

POLYCYTHEMIAS

I

ERYTHREMIA E ERYTHROCYTOSES

pelo

Prof. ANNES DIAS

Já em 1854, Vogel (1) entrevia um estado de plethóra a que deu o nome de polycythemia, mas foi, sem duvida, Vaquez, quem, em 1892 (2), destacou em nosologia essa curiosa alteração sanguínea, por elle descrita como uma forma especial de *cyanosc.* acompanhada de polyglobulia excessiva e persistente, e cujos signaes clinicos eram cyanose, esplenomegalia, hesatomegalia e polyglobulia...

Os trabalhos ultteriores de Rendu e Vidal (1899), Türck (1899), Lefas, Cabot, Osler (3) foram, successivamente, estratificando as acquisições realisadas.

Os trabalhos de Türck dissentiam, em mais de um ponto, da concepção de Vaquez; ao passo que, para este, a polyglobulia não era acompanhada de modificações da morphologia globular, para Türck existiam alterações tambem qualitativas das hematias, como anisocytose, poikilocytose, polychromatophilia, hematias nucleadas, etc.

Dando, ao novo complexo sanguíneo, o nome de erythremia, Türck exigia para sua integração as tres condições seguintes: 1) polycythemia, 2) plethora, 3) hyperplasia da medulla ossea.

A cifra de globulos se eleva a 7, 10, 12 milhões e mais, achando Eppinger (4) que só se deve falar em erythremia quando ha, pelo menos, 6.500.000 globulos vermelhos, ao passo que Aubertin acceita tal diagnostico com cifra inferior quando, ao mesmo tempo, existirem erythrose e esplenomegalia.

A polyglobulia é real, isto é, o augmento do numero de hematias se observa ao mesmo tempo nas veias, nas arterias e nos capillares; ella é permanente e progressiva, embora certas variações possam ser observadas na contagem globular, de um para outro dia.

Esses caracteres a distinguem de varios estados de *polyglobulia transitoria*, devidos a acções vaso-mótoras, variações *thermicas* e barometricas (Ferrata) e que apresentam geralmente de 4 a 6 milhões.

Hirschfeld (5) propoz o nome de erythrocytoses para taes polyglobulias passageiras e para as que se observam em estados pathologicos independentes do aparelho erythropoietico, como sejam certas affecções cardiacas congenitas, affecções pulmonares, etc.

Nestes ultimos casos, aliás, ha verdadeira

cyanose, estampada no roxo-azulado da pelle e das mucosas, ao passo que, no Mal de Vaquez, é uma erythroze que se observa, cujo tom, mixto de purpura e cereja, dá ao doente um aspecto florido, flamante, bem diverso do aspecto baço e frio da cyanose.

A erythroze. E' esse o signal mais aparente da erythremia, mas nem é elle precoce, nem sua intensidade corre parallela á polyglobulia, havendo casos, raros é certo, em que póde faltar (P. Weber (8). Sobre a sua intensidade muito influem as emoções; o calor a exalta, ao passo que o frio lhe imprime um tom azulado. Nos estadios terminaes, umas vezes, a estase circulatoria a transforma em cyanose, de outras uma cor bronzeada se estende pelos tegumentos. O doente, que aqui tendes na cama n.º 20, apresenta esse signal tão claro, que só a elle se póde attribuir o bom aspecto de um paciente que perdeu mais de 20 kilos e que, ha mezes, vêm tendo violentas crises de vomitos e de dores.

O nome de erythrocytose deve caber, segundo Ferrata, (6) aos casos em que só ha grande augmento numerico das hematias, apresentando-se estas normaes, adultas ou, quando muito, apparecendo algumas fórmas immaturas.

Erythremia. para elle, é uma afecção primitiva, "systematica, generalisada, do tecido hematopoietico; na erythremia verdadeira não só ha augmento do numero de hematias normaes, mas, principalmente, se observa a presença de cellulas immaturas e indifferenciadas, tanto mais numerosas quanto mais grave e agudo o processo morbido central".

