que em superfície, com aqueles a dose em profundidade é muito pequena. Consequentemente não nos demoraremos mais por

crermos ser essa técnica de emprêgo nulo, no tratamento das doenças dos órgãos linfopoéticos, a não ser em alguns casos de lesões cutâneas ou das mucosas visíveis. Aliás, pensamos que a maioria dos autores esposa essa opinião por não fazerem qualquer referência à respeito.

A outra modalidade de emprêgo do rádio é na chamada telecurieterapia, onde os tubos, com grande carga de sal de rádio, são colocados no interior de receptáculos especiais que os manterão à certa distância da pele o que melhorará a taxa de transmissão das radiações que, apesar disso, não é tão grande quanto num aparelho comum de roentgenoterapia. Por outro lado, o rendimento desses aparelhos ainda é relativamente baixo, ficando o seu uso restrito a casos especiais, onde necessitamos o emprêgo de radiações de comprimento de onda muito curto.

Com o mesmo princípio que a técnica anterior, existem atualmente as bombas de cobalto 60. Apesar de seu rendimento ser um pouco maior que a descrita, para o caso em aprêço, mantemos o que ficou dito a respeito de sua congênera, carregada com rádio.

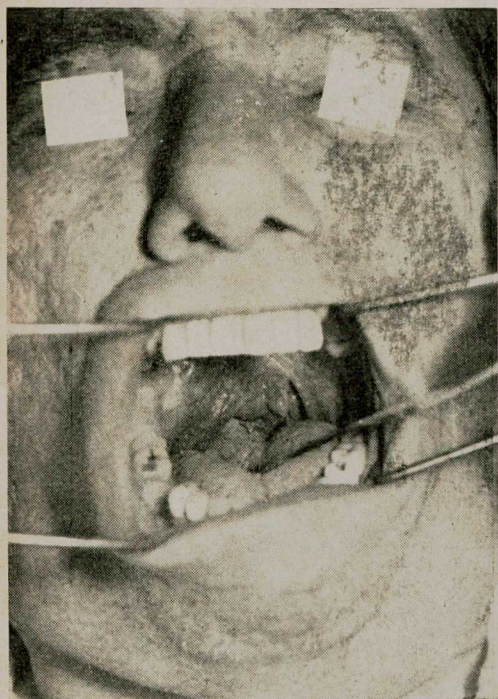
O tratamento pelas radiações das hiperplásias e neoplásias dos órgãos linfóides vem de longa data, e sua história é quase tão antiga quanto a dos raios X e a do rádio. Naturalmente isso ocorre graças à grande radiosensibilidade dos elementos constituintes da manifestação objetiva dessas doenças, como a esplenomegalia, as grandes adenopatias da linfogranulomatose maligna, os tumores formados pelos linfosarcomas, etc., que habitualmente fundem, com certa facilidade, sob a ação



Radiografia dos campos pulmonares do doente da fotografia anterior.

das radiações. No início da radioterapia, a obtenção de tais resultados constituía motivo de grande júbilo e entusiasmo dos especialistas, então interessados no estudo das radiações, ou no combate às doenças de evolução fatal, pois todo o armamentarium terapêutico, conhecido até então, nada, ou quase nada, obtinha.

Em 1902, surgiu o primeiro trabalho sobre o emprêgo da radioterapia no tratamento dessas doenças e hoje a literatura a respeito é enorme, porém, dela, apenas, podemos deduzir que, apesar das radiações ainda constituírem o elemento terapêutico de eleição no seu combate, o resultado, geralmente, é temporário, pois na prática trata-se de doenças de evolução fatal, apesar de todo tratamento que se posse fazer. Ante esta verdade, a atitude dos terapeutas varia constituindo muitas vezes



Linfo-sarcoma, primitivo da amígdala direita.

correntes contraditórias, havendo mesmo os não intervencionistas. Parece, no entanto, que a maioria acredita que o tratamento, em certas circunstâncias, deve se resumir nas medidas que possam tornar a vida do paciente confortável, para terminar seus dias sem grande sofrimento.

Do cômputo das técnicas e táticas terapêuticas no combate das diferentes hiperplásias e neoplásias dos órgãos linfóides, podemos dividir essas doenças em dois grupos, cuja orientação terapêutica básica varia, quer pela orientação da técnica a ser seguida, como pela reação do organismo ao tratamento. No entanto, essa divisão não é feita com marcos rígidos, sendo, apenas, mantida por semelhanças, quer do ponto de vista clínico, como do terapêu-

tico, principalmente quando o tratamento é feito pelas radiações, aliás, o que mais nos interessa no momento. Destarte, ao fazermos a referida divisão, com o fim de executar o tratamento pelas radiações, teremos, de um lado o grupo constituído pela doença de Hodgkin (linfo-granulomatose maligna), linfo-sarcoma, retículo-sarcoma e doença de Brill-Symmers (linfoma macrofolicular; do outro lado, as leucemias dos diversos tipos. Tanto num, como noutro grupo, a fase evolutiva da doença e o estado geral do paciente são os elementos que regem a conduta a ser seguida.

Parágrafos atrás estudámos as técnicas de emprêgo das radiações, incluindo mesmo os métodos mais modernos afim de facilitar a compreensão da tática terapêutica, pois a resposta a êsse tipo de tratamento é, em linhas gerais, o mesmo para cada um dos grupos supra formados. Naturalmente, existem minúcias em tais respostas, porém, o que nos interessa é deixar uma idéia geral do problema e não discutir mais detalhes. Assim, daqui por diante, quando falarmos em certas reações e sintomas, não será necessário que tôdas as doenças do grupo as apresentem.

Primeiro grupo

A manifestação mais evidente das doenças que constituem o primeiro grupo é a formação de tumores de localização e evolução variáveis. Sendo êsse caracter o que mais atrai a atenção, não só do doente como do médico, é natural que a obtenção da redução de volume dos tumores ou de sua fusão total, constitua motivo de satisfação e, até certo ponto, seria um progresso no tra-

caso, trata-se de tumores que a princípio localizados, mostram-se com grande tendência à generalização, às vezes de confirmação difícil clinicamente, é natural que consideremos a evolução dessas adenopatias intimamente ligadas ao estado geral do paciente, frequentemente único índice de doença em evolução. Dessa maneira, é natural que, ao enfrentarmos o problema da tática e do método terapêutico a ser seguido, dividamos os casos, encarando primeiro as adenopatias ou tumores, no que diz respeito ao tempo de evolução, ao seu tamanho, seu aspeto, sua localização, seu número na cadeia ganglionar em estudo, o número de cadeias tomadas, o que também poderíamos considerar como grau de disseminação.

Geralmente o tamanho da lesão está associado à sua estrutura e frequentemente ao ritmo do progresso da doença. O mais comum é encontrarmos tumores relativamente pequenos em casos de evolução lenta, enquanto nos de crescimento rápido os doentes já os apresentam bem desenvolvidos. Com isso não queremos fazer regra, pois existem casos de evolução rápida, apresentando adenopatias pequenas, mas, nessas a multiplicidade de lesões é frequente. Por outro lado, em um mesmo caso, podemos encontrar adenopatias de diferentes tamanhos e consistência. Aliás é natural, pois ambos fatores podem e devem depender do tempo de evolução das mesmas, por se desenvolverem autonomamente. Assim, cremos que, do ponto de vista terapêutico, o tamanho das adenopatias não expressa aumento ou diminuição de radiosensibilidade e não pode ser diretamente relacionado ao prognóstico da doença.



Linfo-sarcoma. Lesões da conjuntiva do doente da fotografia anterior.

Concernente à consistência, alguns autores crêm que ela depende da estrutura histológica da lesão. Assim, as lesões mais celulares, seriam menos consistentes que aquelas já tomadas por tecido fibroso. Ora, teoricamente, é intuitivo que em ambos os casos, considerando-se as variações de volume e de consistência, todos os tumores de crescimento rápido devem ser mais radio-sensíveis que os de crescimento lento, de possível metabolismo celular baixo. Assim, não só os tumores volumosos como os de consistência mais elástica, inicialmente devem ser considerados passíveis de tratamento pela radioterapia e, dessa modalidade terapêutica, a roentgenterapia constituiria o método de eleição. As adenopatias, ao serem irradiadas, passam por um período



Retículo-sarcoma. Volumosa massa das regiões sub-maxilares e cervical esquerda.

de latência, para depois fundirem, geralmente deixando nódulo fibroso.

