

João Silva de Mendonça

Contribuição ao estudo da toxoplasmose adquirida,
forma ganglionar.

1976

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Reitor: Prof. Dr. ZEFERINO VAZ

Diretor: Prof. Dr. JOSÉ ARISTODEMO PINOTTI

Diretor Associado: Prof. Dr. JOHN COOK LANE

Professores Titulares e Chefes de Departamentos

Professor Doutor ARMANDO DE AGUIAR PUPO

Professor Doutor AURELIANO BAPTISTA DA FONSECA

Professor Doutor BERNARDO SEITZELMAN

Professor Doutor DÉCIO SILVEIRA PINTO DE MOURA

Professor Doutor GOTTFRIED KÖBERLE

Professor Doutor JOSÉ ARISTODEMO PINOTTI

Professor Doutor JOSÉ LOPES DE FARIA

Professor Doutor JOSÉ MARTINS FILHO

Professor Doutor LUIZ SÉRGIO LEONARDI

Professor Doutor MANUEL PEREIRA

Professor Doutor NUBOR ORLANDO FACURE

Professor Doutor OSWALDO VITAL BRASIL

Professor Doutor REGINALDO ZACCARA DE CAMPOS

Professor Doutor SÍLVIO DOS SANTOS CARVALHAL

Professor Doutor VIGENTE AMATO NETO

Professores Eméritos

Professor Doutor ANTÔNIO AUGUSTO DE ALMEIDA

Professor Doutor GABRIEL OLIVEIRA DA SILVA PORTO

NOTA: A Faculdade não aprova nem reprova as opiniões exaradas nas teses que lhe são apresentadas.

A Eneuzza,
acima de tudo companheira.

A meus filhos
João e Juliana.

A meus pais
Walter e Hosana.

A minha Escola (Faculdade
de Medicina da Universida
de Federal de Goiás) e
meus mestres de então, raí
zes de uma árvore forte...

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Vicente Amato Neto, orientador desta tese e responsável superior por nossa formação especializada; ao mestre, colega e, acima de tudo, amigo a gratidão do discípulo.

Aos colegas do Serviço de Doenças Transmissíveis do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", pela cooperação quanto à coleção e manuseio do material humano.

Ao Doutor João Guidugli Neto, pelo inestimável e prestativo auxílio na análise histológica dos gânglios linfáticos.

Ao Senhor José Xavier Cotrim, pela valiosa contribuição no que diz respeito às inoculações experimentais dos gânglios linfáticos.

Aos funcionários da Biblioteca do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", particularmente Senhorita Ana Maria Silveira Barone (ex) e Senhor Carlos Alberto Reis, pela ajuda correspondente.

NOJA EXPLICATIVA

O termo "gânglio linfático" é de uso corrente; como também são as nomenclaturas correlatas: ganglionar, enfartamento ganglionar, adenopatia, linfadenopatia, linfadenite e adenomegalia.

Na literatura médica especializada a toxoplasmose adquirida que acomete fundamentalmente os gânglios linfáticos tem sido nomeada, de forma habitual, por:

- em português: toxoplasmose linfoglandular, toxoplasmose ganglionar;

- em espanhol: toxoplasmosis ganglionar;

- em francês: toxoplasmose ganglionnaire; toxoplasmose adénopathique;

- em inglês: glandular toxoplasmosis; lymphadenopathic toxoplasmosis; toxoplasmic lymphadenitis;

- em italiano: toxoplasmosi linfoghiandolare;

- em alemão: lymphknotentoxoplasmose.

SIIM, na Dinamarca, descobridor desta forma de doença, menciona sistematicamente: toxoplasmosis acquist ta lymphnodosa.

A versão oficial implicaria no uso de: linfonódio, linfonodial, linfonodiomegalia, etc.

No presente trabalho preferiu-se o emprego dos vocábulos de uso mais comum, embora não oficiais.

ÍNDICE

	Página
INTRODUÇÃO.....	1
OBJETIVOS.....	52
MATERIAL E MÉTODOS.....	54
RESULTADOS.....	73
DISCUSSÃO.....	116
RESUMO E CONCLUSÕES.....	141
APÊNDICE.....	146
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	149

I N T R O D U Ç Ã O

I - INTRODUÇÃO

De 1908 aos dias atuais o toxoplasma e a toxoplasmose passaram de uma situação de quase mera curiosidade parasitológica, assunto da alçada de alguns atentos investigadores interessados em protozooses pouco comuns, para uma ampla dimensão atual.

Considerada tão rara no passado, hoje é preciso ter em conta, como assinala KEAN (101), que este peculiar protozoário envolve aproximadamente meio bilhão de humanos; diz o mencionado tropicologista: "a noção de que tão grande número de pessoas alberga o parasita não é adequadamente apreciada pelos profissionais da Medicina".

É bem verdade que a maioria dos infectados tiveram ou têm repercussões inexistentes ou mínimas. Tarefa difícil é estabelecer, quantitativamente, qual a parcela dos que, quando infectados, exteriorizam sintomatologia.

Segundo GRANZ (70), submetendo a análise 124 indivíduos com reações sorológicas para toxoplasmose consideradas indicativas de infecções "ativas", as cifras seriam: 58,1% de indivíduos assintomáticos ou com sintomatologia muito escassa; 39,5% de indivíduos oligossintomáticos ou com sintomatologia moderada; 2,4% de indivíduos com sintomatologia acentuada.

Tais cifras, se corretas na sua transposição para diferentes ambientes, em diferentes condições, serviriam para dimensionar o significado clínico da toxoplasmose humana adquirida, quando em atividade.

Entre as pessoas que exibem manifestações clínicas expressivas, a mais comum é a forma ganglionar da moléstia (7,11,15,56,61,70,96,101,108,141,157,168,170,183), alvo de atenções no presente trabalho.

A seguir serão revisadas, brevemente, as informações consideradas úteis não só para a elaboração mas, sobretudo, para a interpretação e discussão do atual trabalho.

1 - ASPECTOS HISTÓRICOS

Já estão transcorridas quase sete décadas desde que, em 1908, o toxoplasma foi reconhecido por primeira vez. A história deste protozoário ímpar e da infecção por ele causada seguiu um período inicial de quatro décadas, onde as contribuições foram relativamente reduzidas em número mas, muitas vezes, marcantes.

Com limite em 1948, ano da introdução de válidos procedimentos imuno-alérgicos ligados a esta protozoose, iniciou-se uma segunda fase na qual um número enorme e cada vez crescente de contribuições vêm aclarando os conhecimentos relativos ao parasita e à sua relação com os hospedeiros.

A descoberta do parasita aconteceu em 1908, independentemente, no Brasil por SPLENDORE (176), no coelho; e na Tunísia por NICOLLE & MANCEAUX (121), no gundi. No ano seguinte recebeu, dos últimos pesquisadores, sua consagrada nomenclatura: Toxoplasma gondii (122).

Reconhecido em diferentes espécies animais, foi recebendo nomes quase sempre relativos aos hospedeiros, na crença de que seriam espécies distintas do toxoplasma.

Embora vários autores já houvessem opinado serem os toxoplasmas animais uma única espécie, coube a SABIN (151), em 1939, concluir que os toxoplasmas de origem humana e animal eram idênticos biológica e imunologicamente.

Por conseguinte, caíram todas as designações de espécie em sinonímia, prevalecendo a mais antiga: Toxoplasma gondii, NICOLLE & MANCEAUX, 1909.

O primeiro caso indubitável de toxoplasmose humana foi registrado em 1939 por WOLF e col. (202), em Nova Iorque: um recém-nascido acometido de coriorretinite bilateral e ataques convulsivos. Conseguida a transmissão a animais, do parasita visto nas lesões do sistema nervoso, con

cluíram os autores tratar-se de toxoplasma. Na realidade, esta foi a amostra usada por SABIN ⁽¹⁵¹⁾ em suas experimentações que definiram a existência de uma só espécie de toxoplasma.

Até então, algumas publicações já existentes, quando submetidas a revisões posteriores das descrições morfológicas, permitiram creditar-se ao toxoplasma a responsabilidade pelos eventos. São os casos de: DARLING ⁽⁴⁰⁾, em 1908, no Panamá; JANKU ⁽⁸⁷⁾, em 1923, na Teco-Eslováquia; TORRES ⁽¹⁸⁸⁾, em 1927, no Brasil; e WOLF & COWEN ⁽²⁰¹⁾, em 1937, nos Estados Unidos da América.

A publicação do primeiro caso documentado de toxoplasmose humana, em 1939, serviu de estímulo para as observações que se seguiram, colocando em evidência exclusivamente aspectos da toxoplasmose congênita; desconhecia-se a toxoplasmose adquirida pós-natal.

Em 1941, assumindo serem formas raras, surgem os primeiros relatos de casos documentados de toxoplasmose adquirida: os dois casos de SABIN ⁽¹⁵²⁾, com acometimento do sistema nervoso central, fatal em um deles; os dois casos de PINKERTON & HENDERSON ⁽¹³¹⁾, caracterizados por doença fatal, febril e exantemática, associada com "pneumonia atípica".

Em 1943, GUIMARÃES ⁽⁷⁵⁾, de forma inédita entre nós, relata um caso fatal de meningoencefalomielite por toxoplasmose adquirida, estando entre os pioneiros da literatura internacional.

Uma pequena série de publicações que se segue vem atestar a ocorrência, então tida como não frequente, da toxoplasmose adquirida. Entre elas, já um pouco mais adiante, está o relato dos patrícios MEIRA e col. ⁽¹¹⁸⁾, de mais uma destas situações, então uma forma febril exantemática.

Com o advento de orientadores procedimentos imuno-alérgicos ligados à toxoplasmose: reação do corante, de SABIN & FELDMAN ⁽¹⁵³⁾, reação de fixação do complemento,

de WARREN & RUSS (198) e teste intracutâneo, de FRENKEL (60), todos em 1948, logo ficou patente que a infecção pelo protozoário em questão era muito disseminada, como revelaram os inquéritos apidemiológicos.

Sendo a infecção pós-natal tão frequente e as manifestações clínicas de ocorrência tão infrequente e habitualmente grave, como se configurava na época, coube a SIIM, na Dinamarca, a indagação da eventual existência de outras formas clínicas mais comuns e benignas, até então desconhecidas.

Assim, realizando análises sorológicas em pacientes acometidos de processos febris de origem indeterminada, encontra um deles com elevado teor de anticorpos específicos e que, paralelamente, exhibe linfadenopatia generalizada. O relato desta constatação é feito, em 1950, em Congresso Internacional de Pediatria (159).

Contemporaneamente, os suecos GARD & MAGNUSSON (62,63) mencionam três casos de adultos com "um tipo clínico de doença — uma forma glandular — não descrita previamente"; fazem relato completo de um deles, em quem ocorre nítida ascensão nos testes sorológicos do corante.

Já no ano seguinte, SIIM (160) publica sete casos de pacientes com "adenite ou suspeitos de mononucleose" e que apresentam reações sorológicas "fortemente positivas". Trabalhando com as reações do corante e de fixação do complemento o autor declara que, ao tentar ligar tais acometimentos ganglionares à infecção toxoplasmótica, espera que outras investigações posteriores venham a confirmar a suspeita etiológica.

E tal realmente acontece (17, 32, 33, 106, 109, 196, 203).

Em 1952 é do próprio SIIM (162) o registro de isolamento do toxoplasma a partir do gânglio linfático de um paciente. STANTON & PINKERTON (179), em 1953, constata a presença de cistos parasitários quando do estudo histológico de gânglio linfático removido por biópsia. No mesmo ano, ARMSIRONG & MACMURRAY (16) também repetem o isolamento do Ioxoplasma gondii, como já antes conseguido por SIIM.

Em, apenas poucos anos a toxoplasmose adquirida, forma ganglionar, é uma realidade; tal conhecimento difunde-se, com maior ou menor intensidade, progressivamente. Testemunham, nos anos seguintes, as várias publicações de pequenas casuísticas, em diferentes países (2, 3, 20, 32-34, 53, 54, 57, 58, 73, 93, 94, 100, 109, 148, 185).

A contribuição de SIIM é enorme⁽¹⁵⁹⁻¹⁶⁶⁾ e culmina com a edição do livro "Toxoplasmose Humana"⁽¹⁶⁸⁾, em 1960.

A primeira grande série surge em 1958, na Grã Bretanha, por intermédio de BEVERLEY & BEATTIE⁽²¹⁾, com 30 pacientes compondo a casuística.

Em nosso meio, com um certo retardo, o pioneirismo fica por conta de VERONESI & CAMARGO⁽¹⁹²⁾ e AMATO NETO⁽⁵⁾, com o registro das primeiras observações da forma ganglionar da toxoplasmose adquirida.

2 - ASPECTOS PARASITOLÓGICOS

Podendo parasitar ampla variedade de animais, o Toxoplasma gondii comporta-se como um parasita intracelular obrigatório; pode viver em qualquer célula do hospedeiro humano, com exceção dos eritrócitos não nucleados.

Classicamente, reconhecem-se as formas proliferativas e as císticas. As primeiras predominam durante o período de infecção ativa e provocam o aparecimento de reação inflamatória; as últimas estão presentes em infecções latentes e, quando intactas, estão desprovidas de reação inflamatória ao redor.

Vistas em hospedeiros diversos, durante muitos anos estas duas formas do toxoplasma eram as únicas conhecidas, pouco ou nada sabendo-se do ciclo biológico do parasita.

Com pioneirismo, coube a HUTCHISON (80), em 1965, o disparo nos conhecimentos acerca do referido ciclo; segue-se uma leva convergente de pesquisas, oriundas de vários centros parasitológicos, que culmina por esclarecê-lo. Esta descoberta trouxe variadas implicações, cujas repercussões ainda estão sendo sedimentadas.

Ao serem alimentados com cistos de toxoplasma, os gatos transformam-se em fontes de "formas fecais" infectantes (80); em 1969, SIIM e col. (171) acusam a semelhança destas "formas fecais" com a Isospora bigemina, justificando-se assim a aplicação de terminologia coccídica para as mesmas. A taxonomia do parasita deveria ser então I-sospora gondii; contudo, a confusão, sobretudo quanto à nomeação da doença clínica, fez com que os parasitologistas retivessem o nome original.

Tendo em conta as excelentes revisões sobre o assunto realizadas por JACOBS (82, 83) e as sugestões lá contidas, configura-se assim o ciclo biológico do Toxoplasma gondii, com as respectivas nomenclaturas nos diferentes estágios evolutivos:

a) Hospedeiro definitivo: é representado pelo gato e outros felídeos, havendo notável especificidade pela família Felidae. No epitélio intestinal deste hospedeiro ocorrem, em sucessão, a esquizogonia e a gametogonia, a partir da qual origina-se o zigoto. Segue-se, com o começo da esquizogonia, a conversão do zigoto em occisto, já este envolto em resistente parede protetora; tal occisto é eliminado nas fezes e constitui as "formas fecais" infectantes.

b) Hospedeiro intermediário: aqui não há especificidade, sendo parasitados grande número de espécies animais. Em tais hospedeiros, como se vê na infecção experimental por via oral, com occistos, ocorre a invasão do epitélio intestinal e a generalização da infecção, por meio de disseminação parasitêmica. Tal estágio extra-intestinal do protozoário compreende as seguintes formas:

- taquizoíta (ou endozoíta): forma proliferativa de rápida multiplicação, reproduzindo-se por endodiogonia (67);

- pseudocisto: célula do hospedeiro contendo numerosos taquizoítas;

- bradizoíta (ou cistozoíta): forma de resistência, de reprodução lenta, também por endodiogonia, estando contida dentro de uma parede cística;

- cisto: uma coleção de bradizoítas contidos dentro de uma parede densa; originalmente intracelular, o cisto pode eventualmente tornar-se extracelular pela distensão e ruptura da célula hospedeira.

Todos os estágios podem ser vistos em localização tissular, sendo a taquizoíta a forma de disseminação parasitêmica.

Como se observa, a terminologia taquizoíta substituiria a de uso mais corrente, trofozoíta, reservando-se esta última para a configuração do estágio intestinal inicial, no hospedeiro definitivo.

identificação microscópica

É possível tanto por microscopia direta, quanto de fase ou após coloração; o emprêgo de técnicas de imunofluorescência aumenta o rendimento e oferece a possibilidade do reconhecimento de antígenos toxoplasmóticos.

Formas proliferativas (taquizoítas): medem cerca de 2-4 x 4-7 μ e têm forma de arco pouco encurvado. Em esfregaços corados com variantes do ROMANOWSKI são vistas intra e extracelularmente, com citoplasma azulado e núcleo avermelhado paracentral. Em cortes histológicos corados pela hematoxilina-eosina são reconhecidas, geralmente, como grupos intracelulares (pseudocisto) e de forma uniforme; algumas vezes, aparecem como corpúsculos esféricos, dado que só se coram os núcleos; pelo GIEMSA pode-se distinguir sua aparência alongada, quando realmente vista de lado.

Formas císticas: contendo grande número de bradizoítas, podem atingir até 100 μ ou mais e têm aspecto geralmente arredondado ou alongado. Podem ser vistas em esfregaços de suspensão de homogeinizados de tecidos ou em cortes histológicos; as bradizoítas do seu interior armazenam glicogênio, o que facilita seu reconhecimento.

Embora factível a caracterização microscópica de formas típicas do toxoplasma, aparecem dificuldades na dependência de (15):

- o toxoplasma apresenta notável variação de forma e tamanho, em todas as fases de seu desenvolvimento;
- a não ser por exceção, os dados morfológicos não constituem uma prova diagnóstica contundente;
- como consequência, haverá, em geral, necessidade da diferenciação segura com outros microrganismos morfológicamente semelhantes;
- no caso particular de material clínico, que costuma conter pequena quantidade de parasitas, seu encontro fica entregue ao azar !

As eventuais confusões morfológicas acontecem

riam sobretudo com (11, 15, 61, 189): formas em leishmania, Sarcocystis, Besnoitia, Encephalitozoon, formas exo-eritrocitárias de plasmódios, globídeos, organismos P e M, leveduras ovais, Lankesterella, Thelohania, Klosiella e Noosema; especial cuidado deve ser dado quando se examina material a fresco, em preparações não permanentes, onde esporos de fungos e grãos de pólen já induziram interpretações erradas no passado.

Esta diferenciação morfológica diz respeito sobretudo a animais e interessa, particularmente, a animais de laboratório utilizáveis nas tentativas de isolamento; no homem restringem-se, basicamente, às formas em leishmânias, raramente, aos sarcosporídeos.

Embora a diferenciação possa não ser fácil, a existência de detalhes morfológicos característicos pode permitir um diagnóstico exato.

3 - ASPECTOS SOROLÓGICOS

A fase de procedimentos imuno-alérgicos ligados à toxoplasmose teve seu início definitivo em 1943 (60, 153, 198). Entre eles logo ganhou destaque o teste do corante, proposto por SABIN & FELDMAN (153), embora exibindo dificuldades de execução. A excepcional performance, em sensibilidade e especificidade, converte este teste em prova sorológica de referência, apesar do advento e/ou aprimoramento de muitas outras reações, frequentemente de mais simples execução (28, 29, 43, 51, 66, 84, 98, 104, 114, 145, 197).

Como na prática o diagnóstico da toxoplasmose baseia-se, preferentemente, no encontro de anticorpos séricos específicos, o indiscutível valor do teste de SABIN & FELDMAN leva-o a um merecido lugar de honra; também semelhante destaque lhe é conferido no campo das avaliações epidemiológicas, através de inquéritos sorológicos.

Já em 1956, com alguns poucos anos de experiência acumulada com o "dye test", EICHENWALD (51) emite alguns pontos de vista:

- o teste do corante positiva-se relativamente cedo, usualmente alcançando altos níveis pelo fim da segunda semana e, na doença ativa, títulos acima de 1/1000 são encontrados em mais ou menos um mes;

- estes anticorpos persistem, na maioria dos indivíduos, por muitos anos, embora em títulos gradualmente decrescentes;

- se o título de anticorpos de um adulto sem doença ativa é acompanhado bem de perto, ocasionalmente pode ser notado que, num período de semanas ou meses, o título flutua acima e abaixo, por algumas diluições, sem nenhuma causa aparente — fato que deve ser considerado na interpretação dos dados sorológicos.

Extensas experiências clínicas com o teste em questão, no manuseio do diagnóstico sorológico da toxoplas-

mose adquirida, forma ganglionar, foram acumuladas por múltiplos investigadores (6, 43, 71, 90, 96, 108, 128, 139, 143, 149, 169).

AMATO NETO (6), entre nós, baseado na observação, inclusive de caráter evolutivo, de algumas centenas de casos, emite comentários valiosos, entre os quais o que diz respeito à distinção entre toxoplasmose-infecção e toxoplasmose-doença, por meio da reação de SABIN & FELDMAN.

Refere o autor que provas positivas em diluições maiores do que 1/1024 expressariam melhor a distinção, funcionando como limite separador entre as condições citadas. Acrescenta, entretanto, que deduções sempre mais judiciosas e concretas advirão de análises evolutivas.

Idêntico ponto de vista é dado por autores francêses, inclusive apoiados em comparação dos resultados sorológicos com os parasitológicos (43, 45, 108).

A introdução da imunofluorescência, na metodologia da toxoplasmose (66, 104), é bem recebida; estudos iniciais (28, 29, 197) colocam-na, na prática, em situação de bastante semelhança com o teste de SABIN & FELDMAN.

A determinação do teor de anticorpos específicos de classe IgM, pela reação de imunofluorescência indireta, do ponto de vista potencial traria uma resposta mais adequada ao correlacionamento clínico-sorológico da condição de atividade da doença. Introduzida por REMINGTON e col. (145), em 1968, sua definição de fidelidade e segurança técnica não está ainda de todo assegurada (10, 141). Como menciona o próprio REMINGTON (141), em 1974, ainda há grande risco de resultados falsos, nos dois sentidos, estando ocorrendo dificuldades patentes para sua implantação rotineira nos Estados Unidos da América.

Algumas publicações recentes têm analisado o papel de diferentes processos de determinação de anticorpos específicos, no apêio sorológico que permita a melhor maneira de configurar a condição de atividade da doença (98, 114, 141, 143).

