POLYCYTHEMIAS

II

PATHOGENIA

pelo

Prof. ANNES DIAS

PATHOGENIA

O caso clinico, destinado á palestra de hoje, nos permittiraá abordar o capitulo da pathogenia das polyglobulias. Os dados experimentaes e, principalmente, as observações clinicas dos ultimos tempos vão levantando novos problemas que a primitiva concepção pathogenica da erythremia não póde explicar.

OBSERVAÇÃO 2.ª

M. S. 68 annos. alt. 1m72, agricultor; brasileiro.

Pesa 61 kg.800, mas já chegou a pesar 72. Exame a 19-5-31. Sempre gozou saúde; ha 2 annos, em consequencia de um ferimento infectado, teve durante alguns dias, febre alta. Depois disso ficou sempre muito avermelhado, ás vezes arroxeado.

Ha cerca de um mez começou a ter movimentos desordenados na face, nos braços, nas pernas e na lingua. A cada momento projecta a lingua para fóra da bocca, ao mesmo tempo que faz caretas de toda a sorte; sacode com os braços e pernas. Sente-se inquieto. Insomnia. Tem certa disarthria. Não póde estar parado, quieto. Não tem dôres, nem dormencias.

Ha 14 dias diz ter posto pela bocca (sem vomito ou tosse) mais de 1 litro de sangue e, ha 6 dias, o mesmo se deu. Melhóra das manifestações nervosas depois das hemorrhagias. Cansaço ao menor esforço; tonturas, caminha cambaleando.

Fastio. Não tem dysphagia. Não tem prisão de ventre. Urina bastante.

Vista bôa; conjunctivas muito congestas.

Ataxia dos membros superiores e inferiores. Reflexos tendinosos diminuidos; reflexos cutaneos abolidos. Romberg negativo. Movimentos choreicos (face, membro), atira constantemente a cabeça para traz.

Figado e baço não estão augmentados.

Côr purpurina da pelle; mãos cyanoticas e geladas.

Bocca, lingua e mucosa buccal, labios, côr de purpura. Abobada palatina como envernizada; estomatite, ardencia e dôr na lingua e na mucosa buccal, principalmente quando come alimentos salgados, tendo então sensação de queimadura.

Apparelho respiratorio-bem.

A. circulatorio — Pulso — 70. Tensão maxima (2 vezes) 10 e 12; minima: 8 e 8,6. Ruido de galope na ponta. Reforço do 2.º tom aortico.

Circulação venosa muito apparente no hypogastro.

URINAS Vol. 1 litro

Albumina — traços nitidos
Pseudo albumina — tem
Cylindros hyalinos — rarissimos.
Uréa ..... 15,90 %
Phosphatos ..... 2,30 %
Pyuria — traços levissimos
Sangue — traços levissimos
Muitos crystaes de oxalato de calcio
Chloretos ..... 2,69 %
Acido urico ..... 0,48 %

SANGUE

	Sang. venoso	Sang. peripherico
Hematias ..	11.120.000	10.240.000
Leucocytos	9.062	5.625
Hemoglobina	125%	110%

F. leucocytaria

Polyn. neutrophilos 79,6
Polyn. eosinophilos 0,8
Polyn. basophilos 0,2
Monocytos 0,8
Lymphocytos 18,6

Hematias normaes.

Metabolismo basico = — 23 %

R. X. (13056) **Thorax** — Reforço generalisado do desenho pulmonar. Numerosos nodulos fibrosos, disseminados nos 2 lados. Sombra hilar direita densa e augmentada. Nodulos calcificados na região do hilo esquerdo. Excursões diaphragmaticas amplas. **Conclusões** Aspecto radiologico da forma fibrosa acino-nodular. Signaes de adenopathia direita.

(13057-8) — CORAÇÃO		**(norm.)**
Flecha do ventriculo esquerdo ..	1,7	1,4
D. horizontal	18,2	12,8
D. ventriculo esquerdo	9,8	8,5
Flecha ventriculo esquerdo	1,7	1,4
D. da auricula D	4,5	6,5
V. da base		
D. transverso do pediculo	7,9	8
Corda do arco aortico	4,6	4
D. aorta ao nivel da crossa	36	27

CONCLUSÕES

Area cardiaca sensivelmente augmentada, com predominancia do diametro horizontal.

