



Sobre um caso de reticulo-histiocitoma generalizado dos Ganglios Lymphaticos(*)

Pelo Ddo. LAMARTINE ASSIS

OBSERVAÇÃO

Senhor A. C., lavrador, com 36 annos de idade; internou-se na III M. H. no dia 16 de Setembro de 1937.

Anamnese — Sobre os antecedentes de familia só ha a salientar o facto de que a mãe do paciente teve 4 nascidos mortos e um aborto (não sabe de quantos mezes). Nosso paciente é casado, tem 5 filhos que são vivos e fortes. Sua mulher é sadia e nunca teve abortos ou nati-mortos. O paciente nega qualquer doença infecciosa e antecedentes venereo-syphiliticos.

Sua molestia actual é de evolução lenta pois data de 1 anno. O inicio foi insidioso por isso que nos relatou o doente que por acaso observou um dia um pequeno tumor que não era doloroso mas duro e movel na região direita da base do pescoço. Depois observou que esse tumor crescia para cima, attingindo a região submaxilar direita. Formou-se, então, após algum tempo um tumor cylindrico, que deformou o pescoço tornando maior o seu diametro transversal. Esse tumor não incomodava o doente pois continuava indolor. Outros tumores com os mesmos caracteristicos do primeiro foram surgindo em outras regiões. Assim é que as regiões submaxilar esquerda, supraclavicular, infraclavicular e inguinal do mesmo lado, tornaram-se sede de taes massas tumorales. Apesar disso, o estado geral do paciente continuou bom, perda de peso foi pequena e a disposição para o trabalho optima. Somente de pouco tempo a esta parte vem o paciente queixando-se de dores que descendo pela face interna do braço esquerdo chegam até a prega do cotovello.

Exame geral — Estado geral bom. Appetite e disposição para o trabalho conservados. Pelle e mucosas visiveis de coloração normal. Não ha vestigios cutaneos de prurido. Logo nos impressionou a vista a deformação do pescoço por uma massa tumoral mais ou menos cylindrica que vai da região direita da base do pescoço á região submaxilar medindo 12 por 4 cms. Pequena massa tumoral regulando com uma nóz na região submaxilar esquerda. Ao palpar esses tumores são duros, moveis sob os planos superficiaes e menos moveis sobre os profundos, bosselados, dando impressão de pequenos tumores reunidos. São completamente indolores e sem peri-adenites. Fossa supraclavicular esquerda e região infra-clavicular do mesmo lado abauladas por uma massa tumoral; a pelle dessas regiões se mostra edemaciada e congesta, deixando ver nitida circulação collateral que se propaga para o braço esquerdo, onde a veia basilica se apresenta bastante dilatada. A região inguinal nos mostra um tumor paralelo á recada crural e com a forma e volume de um ovo de gallinha. Pequenos ganglios duros e indolores rolam sob nossos dedos nas regiões axillares e inguinal direita.

Exame especial. Craneo, orgãos de sentidos e seios da face: nada digno de nota. Para o lado da bocca ha a se considerar os dentes mal tratados, mucosas visiveis integras.

(*) Trabalho apresentado em sessão do Departamento Cientifico de 16-12-1937.

