

MEMORIAS
DO
INSTITUTO OSWALDO CRUZ

Tomo 31

Anno—1936

Fasciculo 1

**Sobre a significação da eosinophilia
na ancylostomose ***

por

W. O. Cruz

A presente nota visa tratar da significação attribuida por alguns autores á eosinophilia verificada na ancylostomose, e chamar attenção para que o conceito então emittido não póde ser mais sustentado á luz dos modernos conhecimentos.

Um dos factos em que se baseavam os autores para esclarecer o mecanismo da anemia na ancylostomose, era justamente a eosinophilia peripherica, verificada em muitos casos da doença. O augmento da porcentagem dos leucocytos eosinophilos era interpretado como representando uma acção á distancia dos vermes sobre o orgão gerador destas cellulas, e assim servia este facto como uma documentação accessoria, que evidenciaria a existencia de uma toxina helminthica.

A relação entre a eosinophilia e a actividade helminthica, como tambem a relação entre a eosinophilia e a anemia, são as verificações mais importantes para julgar o valor dado a este augmento de porcentagem dos eosinophilos, na genese da syndrome anemica.

Procuramos observar a variação da eosinophilia com a eliminação dos helminthos provocada por vermifugos, e tambem durante o primeiro periodo de regeneração hematica produzida com a administração de ferro. Os nossos resultados não foram obtidos de numerosos casos, entretanto,

* Recebido para publicação a 18 de Fevereiro de 1935 e dado a publicidade em Janeiro de 1936.

mesmo assim, elles teem um certo valor, porque mostram bem claramente a impossibilidade de se basear nesta questão, para demonstrar qualquer relação *directa* entre os helminthos predadores e a anemia.

Quadro 1

Observações	No. de vermes eliminados	No. de dias entre a administração do vermifugo e a eosinophilia maxima	Taxa dos eosinophilos antes da administração do vermifugo	Maior eosinophilia observada (o/o)	Diferença entre a eosinophilia verificada antes do tratamento e a maior taxa alcançada (o/o)
1	121	11	19	39	20
2	—	3	2	14	12
3	—	8	9	17	8
4	110	12	16	28	12
5	170	3	23	35	12

No quadro I encontram-se os dados obtidos em cinco doentes, relativos ás variações da eosinophilia após a eliminação dos vermes. Praticavamos contagens especificas diarias, com o fim de obter as oscillações pequenas da taxa de eosinophilos, depois do que administravamos vermifugos, continuando com as contagens especificas diarias para verificar qual a taxa maxima alcançada. Vemos nestes resultados que mesmo dois dias após a administração do vermifugo, póde-se observar um acrescimo de 12 % dos leucocytos eosinophilos, chegando-se a verificar um augmento maximo de 20 %, onze dias após o vermifugo.

No quadro II, vemos a relação existente entre a taxa de eosinophilos e a taxa de reticulocytos, durante a phase de regeneração sanguinea mais violenta. Verificamos que a eosinophilia oscilla em relação inversa da taxa de reticulocytos. Assim, nos primeiros sete dias, a eosinophilia diminue consideravelmente, chegando-se a observar cifras normaes (2 %), em virtude da grande diminuição desta taxa, pois ella decresce de 15 para 2 %. Depois de terminado o primeiro periodo regenerativo, a taxa de reticulocytos volta ao normal, verificando-se então novamente pronunciada eosinophilia, não raras vezes mais accentuada que antes do inicio da regeneração hematica (W. O. Cruz, 1934).

Em trabalho anterior (W. O. Cruz, 1933), publicamos uma verificação importante: um caso que acompanhavamos diariamente e que apresentava uma taxa de eosinophilos diminuta veio a fallecer; retiramos a medulla

ossea e observamos uma accentuadissima eosinophilia neste órgão: portanto, a ausencia de eosinophilia peripherica póde ocorrer mesmo com uma intensa eosinophilia medullar. Aliás, nesta questão é preciso ter sempre em mente a notavel eosinophilia intestinal, verificada em pequenos focos em volta do local onde se prende o verme, podendo-se então comprehender esta ausencia de uma eosinophilia peripherica, pelo acantonamento das cellulas nestes focos da mucosa intestinal.