Neste sentido, algumas opiniões de REMINGTON (141, 143), reconhecida autoridade no assunto, merecem citação, em relação aos anticorpos de classe IgG, como vistos pelas reações do corante ou da imunofluorescência indireta:

- complicam a interpretação sorológica: a alta prevalência de resultados positivos em populações normais; a presença, em alguns indivíduos normais, de altos títulos (1/1000 ou maiores); a persistência, por períodos prolongados e em níveis altos, das positivities elevadas (de 1/1000 a 1/64000 ou maiores) vistas nos estágios agudos da doença; a presença de títulos inferiores, residuais, usualmente por toda a vida do indivíduo;

- tais peripécias impedem, habitualmente, a confiança em um único título alto, como sendo diagnóstico de toxoplasmose ativa; é desagradável que seja tão difícil, na ausência da demonstração de títulos em ascensão, o diagnóstico sorológico definitivo da infecção aguda ou da reativação de infecção latente;

- somente se o título sorológico está em ascensão, ou se o título inicial já é alto (acima de 1/1000), mas na presença de anticorpos IgM específicos, é que seria seguro e definitivo o diagnóstico de atividade da doença por métodos sorológicos;

- um diagnóstico feito a partir de um título alto isolado é, por vezes, justificável em pacientes que tenham adenopatias e títulos extraordinariamente elevados (por exemplo: 1/32000 ou maiores).

4 - ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A disponibilidade de testes imuno-alérgicos, a partir de 1948, tornou possível a realização de inquéritos epidemiológicos relativos à toxoplasmose.

Tanto pelo teste de SABIN & FELDMAN, como por outros procedimentos, avolumou-se o número de publicações que demonstravam a presença do toxoplasma em quase toda parte, no homem e em muitas espécies animais, incluindo as aves.

Tais infecções toxoplasmóticas, como tem sido bem estabelecido, ocorrem em diferentes graus, para diferentes regiões. Servem como ilustração os dados de FELDMAN (56) que, analisando amostras de soro de 8748 indivíduos pertencentes a 18 grupos populacionais diversos, encontrou cifras variando de zero (esquimós) a 68% (taitianos).

Várias publicações, originárias de diferentes regiões, proporcionam informações que deixam patente, como regra, cifras bastante significativas de prevalência da infecção toxoplasmótica.

FELDMAN (56) sugere que estas variações nos índices de prevalência torna mandatória a obtenção de dados controles da área de origem, aonde são realizados os correlacionamentos clínicos com o toxoplasma; neste sentido, serão sumariados os dados regionais, tendo em conta positivities pelo teste do corante (TABELA I).

Na análise desta tabela, as diferenças encontradas entre indivíduos normais e suspeitos têm como explicação, entre outras, mas provavelmente a mais importante, o seguinte fato: as duas últimas casuísticas compõem-se de indivíduos que mereceram, remota ou proximamente, correta ou incorretamente, a cogitação de toxoplasmose.

Estas diferenças aparecem, sobretudo, quanto às parcelas de positivities correspondentes a títulos superiores a 1/1000, destacadamente superiores nos suspeitos (a

TABELA I - Positividades da reação de SABIN & FELDMAN em diferentes situações e grupos populacionais de São Paulo.

Autor(es)	Ano	Porcentagem de positividades§	Observações	Ref.
<u>Em indivíduos considerados normais:</u>				
Deláscio	1956	42,0% (0%)	50 gestantes	42
Nussenzweig	1957	71,2% (0,2%)	334 doadores de sangue	124
Jamra	1964	67,0% (5,3%)	100 famílias	85
Pastarnak e col.	1971	76,3% (4,9%)	766 doadores de sangue	126
<u>Em indivíduos suspeitos de toxoplasmose:</u>				
Camargo	1966	76,8% (12,6%)	1000 amostras de soro	29
Kirchner & Cotrim	1972	71,3% (17,2%)	3731 amostras de soro	105

§ Entre parênteses as cifras correspondentes às positividades superiores a 1/1000.

proximadamente três vezes maior); tais parcelas, por serem consideradas como não fazendo parte do mesmo "universo" de variação, podem ser apontadas como mais provavelmente correspondentes a casos relativamente recentes de toxoplasmose, independentemente de manifestações clínicas (105).

Outro aspecto a ser destacado, do ponto de vista epidemiológico, diz respeito aos resultados obtidos por investigadores patricios, particularmente em São Paulo, quanto à prevalência da infecção toxoplasmótica entre animais, incluindo as aves:

- AMARAL & MACRUZ (4), em 1969: isolaram o toxoplasma em 32% das amostras de diafragmas de suínos clinicamente sadios, abatidos em matadouros de São Paulo;

- JAMRA e col. (86), em 1969: isolaram o toxoplasma de 6,8% das amostras de carne de porco vendidas em mercados e açougues de São Paulo; evidências da presença do parasita foram vistas em outros adicionais 6,8% das amostras de carne de porco, como também em 8,1% das amostras de carne de vaca e 1,9% de ovos;

- SOCORB e col. (175), em 1972: realizaram a nálises sorológicas de 231 mamíferos (domésticos, peri-domi ciliares e silvestres) e de 23 aves (silvestres). A reação de SABIN & FELDMAN foi positiva no único camundongo cinzen to testado e, também, em 60% dos porcos, 50,9% dos gatos, 60% dos coelhos, 100% dos gambás, 66,7% dos coatis, 60% dos macacos pregos e 41,7% dos bugios; as aves foram sorologica mente negativas.

Como a transmissão pós-natal da toxoplasmose parece seguramente implicar, de forma mais habitual, ou oo-cistos eliminados pelas fezes dos animais infectados (família Felidae), ou cistos contidos em carne de tais animais e ingerida como alimento, estas cifras antes mencionadas figu ram como um esboço compreensivo para a realidade regional de São Paulo.

Finalmente, ainda neste tópico epidemiológico, convém mencionar uma constatação interessante, qual seja a da ocorrência simultânea ou epidêmica da toxoplasmose adquirida (8, 12, 13, 102, 115, 116). Aqui, onde os investi gadores nacionais sobressaem-se enormemente, é lógica a li gação de tais eventos com ocorrências ou hábitos alimenta res e convívio mais íntimo com determinados animais.

Em muitas oportunidades, as manifestações cli nicas de tais acometimentos caracterizaram-se pela formagan glionar da moléstia, em foco no presente trabalho.

5 - ASPECTOS CLÍNICOS E SUBSIDIÁRIOS

Serão consideradas as informações básicas, sobre a forma ganglionar da toxoplasmose adquirida, existentes em:

- a) publicações contendo grandes séries;
- b) livros especializados;
- c) publicações de revisão sobre o tema.

Somente quando estiverem em cena situações particulares, sejam porque infrequentes ou ainda pouco conhecidas, é que serão considerados os relatos menos gerais.

sexo e idade

Em relação ao sexo existem opiniões registradas ou advogando uma preferência pelo feminino (47, 108, 130, 134, 139, 154, 156), inclusive apontada, por vezes, como nítida (128, 181); há indicação de que tal preferência só se manifesta claramente no grupo etário de adultos jovens (15). Contudo, outros não encontram tal distinção (21, 78, 143, 187), havendo, ocasionalmente, certa predominância do sexo masculino (14).

Deve ser lembrado, a este respeito, que as investigações soro-epidemiológicas não costumam mostrar diferenças entre os sexos, no que diz respeito à aquisição de anticorpos específicos; portanto, não existem explicações satisfatórias para o encontro de nítidas diferenças de incidência quanto ao sexo.

Embora variações regionais possam ser documentadas quanto à idade mais comum de adoecimento, existe uma quase uniformidade em apontar os adolescentes e os adultos jovens como sendo os grupos etários de maior alvo (2, 15).

47, 78, 79, 128, 130, 134, 139, 143, 156, 157, 181, 187).

Não é infrequente, contudo, a menção de uma participação significativa de crianças (14, 15, 21, 44, 78, 108, 127), ou a publicação de séries exclusivamente de crianças (32-34, 55, 117).

adenomegalias

As divergências existentes estão, basicamente, na maior ou menor frequência de adenopatias localizadas ou de múltiplas localizações, também ditas generalizadas. Alguns consideram mais comuns as formas localizadas (15, 79, 127, 128, 130, 134, 181); outros as generalizadas ou de múltiplas topografias (21, 44, 78, 108, 166-169, 183). SIIM (169) diz textualmente: as adenomegalias são, usualmente, generalizadas, quase nunca em uma só região.

Como exemplificação serão mencionados os detalhes de algumas das casuísticas de maior porte:

BEVERLEY & BEATTIE⁽²¹⁾, em 30 casos: localização mais comum: pescoço, axila e virilha, uni ou bilateralmente.

HULDT⁽⁷⁹⁾, em 24 casos: incidências decrescentes para as topografias cervical (87,5%), axilar (41,6%) e inguinal (16,6%).

LELONG e col.⁽¹⁰⁸⁾, em 141 casos: a participação ganglionar foi localizada em 17,0% das vezes, por vezes um único gânglio; topografias mais comuns: submandibular, axilar, cervical, retroauricular e outras. Em 82,9% das vezes participaram várias localizações, mesmo assim com predominância do segmento cefálico: cervical e supraclavicular (71,7%), axilar (62,3%), submandibular (46,1%), inguinal (33,3%), occipital (30,7%) sendo as mais incidentes.

PIGUET e col.⁽¹³⁰⁾, em 30 casos: adenomega-

lia única ou dois ou três de uma só localização em 13,3% das vezes. Em 86,6% das oportunidades houve a ocorrência de várias adenomegalias, mas mais comumente de distribuição regional, em partes iguais uni ou bilateralmente; Mais frequentes, no total: cervical (90,0%), axilar (73,1%), occipital (40,0%), supraclavicular (33,3%) e inguinal (16,6%).

PIRINGER-KUCHINKA e col. (134), em 62 casos; topografias principais: cabeça e pescoço; um só gânglio linfático aumentado de volume em metade das vezes, com dois ou mais na outra metade.

REGONESI e col. (139), em 50 casos: principais topografias, em ordem de frequência: cervical, submandibular e axilar em metade dos casos; inguinal mais raramente.

TENHUNEN (181), em 118 casos: em 46% das vezes houve a presença de uma adenomegalia única; em 54% ou - tras estiveram presentes mais que uma, mas só infreqüentemente (um quinto) de caráter generalizado. Adenopatias cervicais, as mais comuns, tiveram uma incidência global de 65%.

A descrição comum, bastante uniforme, dada pelos vários autores, é: gânglios linfáticos moderadamente aumentados de volume (1-2 cm), lisos, elásticos, móveis, indolores ou, menos comumente, dolorosos (então sobretudo no início da doença), sem sinais inflamatórios locais e sem tendência supurativa.

As variações deste padrão habitual são pequenas: o tamanho pode ser bem maior (21, 108), assim ocorrendo na frequência de um caso em cada dez, sobretudo em adultos (108); contudo, as grandes adenomegalias são tão raras a ponto de mencionar-se que sua presença não é, geralmente, provocada pela toxoplasmose (38). Consistência endurecida tem sido, ocasionalmente, mencionada (21, 127).

Um aspecto interessante, só infreqüentemente mencionado, é o da instalação paulatina, em vários tempos su

cessivos, das adenomegalias (38); alguns autores falam em re-
agudização (15, 139).

Quanto às linfadenopatias de localizações par-
ticulares, algumas informações a respeito são:

- periféricas: vez por outra são mencionadas
localizações não usuais tipo pré e retroauricular, submento-
niana, intercostal, epitrocleana, etc.; esta última de forma
não tão incomum (21%), para LELONG e col. (108).

- mediastinal e/ou hilar: sua participação é
conhecida e tem sido descrita (107, 108); embora haja opini-
ão de que deva estar sempre acompanhada de adenopatia peri-
férica (38), já foi descrita isoladamente (89), como também
com aspecto pseudo-tumoral (110). LELONG e col. (108) reali-
zaram radiografias do tórax em 21 pacientes acometidos de to-
xoplasmose ganglionar encontrando: normalidade, suspeita e a-
denopatia hilar evidente em, respectivamente 16, quatro e u-
ma oportunidades; HUGGINS (78) refere apenas dados negati-
vos em 22 pacientes radiografados.

- mesentérica: admitindo uma porta de entra-
da digestiva para o Toxoplasma gondii, muitos autores jul-
gam lógica a possibilidade de acometimento ganglionar neste
nível; vários registros são encontrados desta situação, na
literatura (24, 93, 108, 127, 190). Contudo, a publicação
mais enfática é a de GUTZU e col. (76), com dez casos de lin-
fadenite mesentérica primária, três dos quais com comprova-
ção parasitológica através de inoculações experimentais.

Também existe a sugestão, a este respeito, de
correlacionamento do sintoma dor abdominal com provável lo-
calização ganglionar mesentérica.

- retroperitoneal: há menção de possível com-
prometimento ganglionar nesta topografia (141).

febre

As diferenças são extremas quanto à incidên-

cia e mesmo sobre o significado da febre no contexto da toxoplasmose ganglionar. De um lado os que publicam séries nas quais existe ausência total deste sintoma (130, 134); intermediariamente, os que mencionam a presença da sintomatologia febril, colocando-a com pequena incidência (uma terça parte dos doentes ou menos) (21, 38, 79, 108); finalmente, em outro extremo, os que destacam sua participação, registrando-a em metade ou mais de seus pacientes (14, 78, 127).

A seguir, duas citações opostas:

LELONG e col. (108): em 227 pacientes com toxoplasmose adquirida, 141 dos quais da forma ganglionar, relatam ser a febre relativamente rara, tendo sido encontrada em 20% dos mesmos; relatam uma curta duração (3-5 dias para a maioria), níveis predominantemente abaixo dos 38°C e encerram: "a febre assim é um sinal pouco importante, inconstante, compondo raramente um quadro tipo febre ganglionar".

AMATO NETO e col. (14), em excelente análise do problema, verificam o comportamento da febre em 100 pacientes acometidos de toxoplasmose ganglionar: febre presente, ausente ou não conhecida em, respectivamente, 61%, 27% e 12% dos mesmos. Nos 61 pacientes febris a duração foi, em geral, por período não superior a um mês.

Nos pacientes febris predomina a menção da ocorrência de pirexia discreta ou moderada (até 38°C); contudo, também existem relatos de febres elevadas, acompanhadas cortejo sintomático clássico tipo calafrios, tremores e sudorese abundante. Insidiosa ou abrupta são as formas de início registradas para a sintomatologia febril.

Finalmente, merece registro a citação de APT e col. (15): "nos casos febris, com sintomatologia acompanhante, a adenopatia comumente aparece dias ou ainda semanas depois de tais sintomas; em alguns casos coincide ou até precede". Portanto, a lembrança de que o paciente poderá cursar um período variável de sua doença exibindo, fundamentalmente, um quadro febril, para só mais adiante aparecerem as adenopatias encaminhadoras do diagnóstico definitivo.

hepatomegalia e esplenomegalia

Para configurar como se encontra a situação quanto a estes achados propedêuticos vale a menção de REMINGTON (141), quando diz que as informações são escassas; realmente, não são abundantes as informações disponíveis a este respeito, além do que algo conflitantes.

REGONESI e col. (139), com base em 50 pacientes acometidos de toxoplasmose ganglionar, mencionam como destaque negativo a ausência de hepatoesplenomegalia; outros autores também encontram-na com baixa incidência, até apontada como excepcional (21, 79, 108, 127, 169).

JONES e col. (92) identificam hepatoesplenomegalia em cerca de uma terça parte das vezes.

As cifras nacionais são nitidamente superiores, com AMATO NETO e col. (14) e HUGGINS (78) fazendo menção a, respectivamente: esplenomegalia, 50% e 72,7%; hepatomegalia, 70% e 81,8%.

Além disso, a participação hepática do ponto de vista clínico-laboratorial é inadequadamente analisada. KABELITZ (95) sugere uma "hepatite como manifestação principal da toxoplasmose abdominal primária", em pacientes que também tinham linfadenopatia periférica presente. Alguns outros autores (64, 194) analisam o assunto um pouco mais detalhadamente.

manifestações gerais e de diversos aparelhos

A toxoplasmose ganglionar é encarada como uma doença de caráter predominantemente benigno e cujas manifestações gerais não costumam ser pronunciadas (7, 11, 15, 38, 56, 61, 70, 96, 101, 134, 141, 168, 170, 181). APT e col. (15) declara que não são descritos casos fatais da toxoplas

mose ganglionar não complicada.

Alguns destaques para dados que podem compor a fenomenologia clínica da toxoplasmose ganglionar:

A astenia aparece, habitualmente, como um sintoma frequente (11, 21, 38, 108, 130, 139, 181), podendo ser, inclusive, de duração relativamente prolongada.

A cefaléia também é tida como manifestação relativamente frequente e bastante valorizável (11, 14, 38, 108, 139), havendo menção, inclusive, para quadro tipo meningismo (21). O acometimento meningoencefálico, associadamente à toxoplasmose ganglionar, é tomado como complicação e tido como muito raro (15, 79, 108, 139).

As mialgias costumam ter importância entre as queixas dos pacientes (14, 15, 108), podendo ser, eventualmente, acentuadas. Tal sintoma é lógico, em função da presença do parasita na musculatura esquelética. As artralguas também são mencionadas, embora com menos destaque.

As manifestações digestivas ganham destaque, fundamentalmente, entre os autores chilenos (15), que as consideram frequentes, pouco intensas e podendo até serem tomadas como apoio para a porta de entrada oral do protozoário. Mencionam: dores abdominais, náuseas, vômitos, diarreia, obstipação intestinal, etc.

O acometimento miocárdico raramente tem tradução clínica importante, muito embora alterações eletrocardiográficas reversíveis não sejam tão infrequentes (11, 15, 78, 108, 139).

A erupção cutânea é tida desde como inexistente ou excepcional (15, 21, 169), até com frequência oscilando em torno de 10-15% (11, 14, 38, 79, 108). É citada como sendo predominantemente macular ou máculo-papular, raramente com componente petequial, tanto generalizada como localizada (então tronco e abdome), de duração relativamente efêmera e presente, sobretudo, na fase inicial da doença.

Em abordagem específica do assunto AMATO NETO & CAMPOS (11) mencionam que as alterações cutâneas não são excepcionais e apresentam-se segundo expressões variá-

veis; suscitadamente são: a) erupção máculo-papular petequial: incomum, permitindo confusão com a febre maculosa; b) erupção máculo-papular: mais habitual, difusa ou localizada, com duração variável mas, muitas vezes fugaz; c) erupção vesiculosa: variceliforme, mas sem a exuberância da varicela; d) eritema nodoso: incomum; e) erupção mista: vista poucas vezes.

Em nível de acometimento respiratório há interesse em dados tipo angina, em função da possível diferenciação com a mononucleose infecciosa; alguns autores a registram em cifras por volta de 10-30% (14, 15, 21, 181). A participação das adenopatias mediastinais/hilares já foi comentada.

fundo de olho

A possibilidade da existência de coriorretinite como fenômeno ajuntado à toxoplasmose ganglionar foi muito cedo detectada (200). Em 1957, KAYHOE e col. (100) descrevem o que parece ser o segundo caso da literatura, mas o primeiro parasitologicamente comprovado: paciente com febre, linfadenopatia, sorologia de 1/262000 no teste do corante e isolamento positivo do toxoplasma de gânglio linfático biopsiado; houve aparecimento de queixas oculares, com a detecção de uma coriorretinite perimacular à esquerda.

A opinião unânime é de uma incidência rara para tal evento (11, 15, 92, 108, 143, 181); SIIM (169) estima sua incidência em 1%.

Em nosso meio existem relatos de comprometimento ocular na vigência da toxoplasmose ganglionar (78, 192).

hemograma

Quase constante a presença de comentários sobre o comportamento do hemograma nas séries de pacientes acometidos de toxoplasmose ganglionar; inclusive, com opiniões pouco desiguais, de um modo geral. A título de exemplificação serão comentados dois dos que fornecem mais detalhes:

LELONG e col. (108), numa série de 227 pacientes com toxoplasmose adquirida, dos quais 141 da forma ganglionar:

- leucócitos totais: 72,0% das vezes entre 4000 e 9000, com extremos de 3000 e 33000 por mm^3 ; portanto, geralmente dentro do normal;

- neutrófilos: 71,0% das vezes entre 1500 e 4000, com extremos de 670 a 12400 por mm^3 ; número de neutrófilos, portanto, muito próximo do normal;

- eosinófilos: eosinofilia foi vista em 86,8% das vezes, estando acima de 7% em 28,9% e acima de 10% em 10,5% das vezes; apenas uma vez foi muito pronunciada, em nível de 43%; portanto, a eosinofilia é muito frequente;

- linfócitos: variando entre 1000 e 9600, com a maioria das vezes entre 2500 e 4000 por mm^3 ; as atipias linfocitárias estiveram presentes em 32,8% das vezes; referem os autores: as alterações estão presentes habitualmente, por vezes são bem nítidas mas sem a intensidade e frequência vistas na mononucleose infecciosa;

Comentam ainda que as alterações hematológicas têm duração mais breve para a toxoplasmose do que para a mononucleose infecciosa, ao contrário da síndrome ganglionar clínica.

PIGUET e col. (130), numa série de 30 casos pessoais e com análise da literatura:

- leucócitos totais: 72,4% das vezes entre 5000 e 10000 por mm^3 ; abaixo e acima em, respectivamente, 20,6% e 6,8% das vezes; dados de acordo com os registrados

na literatura, ou seja, na maioria das vezes sem alterações nas cifras totais;

- neutrófilos: os autores tomam como normal a faixa de 3150 a 6200 por mm^3 ; encontraram valores neste nível, abaixo e acima em, respectivamente, 34,4%, 55,1% e 10,3% das vezes; a neutropenia absoluta, de acordo com os dados da literatura, é vista em metade dos casos;

- eosinófilos: valores normais em 82,7% das vezes; apenas em 10,3% dos casos esteve presente a eosinofilia, com 6,8% respondendo por anaesinofilia; a literatura confirma, porém em menor expressão (uma terça parte dos casos), uma menor frequência de eosinofilia em adultos, como são os pacientes da presente série; de qualquer forma são dados que estão discordantes do consenso;

- linfócitos: tomando o normal como 1500 a 3000 por mm^3 , assim foi encontrada sua taxa em metade dos pacientes, estando aumentada na outra metade; compatível como registrado na literatura, onde só raramente há menção para linfocitopenia.

A não ser entre nós (119), não há menção explícita para um leucograma leucopênico, com anaesinofilia e sem linfocitose atípica que, associando-se a um paciente febril em etapa prévia ao aparecimento das adenomegalias, possa compor um conjunto clínico-hematológico compatível com a febre tifóide; na comunicação citada, os autores relatam algumas de tais eventualidades, nas quais houve demora média de 10 dias para que o hemograma ganhasse o padrão habitualmente esperado na toxoplasmose ganglionar.