A localização da provável lesão primitiva e também a das secundárias tem grande importância do ponto de vista radioterápico, pois o comprometimento de uma cadeia ganglionar periférica não traz os problemas que podem apresentar os tumores das cadeias profundas, quer, do ponto de vista da técnica a ser empregada, quer na análise da sequência da doença. Naquelas podemos assumir melhor controle sobre a lesão, além de ter noção objetiva, de sua resposta às irradiações, o que não acontece com os tumores profundos, cujo exame é difícil, nunca se tendo certeza das condições exatas da região, quanto mais da resposta dos tumores ao tratamento em marcha. Independente disso,

o tumor pode estar localizado em pontos cujo tratamento irradiante torna-se difícil, pela radiosensibilidade dos órgãos e tecidos da vizinhança como, por exemplo, o linfo-sarcoma retrobulbar. Outra dificuldade oriunda da sede do tumor seria o comprometimento de uma ou mais cadeias profundas em indivíduos robustos o que iria nos obrigar a irradiar volume tissular muito grande. As adenopatias abdominais, e aqui incluímos os gânglios ao longo da aorta, da veia cava inferior, das ilíacas e os da implantação do mesentério, são tidas, por alguns autores, como de menor radiosensibilidade. Entretanto cremos que esse fato, em princípio, não é verdadeiro. Na realidade, parece que o diagnóstico ou mesmo a percepção dessas adenopatias é feita em fase mais avançada, ao contrário do que ocorre com as cadeias periféricas. Em consequência disso, elas são tratadas já em fase menos celular e com maior infiltração conjuntiva, enquanto as periféricas, frequentemente, o são quando ainda jovens. No tratamento das lesões do fígado e do baço, encontramos as dificuldades próprias das localizações abdominais o que nos obriga a orientar a terapêutica em todos esses casos, mais pela sintomatologia clínica e pelos exames de laboratório do que pelo estado das mesmas. Assim, durante o tratamento, quando o paciente queixa-se de dor lombar e radiologicamente não for verificada adenopatia retro-peritoneal, lesão vertebral ou qualquer outra que possa justificar tal sintoma, ficamos apenas amparados pelos referidos exames e pelo senso clínico, muitas vezes enganador. Já as lesões mediastinais e as pulmonares, com o auxílio de exames radiológicos, são de observação

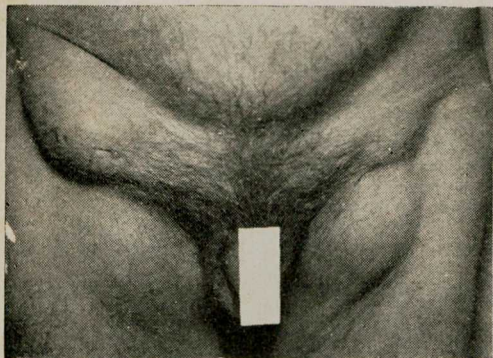
mais fácil, permitindo acompanhar a marcha da doença. Tanto nesses casos, como principalmente nos abdominais, a repercussão das irradiações sobre o estado geral é muito maior, o mesmo acontecendo com o quadro hematológico. Aliás esse último, como já foi dito, sofrerá na proporção do volume de tecido irradiado e da dose feita. Por outro lado, graças aos efeitos favoráveis das radiações no combate à doença, o estado geral do paciente melhora. Isso pode ser constatado pelo hemograma que, nos casos de linfo-granulomatose maligna, mostra decréscimo da leucocitose, volta do equilíbrio leucocitário e melhora ou desaparecimento da anemia. Por outro lado, segundo Gilbert, a persistência da leucocitose polimorfonuclear neutrófila é de mau prognóstico, enquanto o número de eosinófilos é inexpressivo. Outrossim, para a mesma doença, Hoster considera como sinal desfavorável e sintoma de seu progresso, o desenvolvimento de linfopenia, monocitose, leucocitose, o aumento da velocidade de sedimentação, anemia e aparecimento de mielócitos do grupo C. Aliás esse último é achado tardio. Quanto à localização, resta-nos considerar as lesões ósseas, cuja evolução é de difícil interpretação, principalmente pela maneira caprichosa que este tecido responde às injúrias a ele praticadas. De acordo com alguns autores, as lesões osteoporóticas da doença de Hodgkin respondem menos às radiações que as osteolíticas e a resposta é melhor interpretada pela sintomatologia clínica que pelo quadro radiológico pois, mesmo que uma lesão osteolítica esteja completamente controlada, a reconstituição do osso se faz lentamente. As vezes, a lesão óssea pode deixar de ser revelada pela



Retículo-sarcoma. Lesão ulcerada da bôca.

radiografia, tendo como único dado diagnóstico a história do doente, a dor local e a grande radiosensibilidade. Quando o canal medular está invadido pelo tumor, o resultado do tratamento, quanto a recuperação da função da medula, depende das condições do tecido nervoso na ocasião do tratamento, pois esse faz com que o tecido tumoral regride, deixando, no entanto, as sequelas de sua destruição.

E' óbvio que o número de gânglios de uma cadeia tem grande significação, quando ela é a única afetada, no entanto, esse fator numérico será destituído de qualquer importância quando existir mais de uma cadeia tomada. Enquanto, no primeiro caso, o prognóstico pode ser bastante favorável, no segundo é de se suspeitar de generalização do processo.



Retículo-sarcoma. Doente da fotografia anterior. Adenopatias inguino-crurais.

Existem ainda outros fatores que, associados, podem influir no êxito do tratamento. Aliás, Hoster relaciona da seguinte maneira os fatores que influem na resposta à terapêutica irradiante:

- 1) localização ou principal área afetada pela doença;
- 2) ritmo do progresso da doença;
- 3) estado da doença na época do tratamento;
- 4) grau de disseminação;
- 5) idade do paciente;
- 6) presença de influências extrínsecas desfavoráveis.

Por já termos nos referido a alguns desses itens, trataremos daqueles ainda não mencionados, como o ritmo de progresso da doença. Considerando esse item acreditamos, com a maioria dos autores, que, quanto mais rápida for a evolução da doença, pior será o prognóstico, pois menor ação terão as radiações. Isso é devido à multiplicidade de lesões, o que imporia técnica de tratamento mais geral como a teleroentgenoterapia ou os isótopos radioativos e à queda rápida do estado geral do pa-

ciente, o que iria impedir o uso desses agentes. Aliás, esse sincronismo de evolução clínica e indicação terapêutica praticamente constitui regra nas doenças em estudo, e, se tomarmos como exemplo a doença de Hodgkin, veremos isso confirmado. Assim, para Hoster que a classifica evolutivamente em forma aguda, subaguda e crônica, para Gilbert que o faz em forma de evolução média, lenta, rápida e aguda, e, finalmente, para Jackson, em paragranuloma, granuloma e sarcoma, o conceito de intensidade de evolução, indicação terapêutica e prognóstico, constituem laço indissolúvel. Por outro lado, Hoster considera, como sintomas desfavoráveis, sugerindo mais um estado agudo que crônico, os seguintes sinais:

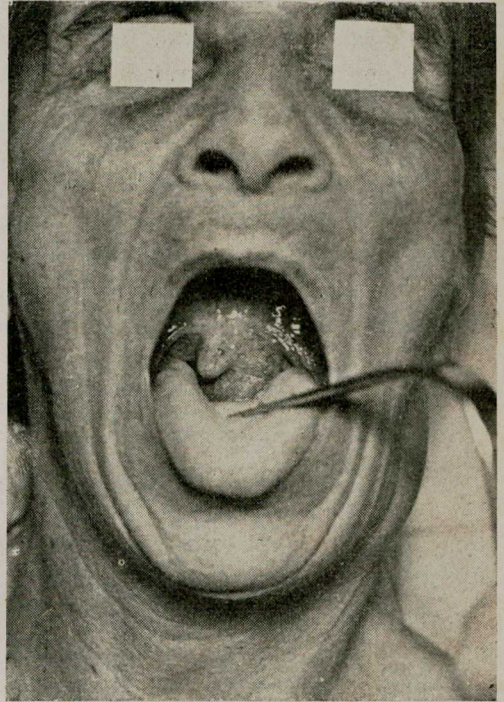
- a) brevidade de intervalo entre as demonstrações de necessidade de tratamento;
- b) presença de doença se estendendo rapidamente, aliada a sintomas sistêmicos, tais como febre, suores noturnos e prurido, durante a fase inicial da doença;
- c) presença de lesões predominantemente osteolíticas em vez de osteoblásticas;
- d) incapacidade de ganhar peso e ausência de outros sinais de melhora do estado geral do paciente, após a radioterapia;
- e) evidência clínica precoce de comprometimento abdominal, inclusive hepatomegalia.

Ante esse quadro, mais uma vez, voltamos a afirmar que a tática terapêutica só pode ser guiada pelo estudo detalhado do doente e as suas reações ao tratamento.

Na época do tratamento a influência do estado do paciente e o grau de disseminação da doença só podem ser considerados ao mesmo tempo e, tácitamente, já o foram nos comentários feitos em parágrafo anterior. No entanto, é evidente que um paciente, em fase inicial da doença, responderá mais prontamente à radioterapia que outro em fase final, e quase será redundante dizermos que os resultados obtidos, em casos de lesão localizada, são muito melhores que quando existem adenopatias generalizadas, mesmo na ausência de complicações. Por isso, nos casos em que clinicamente a doença está restrita a um único gânglio ou a mais de um, porém da mesma cadeia, devemos assumir as atitudes as mais radicais possíveis pois, em tais circunstâncias, estamos agindo com a intenção de curar o paciente, aliás apoiados pela opinião de Paterson e Van der Werff. Assim, nesses casos, a maioria dos autores prefere doses de raios X as mais altas possíveis (dentro dos limites aplicáveis às doenças em questão) e, quando as adenopatias são extirpadas pela cirurgia, Jackson aconselha que se faça, sobre a região, uma série de aplicações roentgenterápicas. Assumido tal atitude e tomadas tais medidas, tudo nos leva a pensar que poderemos obter, pelo menos, longas remissões.

De maneira geral não acreditamos que a idade do paciente possa ter influência direta sobre a resposta da doença às radiações, no entanto, é de se considerar os fatores já citados que na criança podem constituir problema especial.