Quadro 2

Obs. 6			Obs. 7		
Data	Reticulocyto (o/o)	Eosinophilo (o/o)	Data	Reticulocyto (o/o)	Eosinophilo (o/o)
16-9-32	4	18	26-9-32	6	14
17	3	16	27	10	8
18	8	14	28	11	2
19	12	24	29	15	4
20	22	7	30	25	3
21	8	15	1-10-32	37	5
22	30	2	23	5	11
23	9	7	24	6	12
24	9	2	28	8	18
25	21	4			
26	8	13			
27	4	10			
28	11	19			
29	6	23			
30	19	6			
1-10-32	7	10			
2	8	17			
3	10	18			
4	17	20			
5	8	12			
21	10	24			
22	2	34			
23	4	24			
31	7	26			

A interpretação correcta destes factos, como tambem de todos aquellos relativos ao eosinophilo, encontra uma seria difficuldade no desconhecimento da verdadeira funcção deste leucocyto. Entretanto, é bem claro que a variabilidade da eosinophilia verificada na ancylostomose, provocada por factores tão diversos, contribue para fortalecer a idéa de que este phenomeno de modo algum póde ser relacionado com o mecanismo do processo anemiante.

A seguir, relataremos ainda algumas verificações sobre a eosinophilia ancylostomotica, sobre factos relativos ás eosinophilias em outras doenças, e sobre experimentações que visam determinar a funcção do eo-

sinophilo, e isto fazemos para que se comprehenda o intrincado e o obscuro da questão.

Weinberg e Mello (1908) foram os primeiros que em estudo cuidadoso demonstraram a propriedade que tem os extractos de diversos vermes parasitos (ascaris, tenia, botriocephalo, etc. . .) de provocar, quando injectados em cobaya, intensas eosinophilias periphericas. Estes autores tambem verificaram que nestes casos ha uma verdadeira neo-produccão de eosinophilos por parte da medulla ossea. Weinberg e Séguin (1914) estudaram as relações entre a eosinophilia local (provocada em volta do ponto de inoculação do extracto helminthico) e a eosinophilia peripherica, chegando a conclusões que mostraram a dependencia entre estes dois factos. Assim, quando a eosinophilia local se intensifica, a eosinophilia peripherica diminue progressivamente. Lemierre e Lantuéjoul (1920), obtiveram um augmento notavel da eosinophilia peripherica após a eliminacão dos helminthos parasitos, e interpretaram este facto, baseados no trabalho acima citado de Weinberg e Séguin, como uma volta dos eosinophilos da mucosa intestinal para a corrente circulatoria. Nós que confirmamos este facto, tambem o interpretamos do mesmo modo, verificando ainda neste augmento da taxa de eosinophilos, a presença de numerosas destas cellulas com caracteres degenerativos, como sejam a presença de vacuolos no plasma e de granulações com coloração basica ao lado das granulações com a côr rosea normal.

Leichtenstein (1887) verificou que no inicio das infestações, a eosinophilia chega a cifras muito altas (60 a 72 %) e mostrou que ella é provocada unicamente pela immigração das larvas no interior do organismo. Langen (1933) tambem acredita que toda a eosinophilia observada na ancylostomose é proveniente, simplesmente, da migração das larvas, porém este facto não é verdadeiro, porque a eosinophilia observada quando a doença já se acha installada não resulta desta eosinophilia inicial, mas sim provem da acção do verme adulto no intestino, como revela facilmente qualquer exame de um córte da mucosa onde se acha apenso o verme. Este ultimo autor verificou mais que a eosinophilia é tanto mais intensa quanto menos grave fôr a anemia, desapparecendo nos casos em que a taxa de Hb. esteja mais baixa de 10 %.

Um maior numero de factos relativos a esta questão é encontrado no trabalho de Pessôa e Meira (1933), que fizeram um bom estudo retrospectivo sobre a eosinophilia na ancylostomose.

A seguir iremos relatar algumas experiencias praticadas com o fim de verificar a funcção do eosinophilo e procurar approximar as conclusões destes autores de factos similares observados na helminthose aqui tratada.

Winiwater (1930), estudando a influencia do regimen alimentar sobre o numero e qualidade dos leucocytes da mucosa intestinal do camondongo, chega á conclusão de que uma alimentação, constituida principalmente por albuminas, provoca uma reacção leucocytaria bem caracterizada pela presença de numerosos macrophagos e leucocytes eosinophilos. A relação entre o leucocyto eosinophilo e albuminas extranhas é conhecida de longa data e perfeitamente documentada em um trabalho de Jimenez de Asúa (1920).