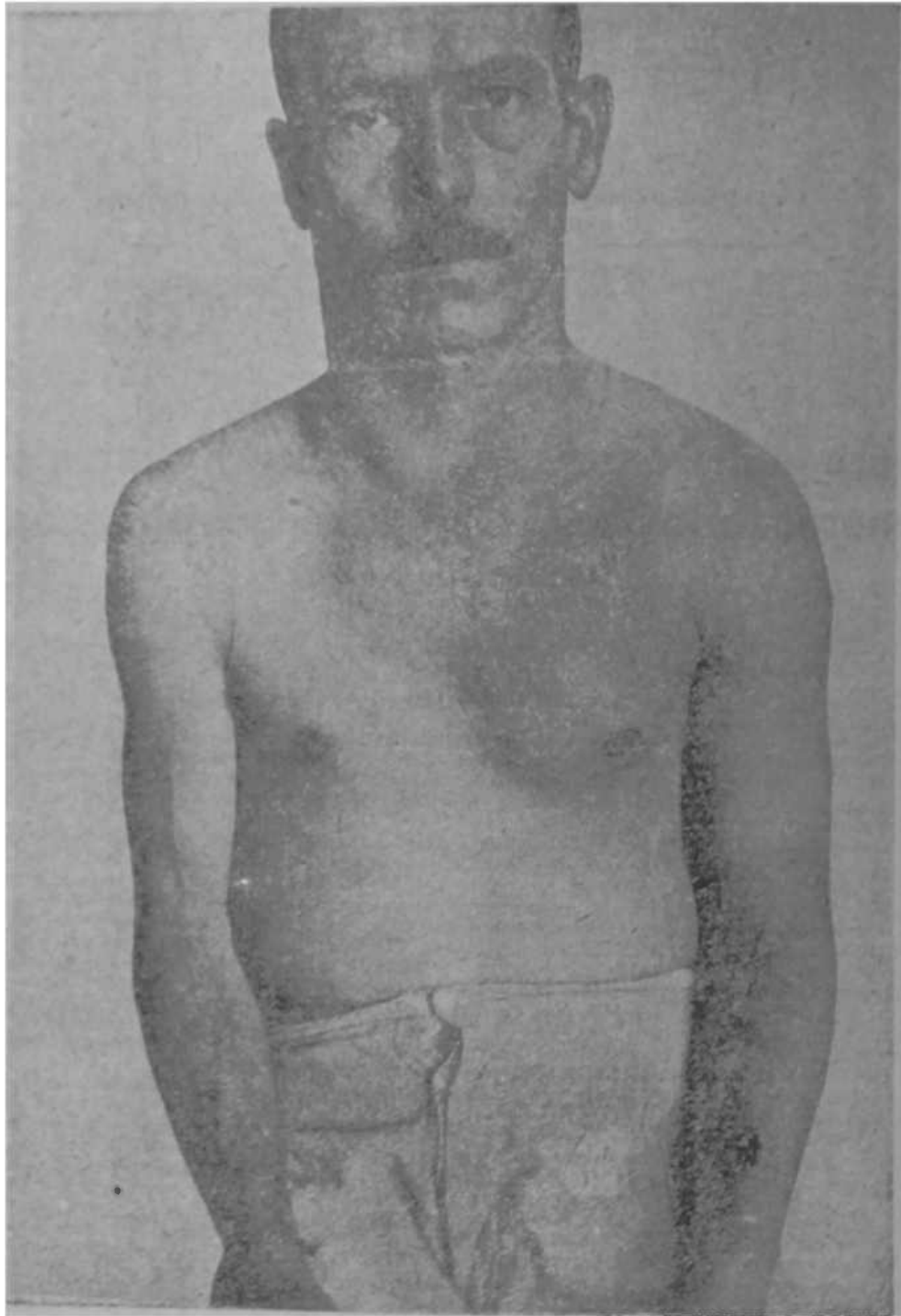


Fig. 1

ligeiramente descoloridas e de coloração normal. Amígdalas, língua e larynx nada digno de nota. Para o lado do app. respiratorio, além das alterações na face anterior do hemithorax esquerda já descritas, há a salientar um tympanismo e sopro bronchico na região interescapulovertibral esquerda. Para o lado do app. circulatorio tudo normal. Virado e baço: normaes ao e ame clínico. Não se pápa tumores retr peritoneaes. Syst. nervoso: nada de anormal.

Evolução. O doente que entrou na enfermaria a 16/XI/37 em bom estado geral pesava 51.500 gra., tendo emagrecido durante 1 anno apenas 3 kilos. Pedimos logo 3 exames: a reacção de Wassermann, que veio negativa, o mesmo succedendo com o exame de

