

FACULDADE DE HIGIENE E SAÚDE PÚBLICA DA UNIVERSIDADE DE S. PAULO
DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGIA
(Diretor: **Prof. Dr. F. Borges Vieira**)
CADEIRA DE DIAGNÓSTICO DAS DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS
Prof. Dr. João Alves Meira
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
HOSPITAL DAS CLÍNICAS — 1.^a CADEIRA DE CLÍNICA MÉDICA
Prof. Dr. Octavio A. Rodovalho
CADEIRA DE ANATOMIA PATOLÓGICA
Prof. Dr. Ludgero Cunha Motta

LEISHMANIOSE VISCERAL AMERICANA

*Considerações clínicas, hematológicas e anatomopatológicas
a propósito de um caso.*

JOÃO ALVES MEIRA
MICHEL JAMRA *

e

MARIA LUIZA MERCADANTE TAVARES DE LIMA **

As seguintes razões nos parecem justificar a publicação do presente trabalho:

- 1) a oportunidade de registrar a observação de um caso de leishmaniose visceral diagnosticado clinicamente e confirmado pelo encontro "in vivo" da *Leishmania donovani* no material obtido pela punção esternal;
- 2) o fato de ter sido possível comprovar anátomo-patologicamente o diagnóstico feito em vida e estudar alguns aspectos anatomopatológicos da leishmaniose visceral sul-americana;
- 3) aumentar a casuística nacional sobre o kala-azar desde que o número de casos publicados ainda é relativamente pequeno;
- 4) salientar alguns aspectos clínicos e hematológicos da leishmaniose visceral exibidos pelo caso em aprêo e que nos parecem dignos de considerações;
- 5) chamar a atenção para a leishmaniose visceral, frisando particularmente a importância da sua possibilidade diagnóstica e a necessidade de sua inclusão no

* Chefe da Seção de Hematologia do Hospital das Clínicas. Docente-Livre de Clínica Médica da Faculdade Medicina.

** Assistente da Cadeira de Anatomia Patológica da Faculdade Medicina.

estabelecimento do diagnóstico diferencial nos casos de pacientes procedentes de áreas conhecidas ou suspeitas de incidência da parasitose e com quadros clínicos sugestivos;

6) ressaltar a importância do tratamento adequado e precoce, de modo a impedir uma evolução desfavorável semelhante à observada no caso em questão, em vista de só ter sido o diagnóstico estabelecido tardiamente.

Basta referir a êste propósito que os métodos terapêuticos hodiernos, reduziram a mortalidade anteriormente admitida como em média de 80 a 97%, para o índice atual de 0 a 10%. (Burchenal, Bowers e Haedicke⁵).

Observação: A observação clínica diz respeito a J. S. C., de 15 anos, masculino, solteiro, branco, brasileiro, natural de Pedra, Estado de Pernambuco e residente nesta Capital, no Carandirú. O paciente deu entrada na 1.^a Clínica Médica do Hospital das Clínicas em 27-4-1946, com a seguinte queixa: Inchação em todo o corpo há 8 dias. Febre e fraqueza intensa há 2 anos.

H.P.M.A. Conta o paciente que nasceu em Pedra, no Estado de Pernambuco, mas que a partir dos 11 anos de idade viveu em uma localidade perto de Jacobina, no Estado da Bahia. Ali, há dois anos, adoeceu com febre que julga ter sido malária, porque na região existia paludismo e seus pais e irmãos também contraíram a mesma doença. Contrariamente ao que aconteceu com seus parentes, que logo se restabeleceram, êle continuou a ter febre, vindo para esta Capital em busca de tratamento em 2-8-44, ainda doente e febril. Durante 10 meses a febre era elevada, diária, aparecendo em horas certas, sendo precedida por arrepios de frio ou calafrios nos primeiros 4 meses, mas nunca seguida de sudorese. Depois passou a ter períodos curtos de apirexia ou febre baixa, de alguns dias, seguidos por outros em que a temperatura se elevava, durando os períodos de hiperpirexia duas ou três semanas. Nêsses períodos sentia o corpo quente e sêde intensa, e quando verificava a temperatura com o termômetro êste acusava febre alta. A pirexia não tinha agora horário certo, a temperatura mantendo-se elevada durante algumas horas e decrescendo gradativamente, até desaparecer, para voltar no dia seguinte com os mesmos caracteres. Nessas ocasiões não tinha nem arrepios de frio nem sudorese. Desde o início da febre sentia dôr no hipocôndrio esquerdo, a qual veio a desaparecer com o tratamento feito com Paludan. Na mesma época sentia-se muito fraco, sem disposição para brincar, correr e mesmo andar porque cansava-se facilmente.

Procurou tratamento em vários ambulatórios e postos médicos nesta Capital, tendo sido, sempre, sua moléstia tratada como sendo paludismo, e medicado com medicação anti-malárica, porque os médicos encontravam o seu baço (sic) muito aumentado, apesar dos exames de sangue serem negativos nas duas vezes em que foi feita a pesquisa de parasitas da malária. Foi medicado com Paludan por via oral durante dois meses, fazendo, além disso, muitas injeções do mesmo medicamento. Tomou 20 cápsulas de quinina e um frasco de Metoquina e outro de Anti-malárico Lorenzini, além de vários fortificantes. Além disso foi tratado com Hexylresorcinol cristoids, pois lhe disseram que tinha também verminose. Apesar de todo o tratamento feito continuou com febre, a ter inapetência e a se enfraquecer progressivamente, sentindo também inchação do fígado e do baço

(sic). Por último, a conselho de um médico particular, fez injeções de Ferrohepatina e de Glyvarsenyl Winthrop. Estas foram aplicadas de 5 em 5 dias, tendo começado com ampolas de 3 cm³ e passado em seguida para as de 5 cm³. Desde que começou a fazer estas injeções seu estado piorou, ficou edemaciado e muito fraco, não podendo mais andar, sendo, por isso, obrigado a se acamar. Fez 5 injeções de Glyvarsenyl, sendo que a última foi-lhe dada em 16-4-46.

O paciente não se refere a edema e dispnéia em todo o decurso de sua história, a não ser há 8 dias, quando os seus pés começaram a inchar em torno dos maléolos, aumentando o edema com o correr dos dias. Após dois ou três dias o seu rosto também ficou inchado, mormente em torno das pálpebras e logo em seguida as pernas, abdome e o escroto ficaram edemaciados. Quando apareceram os edemas não notou mudança de coloração da urina, mas refere que seu volume urinário aumentou, principalmente à noite, pois era obrigado a se levantar de 4 a 5 vezes por noite para urinar. Com o repouso no leito, em casa, o edema diminuiu gradativamente, sem, contudo, desaparecer. Há 3 dias procurou este Hospital, tendo sido atendido na consulta do Pronto Socorro. Voltou para sua casa, a fim de aguardar uma vaga para se internar, e ali notou que o edema dos membros inferiores e do rosto havia aumentado. Continuava muito fraco e com febre, e nos últimos dias anteriores à sua admissão apareceu uma dor contínua no hipocôndrio direito que se irradia para a face anterior do tórax, principalmente para a parte superior do esterno, quando respira profundamente. O paciente não se refere a tosse nem expectoração. Há 3 dias notou uma inflamação da asa do nariz, à esquerda, como uma espinha arruinada (sic). Há 2 dias vem sentindo dores articulares nos cotovelos. Nesse estado foi o paciente internado na enfermaria do Pronto Socorro em 26-4-1946, de onde foi transferido na tarde do dia seguinte para este Serviço.

Interrogatório sobre os diferentes aparelhos: Epistaxis ocasionalmente. Perda da audição do ouvido esquerdo há vinte dias. Palpitação há dois anos, diariamente e contínua. Nada mais digno de nota.

Antecedentes pessoais: Sarampo na infância. Nega reumatismo. Nega outros antecedentes a não ser uma provável infecção palustre. Vivia em habitação higiênica. Alimentação variada consistindo habitualmente de feijão, arroz e carne; frequentemente consome leite e frutas. É natural de Pedra (Estado de Pernambuco) e aos 11 anos foi para o interior do Estado da Bahia (Jacobina) onde adoeceu.

Antecedentes familiares: Pais vivos. Tiveram malária há 2 anos, restabelecendo-se. Tem 3 irmãos vivos e sadios.

Exame físico. Exame geral: Adolescente do sexo masculino, longilíneo, de aspecto doentio, muito emagrecido, abatido, extremamente pálido. Apresenta edema generalizado que afeta principalmente os membros inferiores, o abdome e o escroto. Pele quente e úmida, muito pálida e sem nenhuma pigmentação particular. Mucosas visíveis completamente descoradas. Unhas descoradas. Pânículo adiposo escasso. Musculatura pouco desenvolvida. Desenvolvimento esquelético normal para a idade. Decubito preferencial dorsal. Não há esternalgia nem tibialgia. Gânglios inguinais infartados, duros, indolores e do tamanho de azeitonas. Peso: 29 quilos; Pulso: 102; Frequência respiratória: 48; Temperatura: 38°,3; Pressão arterial: (Tycos) 105-60.

Exame especial: Segmento cefálico: Sub-icterícia muito discreta das escleróticas. Nariz: na asa do nariz, à esquerda, nota-se a presença de uma lesão impetiginosa recoberta por crosta, pardacenta, seca e dolorosa, circundada por uma orla eritematosa. Seios da face indolores à pressão. Língua pálida. Mucosas da boca anemiadas, mas de aspecto sadio. Amígdalas pequenas. Faringe anemiada. Dentes regularmente conservados e tratados.

Pescoço: Veias jugulares ligeiramente túrgidas. Intenso thrill nas jugulares.

Tórax: À inspecção, além da magreza, nada se observa de particular. Pela palpação verifica-se ausência do frêmito toraco-vocal na base do hemitórax direito e diminuição do mesmo à esquerda. À percussão obtém-se som maciço na base direita. Ausculta: diminuição do murmúrio vesicular no hemitórax direito, a partir do ângulo inferior do omoplata para baixo. Raros estertores crepitantes nesta mesma região. Aparelho cárdio-vascular: Pela inspecção do precórdio observa-se a existência de uma ondulação visível e palpável no 4.º espaço intercostal esquerdo, para dentro da linha hemiclavicular, o qual é impulsivo e localizado. Palpa-se um leve frêmito sistólico no foco mitral. Ausculta: Taquicardia. Sôpro sistólico no foco mitral. No foco pulmonar há um nítido sôpro sistólico e hiperfonese da 2.ª bulha.

Pulso arterial taquicárdico, batendo 102 vezes por minuto; paredes arteriais depressíveis. Pressão arterial: 105-60.

Abdome: Alargado nos flancos, em batráquio, com sinais que revelam a existência de pequeno grau de acite (macizez móvel e de flanco, sensação de onda). Não há circulação colateral visível mas apenas um discreto desenho venoso superficial. Cicatriz umbilical, saliente, em protusão. Fígado: Palpável 4 dedos abaixo do rebôrdo costal, bordo rombo, endurecido, palpável em tôda a sua extensão, até no hipocôndrio esquerdo, onde atinge os limites do baço. A superfície do órgão é lisa. O baço é percutível e palpável 4 dedos abaixo do rebôrdo costal; é levemente doloroso e de consistência algo aumentada.

Membros inferiores: Pequeno grau de edema atingindo até os joelhos.

Gênito urinário: Pênis normal. Edema da bolsa escrotal com sinais de derrame da vaginal.

Sistema nervoso: Nada de anormal.

Exames subsidiários e de laboratório:

Radioscopia do tórax: Êstase pulmonar acentuada em ambas as bases, havendo um pequeno derrame na base direita. Área cardíaca aumentada. (27-4-46) (Dr. Scavone).

Pesquisa de hematozoário: Resultados negativos em 27-4-46, 29-4-46 e 2-5-46.

Reação de Kahn: Negativa (29-4-46).

Hemocultura (pedida em 27-4-46): Resultado negativo após 8 dias de observação.

Hemocultura (pedida em 9-5-46): Resultado positivo para *Escherichia coli*.

Dosagem das proteínas do sôro: Resultado: Proteínas totais: 8,6 g por 100 ml (30-4-46). (Por um lamentável descuido não foi pedida a dosagem das frações proteínicas do sôro).

Exame parasitológico das fezes: Positivo para ovos de *Ascaris lumbricoides*; negativo para ovos de *Schistosoma mansoni*; negativo para protozoários (2-5-46).

Exame de urina: Densidade: 1018; Albumina: 0,6 g por litro. Glicose: negativa; Sedimento: Leucócitos cerca de 3 por campo, alguns agrupados e degenerados. Hemácias 1 cada 5 campos. Raras células epiteliais de descamação das últimas vias. (27-4-46).

Densidade: 1014; Albumina: 0,4 g por litro. Glicose, negativa; Acetona, ácido diacético, pigmentos biliares, hemoglobina, urobilinogênio, indicam: negativos; Sedimento: Leucócitos 5 por campo, isolados, pouco agrupados e degenerados. Raras células epiteliais de descamação das últimas vias. (29-4-46).

Eletrocardiograma: Complexo auricular: Onda P1 de baixa voltagem, em plateau. P2 positiva de amplitude normal. P3 apenas esboçada. Complexo ventricular: Deflexão principal positiva em D1 e negativa em D3. Ausência de deformação ou entalhes nos ramos do complexo. Ondas T deprimidas nas 3 derivações. Eixo elétrico: desviado para a esquerda. Ritmo: sinusal. Frequência: 96 por minuto. Duração: P: 0,12; PQ: 0,19; QRS: 0,06. (Dr. Cotrim, 3-5-46) (fig. 1).

Exames hematológicos:

Data	Eritroc.	Leucóc.	Hemog.	V.G.	Bast.	Seg.	Eos.	Bas.	Linf. tip.	Linf. leuc.	Mono	Plaqt.
27-4	1840000	3240	34% (5,4)	0,9	9,2	21,0	0	0	66	0	3,8	—
29-4	1200000	2048	24% (3,8)	1,0	—	—	—	—	—	—	—	86000
2-5	1560000	1628	24% (3,8)	0,8	3,0	15,0	0	0	76	3	3	—
6-5	1500000	1800	22% (3,5)	0,7	—	—	—	—	—	—	—	—

Observações: Em 29-4-46: Tempo de sangria: 15 min.; Tempo de coagulação: 5 min.

Em 6-5-46: Hemossedimentação: 85 mm na 1.^a hora.

Mielogramas: foram feitos 2 respectivamente, em 29-4-46 e 9-5-46, por punção esternal.

	Data	
	29-4-46	9-5-46
Hemohistioblastos	0.0	0.0
Hemocitoblastos	0.0	0.0
Mieloblastos	2.7	0.0
Promielócitos neutrófilos	3.6	1.0
Mielócitos neutrófilos	0.3	0.5
Metamielócitos neutrófilos	29.3	1.5
Bastonetes neutrófilos	12.6	0.0
Segmentados neutrófilos	12.3	1.5
Metamielócitos eosinófilos	0.3	0.0
Bastonetes eosinófilos	0.6	0.0
Segmentados eosinófilos	1.0	2.0
Basófilos	0.6	0.0
Linfócitos	29.9	85.0
Monócitos	0.6	1.5
Plasmócitos	2.6	3.0
Megacariócitos	0.3	0.0
Eritroblastos Policromáticos	5.3	2.0
Eritroblastos Ortocromáticos	0.0	0.0
Mitoses:		
Série Vermelha	0/500	0/500
Série Branca	1/500	0/500

NOTA: Demonstraram-se leishmanias nos preparados da 2.^a punção esternal. (Figs. 3 e 9). Médulas hipoplásicas, com apreciável hipocelularidade, fato sobremodo evidente no segundo mielograma.

Esplenograma: Material colhido 11 horas post mortem em esfregaço de superfície de corte do baço. Células reticulares — 18.0%. Histiócitos — 14.0%. Linfoblastos — 13.0%. Prolinfócitos — 1%. Linfócitos — 45.0%. Plasmócitos — 8.0%. Eosinófilos — 1.0%. Identificaram-se algumas leishmanias.

Adenograma: material colhido 11 horas post mortem, esfregando a superfície de corte de gânglio. Células reticulares, 9.0%. Histiócitos, 7.0%. Linfoblastos, 35.0%. Prolinfócitos, 2.0%. Linfócitos, 45.0%. Monócitos, 2.0%.

Quando a anemia era de 1.84 milhões de hemátias/mm³ e os leucócitos alcançavam 3.240/mm³ (27-4-46) a medula óssea esternal, obtida 2 dias depois, já revelava uma hipocelularidade apreciável, com redução evidente das células mães, mais imaturas. Notar no mielograma de 29-4-46 a pobreza de mieloblastos, promielócitos e eritroblastos basófilos (ausentes). Torna-se evidente a pancitopenia no sangue periférico, pois as 3 espécies celulares estavam atingidas, com as plaquetas no nível de 86.000/mm³. A pancitopenia dependia de uma hipoplasia da medula óssea. As células blásticas — mães estavam ausentes. A agressão das leishmanias às células reticulares primitivas impedia a citoevolução normal destas para células sanguíneas.

Agravada a anemia e a leucopenia a medula óssea se torna praticamente aplásica, desabitada de células hemocitopoiéticas. Basta notar a cifra de 85.0% de linfócitos no 2.^o mielograma, o que significa que pouco restava no parenquima

mielóide granulocitopoiético, enquanto do eritrocitopoiético realmente já quase nada restava (eritroblastos nos vários estádios praticamente ausentes).

Pesquisa de leishmanias no material obtido da lesão nasal: Resultado negativo em 6-5-46.

Pesquisa de leishmanias no material obtido por punção esternal: Resultado positivo. Foram encontradas raras formas de leishmanias, tôdas extracelulares. (10-5-46) (Drs. Dácio A. Franco Amaral e W. Sacramento).

Evolução e terapêutica: O paciente ao entrar no Serviço apresentava-se em anasarca, com edema dos membros inferiores, órgãos genitais externos, abdome e face, com acite e derrame pleural, mais pronunciado à direita. Além disso exibia acentuada palidez da pele e profunda anemia das mucosas. Estava febril (39°), com taquicardia e hepatoesplenomegalia. Pressão arterial: Mx 100 - Mn 60. Em 27-4-46 foi medicado com Cardiovitól e Teofilina, endovenosamente. Nos dois dias seguintes recebeu 2 unidades de digital por dia e teofilina. Foi, além disso, submetido a dieta geral hiperprotéica acloretada. Em 29-4-46 os edemas haviam desaparecido quase completamente, só restando certo grau de edema do escroto. O paciente acusou intensa sudorese na noite anterior. A partir de 30-4-46, tendo sido suspensa a medicação cardiotônica, foi o paciente submetido a tratamento ferruginoso e vitamínico, que se manteve durante tôda a evolução da doença. Enquanto se aguardavam os resultados dos exames de laboratório foi indicada a penicilina na dose de 20.000 U.O. cada 3 horas, por via intramuscular, e transfusões de sangue. Em 3-5-46 o paciente apresentava algumas melhoras, queixando-se apenas de fraqueza. Êle continuava febril (fig. 2) e, a não ser os edemas e a acite, que haviam desaparecido, não apresentava alteração alguma ao exame físico. Em 4-5-46 teve uma pequena hemorragia nasal e queixou-se de dor na asa do nariz, à esquerda, que se apresentava ligeiramente edemaciada com a lesão já referida no exame físico. Em 6-5-46 foi examinado por especialista (Dr. Jorge Hirschmann) cujo relatório transcrevemos: "Ulceração que tomou conta de tôda a asa do nariz inclusive a face interna do vestibulo nasal. A lesão não atinge a mucosa nasal prôpriamente dita; encontramos, nesta, pontos hemorrágicos. Ao examinar a boca, percebemos petéquias na língua, nas bochechas e na amígdala esquerda". No dia seguinte notamos, ao exame da bôca, a existência de petéquias na ponta da língua e uma pequena ulceração em forma de afta na face interna da bochecha esquerda. À direita notamos uma lesão de caráter necrótico recoberta por um exsudato escuro, hemorrágico. As gengivas sangravam fâcilmente. Ao exame hematológico verificou-se forte leucopenia (1800/mm³). Em 8-5-46 teve forte hemorragia bucal e febre alta (41°). Nesse mesmo dia verificamos a presença de numerosas petéquias nos membros inferiores e algumas na face anterior do tórax. As injeções de penicilina determinavam pequenas hemorragias locais com formação de equimoses, motivo pelo qual a medicação passou a ser feita por via endovenosa. A pressão arterial nesse dia era 120-40. No dia seguinte foi 90 mm para a máxima sendo a mínima indeterminável. O paciente tivera nova hemorragia bucal, a qual se processou continuamente. Apresentava-se perfeitamente lúcido, de nada se queixava, e, além do que foi referido, o exame não apresentava alterações dignas de nota, a não ser uma discreta redução do tamanho do baço. Na madrugada de 10-5-46, por volta das 4 horas, teve nova hemorragia, vindo a falecer às 4,30 horas dessa

mesma manhã. O paciente, entre 30-4-46 e 9-5-46 recebeu 1.800.000 U.O. de penicilina, sendo que as primeiras 1.200.000 por via intramuscular, cada 3 horas, e as 600.000 restantes por via endovenosa, gôta a gôta, a partir do dia 8-5-46. Durante a sua moléstia o paciente recebeu 8 transfusões de sangue no total de 2.580 cm³.