E' profunda, como se vê, a divergencia entre essa concepção e a de Vaquez. Tal dissidio nasceu, sem duvida, das approximações, que se procurou fazer entre as leucemias e a erythremia; Mosse e Hirschfeld (7) dizem, por exemplo, que a erythrocytose corresponde, na série branca á leucocytose e a erythremia corresponde á leucemia. Ora como, na leucemia, mais cara-

cteristico é o disturbio qualitativo, do que o quantitativo, não parece de todo real a analogia allegada; d'ahi o conceito de Ferrata, confirmando aliás o de Türck e estabelecendo, no diagnostico da erythremia, a preeminencia do disturbio erythrocytico qualitativo.

Será difficil um entendimento em tão discordantes opiniões. O melhor meio de evitar esse debate e conjurar as difficuldades didacticas neste assumpto, seria o emprego de um termo já empregado e sobre o qual não se extremou a controversia: o de erythrocytemia.

Não nos parece, no entanto, necessario abandonar o conceito de Vaquez, pois a clinica nos está a mostrar que casos de erythremia dos mais typicos pódem evolver sem alterações apreciaveis da morphologia dos erythrocytos.

Haja visto o caso que vos apresentamos hoje e cuja observação vimos fazendo ha mezes. Vereis que se trata de um caso typico de erythremia, que alcançou a cifra de 11.400.000 de globulos, com 135 % de hemoglobina, tendo a polyglobulia sido verificada tanto no sangue venoso, como no arterial e no capillar. Si, de uma feita, apresentou ligeira polychromatophilía, esta desapareceu e, no momento de maior elevação da cifra globular, as hematias se apresentaram normaes.

Admittimos que a presença de alterações globulares indique um maior comprometimento do aparelho hematopoietico, mas não julgamos que se possa, na sua falta, contrariar um diagnostico de erythremia que se impõe tanto pelos caracteres clinicos, como pelos demais requisitos hematologicos. E' essa, aliás a opinião corrente no assumpto.

OBSERVAÇÃO N.º 1

M. S. M., 58 annos, empregado publico, casado. Tem 60 kilos e meio, seu melhor peso foi 67. Examinado em 22-9-31.

Ha 4 mezes tem tonturas, dôres fortes na região epigástrica e no hypochondrio direito, acompanhadas de vomitos, que augmentam as dôres.

Dyspnéa de esforço. Dorme bem. A's vezes leve cephalalgia. Não tem edemas. Não tem tosse.

Os vomitos vêm quasi todos os dias, após azia. Fastio. Prisão de ventre. Qualquer esforço produz dôr epigástrica. Ha 4 mezes tambem que a pelle se apresenta vermelha e as conjuntivas congestas. A côr da pelle é de cereja escura; as mãos são roxas e quentes; as mucosas são purpúricas. Estomatite. Pulso 76. Coração bem. T-15/9 T, média — 10.

Reflexos patellares normaes.

Dentes em boas condições.

Lingua purpúrea. Defeza dos rectos anteriores.

Fígado augmentado e doloroso. Região epigástrica toda dolorosa. Baço de dimensões normaes. Dôr no epigástrio.

Emmagrecimento grande.

Quando faz um esforço crescem muito as veias do pescoço. Prurido no globo ocular, conjunctiva congesta em extremo.

No dia 23-9-31 baixou á enfermaria. O exame de sangue deu o seguinte resultado.

	<i>Hematias</i>	<i>Leucocy-</i>	<i>Hemo-</i>
		<i>tos</i>	<i>globina</i>
S. peripherico	9.930.000	12.500	125 %
Sangue venoso	9.440.000	12.150	118 %

Poly. neutrophilos	62%
Poly. eosinophilos	3,4
Poly. basophilos	0
Monocyctos	6,2
Lymphocyctos	28,4

Raras hematias polychromatophilas. Ausencia de nucleadas.

Urina 1018,9. Alb. traços levissimos.

Uréa	0,228
Sangue: Chloretos	5,67
Cholesterina	0,60

Raios X.

Thorax. Transparencia diminuida de ambos os lados; reforço accentuado das arborisações broncho-vasculares; sombras hilares espessadas, augmentadas e pulsateis; alguns nodulos fibrosos e calcificados.

Espaço mediastinal posterior, obscuro.