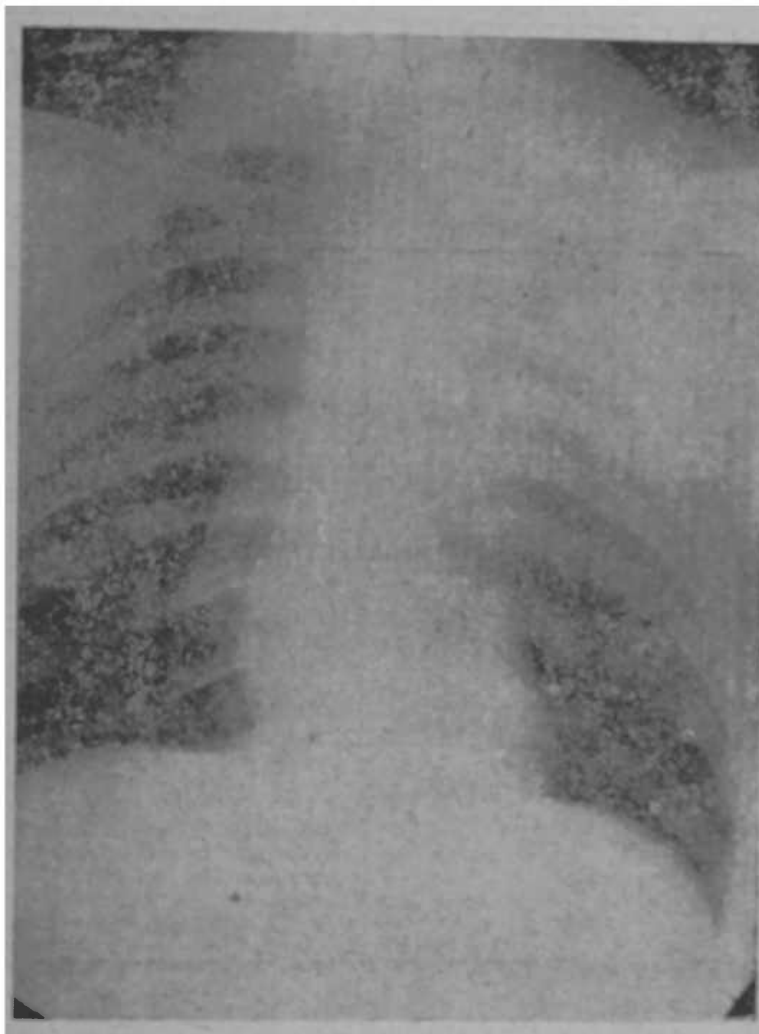


Fig. 2

lees; o terceiro exame pedido foi a contagem global e especifica que veio com o seguinte resultado: anemia ligeira de typo secundario, leve leucocytose (9.500), eosinophalia apreciavel (14 %) e lymphopenia (17 %). Durante os primeiros dois meses de internaria o estado do doente pareceu-nos quasi estacionario, ou melhor, evoluiu muito lentamente, tal como ja vinha succedendo ha 1 anno. O appetite continuou bom, bem como o estado geral, e o peso subiu a 54.000 gra. A pelle e mucosas vinham continuavam pouco descoloridas. Contudo, apesar da medicacão intensiva pelos arsenicaes não se notava melhora alguma para o lado dos tumores ganglionares, e até pe'a contrario, as tumefacões e sobretudo a circulacão complementari da face anterior do hemithorax esquerdo augmentaram. Foi, então, que iniciamos o tratamento com a radioterapia profunda do thorax a 8 de Novembro. D'ahi para cá as tumefacões ganglionares começaram a diminuir, embora a reacção erythematosae da pelle do thorax tivesse augmentado. No dia 2 de Dezembro, após 1 banho frio o doente começou a ter febre, conforme nos mostra a curva de temperatura. A anemia, até então ligeira, foi-se accentuando intensa e rapidamente, adquirindo o doente, em poucos dias, a cor arrastello palha dos cancerosos. Começou a perder peso. A physio-

nomia do paciente antes alegre e optimista torna-se, agora, triste e pessimista, não obstante grande redução das massas tumorales do pescoço pela radiotherápia. A voz continua rouca e abafada, quasi bitonal. Em virtude desse facto e dos signaes de compressão do bronchio esquerdo, pedimos um exame de larynge e uma radiographia do thorax, temendo já a tumoração mediastinal. Infelizmente, si o exame de garganta revelou apenas uma laryngotracheite aguda, a radiographia nos revelou sombra hilar esquerda espessada na porção superior; retracção costal accentuada com escoliose direita de acomodação; opacidade difusa da metade superior do pulmão; actelectasia do bronchio superior esquerdo. Por infelicidade não nos foi possível abtermos a bronchographia. Em virtude de persistir a tosse e rouquidão, novo exame de larynge foi pedido e o resultado em synthese foi o