Além da medicação já citada o paciente foi submetido a polivitaminoterapia intensiva: complexo B suplementado por piridoxina, vitamina C, vitamina K, extrato hepático, medula óssea e medicamentos hemostáticos (Bothropase, Hemobotraxe, Coaguleno) sem nenhum resultado. Não foi indicado nenhum tratamento específico à base de um antimonial, porque tememos agravar as suas já deploráveis condições. Pretendíamos antes de mais nada melhorar o seu estado geral, com a medicação auxiliar e de sustentação acima mencionada, mas nossos esforços nesse sentido foram, como vimos, infrutíferos.

Diagnósticos definitivos:

1. Leishmaniose visceral.
2. Insuficiência cardíaca congestiva por hipoxia crônica do miocárdio.
3. Desnutrição.
4. Mielose aplástica com anemia refratária grave e síndrome de insuficiência granulocitária (úlceras necróticas) e plaquetínea (hemorragias, petéquias e púrpura).

Necrópsia: (Vide adiante, considerações anátomo-patológicas).

CONSIDERAÇÕES DIAGNÓSTICAS

A observação que acabamos de descrever suscita algumas considerações de ordem clínica, principalmente no que concerne à questão do diagnóstico diferencial. Visam nossos comentários justificar como chegamos, em face dos dados apresentados pelo nosso paciente, à conclusão de se tratar de um caso de leishmaniose visceral. Este modo de proceder nos permitirá salientar não só as dificuldades com que defrontamos como também qual deva ser a orientação clínica em casos semelhantes.

O diagnóstico da leishmaniose visceral é tarefa relativamente fácil quando os médicos são conhecedores da existência da moléstia e dispõem de recursos de laboratório para a imediata confirmação da suspeita clínica. Em outras circunstâncias, porém, o diagnóstico da leishmaniose visceral será objeto de longa discussão, desde que seu quadro clínico pode ser facilmente confundido com o de outras entidades patológicas. Desde logo se nos afigura como de máxima importância, para o estabelecimento do diagnóstico da leishmaniose visceral, que o clínico tenha em mente a possibilidade diagnóstica de kala-azar nos casos com sintomas sugestivos em pacientes procedentes de ou residentes em áreas já assinaladas ou suspeitas da ocorrência da moléstia.

Estão nestes casos os indivíduos com febre de origem obscura, anemia, leucopenia e esplenomegalia, procedentes de localidades onde a leishmaniose visceral já foi registrada ou sabidamente ocorre. No Brasil, segundo Evandro Cha-

gas,⁷ a leishmaniose visceral tem a seguinte distribuição geográfica: *Região Norte*: Estado do Pará: litoral do Marajó, vale do Tocantins, vale do Gurupi; litoral e centro do Piauí; noroeste, litoral, nordeste, centro e sul do Ceará; *Região Nordeste*: litoral e centro de Pernambuco; litoral e centro de Alagoas; litoral e centro de Sergipe; planalto e sul da Bahia. *Região Centro*: Mato Grosso; zona da serra das Araras, zona de Porto Esperança (Migone), e Minas Gerais, segundo observações de Maciel e Rosenfeld.²³

Os casos até aqui diagnosticados em São Paulo foram estudados por Donati,¹⁵ Monteiro de Barros e Rosenfeld^{27 e 28} (2 casos), Pericles Maciel e Rosenfeld²³, e W. Arruda, S. C. Costa, S. Mahas e G. Rosenfeld¹ (2 casos).

O doente de Donati contraíra a infecção na região Mediterrânea, sendo, pois, um caso exótico. Um dos pacientes de Monteiro de Barros e G. Rosenfeld²⁷ infectou-se na Bolívia (Estrada de Ferro Brasil-Bolívia), o outro adoecendo no interior do Ceará²⁸. O paciente estudado por Maciel e Rosenfeld²³ contraíu a moléstia no norte de Minas Gerais, na região de Montes Claros. Um dos doentes observados por W. Arruda e colaboradores¹ adquiriu a moléstia em sítio a 20 leguas ao sul de Campo Grande (Estado de Mato Grosso), e o outro adoeceu trabalhando na construção da Estrada de Ferro Brasil-Bolívia. O caso que serve de pretexto ao presente trabalho adquiriu a leishmaniose visceral em Jacobina, no interior do Estado da Bahia.

Na discussão diagnóstica dos casos com sintomas sugestivos de leishmaniose visceral importa considerar, também, a fase evolutiva em que se encontra a moléstia, desde que as hipóteses diagnósticas a serem discutidas ou excluídas variarem, naturalmente, conforme se tratar de uma infecção recente ou mais avançada.

Com efeito, as moléstias das quais a leishmaniose visceral deve ser diferenciada constituem uma longa lista, incluindo infecções bacterianas (endocardite bacteriana sub-aguda, brucelose, febre tifóide, tuberculose miliar, pneumonia, estados septicêmicos graves com leucopenia), doenças a virus (dengue, hepatite infecciosa, mononucleose infecciosa), rickettsioses (tifo exantemático), protozooses (malária, tripanosomíase americana, amebíase), helmintias (esquistosomíase), micoses (histoplasmose de Darling) e ainda doenças dos órgãos hematopoiéticos (moléstia de Hodgkin, leucemia aleucêmica, anemia aplástica, agranulocitose).

E' claro que os sintomas predominantes no quadro clínico, o resultado do exame físico e dos exames de laboratório devidamente orientados, a evolução do caso, a resposta à terapêutica anteriormente ensaiada, o conhecimento da patologia regional, constituirão elementos de valor na apreciação das diversas hipóteses diagnósticas cabíveis em cada caso, podendo conduzir o clínico a uma conclusão segura, sem que necessariamente seja o mesmo levado a examinar, a fim de excluí-las, tôdas as eventualidades clínicas capazes de serem confundidas com o kala-azar. Mas antes de tudo é preciso que a possibilidade diagnóstica de kala-azar esteja presente na mente do médico, sem o que tal diagnóstico passará fatalmente despercebido. Como dissemos a leishmaniose visceral deverá ser incluída na diagnose diferencial dos casos com esplenomegalia, anemia, leucopenia e febre nos pacientes em cujos antecedentes houver qualquer suspeita clínica ou epidemiológica. E nesses casos a punção esplênica ou esternal (ou ainda a biópsia ganglionar) para a pesquisa da *Leishmania donovani* será o meio de esclarecer definitivamente o diagnóstico.

É bem verdade que os casos de leishmaniose visceral podem constituir um verdadeiro problema diagnóstico, exigindo do médico esgotar todos os recursos diagnósticos à sua disposição (hemocultura, reações sorológicas de aglutinação, exames hematológicos e inclusive punções biopsias), sem chegar a uma conclusão definitiva, não faltando exemplos, como o caso publicado por Sweeney, Friedlander e Queen,⁴³ em que o diagnóstico de kala-azar foi estabelecido após a esplenectomia, pelo encontro da *Leishmania donovani* no baço extirpado, e só tardiamente pela identificação do mesmo protozoário na medula óssea tibial obtida por trepanação.

Outras vezes a fisionomia clínica da moléstia pode desviar completamente a atenção do clínico para a suspeita de kala-azar, como refere Snapper⁴¹ para casos comumente observados em crianças na China, dizendo que só médicos com extensa experiência são capazes de reconhecer a leishmaniose visceral no estado inicial da moléstia, quando esta se manifesta por tosse ou distúrbios digestivos, o baço não é ainda significativamente aumentado e a leucopenia é apenas modesta.

Most e Lavietes²⁹, num ótimo e recente trabalho sobre kala-azar no pessoal militar americano, em que estudam detalhadamente trinta casos de leishmaniose visceral, chamam a atenção para o fato que os diagnósticos de moléstia de Hodgkin, leucemia aguda aleucêmica, anemia aplástica e mononucleose infecciosa foram considerados seriamente em 50% dos seus casos, e em alguns pacientes um desses diagnósticos foi considerado sustentável pelo menos durante três meses.

Estas referências evidenciam as dificuldades por vezes encontradas no estabelecimento do diagnóstico do kala-azar, cumprindo ainda mencionar, entre as moléstias capazes de se confundir com a leishmaniose visceral, especialmente a brucelose e a histoplasmose de Darling.

A brucelose, embora seu diagnóstico possa ser feito corretamente por meio de técnicas especializadas (hemocultura, soro-aglutinação etc.), em casos excepcionais, como o publicado por Hargraves,¹⁷ pode revestir um quadro clinicamente indistinguível do que é próprio do kala-azar (anemia, leucopenia, febre e enorme esplenomegalia). A histoplasmose de Darling ou reticuloendoteliocitomicose, causada pelo *Histoplasma capsulatum* e já estudada no Brasil por Madureira Pará,³⁵ pode ser indiferenciável clinicamente do kala-azar, e só a demonstração e isolamento do seu agente causal pela punção esplênica ou esternal, biópsia, cultura em meios para fungos e inoculação experimental permitirá esclarecer o diagnóstico.

Em certos casos com manifestações cutâneas, mucosas e lesões pulmonares, o diagnóstico deve se inclinar clinicamente para a histoplasmose, que o laboratório precisa, entretanto, confirmar.

Recentemente tivemos oportunidade de estudar um caso de sarcoidose de Boeck²⁴ em que havia estado infeccioso febril, enorme esplenomegalia, anemia, leucopenia, discreto infartamento ganglionar, hepatomegalia, hiperglobulenemia com reação do formol gel positiva, além de lesões pulmonares, de forma que, em certos casos, também a sarcoidose deve ser considerada no diagnóstico diferencial com a leishmaniose visceral. Facilitarão a diferenciação a frequência e tipo das lesões pulmonares e cutâneas (frequentes em 50%) e o resultado do exame histopatológico do material obtido por biópsia (gânglio) e negatividade do encontro da *Leishmania donovani*.

Do caso que serve de objeto a êste trabalho pudemos excluir desde o início os diagnósticos de febre tifóide e de tuberculose miliar, pela evolução clínica por êle apresentado, não tendo, de outro lado, sido considerado senão para excluí-lo imediatamente, o diagnóstico de endocardite sub-aguda bacteriana, que não encontrou no resultado do exame físico (ausência de lesão oro-valvular) nem nos exames de laboratório (hemocultura negativa, quadro hematológico) elemento algum de confirmação.

A suposição de um processo septicêmico grave acompanhado de leucopenia, não encontrou apóio no resultado da hemocultura nem no quadro hematológico que, em semelhante eventualidade, costuma se acompanhar de neutrofilia relativa com pronunciado desvio para a esquerda, até mesmo com aparecimento de células imaturas e marcadas alterações tóxicas celulares e principalmente pela evolução clínica do caso.

Também a possibilidade de uma hepatite infecciosa ou amebiana não encontrava na nossa observação qualquer fundamento. Quanto às doenças dos órgãos hematopoiéticos, referências especiais serão feitas a propósito dos comentários hematológicos adiante transcritos; mas devemos, entretanto, assinalar desde já que o quadro ainda simulava uma insuficiência total da medula óssea (mielose aplástica), pois se apresentava com:

- 1.º) Anemia refratária grave, normocítica e normo-crômica no início, hipocrômica quando sobrevieram as hemorragias;
- 2.º) Com leucopenia grave por neutropenia;
- 3.º) E, por fim, com plaquetopenia acompanhada de síndrome hemorrágica.

Não se podia entretanto firmar o diagnóstico de mielose aplástica idiopática ou secundária, em virtude da ausência de tóxicos usados em dose nociva (o paciente submeteu-se a poucas injeções de Glivarsenil), dado o quadro infeccioso crônico e demorado, e ocorrência de esplenomegalia de alto grau.

A "Agranulocitose de Schultz" fica excluída pela ausência de uso de piramido ou derivado, de outros tóxicos leucopenisantes, e ainda pela grande duração do processo infeccioso e presença de esplenomegalia. A granulocitopenia presente era, como veremos, secundária à atrofia medular, determinada por infecção das células hematopoiéticas-mães (células reticulares primitivas) pela *Leishmania donovani*.

A leucemia leucopênica, de forma aguda, que poderia ser lembrada, nunca é tão demorada, acompanha-se de hemocitoblastos e outras células imaturas circulantes e a esplenomegalia é de pequeno grau.

Parece-nos desnecessário discutir em suas minúcias a sintomatologia e o diagnóstico diferencial, bem como os métodos diagnósticos da leishmaniose visceral, porque o assunto é exaustivamente tratado nos livros de medicina tropical, particularmente no de Napier,³² bem como nos trabalhos de Chagas e colaboradores^{8 e 9} e no citado estudo de Most e Lavietes, além de numerosos outros, cuja indicação fornecemos na lista bibliográfica anexa a êste. Contudo, algumas considerações serão feitas sobre o diagnóstico diferencial com a malária, a moléstia de Chagas e esquistosomiase mansoni, que no nosso caso têm interesse particular.

O primeiro diagnóstico a ser discutido é o da *malária*. Pensamos que o impaludismo podia desde logo ser excluído em vista de os exames repetidos para a pesquisa dos hematozoários terem sido sempre negativos, e porque o paciente já havia sido submetido a intenso tratamento antimalárico, sem nenhum resultado. Evidentemente, em casos como o presente, em que se trata de indivíduo procedente do interior do País, com febre de longa duração e com hepato-esplenomegalia, a primeira hipótese a ser considerada é mesmo o impaludismo, tanto mais que, segundo consta da observação, na mesma época outras pessoas de sua família adoeceram e foram tratadas como acometidas de malária, tendo, entretanto, estas se restabelecido.

É possível, e mesmo provável, que o paciente também tenha contraído malária, mas parece fora de dúvida que esta parasitose não era mais responsável pelo quadro clínico apresentado pelo nosso doente. É um erro comumente observado nas áreas onde ocorrem as duas moléstias — paludismo e leishmaniose visceral — confundir-se, mormente na fase inicial da infecção, o kala-azar com a malária. É preciso se estar prevenido contra esta possibilidade para se evitar o erro diagnóstico.

Pela sua curva febril, que pode assumir o tipo intermitente, pelos sintomas iniciais que acompanham a febre, pelo aumento do volume do baço, de fato o kala-azar pode, a princípio, simular a malária, revestindo uma feição clínica inicial rotulada mesmo pelos tratadistas como “malariforme”. Demais, as duas infecções podem coexistir, criando maiores dificuldades ao problema do diagnóstico diferencial, que só os exames adequados de laboratório podem solucionar.

Entretanto, a persistência da febre, o progressivo aumento do baço, a resistência destes sintomas à medicação anti-paludica, o aparecimento de outras manifestações sintomáticas (fraqueza progressiva, epistaxis, etc.) são argumentos que devem levar o clínico a afastar o diagnóstico de malária, tanto mais se a pesquisa dos parasitas do impaludismo durante o período febril da moléstia resultar infrutífera. Foi exatamente o que se verificou no caso em apreço, pois não obstante a negatividade dos exames para os hematozoários e a falta de resposta ao longo tratamento anti-malárico, o doente permaneceu febril durante cerca de dois anos sem que outro diagnóstico fosse suspeitado. Portanto, se no início da observação o diagnóstico de malária devia ser seriamente considerado, o mesmo não devia acontecer na fase avançada em que se achava o caso, quando o observamos pela primeira vez. Aliás, nem o exame do sangue periférico, nem o do material obtido pela punção esplênica e esternal, revelou nesse caso a presença de plasmódios, excluindo definitivamente a possibilidade de uma infecção palustre ativa.

Em nosso território consideramos como de grande auxílio diagnóstico o critério epidemiológico, visto como um exato conhecimento da distribuição e prevalência das moléstias infecciosas e parasitárias permitirá incluir no exame das possibilidades diagnósticas infecções que teriam de outra forma passado despercebidas, com evidente prejuízo para o estabelecimento de um diagnóstico acertado e consequente orientação terapêutica. Foi por assim pensar que incluímos na diagnose diferencial deste caso a possibilidade de se tratar de tripanosomíase americana (doença de Chagas), de esquistosomíase mansoni e de leishmaniose visceral.

Como vimos pela anamnese do paciente, era êle natural de Pedra, no Estado de Pernambuco, e procedente do interior do Estado da Bahia, do município de Jacobina, onde adoecera. Ora, em Jacobina as investigações de Pondé, Mangabeira e Jansen,³⁷ em 1942, confirmando as informações fornecidas pelos exames viscerotômicos, descritos por Penna³⁶ (1934) evidenciaram a existência de casos clínicos de leishmaniose visceral. Também foi em Jacobina, com tôda probabilidade, que adquiriu o kala-azar o doente cuja observação foi publicada em 1943 por Versiani.⁴⁵ Assim já tínhamos a noção da ocorrência da leishmaniose visceral em Jacobina quando vimos o nosso doente e isto contribuiu muito para o esclarecimento do diagnóstico.

Mas em Jacobina, Pondé e colaboradores³⁷ haviam também assinalado pelo xenodiagnóstico a ocorrência de casos de moléstia de Chagas, ainda que os dois indivíduos em que a referida prova diagnóstica resultou positiva, não apresentassem manifestações clínicas. Impunha-se assim, também, à consideração a possibilidade de se tratar de um caso de tripanosomíase americana, hipótese que então merecia ser examinada.

Quanto à *esquistosomíase mansoni*, Jacobina é desde muito tempo conhecida como foco endêmico da parasitose de Manson-Pirajá da Silva, que ali ocorre na percentagem de 22,6% e 25% segundo os dados da Fundação Rockefeller, fornecidos respectivamente por Davis e Barros Barretto.²⁵

Dada a extensa disseminação da esquistosomíase mansoni e o elevado índice de infecção desta parasitose no nosso País, consideramos como suspeito todo caso procedente de foco conhecido com sintomas clínicos sugestivos de etiologia esquistosomótica, até prova em contrário fornecida por meios adequados de diagnóstico.

