

MIELOCULTURA E MIELOGRAMA NA FEBRE TIFÓIDE

Estudo comparativo com hemocultura e hemograma

AUGUSTO E. TAUNAY

Biologista do Instituto Adolfo Lutz

LUIZ AYRES

Assistente voluntário de Histologia e Embriologia da Faculdade de Medicina da Universidade de S. Paulo

DARIO PEDROSO

Chefe dos Laboratórios da Clínica Cirúrgica do Prof. B. Montenegro e do Sanatório Esperança

Sem dúvida, o exame bacteriológico do sangue, quando positivo, é o processo de maior certeza para o diagnóstico da febre tifóide. Todos os outros exames subsidiários da clínica ocupam lugar secundário, deante do achado do bacilo de Eberth.

Ultimamente, veio juntar-se à hemocultura, um meio diagnóstico de valor incontestavel, qual seja a cultura de tecidos onde se localizam os bacilos típicos, durante a infecção. Destes, o da medula óssea é o de escolha, dada a simplicidade de técnica e inocuidade da punção esternal.

Ao iniciarmos este estudo, tivemos em mente observar a positividade da mielocultura durante os varios períodos da infecção e aproveitamos o material para a compararmos com outros meios diagnósticos.

Assim colhemos dados referentes ao tempo de moléstia, fizemos hemoculturas, mieloculturas, reações sorológicas, hemogramas e mielogramas, que foram praticados com intervalos de 10 dias, aproximadamente.

MIELOCULTURA

A mielocultura ou medulo-cultura não é processo novo de diagnóstico. Em 1903, Fränkel e seus discípulos esboçavam a demonstração da presença do bacilo de Eberth na medula óssea, em doentes vitimados pela febre tifoide, embora já os médicos-veterinários fizessem culturas com medula óssea retirada de animais mortos por septicemia. Desse passo, à introdução rotineira da mie-

locultura, *in anima nobile*, foi apenas uma questão de simplificar a técnica da punção medular, tornando-a acessível e inócua, o que foi conseguido quando, em 1929, Arinkin, introduzindo uma agulha para punção medular, facilitou os estudos sobre a medula óssea. No decorrer de nosso trabalho tivemos oportunidade de praticar 28 punções, sem que tivéssemos notado qualquer manifestação desagradável por parte dos doentes.

Segundo M. Sacks & F. Hachtel¹ quem primeiro isolou o bacilo tífico da medula óssea foi Gerbassi em 1925, retirando tecido mieloide da tíbia, conseguindo em 13 casos resultados positivos.

A mielocultura tem por bases, como processo diagnóstico, 2 grupos de factores: 1) Negatividade ou positividade inconstante ou temporária dos outros meios diagnósticos (sensibilidade e especificidade absoluta e sensibilidade bastante elevada da mielocultura. 2) Especificidade absoluta e sensibilidade bastante elevada da mielocultura. Em rápidos traços vejamos estes dois grupos.

Uma vez estabelecida a infecção, pela entrada na corrente sanguínea dos germes tíficos, a permanência destes alí pode ser pouco duradoura ou mesmo fugaz. Ao mesmo tempo o teor em aglutininas não estará suficientemente elevado e nós teremos como resultado: hemocultura negativa com Widal negativo ou inexpressivo. É o que se denomina — fase muda da moléstia. De outro lado, os pacientes consultam o clínico, quando já exgotaram com mesinhas caseiras 1 ou 2 semanas de moléstia, período ótimo para a hemocultura. Tanto que, em raros casos obtivemos dados antes de 10-12 dias de doença.

Segue-se que o paciente continua em observação com um Widal de título baixo, apenas com a probabilidade talvez única de um aumento no teor em aglutininas para que se confirme o diagnóstico, uma vez que o período da hemocultura já transcorreu. Não há necessidade de acentuar os transtornos causados por essas situações dúbias, onde o diagnóstico de laboratório não pode ser confirmado de maneira segura.

Quanto à especificidade do Widal, podemos relatar que no restrito número de doentes por nós estudados, tivemos 3 casos, em dois dos quais não se confirmou o diagnóstico de febre tifoide, apesar da reação de Widal positiva (1/400) com quadro clínico bastante atípico e os outros exames negativos.

Assim, o doente n.º 112, no 9.º dia de moléstia, em período febril, teve uma reação de Widal 1/400 (antígeno flagelar). No

14.^o dia, em virtude do quadro térmico atípico, fizemos a série de exames, com resultados negativos; constatamos a presença de hematozoários tanto no sangue periférico como na medula. O doente 144, com reação de Widal 1/400 (aglutinação flagelar), teve o diagnóstico de gripe, confirmado pela evolução da moléstia.

Quanto ao 3.^o caso, trata-se do doente 77: entrando no 15.^o dia de doença, tem uma reação de Widal "H" 1/400 e "O" 1/200. No entanto, todos os outros exames continuam negativos, mesmo repetidos 8 dias após. Nessa ocasião, reação de Widal "H" 1/100 e "O" 1/400, depois de vacinoterapia específica, curativa; quadro térmico bastante atípico, estado geral bom.

Convém lembrar ainda a questão da vacinação preventiva, de febre tifoide anterior e de moléstia intercurrente durante a febre tifoide, modificando a interpretação da reação de Widal.

O que ficou dito não tem o intuito de invalidar, em absoluto, a reação de Widal. Kahn² diz que, para se fazer um bolo de chocolate, há muitas receitas, mas para que ele tenha um paladar agradável é preciso esperar qualquer coisa das mãos da cosinheira. A reação de Widal manejada pelo clínico habil e experimentado é de fato um dado de segurança.

A hemocultura alcança sua maior positividade no início da moléstia, quando os sintomas clínicos frustos a confundem com outras infecções de caráter mais benigno e o clínico fica na expectativa da evolução do quadro. Da 1.^a semana em diante, a sua positividade decresce, sendo bastante limitada na 3.^a semana, quando a reação de Widal já se torna o método de escolha.

Nunca é demais repetir em esquema o valor dos diversos exames durante a evolução da febre tifoide:

<i>Semanas</i>	<i>Hemocultura</i>	<i>Reação de Widal</i>
1. ^a	80%	20%
2. ^a	70%	70%
3. ^a	30%	85%
4. ^a	12%	90%

Ora, os estudos desenvolvidos até o presente, demonstraram que os bacilos tíficos, logo após invadirem a massa sanguínea, localizam-se nos órgãos dotados de sistema retículo-endotelial, tais como o baço, fígado, gânglios e medula óssea. Uma vez aí localizados, estes órgãos passam a funcionar como verdadeiros focos de infecção, lançando os germes novamente em circulação, quando as

condições gerais do paciente o permitirem. Caso típico — doente 145, onde vemos a negatividade da hemocultura coincidindo com melhoria do quadro clínico, desaparecer quando o estado geral se agravou, enquanto que a miolocultura foi positiva durante todo o transcorrer da moléstia. Objetivando o caso:

<i>Dia de moléstia</i>	<i>Mielocultura</i>	<i>Hemocultura</i>	<i>Temperatura</i>
15	+	+	39°
25	+	+	38°2
34	+	—	37°
41	+	+	38°2
48	+	+	38°8

É evidente que uma pergunta desponta das afirmações acima referidas. Por que os bacilos se localizam na medula óssea e em outros órgãos ricamente dotados em células do S. R. E.? Quer nos parecer que estes órgãos fazem papel de filtro, dada a menor velocidade de circulação nesses sitios, permitindo uma atividade maior dos histiócitos no sentido de imobilizar e fagocitar os germes que por aí passam, levados pelo sangue.

Os mielogramas praticados contemporaneamente estão a indicar uma elevada histiocitose em atividade fagocitária, evidenciada pela vacuolização protoplasmática.