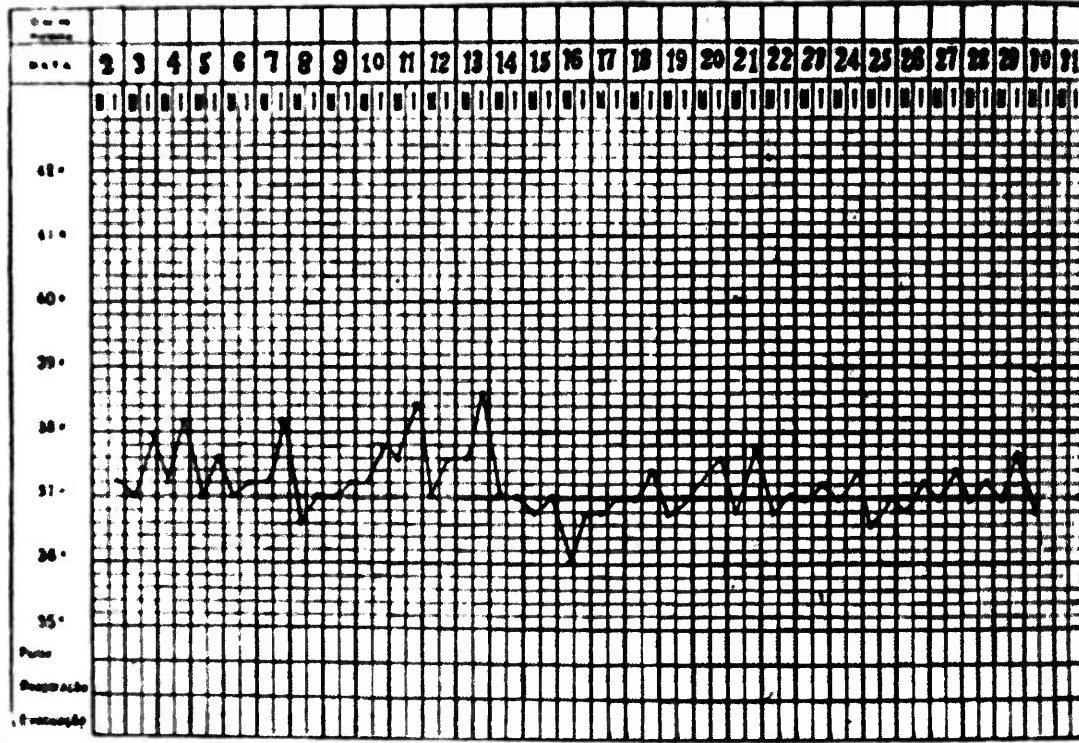


Fig.: 3

seguinte: extraordinaria pallidez da mucósa que reveste o palato molle; parestia em inicio da corda vocal esquerda. Estava assim confirmada a compressão do recorrente esquerdo. Em virtude d pallidez notavel da pelle e mucosas, nova contagem foi pedida (10 de XII de 37) e o resultado foi o seguinte: baixa notavel da taxa de hemoglobina, baixa apreciavel nos neutrophilos (45 %), lymphocytose (43 %) e queda dos eosinophilos que chegaram a 3 % (antes 14 %). Um exame de escarro feito nessa occasião foi negativo. O estado do doente agrava-se dia a dia e espera-se para breve o exito letal.

Exames complementares.

Reação de Wassermann — negativa.

Exames de fézes — negativo.

„ „ escarro — negativo.

Contagem global e especifica:

(quando o doente entrou)

Global (hematias — 4.040.000
leucocytos — 9.500

Especificas:

Neutro	58 %
Baso	2 %
Eosinop	14 %
Monocytos	9 %
Lymphocytos	17 %

Radiographia do mediastino: "sombra hilar esquerda espessada na sua porção superior. Retracção costal accentuada com escoliose direita de acomodação. Opacidade diffusa

da metade superior do pulmão. Pulmão direito radiologicamente normal. Seios e cupulas diaphragmaticas livres. Atelectasia do bronchio superior esquerdo? Sómente a bronchographia resolveria satisfactoriamente esse ponto.

Exame da garganta: 2/XII Laringotracheite aguda

Taxa de hemoglobina . . .	68,3	%
Neutro	45	%
Baso	1	%
Eosino	3	%
Monocytos	8	%
Lymphocytos	43	%