No sexto e último parágrafo de Hoster, em que ele considera a presença de



**Retículo-sarcoma da amígdala esquerda.
Adenopatia cervical do mesmo lado.**

influência extrínsecas desfavoráveis, preferimos englobá-las com as complicações e tratá-las como tal. Dessas, as mais frequentes são os derrames das grandes cavidades, conseqüentes à lesão da própria serosa ou à compressão vascular por massas tumorosas. A primeira, tanto pode ser tratada pela roentgenterapia segmentar, como pelo ouro coloidal radioativo (Au 198). Na segunda forma preferimos empregar a roentgenterapia regional nos casos em que possamos individualizar os tumores responsáveis pela compressão, que assim, seriam atingidos com doses mais altas, fazendo, pois, tratamento mais radical. Na impossibilidade disso, empregamos a roentgenterapia segmentar. Aliás, a resposta terapêutica em ambos os casos, varia, porque, comumente,

trata-se de pacientes com o estado geral precário e em fase avançada da doença. Quando êsse tipo de complicação surge em paciente com doença generalizada, incluímo-lo nêsse último grupo e, como tal, o tratamos. Outra complicação encontrada é a tuberculose pulmonar que só interferirá, no tratamento pelos raios X, se as adenopatias forem mediastinais. Gilbert contraindica a radioterapia para os casos complicados de insuficiência renal e de nefropatia com retenção azotada, no entanto, achamos que êsses doentes devem ser tratados com precaução, usando-se campos de aplicação os menores possíveis e observando, com muita atenção, a uréia do sangue. Outra ocorrência que pode ser encontrada no decorrer dessas doenças é a gravidez, porém ela só interfere no tratamento pelas irradiações quando surgirem lesões próximas ao útero. Nessa circunstância, podemos assumir duas atitudes, dependendo das fases da gestação. Na primeira, indicamos o esvaziamento da cavidade uterina, para, depois, irradiarmos a paciente. Na segunda fase ou esperamos o parto para, depois, irradiarmos a paciente, ou lançamos mão, com as devidas reservas, da quimioterapia para tratá-la, porém, em tais circunstâncias, nunca empregamos os isótopos radioativos. Ainda poderíamos considerar uma série de outras complicações que podem surgir, porém, são ocorrências sem importância maior, e que, praticamente, não interferem no tratamento ou são manifestações conseqüentes à evolução da própria doença e que recebem a devida atenção, na execução do tratamento. Dentre essas poderíamos mencionar a febre que, na linfo-granulomatose maligna, mais ex-

pressa doença em evolução que uma complicação.

No tratamento dêste grupo de doenças, o fator mais importante é a escolha da terapêutica a ser seguida e suas modificações, de acôrdo com as reações orgânicas que surgirem. Aqui, ao contrário do tratamento do carcinoma, o que buscamos é obter remissões as mais longas possíveis e da maneira que for mais confortável ao paciente. Desta regra escapam os casos iniciais, restritos a uma única cadeia ganglionar e sem outros sinais clínicos da doença em que estamos, como já foi dito, autorizados a ser os mais radicais possíveis, admitindo, até, com Hellwig, o tratamento cirúrgico. Êsse autor, com tal método terapêutico, em 21 casos de lesão circunscrita, obteve sobrevida superior a cinco anos para 12 dêles, ou sejam 57,14 por cento, abstraindo-se os fatores de êrro. Nós, no entanto, preferimos sempre, para tais casos, o emprêgo da roentgenterapia regional, usando campos com tamanho bastante para cobrir toda a cadeia ganglionar afetada, dando mesmo margem para englobar, na área irradiada, gânglios talvez doentes, porém, não palpáveis. A dose empregada habitualmente oscila entre 3.000 e 4.000r, feitos em três ou cinco semanas, de acôrdo com o tamanho do campo, região a ser tratada e tolerância do indivíduo.

O segundo tipo de doente é aquêle com duas cadeias ganglionares afetadas, próximas ou distantes, porém, com bom estado geral e sem outros sintomas da doença. Êsses são praticamente tratados da mesma maneira que os precedentes. Apenas irradiamos as regiões comprometidas simultânea e independente-



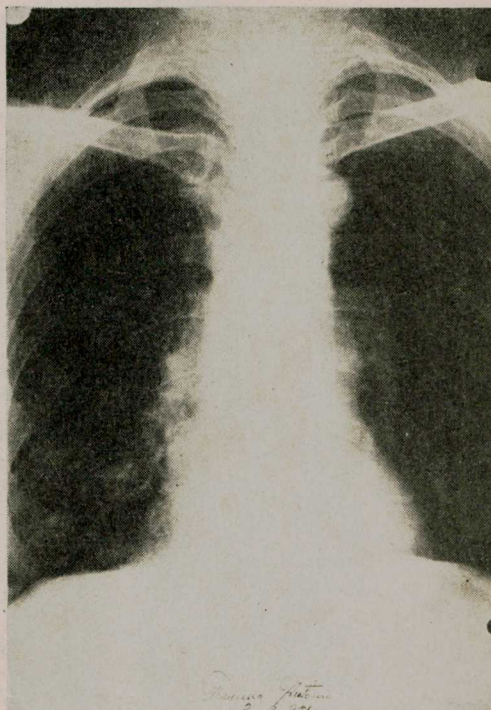
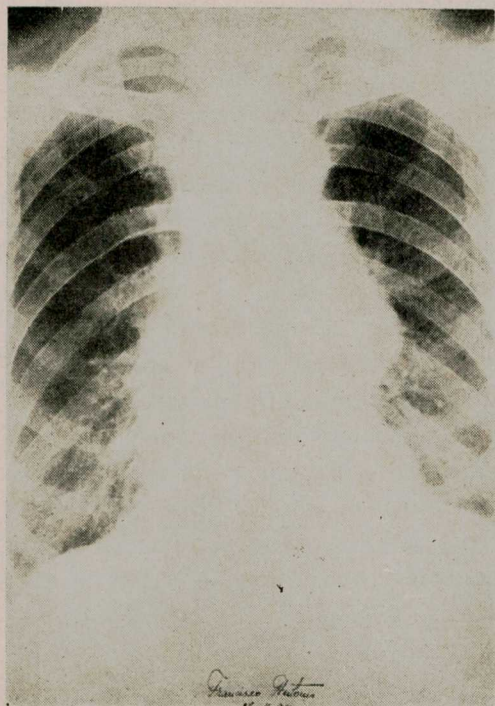
Caso de linfo-sarcoma cervical esquerdo, inguino-crural direito e inguinal esquerdo.

doença de Brill-Symmers. Existe uma circunstância em que preferimos empregar esse agente terapêutico antes da roentgenterapia, nos casos do primeiro e segundo tipo citados: a presença de tumor mediastinal comprimindo a traqueia, dificultando o trânsito da coluna aérea. Nessas circunstâncias a mustarda nitrogenada, acarreta a fusão do tumor, sem produzir, como primeira fase reacional, edema tumeroso, o que, às vezes, ocorre com a roentgenterapia. Assim, em tais tumores, iniciamos o tratamento com a referida droga e fazemos as aplicações de raios X tão pronto a respiração do paciente se torne mais aliviada. Usamos essa combinação de

agentes terapêuticos por oferecer maior segurança contra risco de asfixia do enfermo pois, como já foi mencionado, em tôdas as outras circunstâncias em que o paciente estiver em tal fase da doença, sempre aplicamos primeiro os raios X, de repercussão geral menor para o organismo do paciente. Apesar de alguns autores preferirem sistematicamente administrar a mustarda nitrogenada antes da roentgenterapia, até hoje não foi possível concluir em seu favor, porém, cremos que, em tais doenças, devemos sempre poupar o paciente o máximo possível, evitando o emprêgo desnecessário de agentes tóxicos. Existe uma outra substância, o Trietilenomelamina (TEM), de ação idêntica à mustarda nitrogenada, porém, mais tóxica e de controle de dose mais difícil.

No que se refere os linfo-sarcomas em pacientes do primeiro, segundo e terceiro tipos, alguns autores preconizam para o fósforo radioativo emprêgo idêntico dado à mustarda nitrogenada e à TEM. Mantemos, para esse elemento, o ponto de vista admitido quando tratamos das referidas drogas. oncernente a esse isótopo, alguns autores mencionam que casos de linfo-sarcomas que não responderam aos raios X provavelmente, também, não responderão à suas radiações. Por outro lado, os resultados obtidos com seu emprêgo, no tratamento da doença de Hodgkin, são desanimadores.

Quando a doença está generalizada podemos encontrar dois tipos de pacientes: 1.º) com lesões generalizadas, porém de evolução lenta e bom estado geral; 2.º) estado geral precário, independente do estado macroscópico das lesões. Em ambos os casos, podemos



Caso de doença de Hodgkin, forma mediastinal, antes e depois de ser tratado com a roëntgenterapia.

mente, após o que devem ser acompanhados com mais rigor, não fazendo qualquer outra terapêutica que vise a doença em particular.

O terceiro tipo é constituído pelos que, apesar de terem adenopatias palpáveis, apenas, em uma ou duas cadeias ganglionares, apresentam, também, sintomas gerais da doença. Tratamo-las, inicialmente, como os dois tipos precedentes. Se, ao fim da série roentgenterápica, a sintomatologia subjetiva persistir, fazemos tratamento de ordem geral, visando as lesões não localizadas clinicamente, porém, em evolução, e, talvez, responsáveis pelas referidas manifestações. Em tais circunstâncias, em vez de empregarmos a tele-roentgenterapia, preferimos a mustarda nitrogenada (H N 2) que, principalmente na

doença de Hodgkin, tem ação quase imediata sobre os sintomas sistêmicos da fase tóxica da doença. Apesar de alguns autores tentarem aumentar o período de remissão da doença administrando êsse produto antes da roentgenterapia, afim de controlar lesões não evidenciadas clinicamente, preferimos empregá-lo posteriormente pois, os referidos sintomas podem ser provocados pelos tumores palpáveis que, uma vez irradiados, deixam de agir nêsse sentido. Sendo tais manifestações facilmente controláveis pelos raios X, agente pouco nocivo em aplicações regionais, não nos parece justo preferir seu emprego por outro tóxico ao sistema hemolinfopoético, como o é a mustarda nitrogenada que, por sua vez, tem ação reduzida nos linfo-sarcomas e na

conseguir remissões de qualidade relativa, porém sempre de curta duração. No primeiro caso, geralmente iniciamos o tratamento com a roentgenterapia segmentar ou regional ou ainda, o que é mais comum, empregando ao mesmo tempo ambas as técnicas. Com isso, às vezes, conseguimos, não só redução ou desaparecimento das massas tumorosas, como, também, considerável melhora do estado geral do paciente, acompanhado do desaparecimento total ou da maioria dos sintomas sistêmicos próprios à doença. É nesses casos que nos parece mais razoável a associação da mustarda nitrogenada, na doença de Hodgkin, e do fósforo radioativo, no linfo-sarcoma. No segundo caso, em que o estado geral do paciente é precário, achamos preferível iniciar o tratamento por um desses dois últimos agentes terapêuticos. No caso do paciente melhorar e ainda existirem massas tumorosas palpáveis, usaremos a roentgenterapia regional. Fazemos, no entanto, doses baixas de irradiação, 1.000 a 2.000r, pois o que buscamos em tais circunstâncias, é tornar a vida do paciente mais confortável, embora, geralmente, na melhor das hipóteses, eles tenham poucos meses de vida.