Acresce ainda, que como razão da alta sensibilidade da miolocultura, temos o fato acentuado por S. Sacks & F. Hachtel¹ de que ao praticarmos a punção medular estamos diante de uma condição em que, além do material rico em células fagocitárias, retiramos sangue arterial, sangue este que nos estados septicêmicos dá maior positividade que o retirado por punção venosa.

MATERIAL E MÉTODOS

Sendo nossa finalidade determinar a positividade da miolocultura durante a evolução da febre tifoide, preferimos os doentes com poucos dias de moléstia. Como já frizamos estes foram raramente encontrados por nós. Como consequência dessa nossa preferência, realizamos algumas punções em doentes cujo diagnóstico de febre tifoide não foi confirmado. Os doentes, todos do sexo masculino, tinham idade variavel de 20 a 40 anos e em 1 caso apenas a idade era de 15 anos.

As punções foram praticadas com a seguinte técnica: assepsia da pele do rebordo esternal, ao nível do 2.º intercosto, com iodo e

álcool. Anestesia da pele, tecido celular sub-cutâneo e periosteio, com 2 cc. de novocaina a 1%, em pequena seringa montada com agulha fina. Pelo mesmo orifício, introduziamos a agulha apropriada, com mandril e, uma vez atingido o periosteio, forçavamos a entrada entre as duas táboas ósseas. Retiravamos o mandril e com seringa de 20 cc. fazíamos a aspiração do material. A princípio aproveitávamos a primeira aspiração para fazermos o estudo morfológico da medula (na presunção de maior riqueza celular) e na segunda aspiração retiravamos material para as sementeiras. Tendo ocorrido uma contaminação, modificamos esse processo, retirando de uma vez 2 cc. mais ou menos do material e, após breve agitação, procedíamos as sementeiras primeiramente e em seguida os esfregaços, que demonstraram uma densidade celular idêntica à obtida com a técnica anterior. As sementeiras eram feitas em 1 único balão com caldo simples, do qual retiravamos 1 gota após incubação de 24-48 horas para passagem em placa de ácido rosólico e identificação dos germes.

As hemoculturas foram realizadas mediante retirada de sangue por punção venosa. Os meios empregados foram o liquid³ e a bile nutrosada. O sangue era semeado diretamente em liquid, ao passo que na bile semeávamos o coágulo, aproveitando-se o soro para a reação de Widal.

Na reação de Widal empregamos sempre 2 antígenos com germes mortos: antígeno "O" alcoólico, preparado segundo a técnica de Bien⁴ e o antígeno formolado⁵. As raças empregadas foram a "O" 901 e "H" 901 de Felix. As diluições de soro usadas eram de 1/50 a 1/6.400, em tubos de igual diâmetro, incubação a 37° em estufa. Leitura com lupa, sempre feita por um dos autores (A. T.). Resultados positivos apenas com aglutinação total.

O achado de aglutininas "O", no sangue dos doentes, fornece um criterio muito mais seguro no diagnóstico da febre tifoide, assim como também permite avaliar a evolução da moléstia. Alesca & E. Manoliu⁶ verificaram que a presença de aglutininas "O" coincide em alguns casos com um certo grau de benignidade e que estas descrevem uma curva ascendente que, começando nos primeiros dias de moléstia, vai até pouco antes da convalescença, quando começa a decrescer. Verificaram também a presença de aglutininas "H", mas em título muito mais baixo, discordância esta que se mantém nos doentes que foram vacinados anteriormente pelo T.A.B. como naqueles submetidos à vacinoterapia específica durante a moléstia.

Gilbert Coleman & Laviano ⁷ em 4.000 reações praticadas com antígeno alcoólico acham que uma aglutinação positiva a partir de 1/80 indica que o doente tem febre tifoide ou infecção do mesmo grupo. A reação flagelar no mesmo título pode deixar dúvidas, pois é também positiva nos vacinados e nos que já tiveram febre tifoide anteriormente.

O emprego de antígenos mortos apresenta ainda a vantagem de facilitar a execução das reações e afasta o perigo das contaminações de laboratório.

O estudo do sangue periférico foi feito mediante retirada por punção digital, contagem global de leucócitos (Türk) e feita de esfregaços corados pelo Leishmann para contagem diferencial. Separamos, nesta, os neutrófilos com granulações tóxicas, bem como na série linfocítica distinguimos os prolinfócitos, os típicos, histióides e leucocitóides.

RESULTADOS

Como resulta da leitura do quadro geral, realizamos nosso estudo em um total de 9 doentes de febre tifoide. Em 2 deles fizemos somente uma vez a série de exames; nos demais, repetimo-la 2, 3 e 5 vezes, o que nos deu um total de 23 observações.

Reduzindo a proporções os dados obtidos, vemos que a positividade alcançada pela mielocultura nos varios períodos da infecção é de 73,9%. As hemoculturas praticadas simultaneamente atingem apenas 47,9%, porcentagem esta praticamente idêntica à obtida por outros autores durante todo o decurso da moléstia. Assim Havens ⁸, sobre 126 casos de febre tifoide obteve 49% de positividade para a hemocultura.

Um fato digno de maior registo, é o que ressalta da consideração dos exames bacteriológicos da medula e do sangue, distinguindo-os quando praticados em períodos febris e afebris. Obtivemos sempre mieloculturas positivas todas as vezes que a colheita foi feita durante o período febril (em 15 punções, 15 mieloculturas positivas, ou seja: 100%). Ao contrario a hemocultura atingiu apenas 73,3%, isto é, 11 vezes sobre 15. Nos períodos de apirexia a mielocultura cai a 25% enquanto que a hemocultura desce a 0%.

QUADRO II

Período	Resultado	Mielocultura		Hemocultura	
		N.	%	N.	%
Febril	positivo	15	100	11	73,3
	negativo . . .	0	0	4	26,7
Afebril	positivo	2	25	0	0
	negativo . . .	6	75	8	100
Total	positivo	17	73,9	11	47,9
	negativo	6	26,1	12	52,1

Em 9 casos estudados o diagnóstico bacteriológico pode ser estabelecido em 2 deles (22,2%) exclusivamente pela mielocultura, nos 8º e 20º dias de moléstia, sendo as hemoculturas negativas, embora repetidas 2 ou 3 dias seguidos.

Isto demonstra que a mielocultura é um excelente método diagnóstico.

A positividade da mielocultura obtida em nosso trabalho é bastante superior àquela referida por Landau e Bauer⁹ que relatam 63,5% de casos positivos durante o período febril e apenas 46% durante todo o transcorrer da moléstia. Uma vez que os referidos autores fizeram o estudo morfológico do material retirado da medula, fica afastada a hipótese de que em alguns casos não tivessem eles semeado tecido medular. Resta o fato, entretanto, de que no computo geral os autores incluíram 31,4% de pacientes já em convalescença.

Sacks & Hachtel¹ referem, porem, 3 mieloculturas positivas realizadas em 3 pacientes, nos 14º, 19º e 21º dias de moléstia.

Debré e Colaboradores obtiveram também positividade constante em 10 casos examinados no decorrer da 1.^a e 2.^a semana.

Verifica-se, ainda, que com a melhora clínica a positividade da mielocultura tende a desaparecer, havendo correspondência na negatividade da mielo e da coprocultura.

No entanto o caso n.º 71 é sugestivo para corroborar as afirmações de Lancelotti quanto à importância da mielocultura em revelar os estados de portadores de bacilos. Partindo da concomitância de positividade da mielo e da hemocultura no 8.º dia de moléstia, passando no 15.º dia para positividade exclusiva da mielocultura observamos o paciente já em cura clínica com um resultado

negativo na cultura de fezes. Apesar de boas as condições clínicas (7.º dia em apirexia), 3 dias após (24º da moléstia), os exames revelaram hemocultura negativa, porem mielo e coproculturas positivas.