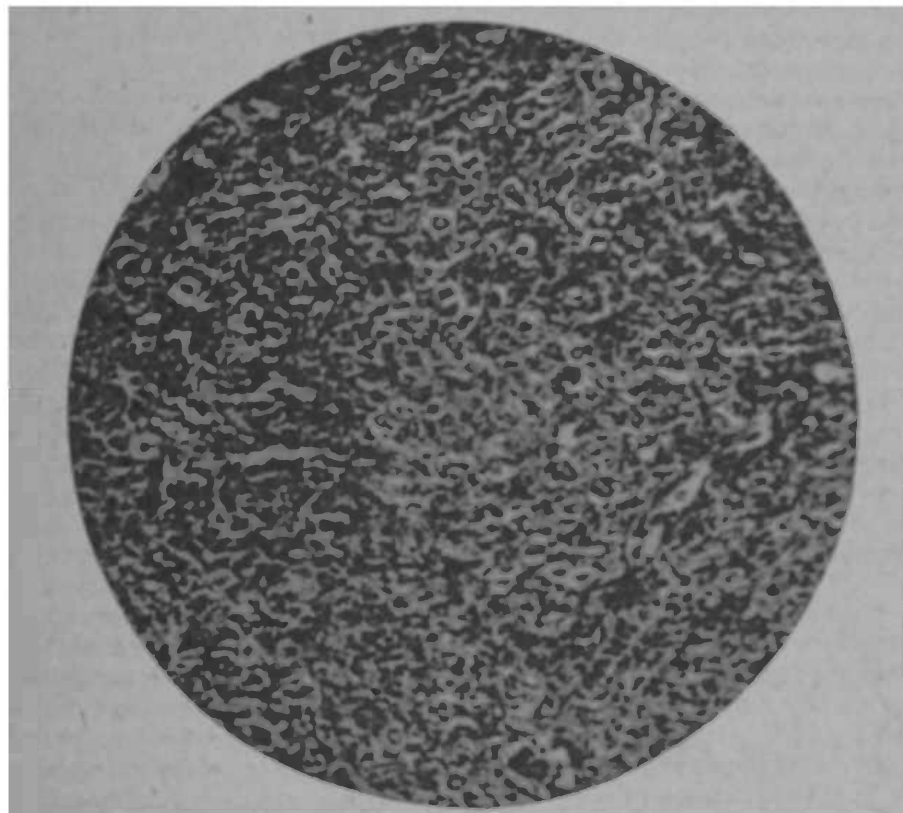


Fig. 4

Exame de garganta: 14/XII/37 — Paresia em inicio da corda vocal esquerda.

Relatorio do exame oto-rino-laringologico:

Ouvidos — nada encontramos digno de nota.

Naris — idem.

Boca — chama logo a nossa atenção a extraordinaria palidez da mucosa que reveste o palato mole. Pilares anteriores e posteriores ligeiramente hiperemiados. Amígdalas pequenas, encastoadas e sem nenhum carater de inflamação. Isto foi o que observamos directamente. O exame laringoscópico indirecto revelou-nos o seguinte: a epiglote em toda sua extensão acusando intensa anemia. Cordas bocaes e aritenoides em posição normal. Chamou nos particularmente a atenção a ligeira congestão das cordas vocaes. Fazendo o doente pronunciar as letras é, i — verificamos que a movimentação das cordas não estava normal. Enquanto que o movimento de adução fazia-se normalmente, o de abdução não se operava perfeitamente. Enquanto a corda vocal direita atinge perfeitamente a linha mediana, a esquerda sómente se coapta nos 2/3 medios e posteriores. Isto é, melhor observado aos movimentos de fonação. Acrescentando ao nosso exame a distonia que o paciente apresenta, fazemos o nosso diagnostico que é o seguinte: paresia em inicio da corda vocal esquerda.

S. Paulo, 15 de Dezembro de 1937. — Dr. F. Prudente de Aquino Filho.

I

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Diante deste caso vemos logo que se trata de uma affecção do systema ganglionar lymphatico. É uma affecção que se iniciou nos ganglios do pescoço e attingiu depois outros ganglios da economia inclusive os ganglios do mediastino.

por isso, já assignalamos os signaes compressivos mediastinaes. Sabendo-se que se trata de uma affecção chronica e generalizada dos ganglios lymphaticos, qual seria essa affecção? Um processo que vem logo á mente é o da "*leucemia lymphatica chronica*" que se caracteriza por infartamento ganglionar generalizado, spleno e hepatomegalia, prurido cutaneo (por causa das leucemides) evolução lenta 2 a 4 annos) e um quadro sanguineo typico (augmento maior ou menor dos lymphocytos) que oscillam entre 100.000 a 500.000 ou mais por mm³ de sangue e anemia de typo secundario. Os granulocytos e monocytos diminuem; pôdem apparecer os myeloides. Apparecem frequentemente cellulas plasmaticas. Ora, no nosso caso, (*alguns myelocytos o que não implica em que se faça o diagnóstico de leucemia*) embora haja infartamento ganglionar generalizado e evolução lenta do processo, não ha splenohepatomegalia, nem o quadro leucemico do sangue. Assim excluimos a leucemia lymphatica.

Poderíamos pensar, então, na "*lymphoadenose aleucemica*" em que ha simples hyperplasia e hypertrophia dos ganglios lymphaticos mas sem o quadro leucemico do sangue. Mas nestes casos, segundo accentuaram ORTNER e PINKUS coexiste sempre uma lymphocytose relativa ou absoluta com cellulas lymphocyticas pathologicas de modo a attestarem a origem lymphatica do processo geral. No nosso caso ha lymphopenia, e assim excluimos a lymphoadenose aleucemia.

Seria uma "*lymphosarcomatose de Kundrat*"? É uma hypothese perfeitamente cabivel no nosso caso. De facto ha uma hypertrophia generalizada dos ganglios lymphaticos, embora no inicio fosse localisada; os ganglios permanecem duros e indolentes, e geralmente baço e figado ficam indemnes tal qual como no nosso caso. O quadro sanguineo é semelhante ao do nosso doente, isto é, ha uma lymphopenia, leucocytose ligeira, sobretudo neutrophila e anemia. Embora esta hypothese permaneça em pé, só a biopsia viria confirmal-a ou não.