Quanto aos glóbulos vermelhos e às plaquetas as menções são, uniformemente, de absoluta normalidade; alterações detectadas, pouco significativas, sempre tiveram explicações alternativas. Dois destaques ocasionais: nos raros casos de erupção cutânea petequial as plaquetas estiveram sempre normais; há registro de anemia hemolítica (97) imputada à toxoplasmose adquirida.

mucoproteïnemias e transaminasemias

Para a primeira determinação bioquímica inexistente registro na literatura de seu comportamento em séries de pacientes com toxoplasmose ganglionar, a não se por exceção. HUGGINS (78) menciona elevação acima do normal em três de 22 pacientes considerados.

As transaminasemias têm merecido, comparativamente, um menor enfoque do que o equivalentemente dado na mononucleose infecciosa. Dados do mesmo autor logo antes citado (78), para exemplificação: metade dos pacientes, mais ou menos, exibindo níveis de TGO entre 50 e 116 U REITMAN-FRANKEL.

VISCHER e col. (194) mencionam dois pacientes com quadro clínico e laboratorial perfeitamente compatível com a hepatite aguda por vírus, inclusive com níveis bastante elevados das transaminasemias; conseguiram o isolamento do Toxoplasma gondii a partir do material obtido por biópsia hepática, em ambos os casos.

anticorpos heterófilos

Dada a semelhança não infrequente das duas entidades — toxoplasmose ganglionar e mononucleose infecciosas — há interesse no comportamento de tais anticorpos; a conclusão comprovada é de que não existe nenhuma interferência entre as duas classes de anticorpos (38, 144).

PESTRÉ-ALEXANDRE e col. (127) mencionam um caso com teste de PAUL-BUNNELL positivo em paciente com toxoplasmose ganglionar, sem maiores comentários; REMINGTON e col. (143) relatam um paciente em que houve concomitância de altos títulos de anticorpos nas duas reações sorológicas e admitem a possibilidade de uma infecção combinada.

6 - ASPECTOS HISTOLÓGICOS

Tão logo a toxoplasmose adquirida, forma ganglionar, foi identificada como tal e sedimentada na sua real existência — início dos anos 50 — também iniciaram-se as análises de ordem histológica dos gânglios linfáticos com prometidos (3, 17, 73, 106, 109, 161, 164, 179, 196, 203).

Nesta fase inicial, apesar do uso de nomenclaturas nem sempre uniformes, os diferentes autores mencionaram achados não comuns; para alguns, o quadro histológico seria inespecífico (3, 109, 196, 203), enquanto que para outros, ao contrário, alguns achados particulares possibilitariam um padrão histopatológico próprio da toxoplasmose (73, 106, 161, 164, 179). Neste último sentido, o empenho maior era do próprio SIIM (161, 164, 167), descobrir desta forma de toxoplasmose.

Deve-se mencionar, e isto é importante, que to dos estes investigadores antes mencionados utilizaram-se de modestas casuísticas, muitas vezes apenas um único caso, mas partiam do diagnóstico serológico prévio para posterior análise histológica.

Contudo, a idéia da existência de um quadro histopatológico modelo levou a que alguns patologistas tomassem real interesse pelo assunto; em função disto, na sequência, surgiram publicações cujas casuísticas foram selecionadas, inicialmente, em bases anatomo-patológicas e, como não poderia deixar de ser, contendo muita uniformidade neste sentido.

A evolução dos fatos, muito significativa, acabou incorporando neste terreno de conhecimento, publicações anteriores até então não correlacionadas com a toxoplasmose:

12) A patologista austríaca A. PIRINGER-KU-CHINKA, em publicação primeira, em 1952 (133), faz o relato de 16 pacientes com "linfadenopatia de um tipo especial e

benigno, com um quadro clínico e histológico particular" e de causa desconhecida; posteriormente, tal conjunto recebeu o nome de "linfadenite subaguda nuchalis et cervicalis" de PIRINGER-KUCHINKA" (39, 50, 112, 135).

Em 1958, quando então já aceita definitivamente a forma ganglionar da toxoplasmose, PIRINGER-KUCHINKA e col. (134) retornam, já agora com casuística de 62 pacientes:

- os achados histopatológicos: presença de "células epitelióides isoladas ou em pequenos grupos, espar[§] ramadas especialmente pelas porções corticais do gânglio linfático §, sem tendência à formação de granulomas ou necrose; as células de LANGHANS são muito raras; de resto o gânglio linfático não mostra nenhum quadro uniforme, vendo-se sinais de hiperatividade linfática". Ressaltam a necessidade de apreciação cuidadosa para excluir um estágio inicial da doença de HODGKIN;

- os achados clínicos: linfadenopatia benigna, principalmente de topografia cervical e nuchal, acometendo sobretudo adultos jovens e com nítida preferência pelo sexo feminino;

- os achados sorológicos: dos 62 pacientes, em 49 deles foi possível a realização de sorologia específica para toxoplasmose (testes do corante e de fixação do complemento), a qual resultou positiva em 46 casos (93,8%). Informam os autores a obtenção de curvas típicas nos casos mais recentes e de títulos nitidamente elevados nos de duração até de um ano; grupo comparativo controle, a par de títulos predominantemente baixos, exhibe positividade de 57%, a diferença sendo altamente significativa. Acreditam assim estar provada a etiologia toxoplasmótica da então obscura linfadenite.

§ muito provavelmente englobando também como zona cortical a atualmente denominada zona paracortical.

2º) O patologista dinamarquês F. BANG também contribui com duas observações. Na primeira, em 1953 (17), o autor relata que desde 1942 vem coletando casuística, então com cerca de 30 pacientes, estando os mesmos acometidos de "adenopatias, mais comumente cervicais, com uma imagem histológica característica". Apresentam-se "óligo ou assintomáticos, têm regressão lenta das adenopatias e, embora suspeitas pelo clínico de malignas, são benignas mesmo sem se constatar a etiologia". Considera mais saliente a alteração histológica que cognomina de "reticulose medular focal". Como a sorologia para toxoplasmose foi positiva em dez pacientes, acredita implicar assim esta etiologia para os mesmos.

Em 1957 (18), sua segunda publicação visa sobretudo analisar a especificidade da "reticulose medular focal" e sua importância para o diagnóstico da toxoplasmose e da linfogranulomatose em sua forma prolongada". Em 22 de tais situações encontra: toxoplasmose em nove, doenças malignas primitivas em dez e outras situações em três.

A caracterização da "reticulose medular focal" é assim descrita: "Substância medular § aumentada de volume e coberta parcialmente de aglomerados formados por células reticulares um pouco tumefeitas, propiciando um aspecto atapetado; os aglomerados são irregularmente contornados, mal limitados, o que os distingue dos nódulos epitelióides da sarcoidose, por exemplo".

Quase certamente diferenças de nomenclaturas estão por trás das nomeações escritas, já que o próprio BANG afirma que, ao rever lâminas de casos de SIIM, notou enorme semelhança com os seus achados.

3º) O patologista britânico A.H.T. ROBB-SMITH, em 1947, em publicação clássica sobre histologia de gângli-

§ muito provavelmente o autor inclui a atual zona paracortical como parte da sua concepção de zona medular.

os linfáticos, cataloga uma situação denominada de "reticulose medular linfo-histiocítica" e assim a descreve: "tem uma aparência característica; existem as alterações da hiperplasia reacional mas, em adição, dispersas irregularmente pela medular §e, ocasionalmente, nos folículos, presença de pequenas coleções de células epitelióides mono e multi-nucleadas, quase nunca mais do que duas ou três juntas e nunca mostrando caseificação"

• Outras informações fornecidas pelo autor: idade média de início: 33 anos; aparentemente, na maioria das vezes, uma condição benigna, caracterizada por adenopatia cervical e, ocasionalmente, em outros locais; leucometria normal, mas podendo haver linfocitose; o tratamento não é necessário.

Hoje há uniformidade em se aceitar que pelo menos uma parcela sensível da casuística de ROBB-SMITH corresponderia à toxoplasmose ganglionar. Curiosamente, já naquela época, este autor assinalava o encontro de tal padrão histopatológico, numa parcela pequena das vezes, em situações etiologicamente definidas, como a leishmaniose.

Cabe acrescentar que BEVERLEY & BEATTIE (21) citam o fato de ROBB-SMITH haver revisto lâminas de seus casoa, como também de casos de SIIM e BANG, havendo encontrado em muitas aparências similares à sua "reticulose medular linfo-histiocítica".

4º) Finalmente, a participação dos patologistas finlandeses E. e L. SAXÉN, que foram os que mais enfatizaram a existência de quadro histopatológico ganglionar com valor diagnóstico para a toxoplasmose. Com a participação de colaboradores, realizaram publicações sucessivas (154-156), mas sempre partindo de casuísticas selecionadas em bases histológicas.

§ muito provavelmente o autor inclui a atual zona paracortical como parte da sua concepção de zona medular.

A última publicação, de 1962, (156) será tomada como referência; as alterações típicas mencionadas são:

a - o padrão folicular está preservado; mas, devido a uma coleção difusa ou focal de células epitelióides, grandes e pálidas, as margens dos folículos não estão distintas;

b - as grandes células epitelióides mostram bordas indistintas, seu citoplasma é fracamente eosinófilo e pequenos vacúolos são, em geral, vistos; o núcleo é vesicular; mitoses não têm sido vistas nestas células;

c - uma marcada proliferação de grandes células reticulares é sempre notada nos centros germinativos; mitoses são comuns e muitas destas células contêm abundantes restos nucleares;

d - em muitas áreas os sinusóides estão preenchidos com grande células mononucleares; o tamanho de seus núcleos varia e os nucléolos são proeminentes;

e - necrose, células gigantes tipo LANGHANS, células STERNBERG-símiles e eosinofílicas são, quase nunca, vistas, mas células plasmáticas podem ser mais numerosas.

Como detalhe adicional, notam, por vezes, uma fina granulação PAS positiva no citoplasma das células epitelióides — grânulos de tamanhos iguais, fusi ou fal-ciformes e que, em geral, formam pequenos "microcistos" na vizinhança do núcleo; grânulos que, por serem facilmente diferenciáveis dos grânulos grosseiros vistos nas grandes células dos centros germinativos, inclinam-se os autores a interpretá-los como toxoplasmas verdadeiros!

A casuística analisada é composta por 82 pacientes, fundamentalmente adultos jovens e com definida predominância de mulheres; destes, 50 foram sequentemente testados sorologicamente. Os achados, tendo em conta apenas a reação de SABIN & FELDMAN, os autores fornecem somados com outros 22 casos de publicação anterior, e são: reações negativas em dois casos (2,7%); positivas em 70 casos (97,2%), das quais metade com títulos superiores a 1/1024.

Os autores concluem por uma correlação defi-

nida correlação entre as alterações histológicas e os altos títulos sorológicos, definitivamente acima dos esperados em controles correspondentes.

Acreditam num rendimento de 90% de segurança no diagnóstico histológico da toxoplasmose ganglionar.

Ao lado destas comunicações, contemporaneamente e nos anos seguintes, uma série de outras tomam como tema as alterações histológicas dos gânglios linfáticos, na toxoplasmose adquirida. Vão citadas em blocos:

a - com destaque, na Alemanha, as contribuições de BÖHM (23), FRANKE e col. (59), GRANZ & BÖHM (71), DECKELIN (88), LEMNERI (111, 112), ROTH (148) e ROTH & PIKARSKI (149). Os alemães, de forma genérica, endossam a etiologia toxoplasmótica para os quadros histopatológicos configurados como sendo PIRINGER-KUCHINKA equivalentes.

b - na Grã-Bretanha: BEVERLEY e col. (22) e STANSFELD (178). Este último autor opina que os achados histopatológicos são, muitas vezes, suficientemente distintos a ponto de permitirem uma tentativa de diagnóstico, o qual deverá ser confirmado por outros procedimentos; sua atenção para o problema surgiu com um caso que, após receber diagnóstico inicial de doença de HODGKIN, teve reconhecida a etiologia definitiva em função do encontro de um cisto parasitário.

c - na Itália: TOLENTINO (186) e TOMASINO (187), sobretudo o último com análise de 23 casos, dão realce à histopatologia ganglionar PIRINGER-KUCHINKA-símile.

d - na França: DUHAMEL (49), em livro sobre histopatologia do gânglio linfático, discute o perfil das alterações histológicas na toxoplasmose ganglionar; sem dar-lhes um cunho de especificidade, nomea-as globalmente como uma "hiperplasia linfo-reticular polimorfa, sem tendência à supuração"; chama atenção para a eventual dificuldade diferencial com a antiga forma paragranulomatosa hodgkiniana de JACKSON & PARKER (81).

e - no Japão: UTSUMI & KOIZUMI (191) defendem

a possibilidade de segurança diagnóstica apoiada apenas no padrão histopatológico exibido pelo gânglio linfático.

f - na Tchéco-Eslováquia: PEYCHL e col. (128, 129) ao registrarem 30 pacientes com toxoplasmose ganglionar, referem que em 23 deles o achado histopatológico foi PIRINGER-KUCHINKA equivalente; esta é uma das poucas casuísticas em que o diagnóstico foi clínico-sorológico primeiro, para só então serem realizadas as análises histológicas.

g - nos Estados Unidos da América: ao contrário dos europeus, o assunto é pouco valorizado, acrescentando-se apenas as publicações de KAYHÖE e col. (100), SMITH e col. (174) e BUDZILOVICH (26), modestas sob o ponto de vista do tema em pauta.

Contudo, os norte-americanos re-descobrem só bem recentemente esta proposição, através de CAREY e col. (30), DORFMAN & REMINGTON (47) e GRAY e col. (72).

DORFMAN & REMINGTON (47) dizem ter aplicado os critérios histopatológicos descritos já pelos europeus (PIRINGER-KUCHINKA e col. (134), SAXÉN e col. (155) e STANSFELD (178)) e que incluem:

- hiperplasia folicular reacional;
- presença de aglomerados irregulares de histiócitos epitelióides, localizados usualmente nas zonas cortical ou paracortical e, caracteristicamente, invadindo e borrando as margens dos centros germinativos; tais células epitelióides são vistas, frequentemente, também dentro dos centros germinativos;

- adicionalmente, e de forma constante, o encontro de distensão dos seios subcapsulares e trabeculares por células "monocitóides".

A casuística está composta por 31 pacientes selecionados pelo patologista (DORFMAN) e, somente a seguir, analisadas pelo clínico (REMGINGTON): adenopatias principalmente cervicais, preferentemente em adultos jovens, com certo predomínio pelo sexo feminino; títulos sorológicos de

imunofluorescência indireta (IgG) entre 1/1024 e 1/32000, com 30 deles sendo positivos à pesquisa de anticorpos de classe IgM. Ambos autores trabalham no "Stanford University Hospital", afamado pela intensa atividade no tratamento de linfomas, justificando atitude particularmente agressiva e precoce de realização de biópsias ganglionares.

h - no Brasil: este tema não recebe atenção, com apenas uma passagem rápida sendo encontrada nos comentários de BRITO.⁽²⁵⁾

Finalmente, um tópico a mais dentro dos estudos histológicos é o da visualização microscópica do agente etiológico. Como já mencionado, o encontro do Toxoplasma gondii em material clínico pode estar vinculado ao azar (ou sorte)! Daí não serem mais que poucas dezenas as oportunidades, registradas na literatura, de encontro do protozoário em secções histológicas coradas pela hematoxilina-eosina.

O primeiro registro foi o de STANTON & PIN - KERTON (179), então um único caso em que identificou-se um cisto parasitário.

Algumas citações da literatura registrando o encontro do parasita são: ALEXANDER & CALLISTER⁽³⁾, BÖHM (23), BUDZILOVICH (26), ETCHEVERRY e col. (54), GRAY e col. (72), GUTZU e col. (76), JECKELN (88), LELONG e col. (108), PEYCHL e col. (128, 129), REGONESI e col. (139), ROTH & PIEKARSKI (149), STANSFELD (178) e TOMASINO (187).

Algumas publicações são de casos solitários; outras compreendem séries, mas o encontro do protozoário é absolutamente infrequente. Quanto à identificação de formas proliferativas livres, há muita cautela, sendo poucos os que se atrevem a sugerir ou afirmar ser toxoplasma a estrutura visualizada; a maioria está se referindo, portanto, à identificação do que chamam ora cisto, ora pseudocisto toxoplasmótico.

Uma opinião de JECKELN (88) diz das dificuldades: "não posso compartilhar da resignação em relação à procura do parasita, pois não é fácil descobri-lo".

7 - ASPECTOS DO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Peritos da O.M.S., em publicação de 1969 (189), mencionam a estimativa de que 15% dos casos de uma até então inexplicável linfadenopatia são devidos à toxoplasmose; outras referências da literatura, embora próximas, estão abaixo daquela cifra: entre 5% a 13% (92, 130, 157, 169). REVOL (146) encontrou 11 vezes a toxoplasmose entre 121 casos de "reticulite benigna".

SIIM (169) alinha as seguintes condições por ele consideradas no diagnóstico diferencial da toxoplasmose ganglionar, tendo em conta um "grande número de casos pessoais": a) infecciosas: mononucleose infecciosa, estreptococose (!), tuberculose, sífilis, caxumba (!), histoplasmose e doença de arranhadura de gato; b) sarcoidose; c) linfomas, leucoses e tumores das glândulas salivares (!); d) metástases ganglionares; e) doenças com linfocitose; f) febre de origem indeterminada.

REMINGTON (141) diz que quando um adulto, com adenopatia localizada ou generalizada, apresenta-se para elucidação, entre as condições consideradas no diagnóstico diferencial encontram-se: toxoplasmose, mononucleose infecciosa, tuberculose, doença de arranhadura de gato; leucemia, moléstia de HODGKIN, metástases; sarcoidose; lupus eritematoso disseminado, artrite reumatóide.

APT e col. (15) citam, para efeito de diagnóstico diferencial, as doenças que produzem adenopatias, particularmente as de localização cervical e submandibular: mononucleose infecciosa, rubéola, lues II, impetigo do couro cabeludo (!); adenopatia por hidantoinatos; tuberculose, sarcoidose; moléstia de HODGKIN, metástases ganglionares, linfomas. Com maior frequência, dizem, o diferencial será feito com a mononucleose infecciosa.

Aliás, neste último sentido, frequentes pu -

blicações têm se ocupado especificamente das duas doenças, suas particularidades e diferenciações (20, 21, 38, 44, 57, 142, 144, 163, 173).

Tendo em conta que a localização cervical é a mais comum podendo ser, por vezes, a única topografia comprometida, é curioso que os otorrinolaringologistas pouca atenção tenham dado para a toxoplasmose; esta é a opinião de KARLAN & BAKER (99), que afirmam: em geral, o diagnóstico da linfadenopatia cervical inclui, para o ORL: 1- infecção local; 2- tuberculose; 3- ca metastático; 4- linfoma; 5- mononucleose infecciosa. A toxoplasmose, usualmente, não é incluída embora relativamente comum.

toxoplasmose, linfoma ou ambos?

Sob esta epígrafe BARLOTTA e col. (19) dimensionam, de modo bastante significativo, as peripécias inerentes à análise das duas condições: confusão no diagnóstico diferencial, inclusive e mais importantemente em nível histológico; somação das duas entidades no mesmo doente, aqui com eventual predisposição imposta pela moléstia linfomatososa.

O assunto é bastante destacado na literatura, em todos os níveis, no passado e, sobretudo, na atualidade, tendo em conta o admitido "oportunismo" do Toxoplasma gondii. Uma quantidade palpável de publicações analisa o tema agora considerado (9, 11, 15, 17-19, 25, 27, 30, 31, 35, 36, 47-49, 52, 71, 72, 88, 96, 101, 103, 111, 112, 120, 125, 126, 129, 133, 134, 138, 141, 143, 148-150, 154-156, 158, 178, 180, 186, 187, 193, 195).

O assunto será abordado em dois tópicos: inicialmente quanto à confusão em nível histológico; a seguir, quanto à associação das duas doenças.

histologia: toxoplasrose versus linfoma

Seis publicações serão levadas em consideração, em ordem cronológica (e portanto com terminologia antiga e atual), para servirem de alicerces para tal tipo de discussão.

1ª) Em 1959, SAXÉN & SAXÉN (154): lembram a possibilidade de casos de toxoplasrose comporem parcela das séries rotuladas de "paragranuloma de HODGKIN", "doença de HODGKIN benigna" e "linfoma reticular"; na opinião dos autores as neoplasias do tecido linfóide, especialmente a "doença de HODGKIN inicial" seriam as lesões mais importantes na diferenciação histológica.

2ª) Em 1961, STANSFELD (178): fez um diagnóstico inicial de doença de HODGKIN em um caso, onde a chance do encontro de um cisto toxoplasmótico é que permitiu um enfoque diagnóstico neste sentido.

A confusão com "condições linfomatosas malignas", diz, pode ser originada por: a) aparente desorganização da arquitetura do gânglio linfático; b) proliferação ativa de grandes células, interpretadas variavelmente ou como linfoblastos ou células reticulares; c) simulação de infiltração neoplásica; d) aglomerados histiocíticos proeminentes, que lembram ocasionalmente os vistos em associação com a doença de HODGKIN e menos frequentemente linfossarcoma e reticulossarcoma.

Na opinião do autor os pontos principais de distinção são: a) a arquitetura ganglionar não está, de fato, completamente destruída; b) as células proliferantes mostram apenas mitoses normais, havendo alta incidência de necrose que está refletida pelos numerosos fragmentos nucleares picnóticos; c) células reticulares gigantes, características da doença de HODGKIN, estão ausentes; d) os sinusóides estão tumefeitos por macrófagos; e) a infiltração celular que envolve a cápsula e estende-se exteriormente tem todas as características de uma infiltração inflamatória.

3ª) Em 1968, SYMMERS (180): relata que 600 casos de linfadenopatia, diagnosticados previamente como doença de HODGKIN, ao serem revisados em laboratório de referência propiciaram os seguintes diagnósticos: em 317 casos, ou seja 52,8% das vezes, tal diagnóstico foi confirmado; nos restantes 283 tal diagnóstico foi considerado errôneo. As principais condições diagnosticadas secundariamente foram: linfadenite crônica inespecífica, reticulossarcoma, metástases, mononucleose infecciosa, linfadenopatia dermatopática, toxoplasmose (em 18 oportunidades, ou seja 6,3% dos diagnósticos secundários e 3% da casuística global), sarcoidose inicial.