Devemos acentuar o fato de que dada a exiguidade de material medular, este foi semeado apenas em 1 meio de cultura. Admitimos que os resultados positivos aumentariam com o emprego de mais meios de cultura.

O fundamento desta asserção está no que se pode observar com o ocorrido na hemocultura. Como já frizamos, esta foi realizada com o emprego de 2 meios — liquoid e bile nutrosada. Verificamos que, além dos resultados concordantes nos 2 meios, encontramos 1 caso em que o liquoid foi decisivo e 4 favoráveis à bile nutrosada.

A reação de Widal foi sempre positiva em todos os nossos doentes, com diluições de soro que variaram de 1/100 até 1/3.200 com ambos os antígenos “O” e “H”. Com um número tão pequeno de observações, não podemos fixar conclusões absolutas, exceto à que se refere à obrigatoriedade do emprego dos dois antígenos “O” e “H”, como fica patente pelos exemplos dos casos 112 e 144, referidos acima.

1 — HEMOGRAMA

A) CONTAGENS GLOBAIS

Do estudo comparativo conjunto das 20 *contagens globais da série branca* nos diversos períodos da febre tifoide, verificamos que:

1) O valor mínimo registou-se na 4.ª semana (2.088) e o máximo na 5.ª (13.885); em 66,6% das observações assinalamos leucopenia e leucocitose em 33,4%; como taxa média registamos leucopenia ligeira (7.077).

2) Na 2.ª semana os valores globais mantiveram-se entre 7.168 e 8.400 leucócitos; na 3.ª 25% de contagens têm resultados inferiores a 6.000 leucócitos; na 4.ª as taxas globais são inferiores à da semana precedente, com 33% abaixo de 5.000 leucócitos; na 5.ª semana os números globais ascendem, atingindo moderada leucocitose; na 6.ª semana há queda brusca com acentuada leucopenia, voltando na 7.ª semana a retomar os valores próximos ao normal médio (8.000 leucócitos, segundo Ferrata).

3) Na correlação entre temperatura e números globais leucocitários, notamos que quando a colheita do sangue coincidiu com a temperatura máxima observada (39º) houve ligeira leucocitose — 8.400 —; quando a temperatura foi mínima (36º4) houve leve

QUADRO

	Número de ordem	190	71	130	95	71	145	102	177	133	
	Dias de moléstia	8º	8º	12º	13º	15º	15º	16º	16º	20º	
	Temperatura	38,8	39,2	39	37,4	38,8	39	38,2	38,4	38,6	
Reação de Widal	{ B. tífico { Antígeno O { Antígeno H { Paratifo A { Paratifo B	1/400	1/400	1/100	1/100	1/400	1/400	1/400	1/800	1/3.200	
		1/400	1/200	1/800	1/100	1/400	1/400	1/800	1/200	1/3.200	
		—	1/100	—	1/100	1/50	—	—	1/200	—	
		—	1/200	—	—	1/100	—	—	1/200	—	
Hemocultura	{ Bile nutrosada { Liquoid	—	+	+	+	—	+	+	+	—	
		—	—	Não	—	—	+	+	—	Não	
Myelocultura	{ Caldo	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Hemograma	Contagem g. leucócitos		7.168	7.203	8.400	8.800	8.400	6.200	7.230	700	
	Neutrófilos	73,5	65,6	76,8	77,5	77,5	82,0	84,0	83,0	58,8	
	a) sem granulações tóxicas	73,5	—	—	—	—	—	—	—	11,6	
	Metamielócitos	—	—	—	—	—	—	—	—	7,6	
	Bastonetes	—	—	—	—	—	—	—	—	2,4	
	Segmentados	—	—	—	—	—	—	—	—	3,6	
	b) com granulações tóxicas	73,5	65,6	76,8	77,5	77,5	87,0	84,0	83,0	47,2	
	Mielócitos	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	Metamielócitos	11,0	6,4	6,8	3,5	2,5	3,5	25,5	6,5	—	
	Bastonetes	27,5	23,2	26,0	24,5	22,0	27,5	33,0	31,0	28,2	
	Segmentados	35,0	36,0	44,0	47,5	53,0	58,0	25,5	45,5	18,0	
	Eosinófilos	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	Basófilos	—	0,8	—	—	—	1,0	—	—	—	
	Linfócitos	14,5	24,0	14,0	8,5	15,5	7,5	8,5	10,5	32,4	
	Pró-lymfócitos	0,5	—	—	—	0,5	—	—	—	—	
	Típicos	5,5	9,2	0,8	0,0	6,0	3,0	—	—	2,8	
	Histióides	0,5	—	0,4	—	—	—	—	0,5	—	
	Leucocitoides	8,0	14,8	12,8	8,5	9	4,5	8,5	10,0	26,6	
	Plasmocitoblastos	0,5	0,4	0,8	2,5	1,0	1,0	0,5	0,0	1,2	
	Plasmócitos	—	0,4	—	2,5	—	—	1,0	0,0	—	
	Monócitos	11,5	8,8	8,4	9,0	6,0	1,5	6,0	6,5	6,6	
	Histiócitos	—	—	—	0,5	—	—	—	—	—	
	Índice degenerativo	100	100	100	100	100	100	100	100	80	
	Micrograma	Histiócitos	3,75	1,2	6,0	0,6	1,0	3,5	4,0	7,5	2,75
		Hemohistioblasto	—	0,20	1,25	—	0,25	0,75	0,2	—	1,00
neutrófilo		—	0,20	1,25	—	0,25	0,75	0,2	—	0,75	
eosinófilo		—	—	—	—	—	—	—	—	0,25	
Hemocitoblasto		0,5	—	1,0	—	0,25	1,5	0,2	0,5	0,25	
Megarioblasto		—	—	—	—	0,25	—	—	—	—	
Megacariócito		0,25	—	1,25	0,3	—	—	—	0,25	—	
Neutrófilos		57,25	68,8	67,75	76,5	68,75	67,5	70,2	50,0	60,25	
mieloblastos pró		2,0	2,2	2,0	4,5	3,0	1,75	2,3	0,75	0,75	
pró-mielócitos		16,75	5,2	19,5	12,6	17,0	16,0	24,5	4,75	12,75	
em mitose		—	0,20	1,0	—	0,5	0,25	0,3	0,25	—	
mielócitos		11,5	10,20	7,75	9,3	10,75	7,75	8,3	1,0	0,75	
metamielócitos		16,5	21,0	9,75	39,4	20,75	11,5	18,3	8,25	2,25	
bastonetes		9,0	20,5	9,75	10,2	11,75	22,5	14,0	18,25	11,50	
segmentados		1,25	9,5	2,0	7,2	5,0	7,75	2,5	16,75	3,50	
Eosinófilos		1,75	1,0	3,75	2,7	1,5	2,25	5,0	1,5	0,50	
mieloblastos pró		—	—	—	—	—	—	0,2	—	—	
pró-mielócitos		1,25	1,0	1,0	0,9	0,5	0,5	0,5	0,5	0,50	
mielócitos		0,75	0,50	0,5	0,3	—	1,5	0,3	—	—	
metamielócitos		0,75	1,50	1,5	0,3	0,25	0,25	0,5	0,25	1,00	
bastonetes		1,5	0,50	0,5	0,3	0,25	—	1,5	—	0,50	
segmentados		0,5	0,25	0,25	0,9	0,5	—	2,0	0,75	0,50	
Basófilos		—	0,25	0,25	—	—	0,5	—	0,25	—	
metamielócitos		—	0,25	0,25	—	—	0,25	—	0,25	—	
segmentados		—	—	—	—	—	0,25	—	—	—	
Pró-lymfócitos		3,25	4,75	4,75	0,6	0,75	1,0	3,0	8,25	2,75	
Linfócitos		6,25	3,50	3,5	6,9	10,75	10,0	6,5	18,75	60,0	
Plasmocitoblastos		7,0	0,25	0,25	—	0,5	4,0	—	0,25	1,0	
Plasmócitos		1,0	4,25	4,25	3,0	5,75	2,0	3,0	1,50	10,75	
Monócitos		1,50	0,50	0,5	0,9	3,0	3,0	0,3	1,0	2,00	
Eritroblastos		20,50	11,50	11,5	11,4	7,25	4,0	7,6	10,25	7,75	
pró		0,50	—	—	0,3	—	—	—	—	0,25	
basófilos		1,75	5,0	5,0	4,2	1,5	0,75	5,0	2,25	0,75	
policromatófilos		10,75	6,50	6,0	5,4	4,25	3,0	2,0	4,75	4,75	
em mitose		0,25	—	—	0,3	—	0,25	—	—	0,25	
ortocromáticos	4,25	—	—	1,2	0,25	—	0,4	1,75	0,25		
Com granulações basófilas-poli	—	—	—	—	0,75	—	0,2	0,75	1,00		
Com granulações basófilas orto	2,50	—	—	—	—	—	—	0,75	6,50		