A "*tuberculose ganglionar*" pôde ser objecto de discussão considerando apenas as formas hypertrophicas quer typica quer atypica, não se podendo cogitar da forma suppurativa ou escrophula. De facto, a forma hypertrophica typica se caracteriza por augmento de volume dos ganglios lymphaticos que ficam duros, mas indolentes e sem peri-adenites. Não se reúnem formando massas tumoraes a não ser excepcionalmente. O processo, geralmente, se inicia na região cervical e pode, ou permanecer localisado ou se generalisar dando as formas mono, poly e panglionar descriptas por GILBERT. Esses ganglios não suppuram. Ora, no nosso caso trata-se de um individuo que sempre foi forte, não ha casos de tuberculose na família, é um individuo de mais de 30 annos; os ganglios se reúnem formando massas tumoraes, etc., tudo isso fallando contra possível processo tuberculoso dos ganglios. Pelas mesmas razões eliminamos a hypothese de uma forma hypertrophica atypica da tuberculose ganglionar, que pôde apresentar-se sob a forma de lymphogranuloma maligno ou sob o aspecto de leucemia. Contudo, só a biopsia e inoculação do material em cobayas poderiam dar a certeza no diagnóstico.

A "*syphilis ganglionar*". — É de observação commum as adenopathias dos periodos primario e secundario da lues e sobre ellas não faremos commentarios. Poderíamos trazer a baila os "*lymphomas gommosos*" dos allemães, em que os ganglios augmentam muito de volume. No nosso caso esta hypothese não se sustenta já porque os ganglios continuam duros, e o Wassermann foi negativo; si não bastassem esses factos a prova therapeutica era mais que sufficiente para dirimir duvidas.

Afóra a unica hypothese que ainda permanece em pé e que é a da lymphosarcomatose de KUNDRAT, restam-nos ainda a hypothese dos "*granuloma malignos*" e a das neoplasias malignas primitivas dos ganglios lymphaticos.

Entre os granulomas malignos temos a doença de HODGKIN e a blastomycose brasileira (granuloma para-coccidióidico)...

A "*Doença de Hodgkin*" é um processo caracterizado por hypertrophia simples dos ganglios lymphaticos, localisada no inicio e depois generalisada, evoluindo por surtos e acompanhada de hypertrophia do baço, prurido e febre.

O quadro hematologico é typico: Diminuição do numero de glóbulos vermelhos com augmento das pláquetas sanguineas. Leucocytóse moderada (10 a 40.000 leucocytes por mm³). Polynucleose neutrophila (75 a 90%). Eosinophilia que sobrevem ás vezes por surtos (3 a 10%). Monocytóse eligeira e lymphocytóse ou lymphopenia, conforme o caso. Ora, o nosso doente tem hypertrophia generalisada dos ganglios lymph., ligeira anemia, ligeira leucocytóse, eosinophilia apreciavel (14%), lymphopenia (17%) e leve monocytóse. Si o quadro sanguineo não é typico pelo menos se aproxima bastante do de HODGKIN. E' como vemos um quadro que se aproxima muito do da lymphosarcomatóse. Portanto, esta hypothese da doença de HODGKIN continua, ao lado da da lymphosarcomatóse, em pé.

A *blastomycóse* se aproxima muitissimo do HODGKIN; aqui como lá os ganglios periphericos são os primeiros interessados e ha predileção notavel pelos ganglios do pescoço. Esses ganglios tumefeitos são duros, indolentes e moveis sob pelle. Contudo, na blastomycóse os ganglios tendem ao amollecimento e raramente conservam-se duros, não ha tambem as modificações periodicas de volume como sóe succeder no HODGKIN. A spleno e hepatomegalia são mais tardias na blastomycóse em relação ao HODGKIN. Enquanto o HODGKIN evolue em 1 a 2 annos a blastomycóse evolue muito mais rapidamente (6 a 8 mezes). O Prof. A. PRADO cita no seu trabalho sobre "*Lymphogranulomas*" (São Paulo Medico, Abril de 929, vol. 3, n.º 4, pg. 430) que ha situações raras na blastomycóse que se repetem na lymphogranulamatóse como o granuloma isolado da valvula ileocecal por GATSARAS e GEORGANTES na molestia de HODGKIN, e o caso observado aqui em São Paulo de blastomycóse da região appendicular (CARINI — Um caso de blastomycóse peritoneal — *Annaes Paulistas de Medicina e Cirurgia*, vol. V, n.º 2, 3 e 4, Agosto e Outubro, 1915). No que se refere ao quadro sanguineo ha certas diferenças: em vez de monocytóse ha diminuição dos monocytos podendo ou não haver lymphopenia e eosinophilia; ha geralmente desvio para a esquerda com leucocytóse e anemia. Ora, a evolução do nosso caso data já de 12 mezes, o estado geral do paciente é relativamente bom; o paciente não relata lesões buccopharingeanas anteriores, os ganglios conservam-se duros sem tendencia á suppuração; o quadro sanguineo não revela diminuição dos monocytos nem leucocytóse; por todos esses factos poderemos deixar de lado a blastomycóse embora o diagnostico de certeza nos sefã dado pela biopsia, exame directo do material e cultura em meio de SABOURAUD.