Coração. Cinematica normal. Ponto G em situação normal. Ponta: ventriculo E de aspecto e situação anatomicos; diâmetros cardiacos normaes.

Pediculo vascular. Silhueta anatomica.

A radioscopia em posições obliquas não revela alteração e augmento das cavidades cardiacas.

Apparelho digestivo. Estomago em situação normal. Imagem do typo lacunar, de caracter permanente, ao nível da região prépylorica, onde o transito se faz em filete sobre o contorno da pequena curvatura.

Transito pylorico demorado e irregular.

Transito demorado em todos os segmentos do duodeno.

A imagem lacunar é do typo organico, commum nas neoplasias.

A demora do transito-pyloro-duodenal faz suspeitar de uma perigastroduodenite.

Tudo vomita o doente; após tratamento antiespasmodico supporta melhor os alimentos.

15/10/31 — Bastante emmagrecido; mesma coloração da pelle; sente-se mais forte porque tolera bem os alimentos.

<i>Sangue</i>	<i>Hematias</i>	<i>Hemoglo-</i>	<i>Res.</i>
		<i>bina</i>	<i>alcalina</i>
arterial	7.540.000	108 %	22.1
venoso	8.560.000	115 %	51.2
capillar	8.890.000	115 %	

Uréa: 0,524

Cholesterina 1,63

Metabolismo basico 12 %

7/12/31. Mesma coloração; talvez mais accentuada. Peso 59 kg. 200; não tem vomitado.

17/12/31. Tensão arterial 14/7. Média 9.

<i>Sangue</i>	<i>Hematias</i>	<i>Leuco- cytos</i>	<i>Hemoglobina</i>
venoso	11.400.000	12.343	135% (Gowres)
arterial	10.480.000	12.026	130%
capillar	10.760.000	12.182	130%

Fórm. hemoleucocytaria:

Poly. neutro.	64,8
" eosí.	7,
" basoph.	0,5
Monocytos	2,5
Lymphocytos	25,2

Hematias normaes.

Em Janeiro de 1932, o doente sentia-se melhor, não tendo mais vomitos, nem dôres epigastricas.

Em Maio volta ao hospital novamente com dôres epigastricas, vomitos. A cifra das hematias era de 9.900.000.

Novas radiographias foram feitas em Maio e Junho, mostrando todas a mesma figura lacunar do estomago.

8-6-32. O exame radioscopico e as radiographias revelam deformação constante da região prepylorica e do antro com aspecto das imagens lacunares.

Duodeno: Bulbo deformado, transitio duodenal irregular e moroso.

As neoplasias gastricas malignas, a lues e os processos de perigastrite (prepyloro duodenite) são os agentes etiologicos mais communs capazes de determinarem imagens com os caracteres do caso presente (St. Pastous).

Os pontos que devemos assignalar nessa observação são varios.

A polyglobulia tem oscillado entre 7.480.000 e 11.480.000, assim como a taxa de hemoglobina entre 107 e 135 %. Uma leve leucocytose foi observada, com discreta eosinophilia.

Apezar das repetidas crises de vomitos e de dôres que muito prejudicam a alimentação, o doente não tem perdido muito peso, devendo notar-se que, desde Setembro, o exame radiographico mostrava uma imagem lacunar no estomago, verificação novamente

feita em maio do corrente anno. Encerrava-se ali uma incognita, que não poudeser resolvida pela operação por dous motivos, primeiro porque o doente a recusou e, segundo, porque, dada a extrema gravidade das intervenções nos erythremicos e attendendo ao bom estado geral do doente, sem alteração, e á persistencia da figura radiologica, não deviamos, em consciencia, impôr a verificação operatoria.

Tratar-se-ia de uma perigastrite, de um tumor benigno ou de uma neoformação maligna? Contra esta depõe a evolução do caso; em favor da primeira podem figurar os dados radiologicos, ao passo que a segunda é uma mera hypothese.

A erythrose é o signal clinico que logo se impõe neste caso.

Curiosa é, por certa, a estomatite pertinaz que lhe faz penosa a ingestão de alimentos, e que muito lembra a estomatite que sóem apresentar os doentes de anemia perniciosa, que é o extremo opposto da erythremia.