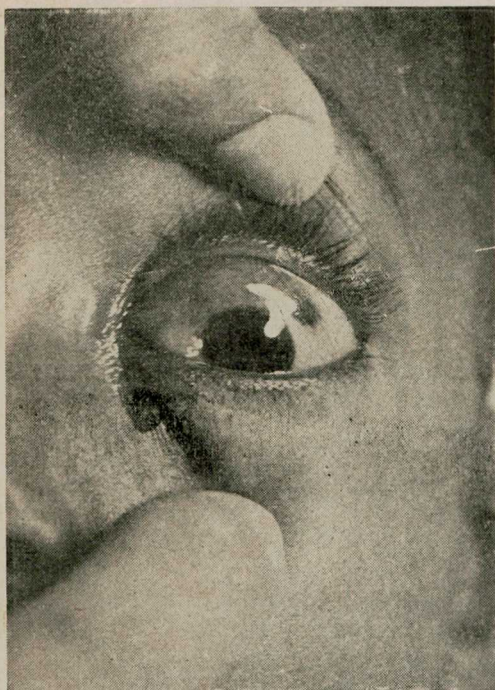
Deixaremos de mencionar, aqui, nossa conduta nas diversas complicações, que podem surgir no decorrer dessas doenças, por não ser possível agrupá-las, dada a diversidade de sintomas por elas acarretados, a necessidade de orientar a tática terapêutica na presença do caso e por considerarmos, do ponto de vista dose, todas as lesões idênticas. Naturalmente que a dose variará, de acordo com a localização do tumor a ser irradiado.



Doente da figura anterior depois de ser tratado com roentgenterapia regional. Nesse caso usamos campos independentes.

Leucemias

Do ponto de vista radioterápico, as leucemias podem ser encaradas como constituintes de grupo especial das hiperplasias e neoplasias dos órgãos linfóides. Aqui, diferenciamos, principalmente, a forma aguda da crônica pois a reação às radiações da leucemia mieloide e da linfóide crônicas, é praticamente a mesma, apesar de existirem pequenas minúcias que consideraremos mais tarde pois, em estudo conjugado, não são de ordem a interferir no raciocínio geral. Assim, do ponto de vista terapêutico, as leucemias recebem outra classificação que não a anátomo-patoló-



Caso com metastase conjuntival de linfossarcoma.

gica, pois é muito mais expressivo dividí-las em crônicas ou agudas, embora possam ser do tipo mielóide, linfóide ou monocítica. Essa classificação é a mais expressiva para os radioterapeutas uma vez que a radioterapia é o elemento primordial de tratamento para os casos crônicos de qualquer tipo. Para as formas agudas ela é, em geral, contraindicada.

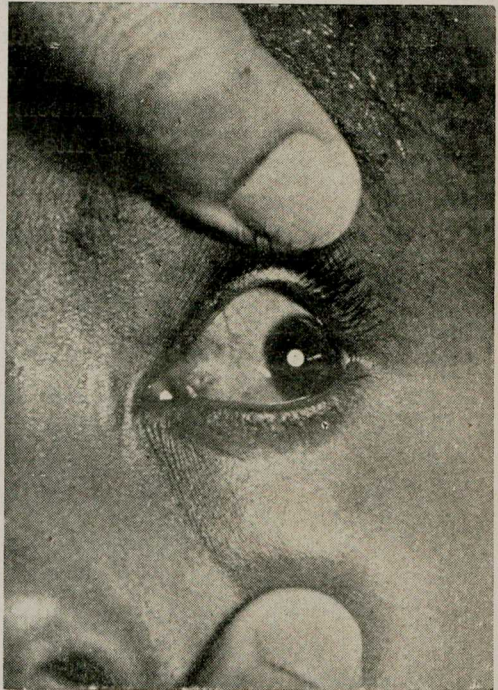
Além dessa classificação, necessitamos admitir uma fase comum aos três tipos, denominada por Paterson de fase terminal da leucemia crônica. Essa fase, segundo a mesma autora, é caracterizada pela aplasia total da medula óssea, apresentando grande depressão de eritroblastos e megacariócitos. Clinicamente tais pacientes têm febre, hemorragias cutâneas e infecção, podendo, assim, simular leucemia aguda.

No tratamento, o que nos interessa é saber quais são os meios que podemos lançar mão e quando empregá-los para aliviar o paciente ou obter bom período de remissão, já que se trata de doença de evolução fatal, onde a principal função do médico é fazer com que seu paciente tenha sobrevida a mais cômoda possível, incluindo mesmo períodos de cura aparente. Atualmente podemos obter isso com o auxílio de várias medicações que podem ser aplicadas alternadamente ou em associação. São as seguintes as mais empregadas:

- 1º) radioterapia, sob a forma de roentgenterapia e do fósforo ou do sódio radioativos;
- 2º) arsênico, sob a forma de licor de Fowler;
- 3º) uretama;
- 4º) trietilenamelamina (TEM);
- 5º) antagônicos do ácido fólico;
- 6º) cortisona e corticotropina (ACTH);
- 7º) mostarda nitrogenada;
- 8º) esplenectomia;
- 9º) transfusão de sangue;
- 10º) antibióticos.

Algumas das substâncias citadas são apenas elementos coadjuvantes do tratamento como os antibióticos e as sulfamidias, porém, preferimos colocá-las em parágrafo especial dada, não só a importância de seu papel como elemento auxiliar, como, também, por, às vezes, existir confusão no que diz respeito a finalidade de seu emprego. Essas substâncias têm papel coadjuvante importante pois a sua finalidade é combater e prevenir infecções a que ficam expostos tais pacientes.

A roentgenterapia, cujas técnicas de emprêgo já foram estudadas detidamente parágrafos atrás, constitue o elemento terapêutico de eleição nas leucemias crônicas. Nessas ela é feita, inicialmente, de preferência sob a forma de roentgenterapia regional, visando o baço as epífises vitais ou as adenopatias. A irradiação esplênica pode ser feita com um ou, preferentemente, com dois campos, grandes bastantes para cobrir todo o baço aumentado de volume. Essa é a técnica por nós preferida, enquanto outros autores fazem vários campos distribuídos sôbre o referido órgão. Com a irradiação exclusiva da esplenomegalia, na leucemia mielóide crônica, conseguimos ótimos períodos de remissão. É principalmente com essa técnica que os resultados, ou melhor, o mecanismo de ação das radiações torna-se mais obscuro, pois, apesar de irradiarmos apenas parte do tecido mielóide hiperplasiado, obtemos baixa do número de leucócitos aos limites normais com aumento numérico dos eritrócitos, elevação da taxa de hemoglobina, melhora evidente do estado geral do paciente que, por sua vez, chega a apresentar cura aparente. Na mesma doença, além da roentgenterapia regional visando o baço, alguns autores gostam de irradiar também as epífises vitais e o esterno. Aliás, para certos casos, somos entusiastas apologistas dessa técnica. A dose que empregamos por aplicação, tanto na irradiação do baço, como das epífises vitais é de 50 a 100r e nunca fazemos mais de três aplicações por semana. Não estipulamos previamente a dose total como fazem alguns autores, pois é a fórmula sanguínea que regerá o fim das aplicações de raios X, conforme voltaremos a tratar. A tele-roentgenterapia é em-



Doente da figura anterior depois de tratado pela roentgenterapia. Note-se que a lesão regrediu completamente e o cristalino nada sofreu.

pregada por muitos autores, porém, nós só a usamos como tratamento de manutenção embora reconheçamos grandes vantagens em seu emprêgo que, apesar de poder ser melhor controlado que o fósforo-radioativo, não é tão simples e inócua quanto a técnica de irradiação regional.

O emprêgo do fósforo radioativo no tratamento das leucemias crônicas cada vez tem maior número de apologistas, assim como constitue opinião geral a contra-indicação do seu emprêgo nas leucemias agudas. Lawrence empregando êste agente só, ou associado a roentgenterapia, obtem a média de 3,7 anos de sobrevivida para os casos de leucemia mielóide crônica. Low-Beer obtem nessa doença, com o P32, períodos

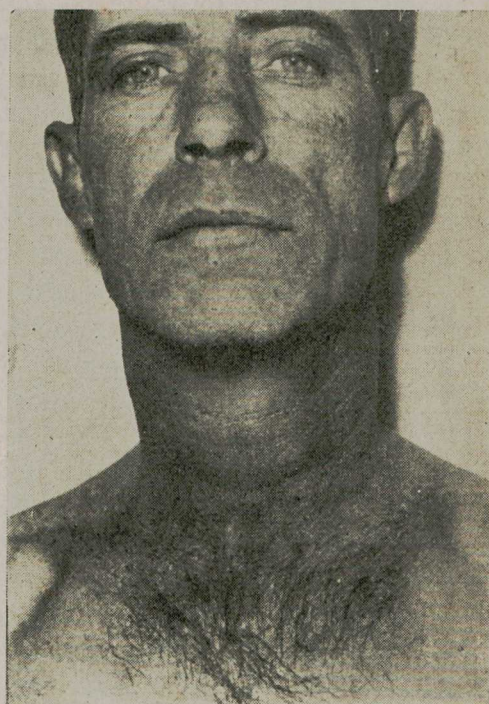
de remissão mais longos que com os raios X. Por outro lado, êsse mesmo autor crê que com a roentgenterapia regional, controla-se melhor a leucemia linfóide crônica que aquele agente terapêutico. Ainda Low-Beer aconselha, para manter o "nível de radiação" a dose de 4 a 6 milicuries dados em um prazo de 4 a 6 semanas, a fim de produzir remissão nos casos de leucemia mielóide. Já para os casos de leucemia linfóide, para se obter o mesmo resultado, será necessária a dose de 6 a 8 milicúries administrados em período muito mais longo. Paterson prefere aplicar o fósforo por via endovenosa e na dose de 0,1 milicúrie por quilograma de peso. Nas leucemias agudas êsse agente terapêutico é complemento contraindicado como aliás qualquer outro irradiante e não falaremos aqui da técnica de seu emprêgo por já ter sido ventilada quando tratamos o primeiro grupo. Ultimamente tem se empregado o sódio radioativo por via oral, no tratamento da leucemia crônica, com resultados satisfatórios, em grande parte graças ao seu poder de difusão pelo organismo.