Merecia então ser discutida a questão do diagnóstico diferencial com a esquistosomíase mansoni, já por ser o paciente natural do Estado de Pernambuco, onde a parasitose é bem difundida, já por ter residido alguns anos em Jacobina, onde êle também, como vimos, poderia ter encontrado oportunidade para se infectar com o *Schistosoma mansoni*, já por ser portador de um quadro de hepatoesplenomegalia, anemia, leucopenia e febre, manifestações patológicas que fazem parte da forma hepatoesplênica da esquistosomíase mansoni. Entretanto o diagnóstico de esquistosomíase mansoni não pôde ser fundamentado na observação em discussão por alguns fatos que serão mencionados a seguir. O exame parasitológico das fezes resultou negativo para ovos de *S. mansoni*. É bem verdade que êste argumento não tem no caso senão um valor relativo, porque tal pesquisa foi feita apenas uma vez e é reconhecida a necessidade de ser tal exame feito repetidas vêzes, em muitos casos, para a definitiva confirmação da suspeita diagnóstica. Mas outros dados da observação clínica militavam contra o diagnóstico de esquistosomíase mansoni. Assim, a anemia grave exibida pelo nosso paciente não é comum na esquistosomíase mansoni e, na nossa experiência, tão acentuada oligocitemia só se verifica nos casos complicados por profusas hemorragias, ou em casos de associação com outras infecções anemiantes como, por exemplo, com a malária. Ora, na forma hepatoesplênica da esquistosomíase mansoni as hemorragias que se acompanham de anemia intensa são as consequentes a ruturas de varizes esofagianas, manifestando-se por hemorragias esôfago-gastrointestinais. No caso em discussão a anemia acentuada já precedia as manifestações hemorrágicas, e quando estas apareceram dependiam de gengivorragias e he-

morragias bucais, que nunca vimos nos nossos casos não complicados de esquistosomiase e ao contrário são habituais nos casos avançados de leishmaniose visceral. A leucopenia tanto pode aparecer na esquistosomiase de forma hepatoesplênica como no kala-azar, mas se ela pode faltar na esquistosomiase é ao contrário feição característica do quadro hematológico da leishmaniose visceral, e daí seu grande valor diagnóstico. Também no quadro hematológico apresentado pelo nosso doente observamos aneosinofilia que, salvo na vigência de complicações secundárias, é excepcional na esquistosomiase mansoni, desde que nessa helmintíase o que se observa geralmente é eosinofilia, e raramente eosinopenia. Por outro lado, enquanto no quadro hematológico do kala-azar é comum a redução dos granulócitos neutrófilos, o mesmo não se verifica nas formas hepatoesplênicas da esquistosomose mansoni, na qual a neutropenia, conquanto ocorra frequentemente, não chega a ser geralmente marcada. Se por êstes dados clínicos e hematológicos já tínhamos elementos para pôr em dúvida o diagnóstico de esquistosomiase mansoni, maior importância devíamos dar, no diagnóstico diferencial à presença de um processo febril de longa duração. A esquistosomiase mansoni pode ser acompanhada de febre, mas os característicos apresentados pela curva febril no caso em aprêço, a sua intensidade e a sua evolução não são de molde a se comparar com o que se observa na parasitose de Manson-Pirajá da Silva.

Com efeito, a febre, na esquistosomiase, aparece geralmente no período de invasão, na chamada fase inicial ou toxêmica desta doença parasitária. A temperatura pode ser elevada ou consistir apenas de ligeiras reações febris vespertinas de 37 a 38°, de curta duração, contando-se por dias ou semanas, passando muitas vêzes despercebidas, sem comprometer seriamente o estado geral dos pacientes.

Outras vêzes, aos sintomas febris se ajuntam manifestações indicativas de localizações pulmonares da esquistosomiase mansoni (tosse, expectoração, sinais físicos respiratórios, modificações radiológicas etc.) ou então sintomas intestinais (diarréia, disenteria muco-sanguinolenta), que ao lado dos dados da anamnese e procedência do paciente podem orientar o diagnóstico para o da referida helmintíase, posteriormente confirmado pelo exame de fezes, praticado após as primeiras 6-7 semanas, que é quando começa a eliminação dos ovos do parasita, uma vez alcançado o limite do período de incubação da infecção (37-44 dias), isto é, o período de tempo que medeia entre a penetração das cercárias através da pele e a eliminação de ovos nas fezes dos indivíduos infectados.

Ora, o nosso caso, se fosse o de um paciente de esquistosomiase mansoni, não estaria evidentemente na fase inicial ou toxêmica da parasitose, o que facilmente se infere pela duração dos sintomas por êle apresentados e a data do início dos seus padecimentos. Na forma hepato-esplênica da esquistosomiase mansoni, que seria o caso a discutir em face da observação apresentada, também a febre ocorre, mas os seus característicos fogem completamente ao quadro térmico exibido pelo nosso doente. Com efeito, nas formas crônicas da esquistosomiase mansoni a febre, quando presente, assume ou o aspecto de febrícula, de baixa intensidade, ou então a curva térmica se caracteriza por elevações súbitas da temperatura, seguidas de rápido declínio, de maneira a revestir, no seu conjunto, um tipo de febre intermitente ou remitente, de duração variável, podendo ser por vêzes prolongada, mas usualmente tendo a forma de episódios febris irregulares.

Salvo a existência de complicações, não se observa na forma hepatoesplênica da esquistosomiase mansoni uma curva febril prolongada como a evidenciada no caso em estudo.

Portanto, além da negatividade do exame parasitológico das fezes do nosso paciente, militavam contra a possibilidade diagnóstica de esquistosomiase os fatos clínicos referidos. Dessa forma a esquistosomiase mansoni, que podia ser suspeitada clinicamente pela procedência do paciente e pelos fatos já considerados, apenas poderia ser admitida como um diagnóstico de pouca probabilidade.

A evolução do caso e o exame das outras possibilidades diagnósticas vieram demonstrar, efetivamente, não estar em causa, no nosso paciente, a esquistosomose. Já vimos e repetimos que, dada a procedência do paciente, o diagnóstico da moléstia de Chagas, ou tripanosomiase americana, devia ser nesse caso detidamente considerado.

Em nosso País, a questão do diagnóstico diferencial da moléstia de Chagas pode oferecer dificuldades com o de leishmaniose visceral. Tal fato deve ser levado em conta particularmente na forma aguda da tripanosomiase americana, quando a confusão é mais fácil de ocorrer. Realmente, existem algumas semelhanças entre as manifestações clínicas das duas protozooses mencionadas, e só por meio de exames laboratoriais devidamente orientados é que se poderá esclarecer em definitivo o problema diagnóstico. Na forma aguda da moléstia de Chagas, como na leishmaniose visceral, ocorrem como sintomas comuns: a febre (alta, baixa, remitente, intermitente, contínua, irregular, com dupla e tríplice elevação diária), a hepatomegalia, a esplenomegalia, o infartamento ganglionar, o edema generalizado, a taquicardia, havendo, por conseguinte, nas regiões onde ambas as moléstias coexistem, a necessidade de as diferenciar exatamente. O diagnóstico diferencial é particularmente importante quando, no quadro clínico exibido pelos pacientes, só existem os sintomas acima referidos, e são ausentes o complexo oftalmo-ganglionar (o chamado sinal de Romana falta em bom número de casos), o chagoma de inoculação, os chagomas metastáticos e hematogênicos, as esquizotripanides e os sinais meningo-encefálicos, que levantam desde logo a suspeita para o diagnóstico clínico da forma aguda da moléstia de Chagas.

Na suspeita de uma forma aguda de tripanosomiase americana, o diagnóstico de certeza, direto e irrefutável, é feito pelo encontro do *Trypanosoma cruzi* no sangue periférico, seja pelo exame a fresco, seja em preparações coradas, distendidas em esfregaços ou, melhor, em gota espessa. Também a reação de precipitina, consoante os estudos de Muniz,³⁰ possui valor diagnóstico nas formas agudas e sub-agudas da moléstia de Chagas, e seria, dada a sua especificidade, de valor no diagnóstico diferencial com a leishmaniose visceral. Também o quadro leucocitário da moléstia de Chagas, que se caracteriza por leucocitose discreta com linfomonocitose em contraste com a leucopenia da leishmaniose visceral, poderá prestar auxílio diagnóstico nessas emergências.

Seriam a febre, a hepatoesplenomegalia, o infartamento ganglionar apresentados pelo nosso paciente consequentes a uma forma aguda da moléstia de Chagas e estaria o quadro de insuficiência aguda do coração, com o qual o paciente foi internado, ligado ao acometimento miocárdico pelos parasitos? Explicaria assim a miocardite tripanosomótica da fase aguda da moléstia de Chagas os sintomas clínicos apresentados pelo nosso paciente, a saber: a taquicardia, a hipotensão arterial, o discreto aumento da área cardíaca verificada radiologicamente

e indicado clinicamente pelo sôpro sistólico no foco mitral? A ausência de distúrbios do ritmo cardíaco, frequentes na forma crônica da miocardite chagásica, sobretudo o bloqueio do ramo direito, como verificada pelo exame electrocardiográfico do nosso paciente, não seria argumento contrário a êste raciocínio diagnóstico, visto que na miocardite aguda da moléstia de Chagas as pronunciadas alterações do ritmo não são mesmo usuais. Mas a evolução clínica apresentada pelo nosso caso não se ajusta à descrição da forma aguda da moléstia de Chagas, pois o período agudo da tripanosomíase americana, caracterizado pela presença do *Trypanosoma cruzi* no sangue periférico e pela curva febril, dura cerca de 30 dias ou pouco mais, de acôrdo com as descrições clássicas, sendo a duração da moléstia nesta fase em média de 5 a 6 semanas, podendo variar, segundo observações de estudiosos do assunto, de 1 a 4 meses, que não são senão limites extensíveis. (Villela).⁴⁶

Ora, no caso que se discute, a febre, com os característicos registrados na observação, estendeu-se por cerca de 2 anos, quando sobreveio a morte do paciente. Portanto, a se admitir a possibilidade de se tratar de um caso de tripanosomíase americana a doença já havia passado para sua fase de cronicidade, período em que a moléstia de Chagas, via de regra, evolui com apirexia, e a esplenomegalia, se presente, não assume a importância verificada no nosso caso. Mas, pode-se admitir, para discutir, que a moléstia apresentada pelo nosso paciente fosse mesmo a tripanosomíase americana e que se encontrasse numa fase evolutiva de transição, intermediária, de longa duração, com progressão insidiosa e insólitamente acompanhada ainda de pirexia. E neste caso, encontramos elementos para justificar o diagnóstico de moléstia de Chagas ou possuímos dados capazes de excluí-lo? O diagnóstico da moléstia de Chagas nessa fase de evolução deve ser baseado: a) nas informações anamnéticas, que nem sempre constituem índices seguros (procedência do paciente, moradia em habitação frequentada por triatomas, história de picada pelo hematófago transmissor, sintomas sugestivos do complexo oftalmoganglionar etc.) e que podem faltar inteiramente; b) na sintomatologia clínica apresentada, onde se destacam principalmente as manifestações que integram a forma cardíaca da tripanosomíase americana; c) os dados de laboratório que são os recursos indispensáveis para a confirmação diagnóstica.

No caso que se discute apenas a procedência do paciente era, como vimos, suspeita, faltando na anamnese qualquer outro elemento entre os apontados como sugestivos de uma possível infecção anterior de origem tripanosomótica.

Quanto às manifestações circulatórias apresentadas pelo paciente, pensamos possam elas ser explicadas pelo estado de anoxemia miocárdica, conseqüente à intensa anemia existente no último período de sua vida, sem sermos necessariamente obrigados a invocar como sua causa uma miocardite chagásica. Assim a hipotensão arterial, a taquicardia, o discreto aumento da área cardíaca e as manifestações eletrocardiográficas estariam na dependência da anemia severa.

Por outro lado, o edema, de ocorrência comum nos anêmicos, pode ser devido a insuficiência cardíaca, deficiência nutritiva por diminuição das proteínas plasmáticas ou, como sustentam Strauss e Fox,⁴² depender da própria anemia, *per se*, que por um mecanismo ainda desconhecido, leva à tendência a retenção de água pelo organismo.

De que este raciocínio clínico parecia acertado, tivemos a confirmação no laudo da necrópsia, como veremos adiante.

É conhecida, desde os primeiros trabalhos de Chagas, a predileção especial do *Trypanosoma cruzi* para o miocárdio, que aí se localiza sob a forma de leishmanias desde as fases iniciais da infecção, responsabilizando-se pela miocardite aguda. Esta se estereotipa clinicamente pela hipotensão arterial e taquicardia progressiva, que ao lado do pulso fino, filiforme nos casos mais graves, constituem as manifestações semióticas do enfraquecimento cardíaco pela miocardite aguda (Dias, Laranja, Nobrega)¹⁴ e que termina não poucas vezes pelo colapso cardíaco. Ora, desde que na autópsia do caso em estudo não se verificou nenhuma localização cardíaca das formas leishmaniformes do *Trypanosoma cruzi*, nem o exame dos cortes do miocárdio demonstrou a existência de qualquer lesão de miocardite, somos levados a concluir que aqui as manifestações circulatórias assinaladas dependiam de outros fatores, como os acima invocados.

Mas do ponto de vista em que estamos estudando o diagnóstico diferencial das hipóteses cabíveis no caso do nosso paciente, levando em consideração unicamente os dados da observação clínica, vemos que nele o diagnóstico de leishmaniose visceral devia prevalecer sobre o de tripanosomíase americana. E isto pelas seguintes razões: Excluída uma forma aguda da moléstia de Chagas, pela longa persistência do período febril e pela inexistência de *Trypanosoma cruzi* no sangue periférico, como se verificou pelo exame de repetidas lâminas colhidas por ocasião dos diversos exames hematológicos, e ainda pela evolução que assumiu o quadro clínico, teríamos que admitir, a se persistir na idéia de uma infecção tripanosomótica, que se tratava de uma forma crônica da moléstia de Chagas. Devemos ter em mente, entretanto, que a grande maioria dos casos crônicos da moléstia de Chagas é representada pela chamada forma cardíaca, conseqüente à miocardite. E nestes casos o quadro clínico é bem diverso daquele apresentado pelo nosso paciente. O diagnóstico dessas formas crônicas, além dos componentes do quadro clínico que testemunham o ataque ao miocárdio pelo parasito, exige a demonstração do agente etiológico no organismo, ou seja o *Trypanosoma cruzi*, ou suas formas evolutivas. Desde que nessa fase da moléstia a pesquisa de *Trypanosoma cruzi* no sangue periférico é um método falho de diagnóstico, deve-se recorrer aos demais meios de diagnóstico, que são: a) a reação de fixação do complemento ou reação de Machado Guerreiro; b) a inoculação em animais de laboratório; c) o xenodiagnóstico; d) cultura em meios adequados (N. N. N., Bonacci e outros); e) punção esternal esplênica ou ganglionar.

De todos estes elementos diagnósticos só possuímos, no nosso caso, os resultados da punção esternal e esplênica e, por conseguinte, só com eles devemos raciocinar na elaboração do diagnóstico, como o fizemos ainda em vida do paciente e conforme estamos procurando reconstituir nesta discussão.

Todavia, deve ser lembrado que a reação de fixação do complemento, que é de fato elemento de grande importância no diagnóstico das formas crônicas da moléstia de Chagas, seria, no caso que se discute, em que se pretende estabelecer o diagnóstico diferencial com a leishmaniose visceral, de menor valia dado que nas duas moléstias pode-se chegar a um idêntico resultado positivo. Dias, Laranja e Nobrega¹⁴ discutindo o assunto escrevem: "É uma prova diagnóstica de grande valor, pelo menos para o diagnóstico de probabilidade, já que

é sabido que indivíduos portadores de leishmaniose podem também apresentar reações positivas com antígenos de *S. cruzi* (reação de grupo).”

Assim sendo, não se poderia prescindir de outros elementos diagnósticos, máxime dos dados clínicos, e estes, desde o início nos orientaram para o diagnóstico de leishmaniose visceral. Por êste motivo não providenciamos pelo xenodiagnóstico, o que em parte foi devido ao estado grave em que se encontrava o paciente e aos múltiplos exames a que já o havíamos submetido nos poucos dias em que esteve sob nossa observação.

Com o material obtido da autópsia (medula óssea) tentamos a cultura, mas, por motivos alheios à nossa vontade — a falta de meios adequados no momento — não nos foi possível obtê-la. Assim, só dispômos do encontro das leishmanias achadas ainda em vida do paciente, no material obtido por punção esternal, desde que a punção esplênica resultou negativa a êste respeito, para justificar o diagnóstico de leishmaniose visceral firmado clinicamente. Alguns autores, como Munter e Packchianian³¹ e Packchianian³⁴, insistem na necessidade da cultura como meio indispensável e obrigatório para o estabelecimento do diagnóstico diferencial entre a leishmaniose visceral e a tripanosomíase americana. A se admitir esta exigência no caso em aprêço, ficaríamos em face do seguinte problema diagnóstico: moléstia de Chagas ou leishmaniose visceral? Parece-nos fora de dúvida que no caso em estudo o encontro das leishmanias no material obtido por punção esternal nos permite afirmar o diagnóstico de leishmaniose visceral, não só porque, como veremos, a moléstia apresentada pelo nosso paciente se enquadrava clinicamente neste diagnóstico como também anatomopatologicamente.

Demais, é conceito admitido pelos médicos brasileiros que têm grande experiência no diagnóstico da moléstia de Chagas, que excluídas possíveis mas raríssimas exceções, o exame de preparados feitos com material obtido por punção esternal, de baço ou de fígado, é útil para o diagnóstico diferencial entre leishmaniose visceral e tripanosomose, sendo positivo na primeira e negativo na segunda. Tanto isto é verdade que a punção esternal ou a esplênica constituem o método de eleição para fins diagnósticos do kala-azar, enquanto que nunca ou só excepcionalmente são empregadas no diagnóstico da moléstia de Chagas. Brumpt⁴ no seu trabalho “La ponction médulaire dans les maladies parasitaires” afirma mesmo que não conhece nenhum estudo sobre a punção esternal na moléstia de Chagas como meio diagnóstico.

O nosso caso pode, sem dúvida alguma, ser catalogado como de leishmaniose visceral, documentado como ficou pelo encontro da *Leishmania donovani* na medula esternal “in vivo”, pela verificação do mesmo protozoário, no exame post mortem, na medula óssea do esterno e do femur, no fígado, baço e nos gânglios, e pelas lesões descritas no protocolo da necrópsia. O quadro clínico apresentado pelo nosso paciente, conquanto tenha se revestido de algumas particularidades hematológicas (vide adiante) e evolutivas, se adapta perfeitamente à descrição feita pelos tratadistas para a leishmaniose visceral. O fato de não se ter obtido a cultura da *Leishmania donovani* (o que foi tentado mas infelizmente não conseguido, por motivos alheios à nossa vontade) não lhe tira, a nosso ver, nenhum valor. Realmente o nosso paciente foi vítima de uma infecção pela *Leishmania donovani* que só foi reconhecida no seu período terminal, dois anos após o seu início, chegando dessa forma a moléstia à sua duração máxima, quando abandonada à sua própria evolução, como asseveram os tratadistas (Napier)³².

Em resumo, a sintomatologia apresentada pelo nosso paciente foi caracterizada por: febre prolongada, emagrecimento progressivo, astenia acentuada, moderado infartamento ganglionar, esplenomegalia e hepatomegalia marcadas, anemia grave com leucopenia e pancitopenia, hipotensão arterial, sopros anêmicos, taquicardia (que é frequente desde o início no kala-azar), edema dos membros inferiores, ascite discreta, epistaxis, gengivorragias, ulcerações bucais, hemorragias incontroláveis da cavidade oral, petéquias e manchas purpúricas. Todos êstes sintomas e sinais fazem parte do quadro clínico da leishmaniose visceral chegada ao seu período final de caquexia. Merece referido, entretanto, que não encontramos no nosso paciente a melanodermia tida como manifestação frequente do kala-azar, máxime nas fases adiantadas da moléstia. Como se tratava de um paciente de côr morena, deve-se lembrar que a verificação da hiperpigmentação cutânea pode ser mesmo difícil. Portanto, como o cortejo sintomático exibido pelo nosso paciente e com o encontro das características leishmanias nas células retículo-histocitárias da medula óssea, do fígado, do baço e gânglios, mesmo sem a presença da cultura do protozoário e o estudo das suas formas evolutivas, podemos firmar neste caso o diagnóstico de leishmaniose visceral e afastar definitivamente a hipótese diagnóstica de moléstia de Chagas.