Aorta alongada e de capacidade accentuada.

A corda do arco e o diametro na crossa estão augmentados.

23-6-31 — Tivemos noticia de que o doente teve novas hemorrhagias gengivaes.

— Tem-se a impressão de ter sido aqui desencadeada a erythremia por uma grave infecção, cuja natureza não foi determinada, vivendo o doente numa zona rural.

O segundo ponto interessante está nas manifestações choreicas bem patentes, neste ultimo mez, que permittem enfileirar este caso entre os que se distinguem pela predominancia dos signaes de irritação dos nucleos da base cerebral. A importancia do compromettimento desta zona só ultimamente transpareceu como veremos no estudo da pathogenia.

Etiopathogenia — Para Jolly (30), a polyglobulia essencial é uma afecção sanguines adquirida e chronica, que se manifesta na edade adulta, sendo fatal ao fim de alguns annos. Escudero (31) distingue um typo congenito, cujas variantes são as formas de Vaquez, Geisböck. Del Castello, Arnstein, e uma forma adquirida, por elle isolada. Alguns autores admittem uma origem neoplastica da erythremia (Menetrier etc.); outros vêem nella apenas a consequencia da estáse sanguinea (Bommel, Bence-32) ou a resultante de uma acção toxica exogena.

Mosse, ao tratar da questão, distingue:

a) **a polyglobulia physiologica,** em que enquadram as erythrocytoses do recemnascido, da altitude, a que sobrevém na phase premenstrual das mulheres sãs, a que suc-

cede a grandes perdas aquosas (copiosa sudação).

b) **polyglobulia pathologica,** dependente, ou de uma estenose pylorica com vomitos abundantes, ou de grande depleção aquosa (diarrhéa, cholera); de asystolia ou de outras causas circulatorias (affecções congenitas etc.) Todos esses factores produzem a erythrocytose e não a erythremia verdadeira. Como causas immediatas da polycithemia cita Mosse a deficiencia de oxygeneo e a maior condensação do sangue.

Escudero acha que, em alguns casos, a syphilis figura como factor etiologico idoneo. Bauer julga indispensavel uma predisposição constitucional e Curschmann refere casos de polycythemia familiar (34). Pittaluga dá importancia á acção irritativa que, sobre o apparelho erythropoietico, pódem exercer certos factores toxi-infecciosos.

Em sua maioria os autores silenciam sobre a etiologia, limitando-se a considerar essa affecção como cryptogenetica...

A **pathogenia** é terreno mais lavrado onde varias theorias se succedem.

A **theoria da hyperactividade hemopoietica** da medulla ossea é uma das mais antigas e mais acceitaveis. Apezar do exaggero da erythrolyse, verificada nos cortes do baço e attestada pela urobilinuria e pelos depositos de ferro, a cifra hematica se conserva elevada, facto só explicavel por uma constante renovação sanguinea na medulla ossea. Além disso, as biopsias e as autopsias vieram confirmar, com verificações indiscutiveis, a hyperactividade medullar; esta, porém, só póde intervir a titulo secundario, como reacção a estimulos internos ou externos.

A hyperfuncção erythroplastica da medulla ossea é, sem duvida, o substracto da erythremia, quer se admitta o conceito classico de Vaquez, quer adopte a opinião mais radical de Pappenheim e de Ferrata (35). Como se sabe, para a maioria dos hematologistas, na erythremia o elemento diagnostico essencial é a elevada cifra de hematias, sendo estas normaes; para Pappenheim e Ferrata, na erythremia como na leucemia, o disturbio qualitativo deve prevalecer sobre o quantitativo, cabendo, assim, essa denominação aos casos que apresentem notaveis alterações da erythropoiese, como hematias immaturas em grande numero. De qualquer modo é incontestavel, porque sempre verificada, a hyperfuncção medullar, que resulta da acção directa de um estimulo sobre a funcção erythropoietica da medulla ossea. Nas erythrocytoses, tal acção é indirecta, como na polyglobulia da altitude, nas asphyxias, em que é a falta de oxygeneo que desperta a reacção hematica compensadora.