Conclue: a doença de HODGKIN apresenta mais dificuldades diagnósticas ao histopatologista do que usualmente acreditado; seu diagnóstico diferencial histológico deve ser considerado mais aprofundadamente do que o habitual.

4ª) Em 1969, BUTLER (27): declara ser essencial recordar que qualquer linfoma pode ser simulado por um processo reacional do gânglio linfático.

A toxoplasmose, menciona, tem como achados característicos a hiperplasia folicular e as coleções de histiócitos reacionais na medular e nos folículos.

A doença de HODGKIN, do tipo com predominância linfocítica, pode exibir uma proliferação histiocítica similar; porém, a hiperplasia folicular raramente está presente e os histiócitos não invadem algum folículo presente. Além do mais, células de REED-STERNBERG diagnósticas estão ausentes na toxoplasmose.

5ª) Em 1972, GRAY e col. (72): mencionam que a toxoplasmose pode ser facilmente confundida com a doença de HODGKIN, do tipo com predominância linfocito-histiocítica (paragranuloma de HODGKIN). Resumem: na toxoplasmose a disruptura estrutural não é tão pronunciada, os núcleos dos histiócitos são mais uniformes, a eosinofilia está usualmente ausente, a necrose e fibrose não são vistas e as características alterações cromáticas e nucleolares das células de REED-STERNBERG nunca são vistas.

6ª) Em 1974, DORFMAN & WARNKE (48): classificam as alterações histológicas dos gânglios linfáticos, para fins de diferenciação dos linfomas malignos, em quatro padrões básicos: folicular, sinusoidal, difuso e misto. A toxoplasmose comparece neste último, juntamente com a mononucleose infecciosa, a doença de arranhadura de gato, o linfoma granuloma inguinal e o melanoma e carcinoma metastáticos.

Referem como características as alterações histológicas da toxoplasmose: hiperplasia folicular; aglomerados mal limitados de células epitelióides presentes nas zonas interfoliculares; distensão focal dos seios subcapsulares e trabeculares por células monocitóides; número aumentado de células plasmáticas e imunoblastos pirenocílicos nos cordões medulares. Se os imunoblastos são proeminentes e estão distribuídas entre os aglomerados de células epitelióides, um diagnóstico errôneo de doença de HODGKIN do assim chamado tipo L & H (com predominância linfocítica e histiocítica) pode ser feito.

Esta última condição, dizem, manifesta-se por uma proliferação nodular ou difusa de linfócitos mesclada com células epitelióides; tal proliferação desarranja a estrutura normal.

A ausência de centros reacionais proeminentes ou de sinusóides distendidos contendo células monocitóides aponta para linfoma.

Além do mais, comentam, uma distinção citológica e citoquímica pode ser feita entre as células de REED-STERNBERG e os imunoblastos pleomórficos.

associação linfoma e toxoplasmose

Uma indagação inicial seria: quanto frequente é a toxoplasmose em pacientes linfomatosos? Os dados de PAS-TERNAK e col. (126), no Brasil, serão tomados como exempli-

ficação: em 100 pacientes acometidos de doenças malignas linfo-reticulo-endoteliais, analisados pelo teste sorológico de SABIN & FELDMAN, encontraram 23% e 77% com resultados negativos e positivos, respectivamente; particularmente, 11% deles tinham títulos acima de 1/1000.

Doadores de sangue tomados para efeito de comparação tiveram 23,6% e 76,3% de negativos e positivos, respectivamente; mas a parcela de cifras superiores a 1/1000 foi apenas de 4,8%.

Em termos de nível sorológico de toxoplasmose-doença (títulos acima de 1/1000), sendo a diferença estatisticamente significativa, concluem por sua maior frequência entre os doentes com afecções malignas.

As cifras de VOGEL & LUNDE (195) são bastante superponíveis: entre 111 pacientes linfomatosos (78 dos quais com moléstia de HODGKIN), 24,3% tinham sorologia positiva no teste de hemaglutinação.

KEEL e col. (103) apoiados na observação de 42 pacientes com linfomas malignos informam: cerca de uma terça parte dos mesmos exibe títulos sorológicos (testes do corante e da fixação do complemento) marcadamente elevados; três comportamentos podem ser caracterizados: sobre uma toxoplasmose pré-existente instala-se o linfoma; sobre um linfoma prévio soma-se a toxoplasmose; ambas coexistem contemporaneamente.

KEAN (101) compara pacientes com apenas toxoplasmose ganglionar e outros com associação linfoma-toxoplasmose:

- em 22 pacientes da primeira condição, a histologia ganglionar foi típica de toxoplasmose em 18 deles (o toxoplasma sendo visualizado microscopicamente uma vez) e obtendo-se 13 isolamentos positivos, em camundongos, de 17 tentativas;

- em 5 pacientes da última condição, nenhum deles teve histologia ganglionar típica para toxoplasmose (o toxoplasma foi visualizado uma vez) e ocorreu um sucesso em duas tentativas de isolamento.

Duas questões são levantadas pelo autor: 1ª) é a toxoplasmose uma exacerbação de uma infecção pré-existente, teleologicamente encorajada pelo estado de deficiência imunológica, ou é uma infecção recentemente adquirida e que assume um comportamento clínico dramático por causa desta deficiência? 2ª) qual o mecanismo (ou quais) que permite o aparecimento dos efeitos tão deletérios do toxoplasma?

Quanto à primeira questão, embora as duas alternativas possam perfeitamente ocorrerem, a primeira possibilidade apresenta-se, aparentemente, como mais comum tendo em conta os inquéritos soro-epidemiológicos realizados em tais pacientes (126).

Quanto à segunda, as melhores análises são realizadas por REMINGTON e seu grupo (140, 141, 143, 150). RUSKIN & REMINGTON (150), em excelente revisão do tema, propõem mecanismos ligados à imunidade celular como sendo os responsáveis pela recrudescência da infecção latente em "hospedeiros comprometidos".

Finalmente, vale mencionar a inusitada comunicação de SHEAGREN e col. (158), onde um paciente evoluiu durante cerca de uma dezena de anos com "toxoplasmose linfadenopática crônica"; ocorreram inúmeras recaídas da toxoplasmose ganglionar (documentadas clínica e laboratorialmente) e, ao final, emerge uma doença de HODGKIN definida. Como o paciente exibiu, durante a evolução, alterações imunológicas, parece lógico, dizem os autores, que o paciente tenha estado numa condição "pré-HODGKIN" durante os tantos anos em que sistematicamente mostrava recaídas.

Um dos defeitos constatados no paciente acima foi visto no teste cutâneo pelo DNCB, com a hipounergia acompanhando cada recaída; tal situação já havia sido antes reconhecida, em esboço, por AMATO NETO e col. (9), ao realizarem o referido teste cutâneo em 30 pacientes acometidos de toxoplasmose ganglionar — o único anérgico apresentava moléstia de HODGKIN associadamente.

8 - ASPECTOS DAS INOCULAÇÕES EM ANIMAIS

A necessidade do estabelecimento de um vínculo etiológico definitivo, em função da sugestão sorológica da existência da forma ganglionar da toxoplasmose, fez com que os investigadores logo procurassem obter o isolamento do Toxoplasma gondii a partir do gânglio linfático comprometido.

Os primeiros sucessos aparecem nas experimentações de SIIM (162, 165), ARMSTRONG & MACMURRAY (16), LELONG e col. (109); publicações seguintes confirmaram estes achados iniciais (21, 54, 58, 100, 166, 167, 169, 185). Contudo, quase sempre, as casuísticas eram reduzidas, não esclarecendo assim o rendimento do método.

Com a atenção voltada para este tema surgem comunicações que tentam delinear normas e condutas quanto às tentativas de isolamento do toxoplasma; os problemas existentes e a falta de uniformidade ficam patentes na análise de algumas delas:

EICHENWALD (51), em 1956, cita que é difícil a obtenção de sucesso, mesmo nas infecções ativas. Refere que os animais de laboratório — camundongo, hamster e cobaia — são os sistemas mais eficientes; contudo, o grande óbice é representado pela toxoplasmose crônica latente dos mesmos, que não é incomum.

O autor faz uso de certos detalhes, numa tentativa de incremento da sensibilidade, como por exemplo: realizar a inoculação no menor intervalo de tempo (o toxoplasma não sobrevive bem fora dos hospedeiros); administrar cortisona previamente aos animais testes (côpas de baixa virulência teriam maiores chances de recuperação).

Prática do autor: o tecido é triturado até a obtenção de fina suspensão, em mistura a 20% de soro humano e 80% de solução salina, com acréscimo de penicilina G e es

treptomycin. Os animais são inoculados pelas vias intraperitoneal e intracerebral. Metade é sacrificada no quinto dia, sendo processadas reinoculações tanto de suspensões de cérebro e baço, como de lavados peritoneais. São realizadas pelo menos seis passagens cegas, com observação de todos os animais sobreviventes por um mes, antes de sacrificá-los para exame de seus tecidos.

DESMONTS & VINH (45), em 1957, referem que o principal problema está na existência de infecção inaparente do animal de laboratório. Por isso preferem o camundongo branco, por ser uma espécie onde a toxoplasmose espontânea é excepcional (constatarem um único caso em milhares de animais); apesar disso, devem estar sorologicamente negativos, previamente às inoculações.

Prática dos autores: o tecido é triturado finamente e diluído em soro fisiológico, eventualmente com o acréscimo de estreptomycin. Volume de 0,25 a 0,5 ml é injetado intraperitonealmente num lote de quatro a seis camundongos. Os animais são observados clínica e sorologicamente por 45 dias: se a sorologia não se positiva, o resultado é tomado como negativo; se o contrário, o sucesso da inoculação é confirmado pela pesquisa do parasita (cistos cerebrais e por reinoculação de suspensão cerebral em outros camundongos, já agora tratados por cortisona). No caso dos animais exibirem anormalidades clínicas, com sinais evidentes de infecção, o exsudato peritoneal é examinado microscopicamente e reinoculado em novo lote de camundongos.

JONES e col. (91), em 1958, realizam "comparação cuidadosa das técnicas, num trabalho à procura de um método eficiente e econômico". Alguns dados registrados no sumário: o uso de múltiplas passagens não resultou em recuperação significativamente maior de protozoários; o uso de cortisona não melhorou o rendimento; a inoculação intraperitoneal é muito mais eficiente que a intracerebral; o coelho não é melhor do que o camundongo.

Admitem o encontro de uma técnica para uso rotineiro: cada um de quatro ou mais camundongos é inoculado intraperitonealmente com 1 ml de suspensão salina de tecido a 1/4; um é sacrificado com uma semana e outro com duas; todos os camundongos mortos são examinados; se a infecção não é demonstrada, os animais remanescentes são observados até seis a oito semanas e estudados sorologicamente: se esta é positiva a infecção é considerada extremamente provável e é, usualmente, confirmada pelo encontro de cistos em esfregaços cerebrais.

SIIM (169), em 1960, registra: o camundongo de laboratório é o melhor animal, pois é altamente suscetível e só com extrema raridade apresenta infecção espontânea; apesar disto, recomenda o emprego de camundongos adicionais, como controles. Vê vantagens na via intraperitoneal, comparativamente à intracerebral: maior inóculo e melhor tolerância à infecção bacteriana secundária.

Prática do autor: o tecido é picado com tesouras obtendo-se uma suspensão grosseira, a 20%, em salina ou soro humano negativo; a seguir injeta-se 0,5 ml, intraperitonealmente, em camundongos estocados, os quais são observados clínica e sorologicamente por seis semanas.

Se o material contém toxoplasmas, seguir-se-á, em geral, uma infecção latente do camundongo, refletida pela positividade sorológica; este diagnóstico sorológico deve sempre ser confirmado pela demonstração microscópica do protozoário: ou como formas proliferativas no exsudato peritoneal ou como cistos cerebrais.

Pelo exame microscópico direto, do exsudato peritoneal, o toxoplasma pode ser demonstrado na primeira ou segunda semana após a inoculação.

É desnecessária a reinoculação a partir de animais que permaneçam sorologicamente negativos.

Mais recentemente, APT e col. (15) mencionam, entre outros fatos, os seguintes:

- camundongos jovens são os animais preferenciais, sendo primordial assegurar-se da inexistência prévia de infecção toxoplasmática latente;

- os êxitos dependem, em grande parte, das características biológicas do parasita. Assim, para toxoplasmas de alta virulência, os animais apresentam sinais de doença mais precocemente (entre 10-15 dias) e morrem de toxoplasmose aguda poucos dias após; frente a toxoplasmas de escassa virulência (cistogênicos), os animais não exibem anormalidades clínicas e, então, a sorologia positiva e os cistos cerebrais são as pistas para uma inoculação positiva.

Prática dos autores: o tecido é triturado asepticamente e suspenso em soro fisiológico na proporção de 1/5, com acréscimo de penicilina G. Após injeção intraperitoneal de 0,5 ml desta suspensão, os camundongos são submetidos a cuidadosa observação, que inclui exame periódico do exsudato peritoneal.

Animais clinicamente suspeitos ou que tenham exame microscópico positivo são sacrificados e submetidos a estudos microscópicos e a reinoculações de diversos órgãos e do exsudato peritoneal.

Animais aparentemente sadios são submetidos a controles sorológicos até o segundo mes; os positivos são sacrificados, examinados e reinoculados.

Algumas informações adicionais:

ABBAS ⁽¹⁾, retomando o tema das comparações, mostra a enorme vantagem quantitativa do emprego de camundongos brancos, quer sejam inoculados tecidos aguda, subaguda ou cronicamente infectados; a via geralmente mais útil é a intraperitoneal.

WERNER e col. ⁽¹⁹⁹⁾ demonstram que o resultado final das inoculações em animais experimentais depende do número de parasitas inoculados e da virulência dos mesmos para o novo hospedeiro.

THIERMAN ⁽¹⁸⁴⁾ analisa a virulência de 27 cepas humanas de toxoplásma (casos congênitos e adquiridos, generalizados e localizados), tendo em conta o dano provocado

no camundongo; conclue pela falta de relação entre a virulência vista em um e outro dos hospedeiros.

REMINGTON e seu grupo (141, 143) comentam que a interpretação de uma bem sucedida tentativa de isolamento é complicada pela persistência de cistos na maioria dos órgãos e tecidos de indivíduos assintomáticos, ao longo dos anos que se seguem à infecção aguda. O isolamento do parasita não necessariamente significaria que a infecção é aguda, podendo meramente refletir infecção antiga; uma exceção, ainda controvertida, é a idéia que os cistos podem não persistirem por anos nos gânglios linfáticos e, assim, um isolamento positivo estaria a indicar infecção aguda.

Em nosso meio:

NÓBREGA (123) assinala: quanto aos camundongos é curioso o fato de que, embora sejam animais muito sensíveis à inoculação intraperitoneal do parasita, a toxoplasmose espontânea é praticamente inexistente entre eles. Refere ainda: na criação do Instituto Biológico de São Paulo, com produção anual de 60000 camundongos, nunca foi assinalada a doença em caráter espontâneo.

A sensibilidade faz com que o camundongo seja o animal de escolha em tentativas de isolamento do protozoário, com finalidades diagnósticas. As infecções peritoneais produzem exsudato rico de formas proliferativas; o tempo de sobrevivência dos animais é bastante curto, de quatro a seis dias. As amostras avirulentas, apesar de originarem a infecção, não causam a morte e, às vezes, nem mesmo motivam o aparecimento de sintomatologia.; formas císticas, porém, podem ser encontradas no cérebro, possibilitando a recuperação da cepa por inoculação do órgão no peritônio de outros animais.

AMATO NETO & CAMPOS (11) salientam que a asserção da absoluta inexistência de toxoplasmose espontânea do camundongo é criticada, insistentemente, por SABIN.

Informam ainda: o Toxoplasma gondii é pouco resistente às condições ambientais e aos agentes físicos; a

49C sobrevive até durante 14 dias, sobretudo em soro de animal; em geladeira comum, é possível conservar órgãos ou seus fragmentos por uma ou duas semanas, mas com prejuízo paulatino da viabilidade.

A seguir serão revistas as experiências de alguns pesquisadores quanto a uma possível definição do rendimento do método, no que diz respeito à toxoplasmose ganglionar:

a - SIIM (167), em 1956: relata dez casos dos quais 11 gânglios linfáticos foram inoculados intraperitonealmente em camundongos, com sucesso em todos. Certamente, são casos selecionados e que não refletem a frequência do encontro e sim o empenho do autor em configurar, categoricamente, a etiologia toxoplasmótica destas adenopatias.

b - DESMONTS & VINH (45), em 1957: publicam suas experiências com dois grupos de materiais ganglionares inoculados intraperitonealmente em camundongos brancos:

- gânglios linfáticos ao acaso e testados sorologicamente na época da cirurgia: 27 casos, dos quais 11 com sorologia positiva, dois dos quais fortemente (1/1000 ou mais no teste do corante); resultados: inoculações negativas

- gânglios linfáticos de indivíduos com sorologia toxoplasmótica fortemente positiva: 19 casos; resultados: sete inoculações positivas (36,8%). Como só uma vez houve positividade em paciente com sorologia abaixo de 1/2000, concluem: "taxas de anticorpos de 1/2000 ou acima são as mais significativas de uma infecção recente em evolução".

c - BEVERLEY & BEATTIE (21), em 1958: realizam tentativa de isolamento em sete de 30 casos arrolados; animal: camundongo; via: não mencionada; resultados: quatro inoculações positivas (57,1%).

d - SIIM (169), em 1960: refere rendimento de 73% em 38 pacientes com sorologias iguais ou acima de, respectivamente, 1/1250 e 1/8 nos testes do corante e de fixação do complemento. Animal: camundongo branco; via: intrape

ritoneal. Registra ainda que, como regra, as tentativas de isolamento nos indivíduos sorologicamente abaixo dos níveis mencionados têm sido infrutíferas.

e - LELONG e col. (108), em 1960: realizam tentativas de isolamento pela inoculação intraperitoneal em camundongos brancos; são quatro os grupos de linfaderopati as considerados, tendo em conta o teste de SABIN & FELDMAN:

- indivíduos com ascensão sorológica e que ultrapassa 1/1000: nove materiais ganglionares inoculados, resultando todos positivos;

- indivíduos com sorologia estável e maior que 1/1000: 33 materiais ganglionares inoculados, resultando em oito positividade;

- indivíduos com sorologia estável e menor que 1/1000: 18 materiais ganglionares inoculados, resultando todos negativos;

- indivíduos sorologicamente negativos: 18 materiais ganglionares inoculados, resultando todos negativos.

Para os autores esta relação SABIN & FELDMAN-isolamento parece clara: isola-se toxoplasma mais facilmente quando o indivíduo está em período inicial de infecção; as chances diminuem em seguida, quando declinam os títulos sorológicos.

f - JONES e col. (92), em 1965: de uma série de seis casos publicados realizam inoculações ganglionares em quatro, obtendo resultados positivos em três (75%); animal e via não mencionados.

g - REGONESI e col. (139), em 1967: de uma casuística de 50 pacientes realizam inoculações relativas a 37 deles, proporcionando a comprovação parasitológica de 13. Contudo, a positividade é de 26% pois foram removidos 48 gânglios para estudo. Animal e via: não mencionados.

h - THIERMAN (184), em 1975: menciona 23 casos em que obteve inoculações positivas; material certamente selecionado pelas positividade.

As cifras, como se vê, são bastante variáveis (extremos de 26% e 75%) e, sem dúvida, não bem comparáveis, em virtude das diferenças metodológicas.

9 -- ASPECTOS DA TOXOPLASMOSE GANGLIONAR EXPERIMENTAL

HENRY e col. (77), investigadores da Universidade de SHEFFIELD, realizaram estudos experimentais significativos no que diz respeito à toxoplasmose adquirida, formaganglionar.

Alegando que não estão justificados os estudos sequenciais de gânglios linfáticos em humanos, os autores realizaram-nos, experimentalmente, em coelhos. Entre outras metas visaram estabelecer: a) o padrão de desenvolvimento das alterações histológicas; b) o correlacionamento destas alterações com os achados sorológicos, parasitológicos e de microscopia eletrônica e fluorescente.

Apenas serão consideradas as informações relativas a uma cêpa de Toxoplasma gondii de baixa virulência (a seguir denominada cêpa BV); esta cêpa é, usualmente, não fatal para o coelho, podendo causar leve transtorno de sua saúde por volta da terceira semana de infecção.

Por via subcutânea, foram inoculados 32 coelhos sorologicamente negativos; a seguir foram sacrificados, em grupos de quatro, nos dias 9, 16, 23, 30, 37, 51, 86 e 129, sempre com análises sorológicas. Um gânglio cervical sempre foi retirado, imediatamente após o sacrifício, com porções do mesmo sendo encaminhadas para: a) estudos de microscopia: óptica (hematoxilina-eosina), eletrônica e de fluorescência; b) inoculação em camundongos brancos.

Histologia (HE): alterações reacionais precoces foram vistas no 9º dia; do 16º ao 51º dias, o quadro assemelhou-se, estreitamente, ao visto em humanos:

"uma reação folicular, com centros germinativos contendo macrófagos exibindo fagocitose de material celular; aglomerados de histiócitos epitelióides na córtex interfolicular; repleção dos sinusóides por células mononucleares e um número aumentado de células plasmáticas"

No 86º dia: a reação folicular não estava presente mais, mas grande número de células plasmáticas foram vistas nos cordões medulares. No 129º dia: as alterações típicas mais uma vez fizeram-se presentes.

Microscopia eletrônica: em nenhuma oportunidade foi vista estrutura identificável como toxoplasma intacto.

Testes sorológicos: os anticorpos específicos já estavam presentes no 9º dia, permanecendo estáveis até o 16º; houve uma ascensão rápida entre o 16º e o 23º dias, alcançando o máximo entre o 30º e o 51º; a partir de então, verificou-se um discreto declínio, mantendo-se os títulos ainda altos pelo 129º dia.

Isolamento em camundongos: um dos coelhos do último grupo morreu; os resultados estão esquematizados a seguir:

dias:	9	16	23	30	37	51	86	129
coelhos por grupo:	4	4	4	4	4	4	4	3
isolamento (+):	3	2	3	1	1	0	3	0

Nos primeiros três grupos: oito isolamentos positivos em 12 gânglios linfáticos; nos três grupos seguintes: dois em 12; a seguir: três em quatro; no último grupo: zero em três.

Imunofluorescência: de caráter específico, foi vista em sete de 17 gânglios linfáticos examinados — fluorescência uniformemente distribuída no citoplasma celular, certamente indicando antígeno intracelular derivado da fragmentação do parasita. Uma vez apenas visualizou-se uma estrutura morfológicamente semelhante a um toxoplasma.