Sabe-se que a injeccão sub-cutanea de qualquer albumina extranha, albumina de ovo, por exemplo, provoca uma intensa e persistente eosinophilia local. Aliás eosinophilias locais intensas são encontradas sempre em volta de regiões occupadas por albuminas diferentes das albuminas proprias ao animal. Assim, em todos os casos de macroparasitismo, como tambem em volta das lesões cancerosas, este facto é sempre observado.

Pescatori (1930), procurando averiguar a pathogenia das eosinophilias, chega a resultados bastante interessantes. Provocando uma estase em um tecido qualquer, e assim uma asphyxia local, mediante simples compressão, e provocando experimentalmente em animaes uma insuficiencia respiratoria mediante inoculação de liquidos inertes na trachéa, observou uma eosinophilia no sangue peripherico e nos locais asphyxiados. Alliada a estas experiencias, faz este autor uma revisão das afecções mais communs em que a eosinophilia é encontrada, chegando á conclusão que essa eosinophilia apparece como um elemento caracteristico nos estados asphyxicos geraes ou locais. A nossa observação relativa á queda da taxa de eosinophilos, quando ha uma reticulose intensa, está de accordo com esta conclusão, porque os phenomenos de oxygenação no sangue processam-se muito mais intensamente quando existe uma porcentagem grande de hematias nucleadas ou de reticulocytes (Harrop, 1919).

Ao contrario das observações de Alexeieff (1933), nós verificamos innumeras vezes na ancylostomose uma desproporção entre a eosinophilia medullar e sanguinea, verificação esta de accordo com as constatações de Barta (1933). Este ultimo autor indica que a função do eosinophilo tem uma relação especifica com albuminas de origem animal, da mesma maneira que os neutrophilos a productos de origem vegetal.

Sobre a função do eosinophilo, ainda ha a assignalar os estudos e interpretações de Mayr e Moncorps (1927) e de Herxheimer e Herrmann (1928), que concluíram por interrelações entre a eosinophilia sanguinea e uma hypofunção do systema reticulo-endothelial.

Sobre o curioso phenomeno descripto por Liebreich (1921), Mayr e Moncorps (1927) o interpretam simplesmente como um phenomeno de sedimentação, assignalando que os leucocytes eosinophilos sedimentam-se mais lentamente que os neutrophilos. Esta ultima aquisição nós a confirmamos, quando realisavamos experiencias de outra natureza, pois conseguimos verificar em um pequeno aparelho especialmente construido para esta prova (por meio de centrifugações cuidadosas), as diversas densidades dos elementos figurados do sangue. Observamos que, em ordem crescente de densidade, grupam-se, da seguinte maneira, as cellulas sanguineas: plaquetas, lymphocytes, monocytos, eosinophilos, neutrophilos, basophilos, e finalmente hematias. Portanto, as cellulas mais densas são as hematias, certamente em virtude do seu conteudo em hemoglobina, seguindo-se, depois, os leucocytes granulados, evidenciando assim, provavelmente, uma elevada densidade das granulações.

DISCUSSÃO

O problema do eosinophilo, longe de estar resolvido, permite sómente traçar um esboço hypothetico provisorio das pesquisas já realisadas, e portanto as interpretações que passamos a fazer deste phenomeno na ancylostomose, terão certamente que ser encaradas de um modo muito superficial.

Tal como acontece com o leucocyto neutrophilo, o eosinophilo é uma cellula hematica de defesa. Emquanto que a primeira é excitada por parasitos vegetaes, a segunda apparece nos casos de parasitismo ou na presença de productos de origem animal. Desenvolve-se a eosinophilia, nos locaes asphyxiados, por um processo mechanico qualquer, levando assim a que se pense ter estas cellulas uma função acceleradora dos processos oxydativos. Presentes em zonas asphyxiadas por meios physicos, em locaes onde existam albuminas extranhas (talvez ocasionando uma asphyxia local por um processo chimico), o eosinophilo não fica ahi limitado, porém na maioria das vezes, estes phenomenos locaes são acompanhados de phenomenos geraes, sanguineos e medullares. Muito bem se comprehende esta eosinophilia geral, sem ser necessario o auxilio de toxinas hypotheticas actuando directamente no orgão formador destes leucocytes, porque é sabido, como no melhor exemplo da hemorrhagia aguda, que este orgão se excita sómente com uma diminuição de um determinado elemento cellular do sangue circulante. Portanto, passando do sangue para o local tissular semi-asphyxiado, a diminuição progressiva destas cellulas da corrente circulatoria basta para excitar a multiplicação dos myelocytes correspondentes na medulla dos ossos. No caso da ancy-