Pela procedência do paciente e pelo quadro clínico que êle apresentava, tivemos a impressão diagnóstica de leishmaniose visceral no mesmo dia em que o examinamos. Essa nossa impressão teve mais tarde a sua confirmação pelos resultados dos exames de laboratório. Infelizmente, porém, a identificação da *Leishmania donovani* no material obtido por punção esternal só chegou ao nosso conhecimento quando o paciente se achava moribundo. Êle foi medicado intensivamente logo após a sua admissão no Hospital. O quadro de insuficiência cardíaca decorrente da hipoxemia miocárdica chegou mesmo a regredir com a medicação instituída. Não obstante nossas tentativas para melhorar as suas condições gerais por meio de transfusões repetidas de sangue, medicação antianêmica e vitamínica adequadas, não conseguimos impedir que a morte se verificasse em consequência de profusas hemorragias gengivais e da cavidade oral. A penicilioterapia foi tentada, tendo em vista o quadro infeccioso acompanhado de intensa leucopenia granulocitopênica, mas o seu resultado foi inoperante. Aliás já Horgan e Satti¹⁸ haviam mostrado o fracasso da penicilioterapia no tratamento do kala-azar.

Embora o diagnóstico de leishmaniose visceral tivesse sido suscitado clinicamente desde o início, não nos sentimos autorizados, antes da confirmação diagnóstica pelo laboratório, a indicar nesse caso o tratamento antimonial específico, temendo que êle pudesse agravar as já precárias condições do doente. Snapper⁴¹, por exemplo, recomenda que excessivos cuidados sejam observados, a fim de se evitar o perigo inerente ao tratamento do kala-azar, com sua constante leucopenia, por meio de uma droga como o antimônio que por si mesmo também causa depressão dos leucócitos. Estamos convencidos que nesse caso o diagnóstico, se bem que feito em vida, foi estabelecido muito tardiamente, quando o estado do paciente já era desesperador e por conseguinte em fase em que nenhuma terapêutica poderia ser bem sucedida. É um ponto em que todos os autores consultados estão de acôrdo, que o sucesso terapêutico depende da precocidade do diagnóstico, e que os casos chegados à fase de caquexia, que o da nossa observação pode ser tomado como exemplo, a morte se verifica quase sempre,

qualquer que seja a terapêutica empregada. Tem portanto êste nosso trabalho como um dos fins principais chamar a atenção para o diagnóstico do kala-azar em fase em que se possa beneficiar os pacientes por uma medicação eficaz e altamente específica, como sejam os compostos antimoniais ou as diamidina aromáticas, recentemente introduzidas na terapêutica da referida protozoose.

Como acertadamente fazem notar Most e Lavietes²⁹, a propósito dos seus casos, o atraso no diagnóstico não é devido à dificuldade em se demonstrar a presença das leishmanias, mas à falta de se considerar a possibilidade do kala-azar, porque uma vez suspeito o diagnóstico êle é usualmente provado em pouco tempo.

A longa discussão clínica que fizemos a propósito deste nosso caso não teve outro intuito senão frizar a importância do diagnóstico da leishmaniose visceral, salientando que quando tal diagnóstico é estabelecido só tardiamente, poucas são as probabilidades do êxito terapêutico.

Resta-nos, para terminar estas considerações de ordem clínica e diagnóstica, referir que a bacteremia ocorrida nos últimos dias de vida do paciente e demonstrada pelo resultado positivo da hemocultura para *Escherichia coli* é um evento comum na vigência de estados granulocitopênicos, como verificaram Stewart, Tocantins e Jones, de um lado, Plum de outro, citados por Dameshek.¹² No nosso caso a bacteremia por *E.coli* foi um fenômeno terminal, secundário à granulocitopenia, conseqüente, por sua vez, à leishmaniose visceral (vide adiante) e teve provávelmente como porta de entrada a ulceração intestinal verificada pela necrópsia, ulceração essa dependente também da agranulocitose.

CONSIDERAÇÕES HEMATOLÓGICAS

Os caracteres essenciais do paciente eram, como vimos, os de grave pancitopenia. Os mielogramas indicavam, o primeiro, extraordinária hipoplasia da série vermelha eritroblástica, enquanto havia aplasia total no segundo. Na série granulocítica igualmente assistimos à aplasia progressiva. Enquanto na primeira punção esternal ainda se contavam 60.6% de elementos granulocitários dentre o total, na segunda não representavam senão 6.5%. No primeiro mielograma assistimos a uma certa dificuldade de maturação, com aumento relativo de metamielócitos. Esta anaplasia é seguida, no período terminal, de verdadeira aplasia. Os megacariócitos igualmente desaparecem. As mitoses, escassas na primeira punção, já não se demonstram mais na segunda. Desenvolve-se verdadeira atrofia do parenquima mieloide, atrofia global, extensiva à grânulo, eritro e plaquetopoiése. As leishmanias, após 2 anos de doença, eliminaram o parenquima hematopoiético exatamente porque retiraram de sua função hemocitopoiética as células mães.

A citologia da polpa esplênica revela ser constituída esta polpa predominantemente por células do S.R.E. — células reticulares macrófagas em fagocitose ativa, histiócitos. Algumas das células reticulares estavam parasitadas por leishmanias. Esta hiperplasia retículo-histiocitária dá conta do aumento do volume e peso do órgão, de cerca de 5 vezes o normal.

A polpa ganglionar revela igualmente esta hiperplasia do S.R.E.

Há, então, um acometimento generalizado e sistemático de todo o S.R.E. hemocitopoiético. As células retículo-histiocitárias se hiperplasiam, não mais se

diferenciando para as células mães das linhagens eritroblástica, granuloblastica e plaquetoblastica. Resulta a pancitopenia, por falta da normal citoevolução das células reticulares que, parasitadas e em luta com a leishmania, perdem sua função hemocitopoiética.

Esta interpretação, apoiada nos fatos, dá conta dos achados obtidos. Importa, entretanto, considerar que estamos diante do período terminal da parasitose, que já durava 2 anos, em estágio tão avançado e grave que até insuficiência cardíaca se desenvolvera no paciente, e que precedera de apenas dias a morte.

Os estudos de Lee e Chung²¹, que mais se preocuparam com a hematologia do kala-azar chinês, referem a hiperplasia do S.R.E., mas haveria igualmente na generalidade dos casos uma hiperplasia eritroblástica, enquanto os sectores granulocítico e plaquetíneo apenas demonstrariam dificuldade de maturação e de plaquetogenese. Atribuem a pancitopenia encontrada no kala-azar a uma verdadeira inibição esplênica (hiperesplenismo) respondendo ao tratamento anti-leishmaniótico por retirar este a inibição do desenvolvimento celular das séries granulocitária, eritrocitária e plaquetínea. O trabalho de Cartwright, Chung e An Chang⁶, que reanalisa e completa as observações iniciais de Lee e Chung²¹, se baseia em 143 casos de kala-azar chinês. Há sempre pancitopenia, variável em grau, é certo, mas cada vez mais grave à medida que a moléstia se prolonga e que o baço aumenta de tamanho.

Em 27 casos os AA. referidos estudaram a medula óssea para chegar à conclusão de que a medula é hiperplástica com acentuado aumento das células reticulo-histiocitárias. Há, especialmente, hiperplasia eritroblástica. No sector granulocítico, mieloblastos, promielócitos, mielócitos e metamielócitos estariam em percentagens próximas do normal, e haveria acentuada diminuição da percentagem de segmentados neutrófilos e eosinófilos. As células granulocíticas amadurecem mal (anaplasia): daí a granulocitopenia. Os megacariócitos estariam presentes em número normal ou pouco diminuído; apresentariam, entretanto, defeito na formação de plaquetas, mantendo-se o seu citoplasma desprovido de plaquetas. Atribuem esta inibição granulocitária e plaquetínea à hiperfunção esplênica. O sector eritroblástico igualmente acusaria uma predominância das células mães imaturas (eritroblastos basófilos), mas haveria hiperplasia eritroblástica, com diminuição da relação mielóide: eritróide. O baço em hiperplasia e hiperfunção igualmente explicaria esta anaplasia e conseqüente anemia.

Huang¹⁹ que estuda 42 casos de agranulocitose aguda no kala-azar chinês e que afirma ser esta complicação bastante freqüente neste tipo de kala-azar (7.6% de 554 casos provados de kala-azar e estudados pelo A. no hospital da Faculdade de Medicina de Peiping) não dá informações sobre a citologia da medula óssea. Distingue a agranulocitose dependente da própria parasitose e a dependente do tratamento antimonial, mais grave. Snapper,⁴¹ na China, publicou casos de agranulocitose durante o tratamento antimonial, ponderando ser às vezes difícil decidir se esta condição depende do kala-azar ou do medicamento empregado na cura da parasitose. Ele frisa o fato de que a continuação do tratamento antimonial anteriormente suspenso, depois de vencido o episódio de agranulocitose, pode ser acompanhado da cura do kala-azar sem novo aparecimento da agranulocitose. Dos 8 casos estudados por Zia e Forkner⁴⁸ (1934) de agranulocitose aguda só 2 não haviam ainda recebido a medicação antimonial quando a agranulocitose se desenvolveu. No kala-azar da Índia a agranulocitose parece

ser rara, o 1.º caso sendo descrito somente em 1943 por Das Gupta e Sen Gupta.¹¹ Em 1941, porém, Davies e Wingfield¹² publicaram a observação de um caso de agranulocitose no decurso do kala-azar num marinheiro indú sujeito a tratamento pelo Neostibosan, atribuindo a remissão do processo ao emprêgo de injeções de adrenalina. Os autores não estudaram a medula óssea do caso por êles observado, limitando-se a consideração de ordem terapêutica, justificando o emprêgo da adrenalina na leucocitose provocada pela droga em outros estados mórbidos. Em 1947 Sen Gupta e Chakravarty³⁹ relatam mais 3 casos indús. Num desses foi feito o estudo da citologia da medula óssea e aí se nota uma hiperplasia eritroblástica (84.0% do total, com 76-75% de "normoblastos C", presumivelmente normoblastos ortocromáticos). Aumento de linfócitos e plasmócitos, com acentuada redução dos elementos granulocitários. Havia verdadeira hipoplasia, senão aplasia, mas limitada ao sector granulocítico. Não se fez referência específica aos megacariócitos e plaquetas. Não se trata tanto de uma anaplasia atribuível a hiperesplenismo como nos casos de Cartwright e colaboradores, como de hipoplasia grave, verdadeira aplasia granulocitária. No nosso paciente, igualmente há aplasia verdadeira, mas global, alcançando todos os sectores do parenquima hematopoiético medular. Não se pode falar em dificuldade de maturação por hiperesplenismo, apesar de no 1.º mielograma a cifra de metamielócitos neutrófilos exceder de muito a de bastonetes e segmentados. Ocorreu verdadeira aplasia, com hiperplasia de células retículo-histiocitárias é certo, mas estas células já sem capacidade hemócito formadora.

Zia e Forkner,⁴⁷ os primeiros a observar a agranulocitose aguda no Kala-azar chinês, no mesmo hospital de Peiping em que trabalhou em seguida Huang,¹⁹ relataram em 4 de 26 casos consecutivos a ocorrência de agranulocitose. A medula óssea do 4.º caso é referida como "pobre em granulócitos". Interpretam a agranulocitose e a anemia como mieloftísicas, a agranulocitogênese surgindo de súbito, por mecanismo desconhecido. A grande hiperplasia retículo-histiocitária como que mecanicamente eliminaria o parenquima hematopoiético, daí a "mieloftisis". E' contra esta interpretação que se declaram Cartwright e colaboradores⁶, os quais mostram semelhança entre os seus achados hematólogicos do Kala-azar com os da moléstia de Gaucher, do síndrome de Felty e dos chamados estados de "hiperesplenismo". E' possível que esta situação fisiopatológica seja a mais frequente, mas ocorre também o bloqueio medular, com aplasia global às vêzes, como vimos no nosso caso. Os casos que demonstram "hiperesplenismo" muito aproveitariam da esplenectomia, como já descreveram autores diversos na Itália, África, Índia e Portugal.

A anemia do kala-azar não parece seguir padrões eritrocitométricos definidos. Assim Napier e Sharma³³ (1933), na Índia, estudando 47 casos definem-na como normocítica, segundo halometria, e hipocrômica. Não cede, na observação dos AA. referidos, aos agentes hematínicos comuns, nem reage ao tratamento de fátôres complicantes, como a malária. A anemia sempre seria sensível ao antimônio pentavalente. Os AA. citados não estudam diretamente a medula óssea. Opõem-se, entretanto, à opinião de Melleney²⁶ para quem, segundo êles, a anemia seria resultado da medula óssea hipoplástica. Acreditam que a hipoplasia não explica o fato de não serem progressivas a anemia e a leucopenia (são progressivas, na nossa opinião, segundo a literatura e a experiência dêste caso), e o fato de existirem desde o início, quando ainda não há alterações definidas da

medula óssea. Neste momento poderíamos invocar o mecanismo da inibição de maturação, com anaplasia das células hematopoiéticas, por "hiperesplenismo". Os AA. citados, Napier e Sharma, consideram a anemia como "hemolítica" baseados: na moderada reticulocitose encontrada, na presença de urobilinúria acentuada com teste de tolerância à levulose normal, reação de van den Bergh indireta, ausência de lesão histológica das células hepáticas. A infecção leishmaniótica exaltaria o S.R.E. que passaria a fagocitar e a lisar em excesso os eritrócitos. Não fazem referência ao mielograma nem à presença de pigmento hemossiderótico nos sectores diversos do S.R.E.

Brumpt, no kala-azar mediterrâneo, norte-africano, observa o mielograma em 38 pacientes, e apresenta "cifras médias" indicativas de uma redução da granulocitogênese, com apreciável aumento de linfócitos e hemohistioblastos. O aumento de linfócitos mostraria a parcial substituição do parenquima grânulo-eritrocitário, isto é, hipoplasia.

Kuroya, Young, Tang e Hong²⁰, na China (província de Kiangsu), estudam com todo cuidado o quadro hematológico de 151 pacientes, 142 dos quais com diagnóstico comprovado pelo achado de leishmanias. A anemia era de grau moderado a grave, sempre presente, com índice de côr normal, e, com o aparecimento na circulação de eritrócitos imaturos (reticulócitos, policromasia e mesmo normoblastos). A existência de normoblastos falaria contrariamente à ação de um mecanismo de "hiperesplenismo". Há acentuada leucopenia nos seus casos, por granulocitopenia com linfocitose relativa. E ainda acentuada plaquetopenia. Afirmam que o quadro simula o da "hipoleukia" ou "aleukia" de Frank. Estas alterações implicam, na opinião dos A.A., a existência de lesão da medula óssea, lesão que seria verdadeira hipoplasia. Não aceitam a opinião de Napier, de ser a anemia hemolítica, citando Hu e Mo que não encontram pigmento hemossiderótico no baço e medula óssea. Os próprios A.A. examinando 300 esfregaços de polpa esplênica e hepática obtida por punção, também não encontram senão raros eritrófagos e pigmentófagos. Consideram a anemia, leucopenia e plaquetopenia como "mieloftsicas" por compressão mecânica do tecido reticulo-histiocitário em franca hiperplasia. E como argumento de que o tecido reticulo-histiocitário exaltado na sua proliferação é que condicionaria todo o distúrbio da hematopoiese, está o fato de que anemia, leucopenia e plaquetopenia, cedem integralmente ao tratamento isolado pelo Neostibosan, sem ação alguma sobre o baço.

Rachmilewitz, Braun e de Vries²⁸ estudaram recentemente, do ponto de vista hematológico, um caso de kala-azar. O seu paciente apresentava uma anemia de tipo hemolítico, macrocítica e hiperocrômica. Havia reticulocitose no sangue periférico e a medula óssea era hiperplástica, com predominância das células imaturas. Verificaram além disso a existência de bilirubinemia indireta e aumento da excreção do urobilinogênio urinário e fecal, outros tantos argumentos que permitiram considerar a hiperplasia medular como reação à aumentada destruição das células sanguíneas. Chamam os mesmos autores a atenção para o baço, grandemente aumentado, como a sede mais importante da destruição dos glóbulos vermelhos, e para o fato de que a eliminação da hiperatividade esplênica foi verificado se realizar gradual e decisivamente sob ação do agente quimioterapêutico agindo sobre o parasito responsável pela esplenomegalia. Realmente, a redução do volume do baço operou-se paralelamente ao desaparecimento dos sinais de sua hiperatividade.

A baixa dos glóbulos vermelhos como dos leucócitos, no sangue periférico, antes do tratamento, a hiperplasia de ambos elementos na medula óssea e o efeito terapêutico promovendo o aumento simultâneo dos mesmos, sugeriram aos autores a possibilidade de ser a leucopenia também devida a uma destruição maior que a sua produção. Enquanto a destruição dos glóbulos vermelhos pôde ser objetivada pela determinação da excreção do urobilinogênio, a mesma prova não pôde ser apresentada com relação à destruição dos glóbulos brancos, porque, estando o paciente submetido a uma dieta especial, não foram encontrados aumentados os valores da excreção urinária de ácido úrico; por outro lado, a taxa de ácido úrico sanguíneo verificada dentro dos limites da normalidade, não permitia excluir uma leucocitólise exagerada.

Os mencionados autores responsabilizam pela destruição das células sanguíneas a fagocitose que se realizaria predominantemente no baço, à custa das células retículo endoteliais, julgando menos provável a intervenção esplênica mediante um fator hormonal agindo sobre a atividade medular. Em suma, Rachmilewitz e seus colaboradores, baseados em suas observações, consideram a anemia do kala-azar como consequência da destruição excessiva das células sanguíneas, causada provavelmente pela fagocitose.

O caso estudado por estes autores demonstra, então, que o hiperesplenismo tanto pode ocorrer *sem hemólise* (conforme se viu na grande maioria dos casos da literatura citada), como também, ainda que mais raramente, *com hemólise*. Este fato apenas indica atividades patológicas diferentes do baço, às vezes, na maioria delas, no kala-azar, atuando à distância como agente inibidor, e outras vezes atuando diretamente como agente éritro e citolítico.

Por sua vez, em recente monografia intitulada "Síndrome anêmico do kala-azar", Trincão,⁴⁴ depois de uma completa revisão do quadro hemático, do mielograma e do esplenograma da leishmaniose visceral, e de fornecer os dados de suas observações pessoais, analisou a questão da anemia do kala-azar, assim concluindo: "Na impossibilidade de explicar a anemia do kala-azar por deficiência dos fatores hematopoiéticos conhecidos, por hipo ou aplasia da medula óssea (que nunca se verificou na fase inicial da doença, em que, contudo, já a anemia e a leucopenia dominam o quadro periférico na maioria dos casos) ou exclusivamente por exagêro da hemocaterese, somos levados a pensar na inibição medular, como outra interpretação plausível, para os fatos verificados." Cita Trincão, em abono deste ponto de vista, as idéias de Salazar de Souza (1910-1931), sobre os efeitos da esplenectomia nos pacientes de kala-azar e resume os resultados favoráveis verificados em 38 casos esplenectomizados e estudados por C. Salazar de Souza (filho) em 1941, e de 14 outros coligidos da literatura estrangeira e que põem em evidência a ação mielodepressora do baço, concluindo que: "Dentro dos conceitos expostos, os quadros de agranulocitose e de anemia aplástica descritos como complicações do kala-azar traduzirão apenas a progressão, cada vez maior, do estímulo mielopressor originado no baço. São eloquentes os gráficos de Cartwright, Chung e Chang, que relacionam o quadro hemático com as dimensões do baço. Facilmente se compreende que aliada a êsse estímulo, a proliferação contínua das células do retículo-endotélio, excitado pelos parasitos, possa conduzir a tais situações."