Discussão: pela infecção de coelhos, com uma cepa BV, foi possível reproduzir um padrão histológico nitidamente símile ao visto na doença humana. Estas alterações apareceram entre o 16º e o 51º dias, sendo mínimas antes disso; no 86º dia o padrão folicular desapareceu — época em que o toxoplasma voltou a ser facilmente isolado (3 em 4), em contraste com os achados dos três grupos anteriores (2 em 12).

Parece que houve uma recrudescência da infecção por volta do 86º dia e esta pode ser a razão pela qual o próximo quadro histológico (no 129º dia) readquiriu o padrão típico.

Estes fatos podem corresponder à tendência por vezes observada em infecções humanas, ou seja, a ocorrência de uma ou mais recaídas, que se manifestam ou com novo aumento dos mesmos ou de outros grupos ganglionares.

A intensa reação de células plasmáticas vista no 86º dia, na ausência de resposta folicular, não tem sido reconhecida como parte das alterações histológicas da toxoplasmoze humana.

Mereceu atenção especial o fato da cepa BV mostrar: a) presença do parasita viável, no gânglio linfático, demonstrada pela sua recuperação em camundongos; b) presença de antígenos específicos intra-citoplasmáticos com frequência relativamente não incomum (7 em 17); c) em contraste com os dois achados anteriores, a não identificação microscópica dos toxoplasmas (óptica e eletrônica); fato só visto uma vez à fluorescência.

Possibilidades de explicação sugeridas:

1ª) toxoplasmas viáveis estariam continuamente chegando ao gânglio linfático; a maioria seria prontamente destruída, de sorte que os sobreviventes fossem tão poucos que não seriam vistos microscopicamente, embora suficientes para causarem infecção nos camundongos;

2ª) a maioria dos toxoplasmas seriam destruídos nos tecidos e apenas poucos alcançariam o gânglio linfático (suficientes para serem detectados pela inoculação experimental, mas insuficientes para serem detectados à histologia); ao mesmo tempo, parcela do antígeno produzido nos tecidos, pela destruição local de toxoplasmas, alcançaria o gânglio linfático;

3ª) menos provável: toxoplasmas viáveis alcançariam o gânglio linfático em grande número, que seria rapidamente atravessado, para alcançarem o ducto torácico. Seria esperado um fácil isolamento do sangue, o que não é comum.

OBJETIVOS

II - OBJETIVOS

Tendo em conta a revisão da literatura sobre o tema, tanto em nível internacional como nacional, depreende-se que:

a) alguns tópicos exibam divergências de pontos de vista, muito embora tenham sido muito ou pouco analisados;

b) outros tópicos, de enorme valor, ainda não mereceram a devida atenção, no sentido de uma definição do seu significado real;

c) finalmente, outros mais receberam discreta (ou até ausente) consideração, ou porque então tidos como de menor ocorrência, ou de só menos importância.

Além do mais, as relativamente poucas grandes séries são, até certo ponto, incompletas quando individualmente consideradas, atendo-se ora a umas, ora a outras das variadas feições da toxoplasmose ganglionar.

Mesmo os assuntos já bem investigados não têm recebido, em parcela das vezes, uma consideração equivalente, em termos regionais.

O presente trabalho tem por objetivo o estudo de uma série de proposições ligadas à forma ganglionar da toxoplasmose adquirida e que serão, sumariamente, alinhadas a seguir (embora melhormente explícitas em MATERIAL E MÉTODOS):

1º) Estudos clínicos e subsidiários: pela coleção de uma casuística representativa de pacientes acometidos da forma ganglionar da toxoplasmose adquirida e submissão dos mesmos a variadas e relativamente extensas análises clínicas e subsidiárias;

2º) Estudos histológicos: pela realização o-

brigatória de biópsia de gânglio linfático e o respectivo exame histológico. Tendo sido o material selecionado, inicialmente, do ponto de vista clínico-sorológico, pretende-se a obtenção do perfil histológico ganglionar não segregado da toxoplasmose (já que domina a seleção de casuísticas com bases anatomo-patológicas). Adicionalmente, será realizada a procura visual do protozoário.

32) Estudos de inoculações em animais: pela inoculação de material ganglionar em camundongo branco de laboratório. Apresentam-se de caráter suplementar, no sentido de fornecerem um apóio parasitológico para as considerações anteriormente citadas.

MATERIAL E MÉTODOS

III - MATERIAL E MÉTODOS

1 - DESCRIÇÃO GLOBAL

A casuística, analisada em caráter prospectivo, está composta por 68 pacientes acometidos de toxoplasmose adquirida, forma ganglionar; entre eles, 56 foram estudados no Serviço de Doenças Transmissíveis do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", sendo os 12 restantes na Clínica de Doenças Tropicais e Infecciosas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo[§].

Todos os pacientes tiveram de satisfazer os dois seguintes critérios, considerados fundamentais para sua inclusão na presente série:

1º) Possuírem reação sorológica de SABIN & FELDMAN com título igual ou superior a 1/4000; como já abordado anteriormente, tal teor de anticorpos coaduna-se com toxoplasmose-doença.

2º) Realizarem biópsia de gânglio linfático expressivo e o correspondente exame histológico.

Como norma, os pacientes foram analisados preferentemente em regime de hospitalização, mesmo quando o diagnóstico já houvesse sido estabelecido nos primeiros atendimentos ambulatoriais. Tal conduta visou propiciar programação a mais uniforme possível quanto às investigações efetuadas.

Visto de conjunto, o plano de trabalho consistiu na realização da seguinte rotina:

§ O primeiro hospital, de caráter previdenciário, atende exclusivamente funcionários públicos estaduais e seus dependentes; o segundo nosocômio, universitário, presta serviços médicos fundamentalmente a indigentes.

a). Obtenção de observação clínica cuidadosa, com ênfase especial sobretudo em dados que mais de perto interessam a protozoose.

b) Feitura de variados exames complementares, alguns de forma rotineira (hemograma, mucoproteïnemias, transaminasemia glutâmico oxalacética, teste de PAUL-BUNNEL-DAVIDSOHN, radiografia do tórax); outros de forma não infrequente mas, por vezes, dependentes de justificativas sintomatológicas (por exemplo: eletrocardiograma, exames parasitológico de fezes e de urina tipo I, etc.); finalmente, outros mais de forma excepcional, frente a peculiaridades próprias do paciente (por exemplo: linfografia).

c) Execução de biópsia de gânglio linfático significativo processando-se, obrigatoriamente, o exame histológico e, na maioria das vezes, a inoculação experimental em animais de laboratório.

A seguir serão esclarecidos os detalhes dos procedimentos principais efetivados, agregados em três contingentes fundamentais: 1) estudos clínicos e subsidiários; 2) estudos histológicos; 3) estudos de inoculações em animais.

2 - ESTUDOS CLÍNICOS E SUBSIDIÁRIOS

A par das informações habituais de identificação, outras mais foram consideradas serem relevantes, estando a seguir consignadas em 12 ítems.

das adenomegalias

Por serem exteriorizações básicas do presente material, tais comprometimentos dos gânglios linfáticos foram analisados pormenorizadamente:

- Tamanho: sendo as adenomegalias catalogadas em pequenas, médias e grandes, conforme o limite do diâmetro imposto abaixo de 1 cm, de 3cm ou acima de 3 cm, respectivamente;

- Número e localização: estando o enfartamento ganglionar classificado como:

Único: quando presente apenas uma solitária adenomegalia;

Localizado: quando presentes várias adenomegalias distribuídas anatomicamente em uma só topografia, uni ou bilateralmente; ou em duas topografias vizinhas, também uni ou bilateralmente;

Generalizado: quando presentes várias adenomegalias distribuídas anatomicamente em pelo menos três topografias quaisquer, individualmente consideradas uni ou bilateralmente.

- Localizações particulares: quer periféricas, identificadas ao exame clínico; que profundas, constatadas pela utilização frequente do recurso da radiografia do tórax e excepcional da linfografia ou laparotomia.

- Outras características: como dor ou sensi-

bilidade aumentada, espontânea ou propedeuticamente; mobilidade em relação a planos superficiais e profundos; participação de fenômenos inflamatórios locais; aparecimento em um ou mais que um surto; reconhecimento pelo próprio paciente ou apenas verificação ao exame clínico.

da febre

Sintoma cuja incidência é disputável na toxoplasmose ganglionar, foi analisado considerando-se as informações subjetivas e objetivas disponíveis; deve-se registrar que, quando do atendimento em enfermaria, parcela variável ou todo o período febril já haviam transcorrido. Vão citados a seguir os fatos considerados:

- Intensidade da pirexia, tachando-a de:
febrícula: se fundamentalmente inferior a 38°C;

febre moderada: da mesma forma, porém agora em relação a 39°C;

febre alta: quando os picos febris ultrapassavam amiúde os 39°C.

- Duração do período febril: catalogando-a como:

Curta: se inferior a uma semana;

Moderada: se situada entre uma e duas semanas;

Prolongada: se superior a duas semanas.

Particularidades enumeradas dos períodos febris prolongados: duração total e eventual influência de condições associadas; situações investigadas como febre de origem indeterminada.

- Intervalo cronológico entre a época do aparecimento da febre e das adenomegalias, enquadrando-o em:

Inexpressivo: se inexistente ou inferior a u

ma semana;

Expressivo: para intervalo entre uma e duas semanas;

Prolongado: para intervalo superior a duas semanas;

Não determinado: quando as adenomegalias foram apenas identificadas ao exame físico;

Sem especificação: quando as adenomegalias foram referidas na anamnese, sem ser precisada sua cronologia.

Alguns pormenores considerados adicionalmente quanto à cronologia: coincidência do aparecimento do enfartamento ganglionar com o desaparecimento da febre; existência de período afobril intermediariamente a ambas as manifestações.

da hepatomegalia e esplenomégalia

Debatível quantitativamente a incidência de uma e outra destas visceromegalias, seu reconhecimento propeidêutico foi registrado sistematicamente. Qualificou-se o aumento de volume do órgão em:

Discreto: se palpável até 2 cm da reborda costal;

Moderado: da mesma forma, até 4 cm;

Grande: da mesma forma, acima de 4 cm.

Como referência para o fígado, a palpação foi executada ao nível da linha hemiclavicular esquerda.

Foram consideradas eventuais condições associadas que tivessem participação nos aumentos de volume destes órgãos.

das manifestações gerais e de diversos aparelhos

Colocou-se em evidência a presença e o significado de sintomas e sinais distinguíveis como gerais e específicos, estes últimos em relação às topografias digestiva, respiratória, locomotora, neurológica, dermatológica, renal e cardíaca.

Sempre que necessário foram realizados exames subsidiários que permitissem uma melhor apreciação do fato clínico.

do exame do fundo de olho

Realizado por oftalmologista, sua execução foi obrigatória em todos os pacientes que exibissem queixas oculares; nos demais, a maioria, tal exame foi realizado habitualmente. Sempre se fez menção do diagnóstico na solicitação da consulta especializada.

das informações epidemiológicas

Em quatro tópicos foram valorizadas as informações epidemiológicas consideradas úteis:

- 1) Condições de vida, do ponto de vista higiênico e sanitário; seu reconhecimento processou-se através de avaliações relativamente simplistas, pois indiretas e apoiadas em descrições fornecidas do ambiente familiar e/ou de trabalho. Condições más, deficientes ou satisfatórias foram as categorias consideradas; quando a procedência era de zona rural tal fato foi assim enunciado.

2) Contato com animais, incluindo aves e, em caso afirmativo, identificando-os.

3) Ingestão alimentar de carne crua ou malcozida, enumerando-lhe a frequência.

4) Ocorrência simultânea de casos ganglionares da moléstia, no mesmo ambiente.

das condições mórbidas associadas

Toda vez que sugerida sua presença, ela foi investigada como tentativa de identificá-la e, assim sendo, eventualmente definir sua parcela de responsabilidade na fenomenologia clínico-laboratorial.

Como situação particular, quase rotina, realizou-se exame parasitológico de fezes toda vez que a presença de eosinofílias sanguíneas estivessem para serem correlacionadas com a protozoose.

Alguns eventos especiais, quando desprovidos de outra explicação alternativa aparente, receberam sugestão de vínculo com a infecção toxoplasmótica.

das reações sorológicas para a toxoplasmose

Em todos os pacientes os anticorpos séricos foram mensurados pela reação de SABIN & FELDMAN⁽¹⁵³⁾; pretendeu-se configurar um juízo cuidadoso dos resultados obtidos, interpretando-os tendo em conta:

- O valor máximo obtido em fase aguda da doença;
- O intervalo de tempo transcorrido entre o início dos sintomas e a execução do primeiro teste sorológico;

Como ficará patente houve, por vezes, uma certa demora neste sentido, consubstanciada entre outras razões por: a) demora do paciente em procurar atendimento médico; b) demora do clínico geral, responsável pelo atendimento inicial, no encaminhamento especializado.

- Comportamento evolutivo da sorologia, em fase aguda, ressaltando-se as eventualidades de ascensão nítida dos títulos sorológicos.

Vale mencionar que, à época da obtenção da presente casuística, outras metodologias sorológicas de potencial valor na configuração de atividade da doença — reação de fixação do complemento e determinação dos anticorpos de classe IgM, por exemplo — não eram disponíveis ou estavam embrionárias em nosso meio.

do hemograma

Considerou-se habitualmente, para fins de análise conjunta, os hemogramas correspondentes às épocas das solicitações das reações sorológicas para toxoplasmose e, portanto, da cogitação deste diagnóstico.

Boa parcela dos pacientes dispõe de exames hematológicos prévios, também; contudo, apenas quando utilizados na elaboração de uma conduta diagnóstica diversa é que os mesmos serão considerados.

Foram analisadas, em visão global, as seguintes feições do hemograma, no que diz respeito aos glóbulos brancos:

- Número total de leucócitos por mm^3 ;
- Participação, em números absolutos, dos polimorfonucleares neutrófilos;
- Número absoluto dos eosinófilos e, aqui, como já mencionado, em conexão com os achados dos exames de fezes;

- Participação absoluta e relativa dos linfócitos, inclusive com confronto das mesmas;

- Presença e expressão das atipias linfocitárias avaliadas como ausentes ou presentes em escala de + a +++.

Os hemogramas foram realizados na rotina laboratorial, sem nenhuma recomendação específica.

das mucoproteinemias e transaminasemias

A dosagem das mucoproteínas séricas foi realizada pelo método de WINZLER, considerando-se como valores normais até 4,0 mg de tirosina em 100 ml de soro.

Recebeu certo destaque mercê da importância que se dedica à mesma nos ambientes aonde este trabalho foi realizado; há nítida preferência para esta em detrimento da determinação da velocidade de hemossedimentação.

Valores muito altos sempre trouxeram à baila sugestões diagnósticas menos favoráveis e é neste sentido que está apoiada a interpretação dos resultados em normal (até 4,0), aumentado (até 6,0) e muito aumentado (acima de 6,0).

A determinação da transaminasemia glutâmico oxalacética seguiu o método de REITMAN & FRENKEL, com valores sendo considerados normais até 40 U REITMAN-FRENKEL.

Os resultados foram agrupados segundo três níveis: normal, até 100 e entre 100 e 200 U REITMAN-FRENKEL, já que cifras muito elevadas não foram observadas.

dos anticorpos heterófilos

Pesquisados pelo teste de PAUL-BUNNELL-DAVID

SOHN sua realização foi bastante comum. A solicitação da execução do teste foi dependente, por vezes, de procedimento rotineiro; porém, muitas outras vezes correspondeu à elucidação de situação clínico-hematológica símile, em maior ou menor extensão, à mononucleose infecciosa.

da radiografia do tórax

Foi realizada de forma habitual, não havendo necessidade de manifestação respiratória que suscitasse sua presença. Finalidades: detecção de adenomegalias intratorácicas e eventual participação pulmonar.

As radiografias foram revistas em conjunto, posteriormente, para uma melhor apreciação dos achados.

3 - ESTUDOS HISTOLÓGICOS

Na medida em que se acumulava a presente casuística, os pacientes eram submetidos à exérese do gânglio linfático — preferentemente cervical, mas também de outras localizações — sendo o mesmo encaminhado para análise anátomo-patológica de rotina. Houve assim um primeiro diagnóstico, no qual o patologista não estava com sua atenção voltada, enfaticamente, para a toxoplasmose.

Quando do estudo atual, a posteriori, toda a material anátomo-patológico foi revisto em conjunto, já agora de forma sistemática e repetitiva (três revisões completas foram realizadas), tendo em conta tratar-se, basicamente, de toxoplasmose ganglionar. Assim, as interpretações finais, fora da rotina, não necessariamente repetiram os primeiros laudos.

Serão mencionados os fatos significativos que se destacaram, quando da comparação entre as duas análises histológicas.

Na escolha do gânglio linfático para remoção cirúrgica deu-se preferência, habitualmente, para gânglios expressivos do ponto de vista clínico. Em todas as vezes menos uma, era periférica a localização, a topografia cervical sendo a mais comum (cerca de duas terças partes das vezes); em uma só oportunidade tratava-se de gânglio linfático profundo (mesentérico) obtido por laparotomia.

A TABELA II assinala o tempo de doença já transcorrido até a exérese do gânglio linfático; fica evidente que a maioria (57 dos 68 casos, ou seja, 83,8%) teve este procedimento cirúrgico realizado dentro dos primeiros 90 dias de doença. Os intervalos mínimo e máximo foram de, respectivamente, dez e 240 dias.

TABELA II - Tempo de doença transcorrido quando da remoção cirúrgica do gânglio linfático, em 68 pacientes acometidos de toxoplasmose adquirida, forma ganglionar.

Intervalo (em dias)	Pacientes	
	Número	Porcentagem
Até 15	5	7,3%
16 a 30	15	22,0%
31 a 45	13	19,1%
46 a 60	13	19,1%
61 a 75	6	8,8%
76 a 90	5	7,3%
91 a 120	5	7,3%
> 120	6	8,8%
Total	68	100,0%

Na rotina do processamento anátomo-patológico os gânglios linfáticos foram inicialmente fixados em formalina a 10%, por um período variável entre 6-24 h, incluídos em parafina e seccionados em cortes de 6 e 12 μ de espessura. Os de 6 μ foram corados pela técnica da hematoxilina-eosina; os de 12 μ impregnados pela técnica de GOMORI, para fibras de reticulina.

A seguir menciona-se o modo de sistematização do estudo histopatológico. Seguiu-se, em parte, as proposições de COTTIER e col. (37), para a padronização da descrição histológica do gânglio linfático humano, modificadas após um estudo preliminar do material. Os seguintes itens foram analisados:

Gânglio linfático como um todo:

tamanho;
arquitetura: se preservada ou alterada.

Cápsula:

fibroso;
infiltrados celulares:
de linfócitos;
de histiócitos;
de plasmócitos.

Zona cortical (ou córtex externa):

tamanho;
teor de linfócitos;
folículos linfóides:
número;
tamanho.
centros germinativos:
número;
tamanho;
teor de grandes células linfóides;
mitoses;
macrófagos;
células epitelióides;
restos nucleares.

Zona paracortical (ou córtex interna):

tamanho;
teor de pequenos linfócitos;
teor de médios linfócitos;
teor de grandes células linfóides;
teor de histiócitos;
atividade mitótica;
células gigantes;
células epitelióides.

Zona medular:

tamanho;
cordões medulares:
largura;
teor de grandes células linfóides;
teor de plasmócitos;
teor de linfócitos.

Sinusóides linfáticos:

largura;
teor de grandes células linfóides;
teor de linfócitos;
teor de histiócitos;
células litorâneas.

Atipias celulares

Necrose

Caracterização das estruturas teciduais:

Zona cortical: está colocada, usualmente, sob o seio subcapsular e consiste de população predominantemente de pequenos linfócitos; abriga em seu interior os folículos linfóides e os centros germinativos; apresenta escassês de vasos sanguíneos.

Folículos linfóides: nódulos esféricos ou ovóides que contêm, principalmente, um conjunto denso de pequenos e médios linfócitos.

Centros germinativos: estruturas esféricas ou ovaladas que contêm grandes células linfóides densamente agrupadas, muitas das quais em mitose, e um considerável número de macrófagos com restos nucleares no citoplasma; está circuncada por densa bainha de linfócitos; sua estrutura de sustentação está constituída por uma rede frouxa de células reticulares, as quais necessitam de técnicas especiais para serem reconhecidas. Nos estágios tardios de desenvolvimento podem ser raras as grandes células linfóides.

Zona paracortical: está constituída por tecido linfóide frouxo, colocado abaixo e entremeado com a zona cortical, em relação estreita com as vênulas pós-capilares. Pode ou não estar separada da cápsula pela cortical ou entremeada por grupo de plasmócitos, pelo que tem sido chamada de zona interfolicular. Como importante área de proliferação de linfócitos, pode conter grande número de grandes células linfóides, muitas das quais em mitose, durante uma resposta imunitária celular.

Cordões medulares: contêm, geralmente, grandes células linfóides, plasmócitos imaturos e plasmócitos maduros, em diferentes proporções, assim como linfócitos. Sob estímulo antigênico pode aumentar de tamanho, estendendo-se até mesmo à cápsula.

Sinusóides linfáticos: correspondem às vias por onde flue a linfa através do gânglio linfático; a linfa desemboca no seio subcapsular (ou marginal) e escoá-se pelos seios trabeculares, corticais e medulares. Na luz destas estruturas são encontradas células que eventualmente re

fletem a reação tecidual periférica. Assim, se esta for de histiócitos, poderá ocorrer acúmulo destes nos seios, constituindo a chamada histiocitose sinusal. Grandes células linfóides e plasmócitos imaturos podem ser encontrados nos seios no início do desenvolvimento de uma resposta imunitária.

Diagnóstico do tipo celular: foi feito baseando-se em dados essencialmente morfológicos. É evidente que, no estudo ideal do tecido linfóide, não deveriam ser esquecidos os aspectos funcionais; contudo, usando-se colorações simples e microscopia óptica, certas definições com nítida conotação funcional (por exemplo: "imunoblasto") não podem ser determinadas.

Adotou-se, de regra, a terminologia usada por COTTIER e col. ⁽³⁷⁾ por ser a mesma prática e de fácil manejo; assim sendo, foram caracterizadas as células do seguinte modo:

Grande célula linfóide: célula com grande núcleo vesicular, nucléolo proeminente e quantidade moderada de citoplasma basófilo; é frequentemente vista em mitose.