lostomose, a penetração das larvas produz uma intensa eosinophilia, entretanto, posteriormente a eosinophilia é provocada pela acção dos vermes adultos apensos á mucosa intestinal. Lançando ahi constantemente albuminas extranhas ao organismo humano, collocam os vermes o tecido ambiente em condições especiaes que determinam um constante accumulo de eosinophilos nestes locaes, e posteriormente, pelo processo que descrevemos acima, uma eosinophilia medullar com a correspondente eosinophilia sanguinea. Esta eosinophilia é, provavelmente, o unico phenomeno concreto da pathologia dessa helminthose, pelo qual se póde responsabilisar, directa e immediatamente, os helminthos predadores.

Se, de um lado, estas considerações devem ser tomadas com uma certa ressalva, o que passamos a descrever sobre a pretensa relação entre a eosinophilia e a genese da anemia, deve ser considerado como uma aquisição mais solida, tal a clareza e a importancia dos factos em que se baseiam as interpretações.

Para documentar que a anemia e a eosinophilia nada tem de comum na ancylostomose, basta recapitular: 1) — Verifica-se uma cura completa da anemia com a administração do ferro, independente da eliminação dos helminthos, e com a permanencia do eosinophilias por vezes muito intensas; 2) — A anemia é tanto mais grave quanto mais baixa for a taxa de eosinophilos no sangue circulante; 3) — As rapidas oscillações da eosinophilia no primeiro periodo da regeneração sanguinea, seguidas da persistencia de alta porcentagem destas cellulas, mostra que esta eosinophilia tem uma relação com os elementos da serie vermelha, porém, não é seguramente nenhuma relação de causa e effeito; 4) — A existencia de um phenomeno geral provocado pela presença de qualquer asphyxia mechanica, evidenciado em casos nos quaes não ha nenhuma perturbação anemica, como, tambem, a possivel explicação deste facto, sem o concurso de toxinas hypotheticas, deixam bem claro que a eosinophilia da ancylostomose não tem qualquer significação no mecanismo productora da anemia.

SUMMARIO E CONCLUSÃO

Procuramos averiguar qual a verdadeira significação da eosinophilia sanguinea na ancylostomose. Ao contrario do que affirmavam autores antigos, tentamos demonstrar que a eosinophilia não tem nenhuma relação com toxinas ou venenos porventura secretados pelos helminthos.

Dado o incompleto conhecimento da funcção do leucocyto eosinophilo, a interpretação que damos da eosinophilia na ancylostomose, tem um character, simplesmente, provisorio. Mostramos que a eosinophilia ve-

rificada no inicio da doença é provocada pela migração das larvas no interior do organismo, porém, que a eosinophilia observada posteriormente, não é uma consequencia longiqua desta inicial, pois que ella é devida á acção de albuminas heterologas acantonadas no intestino e provenientes de secreções dos vermes apensos á mucosa deste orgão. Como mecanismo desta eosinophilia, lembramos a possibilidade de que a eosinophilia localisada no intestino possa provocar uma diminuição passageira destas cellulas na circulação, o que determinaria uma excitação da medulla ossea (tal como a excitação trazida pelas perdas sanguineas nas hemorragias agudas) e a producção de novos leucocyts. Em virtude da constante secreção helminthica, este orgão seria constantemente excitado, por este processo indirecto, o que acarretaria finalmente uma eosinophilia sanguinea persistente.

Por alguns estudos que apresentamos e baseados em resultados encontrados na litteratura, affirmamos a inexistencia de qualquer relação de causa a effeito entre a eosinophilia e os factores productores da syndrome anemica. Assim dizemos porque verificamos a cura completa da anemia, apesar da persistencia de intensas eosinophilias periphericas, e ainda que a taxa de eosinophilos no sangue é tanto menor quanto mais grave é a anemia. Além disto, chamamos a attenção para que a eosinophilia é um phenomeno sempre presente quando se encontra no interior do organismo albuminas a elle heterogeneas; e que, finalmente, este phenomeno póde ser provocado por agentes physicos, e, portanto, apparece independentemente de quaesquer toxinas ou substancias que ajam directamente sobre a medulla ossea.