Theoria da anoxemia Koranyi (36) affirmára haver uma diminuição da capacidade de fixação do oxygeneo pela hemoglobina, opinião fortemente combatida por Morawitz, Römer, Bergmann etc. (37), que encontraram normal essa propriedade.

Bommel e Bence (38) observando que a administração de oxygeneo attenuava a polyglobulia, attribuiram á **estáse sanguinea** um papel primacial, mas ninguem mais admitte tal opinião. Para Parkes-Weber a polyglobulia seria uma reacção necessaria para compensar o fraco valor globular.

Theoria da duração exaggerada das hematias. — Segundo alguns autores, dous factores concorreriam para uma maior duração dos erythrocytos: o augmento da resistencia globular e a diminuição da erythrolyse, o primeiro assegurado pela hypercholesterinemia, a segunda dependente da hyposplenia. Ora, não é sempre elevada a cifra da cholesterina; na nossa 2.ª observação houve, ao contrario, abaixamento desta. Quanto ao baço, estudaremos o seu papel agora com a theoria esplenica.

O papel do baço na regulação erythrocytica.

Pensou-se, a principio, que o numero de hematias augmentava na erythremia porque era deficiente a funcção erythrolytica do baço; contra essa opinião depõem as verifica-

ções da urobilinuria e do augmento da hemosiderina tecidual, que attestam uma incontestavel erythrolyse. (Pankkis e Diamant). Westendorffer e Eppinger (40) affirmam, no entanto, que nos erythremicos, existe pouca hemosidorose no figado e raridade das cellulas de Kupfer cujo papel, na erythrolyse, é grande.

Krauss (40) e Willard são partidarios de theoria esplenica.

Vaquez, nos primeiros casos que estudou, considerava, como parte integrante do quadro clinico, a esplenomegalia. A seguir, foram observados casos em que esta não existia. Para uns haveria hyperplasia, ao passo que outros a consideram como simples phenomeno de estáse. Ora si, neste ultimo caso, se comprehende uma diminuição da capacidade erythrolytica do baço, a primeira eventualidade faria suppôr, ao contrario, uma exaltação funccional.

Qual dos dois pontos de vista prevaleceria, como explicar a erythremia em um e outro?

A hyperplasia com exaltação das funcções do baço, só poderia levar á erythremia no caso de regressão desse orgão ás funcções embryonarias. De facto, no embryão existe a funcção erythrogenica do baço, que só desapparece no decurso do 1.º anno e não mais se observa senão anormalmente, após intoxicações, hemorrhagias repetidas etc. (41), que pódem fazer reapparecer essa funcção.

Será a erythremia a revivescencia da erythrogenese esplenica embryonaria, sob a influencia de factores toxi-infecciosos? Comprehende-se que, faltando, por tal motivo, a hemolyse esplenica, o numero de hematias augmentasse pela associação do baço á medulla ossea na formação erythrocytica.

O que não se comprehende é a hyperacdividade da medulla, que deveria, então, ser menos solicitada quando é certo, pelos dados irrecusaveis existentes, que ha uma irritação desse tecido hemopoietico.

A hypothese da diminuição da erythrolyse, diz Ferrata (42) foi abandonada por todos os hematologistas modernos por estar em desaccordo com as verificações da urobilinuria etc.

Muitos autores, entretanto, mostram que, em varios casos, o baço se acha lesado (tuberculose, kystos, infarcto). Mosse (40) refere ainda as verificações de Hutchinson, Müller, Remki e Hirschfeld, que encontraram os folliculos atrophiados e uma transformação myeloide do baço.

Corminotti, Küttner, Klemperer, Hirschfeld pensam que o baço contém uma especie de hormonio, capaz de deter a actividade da medulla ossea, podendo a erythremia ser devida á falta de tal hormonio (43).

Leo Kindberg, Parvu e Rist observaram, em um caso de kysto hydatico do baço, que a polyglobulia desappareceu após a operação, achando esses autores (44) que a macrophagia esplenica era fraca ou nulla.

Aubertin refere a possivel interferencia do impaludismo, echinococcose esplenica e de lesões suprarenaes. De Guglielmo e M. Ascoli observaram casos dependentes da malaria e Austoni outros em relação com o Mal de Addison (48).