Linfócito médio: célula com aspecto intermediário, em várias escalas, entre a grande célula linfóide e o pequeno linfócito.

Pequeno linfócito: definido de acordo com a nomenclatura clássica.

Plasmócito: célula com núcleo excêntrico típico, em roda de carro, de tamanho semelhante ao de um pequeno linfócito, com citoplasma basófilo e zona pálida para nuclear; inclui-se também o "plasmócito imaturo", célula com características intermediárias entre a grande célula linfóide e o plasmócito maduro.

Histiócito: célula grande, com citoplasma geralmente abundante e fracamente basófilo; tem núcleo de tamanho médio e frequentemente com forma de rim, geralmente com nucléolo único e proeminente. Podem infiltrar a zona paracortical ou se acumular nos sinusóides (particularmente na zona medular) o que é referido como histiocitose sinusal. Só

se usou o termo macrófago quando havia evidência de atividade de fagocitária.

Células epitelióides: histiócitos com núcleos vesiculares e abundante citoplasma eosinófilo, em arranjo compacto.

Células litorâneas: células que margeiam os sinusóides linfáticos, tendo algumas propriedades fagocitárias (células endoteliais linfáticas).

Células reticulares: células que formam fibras de reticulina e fazem parte da estrutura básica de sustentação do gânglio linfático. Podem proliferar, principalmente em infecções, e assemelham-se aos histiócitos, dos quais só são seguramente diferenciáveis por meio de impregnações especiais e demonstração de atividades enzimáticas. Sendo assim, elas não foram diferenciadas dos histiócitos.

As alterações foram referidas, em cada item, como: N = normal; uma, duas ou três vezes + ou - indicando desvio discreto, moderado ou acentuado, abaixo e acima, respectivamente, do normal. Nos itens referentes a alterações histológicas que não têm seu correspondente na arquitetura normal do gânglio linfático, referiu-se a sua presença em quantidades discreta, moderada ou acentuada por meio de uma, duas ou três vezes +.

Finalmente, como padrão de referência foram tomados os gânglios linfáticos de localização cervical e pertencentes a indivíduos adultos jovens, o que correspondeu à maioria dos pacientes, mas nem sempre.

Tendo em conta as citações da literatura e a experiência sedimentada no estudo dos gânglios linfáticos da presente série, concretizaram-se três padrões histológicos que vão a seguir caracterizados:

Padrão "S": considerado o padrão "sugestivo" da toxoplasmose e consistindo de: gânglio linfático com a arquitetura preservada. Zona cortical normal ou aumentada.

Zona paracortical aumentada, com infiltrado de grandes células linfóides e histiócitos. Estas últimas formam grupos compactos de células epitelióides, sem limites precisos e sem fibras de reticulina entre as mesmas. Zona medular, em geral, pouco alterada. Histiócitos estão presentes na luz dos sinusóides.

Padrão "I": considerado um padrão "inespecífico" onde o aspecto reacional é inespecífico, com hiperplasia dos folículos da cortical, havendo grandes centros reacionais e nestes, restos nucleares. A zona paracortical também está aumentada, sem predomínio sobre a cortical. A zona medular mostra infiltrado plasmocitário nos cordões medulares.

Padrão "L": considerado um padrão confundível com "linfoma" em que, associadamente ou não à diminuição da zona cortical, há infiltração da zona paracortical por grandes células linfóides, com apagamento dos limites foliiculares, e que se estende até em disposição subcapsular, podendo haver desarranjo da arquitetura. Tais células apresentam núcleos com variação do diâmetro e, por vezes, com hiperchromasia e figuras de atipias nucleares.

Tais grandes células linfóides podem ser reconhecidas citocquimicamente (pironinofílicas), merecendo então a designação de "imunoblastos"; como aponta DORFMAN & WARKYKE (48), quando pleomórficos tais imunoblastos devem ser diferenciados das células de REED-STERNBERG.

A confusão poderia estabelecer-se, basicamente, com a forma de paragranuloma de HODGKIN, da antiga classificação de JACKSON E PARKER (81), ou do tipo L & H (com predominância linfocito-histiocítica) da moderna classificação de LUKES & BUTLER (113).

4 - ESTUDOS DE INOCULAÇÕES EM ANIMAIS

Após a exérese cirúrgica, porção do gânglio linfático removido era colocada em solução fisiológica estéril e conservada em temperatura de geladeira; estas condições mantinham-se até que se realizava a inoculação experimental, no máximo dentro das 24 h seguintes.

O tempo de doença já transcorrido, quando da ablação ganglionar, está registrado na TABELA II, sendo válidas as considerações já emitidas, a este respeito, no tópico progresso referente ao estudo histológico.

Vale acrescentar, contudo, que uma parcela dos pacientes tiveram o procedimento cirúrgico realizado antes que se definisse categoricamente o diagnóstico de toxoplasrose; esta é, entre outras, uma das justificativas para que não existam estudos de inoculação em todos os pacientes, muito embora todos tenham, como é lógico, estudo histológico.

O material ganglionar era triturado, da forma mais asséptica possível, obtendo-se uma suspensão aproximadamente a 1:5 em soro fisiológico estéril; havia sempre a presença de penicilina G, na concentração de 100 U por ml, visando evitar eventual contaminação bacteriana.

Cada um de um lote de três camundongos brancos, preferentemente jovens (1-2 meses de idade) e oriundos de biotério considerado "limpo", era inoculado intraperitonealmente com cerca de 0,2 ml da suspensão ganglionar.

Tais camundongos não foram testados, paralelamente, com controles específicos (sorológicos ou experimentais); em contrapartida, criados em laboratório, eram considerados livres de toxoplasrose espontânea, tendo em conta uma série de evidências ligadas ao emprego dos mesmos na rotina parasitológica.

Os camundongos inoculados eram então submeti

dos a uma supervisão clínica programada para até três semanas.

Permanecendo aparentemente sadios eram então sacrificados ao cabo deste período de observação; o líquido peritoneal e uma suspensão de tecido cerebral (obtida de modo idêntico ao referido para o tecido ganglionar) eram, então, submetidos tanto a exame microscópico, quanto a reinoculações em novo lote de camundongo.

Não mais que quatro repiques ou passagens ce gas foram realizadas, em cada tentativa de isolamento, até que se definisse pelo malogro da tentativa de isolamento.

Ocorrendo o aparecimento de sinais clínicos de doença (adinamia, pelos eriçados, etc.), em qualquer das etapas da experimentação (inoculações ou reinoculações), obtinha-se, por paracentese, exsudato peritoneal para ser submetido a exames microscópicos.

O animal doente era sacrificado, quando então adotava-se o mesmo procedimento já descrito para os animais sacrificados ao cabo das três semanas de observação.

Os exames microscópicos foram executados em esfregaços em lâminas, tanto a fresco quanto corados; resultados positivos eram configurados toda vez que formas típicas do protozoário eram identificadas.

A parcela dos cérebros de camundongos sacrificados que foi submetida a exame anátomo-patológico foi tão pequena, que será omitida de consideração.

Algumas das cepas de Toxoplasma gondii isoladas nestes experimentos ainda são mantidas até hoje, através de repiques sucessivos e continuados.

A morte precoce dos camundongos, nos dias imediatamente seguintes às inoculações intraperitoneais, muito provavelmente na dependência de contaminação bacteriana, era encarada como propiciando resultados inconclusivos.

Pretendeu-se, com a finalidade de comparação, realizar um confronto entre três variáveis: o padrão histológico, o resultado parasitológico e o tempo já transcorrido de doença até que fosse removido o gânglio linfático.

RESULTADOS

IV - RESULTADOS

1 - RESULTADOS CLÍNICOS E SUBSIDIÁRIOS

identificação

- Sexo: houve distribuição uniforme dos 68 pacientes, com 33 e 35 deles pertencendo, respectivamente, aos sexos masculino e feminino.

- Idade: a distribuição etária, segundo quinquênios sucessivos até os 40 anos e, a seguir, por décadas, está mostrada na TABELA III. As idades extremas observadas foram 13 meses e 66 anos.

TABELA III - Distribuição etária de 68 pacientes acometidos de toxoplasmose adquirida, forma ganglionar.

Grupo etário (em anos)	Pacientes	
	Número	Porcentagem
0 - 5	7	10,2%
6 - 10	9	13,2%
11 - 15	12	17,6%
16 - 20	5	7,3%
21 - 25	6	8,8%
26 - 30	7	10,2%
31 - 35	10	14,7%
36 - 40	7	10,2%
41 - 50	2	2,9%
51 - 60	1	1,4%
61 - 70	2	2,9%
Total	68	100,0%

- Raça: pôde ser avaliada em 59 pacientes, predominando a raça branca com 41 deles (69,4%); apenas sete (11,8%) pertenciam à raça negra, para os restantes 11 (18,6%) serem mestiços de ambas as raças mencionadas.

- Procedência: registrada em 52 pacientes, 38 deles (73,0%) residiam na cidade de São Paulo; os demais 14 (26,9%) estavam distribuídos por nove cidades do interior do Estado de São Paulo.

adenomegalias

As adenomegalias periféricas encontravam-se presentes em todos os 68 pacientes considerados já que sua presença era obrigatória na configuração da forma ganglionar da moléstia.

- Tamanho: os resultados, considerados os 68 pacientes, estão mostrados na TABELA IV.

TABELA IV - Tamanhos das adenomegalias em 68 pacientes acometidos de toxoplasmose adquirida, forma ganglionar.

Tamanhos	Pacientes	
	Número	Porcentagem
Pequenos	23	33,8%
Médios	42	61,7%
Grandes	3	4,4%
Total	68	100,0%

- Número e localização: os resultados estão

registrados nas TABELAS V, VI, VII, VIII e IX.

TABELA V - Número e localização das adenomegalias periféricas em 68 pacientes acometidos de toxoplasmose adquirida, forma ganglionar.

Adenomegalia	Pacientes	
	Número	Porcentagem
Única	2	2,9%
Localizada	25	36,7%
Generalizada	41	60,2%
Total	68	100,0%

TABELA VI - Distribuições topográficas em dois pacientes exibindo adenomegalias solitárias e acometidos de toxoplasmose adquirida, forma ganglionar.

Topografias	Pacientes	
	Número	Porcentagem
Cervical	1	50,0%
Axilar	1	50,0%
Total	2	100,0%

TABELA VII - Distribuições topográficas em 25 pacientes exibindo adenomegalias localizadas e acometidos de toxoplasmose adquirida, forma ganglionar.

Topografias (uni ou bilateral)	Pacientes	
	Número	Porcentagem
<u>Uma só</u>		
Cervical	10	40,0%
Axilar	4	16,0%
Submandibular	1	4,0%
Inguinal	1	4,0%
<u>Duas vizinhas</u>		
Cervical + Submandibular	5	20,0%
Cervical + Supraclavicular	2	8,0%
Cervical + Suboccipital	2	8,0%
Total	25	100,0%

TABELA VIII - Distribuições topográficas em 41 pacientes exibindo adenomegalias generalizadas e acometidos de toxoplasmose adquirida, forma ganglionar.

Topografias	Pacientes	
	Número	Porcentagem
Cervical	41	100,0%
Inguinal	35	85,3%
Axilar	30	73,1%
Submandibular	16	39,0%
Suboccipital	10	24,3%
Supraclavicular	7	17,0%
Retroauricular	6	14,6%

TABELA IX - Distribuições topograficas particulares identificadas em 68 pacientes acometidos de toxoplasmosse adquirida, forma ganglionar.

Topografias	Pacientes	
	Número	Porcentagem
<u>Periféricas</u>		
Epitrocleana	2	2,9%
Preauricular	2	2,9%
Submentoneana	1	1,4%
Intercostal	1	1,4%
Infraclavicular	1	1,4%
<u>Profundas</u> [§]		
Hilar	5	11,3% ^{§§}
Ilíaca e paraórtica	2	2,9%
Mesentérica	1	1,4%

§ Procedimentos realizados: radiografia do tórax em 44 pacientes; linfografia em três pacientes; laparotomia em um paciente.

§§ Porcentagem referida aos que realizaram radiografia do tórax.

A FIGURA 1 mostra, em visão global e conjunta, as distribuições topográficas completas que foram possíveis de reconhecimento nos 68 pacientes acometidos de toxoplasmosse ganglionar.

- Outras características: informações completas em 61 pacientes permitiram compor a seguinte regra: os gânglios linfáticos aumentados de volume exibiam consistência elástica, eram não aderentes em relação aos planos superficiais e profundos, com ausência total de flogose, flutuação ou fistulização. As exceções vão a seguir menciona -

FIGURA 1 - Distribuições topográficas, em visão global, das adenomegalias identificadas em 68 pacientes acometidos de toxoplasmose adquirida, forma ganglionar. As adenomegalias profundas referem-se aos seguintes procedimentos realizados: radiografia do tórax em 44 pacientes, linfografia em três e laparotomia em um.

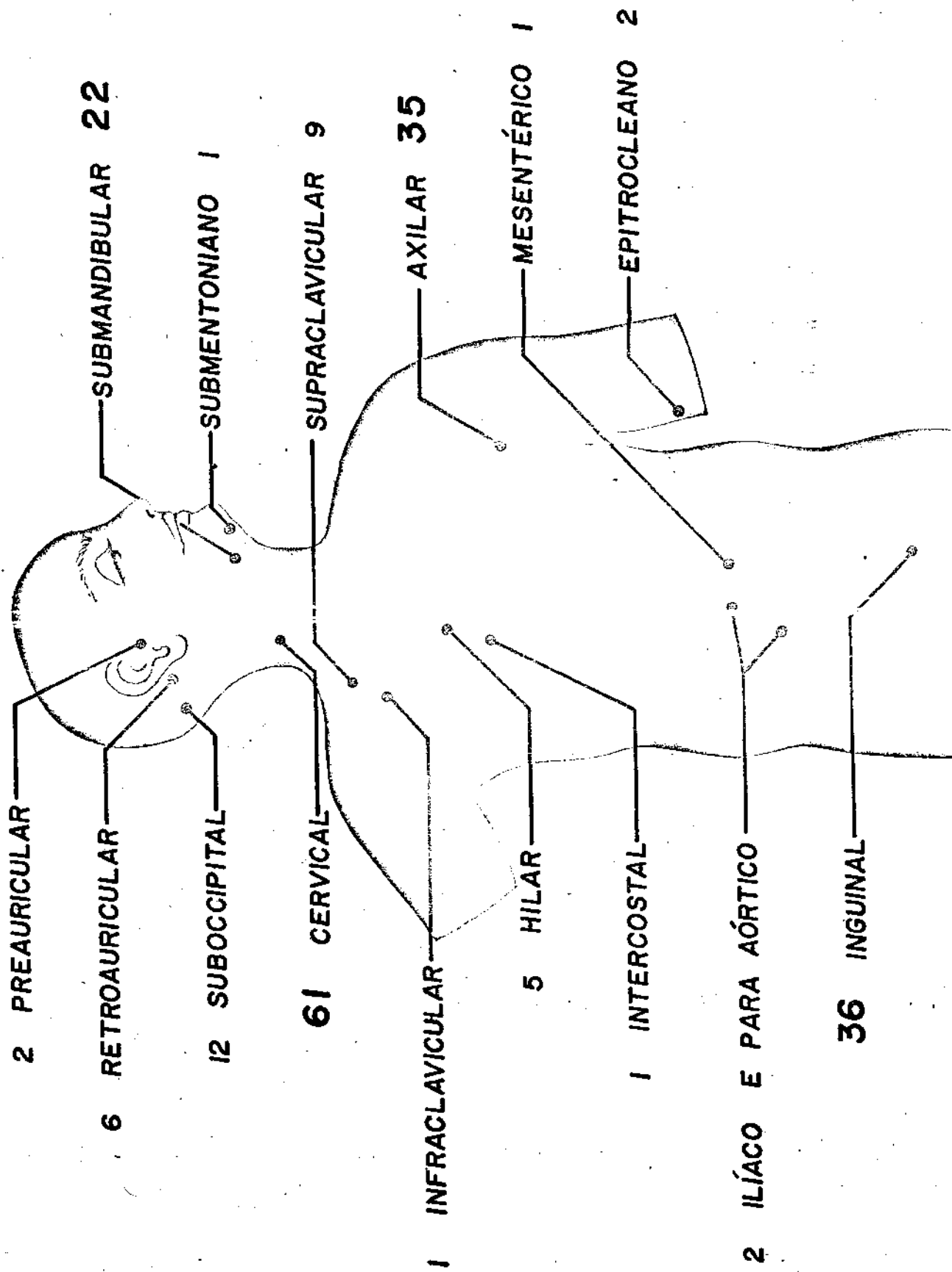


FIGURA 2 - Adenopatia hilar, claramente identificada na radiografia de perfil, em um jovem de 15 anos de idade. Contemporaneamente: significativas adenopatias periféricas (cervicais e axilares), alcançando até 2 cm de diâmetro. Linfocitose no hemograma. Testes de PAUL-BUNNEL-DAVIDSOHN e de MANTOUX negativos. Teste de SABIN-FELDMAN, no 59º dia de doença: título de 1/64000.

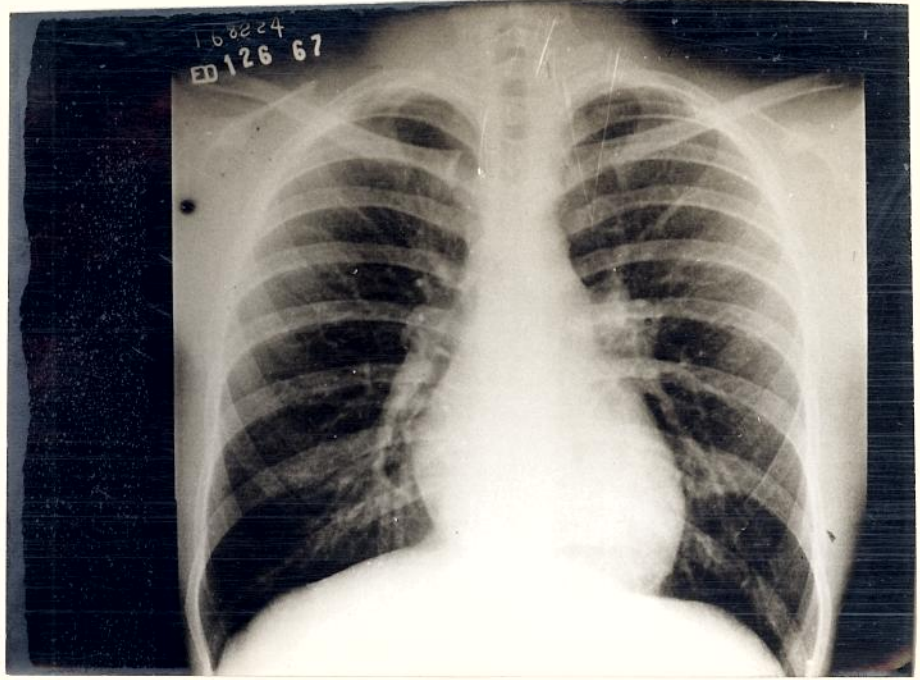
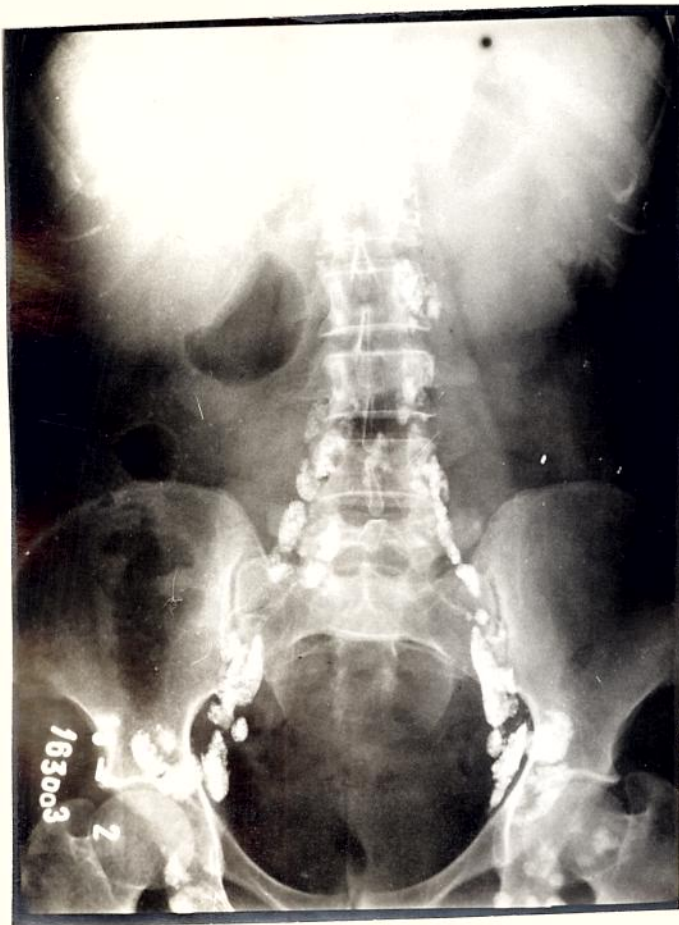


FIGURA 3 - Adenopatias ilíacas (externas e internas) e pa
raórticas numa mulher de 44 anos de idade. Pre
sença de uma solitária adenopatia periférica,
de localização axilar. História febril que du
rou 75 dias, tendo a paciente sido investigada
como "febre de origem indeterminada". Testes de
SABIN-FELDMAN com títulos de 1/256 (inicial) e
1/256000 (convalescença). Observar que o as
pecto irregular e as falhas de enchimento vis
tas na linfografia (à esquerda) mostram nítida
regressão na radiografia simples de abdome rea
lizada meses depois. A paciente mantém-se em ex
celente estado geral, já com 4 anos de seguimen
to.



das: gânglios linfáticos aderentes, três vezes (4,9%); endu-
recidos, dez vezes (16,3%); coalescentes, duas vezes (3,2%);
com aspecto tumoral, duas vezes (3,2%).

A linfadenopatia periférica foi acusada na história clínica do paciente (que a encontrou pelo incômodo local ou acidentalmente) em 35 casos (51,4%); nos outros res-
tantes 33 casos (48,5%), as adenomegalias só foram constata-
das ao exame físico, estando aqui incluídas grande parcela
das crianças pequenas.

A dor ou sensibilidade aumentada na topogra-
fia correspondente aos gânglios linfáticos avolumados foi a
valiada em 57 pacientes, 25 dos quais (43,8%) acusaram tal
sintomatologia à manobra prozedêntica — sendo que 11 do-
les (19,2%) forneciam esta informação à anamnese.

