

PANCITOPENIA ESPLÊNICA

(Considerações sôbre o diagnóstico e a natureza da afecção,
baseadas na observação de um caso)

DR. MICHEL ABU JAMRA
Livre-docente da Faculdade de
Medicina

E DR. EURICO BRANCO RIBEIRO
Diretor do Sanatório São Lucas

O baço, considerado órgão sem expressão fisiológica, do ponto de vista patológico, entretanto, aumenta cada vez mais o âmbito de suas possibilidades mórbidas. A patologia fundamental do órgão atinge os 3 sistemas que o constituem: 1 — o vascular, 2 — o hematopoiético e 3 — o retículo endotelial. Assim as condições mórbidas essenciais são: 1 — esplenomegalias (esplenopatias) congestivas, por obstrução vascular mecânica na área das veias esplênica, porta ou intrahepáticas; 2 — esplenomegalias (esplenopatias) hematopoiéticas, com formação intensa e anômala de células sanguíneas: mieloses, linfadenoses; e 3 — esplenomegalias (esplenopatias) e do retículo endotélio em que êste atinge seletivamente a série eritrocítica (anemia hemolítica), a plaquetinea (purpura trombocitopenica) ou a granulocítica (neutropenia esplênica idiopática). Das esplenopatias congestivas às que são mero componente de moléstia mais geral e sistematizada, como as esplenomegalias da moléstia de Hodgkin, da malária, da esquistosomose o quadro hematológico acusa anemia leucopênica, mais ou menos intensa, e plaquetopenia. A medula óssea é hipocelular com maturação inibida. A esplenectomia se acompanha de nítido aumento das células sanguíneas. O quadro de inibição seletiva de série granulocítica neutrófila foi o último a ser isolado [Reissman — 1938] (1) com o nome de “neutropenia esplênica crônica”. Não reconhece etiologia definida e prontamente se cura com a esplenectomia. Igualmente importante, do ponto de vista do papel patológico é a identificação de um síndrome em que tôdas as células

sanguíneas das séries branca, vermelha e plaquetínia ficam acometidas pelo baço hiperativo. É o síndrome da “panhematopenia esplênica” descrito por Doan e Wright (2) e subdividido por êles em 2 formas: a primária, congênita, e a secundária, adquirida. Wiseman e Doan (3) descrevem, de início, 3 casos de neutropenia esplênica primária, curados pela esplenectomia. Atribuem a moléstia não tanto a uma inibição da medula, como Reissman, mas a uma atividade fagocitária dos histócitos esplênicos dirigida contra os granulócitos neutrófilos. Num trabalho seguinte (4) relatam em alguns casos uma associação de anemia e plaquetopenia à neutropenia. Igualmente interpretam a pancitopenia como devida à fagocitose esplênica não só de granulócitos como de plaquetas e eritrócitos. Até o trabalho de Hattersley (5), todos os 11 casos da literatura por êle referido haviam-se beneficiado e mesmo curado com a esplenectomia. Hattersley descreve o primeiro caso de persistente neutropenia esplênica crônica, caracterizado por fadiga crônica, infecções piogênicas recidivantes que se não resolveu com a esplenectomia. O baço não estava aumentado. O A. sugere que na ausência de esplenomegalia não há razão para a esplenectomia. Dos casos relatados na literatura, em alguns poucos se demonstraram sinais de uma excessiva fagocitose de granulócitos [Wiseman e Doan (3-4), Moore e Bierbaum (6) e Salzer, Ransohoff (7)], enquanto na maioria não se demonstrava senão uma maturação medular inibida, com aumento de células inativas sugerindo uma inibição esplênica sobre a medula óssea [Reissmann, Nordenson e Roden (8), Rogers e Hall (9), Langston, White e Ashley (10)]. Dameshek (11-12), numa análise crítica da questão, considera insuficiente os achados histológicos do baço nesta afecção para permitirem firmar conceito de fagocitose “esplênica”, de verdadeira “sequestração celular, no lago esplênico, das células sanguíneas”. Aceita de outro lado a nítida inibição de maturação como o mecanismo patogênico. Em favor da existência, no baço, de uma substância ativa que age à distância, na medula óssea, inibindo a maturação, estão os trabalhos de Tronland e Lee (13), Hobson e Witts (14), Rose e Boyer (15) os quais, fazendo extrato de baço, obtiveram material que, injetado em coelhos, condicionava plaquetopenia.