Neoplasias primitivas malignas dos ganglios lymphaticos. — A hypothese de uma neoplasia maligna primitiva dos ganglios lymphaticos não deve ser esquecida. Com FERRATA, pensariamos n'uma sarcomatóse generalisada, com FABRIS pensariamos n'uma endothelióse generalisada, para finalmente pensarmos nas neoplasias derivadas do S. R. E., isto é, nos reticulo-endotheliomas. Essas neoplasias generalisadas fornecem um quadro clinico semelhante ao dos granulomas malignos e lymphosarcomatóse; a evolução é muito rapida, não ha febre nem prurido nem esplenomegalia. Contudo só o exame hystopathologico nos dará a ultima palavra, embora nem sempre com certeza absoluta.

Resumindo, em virtude do quadro hematologico, evolução do mal, estado geral do doente e a febre orientamos o diagnostico para a doença de HODGKIN deixando contudo, em pé, á espera do resultado da biopsia, as hypotheses de lymphosarcomatóse de KUNDRAT, e de neoplasia maligna primitiva dos ganglios lymphaticos. Cremos que o diagnóstico exacto está dentro destas tres ultimas hypotheses, uma vez que o quadro clinico e exame hematologico isolou

outras hypotheses antes aventadas. Ora, o unico recurso para obtermos o diagnostico exacto, neste caso, é a biopsia, que então foi pedida. A biopsia foi feita e o material preparado e examinado no Departamento de Anatomia Pathologica da nossa Faculdade de Medicina, pelo dr. W. MAFFEI, que fez o diagnostico de "Reticulo hystiocytoma dos ganglios lymphaticos".

II

RETICULO HYSTIOCYTOMA

NEOPLASIAS MALIGNAS PRIMITIVAS DOS GANGLIOS LYMPHATICOS

São muitos raras e se derivam a custa dos tecidos componentes dos ganglios lymphaticos, quaes sejam o tecido conjuntivo intersticial ou accessorio do ganglio, endothelio dos vasos e systema reticulo-endothelial. Alguns A. dividem os tumores dos g. lymph. em dois grupos: os da série lymphatica e os do S. R. E. FERRATA distingue os *sarcomas*, que podem ser (tal qual os lymphosarcomas) sarcomas regionaes e generalizados — sarcomatose generalizada primitiva. O quadro clinico é semelhante ao do HODGKIN e lymphosarcoma. O diagnostico hystologico é facil e póde ser mais difficil o diagn. differencial entre o sarcoma de pequenas cellulas redondas, a lymphosarcomatose e a lymphoadenose aleucemica. Alem dos sarcomas, FERRATA considera os *endotheliomas* e *reticulomas primitivos*; os primeiros originam-se do endothelio dos vasos e os segundos do S. R. E. O quadro clinico destes tumores pode simular qualquer affecção systematisada dos ganglios lymphaticos, seja do typo leucemico, aleucemico, granulomas e lymphosarcomas. O diagnostico só é feito pela biopsia e exame hystopathologico.