Em sete oportunidades (10,2%) o aparecimento
das adenomegalias fez-se em mais que uma oportunidade pois,
além dos gânglios linfáticos inicialmente caracterizados, ou-
tros mais foram relatados e/ou percebidos posteriormente.

Finalmente, as FIGURAS 2 e 3 exemplificam a-
denomegalias de localizações particulares, profundas: hilar
e ilíaca e paraórtica.

febre

Analisada nos 68 pacientes, ela esteve pre-
sente em 54 deles (79,4%) e ausente nos outros 14 (20,5%).

Tendo em conta os 54 pacientes febris, a TA-
BELA X estabelece, quantitativamente, os comportamentos da
pirexia quanto às cifras alcançadas.

Manifestações tipo calafrios, tremores e ex-
cessiva sudorese tiveram sua presença consignada em 15 dos
54 pacientes febris (27,7%).

As TABELAS XI e XII mostram detalhes da dura-
ção dos períodos febris.

TABELA X - Comportamento quanto à intensidade da febre em 54 pacientes acometidos de toxoplasmose adquirida, forma ganglionar.

Intensidade da febre	Pacientes	
	Número	Porcentagem
Febrícula	7	12,9%
Febre moderada	14	25,9%
Febre alta	18	33,3%
Sem especificação	15	27,7%
Total	54	100,0%

TABELA XI - Duração do período febril em 54 pacientes acometidos de toxoplasmose adquirida, forma ganglionar.

Duração do período febril	Pacientes	
	Número	Porcentagem
Curta	17	31,4%
Moderada	8	14,8%
Prolongada	22	40,7%
Sem especificação	7	12,9%
Total	54	100,0%

TABELA XII - Especificações das febres prolongadas vistas em 22 pacientes acometidos de toxoplasmose adquirida, forma ganglionar.

Duração do período febril	Pacientes	
	Número	Porcentagem
< 1 m	9	40,9%
1 a 2 m	8	36,3%
> 2 m	5	22,7%
Total	22	100,0%

Individualizadamente, os cinco pacientes febris por mais de dois meses exibiam: a) em três oportunidades, todas investigadas como febre de origem indeterminada, duração de dois e meio, três e quatro meses — e nada constatando-se além da toxoplasmose; b) em duas oportunidades, doenças difusas do tecido conectivo eram condições associadas e, muito certamente, responsáveis pela febre.

Pondo em conjunto estas duas manifestações já analisadas — febre e adenomegalias — no que diz respeito ao relacionamento cronológico da época de seus aparecimentos, os dados obtidos em 54 pacientes febris estão registrados na TABELA XIII.

Algumas particularidades com respeito ao comportamento das febres: a) em seis pacientes o início do comprometimento ganglionar coincidiu com o fim da febre; b) em três pacientes houve uma pausa afebril separando febre e acometimento ganglionar; c) em dois pacientes, após remissão do primeiro período febril, houve retorno da febre em segunda fase pirética.

TABELA XIII - Relação cronológica entre as épocas dos aparecimentos de febre e adenomegalias, como vista em 54 pacientes acometidos de toxoplasmose adquirida, forma ganglionar.

Intervalo de tempo	Pacientes	
	Número	Porcentagem
Inexpressivo	10	18,5%
Expressivo	6	11,1%
Prolongado	6	11,1%
Sem especificação	4	7,4%
Não determinado	28	51,8%
Total	54	100,0%

hepatomegalia e esplenomegalia

As TABELAS XIV e XV registram os resultados obtidos em 68 pacientes, em relação às manobras propedêuticas do fígado e do baço.

A única grande hepatomegalia constatada, evolutivamente, permitiu um segundo diagnóstico de moléstia de HODGKIN.

O maior baço palpável situava-se a 4 cm abaixo da reborda costal, ocorrendo associadamente a uma trombose de veia porta de causa não esclarecida.

manifestações gerais e de diversos aparelhos

A TABELA XVI mostra, panoramicamente, tais manifestações.

TABELA XIV - Participação da hepatomegalia em 68 pacientes acometidos de toxoplasmose adquirida, forma ganglionar.

Hepatomegalia	Pacientes	
	Número	Porcentagem
Ausente	20	29,4%
Presente	48	70,5%
discreta	25	36,7%
moderada	22	32,3%
grande	1	1,4%
Total	68	100,0%

TABELA XV - Participação da esplenomegalia em 68 pacientes acometidos de toxoplasmose adquirida, forma ganglionar.

Esplenomegalia	Pacientes	
	Número	Porcentagem
Ausente	39	57,3%
Presente	29	42,6%
discreta	21	30,8%
moderada	8	11,7%
grande	0	0,0%
Total	68	100,0%

TABELA XVI - Manifestações de comprometimento geral e de diversos aparelhos vistas em 68 pacientes acometidos de toxoplasmose adquirida, formaganglionar.

Manifestações	Pacientes	
	Número	Porcentagem
<u>Gerais</u>		
Astenia ou símile	25	36,7%
Tonturas	5	7,3%
Emagrecimento	4	5,8%
<u>Digestivas</u>		
Altas	18	26,4%
Baixas	14	20,5%
<u>Respiratórias</u>		
Acometimento do orofaringe	7	10,2%
Quadro gripal	16	23,5%
Quadro bronquítico	6	8,8%
Resfriado	2	2,9%
<u>Locomotoras</u>		
Mialgias	25	36,7%
Artralgias	6	8,8%
<u>Neurológicas</u>		
Cefalalgias	26	38,2%
Estado tífico	1	1,4%
Meningismo	1	1,4%
<u>Dermatológicas</u>		
Erupção cutânea [§]	9	13,2%
<u>Renais</u> ^{§§}		
Hematúria microscópica	3	4,4%
Glomerulonefrite	1	1,4%
<u>Cardíacas</u>		
Miocardite	2	2,9%
<u>Hematológicas</u>		
Quadro hemolítico ^{§§§}	1	1,4%

- § Um caso muito certamente ligado à doença difusa do tecido conectivo (artrite reumatóide juvenil).
- §§ À época dos fatos interpretadas como disvinculadas da toxoplasmose ganglionar aguda; atualmente recebendo a sugestão de vínculo etiológico com a mesma.

exame do fundo de olho

Dos 68 pacientes 46 deles realizaram exame fundoscópico; os resultados estão mostrados na TABELA XVII.

TABELA XVII - Resultados dos exames do fundo de olho realizados em 46 pacientes acometidos de toxoplasmose adquirida, forma ganglionar.

Fundoscopia	Pacientes	
	Número	Porcentagem
Normal	43	93,4%
Coriorretinite aguda	3	6,5%
Total	46	100,0%

informações epidemiológicas

As condições de vida, sob o ponto de vista higiênico e sanitário, puderam ser consideradas em 56 pacientes e estão indicadas na TABELA XVIII.

TABELA XVIII - Condições higiênicas e sanitárias analisadas em 56 pacientes acometidos de toxoplasmose adquirida, forma ganglionar.

Condições	Pacientes	
	Número	Porcentagem
Zona rural	2	3,5%
Más	8	14,2%
Deficientes	17	30,3%
Satisfatórias	29	51,7%
Total	56	100,0%

Convivência ou contato com animais; incluindo aves, foi uma informação conseguida em 59 pacientes, com 44 deles (74,5%) fornecendo uma resposta afirmativa.

Entre os mamíferos, sete espécies diferentes foram registradas, em ordem decrescente: cães, gatos (em 18 oportunidades, ou seja; 30,5%), ratos, vacas, porcos, cavalos e cabritos; outros foram: coelhos e tartarugas.

Sete espécies de aves e pássaros também foram referidas, estando galinhas, pombos e passarinhos de gaiola entre os mais comuns.

Informações sobre a ingestão alimentar de carne crua ou mal cozida (fundamentalmente de vaca e/ou porco) foram obtidas em 43 pacientes, sendo que 24 deles acusavam este acontecimento (55,8%); os casos afirmativos englobam proporções semelhantes as ocorrências frequentes e esporádicas.

Ocorrência simultânea de casos adquiridos agudos, da forma ganglionar, pôde ser identificada em sete indivíduos pertencentes a três famílias diferentes, uma delas com três doentes.

condições mórbidas associadas

Estão assinaladas na TABELA XIX onde se faz abstração das situações que estão recebendo a sugestão de vínculo com a toxoplasmose (ver TABELA XVI).

TABELA XIX - Condições mórbidas identificadas, associadamente, em 68 pacientes acometidas de toxoplasmose adquirida, forma ganglionar.

Condição	Pacientes	
	Número	Porcentagem
Parasitose intestinal	22	32,3%
Diabetes melito	1	1,4%
Esquistossomíase mansônica	1	1,4%
Hipertensão arterial	2	2,9%
Tuberculose pulmonar ativa	1	1,4%
Febre tifóide	1	1,4%
Trombose da veia porta	1	1,4%
Pleuropneumopatia piogênica aguda	1	1,4%
Doenças difusas do tecido conectivo	2	2,9%
Linfoma [§]	1	1,4%

§ mulher de 30 anos cuja biópsia ganglionar recebeu, na rotina, diagnóstico de moléstia de HODGKIN; na revisão atual o laudo definitivo foi de padrão "L", retirando-se portanto o primeiro diagnóstico. Seu seguimento, juntamente com outros casos de padrão "L", será apresentado mais adiante.

serologia para toxoplasmose

Os valores máximos obtidos em fase aguda, pela reação de SABIN & FELDMAN, estão mostrados na TABELA XX.

TABELA XX - Distribuição dos títulos de SABIN & FELDMAN vistos em 68 pacientes acometidos de toxoplasmose adquirida, forma ganglionar.

Títulos [§]	Pacientes	
	Número	Porcentagem
4000	9	13,2%
8000	11	16,1%
16000	15	22,0%
32000	8	11,7%
64000	9	13,2%
128000	10	14,7%
256000	6	8,8%
Total	68	100,0%

§ x 10⁻¹

O intervalo de tempo entre o início dos sintomas e a realização do primeiro exame sorológico está mostrado na TABELA XXI.

Em apenas oito pacientes (11,7%) o título sorológico era baixo, na determinação inicial, e evoluiu para ascensão superior a 1/1000; em outros nove adicionais (13,2%), embora a cifra primeira já fosse superior a 1/1000, evolutivamente houve ascensão significativa de pelo menos quatro vezes no título.

TABELA XXI - Intervalo transcorrido entre o início da doença e a realização do primeiro exame sorológico específico, em 68 pacientes acometidos de toxoplasmose adquirida, forma ganglionar.

Intervalo	Pacientes	
	Número	Porcentagem
Até 15 d	6	8,8%
16 a 30 d	23	33,8%
31 a 60 d	25	36,7%
> 60 d	14	20,5%
Total	68	100,0%

hemogramas

Foi disponível para interpretação conjunta em 63 pacientes, os resultados fundamentais estando esquematizados na FIGURA 4, no que diz respeito aos glóbulos brancos.

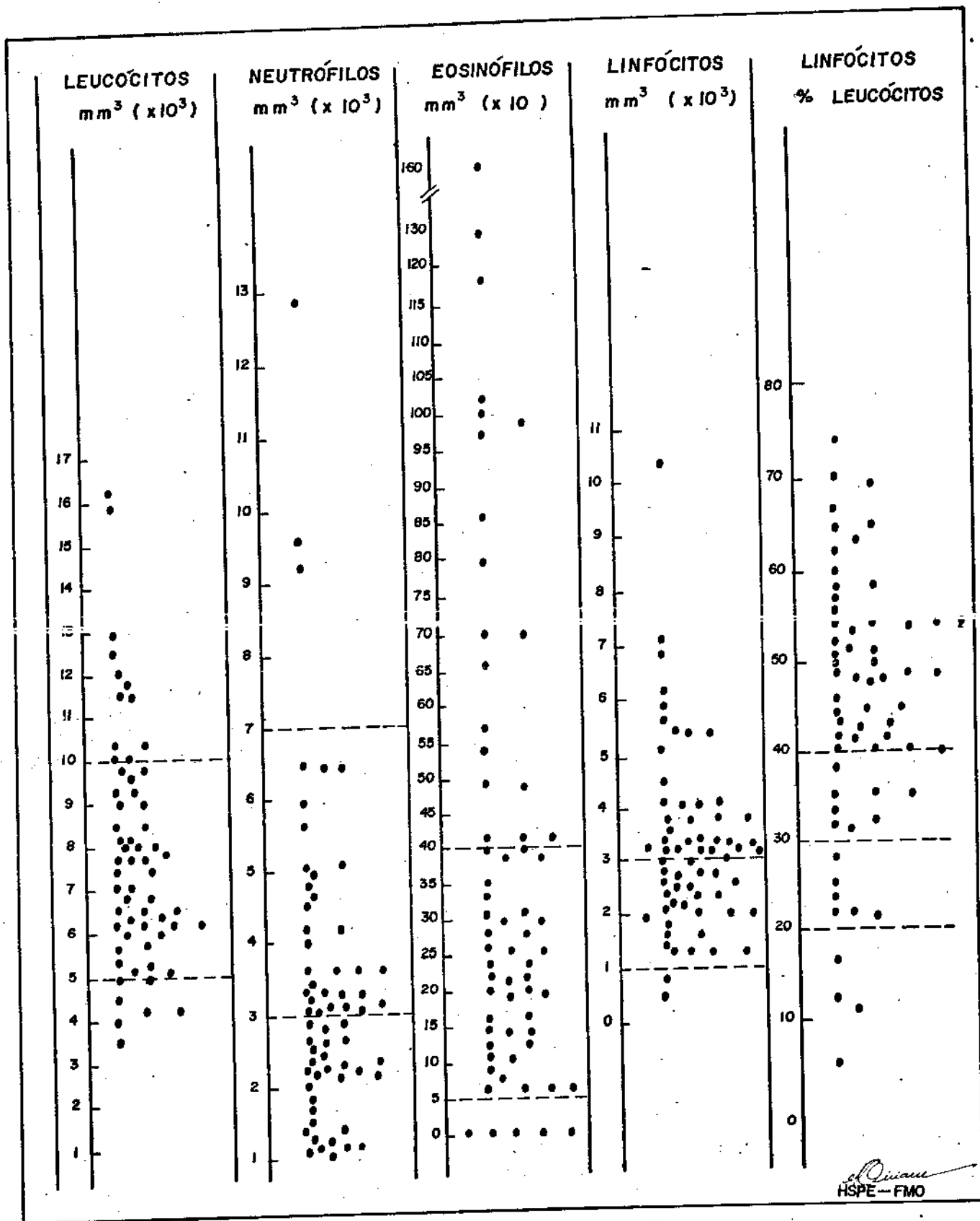
Das 19 oportunidades (30,1%) em que o número de eosinófilos suplantou a 400 por mm^3 , pouco mais da metade correspondia a pacientes que exibiam pelo menos uma helmintíase intestinal.

O encontro e a expressão das atipias linfocitárias estão mostrados na TABELA XXII.

Taxa de hemoglobina em g por 100 ml: oscilou entre 8,8 e 16,4, com média aritmética de 12,3; em apenas três vezes as cifras foram inferiores a 10,0. Em um único paciente adulto jovem que teve quadro hemolítico associado à toxoplasmose, a taxa de hemoglobina foi de 12 g por 100 ml.

Plaquetas: contadas por mm^3 ou simplesmente aferidas como em número normal ou alterado, em três oportunidades (4,7%) foram detectadas cifras abaixo de 100000 (va-

FIGURA 4 - Esquematização dos resultados fundamentais, no que diz respeito aos leucogramas, de 63 pacientes acometidos de toxoplasmose adquirida, forma ganglionar.



lores de 70000, 61000 e 30000).

TABELA XXII - Participação das atipias linfocitárias em 63 pacientes acometidos de toxoplasmose adquirida, forma ganglionar.

Atipias linfocitárias	Pacientes	
	Número	Porcentagem
Ausentes	26	41,2%
Presentes	37	58,7%
+	26	41,2%
++	6	12,6%
+++	3	4,7%
Total	63	100,0%

anticorpos heterófilos

Pesquisados pelo teste de PAUL-BUNNELL-DAVID SOHN em 51 pacientes, proporcionando os resultados registrados na TABELA XXIII.

transaminasemias e mucoproteinemias

Tais determinações bioquímicas foram realizadas, respectivamente, em 59 e 58 pacientes; os resultados estão mostrados nas TABELAS XXIV e XXV.

TABELA XXIII - Comportamento dos anticorpos heterófilos em 51 pacientes acometidos de toxoplasmose adquirida, forma ganglionar.

Títulos	Pacientes	
	Número	Porcentagem
Negativo	24	94,1%
1/7	10	
1/14	7	
1/28	7	
1/56 [§]	2	5,8%
1/112 [§]	1	
Total	51	100,0%

§ Adsorção de 100% em rim de cobaia em duas destas três oportunidades; uma vez, com título de 1/56, a adsorção não foi realizada.

TABELA XXIV - Comportamento das transaminasemias glutâmico oxalacéticas em 59 pacientes acometidos de toxoplasmose adquirida, forma ganglionar.

Teor	Pacientes	
	Número	Porcentagem
Normal	30	50,8%
Até 100 U	25	42,3%
100 - 200 U	4	6,7%
Total	59	100,0%

TABELA XXV - Comportamento das mucoproteinemias em 58 pacientes acometidos de toxoplasmose adquirida, forma ganglionar.

Teor	Pacientes	
	Número	Porcentagem
Normal	32	55,1%
Pouco aumentado	15	25,8%
Muito aumentado	11	18,9%
Total	58	100,0%

Em relação às transaminasemias a cifra mais elevada de tgo encontrada foi de 166 U REITMAN-FRENKEL.

Em relação às mucoproteinemias 11 pacientes tiveram cifras acima de 6,0 mg de tirocaina em 100 ml de soro. Todos tiveram um estudo mais detalhado à busca de explicação alternativa, encontrando-se: a) em sete deles nada digno de nota foi constatado, embora entre eles estivessem pacientes que exigiram investigações minuciosas (suspeitos de linfoma, febres de origem indeterminada); um recebeu diagnóstico de moléstia de HODGKIN à época da toxoplasmose ganglionar, o que não foi confirmado pela evolução (histopatologia ganglionar padrão "L" atual), e outro teve estabelecido este diagnóstico maligno no futuro, embora não confirmado à época da toxoplasmose. b) em quatro deles houve concomitância de outras condições morbidas que sabidamente elevam o teor sérico das mucoproteínas (febre tifóide, pleuropneumopatia piogênica aguda e, duas vezes, doenças difusas do tecido conectivo).

radiografia do tórax

Realizada em 44 pacientes, possibilitando as seguintes informações: a) em cinco pacientes (11,36%) com sinais radiológicos compatíveis com adenopatia hilar; apenas um recebeu, no futuro, o diagnóstico de linfoma, enquanto nos demais inexisteu outra explicação alternativa. b) quadro de pneumonite intersticial não foi identificado nenhuma vez; c) um paciente dos dois que tiveram comprometimento miocárdico agudo exibiu uma imagem reversível de cardiomegalia.

Condições associadas foram registrada em duas oportunidades: tuberculose pulmonar ativa; pleuropneumopatia piogênica aguda.

2 - RESULTADOS DOS ESTUDOS HISTOLÓGICOS

O QUADRO I mostra, em visão panorâmica, os resultados obtidos pelos estudos anatomo-patológicos dos 68 gânglios linfáticos removidos cirurgicamente.

Os resultados parcelados estão registrados nas TABELAS XXVI, XXVII, XXVIII, XXIX, XXX, XXXI, XXXII, XXXIII e XXXIV.

A TABELA XXXV assinala a distribuição dos 68 pacientes, pelos padrões propostos de "S", "I" e "L", respectivamente: "sugestivo" de toxoplasmose, "inespecífico" e confundível com "linfoma".

As FIGURAS 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 e 12 exemplificam situações identificadas nos estudos histológicos.

Por serem situações de grande interesse, os oito pacientes que tiveram a qualificação atual de padrão "L", do ponto de vista histológico, serão comentados, resumidamente, a seguir:

1) M.E.R., uma jovem de 21 anos de idade (caso de nº 3 no QUADRO I).

À época da toxoplasmose ganglionar:

Laudo histológico, de rotina: "hiperplasia linfática e reticular"; veio encaminhada de uma cidade do interior porque uma biópsia ganglionar prévia teria merecido o diagnóstico de moléstia de HODGKIN (sic).

O conjunto clínico-hematológico-sorológico teve um comportamento habitual (inclusive, este foi um dos poucos casos que chegou a realizar sorologia específica, por imunofluorescência indireta, para anticorpos de classe IgM e cujo título foi de 1/4000). Em poucos meses houve regressão quase total da fenomenologia clínica, restando alguns pequenos gânglios linfáticos periféricos residuais.

Seguimento:

Já por três anos, permanecendo assintomática.

QUADRO I - Visão panorâmica dos achados anatomo-patológicos encontrados nos gânglios linfáticos de 68 pacientes acometidos de toxoplasmose adquirida, forma ganglionar. Siglas: N=normal; O=ausente; uma, duas ou três vezes + ou - = desvio discreto, moderado ou acentuado, acima e abaixo do normal, respectivamente; S, I e L = padrões histológicos sugestivo de toxoplasmose, inespecífico e confundível com linfoma, respectivamente.