GERAL

30	95	107	145	71	102	95	133	145	102	107	145	107	145
21°	22°	23°	23°	24°	25°	30°	34°	34°	34°	36°	41°	44°	48
37	37	38,9	38,2	36,5	38,2	36,8	36,9	37	36,4	38	38,2	36,5	38,8
1/200	1/800 1/400	1/1600 1/1600	1/400 1/400 1/200 1/200	1/800 1/1600	1/800 1/800	1/1600 1/800 1/100 1/100	1/1600 1/1600	1/800 1/200	1/800 1/1600	1/3200 1/6400	1/800 1/200	1/200 1/1600	1/800 1/200
—	1/50	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	+	+	—	—	—	Não	—	—	Não	+	—	+
—	—	+	+	+	+	—	—	+	—	+	+	—	+
5.846	6.612	4.280	2.088	10.572	6.269	9.200	13.875	3.550	8.200	3.550		6264	
56.0	63.5	71.0	63.5	47.5	7.40	49.0	49.0	69.5	77.5	60.5	83.5	72.0	87
—	0.5	—	7.0	9.5	—	15.0	1.0	1.0	0.5	1.5	—	28.5	—
—	—	—	1.0	—	—	1.5	—	—	—	—	—	2.5	—
—	0.5	—	2.0	4.5	—	10.5	0.5	0.5	0.5	0.5	—	8.5	—
—	—	—	4.0	5.0	—	3.0	0.5	0.5	—	1.0	—	17.0	—
56.0	63.0	71.0	56.5	38.0	74.0	34.0	48.0	68.5	77.0	39.0	83.5	43.5	33.0
—	—	—	0.5	0.5	—	—	—	—	—	—	—	0.5	—
1.0	2.5	12.5	1.5	0.5	4.5	4.0	5.0	4.5	7.0	4.0	1.6	3.0	5.0
17.5	26.5	35.0	20.5	15.5	29.5	18.0	20.5	39.0	29.0	27.0	26.0	19.0	37.0
37.5	34.0	23.5	34.5	22.0	40.0	12.0	22.5	25.0	41.0	28.0	54.0	21.0	45.0
2.0	—	—	0.5	1.5	0.5	0.5	7.5	—	1.0	—	0.5	0.5	—
—	—	—	1.0	0.5	0.5	0.5	0.5	1.5	—	0.5	1	—	0.5
36.0	22.0	11.5	23.0	43.0	13.0	33.5	32.5	19.5	11.5	26.5	9.5	18.0	9.5
—	—	—	2.0	2.5	—	0.5	0.5	2.0	0.5	—	—	0.5	—
2.5	—	3.0	13.0	12.5	4.0	11.0	6.0	4.5	3.5	7.5	3.0	3.5	2.0
—	—	0.5	1.0	1.5	1.5	1.5	0.5	1.5	—	2.5	0.5	—	—
33.5	22.0	8.0	7.0	26.5	8.0	20.5	23.5	11.5	7.5	16.5	6.0	9.0	7.5
—	—	1.0	2.5	1.5	1.5	—	—	1.0	0.5	2.0	0.5	—	1.0
—	—	—	1.5	—	—	—	—	1.0	0.5	—	—	—	—
6.0	13.5	16.5	8.0	7.5	11.0	15.5	10.5	7.0	9.5	10.0	6.0	9.5	2.0
—	—	—	0.5	0.5	—	—	—	0.5	—	0.5	—	—	—
100	99	100	88	81	100	69	97	98	98	97	100	60	100
5.75	3.6	2.75	3.75	1.75	2.25	2.5	1.5	7.0	2.0	2.25	1.0	1.0	—
0.5	0.6	0.25	—	1.0	—	—	—	0.25	0.25	—	—	0.25	0.2
05	0.6	0.25	—	1.0	—	—	—	0.25	0.25	—	—	0.25	0.2
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0.25	0.2	0.5	2.75	1.25	1.00	0.75	1.25	—	0.25	0.75	0.75	0.25	0.2
0.25	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3.5	—	—	—	—	—	—	0.25	—	—	0.25	—	—	—
36.75	78.4	69.25	61.5	58.25	73.0	65.25	55.0	63.75	78.0	75.5	74.5	69.0	71.4
2.0	4.6	1.75	3.0	2.75	4.75	2.25	2.25	0.5	0.5	1.5	2.75	0.75	1.8
17.0	18.4	2.5	13.75	7.5	22.25	6.75	12.0	8.25	9.75	12.0	3.75	7.50	11.8
0.5	—	0.5	0.75	0.25	—	0.5	0.25	—	—	—	—	—	0.2
10.75	3.2	12.5	5.75	9.5	12.5	10.0	6.25	3.5	6.5	1.825	11.75	16.0	11.8
18.25	24.0	24.5	17.5	15.25	21.0	23.0	17.0	17.5	29.25	32.5	11.50	26.0	19.2
15.75	10.8	5.75	12.0	17.50	17.5	18.75	14.75	24.0	21.25	8.75	25.50	130	29.8
2.5	2.4	3.0	8.75	5.5	5.25	4.0	5.5	10.0	10.75	2.50	14.25	5.75	6.8
4.25	3.2	5.5	1.75	4.25	1.75	2.75	2.5	1.5	1.25	—	4.25	1.25	4.8
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1.75	1.8	0.75	0.75	0.75	0.5	0.5	0.5	0.75	—	—	1.75	0.25	0.8
1.5	0.6	0.5	—	0.5	0.5	0.5	0.25	0.25	0.75	—	1.50	—	2.8
0.25	0.2	0.75	0.5	1.0	0.75	0.75	—	—	0.5	—	—	0.50	0.4
0.50	0.2	2.0	0.5	0.25	—	0.50	0.25	—	—	—	0.5	0.25	0.6
0.25	0.4	1.5	—	1.75	—	—	1.5	0.25	—	—	0.5	0.25	0.2
—	—	0.5	—	0.25	—	—	—	0.25	—	—	0.5	—	0.2
—	—	0.25	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.2
—	—	0.25	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	0.25	—	0.25	—	—	—	0.25	—	—	0.25	—	—
1.25	1.6	1.75	1.75	2.75	3.25	1.75	3.0	4.5	2.5	5.0	0.5	8.75	1.0
3.75	5.2	6.0	15.5	17.5	10.5	12.5	25.5	13.5	8.75	7.0	10.0	4.25	7.6
0.5	0.2	1.0	4.5	0.25	0.5	0.25	—	1.25	0.5	—	1.75	0.75	2.0
2.5	2.4	1.5	4.5	1.25	0.75	0.25	—	3.5	0.5	—	0.25	0.5	1.4
1.75	0.0	2.0	2.5	2.75	5.5	4.75	2.0	0.50	3.0	0.75	1.50	0.25	0.8
9.0	9.6	9.0	1.5	8.75	1.5	9.25	5.0	4.25	3.0	7.75	5.0	13.75	0.4
0.5	0.6	0.25	—	—	0.25	0.75	0.25	0.75	—	—	0.50	0.75	—
2.25	1.8	2.75	0.5	2.0	0.50	1.25	0.75	—	—	—	0.75	1.0	1.25
5.0	5.2	5.25	1.0	5.25	0.25	5.75	3.50	2.50	1.75	5.25	3.5	5.0	—
—	—	—	—	—	—	—	0.25	—	—	—	—	—	—
1.0	0.6	0.75	—	0.75	0.25	0.25	—	0.75	1.0	0.75	0.75	6.0	0.4
—	1.4	—	—	—	0.25	0.5	0.25	—	—	—	—	—	—
0.25	—	—	—	0.75	0.25	0.75	—	—	0.25	0.50	—	0.75	—