Que o tecido reticulo-entothenal ou reticulo-hystiocytario póde dar origem a processos neoplasticos é facto comprovado por numerosas observações anatomopathologicas e experimentaes. Até bem pouco tempo o grupo nosographico dos reticulo-endotheliomas malignos era limitado a poucos casos isolados. De 1926 para cá estes tumores vem sendo melhor estudado, sobretudo por autores italianos dos quaes retiramos a maior parte dos nossos ensinamentos. Assim é que citaremos os estudos de FITTIPALDI (1935), BATTAGLIA (que fez a primeira descripção em 1926), GIANNOTTI, etc. Sob o nome de neoplasias do S. R. E. comprehende-se tumores morphologicamente diversos e este grande polymorphismo estrutural depende de grande potencialidade evolutiva da cellula mãe e do polymorphismo morphologico e funcional dos elementos componentes do proprio S. R. E. Esse polymorphismo de taes neoplasias mais a associação com processos outros, quer neoplasticos, quer leucemico ou lymphoblastomatoso, torna o diagnostico não só clinico como hystológico bastante difficil. Si fizermos um apanhado succinto da evolução dos estudos dos reticulomas e dos ganglios lymphaticos, veremos que foi em 1909 que CIACCO publicou um caso de tumores dos ganglios lymphaticos com o diagnostico hystopathologico de "sincicio-endothelioma". Contudo, foi de 1926 para cá que taes tumores vem sendo melhor estudados. Em 1926 BATTAGLIA fez a primeira descripção de uma forma rara de "endothelioma plasmoidal" do ganglio lymphatico e que correspondia, sem duvida, a um reticuloma.

Em 1927 ARESÚ e SCALABRINO confirmam a existencia dos tumores reticulados, Em 1929 JORGE e BRACHETTO BPIAM publicam dois casos: um

de reticuloma dos ganglios do pescoço e outro de reticuloma das tonsillas. Em 1930 e 1932 BOULET apresentou uma apreciavel estatistica de reticulomas, sendo 3 de ganglios lymphaticos e afirmou que esses tumores podem se apresentar sob diversos aspectos, conforme a phase da sua evolução. Observou, tambem, a correlação entre os reticulomas e os processos leucemicos e lymphogranulomatosos. Esta eventualidade foi observada por RICHTER (reticuloma + leucemia lymphatica), por SABRAGÉS (Lymphosarcoma e reticulo-endothelioma) e outros autores. GRACIUM e URSU em 1933 referem-se a 5 casos de reticulomas dos ganglios lymphaticos que denominaram, respectivamente, de reticulosarcomas diferenciados e indifferenciados, reticulohystiosarcoma, reticulo-endotheliosarcomas e reticulo-lymphosarcomas.

FITTIPALDI (Neoplasia do syst. reticulohystiocytario. Archivo Italiano de ant. e hystologia patologica, vol. VI, 1935, pag. 935) illustra dois casos de reticulomas. Recentemente GERY e BABLET (1935) propuzeram uma classificação segundo a qual os tumores malignos dos orgãos lymphaticos podem subdividir-se em 3 grupos principaes: 1.º) sarcomas reticulares (tendencia das cellulas fundirem-se em massa plasmodial; 2.º) sarcomas dictiocytarios (cellulas de contornos distinctos, formas variadas e com interposição de elementos gigantes; 3.º) sarcomas lymphoblasticos { variedade lymphocytaria
variedade lymphoadenoide.

GIANNOTTI em 17 casos de tumores reticulo-endotheliaes, dos quaes 8 primitivos dos g. lymph. reconhece os reticulomas e os reticuloendotheliomas: os primeiros originarios das cellulas do reticulo e caracterizados pela tendencia dos elementos a difundirem-se no tecido lympho-adenoido assumindo aspecto fasciculado que se aproxima da dos sarcomas de cellulas fuziformes; os segundos originarios dos elementos da via lymphatica, os quaes multiplicam e formam grossos cordões cellulares que se assemelham aos dos carcinomas. Portanto os reticulomas se aproximam aos sarcomas, enquanto os reticuloendotheliomas se aproximam aos carcinomas.

Microscópia: aspecto mesenchymatoso por causa das cellulas ricas em protoplasma com ramificações extensas e cheo de vacuolos; as vezes possui varios nucleos d'ahi o aspecto sincicial. Com methodos especiaes de coloração põe-se em evidencia um fino e intricado reticulo fibrillar pericellular. A estrutura do reticuloendothelioma dos g. lymphatico pôde variar de caso a caso e por isso Goormaghtigh fez uma classificação hystologica de taes neoplasmas e que é a seguinte:

1) tumor de aspecto mesenchymal (cellulas ricas em protoplasma que se ramifica)

2) tumor de aspecto polposplenico (apresenta seios e cordões folliculares, que recordam a estrutura do baço. As cels. neopl. são de contorno irregular, protoplasma rico em vacuolos e que as assemelha ás cellul. hystiocytarias e endoth.

3) tumor de aspecto reticulado (cellulas neoplasticas semelhantes ás endotheliaes e mais um grande desenvolvimento de fibras colagenas).

4) tumor gigante-cellular (neste dominam as cellulas volumosas e com actividade phagocytarias).

5) tumor de evolução endothelial (consta de elementos de contornos irregulares, com tendencia a alinharem-se em fila o que o torna semelhante a um blastoma epithelial).