O arsênico, sob a forma de licôr de Fowler, é dos produtos da farmacopéia que vem sendo empregado há mais tempo e que, até hoje, tem grande aceitação no tratamento da leucemia mielóide crônica. Aliás, acreditamos ser o seu emprêgo muito útil, principalmente em nosso meio, dado o seu custo e facilidade de administração. Age sobre as células leucêmicas, provavelmente por interferir na oxidação celular, visto ser um tóxico protoplasmático. É devido ao nível da tolerância individual, o que é verificado por diversas manifestações apresentadas pelo paciente, tais como náuseas e vômitos, ante as quais deve-

mos sustar a medicação ou diminuir sua dose. Êsse agente terapêutico é ótimo coadjuvante da radioterapia, porém, seus resultados são inferiores na leucemia linfóide crônica e é contraindicado não leucemias agudas.

Outro lemento útil no tratamento das leucemias crônicas é a uretana (carbamato de etila), que age principalmente sobre as células em mitose e tem a vantagem de possuir baixo teor tóxico. Habitualmente é administrada, por via oral, em cápsulas entéricas, podendo, no entanto, também ser dada por via endovenosa ou retal, nos casos de intolerância gástrica. Sturgis aconselha iniciar o tratamento dando 0,3 gr. em cápsulas entéricas, três vezes ao dia, sendo a dose total aumentada de 0,3 gr. por dia até atingir a dose máxima, diária de 3,0 grs. No entanto, Paterson manda dar 4,0 grs. diariamente podendo essa dose ser aumentada ou diminuída, de acôrco com a intensidade da baixa do número total de leucócitos. Aquele autor aconselha o uso de 1,0 a 1,5 gramas por dia, como dose de manutenção após se conseguir efeito benéfico considerável, o que ocorre cêrca de três semanas após o início do tratamento. Todos os autores são unânimes em clamar os seus efeitos benéficos nas leucemias crônicas, ao mesmo tempo a contraindicam para as formas agudas e para os pacientes com infecção pulmonar.

A trietilenamelamina, introduzida no uso terapêutico em 1950 tem sido empregada como um substituto da mostarda nitrogenada no tratamento das hiperplasias e neoplasias do sistema linfo-hematopoético. Estudos feitos em animais mostraram que essa substância produz queda temporária do número de leucócitos do sangue periférico, assim



Caso de retículo-sarcoma cervical bi-lateral, antes e depois de ser tratado pela roëntgenterapia regional.

como das plaquetas. Sturgis aconselha, para o tratamento de leucemia mielóide crônica a dose de 2,5 a 5 mg. por via oral, em dias alternados, até o total de 12 a 25 miligrs. podendo repetir após 14 dias, alterando-se a dose de acôrdo com as manifestações tóxicas que o paciente apresentar. Paterson prescreve a dose de 0,1 a 0,2 mg. por quilo de pêso corporal, dados em intervalos variáveis, de acôrdo com a resposta ao tratamento, porém, o espaço entre um tratamento e outro nunca deve ser menor de 14 dias. Esse último autor tratou 14 doentes, obtendo os melhores resultados nos casos de leucemia linfóide, onde notou elevação da taxa de hemoglobina e nenhum prejuízo para a hematopoése. De outro lado, Ross e Ebaugh, sustentam que a T.E.M. tem efeito depressivo muito

grande sôbre os tecidos hematopoéticos e o controle da dose é muito difícil, pelo longo período de latência das manifestações periféricas.

A aminopterin (ácido-aminopteroilglutamínico), a a-metopterin (ácido amino N. 10 — metil pteroilglutamínico) e o dicloro-aminopterin (ácido-dicloro-aminopteroilglutamínico) são os fatores antagônicos do ácido fólico mais empregados em terapêutica. São drogas muito tóxicas e que agem principalmente lesando a medula óssea, acarretando, em consequência, baixa no sangue periférico, do número de leucócitos, eritrócitos e plaquetas. Por outro lado, agem também sôbre a mucosa do aparelho digestivo sendo a bôca um dos pontos afetados mais precocemente e o aparecimento de lesões mucosas cons-

titue sinal para suspender o tratamento. Como essas substâncias se eliminam pelos rins, durante o seu emprêgo é necessário observarmos o funcionamento desses órgãos a fim de evitarmos retenção do medicamento no organismo. O emprêgo dos antagonicos do ácido fólico tem trazido melhora para 50% dos casos de crianças com leucemia aguda enquanto o resultado nos pacientes adultos é duvidoso, pois, alguns autores negam sua ação em tais casos e outros obtêm até 13% de remissão. Sturgis aconselha para crianças a dose de 0,5 a 1,0 mg. de aminopterin por via oral, dados diariamente, e para adultos 2 mg. diários, durante alguns dias, passando depois a dose de manutenção de 1 mg. ou menos. O tratamento deve ser controlado por hemogramas semanais, pelo exame da mucosa bucal e por qualquer outro sintoma denunciante da intolerância do individuo. Os efeitos tóxicos do aminopterin podem ser rapidamente aliviados dando ao paciente o "fator citrovorum" que também bloqueia os efeitos anti-leucemicos dos compostos anti-fólicos.

A mostarda nitrogenada, apesar de poder atuar sobre a leucemia crônica, não oferece resultados que justifiquem seu emprêgo.

A corticotropina, produzida na hipófise, age sobre a supra-renal fazendo com que essa produza a cortisona. As duas medicações são dadas alternadamente, no curso do tratamento, a fim de evitar a hipertrofia ou a atrofia da glândula e, um dos sinais clínicos para trocarmos a corticotropina pela cortisona é a "cara-de-lua", que revela hipertrofia supra-renal. Devido a ação metabolizante intensa desses dois hormônios é que fazemos, concomitante-

mente, aplicação diária de hormônio masculino, a fim de manter o equilíbrio metabólico. A cortisona produz linfopenia, leucocitose de granulócitos, com desaparecimento dos eosinófilos periféricos, além de produzir eritrocitose. Essas substâncias agem benêficamente nos casos de leucemia aguda, mielóide ou linfóide, e na fase fina da leucemia crônica, quando o paciente já se tornou refratário a outros tratamentos.

A esplenectomia só tem aceitação, mesmo assim com caráter duvidoso, nos casos em que surge concomitantemente hiper-esplenismo e, mesmo nesses pacientes, Sturgis duvida de seu valor.

As transfusões sanguíneas são de grande utilidade no tratamento das leucemias, pois não só servem para melhorar as condições do paciente, elevando a taxa de hemoglobina, mantendo-a acima de 70%, como, aumentando a resistência orgânica às infecções. Por outro lado, podemos aplicar o método da exanguineo-transfusão que, além de aumentar a vida dos leucêmicos em fase final, contem os fatores de Müller que incluem a liberação de células imaturas.

Como já dissemos, para o tratamento, as leucemias podem ser divididas em crônicas e agudas, ao mesmo tempo que podemos encontrar pacientes em fase final da doença. Os casos classificados como sub-agudos apenas merecem maior atenção no tratamento, por apresentarem problemas peculiares às duas formas citadas. A conduta do médico ante um leucêmico parece-nos que é o fator de maior importância no seu tratamento, pois a êle compete julgar se o momento é oportuno para atacar a doença ou esperar, se fazer um tratamento apenas de sustentação do estado

geral do paciente, ou fazer tratamento de manutenção, visando a leucemia, ou ainda, se nada deve fazer. Habitualmente assumir qualquer dessas atitudes constitui problema difícil, no entanto, cremos que as medidas ponderadas são sempre as mais benéficas pois trata-se de doença de curso fatal, em que a função do médico é, principalmente, tornar a vida do paciente cômoda até ao desenlace final.

Preferimos sempre iniciar o tratamento das leucemias crônicas com a irradiação do baço, empregando campos grandes que o cubram completamente. Fazemos aplicações com doses baixas (50 a 100 r), três vezes por semana e observamos a fórmula sanguínea do paciente, cujo hemograma é feito semanalmente. Orientamo-nos principalmente pela baixa do número total de leucócitos, aumento do número de eritrócitos e elevação da taxa de hemoglobina, por outro lado, nesta ocasião, o percentual de células imaturas no sangue periférico constitui índice seguro da resposta ao tratamento. Se desenharmos uma curva leucocitária e outra eritrocitária poderemos dizer que, tão pronto elas mostram tendência e se entrecortarem, devemos suspender as aplicações de raios X. Assim, com o esboço de baixa da contagem global dos leucócitos e da elevação do número de eritrócitos, já teremos informação de resposta favorável do paciente. Então, suspendemos as aplicações, não importando a dose feita e aguardamos até que a baixa do número dos leucócitos estacione. Nesse momento, podemos assumir duas atitudes:

- 1º) não irradiar mais o paciente porque a contagem leucocitária veiu aos limites próximos ao

normal e o número de células imaturas, no sangue circulante, é nulo, ou porque o número de leucócitos atingiu ao nível normal ou está abaixo dele, apesar de ainda existirem células imaturas no sangue periférico. Os resultados obtidos na primeira hipótese são sempre superiores ao da segunda, que geralmente são consequentes a dose excessiva;

- 2º) voltamos a irradiar novamente o baço porque a contagem leucocitária ainda é muito alta, assim como o número de células jovens no sangue periférico. Nesse caso o critério de dose passa a ser novamente orientado como nas condições anteriores.