O caso que nos propomos apresentar demonstra, de um lado, as dificuldades diagnósticas da afecção que, atingindo em certos

doentes tôdas as séries sanguíneas, simula perfeitamente bem uma mielose aplástica. De outro lado, se presta bem para ajudar a identificar o mecanismo patogênico em causa, pois tanto se acompanhava de maturação impedida dos elementos blásticos da medula, como de sinais de fagocitose e hemossiderose esplênica. A esplenectomia, acompanhando-se de cura clínica da afecção, igualmente serve para demonstrar o papel patogênico do baço, seja direto por fagocitose, seja indireto através da inibição da maturação medular, eventualmente através de uma substância ativa.

I. V — 41 anos, casada, branca, doméstica, brasileira. Desde 2 anos sofre de intensa anemia com dispnéia, edema dos membros inferiores, fraqueza, cefaléia e tonturas. Já vinha apresentando pequeninas petequias e manchas purpúricas espontâneas desde os 24 anos de idade, isto é, há 17 anos. Não a incomodavam. Desde 4 anos passados começou a ter menstruações abundantes, com a duração de 7 dias. Há 2 anos suas condições pioraram muito, desenvolvendo-se anemia grave e refratária aos tratamentos instituídos e que compreendiam hepato e ferroterapia intensivas, além de transfusões muito frequentes (vide evolução hematológica e exames). Não tendo sido possível à paciente lembrar as datas e as quantidades de sangue recebido não se assinalam as referidas transfusões na tabela da evolução hematológica. Na verdade, a paciente parece se ter mantido à custa de sangue transfundido. Nunca teve febre alta, mas frequentemente apresentava febrícula (37,2°C). Nega infecções (tifo, malária, escarlatina). Extraiu os dentes que exame radiológico revelou suspeitos.

O *exame físico* demonstrava criatura com bom estado geral. Pequeninas manchas purpúricas nos braços e coxas. No torax (coração e pulmões) nada de anormal. No abdome ligeira esplenomegalia com baço percutível e dificilmente palpável abaixo do rebordo. Não havia adenopatia. Fez exame radiológico do tubo gastro-intestinal com o propósito de identificar lesão sangrante, com resultado negativo.

A *evolução hematológica* nos indica que a paciente, a partir de 1945, viveu com graus variáveis de anemia, leucopenia e plaquetopenia. Esta síndrome era interpretada como mielose aplástica e realmente os dados do sangue periférico falavam em favor de tal síndrome. Uma punção da medula óssea esternal, feita em 8-1-46, (Dr. G. Rosenfeld), demonstrou medula celular com até certa hiperplasia eritroblastica e predominância de eritroblastos basófilos. Os megacariocitos estavam presentes. A série granulocítica mostrava certa inibição de maturação. As outras séries apresentavam igualmente esta mesma inibição de maturação. Este quadro mielográfico foi de novo registado no Uruguai (Dr. W. Escaron): medula hiperplastica e anaplastica, isto é, com maturação inibida. Ficava patente que não se tratava de "mielose aplástica". Submetida a rigoroso exame clínico e hematológico pelo prof. Herrera Ramos (Uruguai) este concluiu, após demonstrar que não se tratava de anemia perniciosa nem anemia hemorrágica nem aplastica, por uma "anemia esplênica hemolítica", anemia e não icterícia, por não apresentar a paciente hiperbilirubinemia nem subicterícia.