Haberfeld (45), depois de citar um caso de cura clinica após esplenectomia, diz ser complexo o papel do baço, não havendo deficiencia só da hematolyse mas, provavelmente, de uma funcção hormonal das cellulas dos sinus; faz vêr que a opotherapia esplenica em pequenas doses a contraria. Nipperdey (46) diz que a erythremia resulta da irritação da medulla ossea pela falta de hormonio esplenico.

Varios casos de tuberculose esplenica, com polyglobulia, existem na litteratura medica; Aubertin diz que nunca se observa a tuberculose esplenica na erythremia, mas, a esse respeito, devemos citar o caso de Kindberg e Garcin (47). Nesse caso havia alterações pulmonares, mas, apezar da ausencia de lesões de tuberculose no baço, as inoculações eram baciliferas. Parece que

esta questão da tuberculose esplenica deve ser revisada, em face dos novos aspectos que tomou a tuberculose, depois dos memoraveis trabalhos de Fontes, não sendo mais possivel afastar tal diagnostico só pela ausencia das lesões classicas.

Aliás Lefas reabre a questão, recorrendo á experimentação; injecta no baço bacillos de Koch attenuados e determina uma tuberculose primitiva dessa orgão, acompanhada de polyglobulia intensa e persistente. Diz esse autor que "a polyglobulia não apparecia senão quando o figado era tomado ao mesmo tempo que o baço" (49)

Ora essa verificação não parece ter sido apreciada no seu devido valor; ella deve conduzir necessariamente ao estudo das relações reciprocas do figado e baço na regulação erythrocytica, primeira etapa no sentido de abordar uma questão de maior envergadura: — o papel do apparelho reticulo endothelial na erythremia. Devemos, comtudo, lembrar que ao baço não cabe a exclusividade da hematolyse, pois dessa funcção compartilham outros orgãos. Varias hypotheses pódem ser formuladas sobre o papel do baço na determinação da erythremia:

1) a diminuição do seu poder erythrolytico.
2) a deficiencia de um hormonio esplenico inhibidor da capacidade hemopoietica da medulla ossea, que seria assim exaltada.
3) a ruptura do equilibrio hepatosplenico na regulação erythrocytica;
4) o baço voltaria a ter, como no embryão, uma funcção erythrogenica;
5) o factor esplenico seria parte integrante de uma insufficiencia reticuloendothelial.

Já nos occupámos das duas primeiras hypotheses; resta-nos verificar a consistencia das ultimas.

Não só faltando á sua missão erythrocytica póde o baço concorrer para augmentar a cifra sanguinea das hematias; Já Henschen (50) havia mostrado que a enervação do baço determinava grande augmento do numero dos erythrocytos, com abaixamento do valor globular, registrando-se tambem uma atrophia dos folliculos, cuja funcção é diminuida.

Os notaveis trabalhos de Binet (51), sobre a physiologia do baço, evidenciaram que, nas polyglobulias, resultantes da asphyxia, da altitude, do esforço excessivo, o papel desse orgão é de primeira plana, como passamos a mostrar.

A **polyglobulia asphyxica,** que póde ser consideravel alcançando 11 milhões e mais, se apresenta **consideravel, progressiva e geral,** isto é, tanto no sangue peripherico como no central, e desapparece **lentamente** pela respiração artificial. Ela é acompanhada de augmento dos hematoblastas, da hemoglobina, do ferro e do leucocytos. Ora esse augmento global dos elementos sanguineos só poderia ser explicado de dous modos: pela maior concentração do sangue ou pela mobilisação das reservas deste. A segunda hypothese é que se verificou tanto clinica como experimentalmente.

Viale e Bruno (52), em homens normaes, verificaram augmento (até de 29%) do numero de hematias mediante apnéas repetidas, nada conseguindo nos esplenectomisados; bem assim Binet mostrou, pela experimentação, que a asphyxia não determina mais o augmento de erythrocytos, plaquetas, leucocytos etc., nos cães esplenectomisados.

Na **polyglobulia das altitudes** é tambem relevante o papel do baço, tanto que ahi os animaes sem baço se adaptam mal. Essa erythrocytose, que póde alcançar 7-10 milhões (53), póde ser duradoura e desapparece com a volta á planicia. O mesmo se póde dizer da polyglobulia do esforço, durante o qual a esplenocontracção é revelada pela dôr no hypochondrio esquerdo.