O figado, que se mostrára em Setembro muito augmentado e doloroso, se apresenta em Maio reduzido, o que vêm ainda augmentar as difficuldades de interpretação, encontradas na apreciação dos phenomenos gastricos.

SYMPTOMATOLOGIA

O estado geral é, geralmente bom, e a apparencia de saúde é simulada pela erythrose, podendo, no entanto, as complicações hemorrhagicas compromettel-o rapidamente.

Tegumentos. A erythremia se destaca pela sua frequencia e, quando intensa, pelo seu valor diagnostico. Ella se caracteriza por um tom avermelhado, que dá ao doente um aspecto florido, de robustez, bem diverso do tom escuro e morno da cyanose.

Em certos casos, *arborisações venosas* se desenham, principalmente na face e nas extremidades, não sendo excepcional observar *varicosidades extensas* (Aubertin) (9), Mosse (10) allude ao possivel apparecimen-

to de *angiomas*, de *exantemas hemorrhagicos* e da *côr bronzeada* da pelle.

Trunecek verificou a projecção da fossa supraclavicular e Loumel observou *dedos hippocraticos* em um caso (11).

Em um doente de Mohr (12) a pelle se mostrava muito sensivel á acção do frio ou do calor, que determinava *edemas* e *dôr*.

Orgãos dos sentidos. As conjunctivas se mostram congestas, os doentes se queixam de irritação ocular. E' interessante o exame do *fundo do olho* que vai revelar varicosidades; apresentando-se as veias dilatadas e sinuosas. O aspecto differe do que é encontrado na cyanose congenita, em que não ha dilatação propriamente, mas igualdade de *côr* das arterias e veias. Por vezes pequenas hemorragias ahí são observadas.

Em certos casos, ha verdadeira obscuridade do campo visual. O nosso doente queixa-se de *vêr faiscas*, principalmente por occasião de um esforço, de tosse ou de vomito.

Entre as perturbações auditivas, destacam-se as *zoadas*, pela sua frequencia.

Figado. E' frequente um certo augmento do figado, cuja superficie se mostra lisa e consistencia normal. As dimensões desse órgão variam parallelamente com as oscillações da massa sanguinea. A hepatomegalia é expressão de uma congestão com distensão capsular. Brugsch e Retzloff nos falam de insufficiencia hepatica. (16).

Baço. Comquanto Vaquez tenha considerado, a principio, a esplenomegalia como symptoma constante na erythremia, e Rieux (13) diga que sempre ha notavel hypertrophia esplenica, trabalhos ultteriores a consideraram apenas como frequente.

Quando devida á estase sanguinea, a esplenomegalia varia com esta, mas, quando expressiva de uma hyperplasia, se mostra progressiva; ás vezes, se mostra precocemente, podendo mesmo preceder a polylobulia (14); ella é geralmente discreta.

A attenção é muitas vezes solicitada pelas

dôres que o doente apresenta no hypochondrio esquerdo.

Os ganglios lymphaticos não se apresentam augmentados.

Apparelho digestivo. Disturbios dyspepticos variados podem observar-se, como fastio, vomitos, enfartamento, sialorrhéa, meteorismo abdominal, diarrhéa ou prisão de ventre.

Por vezes os vomitos não têm relação com as refeições, em outros casos elles surgem em crises, tal qual se dá no nosso doente, e pôdem acompanhar-se de vertigens ou crises dolorosas, que fazem pensar na ulcera gastrica, ou duodenal. A este respeito, diz Aubertin que é difficil determinar as relações da ulcera com a erythremia.

Lrper e Marchal (15) estudaram as varias perturbações digestivas das erytretrias,

Apparelho circulatorio. 1) O coração nada soffre a não ser nos casos de erythremia hypertensiva de Geisböck, que pôdem terminar na asystolia. Nessa fórma clinica existe frequentemente hypertrophia do ventriculo esquerdo. 2) *Vasos.* A erythremia não é causa de hypertensão (Aubertin) mas é frequente a sua coincidência, o que fez suppôr que talvez, em taes casos, as duas dependam da mesma causa.