Como vemos, se de um lado o mecanismo do "hiper-esplenismo" parece existir, como relatam entre outros Cartwright e col., de outro lado as observações

retro citadas de Kuroya e col., demonstram também existir a "mieloftisis" por hiperplasia retículo-histiocitária, "mieloftisis" que pode levar à verdadeira "mielose aplástica" como se verificou no caso aqui relatado. Também Chatterjee¹⁷ que estudou a medula óssea femural nas várias fases evolutivas do kala-azar conclui que o quadro sanguíneo nesta moléstia está relacionado com as alterações da medula óssea e que a grande diminuição dos elementos celulares nesta e especialmente dos da série mielocítica pode ser responsável na fase avançada da moléstia pela leucopenia e neutropenia. Haverá presumivelmente fases e mecanismos patogênicos interferentes nos aspectos variados da evolução da parasitose, dependendo tal fato possivelmente das variações biológicas do binômio hospedeiro-parasito.

Na literatura sul-americana e principalmente na brasileira que pudemos consultar não conseguimos encontrar nenhuma observação da leishmaniose visceral com a feição hematológica revestida pelo caso que ora publicamos. Aliás, não se encontra na quase totalidade dessas publicações referências ao estudo citológico da medula óssea. Só E. Chagas e colaboradores, em sua monografia, fazem a seguinte observação: "o exame macroscópico da medula dos ossos evidencia sinais de hiperplasia funcional. As células gordurosas são pouco numerosas ou ausentes e pode-se notar intensa atividade hematopoiética. Os normoblastos são, entretanto, extremamente raros, predominando os megablastos, em sua maioria com sinais de degeneração do núcleo, carriorexis e picnose. Os mielócitos são presentes, mas em número diminuído, dando a impressão de hiperplasia do órgão para a formação de granulócitos. Ocorrem, às vezes, pequenas hemorragias e os parasitos, menos abundantes do que no baço, são encontrados com facilidade".

CONSIDERAÇÕES ANATOMO-PATOLÓGICAS

Relatório da necrópsia: SS-22.961/46 H.C.-1415.

Óbito, 10-5-1946 (4,30). Necrópsia: 10-5-1946 (15 hs. — 11 horas após a morte).

Doença: Leishmaniose visceral.

Diagnósticos: Hemorragia do miocárdio.

Congestão e edema dos pulmões.

Sínfise pleural à direita. Petéquias sub-pleurais e sub-pericárdicas.

Anemia do laringe, faringe, traquéia e brônquios e erosões das amígdalas (superficiais).

Erosões da mucosa bucal (superficiais).

Anemia do esôfago.

Sufusões hemorrágicas do estômago e intestino grosso.

Colite pseudo-membranosa.

Aderências do baço.

Hiperplasia retículo endotelial do fígado.

Hepatomegalia.

Heperplasia retículo endotelial do baço.

Esplenomegalia crônica.

Anemia dos rins.

Hiperplasia reticulo endotelial dos gânglios linfáticos: dos hilos pulmonares, peripancreáticos, mesentéricos, pré-aórticos, axilares e inguinais.

Hiperplasia reticulo endotelial da medula, com atrofia do parênquima hemocitopoiético.

Anemia cerebral.

Anemia da pele e das mucosas.

RELATÓRIO DA NECRÓPSIA

Generalidades: Cadáver de um adolescente, do sexo masculino, de cor branca, pesando 28 quilos e medindo 1,45 cm de comprimento. Panículo adiposo bastante reduzido. Pele e mucosas muito pálidas.

Diagnóstico: Anemia generalizada.

Cabeça: A mucosa da boca apresenta ao nível da porção média da bochecha e da face superior da língua, pequenas erosões superficiais. Ao nível do bordo externo da língua encontram-se duas outras áreas pequenas onde a mucosa mostra-se bastante congesta. Ao nível das gengivas encontram-se alguns coágulos sanguíneos.

Encéfalo pesa 1.300 g. Calota craniana e meninges, nada apresentam digno de nota. Os cortes de encéfalo mostram anemia acentuada.

Diagnóstico: Ulcerações superficiais da mucosa bucal. Anemia cerebral.

Órgãos do pescoço: As amígdalas apresentam pequenas ulcerações superficiais.

Os demais órgãos apresentam apenas anemia acentuada das mucosas.

Diagnóstico: Ulcerações superficiais das amígdalas. Anemia dos órgãos do pescoço.

Cavidade torácica: A pleura apresenta aderências fibrosas extensas facilmente desfeitas. Ambas as pleuras apresentam, sob o folheto visceral, numerosas sufusões hemorrágicas. O mesmo se nota sob o folheto visceral do pericárdio.

Diagnóstico: Sinfise pleural à direita. Petéquias sub-pleurais e sub-pericárdicas.

Pulmões: P.D. 400 g. P.E. 300 g. Ambos apresentam consistência ligeiramente aumentada nas bases e em algumas pequenas áreas, bem circundadas, situadas nos ápices. A superfície de corte, mostra estas áreas de cor vermelha escura, obtendo-se à expressão líquido sanguinolento. O restante do parênquima apresenta-se de aspecto normal.

Diagnóstico: Congestão de ambas as bases.

Coração: Pesa 200 g. Válvulas e cavidades de aspecto normal. O miocárdio apresenta-se de consistência normal. Ao nível do ventrículo esquerdo encontram-se áreas de hemorragia no miocárdio, apanhando os três quartos externos de sua parede, deixando uma pequena porção interna da sua espessura onde o miocárdio apresenta-se de coloração normal.

Diagnóstico: Hemorragia do miocárdio. (Fig. 6).

Aorta: De aspecto normal.

Cavidade abdominal: O fígado ultrapassa 4 dedos do rebordo costal. O baço apresenta aderências fibrosas frouxas, pouco extensas que o prendem à cupula diafragmática.

Diagnóstico: Aderências do baço.

Fígado: Pesa 2.420 g. Consistência e volume bastante aumentados. A superfície do corte mostra o desenho lobular pouco nítido, apresentando-se o parênquima de cor vermelha escura. A cápsula é fina e lisa. Foram procurados exemplares de *Schistosoma mansoni* no sangue venoso, não tendo sido encontrados.

Vesícula: De aspecto normal.

Diagnóstico: Hepatomegalia. (Fig. 4).

Baço: Pesa 750 g. Consistência um pouco aumentada. Volume aumentado, forma conservada. A superfície de corte mostra o tecido de cor vermelha escura, obtendo-se à raspagem uma certa quantidade de polpa vermelha. Ao nível do hilo encontram-se dois baços supranumerários, medindo cada um 2 cm de diâmetro.

Diagnóstico: Esplenomegalia crônica. (Fig. 5).

Estômago e intestinos: Tanto o estômago como o intestino grosso apresentam a mucosa salpicada por numerosas sufusões hemorrágicas, notando-se em algumas, ao nível do intestino grosso, erosões superficiais ao nível destas pequenas hemorragias. Ao nível do cólon ascendente encontra-se uma úlcera de contornos irregulares, superficial, apresentando-se recoberta por uma pseudo membrana. (Fig. 7).

Diagnóstico: Sufusões hemorrágicas do estômago e intestino grosso.
Colite pseudo membranosa.

Pâncreas: De aspecto normal.

Rins: Pesa 200 g cada um. Consistência normal. Volume ligeiramente aumentado. A cápsula destaca-se facilmente. Superfície de corte, mostra a cortical reduzida, a medular alargada, sendo ambas de cor muito pálida.

Diagnóstico: Anemia.

Vias urinárias e genitais: Nada digno de nota.

Gânglios linfáticos: Foram encontrados bastante aumentados os gânglios dos hilos pulmonares, os peri-pancreáticos, os mesentéricos, os pré-aórticos, os axilares e os inguinais de ambos os lados. Todos eles apresentam-se de cor vermelha escura, consistência normal. Superfície de corte, mostra o tecido de cor vermelha escura com o pontilhado dos folículos bastante evidente. (Fig. 8).

Medula da diáfise femural: Apresenta-se de cor vermelha e de consistência firme.

Relatório histo-patológico: (Vide descrição no texto).

Baço: Hiperplasia retículo endotelial.

Gânglio: Hiperplasia retículo endotelial.

Fígado: Hiperplasia retículo endotelial.

Pulmão: Congestão e edema.

Amígdala: Erosões superficiais.

Língua: Erosões superficiais.

Intestino: Colite pseudo-membranosa.

Coração: Hemorragia do miocárdio.

Suprarrenais: Nada digno de nota.

Pâncreas: Nada digno de nota.

Rins: Nada digno de nota.

RELATÓRIO HISTOLÓGICO

Baço: A polpa vermelha apresenta os cordões ricos em células, predominando grandemente os elementos histiocitários, que aparecem com aspectos diversos: alguns são células grandes, espumosas, com o citoplasma totalmente tomado por pequenos vacúolos, ou restando por vezes um fino halo citoplasmático, recalcado para a periferia. Outros apresentam-se com o citoplasma finamente granuloso. Às vezes as células espumosas se apresentam em grupos, formando clareiras, bem nítidas ao pequeno aumento. A coloração pelo escarlate R mostra ausência de gordura nos vacúolos. Frequentemente estas células possuem 2, 3 ou mais núcleos. Às vezes estão em cariólise ou em picnose, principalmente nas células com citoplasma mais vacuolizado, perdendo êste o seu contôrno nítido.

Muitos destes histiócitos mostram hemácias no seu interior; estas estão bem conservadas ou parcialmente em hemólise. Grande número de histiócitos contém no seu interior pigmento hemossiderótico. Encontram-se numerosas hemácias na polpa vermelha, não só nas luzes dos seios venosos, como também enchendo os cordões. Os seios venosos, ligeiramente dilatados, apresentam na luz algumas células endoteliais descamadas, além de hemácias. Apenas numa das lâminas de baço foram encontradas algumas leishmanias, situadas no interior de histiócitos dos cordões. As demais células encontradas nos cordões são linfócitos, plasmócitos e alguns neutrófilos bem evoluídos. Não foram encontrados focos de hematopoiese. A impregnação pela prata mostra grande aumento da rede reticular de ambas as polpas. A coloração para fibras colágenas mostra ligeiro aumento das mesmas em volta das arteríolas centrofoliculares. As trabéculas colágenas da polpa vermelha não estão espessadas. Os corpúsculos linfóides, de volume normal, são aparentemente escassos, devido à maior evidência da polpa vermelha hiperplásica. (Figs. 17, 18, 19 e 20).

Gânglio: A arquitetura peculiar ao glânglio apresenta-se conservada. Chama a atenção a grande dilatação dos seios linfáticos, cuja luz contém numerosas hemácias, lembrando o aspecto de seios venosos do baço. O endotélio destes seios, bastante hiperplásico, frequentemente apresenta-se descamado, encontrando-se estas células soltas na luz, com os mesmos processos degenerativos dos histiócitos já descritos no baço. Os cordões possuem, além de células reticulares e lin-

fócitos, grande número de plasmócitos. Os folículos mostram os seus centros germinativos ligeiramente hiperplásicos. A impregnação pela prata revela aumento acentuado das fibras reticulares, ao nível dos cordões.

Medula óssea: É bastante pobre em elementos da série granulocítica. Apresenta grande número de células reticulares, que aqui conservam sua forma estrelada e o núcleo vesiculoso característico, contrastando com os elementos retículo endoteliais do baço e dos gânglios, que se apresentam com os aspectos regressivos já descritos acima. Na medula estas células reticulares apresentam freqüentemente no seu interior grupos de leishmanias bem conservadas, podendo-se distinguir nitidamente o núcleo e o cinetoplasto. (Figs. 9, 10 e 11).

Fígado: A arquitetura do órgão acha-se conservada. Os capilares sanguíneos intralobulares apresentam-se alargados, vazios de hemácias e com endotélio bastante hiperplásico. Muitos destes elementos endoteliais apresentam-se entumecidos e descamados, ocupando a luz dos capilares. As traves de Remak acham-se ligeiramente atrofiadas. Os espaços portais mostram infiltrados intensos de linfócitos e plasmócitos, sem haver aí aumento do tecido colágeno.

Dentre numerosas lâminas examinadas, uma apresentou raras leishmanias situadas no interior de células de Kupffer. (Figs. 13, 14, 15 e 16).

Pulmão: Congestão e edema bastante acentuados em algumas áreas. Encontram-se numerosas células, grandes monucleares, descamadas, nas luzes dos alvéolos, sendo algumas inteiramente vacuolizadas, como aquelas encontradas no baço e gânglios. Muitas delas contêm pigmento hemossiderótico.

Amígdala: Erosões superficiais do epitélio de revestimento.

Língua: Nas áreas correspondentes às erosões encontradas macroscopicamente, nota-se apenas uma descamação da superfície do epitélio. No córion, discreto infiltrado de linfócitos.

Intestino grosso: Ulceração da mucosa, notando-se na submucosa uma faixa de necrose, edema acentuado e um exsudato de fibrina e pequeno número de linfócitos e plasmócitos.

Coração: Hemorragia nos interstícios das fibras do miocárdio.

O exame dos rins, suprarrenais, pâncreas e pele não revelou alterações histopatológicas.

COMENTÁRIOS

As lesões encontradas no presente caso são idênticas às descritas pelos vários autores que estudaram o kala-azar da Índia, da China e do Mediterrâneo^{2, 3, 22, 26, 32, 41} nos seus aspectos fundamentais, isto é: uma hiperplasia acentuada de todo o sistema retículo endotelial, encontrando-se as leishmanias no interior das células que integram este sistema. Traduzindo as alterações do S.R.E. encontramos as lesões principais nos órgãos em que ele é mais rico. Além da grande anemia, dependente do acometimento da medula óssea, sobressai a hepatoesplenomegalia, bastante acentuada, ao lado de uma adenopatia generalizada, porém moderada.

No baço, além do grande aumento do número e do tamanho das células reticulares, concorrem também para o seu maior volume e consistência, a neofor-

mação intensa das fibras reticulares, ao lado de pequeno acréscimo de fibras colágenas.

As células do retículo em atividade macrofágica mostram uma vacuolização progressiva que pode ser traçada em fases sucessivas, chegando até ao esfacelo, fato este que revela um caráter degenerativo, dependendo provavelmente da ação direta do parasita. Enquanto a maior parte dos autores descreve grande número de parasitos no interior das células endoteliais dos órgãos atacados, nós os encontramos com facilidade apenas nas células reticulares da medula óssea, sendo raríssimos no fígado e ainda mais no baço e gânglio. (Fig. 12).

Evandro Chagas e outros, num relatório dos trabalhos realizados pela comissão encarregada do estudo da leishmaniose visceral no norte do nosso País, tendo a oportunidade de observar a evolução de numerosos casos, puderam descrever as localizações sucessivas do parasita dentro do organismo humano. No período de invasão as leishmanias são encontradas no sangue periférico, livres ou no interior de neutrófilos e raramente dentro de macrófagos. Posteriormente, destruídas por neutrófilos, pois que são encontrados sinais evidentes de degeneração nas leishmanias por êles fagocitadas, continuam elas a proliferar no interior de macrófagos, tanto do sangue como dos tecidos, que oferecem condições biológicas favoráveis para o seu desenvolvimento. A grande capacidade migradora dos macrófagos auxilia a corrente sanguínea na generalização do processo.

Evandro Chagas e seus colaboradores afirmam: "As leishmanias são mais abundantes nos períodos agudos da doença, tornando-se mais raras à medida que a moléstia assume caráter crônico. Nos casos que evoluem para êxito letal em curto prazo é sempre muito grande o número de parasitos, tanto nas infecções naturais como nas experimentais".

No nosso caso, com evolução de 2 anos, já não encontramos tantas leishmanias nas vísceras. Grande parte delas foi destruída. Restam apenas as células do S.R.E. hiperplásicas, e profundamente alteradas, resultado do ataque recíproco que se deu entre os parasitos e os elementos histiocitários.

Dionisi, citado por Bogliolo^{2,3}, cataloga seus casos de leishmaniose visceral em três grupos, entre os quais estão incluídos:

- 1.º) os casos típicos, com abundância de parasitos na maioria dos órgãos;
- 2.º) os que se acompanham de uma anemia grave com esplenomegalia não considerável e com escasso número de parasitos, mesmo quando em vida êles eram abundantes e a autópsia foi praticada logo após a morte; e
- 3.º) casos em que o exame microscópico só revela as leishmanias em alguns órgãos.

O próprio Bogliolo refere que "igualmente variável de caso para caso é o número de órgãos nos quais se encontram os protozoários", acreditando que o fato esteja ligado a causas múltiplas: "Como a diferença da raça do parasito, a sua diferente virulência, devido ao "gênio epidêmico", ao clima, a espécie do hospedeiro (inseto hematófago) no qual parece que o protozoário cumpre uma fase do ciclo de sua vida, as diferenças de raça, de constituição e de reações individuais, a adaptação do organismo aos países nos quais a doença é endêmica, etc."

Shortt⁴⁰ esclarece um ponto que parece muito importante e que permite interpretar casos como o nosso, em que a escassez dos protozoários encontrados no material *post mortem* foi evidente. Assim é que o autor citado afirma que após a morte as leishmanias tendem a desaparecer com a decomposição do cadáver; mas são freqüentemente reconhecidas na medula óssea, após terem desaparecido dos tecidos como o baço e o fígado, os quais talvez sejam acessíveis à contaminação bacteriana num estágio mais precoce que a medula óssea.

Fato citado por Franco¹⁶, e que observamos neste caso, é que os parasitos não se apresentam no interior das células endoteliais de linfáticos nem de vasos sanguíneos, mas dentro de células do retículo da medula, baço e nas células de Kupffer do fígado. No nosso caso, estas células do retículo eram as mais alteradas e mais hiperplásicas se apresentavam, enquanto as endoteliais mostravam apenas entumescimento no baço.

Embora bastante alterados o baço, o fígado e os gânglios, é na medula óssea que a infecção acarreta maiores perturbações. Os elementos reticulares se hiperplásiam demasiadamente, em detrimento da série formadora de hemácias, granulócitos e plaquetas, traduzindo-se o fato no sangue periférico pela anemia e leucopenia progressivas, podendo chegar até à pancitopenia, como no caso ora estudado.

A colite pseudo-membranosa assinalada no quadro anátomo-patológico revela uma extrema pobreza em leucócitos neutrófilos, indicando a importância da agranulocitose na determinação desta lesão. As petéquias e hemorragias encontradas em órgãos diversos e inclusive no coração, traduzem a plaquetopenia. A anemia estava evidente em tôdas as vísceras. No coração, talvez as hemorragias encontradas tenham contribuído, além da perturbação funcional da contratilidade determinada pela anemia, para a insuficiência cardíaca terminal.