leucocitose — 8.200 —, correspondendo à máxima hiperplasia granuloblástica neutrófila da medula óssea (78%) com hipoplasia dos eosinófilos.

Isto demonstra que a temperatura alta coincide com uma hiperleucocitose somente quando a medula for normal, não tendo, em nossos casos, os estados febris coincido com aumento numérico dos leucócitos, por que o tecido mieloide no tifo está seriamente perturbado.

4) Quando os bacilos tíficos estão presentes na medula óssea, a relação entre a atividade do tecido mieloide e a taxa global de leucócitos no sangue periférico é tal, que mostra em 71,4% dos casos ligeira leucopenia e, nos restantes, nítida leucocitose; o valor global leucocitário foi assinalado com a medula óssea isenta de bacilos tíficos.

B) CONTAGEM DIFERENCIAL

Foram efetuadas 23 contagens específicas:

1) NEUTRÓFILOS

Variações quantitativas — O hemograma não apresenta variações intensas na apreciação quantitativa dos granulócitos neutrófilos.

Estes elementos conservaram-se em 39,3% dos casos em taxa abaixo do mínimo normal (68% — FERRATA), ocorrendo a taxa mínima com 47,5% (neutropenia relativa, mas não absoluta em virtude de leucocitose — 10.579); em 8,6% os neutrófilos mantiveram-se em porcentagens normais; em 52,1% observou-se neutrofilia relativa com percentual máxima de 89%.

No decurso da moléstia notamos, na 2.^a semana, leve neutrofilia relativa que, em geral, se eleva de modo escasso na 3.^a, descendo na 4.^a e 5.^a semanas às taxas mais inferiores, ascendendo na 6.^a e 7.^a às porcentagens normais e mesmo ultrapassando-as.

A neutrofilia, considerado cada caso em particular, acompanha a elevação leucocitaria.

Como tradução da intensa hiperplasia granulocítica que ocorre na medula óssea, observa-se no sangue periférico a presença de elementos imaturos — mielócitos e metamielócitos; os mielócitos apresentam-se em 8,6% dos casos numa porcentagem constante de 0,5%; os metamielócitos estiveram ausentes em 1 contagem apenas, atingindo em outra 25,5%, sendo 4,6% a média registrada.

Em todos os casos nota-se intenso desvio dos neutrófilos para a esquerda oscilando de 15,5 a 39% de bastonetes; as taxas máximas de bastonetes registaram-se no caso letal, principalmente nas últimas semanas. Em 21,3% a taxa dos bastonetes foi superior mesmo à dos segmentados.

As taxas dos neutrófilos segmentados foram sempre inferiores ao normal, assinalando-se um mínimo de 12% e um máximo de 58%. A observação de plurisegmentados foi rara.

B) *Variações qualitativas*

a) *Granulações tóxicas* — Na contagem específica os neutrófilos foram classificados em portadores e não portadores de granulações tóxicas de Cesaris Demel-Gloor. No tipo B as granulações foram preponderantemente grosseiras, abarrotando completamente o protoplasma; estas granulações são em geral de coloração azul-roxa, de forma redonda, ora de contornos lisos, ora espinhosas e creneladas, entremeadas com as granulações neutrófilas normais. As granulações tóxicas tipo A, pequenas e vermelho-violetas, são também presentes mas em quantidade discreta.

As granulações tóxicas existiram em todos os casos e durante os varios períodos da moléstia; Em 43,4% dos casos é registada a ausência destas granulações em um número muito pequeno de células, a saber: na 3.^a semana em 14,3% dos casos, na 4.^a em 66,6%, na 5.^a, 6.^a, e 7.^a em 100% (excluindo-se o doente 145 de êxito letal).

O índice toxi-degenerativo, isto é, a relação entre o número total dos neutrófilos e o número total de neutrófilos com alterações degenerativas é demonstrado no seguinte esquema (exclusive caso letal) :

<i>Semanas</i>	<i>Índice Degenerativo</i>
2. ^a	100
3. ^a	96
4. ^a	95
5. ^a	91
6. ^a	97
7. ^a	60

No caso letal a elevação do índice após sua queda coincide com a peora clínica:

<i>Semanas</i>	<i>Índice Degenerativo</i>
3. ^a	100
4. ^a	88
5. ^a	98
6. ^a	100
7. ^a	100

Nas fases de defervescência as granulações tóxicas vão diminuindo em quantidade, indicando a queda dos índices degenerativos um bom prognóstico da evolução da febre tifoide.

b) *Microvacuolizações citoplasmática e nuclear*: — Estes fenomenos degenerativos, instalando-se desde os primórdios da infecção tífica nas células imaturas da medula óssea, são visíveis com frequência já na 2.^a semana nos elementos do sangue circulante, persistindo ainda nos períodos de convalescença.

Os vacuolos são redondos, de tamanho variavel, coexistindo às vezes na mesma célula em número de 2, 3 ou mais, revelando-se a vacuolização protoplasmática mais frequente do que a nuclear.

c) *Basofilia citoplasmática*: — Conquanto menos comum que a microvacuolização, constata-se pequenas porções azuis do protoplasma, redondas ou quadrangulares, destacando-se nitidamente da coloração acidófila do fundo citoplasmático.

d) *Aniso e poiquilocitose neutrófila*: A anisocitose como em todo processo toxi-infeccioso, é frequente; a poiquilocitose é observada com muito menor intensidade.

e) *Picnose nuclear*: É processo degenerativo de ocorrência frequente e intensa.

f) *Anomalia nuclear de Pelger-Huet*: Às vezes observam-se neutrófilos lobados, com diâmetro transversal do núcleo muito maior em relação ao diâmetro longitudinal.

2) EOSINÓFILOS

a) *Quantitativamente* — Há desaparecimento absoluto dos eosinófilos durante a 2.^a semana, ainda que na medula óssea estes elementos estejam presentes em porcentagens relativamente altas; na 3.^a semana persistiu a eosinopenia absoluta em 5 casos sobre 6, assinalando-se a taxa de 2% para um caso de decurso benigno, já afebril e com mielocultura negativa. Na 4.^a semana em 80% dos casos registou-se uma taxa de 0,5-1,5% dos eosinófilos, em 20% houve anaeosinopenia; na 5.^a semana em 75% das observações

continua a presença de eosinófilos no sangue circulante com taxa máxima de 7,5%, havendo em 15% anaeosinofilia. Nas 6.^a e 7.^a semanas houve anaeosinofilia em 50% dos casos e taxa de 0,5% para os restantes 50%.