A erythrocytose post-hemorrhagica, como verificou Binet, não apparece nos esplenectomisados; ella não se manifesta quan-

do se comprime o pediculo esplenico, mas apparece logo que se solta este.

Essa successão de factos demonstra, á saciedade, que a contracção esplenica é capaz de lançar uma forte reserva sanguinea á circulação, sabendo-se que o sangue do baço é muito mais rico em globulos que o arterial; ha mesmo, nelle, uma "quantidade enorme de globulos" (54).

De outro lado, os resultados colhidos, no tratamento da erythremia, com o emprego das grandes doses de baço são de molde a indicar o papel desse orgão na hemopoiese.

Estabelecida de modo indiscutivel, a interferencia esplenica nas erythrocytoses, registremol-a para ulterior apreciação. Uma segunda questão que merece ser esmiuçada é a das correlações hepato-esplenica na regulação erythrocytica.

Os trabalhos de Högler (55) são particularmente interessantes a esse respeito, mostrando que figado e baço têm uma acção antagonista sobre os erythrocytos circulantes, parecendo que o primeiro produz uma substancia capaz de augmentar o numero destes, ao passo que o baço procura diminuil-o. Mostrou Högler que, normalmente, existe uma regulação hepatoesplenica, ignorando-se, entretanto, como esse complexo exerce a sua influencia sobre a hematopoiese: si augmentando ou diminuindo esta, si favorecendo ou impedindo a hemolyse, ou agindo sobre a duração das hematias.

Silberstein e Kratz observaram que, dirigindo o sangue venoso do baço sobre a veia cava inferior, se verifica um decrescimo gradual dos erythrocytos e da hemoglobina, phenomeno que alcança o seu maximo no 3.º dia após a operação (56).

Julga Högler que a anemia perniciosa e a erythremia representam o desequilibrio da regulação hepatosplenica.

Silberberg (57) verificou que, algum tempo após a esplenectomia, sobrevêm perturbações hepaticas caracterisadas, principalmente, pela hypertrophia das cellulas de Kupffer com deposito de pigmento ferreo e pelo acumulo de elementos lymphoides muito semelhantes aos corpusculos de Malpighi.

Esses phenomenos attestam uma capacidade hepatica de compensão.

A therapeutica moderna vêm mostrando que as grandes dóses de figado crú exaltam a hematopoiese, ao passo que as altas dóses de baço a deprimem.

Theoria diencephalica Um novo aspecto da questão surgiu com os trabalhos de Castex sobre a intervenção do cerebro na erythogenese, na regulação e na distribuição das hematias (58).

Depois de referir casos de polyglobulia, consecutivos á encephalite lethargica (Schulhof), — allude á coexistencia em alguns casos de polyglobulia com perturbações endocrinicas, manifestações neuropsychicas, infantilismo, affecções thyroidianas ou hypophysogenitaes etc.

"No Mal de Addison a associação fraquente desse e de outros disturbios leva a acreditar na actuação coetanea dos centros superiores trophoendocrinicos" (59).

A coexistencia de polyuria, observada em alguns casos de Geisböck e de Castex (60) que, além disso, apresentavam obesidade ou grande estatura, fez o ultimo suspeitar que taes syndromes tivessem sua origem em disturbios funccionaes ou lesões dos centros vegetativos diencephalicos.

Schulhof e Mathies, mostrando ser possivel determinar uma polyglobulia duradoura pela lesão dos centros vegetativos; Rosenow, provocando leucocytose por puncção cerebral e Hoff verificando o mesmo phenomeno pela simples puncção sub-occipital, indicam que o equilibrio hematologico depende de regulação neurovegetativa (61). Por outro lado Lawson e Hatiegan (Castex) injectando, no homem, parahydroxyfeniletylamina, substancia resultante da putrefacção intestinal, provocaram hypertensão arterial, bradycardia, polycythemia e leucocytose com lymphocytose.