EVOLUÇÃO HEMATOLÓGICA

DATA	Hemácias	Hb	vg	Leuc.	Plaq.	Mc	Mmc	Bt	Seg	EO	Bas	Li	Monoc	OBSERVAÇÕES
9/ 3/45	1.100.000	29%	1,2	1950	—	—	1,0	7,0	25,0	2,0	0,0	61,0	4,0	Hematócrito = 11% h. c. m. = 36,3 μ g V. c. m. = 100 μ 3 Até esta data os exames são do Dr. Fontenelle. d. m. = 7,9 μ hematócrito = 23,8% v. c. m. = 95 μ 3 Vide miclograma feito nesta data. d. m. = 8,2 μ hematócrito = 18% V. C. M. = 93 μ 3 64 eritroblastos policromatófilos. Exames pelo Dr. Gastão Rosenfeld. Dr. V Fontenelle. Dr. V Fontenelle. HI = 0,52% NaCl HT = 0,40% NaCl — Dr. W Escaron - Uruguai. Reticulócitos = 0,5% Reticulócitos = 1,5% Exames até a data feitos pelo Dr. Escaron.
31/ 3/45	1.100.000	30%	1,2	1900	—	—	1,0	24,0	22,0	0,0	0,0	51,0	2,0	
7/ 4/45	1.470.000	30%	1,0	1600	—	—	2,0	11,0	28,0	0,0	0,0	51,0	8,0	
10/ 4/45	1.720.000	32%	0,9	2086	106.000	—	3,0	45,5	34,5	1,8	0,0	13,2	2,0	
18/ 4/45	1.987.000	38%	1,0	2660	150.000	0,8	2,6	26,4	7,2	4,6	0,0	52,4	6,0	
1/ 5/45	2.286.000	43%	0,9	3956	178.000	—	—	12,0	21,0	3,0	0,0	53,0	11,0	
24/ 5/45	1.495.000	23%	0,8	2418	159.000	—	0,5	25,0	20,0	2,0	0,0	50,0	3,0	
28/ 6/45	2.620.000	44%	0,8	5684	186.000	—	0,5	17,5	21,0	0,0	0,0	48,0	12,5	
13/ 7/45	2.290.000	40%	0,9	4000	102.000	—	—	16,5	10,5	0,5	0,0	68,5	4,0	
26/10/45	2.805.000	45%	0,8	4712	193.000	—	—	16,0	19,0	1,0	0,0	57,0	7,0	
8/ 1/46	2.480.000	51%	1,0	2800	—	—	—	11,0	31,0	1,0	0,0	52,0	5,0	
29/ 2/46	2.290.000	43%	0,9	5200	—	—	—	9,0	30,0	0,0	0,0	47,0	14,0	
29/ 3/46	3.010.000	52%	0,8	4730	186.000	—	—	9,0	35,0	0,0	0,0	50,0	6,0	
25/ 4/46	1.120.000	60%	0,8	4950	220.000	—	—	15,0	28,0	0,0	0,0	49,0	8,0	
19/ 2/47	1.120.000	24%	1,0	2500	—	—	—	0,0	54,0	4,0	0,0	38,0	4,0	
15/ 3/47	3.000.000	72%	4,0	2100	—	—	—	3,0	20,0	1,0	0,0	65,0	11,0	
18/ 3/47	3.600.000	85%	1,0	2300	—	—	—	2,0	32,0	1,0	0,0	57,0	8,0	
31/ 3/47	2.900.000	72%	1,1	2100	—	—	—	1,0	31,0	0,0	0,0	58,0	10,0	

19/ 5/47	3.000.000	55%	0,9	5000	—	—	—	10,0	26,0	2,0	0,0	52,0	10,0	TC = 7 minutos TS = 1 minuto e 45"
29/ 5/47	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Bilirubina { direta = 0,2 mg/100 m { indireta = 0,1 mg/100 m
30/ 5/47	2.800.000	57%	0,9	2900	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Bilirubina total = 0,3 mg/100 m
1, 2, 3, 4/47	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Vide curva de Price Jones
4, 6/47	2.800.000	57%	0,9	2900	180.000	—	—	—	—	—	—	—	—	Urobilogenio fecal = 15 mg/ dia.
5/ 6/47	5.120.000	95%	0,9	10800	185.200	—	—	—	—	—	—	Transfusão	—	Proteínas totais = 7,2g/100ml Hematócrito = 35%
6/ 6/47	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Transfusão	—	V C. M. = 125 μ 3
9/ 6/47	4.400.000	85%	0,8	12800	320.000	—	4,0	23,0	38,0	0,0	0,0	22,0	10,0	h. c. m. = 32,5 μ g
17/ 6/47	4.600.000	85%	0,9	7600	185.000	—	0,5	21,0	27,5	0,0	0,0	29,5	11,5	TC = 12 minutos TS = 8 minutos Esplenectomia
24/ 6/47	4.400.000	75%	0,8	6400	222.000	—	—	—	—	—	—	—	—	TC = 9 minutos TS = 5 minutos 4 EPC/100 células
27/ 6/47	4.520.000	85%	0,8	8400	—	—	—	—	—	—	—	—	—	TC = 9 minutos TS = 3 minutos
14/ 2/48	4.760.000	85%	0,9	13000	—	—	—	12	46	0,0	0,0	32	10	Dr. Boock.