Em 63,6% dos indivíduos febris os eosinófilos estavam ausentes do sangue circulante. Nos períodos apiréticos em 75% dos casos, os eosinófilos ocorreram no sangue periférico, faltando em 25%.

A taxa de eosinófilos está em relação com a gravidade da infecção tífica, notando-se as percentuais mais elevadas quando a moléstia é benigna, com diminuição e taxas baixas no decurso prolongado e grave.

Qualitativamente, todos os eosinófilos apresentam as granulações, corando-se em azul brilhante e com microvacuolos citoplasmáticos.

3) BASÓFILOS

Em linhas gerais estes granulócitos mostram quantitativamente estreito paralelismo com os eosinófilos.

4) LINFÓCITOS

Variações quantitativas — Em nossas observações, na 2.^a semana de febre tifoide, não registamos linfocitose, ao contrário do relato de numerosos autores.

Os linfócitos em 75% dos indivíduos apresentaram neste período taxas compreendidas entre 8,5 — 14,5%, assinalando-se apenas em um caso ligeira linfocitose. Na 3.^a semana em 66,6% dos indivíduos notou-se linfopenia também baixa, com nítida linfocitose relativa em 33,4%. Na 4.^a semana 60% das taxas obtidas enquadraram-se em valores normais alcançando mesmo em um caso acentuada linfocitose relativa e absoluta.

Já na 5.^a semana os linfócitos elevam-se à taxa média de 33%, observando-se linfocitose relativa e absoluta em 50% dos casos.

Na 6.^a e 7.^a semanas há linfopenia, que se acentuou no caso letal.

Variações qualitativas — Deve-se ressaltar inicialmente a ocorrência de células linfocíticas imaturas, como o prolinfócito, fase intermediária de maturação entre o linfoblasto e o linfócito. O achado de prolinfócitos foi notado mesmo em casos de leucopenia com linfopenia relativa e absoluta, mas correndo paralelo com in-

tensa hiperplasia prolinfocitária da medula óssea nos períodos febril e de defervescência.

A presença de prolinfócitos ocorre em sua grande maioria nos indivíduos em que a febre tifoide tem longa duração e principalmente nos últimos períodos.

Os linfócitos maduros (típico, leucocitoide e histioide) apresentam alterações citoplasmáticas e nucleares: o citoplasma em numerosos casos possui zonas de coloração cinzenta entremeadas de porções mais claras; outras vezes, no fundo cinzento, notam-se condensações basófilas, acentuando-se as colorações cinzentas e basófilas no rebordo protoplasmático. O protoplasma é grande, labil, com frequente microvacuolização e relação núcleo-plasmática favorável ao citoplasma.

5) MONÓCITOS

Sob o ponto de vista *quantitativo* estes elementos, nos casos de evolução favorável, apresentaram-se em taxas cabíveis dentro do normal; no caso letal houve acentuada monocitopenia (taxa mínima — 1,5%) na última semana.

Em 69,5% dos casos registou-se monocitose relativa (taxa máxima 22,5%). *Qualitativamente*, grande número de monócitos apresentam o núcleo com caráter histioide, multilobulado, protoplasma com prolongamentos, de coloração azul-cinzenta, hiper-granuloso, com microvacuolização protoplasmática intensa, indício de ativa fagocitose.

6) CÉLULAS PLASMÁTICAS

As células plasmáticas, que normalmente não são presentes no sangue periférico, mostram às vezes alterações morfológicas nítidas, constituídas por acidofilia ligeira do citoplasma e presença de numerosíssimas granulações azurófilas grandes, disseminadas mais particularmente nos rebordos; num caso, com tri-lobação nuclear.

Plasmoblastos — Estes elementos, que correspondem morfogenética, morfológica e funcionalmente às células de Türk e, aos pré-plasmócitos de Introzzi, apresentam-se na febre tifoide em 73,9% das observações em porcentagens oscilando de 0,4 — 2,5%, sendo mais raros nos últimos períodos da infecção tífica.

Plasmócitos — O achado de plasmócitos foi registrado em 34,7% dos casos em taxas compreendidas entre 0,4 e 4%.

7) HISTIÓCITOS

Em 21,7% das observações os histiócitos estavam presentes, comumente de caráter endotelial, mais raramente de tipo reticular, contendo aglomerados de granulações azurófilas.

8) PLAQUETAS SANGUÍNEAS

Não fizemos contagens globais das plaquetas sanguíneas; todavia, por estimativa nos esfregaços, verifica-se que há nítida trombocitose, estando as plaquetas frequentemente conglomeradas, formando grandes limbos plasmáticos.

Os trombócitos, na febre tifoide, são de tamanho variável, principalmente volumosos, com distribuição irregular de cromômero e acentuada coloração acidófila do hialômero.

2 — MIELOGRAMA

Em todos os esfregaços realizados com o material da punção medular a densidade celular foi grande, com exceção da última aspiração do caso letal (n.º 145), em que as células se encontravam em quantidade relativamente pequena.

A *contagem diferencial dos elementos mieloides* revelou intensa hiperplasia das células granuloblásticas.

Tomamos como valores normais do mielograma os citados por Fieschi.

1) HISTIÓCITOS

Os histiócitos foram encontrados em 95,6% dos casos e ausentes no último mielograma do caso letal; em 65,2% houve hiperplasia histiocitária alcançando em 1 caso o máximo de 7,5%.

A atividade fagocitária dos histiócitos revelou-se intensa, sendo às vezes o protoplasma reduzido a finos cordões limitando amplos vacúolos que continham frequentemente granulações azurófilas isoladas ou conglomeradas, mais raramente englobando granulócitos em várias fases de desintegração.

2) HEMOHISTIOBLASTOS

As chamadas *Ferratazellen*, cuja ocorrência na medula óssea do indivíduo adulto parece ter significado patológico, apareceram em 73,9% das observações, contendo no protoplasma predominantemente granulações neutrófilas, em um único caso granulações eosinófilas.

3) HEMOCITOBLASTOS

Estas células com poucas discrepâncias conservam-se dentro de taxas normais.

4) SÉRIE MEGACARIOCÍTICA

Os megacarioblastos e megacariócitos estão diminuídos numericamente, sendo em sua grande maioria reduzidos a fragmento nuclear.

5) NEUTRÓFILOS

Quantitativamente, em 91,4% dos casos nota-se hiperplasia da série granulocítica neutrófila, alcançando um máximo de 78% (média normal = 57,5%). Observa-se nítido aumento das células mais imaturas (mieloblastos, promielócitos e mielócitos) sobre as mais maduras (metamielócitos, bastonetes e segmentados), mais evidente nos períodos de convalescença, apesar dos segmentados aumentarem numericamente em relação às primeiras semanas conservam-se sempre em taxas abaixo do normal.

Esta anaplasia celular, isto é, parada da maturação celular, faz com que as taxas dos promielócitos sejam maiores que as dos elementos morfogeneticamente superiores.

Na febre tifoide os promielócitos e mielócitos deveriam ser contados conjuntamente pela dificuldade da diferenciação morfológica entre um e outro, devido à grande quantidade de granulações azurófilas, granulações estas que persistem nas últimas fases de maturação, fases estas que, em virtude de sua rápida migração da medula óssea para o sangue periférico, assumem então caráter patológico, denominando-as de granulações tóxicas.

Qualitativamente os neutrófilos mostram microvacuolização protoplasmática e nuclear desde o mieloblasto até o segmentado. Pícnose nuclear e anomalia nuclear de Pelger-Huet é de observação mais ou menos frequente.