Hemorrhagias e thromboses, são accidentes que se encontram muitas vezes e costumam reincidir com gravidade crescente.

As *manifestações hemorrhagicas* mais frequentes são: epistaxis, gingivorrhagias, hematurias, metrorrhagias, que pôdem ser consideradas como benignas; algumas vezes mesmo são beneficas, diminuindo temporariamente a plethora. Graves são os surtos hemorrhagicos digestivos, esplenicos, pleuraes, e, especialmente, os cerebraes, que pôdem ser fataes.

Para Aubertin, a hemorrhagia não é dyscrasica, mas uma consequencia directa da plethora.

As *thromboses* pôdem occasionar phenomenos de ischemia e de necrobiose, principalmente manifestas quando se processam

no encephalo. A thrombose dos vasos mesentericos foi observada 2 vezes por Jacobi (17).

Mosse refere o apparecimento de angio-mas em alguns casos.

A estase circulatoria, companheira da erythremia, é responsavel, ás vezes, pela esplenomegalia (Mosse) e se expressa nas dilatações venosas, principalmente accentuadas nas extremidades e na face.

Systema nervoso: As mais variadas manifestações nervosas podem ser observadas nos erythremicos, mostrando-se, por vezes, predominantes no quadro clinico. E' assim que, em certos casos, têm sido feitos diagnosticos de apoplexia, enxaqueca, epilepsia, vertigem de Menière (Albrecht) (18), de accordo com os symptomas mais destacados.

Examinámos ha um anno um caso de erythremia que apresentava um quadro completo de choréa. Desse caso, aliás, nos occuparemos quando estudarmos a pathogenia da erythremia.

Entre os phenomenos nervosos mais frequentemente observados figuram: lassidão, irascibilidade, asthenia, anorexia, perturbações vaso-motoras e vertigens, somnolencia, symptomas que, quando accentuados, traduzem a congestão encephalica (Aubertin), pois melhoram quando a sangria é feita ou uma hemorrhagia sobrevém.

Um doente observámos em que os movimentos choreicos se attenuavam após as hemorrhagias, sem desaparecerem no entanto. Esse facto fez pensar que a estase, sem ser a causa exclusiva, é um factor de irritação dos centros nervosos.

Em um caso de Mohr (19) o frio e o calor, applicados á superficie cutanea, determinavam dôr e edema.

Nevralgias de toda a ordem podem ser observadas e são principalmente frequentes nas extremidades, accentuando-se á noite e diminuindo pela manhã; por vezes paroxysticas, ellas podem ser acompanhadas de erupções purpureas, de edemas, e coin-

cidir com surtos hemorrhagicos na pelle ou nas articulações.

Quando se observam nas extremidades, ellas podem simular a erythromelalgia; quando articulares podem levar ao diagnostico de arthrite aguda.

As crises dolorosas abdominaes se fazem principalmente no epigastrio e na região esplenica.

Quanto aos disturbios de origem diencephalica, começam a ser mais cuidadosamente procurados e analysados desde que os trabalhos de Castex e Guillain chamaram, sobre elles, a attenção dos clinicos.

OS SIGNAES HEMATOLOGICOS

Caracteres physicos. O sangue do erythremico é espesso, hyperviscoso; a densidade e o residuo secco se acham augmentados. A resistencia globular é normal.

A sedimentação globular se mostra accelerada. O volume da massa sanguinea costuma estar augmentado, podendo mesmo duplicar ou triplicar; Haldane e Hutchinson (20), Hitzemberg (21), no entanto, verificaram, n'm caso, a redução do volume (3.080 cc.). Encontra-se invertida a relação entre o volume do plasma e os elementos figurados. O tempo de coagulação é geralmente diminuido, mas o coagulo é pouco retractil (De Guglielmo) (22).

Globulos vermelhos. O augmento excessivo do seu numero constitúe o signal culminante de erythremia. Emquanto as erythrocytoses alcançam geralmente 6 a 7 milhões, raramente mais, na erythremia essa cifra se eleva a 10 e até 20 milhões. Trata-se de uma *polyglobulia verdadeira* pois o augmento se verifica tanto nas veias, como nas arterias e nos capillares.