EXAMES OUTROS:

8-1-46 — <i>Mielograma:</i>															
C. R.	0,50%	SegN.	3,00%	Liti	7,50%										
H. S.	1,00%	PMC Eo.	1,00%	Mono	0,25%										
HC.	0,75%	MC Es.	1,00%	Pz*	0,25%										
MB.	1,50%	MMC. Eo.	0,00%	Megacario	0,25%										
PMCN.	3,00%	Bt Eo.	1,00%	PEB	3,50%										
MCN.	15,00%	Seg. Eo.	0,00%	EB	18,50%										
MMCN.	10,00%	McBas.	0,00%	EPC	15,50%										
BTN.	11,00%	Seg Bas.	0,00%	EOC	6,00%										

30-5-47 — *Reação de Takara-Ara:* positiva.
Reação de Formol-Gel: negativa.
Reação de Weltmann: zona de coagulação até o 6.º tubo.
Reação de Hanger (cefalin-colesterol): negativa.

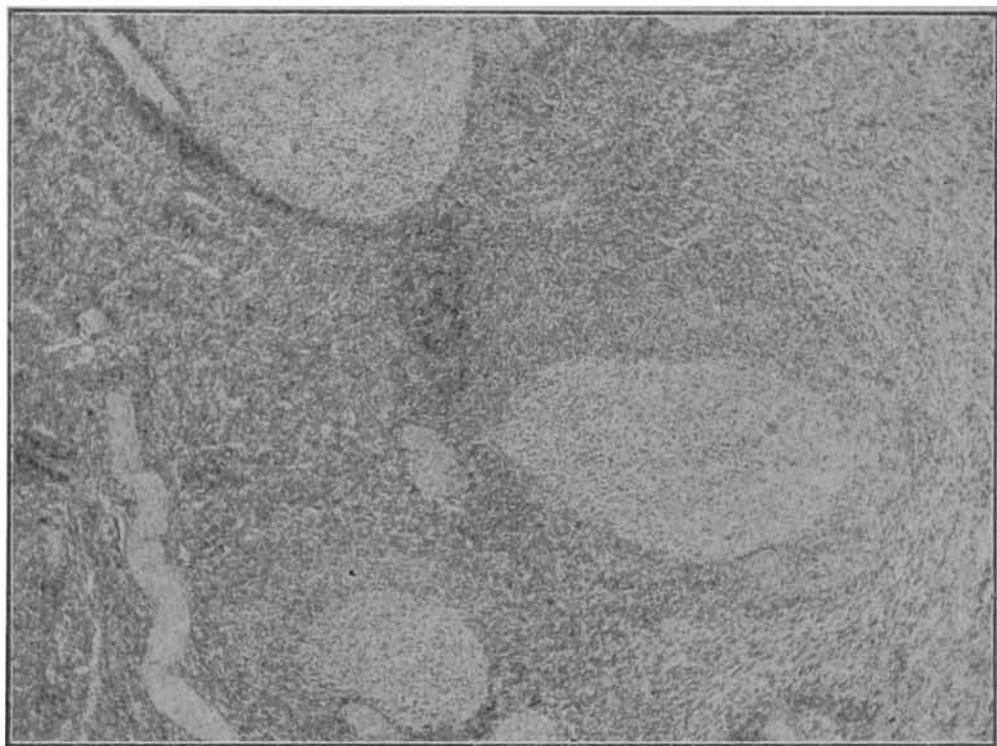


FIG. 1 — *Foliculos de Malpighi hiperplasiados.*

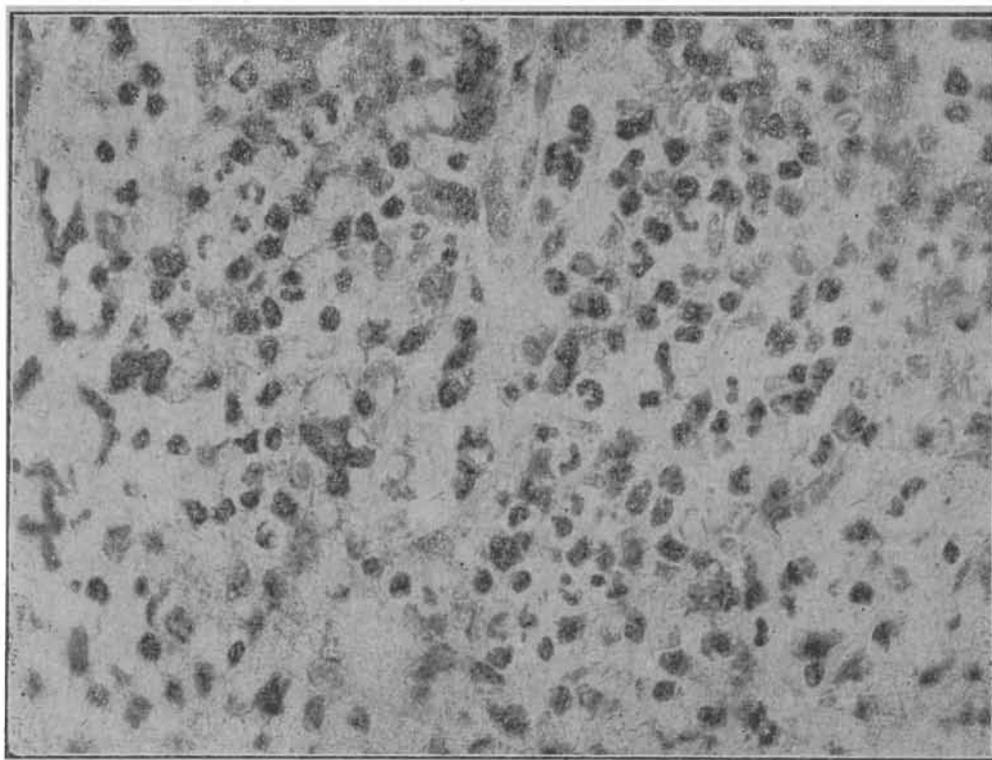
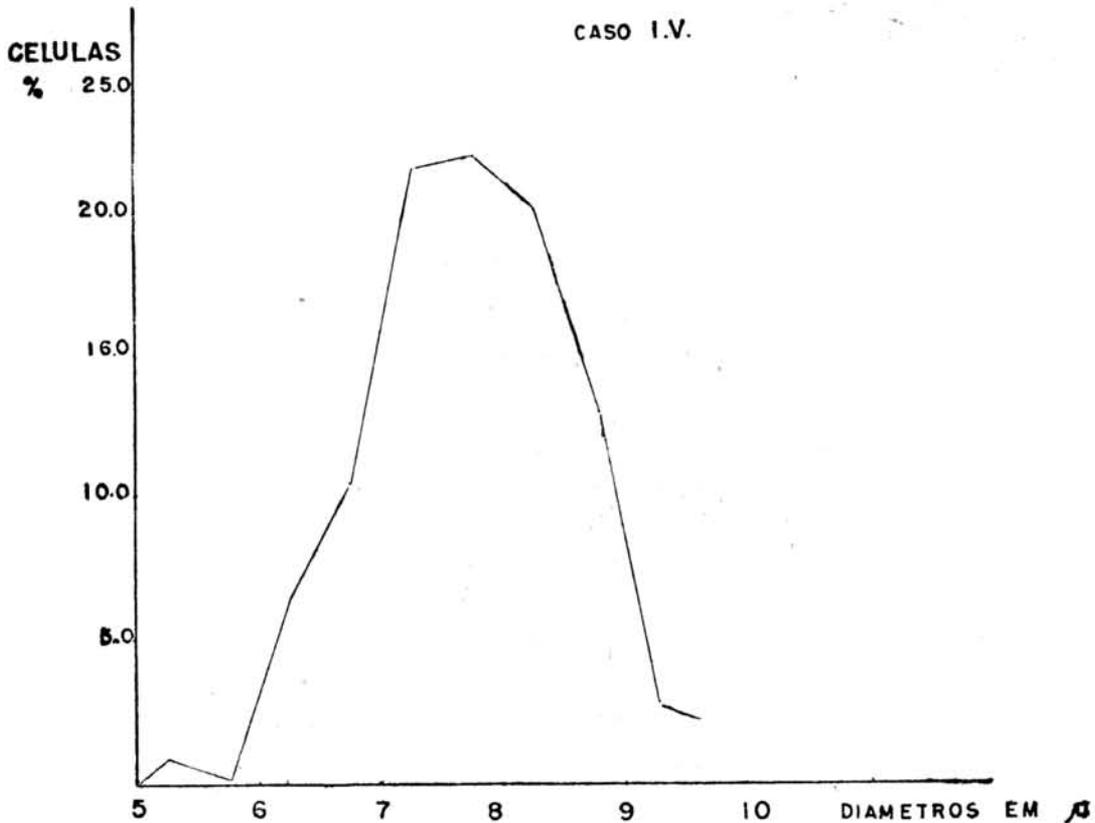