RESUMO

Os A.A. apresentam a observação de um caso de leishmaniose visceral em doente procedente de Jacobina, Estado da Bahia. Tratava-se de um jovem, de 15 anos de idade, doente há 2 anos, com febre diária, hepato-esplenomegalia, anemia, fraqueza e emagrecimento. O paciente foi tratado como portador de malária, até o seu internamento, já em muito más condições, no Hospital das Clínicas. Ele esteve hospitalizado durante 14 dias. Ao ser admitido, o paciente apresentava-se com insuficiência cardíaca, a qual foi removida com medicação cardiotônica. O diagnóstico de leishmaniose visceral foi firmado em vida pelo encontro da *Leishmania donovani* em esfregaço de material obtido pela punção esternal. A morte do paciente se deu em conseqüência a hemorragias profundas e incontroláveis da cavidade bucal. Poucos dias antes de sua morte observou-se a existência de uma lesão necrótica na bôca e manifestações purpúricas na pele.

Na primeira parte do trabalho os A.A. discutem a questão do diagnóstico diferencial da leishmaniose visceral, examinando principalmente o diagnóstico com a malária, a esquistosomíase mansoni e a tripanosomíase americana (moléstia de Chagas), mas fazendo também referências sôbre muitas outras condições patológicas com que o kala-azar pode ser confundido. Na segunda parte do trabalho são feitas considerações hematológicas. O quadro sanguíneo deste caso era caracterizado por anemia intensa, leucopenia pronunciada com granulocitopenia e trombocitopenia acentuada, revelando tratar-se de uma pancitopenia grave. Esta

dependia de uma aplasia total da medula óssea, como se verificou pelo mielograma. Ao lado da atrofia do parenquima mielóide, atrofia global, extensiva à grânulo-eritro-plaquetopose existia uma acentuada hiperplasia das células retículo-histiocitárias. O comprometimento generalizado do S.R.E. era evidente histologicamente ao exame da medula óssea, baço, fígado e gânglios, que se apresentaram com hiperplasia das células do referido sistema. Os A.A. revêm brevemente a literatura sobre as alterações sanguíneas do kala-azar e citam várias opiniões a respeito da interpretação destes achados e concluem que, no seu caso, observado na fase final da infecção por *Leishmania donovani*, a pancitopenia foi conseqüente à hiperplasia do S.R.E., com desaparecimento das células hemofomadoras, não sendo dependente, como em outros registrados na literatura, de uma inibição da maturação por hiperesplenismo.

Na terceira parte do trabalho, após o registro do protocolo da necrópsia, os A.A. fazem alguns comentários sobre o aspecto anátomo-patológico da leishmaniose visceral e descrevem as lesões encontradas no caso por eles estudado. Raras eram as leishmanias no baço e fígado, enquanto numerosas na medula óssea.

SUMMARY

The A.A. report one case of visceral leishmaniasis infected in Jacobina, State of Bahia. The patient, a young male, 15 years old, was sick during two years, having daily fever, hepato-splenomegaly, anemia, loss of weigh and strenght.

Up to his admission to the "Hospital das Clínicas" the patient had been wrongly treated as a case of malaria infection. He was admitted to the Hospital in very bad condition, showing besides the mentioned symptoms, a picture of congestive heart failure which was removed after cardiotonic treatment. The diagnosis of visceral leishmaniasis was established during life by sternal marrow puncture.

Death occurred fourteen days after his admission, following profuse and unchecked hemorrhages of the oral cavity. A few days before death, a necrotic lesion appeared in the mucous membrane of the patient's mouth and minute purpuric skin manifestations.

In the first part of the paper the A.A. discuss the differential diagnosis of visceral leishmaniasis chiefly with malaria, schistosomiasis mansoni and American trypanosomiasis (Chagas' disease) but considerations on several other conditions which simulates kala-azar, were made. In the second part of the paper the A.A. comment on the hematological aspects of the case. The blood picture presented by this patient was characterized by intense anemia, marked leukopenia with granulocytopenia and thrombocytopenia, namely a severe pancytopenia.

The cytological study of the bone marrow (myelogram) revealed total aplasia of the marrow which the A.A. interpreted as responsible for the pancytopenia. Besides the myeloid tissue atrophy, extensive to the grânulo-eritro-thrombocytopenia, was verified histologically also evident generalized hyperplasia of the reticulo-endothelial cells in the bone-marrow, spleen, liver and lymph-nodes examination. The A.A. briefly reviewed the literature on the blood changes found in kala-azar and gave opinion concerning the interpretation of such findings concluding that, in their patient, observed during the advanced stage of *Leishmania donovani* infection, the pancytopenia resulted from the hyperplasia of the reticulo-endothelial system and lack of blood formation cells.

On the other hand, they believe that the hypersplenism admitted by some observers as the cause of the inhibition of maturation of marrow cells was not considered the fundamental process of pancytopenia in their patient.

Finally the A.A. report the post mortem examination and make some considerations on the pathological aspects of the visceral leishmaniasis, describing the lesions found in their patient. They emphasize again the hiperplasia of the reticulo-endothelial cells and call attention to the scarcity of the *L. donovani* bodies in some organs and to the richness in others (bone-marrow).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 — Arruda W., Costa, S. C., Mahas, S. & Rosenfeld, G.: Leishmaniose visceral americana. Comunicação à Associação Paulista de Medicina; 4 de junho de 1948. Brasil-méd. **63:64-65** (19-26, fevereiro) 1949.
- 2 — Bogliolo, L.: Sulla anatomia patologica della leishmaniosi viscerali dell'uomo. Arch. ital. di sc. med. colon. **15:588-636** (agosto) 1934.
- 3 — Bogliolo, L.: Sobre a anatomia patológica da leishmaniose visceral (a *Leishmania donovani*). O Hospital, **20:591-610** (outubro) 1941.
- 4 — Brumpt, L. C.: La ponction médullaire dans les maladies parasitaires. Ann. de Paras. hum. et comp. **17:481-514**, 1940.
- 5 — Burchenal, J. H., Bowers, R. F. & Haedicke, T. A.: Visceral Leishmaniasis complicated by severe anemia. Improvement following splenectomy. Am. Jr. of Trop. Med. **27:699-709** (novembro) 1947.
- 6 — Cartwright, G. E., Chung H. L., Chang An.: Studies on the Pancytopenia of Kala-azar. Blood, The Journal of Hematology, **3:256-275** (março) 1948.
- 7 — Chagas, E.: Estudos sobre as grandes endemias do Brasil. O Hospital, **14:1323-1353** (Dezembro) 1938.
- 8 — Chagas, E., Cunha, A. Marques da, Castro, G. de Oliveira, Ferreira, L., Castro & Romãña, C.: Leishmaniose visceral americana. (Nova entidade mórbida do homem na América do Sul). Relatório dos Trabalhos realizados pela comissão encarregada do estudo da Leishmaniose Visceral Americana em 1936. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, **32:321-390** (julho) 1937.
- 9 — Chagas, E., Cunha, A. Marques da, Ferreira, L. Castro, Deane, L., Deane, G., Guimarães, F. N., Paumgertten, M. J. von & Sá, B.: Leishmaniose Visceral Americana. (Relatório dos trabalhos realizados pela comissão encarregada do estudo da Leishmaniose Visceral Americana em 1937). Mem. Inst. Oswaldo Cruz, **33:89-229** (junho) 1938.
- 10 — Chatterjee, H. N.: Postmortem femoral bone marrow studies of Kala-azar. — Tr. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg. **39:315-320** (fevereiro) 1946.
- 11 — Das Gupta, C. R. & Sen Gupta, P. C.: Agranulocytosis in Kala-azar. — Indian M. Gaz. **78:8-11**, — 1943.
- 12 — Dameshek, W.: Leukopenia and Agranulocytosis. Oxford Medical Publication, Oxford University Press, New York, 1944.
- 13 — Davies, A. & Wingfield, A.: Agranulocytosis in Kala-azar and use of adrenalin. Tr. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg. **34:421-428** (maio) 1941.
- 14 — Dias, E., Laranja, F. S. & Nóbrega, G.: Doença de Chagas. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, **43:495-582** (dezembro) 1945.
- 15 — Donati, A.: Kala-azar — Bol. Soc. med. cir. São Paulo, **5:126** (julho-setembro) 1922.
- 16 — Franco, citado em Ferrata, A.: Le Emopatie. Parte Speciale, vol. II, Parte I, p. 245.
- 17 — Hargraves, M. M.: The differential diagnosis of splenomegaly of adults. — M. Clin. North America, **30:731-797** (Julho) 1946.
- 18 — Horgan, E. S. & Sattif, M. H.: Penicillin in Kala-azar. — Nature, **156:297** (setembro, 8) 1945.
- 19 — Huang, C. H.: Acute agranulocytosis in Kala-azar. Chinese M. J. **57:119-140** (fevereiro) 1940.

- 20 — Kuroya, M., Young, S., Tang, L. C. & Hong, L. Y.: Kala-azar in Pi-Hsien District, Kiangsu Province, China; blood picture and the sedimentation rate of red blood cells in Kala-azar. — J. Shanghai Sc. Inst. (Sect. IV) 4:165-227, 1939.
- 21 — Lee, C. U. & Chung, H. L.: Clinical study of early manifestations of Chinese kala-azar. — Chinese M. J. 49:1281-1300 (dezembro) 1935.
- 22 — Lubitz, J. M.: Pathology of Kala-azar. Report of a case. — Am. J. Trop. Med. 28:275-286 (março) 1948.
- 23 — Maciel, P. & Rosenfeld, G.: Leishmaniose Visceral Americana. Um caso de um novo foco. — Rev. Clín. de São Paulo. 21:51-61 (maio-junho) 1947.
- 24 — Meira, J. A., Ferreira, J. M. & Jamra, M.: Sarcoidose (Moléstia de Besnier-Boeck-Schaumann) — Rev. de Med. e Cir. de S. Paulo, 9:1-60 (janeiro) 1949.
- 25 — Meira, J. A.: Esquistosomiose mansoni. Subsídio ao estudo de sua incidência e distribuição geográfica no Brasil. Lista bibliográfica brasileira sobre a esquistosomiose mansoni (doença de Manson-Pirajá da Silva). — Arq. Fac. Hig. S. Publ. Univ. São Paulo, 1:5-146 (junho) 1947.
- 26 — Meleney, H. E.: Histopathology of Kala-azar in hamster, monkey and man. Am. J. Path. 1:147-168 (março) 1925.
- 27 — Monteiro de Barros, O. & Rosenfeld, G.: Leishmaniose Visceral Americana. Um caso da Bolívia. — Rev. clin. de São Paulo, 11:91-99 (abril) 1942.
- 28 — Monteiro de Barros, O. & Rosenfeld, G.: Leishmaniose Visceral Americana. Novo caso. — Rev. clin. de São Paulo, 15:97-102 (abril) 1944.
- 29 — Most, H. & Lavietes, P. H.: Kala-azar in American military personnel; report of 30 cases. — Medicine, 26:221-284 (setembro) 1947.
- 30 — Muniz, J.: Do valor da reação de precipitina no diagnóstico das formas agudas e sub-agudas da doença de Chagas. (Trypanosomiasis americana) Brasil-méd. 61:261-267 (julho 19-26) 1947.
- 31 — Munter, E. J. & Packchianian, A.: Two exogenous cases of Visceral Leishmaniasis (Kala-azar) in the United States with notes on cultivation of *Leishmania donovani* in vitro. — Am. Jr. Trop. Med. 25:507-512 (novembro) 1945.
- 32 — Napier, L. Everard: Kala-azar, in The Principles and Practice of Tropical Medicine. The Mac Millam Company, New York, 1946, pp. 135-177.
- 33 — Napier, L. E. & Sharma, L. R.: The anaemia of Kala-azar. — Indian M. Gaz. 68:545-554 (outubro) 1933.
- 34 — Packchianian, A.: Leishmaniasis: The cultivation of *Leishmania tropica* from two American soldiers who had returned to the United States from the Near East. — J.A.M.A. 129:544-547 (outubro, 20) 1945.
- 35 — Pará, M.: Histoplasmosis in Brazil. Am. J. Trop. Med. 26:273-292 (maio) 1946.
- 36 — Penna, H. A.: Leishmaniose visceral no Brasil. — Brasil-med. 48:949-950 (novembro, 17) 1934.
- 37 — Pondé, R., Mangabeira Filho, O. & Jansen, G.: Alguns dados sobre a leishmaniose visceral americana e doença de Chagas no Nordeste Brasileiro. (Relatório de uma excursão realizada nos Estados do Ceará, Pernambuco, e Bahia) — Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 37:333-352 (setembro) 1942.
- 38 — Rachmilewitz, M. Braun, K. & de Vries, A.: Hematologic observations in a case of Kala-azar. Blood, The Journal of Hematology, 2:381-385, (julho) 1947.
- 39 — Sen Gupta, P. C. & Chakravarty, N. K.: Observations on agranulocytosis complicating Indian kala-azar, Indian M. Gaz., 82:11-16 (janeiro) 1947.
- 40 — Shortt, H. E.: The diagnosis of kala-azar. — Trop. Dis. Bull., 44:145-150, (fevereiro) 1947.
- 41 — Snapper, I.: Chinese Lessons to Western Medicine. Interscience Publishers Inc., New York, 1941.
- 42 — Strauss, M. B. & Fox, H. J.: Anemia and water retention. — Am. J. M. Sc. 200:454-462 (outubro) 1940.
- 43 — Sweeney, J. S. Friedlander, R. D. & Queen, F. B.: Kala-azar (Visceral Leishmaniasis) simulating Splenic Anemia. — J.A.M.A. 128:1020-1022, (agosto, 4) 1945.
- 44 — Trincão, C.: Síndrome Anêmico do Kala-Azar. — Soc. Industrial de Tipografia, Ltd. Lisboa, 1948. 1 vol. 68 pp.
- 45 — Versiani, O.: Leishmaniose Visceral Americana. — Brasil-med.: 57:268-271 (Junho, 19-26) 1943.
- 46 — Villela, E.: Moléstia de Chagas — Descrição clínica. 1.ª parte. Folha med. 4:33-35 (março, n.º 5) 1923.

- 47 — Zia, L. S. & Forkner, C. E.: Syndrome of acute agranulocytosis and its occurrence as a complication of kala-azar. *Am. J. M. Sc.* **188**:624-639 (novembro) 1934.
- 48 — Zia, L. S. & Forkner, C. E.: Acute agranulocytosis previously unrecognized and important complication of kala-azar. Ninth Congress, Tr. Far East A. Trop. Med. **1**:667, 1934, citado in Davies, A. & Wingfield, A.: referência n.º 13.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA, DA QUAL TODAVIA NÃO SE FAZ
REFERÊNCIA NO TEXTO

- Almeida, E.: Um caso de leishmaniose visceral na Paraíba. *Brasil Med.*, **59**:82-83 (março 3-10) 1945.
- Angevine, D. M., Hamilton, T. R., Wallace, F. G. & Hazard, J. B.: Lymph nodes in Leishmaniasis; report on 2 cases. *Am. J. M. Sc.*, **210**:33-38 (julho) 1945.
- Bogliolo, L.: Sobre a presença de lesões inflamatórias do tipo granulomatoso na leishmaniose visceral humana. *Arq. Clin.*, **3**:186-191 (outubro) 1946.
- Chagas, E.: Leishmaniose visceral americana (Nota prévia A) Nova entidade mórbida do homem na América do Sul. *O Hospital*, **11**:145-147 (fevereiro) 1937.
- Cole, A. C. E.: Kala-azar in East Africa. *Tr. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg.*, **37**:409-435 (maio) 1944.
- Coutinho, E.: Tratado de Clínica das Doenças Infecciosas e Parasitárias. Rio de Janeiro, 1947.
- Craig, C. F. & Faust, E. C.: *Clinical Parasitology*. Lea & Febiger, Fourth Edition, 1945, pp. 138-153.
- Cunha, A. M. da: A soro-aglutinação das Leishmanias. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, **37**:35-76 (março) 1942.
- Deane, L. & Deane, G.: Estudos sobre a leishmaniose visceral americana (Nota n.º 1: Aspectos clínicos da doença). *O Hospital*, **12**:189-199 (agosto) 1937.
- Deane, L. & Guimarães, F. N.: Aspectos interessantes de phagocytose observados na leishmaniose visceral e na malária. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, **33**:263-279 (agosto) 1928.
- Duarte, E.: Histoplasmose. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, **43**:457-494, 1945.
- Ecker, H. D. & Lubitz, J. M.: Kala-azar in United States; review of literature and report of two cases; stilbamidine treatment. *Ann. Int. Med.*, **26**:720-733 (maio) 1947.
- Gast Galvis, A. & Santiago, R.: Leishmaniose visceral; estudio epidemiológico del primer caso diagnosticado en Colombia. In *Collected Papers, International Health Division of the Rockefeller Foundation*, vol. XXI, Part 1, A-K, 1944.
- Gatti, C., Boggino, J. & Prieto, C.: Un nouveau foyer de leishmaniose viscérale en America du Sud. *Bull. Soc. Path. Exot.*, **32**:602-605 (junho) 1939.
- Guimarães, N.: Considerações sobre a leishmaniose visceral americana e classificação das leishmanioses. 1.ª Reunião Anual dos Dermato-Sifilógrafos Brasileiros, realizada no Rio de Janeiro, de 26 a 28 de setembro 1944, para o estudo principalmente da Leishmaniose. 1945, pp. 89-93.
- Inda, F. F., Vivioli, D. & Vaccarezza, A. J.: Estudio anatomico clinico de un caso de kala-azar en el adulto (fiebre negra); primera observación en nuestro país. *Semana Méd.*, **41**:413-424 (fevereiro 8) 1934.
- Levy, M. D. & Yiengst, M. J.: Kala-Azar. Report of a case showing unusual leukocyte response and prolonged incubation period. *J.A.M.A.*, **136**:81-84 (janeiro 10) 1948.
- Lewis, J. L. & Spicknall, C. G.: Visceral Leishmaniasis (Kala-Azar). Report of a case. *Am. J. Trop. Med.*, **28**:551-554 (julho) 1948.
- Mackie, T. T., Hunter, G. W. & Worth, C. B.: Kala-azar in *A Manual of Tropical Medicine*. W. B. Saunders Co., 1945, pp. 262-272.
- Malamos, B.: Beitrag zur Klinik, Therapie und Epidemiologie der Mittelmeer-Kala-Azar. *Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderh.*, **52**:1-75, 1937.
- Manson-Bahr, P.: Kala-azar, in *Manson's Tropical Diseases*. Third edition, Cassell and Co. Ltd., 1935, pp. 142-163.
- Marple, C. D.: Visceral Leishmaniasis (Kala-azar): Report of a case. *Ann. Int. Med.*, **26**:787-795 (maio) 1947.