Castex, tendo em vista estes dados e,

principalmente, o aprofundado estudo dos seus casos de polycythemia de Geisböck, propoz para esta a pathogenia diencephalica, explicando as variantes symptomaticas pelo compromettimento mais ou menos extenso, deste ou daquelle dos centros nucleares do diencephalo; accrescenta que esta não exclúe outras concepções pathogenicas, mas melhor do que qualquer, explica os factos clinicos.

Guillain, Lechelle e Garcin (62), apoiando a opinião de Castex, acham que, na base do cerebro, deve existir um centro regulador da erythropoiese, cuja irritação provocaria uma superactividade funccional da medulla ossea.

Lhermitte (63), estudando os disturbios nervosos dos erythremicos, perguntava si estes seriam causa ou effeito das perturbações organovegetativas.

Lichtwitz (64) admitte a polyglobulia de origem cerebral, acreditando que o centro mesencephalo-hypophisario intervém em certas anemias graves observadas em affecções da hypophyse.

H. Günther (65) denominou de polyglobulia cerebral o disturbio assim occorrente.

Guillain e seus collaboradores apresentam um caso em que a cifra sanguinea cahiu ao nivel normal após a ablação de um tumor hypophysario e se mostram partidarios da theoria diencephalica da erythremia.

Recapitulando os varios dados que servem de base ás diversas concepções pathogenicas, podemos alinhar como idoneos os seguintes:

a) existe sempre, na erythremia, uma hyperactividade da medula ossea, affirmada pelas verificações sanguineas e comprovada pela experimentação e pela anatomia pathologica.

b) em certas formas de erythremia ha esplenomegalia;

c) o baço desempenha um papel relevante na regulação erythrocytica; nos primeiros tempos da vida n'elle ha um processo de erythrogenese, que se attenúa e desapparece no decurso do 1.º anno; d'ahi por diante avulta a sua funcção hematolytica.

d) o figado se mostra antagonista do baço na regulação das hematias; a opotherapeutica é disso uma prova, mostrando que as altas dóses de figado exaltam a hemopoiese, ao passo que a esplenotherapia massiça faz diminuir o numero das hematias.

e) á medida que mais procurada, maior se mostra a frequencia de signaes diencephalicos nos casos de erythremia e certos factos clinicos permittem suppôr uma relação de causalidade entre esta e certas alterações da base cerebral.

Cada vez que um facto novo se mostra, uma theoria surge que deixa na penumbra os dados até então adquiridos. Não será preferivel tentar uma solução univoca, jogando com todos esses elementos, cujos valores não se annulam, mas se sommam? Em que relação de dependencia estarão essas parcellas, como encadeal-as?

Porque a hyperfuncção medullar, como explicar o papel do baço, qual o do figado, como agem os disturbios encephalicos? Responder satisfactoriamente a estas questões seria resolver todo o problema.

Um primeiro facto deve fixar a attenção: medulla ossea, baço e figado, fazem parte de um mesmo apparelho, o reticulo-endothelial.

Systema reticulo-endothelial. Como se sabe, nesse systema devem ser consideradas as cellulas reticulares assim como o endothelio da polpa esplenica, dos folliculos lymphaticos, da medulla ossea, do figado e do cortex suprarenal.

Segundo alguns autores, ahi devem ser incluidos, contra a opinião de Berblinger, os endothelios capillares da hypophyse (66). Como diz Kirch, o S. R. E. comprehende, latu sensu, os histiocytos, os monocytos e os esplenocytos.

Embora não seja o baço a unica porção do plasmodio reticulo-endothelial que te-

nha funcção erythrolytica, pois as cellulas de Kupffer a desempenham (67), é naquelle orgão que se encontra a maior condensação desse componente reticulo endothelial cujas ligações com o meio sanguineo são tão intimas (Helion Povoa, 68).

De facto, uma das grandes funcções do S. R. E. é a destruição das hematias (Duhail, 69). A experimentação e a pathologia vêm mostrando que uma excitação reiterada do systema póde levar á anemia grave.