6) EOSINÓFILOS

Os eosinófilos, mesmo quando ausentes do sangue periférico, mostram taxas relativamente altas na medula óssea, ligeiramente aumentadas em 26% dos casos, com anaesinofilia medular e periférica em 1 caso apenas no penúltimo período da moléstia. Qualitativamente, há acentuada anisocitose e poiquilocitose.

7) BASÓFILOS

Estes granulócitos são registados em 52,5% das observações.

8) SÉRIE LINFOCÍTICA

Em todos os casos há hiperplasia nítida dos prolinfócitos e dos linfócitos, assinalando-se às vezes a disposição destes elementos em pequenos nódulos linfáticos.

9) SÉRIE PLASMOCÍTICA

Os plasmoblastos e plasmócitos ocorrem na quasi totalidade dos casos em taxas altas, com acidofilia protoplasmática e granulações azurófilas.

10) MONÓCITOS

Há ligeiro aumento dos monócitos em 34,7% dos casos, com valores baixos nos restantes. A micro-vacuolização protoplasmática é intensa.

11) ERITROBLASTOS

Em nenhum caso a taxa eritroblástica alcançou o valor normal (24,46%); esta série atinge na 2.^a semana o valor máximo de 20,5% decrescendo nas últimas semanas (6.^a e 7.^a) à taxa de 3-5%.

Esta queda vai-se acentuando à medida que progride a moléstia; concomitantemente há diminuição da taxa de hemoglobina, pois no sangue periférico há nítida hipocromia das hematias.

Reproduz-se, também, nos eritroblastos certo gráu de anaplasia. Como alterações estruturais, estas células, na grande maioria dos casos, apresentam granulações basófilas indício de regeneração patológica, além de mitoses atípicas, resultando eritroblastos mitóticos com 3 núcleos.

12) CARIOCINESES

As mitoses dos elementos mieloides processaram-se predominantemente quando a mielocultura foi positiva para o bacilo tífico, numa percentagem de 81,3%.

Como se depreende do esquema abaixo, as taxas dos neutrófilos e dos eritroblastos em cariocinese são inferiores aos valores normais.

Os processos cariocinéticos são a expressão principal da função proliferativa; normalmente nos elementos da série eritroblástica o número de cariocineses é muito mais elevado do que nos granulócitos, correspondendo a atividade proliferativa, sem dúvida muito

mais intensa para compensar o menor desenvolvimento do parênquima eritroblástico.

Não observamos eritroblastos basófilos em mitose, apesar das cariocineses nestes elementos serem normalmente em taxas elevadas.

CARIOCINESES

Porcentagens relativas

Número de ordem	71	190	130	95	71	145	102	177	133	130	107	145	71	95	133	145
Dias de moléstia	8°	8°	13°	13°	15°	15°	16°	16°	20°	21°	23°	23°	24°	30°	31°	31°
Temperatura	39°2	38°8	39°	37°4	38°8	39°	38°8	38°4	38°6	37°	38°8	38°2	36°5	36°8	36°9	36°9
Mielocultura	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	-	+
Neutrófilos:																
Promielocito	0,2	-	1	-	0,5	0,25	0,3	0,25	-	0,5	0,5	0,75	0,25	0,5	0,25	0,2
Eritroblastos:																
Policromatófilos	-	0,25	-	0,3	-	0,25	-	-	0,25	-	-	-	-	-	0,25	-

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Antes de encerrarmos estas considerações sobre o estudo hematológico da febre tifoide, devemos recapitular que os nossos achados não coincidem com os obtidos por numerosos autores estrangeiros.

Assim a nossa febre tifoide não acarreta a intensa leucopenia, como é observada na forma européa.

Em contraposição à quasi constante linfocitose registada nos tratados como existente no decorrer da moléstia, observamos neutrofilia relativa, instalando-se preponderantemente a linfocitose somente na 4.^a semana.

Quanto ao comportamento dos eosinófilos, correspondem as nossas taxas às dos demais autores.

No confronto entre a medula óssea e o sangue periférico é importante citar a discordância patente entre a taxa da série linfocítica, aumentada na medula óssea, e sua diminuição no início da moléstia, mostrando inter-dependência topográfica entre estes constituintes celulares.

A plaquetose intensa (por estimativa) observada na nossa febre tifoide no sangue periférico e a taxa baixa dos negacariócitos estão a demonstrar, como pensam Rohr & Schulten, uma destruição rápida destes últimos, fornecendo um número alto de plaquetas sanguíneas circulantes.

Não podemos deixar de agradecer ao Dr. José Augusto Arantes, diretor do Hospital de Isolamento Emilio Ribas, que nos facilitou a obtenção do material necessário ao nosso trabalho, fornecendo também todos os dados de que necessitamos e ao Snr. Antonio Amorosino, técnico do Instituto Adolfo Lutz, que nos auxiliou na parte técnica.

SUMÁRIO

A mielocultura é de valor inestimável no diagnóstico da febre tifoide. Durante o período febril a sua sensibilidade mostrou-se absoluta.

Nas primeiras semanas de moléstia a sua positividade foi sempre superior a 80%.

Obtivemos mieloculturas positivas desde o 8.º até o 48.º dia de moléstia. A mielocultura mostrou ser um processo diagnóstico bastante mais sensível que a simples hemocultura.

A reação de Widal deve ser praticada sempre com os antígenos "O" e "H". Os autores apresentam dois casos em que o diagnóstico de febre tifoide não pode ser confirmado, embora apresentassem um teor em aglutininas "H" elevado.

A febre tifoide produz ligeira leucopenia, considerando-se 7.077 leucócitos por mmc. como taxa média durante os vários períodos da moléstia.

À medida que a moléstia progride sem complicações, nota-se diminuição quantitativa leucocitária, ascendendo nas últimas semanas às taxas normais e mesmo ultrapassando-as; nos casos acompanhados de complicações, as taxas globais são leucopênicas.

Os bacilos típicos acarretam inibição da maturação mieloide: quando a medula óssea é isenta de bacilos, há contagens globais altas.

Em geral há neutrofilia relativa, ocorrendo no sangue periférico a presença de elementos imaturos, como mielócitos e metamielócitos, bastonetose acentuada e diminuição dos segmentados. Regista-se a presença de granulações tóxicas, microvacuolição citoplasmática e nuclear, basofilia protoplasmática, picnose nuclear, anomalia nuclear de Pelger-huet, aniso e poikilocitose dos granulócitos.

O índice degenerativo diminui à medida que a cura clínica se processa.

Paralelamente à neutrofilia relativa, há hiperplasia dos mesmos na medula óssea, predominando os elementos mais imaturos (promielócitos), com quadro ligeiramente anaplástico.

Observa-se eosinopenia absoluta periférica nos primeiros períodos da moléstia, reaparecendo os eosinófilos nas últimas semanas; na medula óssea os eosinófilos foram presentes em taxas normais ou ligeiramente aumentados em todo o decurso da moléstia.

No início da infecção tífica há linfopenia, começando a se registrar, na 4.^a semana, linfocitose, com ligeira predominância, que persiste na convalescença. Nos casos com complicações a linfopenia perdura até os últimos períodos da moléstia. Há a ocorrência de prolinfócitos, alterações citoplasmáticas e nucleares dos linfócitos; na medula óssea ha hiperplasia da série linfocítica.

Nota-se monocitose relativa, com acentuada microvacuolização citoplasmática.

Os plasmoblastos e plasmócitos circulantes existem nos varios períodos da moléstia.

É registada a presença de histiócitos nos sangue periférico, tradução da histiocitose mieloide.

SUMMARY

The bone-marrow culture is of the greatest value to the diagnosis of typhoid-fever, its sensibility during the feverish periods being absolute.