Quando o organismo não responde dessa maneira, podemos irradiar as epífises vitais do paciente, para assim obtermos alta no número de eritrócitos e elevação da taxa de hemoglobina. Naturalmente que, ao lado do tratamento irradiante, atendemos as necessidades do estado geral do paciente, para facilitar sua recuperação, e os agentes, empregados para tal variarão com as circunstâncias. Aliás, na primeira série de tratamento, essa volta ao equilíbrio orgânico é fácil e, relativamente rápida, sem necessidade de grande tratamento geral. Apesar desse plano visar principalmente a leucemia mielóide crônica, ele pode ser empregado à linfóides, variando, apenas, os termos no controle dos elementos do sangue circulante. Por outro lado, aqui não irradiamos as epífises vitais enquanto atacamos também as adenopatias, apesar

de alguns autores admitirem ter essa irradiação apenas finalidade estética.

Obtida a remissão, mantemos o paciente sob vigilância e, ao surgirem os primeiros sinais de recidiva, damos arsênico, sob a forma de licôr de Fowler, que geralmente debela êsse surto incipiente. Em caso contrário, irradiamos o paciente com tele-roentgenterapia ou, nos doentes mais graves, com fósforo radioativo, nas doses já referidas. A tele-roentgenterapia é feita com doses muito baixa e seguindo o mesmo critério adotado na roentgenterapia regional, porém, com maior atenção ainda no estado geral do paciente.

Quando, por qualquer circunstância, o paciente não puder ser irradiado, preferimos, dar uretana por ser a droga menos tóxica e de ação semelhante às radiações. Sua administração é feita com critério já descrito. Outrossim, preferimos sempre usar outra medicação que não tenha sido empregada na crise anterior, a fim de evitar uma possível resistência ao medicamento. No entanto, no tratamento das leucemias crônicas, é necessário observarmos, não só o prazo das remissões, como sua qualidade, pois cremos ser mais importante dar sobrevida confortável ao paciente do que vida longa e penosa.

As leucemias agudas nos oferecem problemas bastante distinto e complexo, a tal ponto que se torna difícil contestar a atitude de certos especialistas, afirmando que o tratamento desses casos é inútil. Aliás, compilando as estatísticas, observamos que a sobrevida de doentes tratados com todos os recursos terapêuticos de que hoje dispomos, apenas ultrapassa de semanas a dos não tratados. Apesar disso, somos partidários do tratamento dos portadores de

leucemia aguda, o que fazemos, em linhas gerais, combinando o emprêgo dos antagônicos do ácido fólico com a corticotropina e a cortisona. Ao mesmo tempo, amparamos o paciente cujas defesas acham-se combalidas, com os antibióticos e as transfusões parciais ou com as exangüneo-transfusões. A radioterapia, em geral, é contraindicada nas leucemias agudas e só tem emprêgo, sob a forma de roentgenterapia regional nos casos de formações tumorosas localizadas, cuja redução rápida se torne necessária, por qualquer circunstância.

Na fase final das leucemias, principalmente das crônicas, em que o doente já se tornou refratário a qualquer tratamento, a exsanguíneo-transfusão é a medicação heróica, pois, além de manter a vida do paciente melhorando seu estado geral, pode lhe devolver a impressão illusória de cura.

Desejamos frizar ainda, que, além de todos êsses elementos terapêuticos disponíveis para o tratamento das leucemias agudas ou crônicas, o que tem maior valor é o critério do médico, sua prática e espírito de humanidade.

CONSIDERAÇÕES

De tudo que escrevemos, que é o reflexo da nossa experiência e do que lemos e aprendemos da literatura médica especializada, podemos fazer algumas considerações, que não têm, no entanto, caráter de conclusões finais, conforme explicamos na introdução.

1.º) As hiperplásias e neoplásias dos órgãos linfóides têm origem em elementos que se derivam do mesênquina, o que explica a variabilidade de suas estruturas e as possibilidades das mutações, que apresentam.

2.º) Apesar da expressão "linfomas" ter tido aceitação, nós não a usamos e, apenas, admitimos o seu emprêgo, quando se quizer referir ao grupo de doenças que se diferencia, na clínica, de processos com adenopatias outras, de origem inflamatória.

3.º) Após o diagnóstico definitivo, (anátomo-patológico e hematológico) preferimos usar as expressões clássicas, para cada uma das variedades dessas doenças.

4.º) À luz da anatomia-patológica, essas hiperplasias e neoplasias, mostram caráter sistêmico e atingem, praticamente, quase todos os órgãos.

5.º) As características microscópicas das doenças do grupo, são, mais ou menos, definidas, o que nos possibilita, junto com a hematologia, diagnóstico específico.

6.º) A hematologia é necessária e indispensável para o diagnóstico, o tratamento, e serve, ainda, para indicar as mutações, quando essas se fazem no sentido das leucemias.

7.º) Especial referência fazemos ao mielograma, que orientará o diagnóstico e, através os vários índices estudados, controlará o tratamento e poderá, até, realizar prognósticos.

8.º) Os quadros clínicos dessas doenças são extremamente variáveis, o que é compreendido pelas possibilidades de comprometimento de muitos órgãos. As próprias lesões orgânicas são acentuadamente variáveis, o que complica a sintomatologia. Além disso, êsse comprometimento é muitas vezes, simultâneo. São frequentes as complicações decorrentes das compressões, exercidas pelas adenopatias.

9.º) Não encontramos sinais específicos para as diversas doenças, aqui estudadas. Acreditamos, pelo que mostramos, não poder se admitir tais sinais. É certo que as manifestações hemorrágicas poderão ser mais comuns nas leucemias, não são, porém, exclusivas dessas doenças, já que, em outras ocasiões, aparecem, muitas vezes, até, constituindo, clinicamente, quadro de púrpura.

10.º) O médico não tem direito de perder tempo com diagnósticos clínicos, em se tratando de doentes com manifestações sistêmicas. Deverá fazer, sem maiores delongas, a retirada de material para exame histo-patológico e requisitar o auxílio da hematologia. Essa é a única diretriz para diagnóstico certo e o modo mais científico e humano de atender os doentes.

11.º) Em relação às leucemias é vantajoso adotar-se, principalmente em se considerando o tratamento, a sua classificação em duas variedades: a) agudas e b) crônicas. Não podemos deixar de considerar, no entanto, muitas vezes, a classificação citológica.

12.º) A terapêutica pelas radiações é, de modo geral, a que nos oferece melhores resultados. As esperanças, hoje, são, também, grandes para a quimioterapia. Os isótopos poderão vir a ter grande importância no tratamento, no entanto, o que tem sido visto até hoje não supera a roentgenterapia. Por outro lado, as leucemias agudas são tratadas pela quimioterapia.

13.º) O volume da esplenomegalia e do apresentado pelas massas ganglionares não têm significação, durante o tratamento.

14.º) Ao se tratar doentes com as manifestações que estudamos, nós o fazemos com esperanças de cura, porém, devemos considerar, em primeiro plano, as possibilidades de lhes proporcionar remissões, com melhoria dos sintomas, dando-lhes, assim, conforto.

15.º) O tratamento cirúrgico é ainda problemático. A questão do paraganu-

loma de Hodgkin e de outras formas localizadas dessas afecções, não está ainda esclarecida e depende de observações mais numerosas. Acreditamos que a cirurgia não poderá oferecer possibilidades terapêuticas maiores que as radiações, principalmente se considerarmos o caráter sistêmico, denominador comum dessas afecções.