SUMMARY AND CONCLUSION

We tried to ascertain what was the real significance of blood eosinophilia in ankylostomiasis and to prove that eosinophilia is not related to toxins or poisons elaborated by these helminthes.

The problem is rendered on account of knowledge of the function of the eosinophils, the interpretation we present of eosinophilia in ankylostomiasis is merely provisional. We showed that the eosinophilia verified at the beginning of the disease is induced by the migration of larvae inside the organism; still the eosinophilia observed later on is not a remote consequence of the initial one, for it is due to the action of heterologous albumins lodged in the intestine and deriving from secretions of the worms appended to the mucosa of this organ. With regard to the mechanism of this eosinophilia, we will mention that eosinophilia located in the intestine may induce a transient decrease

of these cells in the circulation, which may determine an excitation of bone marrow (just like the excitation occasioned by loss of blood in acute hemorrhages) to produce new leucocytes. By virtue of the constant helminthic secretion, this organ may be constantly stimulated by this indirect condition, which may finally convey a persistent blood eosinophilia.

On the strength of some studies presented by us and on the basis of a number of results met with in the literature, we assert the inexistence of any relationship of cause and effect between eosinophilia and the factors producing the anemic syndrome. Such is our statement because we verified the complete cure of the anemia, despite the persistence of intense peripheral eosinophilia, and moreover because the more severe the anemia is the lesser the rate of eosinophilia is in blood. Apart from this, we call attention to the fact that eosinophilia is a phenomenon always present when in the inmost of the organism there are heterogeneous albumins, and finally that this phenomenon can be induced by physical agents and, therefore, may appear independently of any toxin or substance acting directly upon bone marrow.

LITTERATURA

ALEXEIEFF, G.

1933. Sur l'hématopoïèse dans les helminthiasis. Sur la question de l'origine des éosinophiles. *Fol. hemat.*, **49** : 444.

BARTA, I.

1933. Ueber die Taetigkeit des leukopoetischen Systems bei Infektionskrankheiten. *Fol. hemat.*, **50** : 287.

CRUZ, W. O.

1933. Da medulla ossea na Ancylostomose. *Mem. Inst. Osw. Cruz.* **27** : 423.

1934. Patogenia da Anemia na Ancilostomose. I—Portadores de parasitos. Relação entre a atividade do helminto e a deficiencia de ferro na genese da doença. *Mem. Inst. Osw. Cruz.* **28** : 391.

HARROP, G.

1919. The oxygen consumption of human erythrocytes. *Arch. Int. Med.*, **23** : 745.

JIMENEZ DE ASUA

1920. Los leucocitos eosinofilos y la eosinofilia.

LANGEN, C. D.

1933. De Oorzaak der Anaemie bij Ankylostomiasis. *Gen. Tijd. v. Neder. Ind.*, **73** : 592.

LEICHTENSTEIN, O.

1887. Einiges ueber Ankylostoma duodenale. Deutsch. Med. Wochenschr.

LEMIERRE, A. & LANTUEJOL, P.

1920. Évolution de l'éosinophilie sanguine au cours de l'Ankylostomose duodénale. Ann. d. Med., **8** : 409.

MAYR, J. & MONCORPS, C.

1927. Studien zur Eosinophilie. Virch. Arch., **264** : 774.

PESCATORI, F.

1930. Ricerche sperimentali sulla patogenesi della eosinofilia. Hemat. (Arch.), **11** : 477.

PESSOA, S. & MEIRA, J.

1933. A eosinophilia sanguinea. Ann. Paul. Med. Cir., **26** : 277.

WEINBERG M. & MELLO, U.

1908. Recherches expérimentales sur l'éosinophilie dans les helminthiases. Bull. Soc. Path. Exot., **1** : 463.

WEINBERG, M. & SEGUIN, P.

1914. Recherches biologiques sur l'éosinophilie. Ann. Inst. Pasteur, **28** : 470.

WINIWATER, H.

1930. Influence du régime albumineux sur le nombre des leucocytes de la muqueuse intestinale de la Souris. Compt. Rend. Soc. Biol., **104** : 121.