FIG. 2 — *Fagocitose de hematias, neutrófilos e pigmento hemossiderótico.*

CURVA DE PRICE-JONES



De retôrno ao país, tivemos ocasião de vêr, a paciente (30-5-47) e verificar:

- 1) — Não havia sinais de hemolise.
- 2) — Tratar-se de anemia macrocítica hipercrômica regenerativa, pois se evidenciaram macrócitos policromatófilos, exames anteriores demonstrando eritroblastos circulantes, medula hiperplástica e anaplástica e reticulócitos até 1,5%.
- 3) — O quadro hematológico se caracterizou por anemia + leucopenia + + plaquetopenia com fragilidade capilar (prova do laço positiva).
- 4) — Os caracteres da afecção eram de molde a evidenciar ausência de lesões da medula óssea. A citogênese não estava alterada. A citoevolução estava prejudicada, em tôdas as três séries. Este fato lembrava mecanismo de inibição esplênica. Fez-se então o diagnóstico seguinte: "pancitopenia por inibição esplênica". Indicada a esplenectomia, que se acompanhou de verdadeira cura, hematológica e clínica.

O exame histológico do baço e de pequena biopsia operatória do fígado revelou — Nome: I. V. — Idade 41. Qualidade da peça: Baço-fragmento de fígado. Operador, Dr. Eurico Branco Ribeiro.

Exame macroscópico: — O baço pesou 250 grs. Aos cortes distinguam-se bem as duas polpas sendo os folículos bastante evidentes. A polpa vermelha de tonalidade avermelhada.

Exame microscópico: — Foram feitos cortes em material fixado em líquido de Boun e Formol a 10%. Os folículos de Malpighi (fig. 1) apresentam pronunciado grau de hiperplasia dos centros germinativos onde observa-se intensa fagocitose de hemátias, neutrófilos e pigmento hemossiderótico (fig. 2).

Polpa vermelha: — Os seios venosos e os cordões de Bilotroth apresentam grande número de neutrófilos que, pelos métodos de coloração usados, não podemos dizer se estão ou não fagocitados. Ao par disso, observa-se de uma maneira difusa um processo de hemossiderose, estando o pigmento no interior de macrófagos ou mesmo livre.

Diagnóstico: — Hiperplasia retículo histiocitária das polpas branca e vermelha. Hemossiderose pronunciada.

Fígado: — Aos cortes as células apresentam-se vacuolizadas por extração do glicogênio. As células de Kupfer mostram pigmento hemossiderótico em grau discreto.

Diagnóstico: — Hemossiderose discreta do fígado.

Dr. Godofredo Elejalde.

São Paulo, 11 de junho de 1947.

O exame histológico demonstrou que o baço, além de agir inibindo a maturação mieloide, nas 3 séries, exercitava suas propriedades de fagocitose em nível verdadeiramente patológico. Assim, apesar da leucopenia do sangue circulante, viam-se orlas de verdadeiro acúmulo neutrófilo, lembrando o exsudato purulento. De outro lado, intensa hemossiderose caracterizada nos cortes corados pela hematoxilina e comprovada pela reação de Perés. O baço apresentava os seus histiócitos em função ativa: pigmento hemossiderótico na maioria deles e, em alguns, neutrófilos englobados. Havia verdadeira "sequestração" celular, verdadeiro desvio por entesouramento celular nos histiócitos esplênicos.

COMENTÁRIOS

Vê-se que a paciente por dois anos apresentava anemia refratária ao extrato hepático, ao ferro e às transfusões que apenas acudiam paliativamente à doente. As petequias, as menorragias demonstravam o componente plaquetopenia, possivelmente acompanhado de fragilidade capilar. A fadiga fácil, a febrícula frequente, traduziam a leucopenia com neutropenia. Esta leucopenia se acompanhava de anemia macrocítica e hiperocrômica. Esta, nos últimos exames, estranhamente se acompanhava de sinais de regeneração ativa: reticulócitos altos, macrócitos policromatófilos e mesmo eritroblastos circulantes. O baço era pouco aumentado. Exceto a anemia, regenerativa até certo ponto, o quadro se

aproximava do da miclose aplastica. Entretanto a punção de medula revelou haver celularidade normal neste órgão. O fato patológico estava na inibição bem evidente na série granulocítica, onde Promielócitos, Mielócitos e Metamielócitos somavam o dôbro de Bastonetes e Segmentados e semelhantemente na série vermelha onde eritroblastos basófilos igualavam os policromáticos.