B I B L I O G R A F I A

- 1 — *Askanazy, M. Knochenmark, em Henke, F. und Lubarsch, O. Handbuch der Speziellen pathologischen Anatomie, Berlin, Julius Springer, Vol. L, 2.ª parte, 1927.*
- 2 — *Bethell, F. H., Andrews, G. A., Neligh, R. B. and Meyers, M. C.: Treatment of Hodgkin's Disease with Roentgen Irradiation and Nitrogen Mustards — Am. J. of R. And Rad. Th., 64, 61/74, 1950.*
- 3 — *Bessis, M. and Dausset, J.: Étude critique des remissions au cours des leucémies traitées par exsanguinotransfusions. Rev. d'hemat. 5: 188 — 225, 1950.*
- 4 — *Brougher, J. C.: Pregnancy in Hodgkin's Disease — Rad. — 55. 315. 1950.*
- 5 — *Craver, L. F.: Local and General Irradiation in Hodgkin's Disease — Rad. 31, 42/47, 1938.*
- 6 — *Craver, L. F. and Copeland, M. M.: Changes of the Bones in tre Leukemias — Arch. Surg., 30, 639/646, 1935.*
- 7 — *Craver, L. F.: Lymphomas and Leukemias, Bull. of N. Y. Red. of. Med. — 23: 79. 1947.*
- 8 — *Custer, R. P.: An atlas of the Blood and Bone Marrow, Saunders Co. Philadelphia, 1949.*
- 9 — *Dale, T.: Roentgen Treatment of Leucemia — Acta Rad., 11, 105/108, 1930.*
- 10 — *Dameshek, W. (USA): Endocrine regulations of the Hematopoiesis, Relatório oficial da 1.ª reunião científica, 22 de Setembro de 1952. IV Congresso Internacional de Hematologia, Argentina.*
- 11 — *Dameshek W.: Editorial: ACTH. and its hematologic impact. Blood 5: — 799, 1950.*
- 12 — *Desjardins, A. U.: Problems in Roentgen Therapy for Hodgkins's Disease and Lymphosarcoma — Rad. 39, 16/26, 1942.*
- 13 — *Dresser, R. and Spencer, J.: Hodgkin's Disease and Allied Conditions of Bone — Am. J. of R. Th., 36, 809/815, 1936.*
- 14 — *Dunlap, C. E.: Effectes of Radiation on the Blood and the Hemopoietic Tissues — Arch. of Path., 34, 562/608, 1942.*
- 15 — *Epstein, R.: Treatment of Chronic Leukemia — Strahlentherapie, 28, 799/804, 1928.*
- 16 — *Falkenstein, D. and Fowler, W. M.: Acute Lymphatic Leukemia in Childhood, Am. J. Dis. Child., 65, 445/454, 1943.*
- 17 — *Fonseca, A. de Salles, Costa, P. D. da and Castro, A. de: Leucemia Mieloide Crônica — Med. Cir. e Far., N.º 195, 306/326, 1952.*
- 18 — *Foster, C. G. and Miller, F. R.: Presence of myelokentric and lymphokentric in sera of patients with lymphomatoid diseases. Proc. Soc. Exper. Biol. E. Med. 75: 633, 1950.*
- 19 — *Friedman, A. B. and Meyer, L. M.: Observations on Over One Hundred Cases of Myelogenous and Lymphatic Leukemia — Rad., 44, 341, 1945.*
- 20 — *Friedman, L. J.: Hodgkin's Disease — Rad., 33, 354/356, 1939.*
- 21 — *Furth, J.: Recent Studies on the Etiology and Nature of Leukemia. Blood. 11: 964, 1951.*

- 22 — *Gall, E. A. e Mallory, T. B.* — Malignant Lymphoma. *Am. J. Path.*, 18:38 — 1942.
- 23 — *Gilbert, R.*: Radiotherapy in Hodgkin's Disease (Malignant Granulomatosis) — *Am. J. of R. and Rad. the.* — 41: 2, 189/235, 1939.
- 24 — *Gilbert, R. and Babaianz, L.*: Notre Méthode de Roentgentherapie de la Lymphogranulomatose (Hodgkin): Resultats éloignés — *Acta Rad.*, 12, 523/29, 1931.
- 25 — *Gilbert, R., Babainatz and Kadrnka, S.*: L'Influence de la Roentgentherapie sur L'Evolution de la Granulomatose Maligne — *Acta Rad.*, 15, 508/22, 1934.
- 26 — *Haden, R. L.*: Principles of Hematology, Lea Febiger, Philadelphia.
- 27 — *Hadley, H. G.*: Syntomatic Leukemia — *Brit. J. of Rad.*, 14, 113, 1941.
- 28 — *Hahn, P. F.*: A Manual of Artificial Radiosotope Therapy — Academic Press Inc. New York, 1951.
- 29 — *Hansen, P. B. and Bichel, J.*: Triethylene Melamine Therapy in Hodgkin's and other Malignant Diseases — *Acta Rad.* — 36, 469/476, 1951.
- 30 — *Harrison, C. V.* — Benign Hodgkin's disease (Hodgkin's paraganuloma) *J. of Path. and Bact.*, 44:513 — 1952.
- 31 — *Heilmeyer, L.*: Enfermidades de la Sangre, Editorial Labor S. A. Madrid 1946 (Trad. original alemão).
- 32 — *Hellwig, A.*: Malignant Lymphoma — *Surg. G. Obst.*, 87, 950/958, 1947.
- 33 — *Hoews, W. E., and Levin, B.*: Lymphosarcoma — A Statistical Study and Evaluation of Treatment — *Rad.*, 40, 565/580, 1943.
- 34 — *Houssay, B. A. (Argentina)*: Papel de la Hipofisis sobre la sangre, Hemocitopoyesis y tejido Linfóide. Relato oficial da 1.^a reunião científica, 22 de setembro de 1952. IV Congresso Internacional de Hematologia. Argentina.
- 35 — *Isaacs, R.*: Blood Changes in the Leukemias and the Lymphomata and their Bearing on Roentgen Therapy — *Am. J. of R. and Rad. Th.*, 24, 648, 1930.
- 36 — *Isaacs, R.*: The Treatment of Lymphatic Leukemia — *Am. J. of R. And Rad. Th.*, 21, 368, 1929.
- 37 — *Jackson, H. Jr.*: The Pratical Aspects of the Diagnosis, Treatment and Prognosis of Hodgkin's disease and Allied Disorders *Rad.*, 50, 481/485, 1948.
- 38 — *Jordan, H. E. and Ronenson, J. M.*: The Production of Lynfoid Nodules in the Bone Marrow of the Domestic Pigeon, Following Splenectomy, *Am. Jour. Anat.*, 71, 181, 1942.
- 39 — *Kasdon, S. C.*: Pregnancy and Hodgkin's Disease, with a Report of Three Cases *Rad* — 54 — 153-1950.
- 40 — *Kenney, J. M., Marinelli, L. D., and Craver L. F.*: Treatment of Lymphosarcoma with Radioactive Phosphorus: Preliminary Report — *Am. J. of R. and Rad. Th.* 47, 217/226, 1942.
- 41 — *Kenney, J. M., and Craver, L. F.*: Further Experiences in the Treatment of Lymphosarcoma with Radioactive Phosphorus — *Rad.* 39, 598/607, 1939.
- 42 — *Kieler, J.*: Nitrogen Mustard Therapy in Hodgkin's Disease — *Acta Rad.*, 36, 461/468, 1951.
- 43 — *Kracker R. R.*: Diseases of the Blood, Philadelphia, J. P. Lippincott, 1941, Vol. 1.
- 44 — *Krebs, C. and Bichel, J.*: Resu'ts of Roentgen Treatment in Chronic Myelogenous Leukosis — *Acta Rad.*, 28, 697, 1947.
- 45 — *Leitner, S. J.*: Bone Marrow Biopsy. J. A. Churchill Ltda. London 1949.
- 46 — *Lever, W. F.*: Histopathology of the skin, Lippincott Co. Philadelphia 1949, pág. 202: 205.
- 47 — *Low-Beer, B. V. A.*: The Clinical Use Radioactive Isotopes—Charles C. Thomas, Springfield, Illinois, U.S.A., 1950.
- 48 — *McAlpin K. R. and Golden, R.*: Roentgen Treatment of Lymphoblastoma (Hodgkin's Disease) — *Am. J. of R. and Rad. Th.*, 29, 83 — 90, 1933.
- 49 — *Mener, T. B. and Stenstrom, K. W.*: Roentgen Therapy in Hodgkin's Disease — *Rad.* — 48, 355/368, 1947.
- 50 — *Muller, C. and Poppe, E.*: Roentgen Therapy in Chronic Leukemia *Acta Rad.*, 36, 417, 1951.
- 51 — *Moeschlin S.*: La puncion del bazo. Ediciones Morata Madrid, 1951. — (Trad. original alemão).



- 52 — *Moeschlin, S.* — (Suíça) Nervous Regulation of the Hematopoiesis — Relato oficial da 1.^a reunião científica, 22 de setembro de 1952, IV Congresso Internacional de Hematologia, Argentina.
- 53 — *O'Brien, F. W.* : End-Results in Irradiated Hodgkin's Disease — *Am. J. of Rad. Th.* — 46, 80/88, 1941.
- 54 — *Osgood E. E. and Seaman, A. J.* : Treatment of Chronic Leukemias by Titrated, Regularly Spaced, Total Body Irradiation — *J. A. M. A.*, 150, 1372, 1952.
- 55 — *Foster, H. A.* : Hodgkin's Disease — *Am. J. Of R. and Rad. Th.*, 64, 913/918, 1950.
- 56 — *Paterson, E., Kunkler, P. B., and Walpole, A. L.* : Triethy'ene Melamine in Human Malignant Disease — *Brit. Med. Jour.*, Vol. 1, p. 59, 1953.
- 57 — *Paterson, R.* : The Treatment of Malignant Disease by Radium and X-Rays — Edward Arnold & Co., 1948. London.
- 58 — *Paterson, E.* : Métodos Modernos do tratamento das Leucemias, *Rev. Bras. de Câncer*. Na imprensa.
- 59 — *Parson, C. G.* : Radium in the Treatment of Leukemia — *Brit. J. of Rad.*, 10, 573, 1937.
- 60 — *Peters, M. V.* : A Study of Survivals in Hodgkin's Disease Treated Radiologically — *Am. J. R. and Rad. Th.*, 63, 299/311, 1950.
- 61 — *Poppe, E. and Muller, C.* : Roentgen Therapy in Chronic Leukemia — *Acta Rad.* 36, 417/431, 1951.
- 62 — *Roberts, Ff.* : Lymphosarcoma — *Brit. J. of Rad.*, 12, 667, 1939.
- 63 — *Ross, J. F., Ebaugh, F. G.* : Current Trends in the Management of the Leukemias and the Malignant Lymphomas — *The Medical Clinics of N. Am.*, Sept. 1951.
- 64 — *Rubinfeld, Sl, and Clark, E.* : An Unusual Case of Hodgkin's Disease of the Lung — *Rad.* — 28 — 614/619 — 1937.
- 65 — *Sahyoun. P. F., and Eisenberg, S. J.* : Hodgkin's Disease — *Am. J. of R. and Rad.*, The., 61, 369/379, 1949.
- 66 — *Santos Silva, Moacyr* — Linfomas, Estudo clinico — *Rev. Bras. de Med.* IX: 536, 1952.
- 67 — *Scott, R. B.* : The Place of Radiotherapy in the Treatment of Chronic Lymphoid Leukemia — *J. of Fac. of Rad.*, 1, 61/66, 1949.
- 68 — *Sheinmel, A., Roswit, B. and Lawrence, L. R.* : Hodgkin's Disease of the Lung: Roentgen Appearance and Therapeutic Management *Rad.* 54-165/179, 1950.
- 69 — *Silverman. F. N.* : Treatment of Leukemia and Allied Disorders with Folic Acid Antagonists: Effect of Aminopterin on Skeleta Lesions — *Rad.*, 54, 665, 1950.
- 70 — *Slaughter, D. P., and Craver, L. F.* : Hodgkin's Disease — *Am. J. of R. and Rad. Th.* — 47, 596/606, 1942.
- 71 — *Stout, A. P.* : Is Lymphosarcoma Curable? — *J.A.M.A.*, 116, 968/70, 1942.
- 72 — *Sturgis, C. C.* : Some Aspects of the Leukemia Problem — *J.A.M.A.*, 150, 1551/1556, 1952.
- 73 — *Sugarbaker, E. D., and Craver, L. F.* : Lymphosarcoma, Study of 196 Cases with Biopsy — *J.A.M.A.* 17, 112, 1940.
- 74 — *Symmers, Douglas* — Clinical significance of the pathologic changes in giant follicular lymphadenopathy — *Anch. of Path.*, 34:2 — 1942.
- 75 — *Symmers, Douglas* — Follicular Lymphadenopathy with splenomegaly — New recognized disease of the lymphatic system. *Arch. of Path.* — 3: 816 — 1927.
- 76 — *Thygesen, J. E., Videbaek, A and Villaume, I.* : Treatment of Leukemia with Artificial Radio-Active Sodium — *Acta Rad.*, 25, 305, 1944.
- 77 — *Werff, H. Th. van der* : Long Remissions in Hodgkin's Disease — *Acta Rad.* 33, 31/40, 1950.
- 78 — *Whipple, G. H. and Fairman, E.* : Bone Marrow. Volumen in Adult Dogs. — *Am. Jour. Physiol.*, 104, 352, 1933.
- 79 — *Wintrobe, M. M.* : Clinical Hematology, Lea Fabiger. Philadelphia — 1948.