E', além disso, uma *polyglobulia* sem *hyperglobulia*, (Vaquez, Aubertin, etc.) visto que o diametro das erythrocytos é normal, ao passo que, na *polyglobulia* da cyanose chronica, o diametro globular se mostra augmentado. Por outro lado, não ha ani-

socytose, poikilocytose ou polychromatophilia, sendo raras as hematias nucleadas. Tal não é, como vimos, a opinião de Ferrata, que só admite o diagnostico de erythremia, em presença de serias alterações dos erythrocytos. Desse ponto de vista approximam-se Menetrier (23) Türck (24). Parkes Weber e Rode (25) divisam nesse disturbio sanguineo, como na leucemia, uma tendencia neoplastica. Para a maioria dos hematologistas prevalece ainda a concepção franceza de erythremia. E' vantajoso repetir as contagens, tendo em vista que, de um dia para outro, as cifras pôdem variar de 1 a 2 milhões; essas oscillações, que são passageiras, não tiram á polyglobulia o seu caracter permanente e progressivo.

Pôdem observar-se remissões, principalmente após hemorragias, sobrevindo, temporariamente aliás, uma alteração das principais manifestações clinicas.

A exaltação da actividade hemopoietica do baço, evidenciada nos signaes de renovação sanguinea, consegue manter elevada a cifra erythrocytica, apesar da pronuncia da hemolyse existente, de que são testemunhas a urobilinuria e a hemosiderose.

A *hemoglobina* se acha sempre augmentada, alcançando cifra de 120,160 e até 240%. Essa exaltação da taxa de hemoglobina não costuma, porém, ser proporcional ao augmento do numero de hematias, de tal sorte que o *valor globular* é geralmente inferior á unidade.

Sendo a hemoglobina normal nas suas propriedades, resulta, nos erythremicos, um augmento real no oxygenio do sangue.

As *trocas respiratorias* são geralmente normaes. Affirma Aubertin que a tensão alveolar, o volume de ar respirado, por minuto e por kilo, e a taxa de oxygenio arterial se acham nos limites normaes; que o sangue venoso volta ao coração mais rico de oxygenio, d'isso resultando o abaixamento do coefficiente de utilização deste. Por outro lado, a redução da hemoglobina nos tecidos é tambem normal, excepcionalmente diminuida (26).

Como consequencia da destruição globular, apparecem os derivados da hemoglobina (ferro, urobilina, etc.).

Os *hematoblastas* se encontram muito augmentados, dispondo-se, ás vezes, em grandes grupos. Rosengart os encontrou diminuidos e Geisbock normaes (27).

Leucocyotos. E' mais ou menos constante uma leucocytose discreta (15 a 25.000); em casos mais raros esta se exalta até cifras de 60 ou 90.000, constituindo, então, a forma subleucemica da erythremia.

A formula leucocytaria se mostra com os seguintes caracteres: neutrophilia, eosinophilia e lymphopenia discretas. Temos observado que, nos *cardiacos negros*, é frequente a basophilia.

Por vezes apparecem no sangue circulante fórmias immaturas, como myelocyotos e metamyelocyotos. Ha, em summa, um augmento real dos leucocyotos, pois não só é mais alta a sua proporção por campo microscopico, como se acha augmentado o volume da massa sanguinea.

Essas verificações mostram que a actividade hemopoietica da medula ossea se acha exaltada tanto para a série rubra, como para a série branca.

Elementos chimicos. O *calcio* se encontra geralmente augmentado (13, 5-15,5), assim como a *cholesterina* e a *lecithina* (28).

Aspectos radiologicos. Golubinin, Rover e Plehn (29) mostraram, nos erythremicos, um reforço das sombras bronchovasculares.

No nosso doente, como vistes, o exame radioscopico relevou tambem reforço accentuado das arborisações bronchovasculares; as sombras hilares encontravam-se espessadas, augmentadas e pulsateis.

E' de esperar-se que o novo capitulo radiologico da hepatolienographia possa fornecer dados interessantes quando applicado aos erythremicos.

Na proxima palestra, a proposito de um outro caso clinico, estudaremos a pathogenia da erythremia.