Falta e Högler (70) citam um caso particularmente interessante, que mostra ser o numero de erythrocytos mantido por um processo de regulação entre figado e baço: uma mulher com anemia perniciosa fez a opotherapia hepatica e a esplenectomia, tempos depois apresentava uma cifra globular de 11.750.000 que, sob a acção da esplenotherapia em altas doses, cahia a 5 e a 3.250.000

Assim, pois, uma das funcções reticuloendotheliaes é a erythrolyse; os tecidos que interferem na erythroregulação pertencem ao apparelho reticulo-endothelial; desses tecidos, o esplenico regula a distribuição hematica mediante a esplenocontracção que, por sua vez, é accionada por um centro nervoso, situado ao lado ou conjunctamente com o centro vasomotor, como resulta dos trabalhos de Binet (71)). Foi demonstrado que esse centro póde entrar em acção, determinando a esplenocontracção, quer por excitações da extremidade central do vago, ou do sciático, quer por uma excitação psychica.

Erikson verificou que o cortex cerebral, e os nucleos sub-corticaes têm influencia sobre os movimentos esplenicos; Lamson evidenciou uma polyglobulia emocional, que falta após a secção dos esplanchnicos (72).

A influencia dos centros nervosos sobre o baço se faz mercê dos nervos esplenicos que são ramos do esplanchnico; Tournade e Chabrol (73) já haviam mostrado que a acção deste nervo sobre a espleno contracção se faz ou directamente ou por intermedio da adrenalina, cuja secreção augmenta.

Abelous e Soula (74) julgam que os metabolitos lançados ao sangue pelos musculos tetanisados vão agir sobre o baço por intermedio do bulbo.

Interessantes são os trabalhos de Heymans e Regniers sobre o sinus carotidiano, que, como se sabe, está de um lado em relação com o glossopharyngeu, e de outro com o vagosympathico; esse sinus constitúe uma zona reflexogena que regula a frequencia dos batimentos cardiacos, o tono vaso-motor e a secreção de adrenalina (75).

A polyglobulia, ás vezes notavel, provocada pela injecção endovenosa de adrenalina, deixa de manifestar-se nos animaes esplenectomisados. De todo o exposto ressalta que:

a) a regulação erythrocytica está na dependencia de uma influencia central e se opera mediante o concurso de varios departamentos do apparelho reticulo-endothelial.

b) o baço e as cellulas endotheliaes do figado são os principaes factores da hemolyse physiologica.

c) no baço, sob injuncção toxica, ou outras, póde haver uma revivescencia de sua funcção embryonaria, erythrogenica. (Não é demais relembrar aqui que Menetrier e outros consideravam a erythremia como de natureza neoplastica).

d) figado e baço têm, na regulação erythrocytica, funcções que se equilibram.

e) a medulla ossea, o figado, o baço, as suprarenaes e o pancreas pódem apresentar reacções mutuamente vicariantes.

f) a anemia póde resultar de uma exaggerada actividade hemocatheretica do systema reticulo-endothelial, como resulta dos trabalhos de De Guglielmo (76), que considera as anemias de caracter hemolytico como verdadeiras reticulo-endothelioses.

g) a clinica mostra a coexistencia frequente, nos erythremicos, de alterações

diencephalicas, esplenicas, hepaticas, da medulla ossea e da suprarenal.

A essas verificações ainda podiamos accrescentar outras, bem caracterisadas em certos casos, como as fórmas esplenomegalica, hypertensiva e leucemica da erythremia, que mostram a accentuação extrema do compromettimento de um determinado sector; as erythremias post-encephaliticas que indicam a origem diencephalica do disturbio. E' digna de menção a associação, hoje bem conhecida, apezar de inexplicada, entre lesões lenticulares e uma cirrhose hepatica, como se evidencia na pseudo-esclerose e no Mal de Wilson, ou degeneração hepato-lenticular; o facto de representar ahi a lesão hepatica uma alteração do tecido conjunctivo, dependencia do S. R. E. e o de coincidir com modificações esplenicas, deixam suppôr que o S. R. E. soffre a influencia de centros nervosos localisados nas regiões do mesodiencephalo.

E' atravéz dessa influencia que acreditamos se faça sentir a acção central sobre a regulação erythrocytica. Irritado, exaltado em sua funcção hemolytica, macrophagica, o apparelho reticulo-endothelial póde levar á anemia; deprimido, insufficiente, desequilibrado elle poderá razoavelmente provocar a erythremia.

Esta seria, assim, para nós, a consequencia de uma **insufficiencia reticulo endothelial,** em cuja determinação é relevante o factor diencephalico.