A seguir transcrevemos o laudo da Comissão designada pela Diretoria do Instituto Brasileiro de Educação, Ciência e Cultura, para dar parecer sobre os trabalhos que concorreram ao "Prêmio Sul América" de 1952 :



"PRÊMIO SUL AMÉRICA" DE 1952

Esteve reunida a Diretoria do Instituto Brasileiro de Educação, Ciência e Cultura, para decidir sobre a escolha do trabalho que devia receber o "Prêmio Sul América" de 1952.

Foi lido o seguinte parecer da Comissão escolhida para examinar os trabalhos apresentados em número de dezesseis: "Das monografias submetidas ao exame da Comissão abaixo-assinada, nomeada pelo IBCEC, para dar parecer sobre os trabalhos que concorrem ao "Prêmio Sul América" de 1952, destacou-se a intitulada "Hiperplasias e Neoplasias dos Órgãos Linfopoéticos. Diagnóstico e Tratamento pelas Radiações", assinada por *Lymphos*. É um interessante acervo de observações firmadas sólida orientação anátomo-patológica e hematológica, no que respeita ao diagnóstico dos casos estudados, em número de 90, acompanhados de 100 documentos fotográficos, em sua maioria esplêndidos. Sendo índice animador do progresso que a cancerologia já alcançou no meio brasileiro, poderia, sem dúvida, servir de padrão no campo que abrange. Representa, na realidade, um esforço coletivo, trabalho de equipe ou de organização em grupo.

Os diversos capítulos são intitulados, respectivamente, *anatomia patológica, hematologia, estudo hematológico das hiperplasias e neoplasias dos órgãos linfopoéticos, dados clínicos, terapêutica, considerações e bibliografia*.

No capítulo sobre anatomia patológica, menciona a especial dificuldade que oferece a nomenclatura, qualquer que seja a classificação escolhida, den-

tre as muitas e autorizadas que existem na literatura sobre tais doenças, ligadas, entretanto, entre si por caracteres principais, a saber: a sua histogênese, o seu caráter sistêmico e as suas formas de transição.

As observações pessoais dizem respeito a um determinado grupo constituído pela doença de Brill-Symmers ou linfoblastoma macrofolicular, leucemias, doenças de Hodgkin e neoplasias malignas dos órgãos linfopoéticos. Os casos são devidamente documentados, em seus aspectos macro e microscópicos.

No capítulo sobre hematologia é discutida a gênese das células sanguíneas, a sua regulação neuro-endócrina, o equilíbrio de formação e destruição, o princípio de maturação, os conceitos filogenéticos da hematopoese, os locais relacionada com a idade, e a nomenclatura.

No capítulo sobre estudo hematológico, apresenta um quadro de valores normais dos elementos encontrados na medula, das relações entre as séries e dos índices cariocinéticos aproveitados no mielograma. Faz considerações sobre adenograma, eletroforese, discorrendo, individualmente, sobre cada afecção do grupo focalizado: doença de Brill-Symmers, retículo-sarcoma, doença de Hodgkin, linfossarcoma e leucemias de células indiferenciadas, granulocítica, linfocítica, monocítica, plasmacítica e trombocítica.

Análise minuciosa dos casos, assim como dados estatísticos relativos ao sexo, cor e sintomatologia objetiva são apresentados no capítulo sobre dados

clínicos. No laboratório de anatomia patológica, dentre 15.000 exames histopatológicos de biópsias e peças cirúrgicas, encontrou 131 casos de doenças consideradas, assim distribuídas: doenças de Brill-Symmers 0,7%, doença de Hodgkin 41,2%, linfossarcoma 30,5%, retículo-sarcoma 23,6%, leucemia linfóide 3,8%. No laboratório de hematologia, entre 17.000 casos, foram vistas 19 leucemias granulocítas crônicas, 14 leucemias linfocíticas, 3 leucemias agudas e uma monocítica, ao todo 37 casos de leucemia. A documentação dos casos clínicos compreende 23 excelentes fotografias.

No capítulo sobre terapêutica, resume, de modo criterioso, os dados da literatura sobre tratamento pelos raios X, radiações do rádio em fonte externa e sob a forma de radon, e radiações oriundas de isótopos radioativos.

Expõe as técnicas e táticas terapêuticas aplicáveis às hiperplasias e neoplasias dos órgãos linfóides, divididas em dois grupos, sem marcos rígidos, no que respeita a orientação terapêutica básica. Um grupo é constituído pela doença de Hodgkin, linfossarcoma, retículo-sarcoma e doença de Brill-Symmers. O outro compreende as leucemias dos diversos tipos.

No primeiro grupo, o progresso no tratamento da doença é indicado, de modo geral, pela redução do volume dos tumores, sendo, contudo, a tática terapêutica guiada pelo estudo detalhado do doente e as suas reações ao tratamento.

No ponto de vista terapêutico, as leucemias são encaradas como agudas ou crônicas, embora pertençam aos tipos miclóide, linfóide ou monocítico. A ra-

dioterapia é o elemento primordial de tratamento, para os casos crônicos de qualquer tipo, sendo contra-indicada nos casos agudos.

Menciona os múltiplos recursos da terapêutica empregados para aliviar o paciente ou obter períodos de remissão mais ou menos largos, já que se trata de doenças de evolução fatal; são eles, além da radioterapia, o arsênico, a uretana, os antagônicos do ácido fólico, a cortisona, a mustarda nitrogenada, os antibióticos, a transfusão de sangue, a esplenectomia, etc.

Detalhes sobre a técnica pessoal preferida são apontados, na página 114 e seguintes. Inicia sempre o tratamento das leucemias crônicas com a irradiação do baço, empregando campos grandes que o cubram completamente. Doses baixas (50 a 100 r) são feitas 3 vezes por semana, controladas pelo hemograma semanal do paciente. No tratamento dos casos agudos, combina o emprêgo dos antagônicos do ácido fólico com a corticotropina e a cortisona (pag. 116). Aprova como medicação heróica, na fase final das leucemias, a exsanguineo-transfusão. Oito fotografias ilustram a experiência pessoal na parte relativa a terapêutica.

O capítulo "Considerações" substitui o clássico sobre "Conclusões finais", ponderando o autor que o evolver dos conhecimentos e os aperfeiçoamentos técnicos impedem chegar a conclusões definitivas. A 10ª consideração assim diz: "O médico não tem direito de perder tempo com diagnósticos clínicos, em se tratando de doentes com manifestações sistemáticas. Deverá fazer, sem maiores delongas, a retirada de

material para exame histopatológico e requisitar o auxílio da hematologia. Essa é a nica diretriz para diagnóstico certo e o modo mais científico e humano de atender aos doentes". Na 12ª consideração, assevera que a terapêutica pelas radiações é, de modo geral, a que oferece melhores resultados, sendo grandes as esperanças, também, na quimioterapia.

Finalizando o parecer, não temos dúvida em afirmar que este trabalho merece o Prêmio e deve ter larga divulgação, constituindo valiosa contribuição

para a literatura sobre cancerologia. — a) *Magarinos Torres* (relator), *Genival Londres*, *Mario Kroeff*".

Aprovando o parecer, foi aberto o envelope para ser identificado o nome do autor. Verificou-se que se tratava dos seguintes médicos: Drs. Osolando Machado, Francisco Fialho e Emanuel Rebelo, aos quais será entregue, o "Prêmio Sul América" de 1952, pelo IBECC, em data que será anunciada, em sessão solene a realizar-se no Palácio do Itamaratí, sob a presidência do Ministro Vicente Ráo.