O diagnóstico se firmou por exclusão: não se tratava de nenhuma das anemias conhecidas, era condição refratária aos métodos terapêuticos usuais e a pancitopenia só podia ser atribuída a uma inibição de maturação. Esta, nos conhecimentos atuais, deveria corresponder a uma hiperatividade esplênica.

A esplenectomia se acompanha rapidamente de aumento de eritrócitos, leucócitos e plaquetas que se mantêm altos persistentemente. A doente se curou.

O baço pesava 250 gr., aumentado.

E o exame histopatológico do baço e do fígado apresentava o novo componente patogênico de afecção. Esta, em parte dependente de uma inibição funcional de medula óssea, agora apresenta um componente anatômico, de fagocitose ativada, dirigida contra eritrócitos e leucócitos neutrófilos. Êste caso se presta, assim, para indicar uma patogênese mista: funcional, de inibição esplênica e histiocitária, de fagocitose ativa.

SUMÁRIO

Os AA. relatam um caso de pancitopenia esplênica, curado pela esplenectomia. Mostram as dificuldades diagnósticas e a orientação tomada. Atribuem a patogênese da afecção a uma associação de fatores morbígenos: hiperatividade esplênica revelada: 1) sobre a medula óssea com inibição de maturação das diversas séries celulares da medula e 2) nos histiócitos esplênicos que fagocitam eritrócitos e leucócitos polimorfonucleares neutrófilos.

BIBLIOGRAFIA

- 1) REISMANN, K. — Chronisch agranuloctäre Myelapathie als folge splenopathischer Markhemmung. *Med. Welt* 12, 16, 1938.
- 2) DOAN, C. e WRIGHT, C. S. — Primary congenital and secondary acquired splenic panhematopenia. *Blood* 1, 10, 1946.
- 3) WISEMAN, B. K. e DOAN, C. A. — A newly recognized granulopenic syndrome caused by excessive splenic leukolysis and succesfully treated by splenectomy. — *J. Clin. Invest.* 18, 473, 1939.

- 4) WISEMAN, B. K. e DOAN, C. A. — Primary splenic neutropenia: a newly recognized syndrome, closely related to congenital icterus and essential thrombocytopenic purpura. *Ann. Int. Med.* 16, 1097, 1942.
- 5) HATTERSLEY, P. G. — Chronic neutropenia. Report of a case not cured by splenectomy. *Blood*, 2, 227, 1947.
- 6) MOORE, C. V. e BIERBAUM, O. S. — Chronic neutropenia treated by splenectomy. *New Internat. Clin.* 3, 86, 1939.
- 7) SALZER, RANSOHOFF, J. L. e BLOTT, H. — Primary splenic neutropenia with report of case. *Ann. Int. Med.* 22, 271, 1945.
- 8) NORDENSON, N. G. e RODEN, S. — Chronic malignant granulocytopenia treated by splenectomy. Recovery. *Acta Chirurg. Scandinav.* 84, 518, 1914.
- 9) ROGERS, H. M. e HALL, B. E. — Primary splenic neutropenia. *Arch. Int. Med.* 75, 192, 1945.
- 10) LANGSTON, W.; WHITE, O. A. e ASHLEY, J. D. — Splenic neutropenia. Report of a case with splenectomy. *Ann. Int. Med.* 23, 667, 1945.
- 11) DAMESHEK, W. — Editorial *Blood*, 1, 12, 1946.
- 12) DAMESHEK, W. — Editorial *Blood*, 1, 173, 1946.
- 13) TROLAND, C. E. e LEE, F. C. — A preliminary report on a platelet reducing substance in the spleen of thrombocytopenia purpura. *Bull. John Hopkins Hosp.* 62, 85, 1938.
- 14) HOBSON, F. C. G. e WITTS, L. J. — Platelet reducing extracts of the spleen. *Brit. Med. J.*, 1, 50, 1940.
- 15) ROSE, H. e BOYER, L. B. — Thrombocytopenia, a confirmatory report. *J. Clin. Invest.* 20, 81, 1941.