In the first weeks of the disease, it showed positive results in more than 80% of the cases.

We obtained positive results from the 8th to the 48th day of the disease. As a method for diagnosis, the bone-marrow culture proved to be much more sensible than the simple blood-culture.

The Widal reaction must always be made with "O" and "H" antigens. The authors present two cases where the diagnosis of typhoid fever could not be ascertained, although their "H" agglutinin rate was high.

Typhoid fever produces slight leucopenia, considering 7.077 leucocytes per cmm. as the medium rate during the diferent stages of the disease.

When the disease evolves with no complications, we may observe at first a quantitative decrease of the leucocytic rate, while in the last weeks, this rate rises to normal and even higher value; when complications occur, total rates are leucopenic.

Typhoid bacilli inhibit myeloid maturation: when no germs are present in the bone-marrow, global counts are high.

Generally there is a relative neutrophilia; in peripheric blood the presence of immature elements as myelocytes and metamyelocy-

tes occurs; also there is a remarkable number of stab and a decrease of segmented neutrophiles. In addition we may observe the presence of toxic granulations, cytoplasmic and nuclear microvacuolation, protoplasmic basophilia, nuclear picnosis, Pelger-Huet nuclear anomaly, anisocytosis and poikilocytosis of the granulocytes.

The degenerativ index falls with the advancing of the clinical cuer.

Parallel to the relative neutrophilia there is neutrophile hiperplasia in the bone-marrow, with preponderance of the more immature elements (promyelocytes) and a slightly anaplastic picture.

An absolute peripheric eosinopenia is observed in the first stages of the disease, with reappearance of the eosinophiles in the last weeks; in the bone-marrow the eosinophile rate was normal or slightly increased during the whole course of the illness.

In the beginning of typhoid there is lymphopenia; from the 4th week on there is slightly prevailing lymphocytosis which persists during convalescence. In complicated cases lymphopenia persists to the last stages of the disease. Pro-lymphocytes appear and nuclear and cytoplasmic alterations of lymphocytes take place; in the bone-marrow there is hiperplasia of the lymphocytic line.

A relative monocytosis is observed, with marked cytoplasmic microvacuolation.

Plasmoblasts and plasmocytes appera in the various stages of the disease.

Histiocytes appear in peripheric blood as a result om myeloid histiocytosis.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Knochenmarkskultur ist für die Diagnose des Typhus abdominalis von unschätzbarem Werte, da ihre Empfindlichkeit während der Fieberperiode sichergestellt ist.

Während der ersten Wochen der Krankheit zeigte die Knochenmarkskultur in mehr als 80% der Fälle ein positives Ergebnis.

Wir erhielten positive Ergebnisse vom 8-en bis zum 48-sten Tage nach Beginn der Erkrankung. Die Knochenmarkskultur erwies sich als diagnostisches Mittel bedeutend empfindlicher als die einfache Blutkultur.

Die Widal-Reaktion soll stets mit den Antigenen O und H ausgeführt werden. Die Autoren beschreiben zwei Fälle, in denen dit Diagnose des Typhus abdominalis nicht sichergestellt werden

konnte, obwohl beide einen erhöhten Wert an Agglutininen H aufwiesen.

Die Krankheit ist in ihren verschiedenen Perioden von einer leichten Leukopenie begleitet, ausgehend von 7077 als Mittelwert.

In dem Masze, als die Krankheit ohne Komplikationen fortschreitet, kann man zuerst eine Verminderung der Leukozyten feststellen, während in den letzten Wochen Normalwerte erreicht oder sogar überschritten werden. In Fällen mit Komplikationen ergeben sich Leukopenien.

Die Typhus-Bazillen behindern die Reifung des Knochenmarks. Wenn das Knochenmark frei von Bazillen ist, ergiebt die Zählung hohe Werte.

Im allgemeinen findet man relative Neutrophilie mit Vorkommen von unreifen Elementen im peripheren Blute, wie: Meyelozyten und Metamyelozyten, Vermehrung der Stabförmigen und Verminderung der Segmentierten. Ferner findet man: toxische Granulationen, cytoplasmatische und nukleäre Mikrovakuolisierung, protoplasmatische Basophilie, nukleäre Piknose, Pelger-Huet-sche Kermanomalie und Aniso— und Poikilozytose der Granulozyten.

Der degenerative Index nimmt in dem Masze ab als die klinische Heilung fortschreitet.

Parallel mit der relativen Neutrophilie läuft Hyperplasie der Neutrophilen im Knochenmark mit Vorherrschen der unreifsten Elemente (Promyelozyten), bei leicht anaplastischem Bilde.

In den ersten Phasen der Erkrankung beobachtet man absolute periphere Eosinopenie, in den letzten Wochen der Krankheit Wiedererscheinen der Eosinophilen. Im Knochenmark findet man während des ganzen Krankheitsverlaufes Normalwerte oder leichte Erhöhung der Eosinophilen.

Zu Beginn der Typhus-Infektion herrscht Lymphopenie, von der 4-ten Woche an predominiert im allgemeinen eine leichte Lymphozytose, die auch in der Rekonvaleszens anhält. In den Fällen mit Komplikationen hält die Lymphopenie bis in die letzten Phasen der Krankheit an. Man findet Prolymphozyten und zytoplasmatische und nukleäre Veränderungen der Lymphozyten. Im Knochenmark herrscht Hyperplasie der Lymphozyten-Serie.

Es lässt sich eine relative Monozytose mit betonter cytoplasmatischer Mikrovakuolisierung feststellen.

Während der ganzen Krankheit finden sich Plasmoblasten und Plasmozyten.

Die Gegenwart von Histozyten im peripheren Blute ist als eine Auswirkung der Histozytose im Knochenmark anzusehen und als solche festgestellt.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — SACKS & HACHTEL — 1941 — J. Lab. e Clin. Med. XXVI, 71.
- 2 — KAHN — 1941 — J. Lab. Cl. Med., XXVI, 139.
- 3 — CARVALHO LIMA — 1938 — Brasil Médico, LII — 1184.
- 4 — BIEN — 1924 — Cent. f. Bakt., XLIII, 196.
- 5 — CARVALHO LIMA — 1936 — Publicações Médicas, LXXXV, 6.
- 6 — ALESCA & MANOLIU — 1935 — Arch. Roum. Path. e Microb., VIII, 189. Cirur. XXXIX, 87.
- 6 — ALESCA & MANOLIU — 1935 — Arch. Roum. Path. e Microb. — VIII, 189.
- 7 — GILBERT, COLEMANN & LAVIANO — 1934 — J. Lab. e Clin. Med., XIX, 225.
- 8 — LEON C. HAVENS — 1935 — The bacteriology of Typhoid, salmonella and dysentery infectius, New York, The commonwealth, Fund.
- 9 — LANDAU & BAUER — 1940 — Presse Médicale, n.º 6, 71.
- 10 — NAEGELI, O. — 1921 — Blutkrank und Blutdiagnostik, Berlim, Spinger.
- 11 — SCHLLING — El cuadro Hematico y su valor en la clinica Labr. Barcelona.
- 12 — FIESCHI — 1938 — Semeiologia del midollo osseo Cooperativa, Pavia.
- 13 — FERRATA — 1938 — Le Emopatie — Soc. Ed. Lemb. Milano.
- 14 — ORIA, J. — 1934 — Comentaríos e observações sobre Plasmócitos e Elementos Plasmocitóides no sangue circulante. Rev. Assoc. Paul. de Med., 4,64-67.
- 15 — STORTI e DE FILIPPI — Ricerche morfologiche e batteriologiche sul midollo osseo dei malatti di ileotifo. Policlinico, Sez. Pratica, n.º 19, pg. 937.