- Mathieson, Don R. & Watson, B. A.: Kala-Azar. *J.A.M.A.*, 112:308-309 (janeiro 28) 1939.
- Mazza, S.: *El kala-azar en la Republica Argentina. VI Congreso Nacional de Medicina, Cordoba, 1938, Tomo III.*
- Mazza, S. & Cornejo, Arias J.: *Primeros casos autoctones de kala-azar infantil comprobados en el norte de la Republica. Bol. Inst. de Clin. Quir., ano 1926, n.º 11, 140-144.*
- Migone, L. E.: Un caso de Kala-azar á Asuncion (Paraguay). *Bull. Soc. Path. Exot.*, 6: 118-120, 1913.
- Oliveira, A. C.: Um caso de leishmaniose visceral americana. *O Hospital*, 13:465-470 (março) 1938.
- Parsons, R. J. & Zarafonitis, C. J. D.: Histoplasmosis in man; report of 7 cases and review of 71 cases. *Arch. Int. Med.*, 75:1-23 (janeiro) 1945.
- Pedreira de Freitas, J. L.: Contribuição para o estudo do diagnóstico da moléstia de Chagas por processos de laboratório. Tese de Doutorado. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1947.
- Pessoa, S. B.: *Parasitologia Médica.* Editora Renascença, São Paulo, 1946, pp. 178-187.
- Potenza, L. & Andeze, P. J.: Kala-azar en el Estado Bolivar, Venezuela. *Rev. Policlín.* Caracas, 11:312-317 (novembro-dezembro) 1942.
- Price, F. L. & Mayer, R. A.: A case of Kala-azar. *J.A.M.A.*, 125:490-492 (junho 17) 1944.
- Rodrigues de Albuquerque, A. F., Brito, S. & Moraes, M. O.: Importante foco do Mal de Chagas e Leishmaniose visceral americana no Vale do Cariri (Estados do Ceará e Pernambuco). *O Hospital*, 21:61-69 (janeiro) 1942.
- Romaña, C., Torres, A. & Klappenbach, E.: Hallazgo de un foco de kala-azar infantil en el Chaco. (Nota prévia). *Semana Méd.*, 2:954 (outubro 1) 1936.
- Rosenfeld, G.: Algumas considerações sobre a intradermo-reação de Montenegro nas Leishmanioses visceral e tegumentar. *Revista Paulista de Medicina*, 26:55-56 (fevereiro) 1945.
- Scovel, F. G.: Kala-azar: a review of its incidence and epidemiology in China and clinical observations on 585 cases. *Ann. Int. Med.*, 21:607-627 (outubro) 1944.
- Senekjic, H. A.: American visceral leishmaniasis. The etiological agent. *J. Parasit.*, 30:303-308 (outubro) 1944.
- Shortt, H. E.: Recent research on Kala-azar in India. *Tr. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg.*, 39:13-31 (setembro) 1945.
- Strong, R. P.: *Stitt's Diagnosis, Prevention and Treatment of Tropical Diseases.* The Blakiston Company, Seventh Edition, 1945, pp. 229-291.
- Strumpell-Capriglione: Leishmaniose visceral, in *Patologia e Terapêutica das Doenças Internas.* Tomo 1, Doenças Infecciosas Agudas. Editora Científica, Rio, 1946, pp. 817-882.
- Tobias, R. L.: Severe agranulocytosis following kala-azar. Two cases. *East African M. J.*, 18:341-344 (fevereiro) 1942.
- Vivoli, D.: Anatomia patologica de un nuevo caso de Kala-azar americano. *Archivos de la Soc. Arg. de Anat. Normal y Patol.*, 4:133-138 (maio-setembro) 1942.
- Waud, S. P. & Kruger, S.: Visceral leishmaniasis. Report of a case. *New England J. Med.*, 236:63-64 (janeiro 9) 1947.
- Waud, S. P. & Musgrave, D.: Visceral leishmaniasis. *Mil. Surgeon*, 99:11-14 (julho) 1946.
- Wilner, P. R. & Haedicke, T. A.: Relapsing Kala-Azar. Report of a case with cure effected by stilbamidine. *New England J. Med.*, 238:250-253 (agosto, 12) 1948.

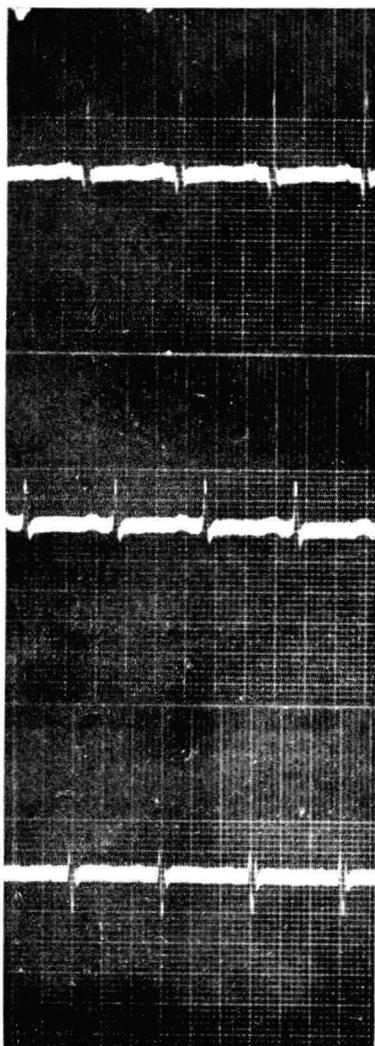


Fig. 1. Eletrocardiograma. Derivações clássicas.
Relatório no texto.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO PAULO
 1ª Clínica Médica - 8º Andar Quarto 8128 Letto 146 N. C. - 881 15.000-11.000

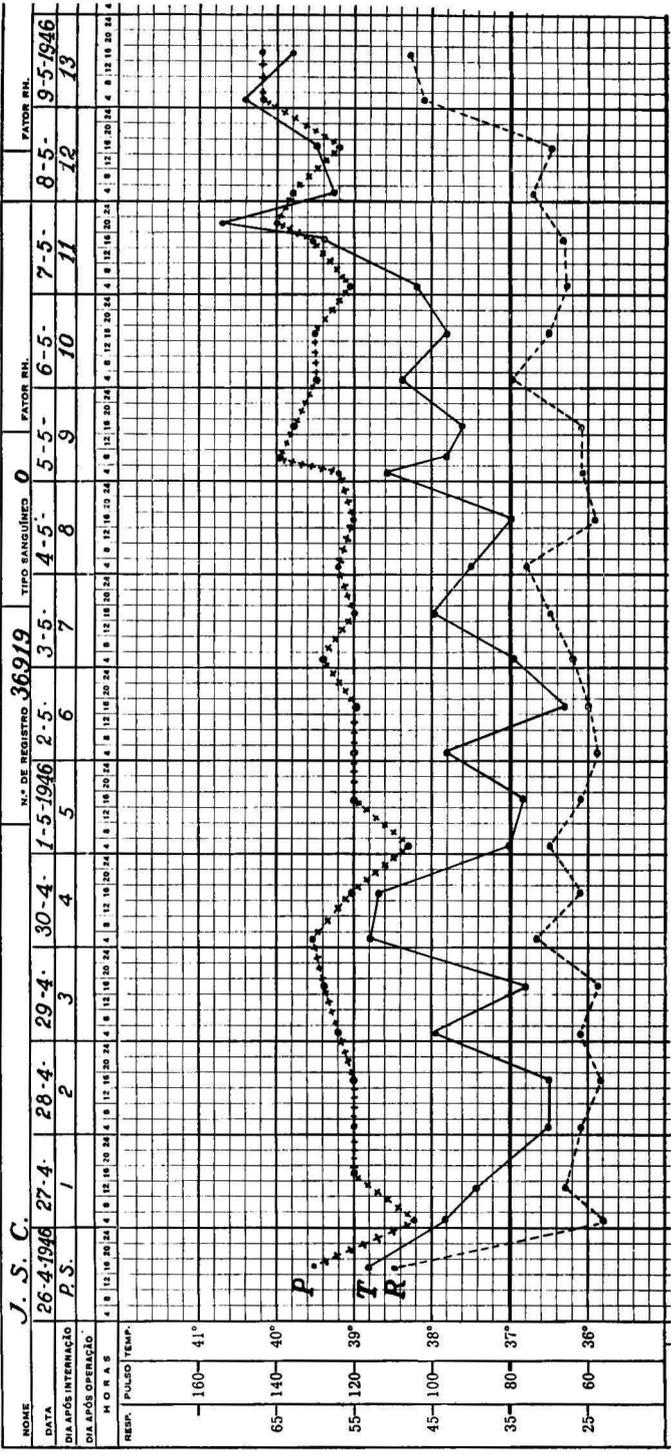


Gráfico da curva térmica, pulso e respiração de J. S. C. durante o período de internação.

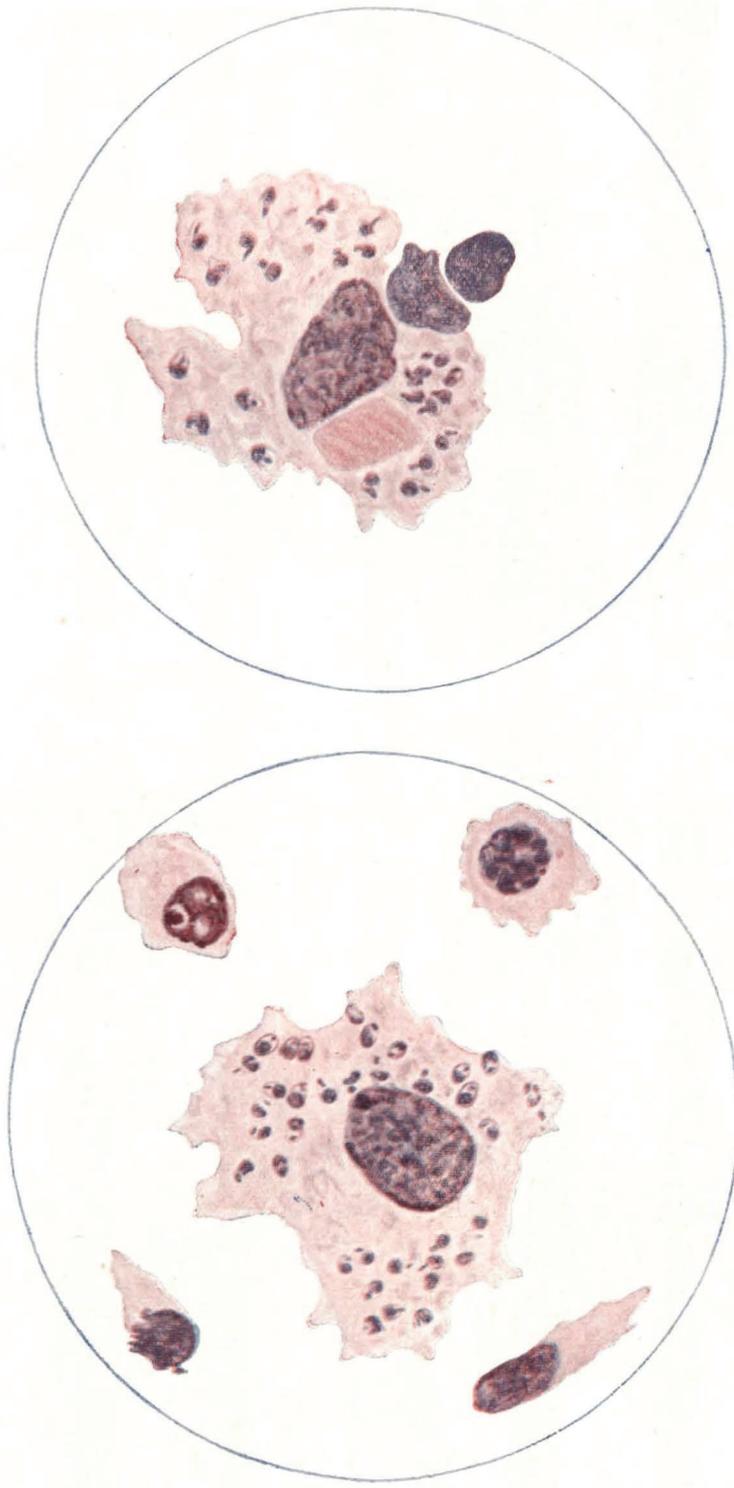


Fig. 3. Desenho colorido da preparação de medula esternal, mostrando numerosas Leishmanias no interior de célula reticulo-endotelial.

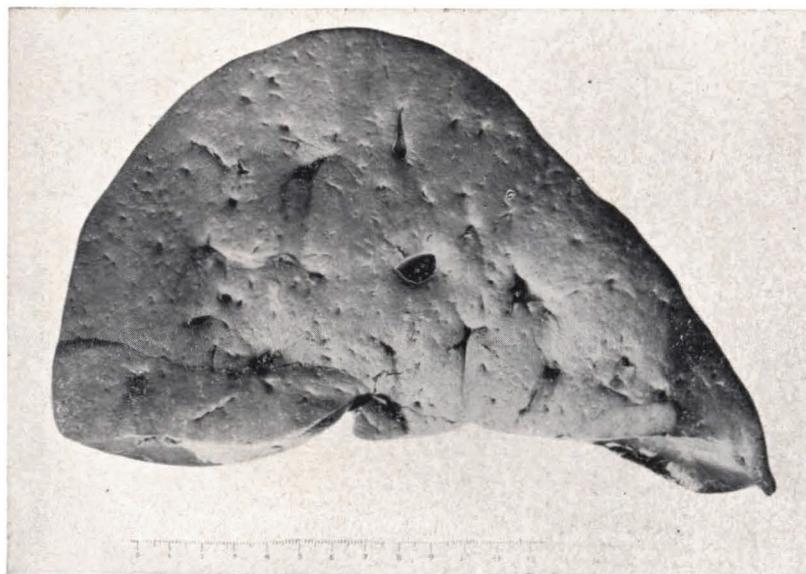


Fig. 4. Fígado. Aspecto macroscópico. Relatório no texto.

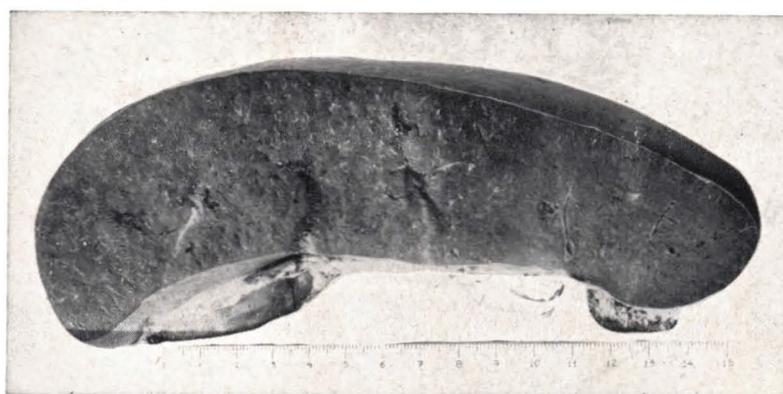


Fig. 5. Baço. Aspecto macroscópico. Relatório no texto.

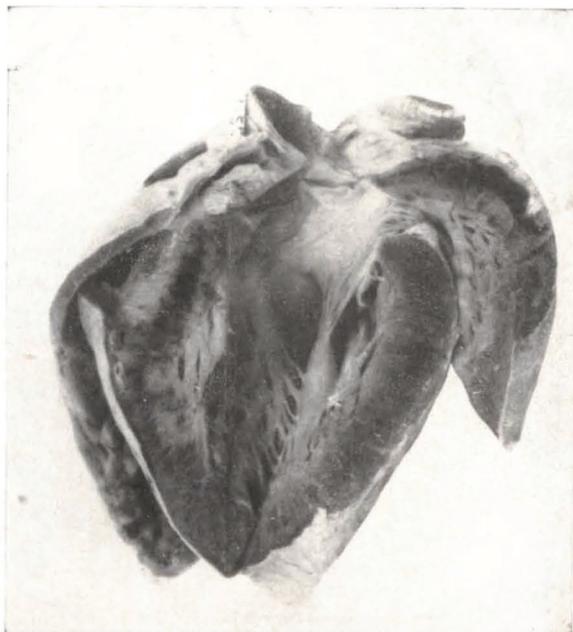


Fig. 6. Coração. Sufusões hemorrágicas do miocárdio. Relatório no texto.

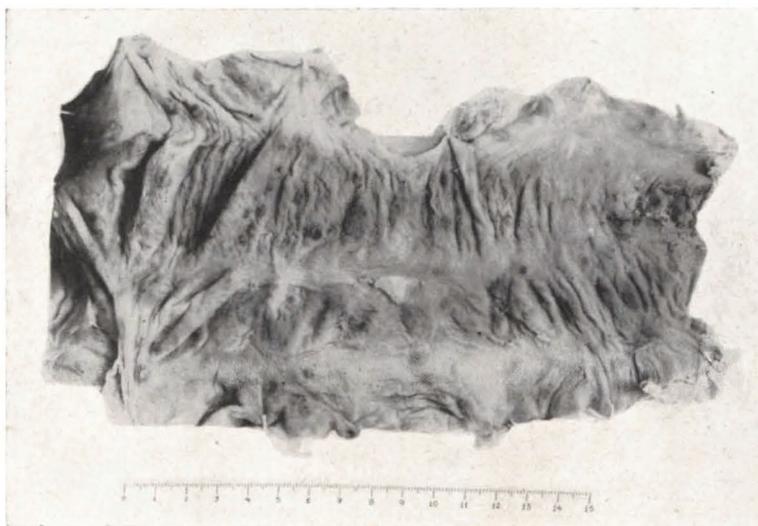


Fig. 7. Intestino grosso. Erosões superficiais do intestino grosso. Relatório no texto.

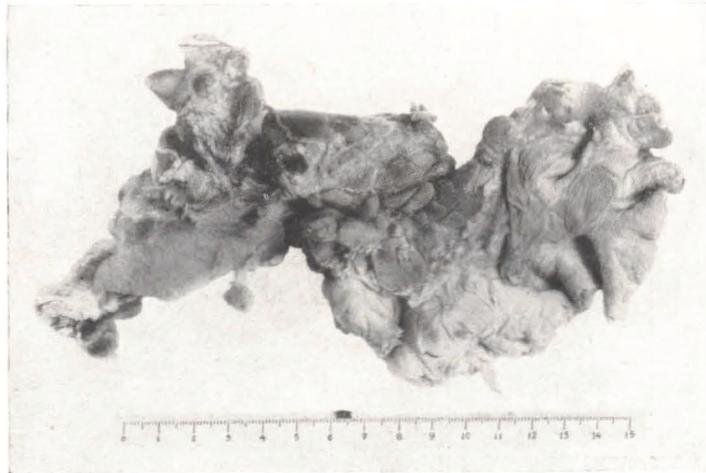


Fig. 8. Gânglios peripancreáticos e mesentéricos. Aspecto macroscópico.

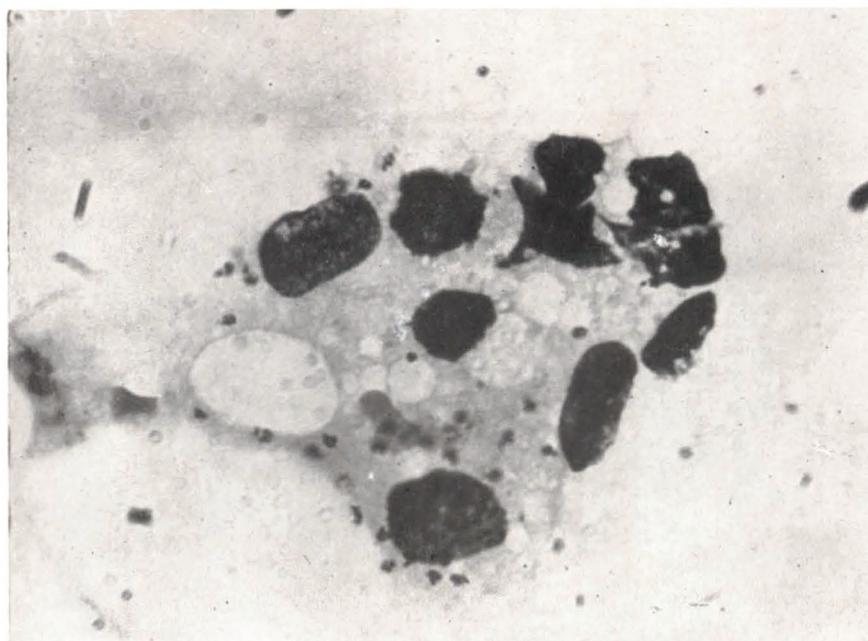


Fig. 9. Esfregaço de medula esternal, mostrando numerosas Leishmanias no interior de células reticulo-endoteliais. Imersão.

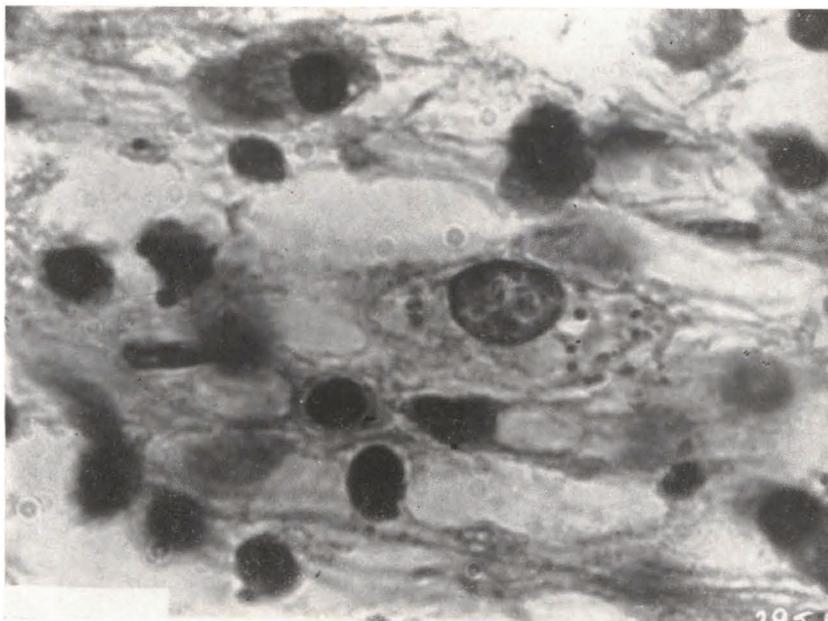


Fig. 10. Medula óssea. $\times 1.300$. Leishmania no interior de célula reticulo-endotelial.

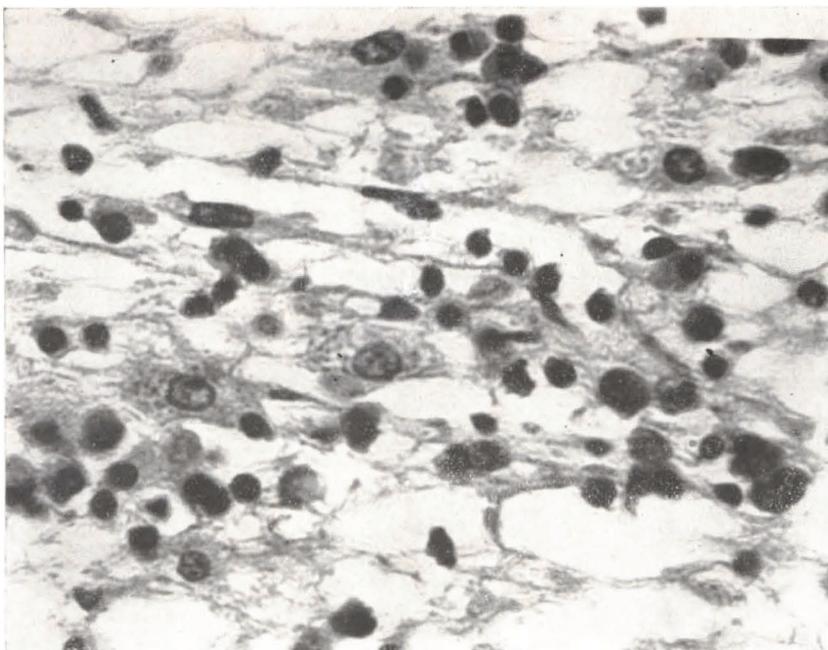


Fig. 11. Medula óssea. $\times 600$. Leishmanias no interior de células reticulo-endoteliais.

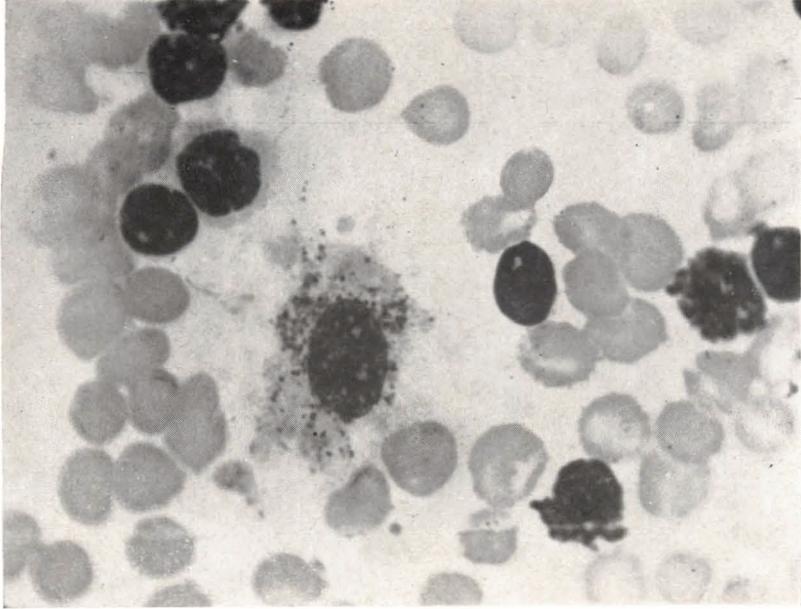


Fig. 12. Esfregaço de gânglio. Post mortem. Histiócito carregado de Leishmanias. Col. Leishmania \times 1.800.

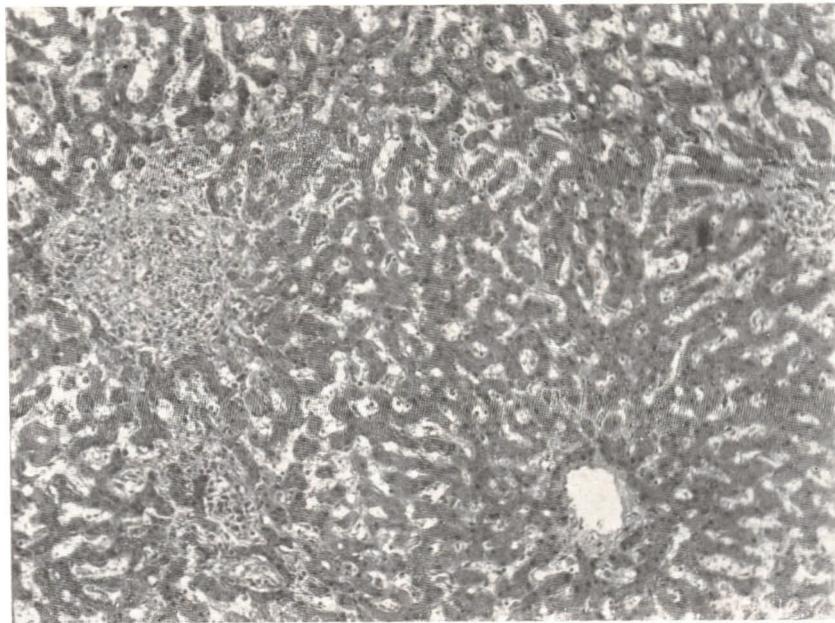


Fig. 13. Vista de conjunto do fígado. Desenho lobular conservado. \times 100.

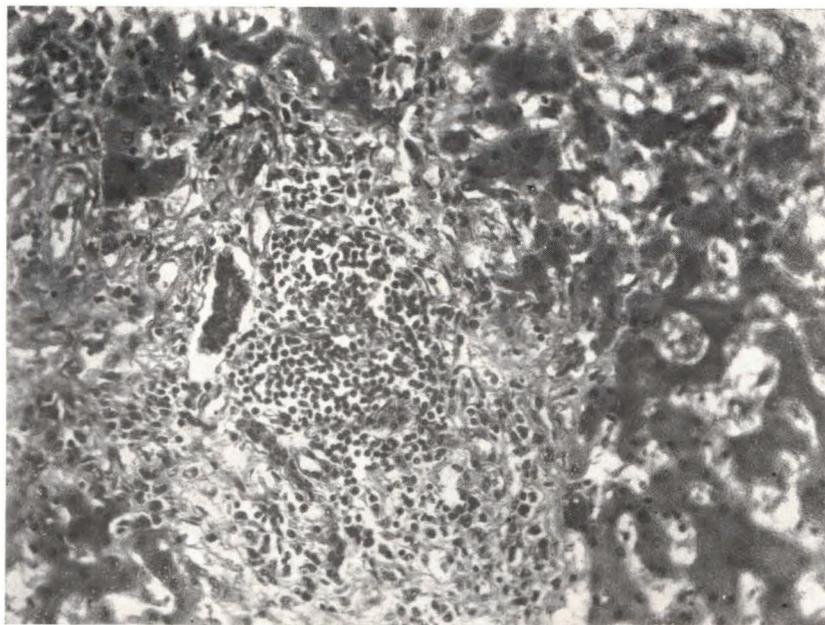


Fig. 14. Corte de fígado. Infiltrado parvicelular e histiocitário nos espaços porta. $\times 120$.

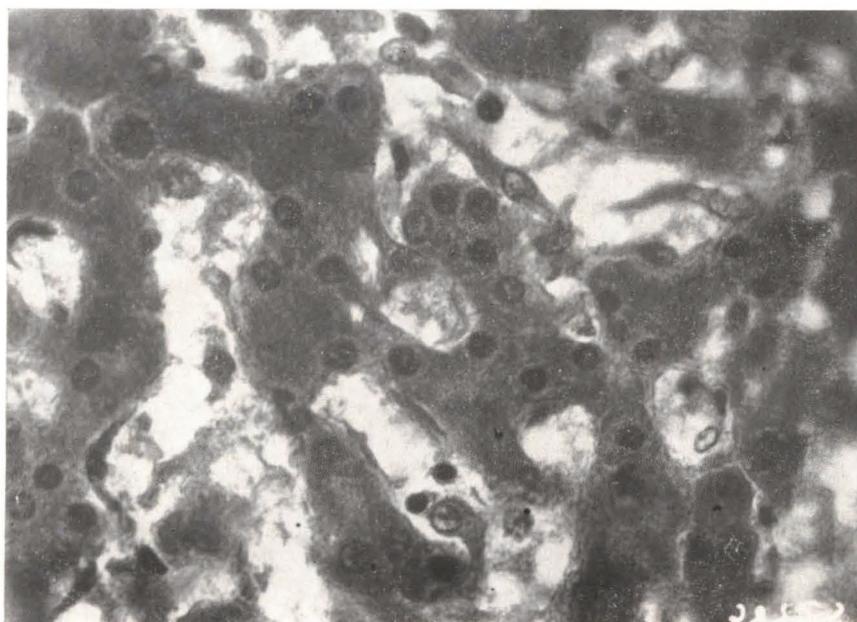


Fig. 15. Corte de fígado. Hiperplasia das células de Kupffer. $\times 600$.

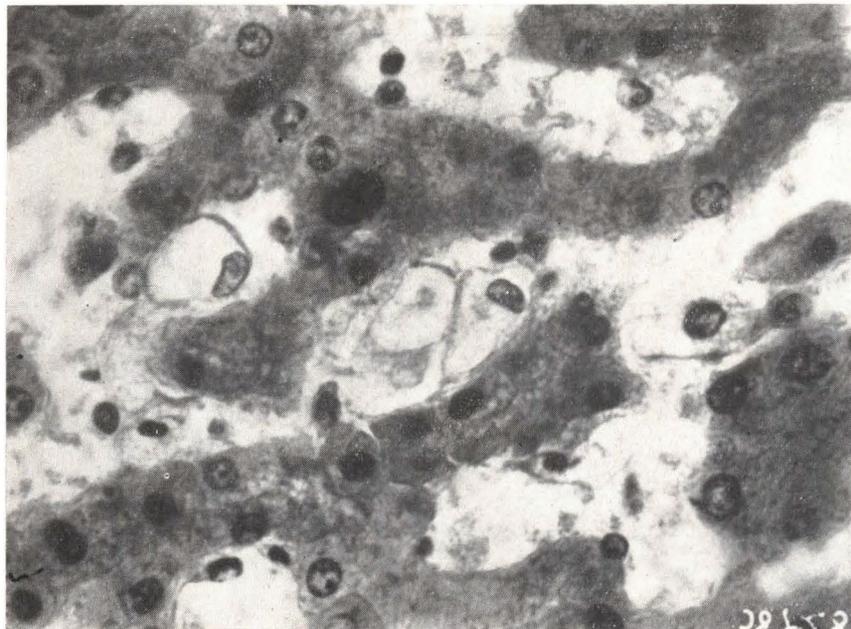


Fig. 16. Corte de figado. Células de Kupffer muito aumentadas e vacuolizadas. $\times 600$.

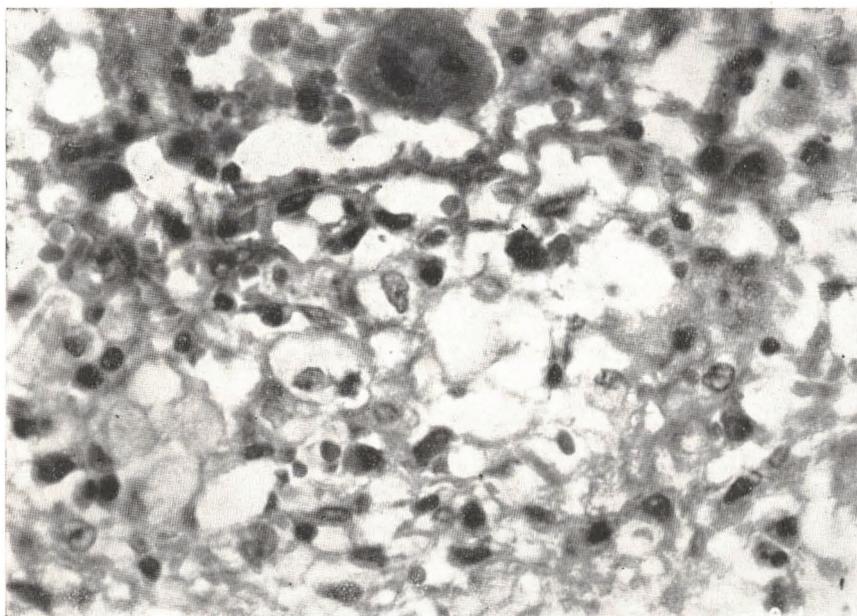


Fig. 17. Corte de baço. Grupo de células reticulares vacuolizadas. Ao lado, um macrófago com hemátias. $\times 360$.

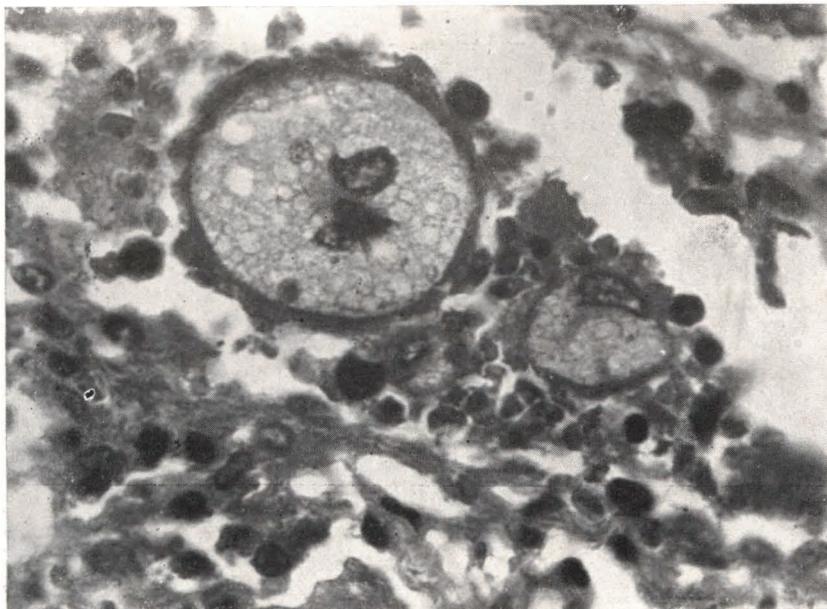


Fig. 18. Corte de baço. Células reticulares. $\times 1.000$.

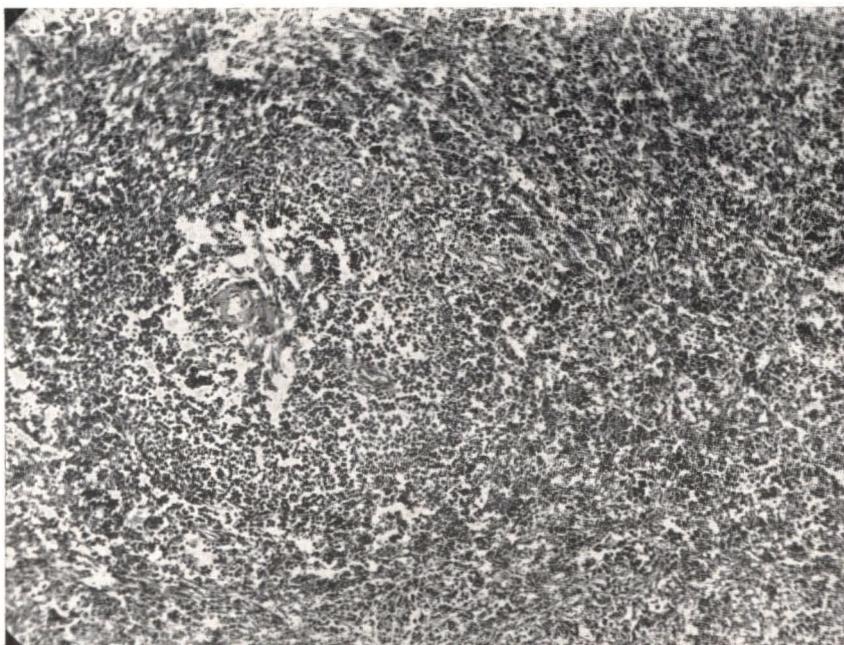


Fig. 19. Corte de baço. Vista de conjunto de um folículo e da polpa vermelha do baço. $\times 80$.

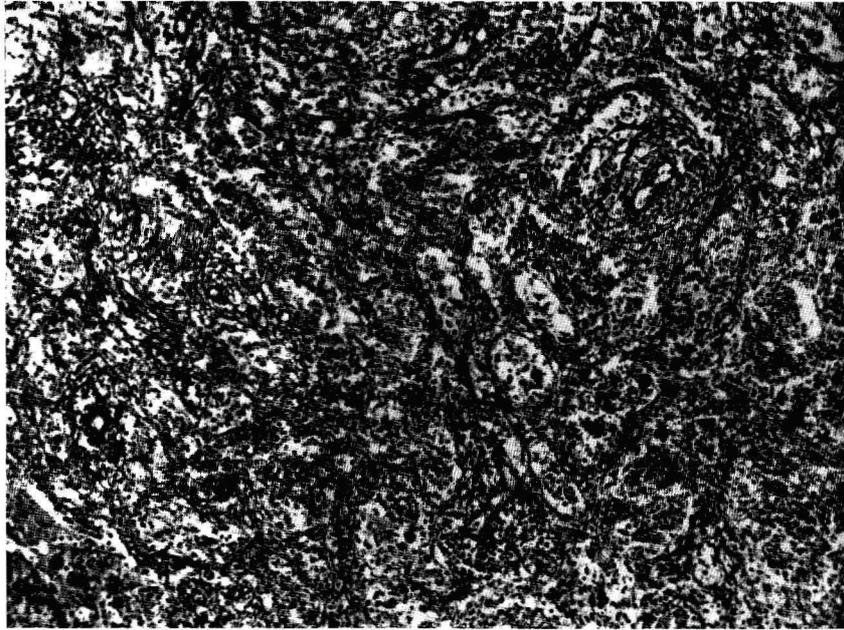


Fig. 20. Corte de baço. Impregnação do retículo pela prata. $\times 80$.