CASUÍSTICA

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11			
LINFÁTICO	GRANDE	TAMANHO	N	++	+	N	++	N	N	+	+	++	++		
		ARQUITETURA	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
	MEDIANA	FIBROSE	+	+	+	0	++	0	0	+	+	+	++		
		LINFÓCITOS (INFILT.)	+	+	+	0	++	0	0	+	0	+	++		
		HISTIOCITOS (INFILT.)	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0	+		
		PLASMÓCITOS (INFILT.)	0	0	0	0	++	0	0	0	0	0	+		
	MEDIANA	FOL. LINF.	TAMANHO	N	++	N	-	+	-	N	N	N	+	++	
			TEOR DE LINFÓCITOS	N	++	N	N	+	-	N	N	N	N	+	+
		CEN. TRÓFOS	NÚMERO	N	+	N	-	+	-	N	N	N	N	+	++
			TAMANHO	+	++	N	N	+	-	N	N	N	N	+	+
		GER. MINUTÍVOS	NÚMERO	+	++	N	-	+	-	N	N	N	N	+	+
			TAMANHO	+	++	+	-	++	N	N	N	N	N	+	+
			TEOR GR. CEL. LINFÓIDES	++	++	+	-	+	N	N	N	N	+	++	+
			MITOSES	N	++	N	-	++	N	-	N	N	N	+	+
		MACRÓFAGOS	N	++	+	-	++	N	N	N	N	N	+	++	
CEL. EPITELIÓIDES		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+		
RESTOS NUCLEARES	N	N	+	N	+	N	N	N	N	+	+	+			
MEDIANA	DIRECORTICULAR	TAMANHO	++	++	++	N	++	++	+	+	++	++	+		
		TEOR DE LINFÓCITOS	+	++	+	+	++	+	+	+	+	+	+	+	
		TEOR MED. LINFÓCITOS	+	++	+	N	+	N	N	+	+	+	+	+	
		TEOR GR. CEL. LINFÓIDES	+	++	+	N	++	N	N	+	+	++	+	+	
		TEOR DE HISTIOCITOS	N	++	+	-	++	++	+	++	++	+	+	+	
		ATIVIDADE MITÓTICA	-	-	+	-	++	-	+	+	+	+	+	+	
		CEL. GIGANTES	0	0	0	0	++	0	0	0	0	0	0	+	
		CEL. EPITELIÓIDES	+	++	+	0	++	0	+	+	++	+	+	+	
MEDIANA	CORÓIDES	TAMANHO	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	+		
		LARGURA	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	+	+	
		TEOR GR. CEL. LINFÓIDES	N	++	N	N	N	N	N	N	N	+	+	N	
		TEOR DE PLASMÓCITOS	N	N	N	N	N	N	N	N	N	+	++	++	
		TEOR DE LINFÓCITOS	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	+	+	
		TEOR DE HISTIOCITOS	+	+	N	+	+	N	N	N	N	N	+	+	
		CEL. LIGERANERS	+	N	N	N	+	N	N	N	N	N	+	++	
MEDIANA	MORFOLÓGICA	LARGURA	N	N	-	+	-	N	N	N	N	+	+		
		TEOR GR. CEL. LINFÓIDES	N	N	N	+	N	N	N	N	N	+	N		
		TEOR DE LINFÓCITOS	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	+		
MEDIANA	MORFOLÓGICA	TEOR DE HISTIOCITOS	+	+	N	+	+	N	N	N	N	+	+		
		CEL. LIGERANERS	+	N	N	N	+	N	N	N	N	+	++		
		ATIPIAS	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
MEDIANA	MORFOLÓGICA	NECROSE	0	0	0	0	++	0	0	0	0	0	0		
		PADRÃO	I	I	L	I	S	I	I	S	S	S	I		

47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	
+	+	Z	-	+	+	Z	+	+	+	+	Z	+	+	+	Z	Z	+	+	+	+	+	
Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
0	+	+	0	+	0	+	0	0	0	0	+	0	0	+	+	0	+	+	0	+	+	
0	+	+	0	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0	+	+	
0	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	
0	+	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	
Z	+	-	Z	-	+	Z	+	-	+	+	+	Z	+	+	Z	Z	Z	+	+	Z	Z	
+	+	-	Z	+	+	Z	+	-	+	+	-	-	+	+	Z	Z	Z	+	+	Z	Z	
Z	Z	-	Z	-	+	Z	Z	-	+	+	+	Z	Z	+	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	
+	+	Z	Z	+	+	Z	+	+	+	+	+	Z	+	+	Z	Z	Z	+	+	Z	Z	
+	Z	Z	Z	+	+	Z	+	+	+	+	Z	Z	+	+	Z	Z	Z	Z	Z	+	+	
+	+	+	Z	+	+	+	+	+	+	+	+	Z	Z	+	Z	Z	Z	+	+	+	+	
Z	+	+	Z	+	+	Z	+	Z	+	+	+	Z	+	+	Z	Z	Z	+	+	-	-	
+	+	+	Z	+	+	Z	+	Z	+	+	+	Z	+	+	Z	Z	Z	+	+	+	+	
+	+	+	Z	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	Z	Z	Z	+	+	+	+	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
+	+	Z	Z	+	+	Z	+	+	+	+	-	-	+	+	Z	Z	Z	+	Z	+	+	
+	+	+	Z	+	+	Z	Z	+	+	+	+	Z	Z	+	+	+	+	+	Z	+	+	
+	+	+	Z	+	+	Z	Z	+	+	+	+	Z	Z	+	+	+	+	+	Z	+	+	
+	+	+	Z	+	+	Z	Z	+	+	+	+	Z	Z	+	+	+	+	+	Z	+	+	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	+	
+	0	+	0	+	0	0	0	+	+	+	0	0	0	+	+	0	0	0	0	+	+	
Z	Z	+	Z	+	Z	Z	Z	+	+	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	
Z	+	+	Z	+	Z	Z	Z	+	+	Z	Z	Z	Z	+	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	
Z	Z	+	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	+	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	
Z	Z	Z	Z	+	Z	Z	Z	+	+	+	+	Z	Z	+	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	
Z	+	Z	Z	Z	Z	Z	Z	+	Z	Z	Z	Z	Z	+	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	
+	Z	+	+	+	Z	+	+	+	+	Z	Z	Z	+	+	+	Z	Z	Z	Z	Z	Z	
Z	Z	Z	Z	+	Z	Z	Z	+	Z	Z	Z	Z	Z	+	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	
+	Z	+	+	+	Z	+	+	+	+	Z	Z	Z	+	+	+	Z	Z	Z	Z	+	+	
Z	Z	+	Z	+	Z	Z	Z	+	Z	Z	Z	Z	Z	+	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	
+	Z	+	+	+	Z	+	+	+	+	Z	Z	Z	+	+	+	Z	Z	Z	Z	+	+	
Z	Z	Z	Z	+	Z	Z	Z	+	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	
0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
S	I	S	I	S	I	I	I	S	S	S	I	I	I	S	S	I	I	S	I	S	S	

TABELA XXVI - Tamanho dos gânglios linfáticos de 68 pacientes acometidos de toxoplasmose adquirida, forma ganglionar.

Tamanho:	Intensidade das alterações						
	3-	2-	1-	N	1+	2+	3+
Frequência:	0	0	2	25	21	15	5

N=normal; Uma, duas ou três vezes + ou - = desvio discreto, moderado ou acentuado, acima e abaixo do normal, respectivamente.

TABELA XXVII - Arquitetura dos gânglios linfático de 68 pacientes acometidos de toxoplasmose adquirida, forma ganglionar.

Arquitetura:	Preservada	Alterada		
		1+	2+	3+
Frequência:	64	3	1	0

Uma, duas ou três vezes + = alteração discreta, moderada ou acentuada.

Conclusão: toxoplasmose adquirida, forma ganglionar.

2) H.A.S.F., um menino de 7 anos de idade (caso de nº 13 no QUADRO I e FIGURA 11 de exemplificação).

À época da toxoplasmose ganglionar:

Laudo histológico, de rotina: "fibrose intersticial e hiperplasia reticular atípica".

O conjunto clínico-laboratorial, também permitiu a cogitação diagnóstica de linfoma; contudo, sorologicamente, alcançou cifras de 1/256000 no teste de SABIN & FELDMAN. A regressão clínica, frente a terapia anti-toxoplasma, foi parcial; por orientação de terceiros fez breve série de radioterapia, então com regressão total das adeno-

patias.

Seguimento: permaneceu bem por 1,5 anos quando teve novo surto símile de enfartamento ganglionar, desta vez com regressão espontânea; título do SABIN & FELDMAN foi de 1/64000. Seguimento perdido após mais 8 meses, quando estava assintomático.

Conclusão: a) toxoplasmose adquirida, forma ganglionar; b) inconclusivo quanto à possibilidade da associação com linfoma.

TABELA XXVIII - Cápsula dos gânglios linfáticos de 68 pacientes acometidos de toxoplasmose adquirida, forma ganglionar.

Tipo de alterações	Intensidade das alterações			
	0	1+	2+	3+
Fibrose	35	29	3	1
Infiltrado de linfócitos	40	23	5	0
Infiltrado de histiócitos	55	11	2	0
Infiltrado de plasmócitos	59	7	2	0

0=ausente; uma, duas ou três vezes + = alteração discreta, moderada ou acentuada.

3) D.P., um adulto jovem de 28 anos de idade (caso de nº 18 no QUADRO I).

À época da toxoplasmose ganglionar:

Laudo histológico, de rotina: "intensa hiperplasia linfática e reticular".

O conjunto clinico-laboratorial apresentou comportamento habitual. Título sorológico de SABIN & FELDMAN de 1/32000. Regressão sintomatológica também dentro dos moldes esperados para o diagnóstico toxoplasmótico.

Seguimento:

Prolongado, por vários anos, estabelecido de forma accidental, já que o padrão "L" só foi identificado na revisão histológica atual. Nada digno de nota.

Conclusão: toxoplasmose ganglionar.

4) M.G.G., um adulto jovem de 28 anos de idade (caso de nº 21 no QUADRO I).

À época da toxoplasmose ganglionar:

• Laudo histológico, de rotina: "intensa hiperplasia linfática e reticular".

Conjunto clinico-laboratorial com comportamento típico de toxoplasmose ganglionar. Título de SABIN & FELDMAN de 1/64000.

Seguimento:

Acidental, por vários anos, com nada digno de nota sendo constatado; padrão "L" só identificado na revisão atual.

Conclusão:

Toxoplasmose adquirida, forma ganglionar.

5) J.M.S., adulto de 39 anos de idade (caso de nº 23 no QUADRO I).

À época da toxoplasmose ganglionar:

O conjunto clinico-laboratorial, incluindo febre prolongada, de longa data existente antes do aparecimento das adenomegalias, levou à investigação como "febre de origem indeterminada", resultando na hipótese adicional de mesenquimopatia indeterminada (mista). Título sorológico de SABIN & FELDMAN de 1/8000.

Seguimento:

Permanente, já por oito anos, permitindo uma melhor segurança quanto à real existência da doença difusa do tecido conectivo. Quanto à toxoplasmose e eventual linfoma: nada digno de nota.

Conclusão:

a) Toxoplasmose adquirida, forma ganglionar;
b) provável doença difusa do tecido conectivo (forma mista).

6) E.F.M., uma adulta de 30 anos de idade (caso de nº 25 no QUADRO I).

À época da toxoplasmose ganglionar:

Laudo histológico, de rotina: moléstia de HQ DGKIN.

O conjunto clínico-hematológico-subsidiário apresentou-se perfeitamente dentro dos padrões usuais da toxoplasmose ganglionar, destoando apenas uma cifra muito elevada de mucoproteinemia; não fôra o laudo histológico e a cogitação meligna não seria levantada. Título sorológico de SABIN-FELDMAN de 1/256000.

Tratamento com a associação sulfamídico-pirimetamina, com regressão completa das alterações clínicas e laboratoriais.

Seguimento: prolongado, já por seis anos; mais recentemente houve instalação de uma uveíte posterior.

Conclusão: toxoplasmose adquirida, forma ganglionar.

7) M.R., um adulto de 33 anos de idade (caso de nº 30 no QUADRO I e exemplificado nas FIGURAS 5, 7, 9 e 12).

À época da toxoplasmose ganglionar:

Conjunto clínico-hematológico e subsidiário perfeitamente enquadrado dentro do diagnóstico de toxoplasmose ganglionar. Laudo histológico, de rotina: "hiperplasia folicular e reticular". Teve a identificação microscópica de uma estrutura compatível com um pseudocisto toxoplasmótico. Regressão clínica dentro dos moldes habituais.

Seguimento: não foi estabelecido, já que o padrão "L" só veio a ser configurado atualmente.

Conclusão: toxoplasmose adquirida, forma ganglionar.

8) M.B.S.M., uma adulta jovem de 28 anos de idade (caso de nº 43 no QUADRO I).

À época da toxoplasmose ganglionar:

Laudo histológico, de rotina: "hiperplasia

linfo-reticular".:

O conjunto clinico-laboratorial permitiu, remotamente, a suspeição de linfoma. Sorologicamente tinha título de SABIN & FELDMAN de 1/16000. Excelente remissão clínica. Como o laudo histológico da época excluiu linfoma, tal hipótese foi descartada logo de início.

Seguimento: perdido, após alguns poucos anos; até então, nada dignos de nota.

Conclusão: toxoplasmose adquirida, forma ganglionar.

Uma palavra final, nestes resultados histológicos, quanto à visualização do toxoplasma: houve compatibilidade com o encontro de pseudocisto em uma única oportunidade (caso de nº 30 do QUADRO I, já recentemente resumido por se tratar de padrão histológico "L"). A FIGURA 12 retrata tal achado.

TABELA XXIX - Zona cortical dos gânglios linfáticos de 68 pacientes acometidos de toxoplasmose adquirida, forma ganglionar.

Zona cortical	Intensidade das alterações						
	3-	2-	1-	N	1+	2+	3+
Tamanho	0	2	22	27	11	6	0
Teor de Linfócitos	0	1	11	38	16	1	1
<u>Foliculos linfóides:</u>							
Número	0	1	24	32	8	3	0
Tamanho	0	0	11	26	27	4	0
<u>Centros germinativos:</u>							
Número	0	2	12	31	20	3	0
Tamanho	0	2	2	25	32	6	1
Teor de grandes células linfóides	0	0	15	25	24	3	1
Mitoses	0	0	15	28	20	5	0
Macrófagos	0	1	4	20	32	11	0
Restos nucleares	0	0	8	31	24	5	0
Células epitelióides	§	§	§	§	3	0	0

Normal: §=não avaliável por este critério; uma, duas ou três vezes + ou - = desvio discreto, moderado ou acentuado, acima ou abaixo do normal, respectivamente.

TABELA XXX - Zona paracortical dos gânglios linfáticos de 68 pacientes acometidos de toxoplasmose adquirida, forma ganglionar.

Zona paracortical	Intensidade das alterações				
	3-	2-	1-	N	1+ 2+ 3+
Tamanho	0	0	0	15	30 18 5
Teor de pequenos linfócitos	0	0	1	20	35 12 0
Teor de médios linfócitos	0	0	2	32	30 4 0
Teor de grandes células linfóides	0	0	1	29	32 6 0
Teor de histiócitos	0	0	1	13	26 24 4
Atividade mitótica	0	0	5	24	36 1 2
Células gigantes	§	§	§	§	4 1 0
Células epitelióides	§	§	§	§	30 10 1

N=normal; §=não avaliável por este critério; uma, duas ou três vezes + ou - = desvio discreto, moderado ou acentuado, acima ou abaixo do normal, respectivamente.

TABELA XXXI - Zona medular dos gânglios linfáticos de 68 pacientes acometidos de toxoplasmose adquirida, forma ganglionar.

Zona medular	Intensidade das alterações				
	0	1-	1	2+	3+
Tamanho	0	2	56	10	0
<u>Cordões medulares:</u>					
Largura	0	2	52	14	0
Teor de grandes células linfóides	0	0	2	56	8
Teor de plasmócitos	0	0	2	53	9
Teor de linfócitos	0	0	2	57	9

N=normal; uma, duas ou três vezes + ou - = desvio discreto, moderado ou acentuado, acima ou abaixo do normal, respectivamente.

TABELA XXXII - Sinusóides dos gânglios linfáticos de 68 pacientes acometidos de toxoplasmose adquirida, forma ganglionar.

Sinusóides	Intensidade das alterações				
	3-	2-	1-	N	1+ 2+ 3+
Largura	0	0	3	37	23 4 1
Teor de grandes células linfóides	0	0	1	60	6 1 0
Teor de linfócitos	0	0	1	61	6 0 0
Teor de histiócitos	0	0	0	33	24 10 1
Células litorâneas	§	§	§	57	10 1 0

N=normal; §=não avaliável por este critério; uma, duas ou três vezes + ou - = desvio discreto, moderado ou acentuado, acima ou abaixo do normal, respectivamente.

TABELA XXXIII - Presença de atípias nos gânglios linfáticos de 68 pacientes acometidos de toxo - plasrose adquirida, forma ganglionar.

Atípias:	Intensidade das atípias			
	0	1+	2+	3+
Frequência:	57	10	1	0

0=ausente; uma, duas ou três vezes + = alteração discreta, moderada ou acentuada, respectivamente.

TABELA XXXIV - Focos de necrose nos gânglios linfáticos de 68 pacientes acometidos de toxoplasmo se adquirida, forma ganglionar.

Focos de necrose:	Intensidade das alterações			
	0	1+	2+	3+
Frequência:	64	3	1	0

0=ausente; uma, duas ou três vezes + = alteração discreta, moderada ou acentuada, respectivamente.

TABELA XXXIV - Padrão global dos gânglios linfáticos de 68 pacientes acometidos de toxoplasmose adquirida, forma ganglionar.

Padrão histológico	Pacientes	
	Número	Porcentagem
" S "	30	44,1%
" I "	30	44,1%
" L "	8	11,7%
Total	68	100,0%

"S"=padrão sugestivo de toxoplasmose;

"I"=padrão inespecífico;

"L"=padrão confundível com linfoma.

FIGURA 5 - Caso de nº 30 do QUADRO I.

Observa-se na cápsula ganglionar infiltrado linfocitário, plasmocitário e histiocitário, ao lado de espessamento fibroso. O seio marginal está alargado e com discreto teor de histiócitos. (H. & E., 221x).

FIGURA 6 - Caso de nº 5 do QUADRO I.

Nota-se intensa fibrose capsular, que se extende ao tecido gorduroso adjacente. Infiltrado de linfócitos e plasmócitos predomina sobre os histiócitos, com diminuição da largura do seio marginal; o qual mostra conteúdo aumentado das tas últimas células (H. & E., 85x).

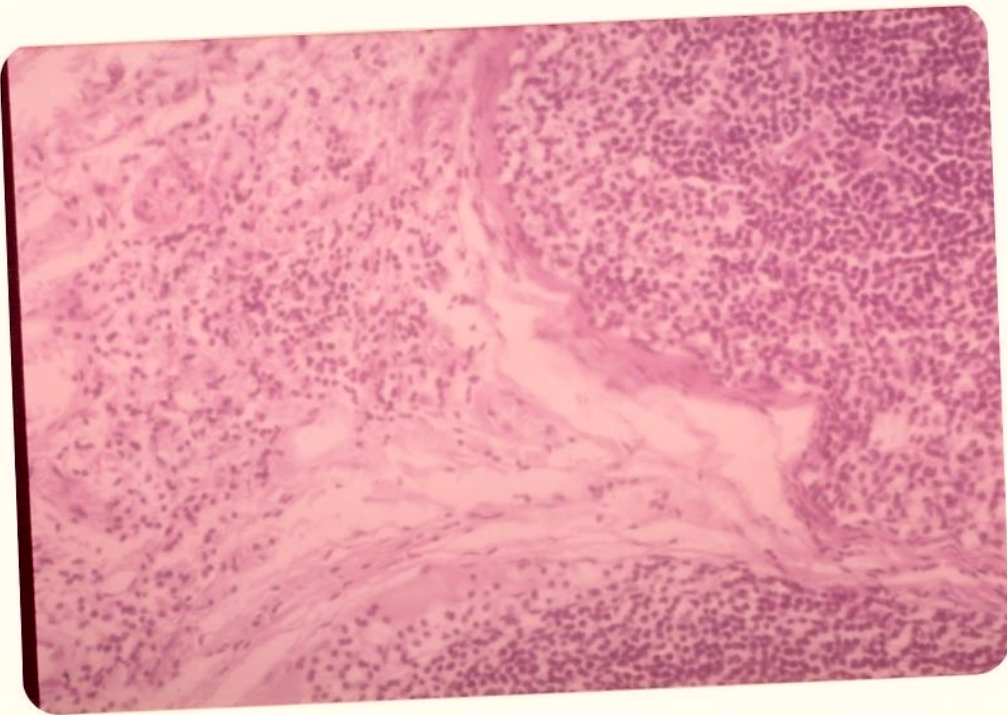
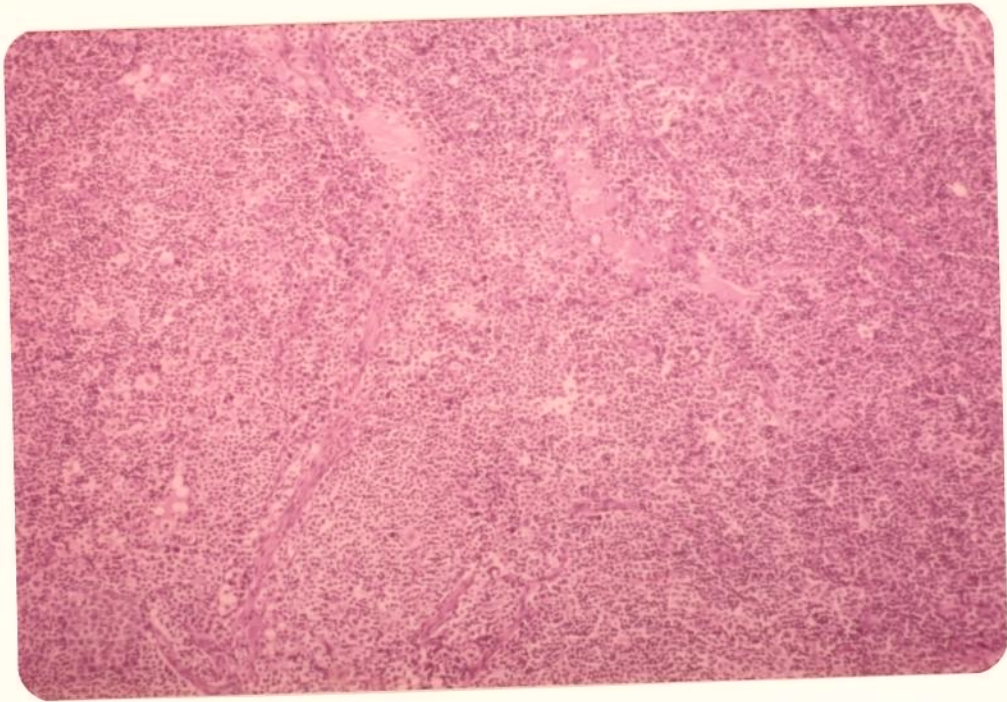


FIGURA 7 - Caso de nº 30 do QUADRO I.

O folículo presente na cortical mostra-se diminuído de tamanho, havendo intenso aumento da zona paracortical, com apagamento dos limites folliculares. Atipias celulares presentes. Caso padrão "L". (H. & E., 85x)

FIGURA 8 - Caso de nº 9 do QUADRO I.

Zona paracortical com moderada quantidade de histiócitos, agrupados em múltiplas áreas em células epitelióides. Caso padrão "S". (H. & E., 85x).

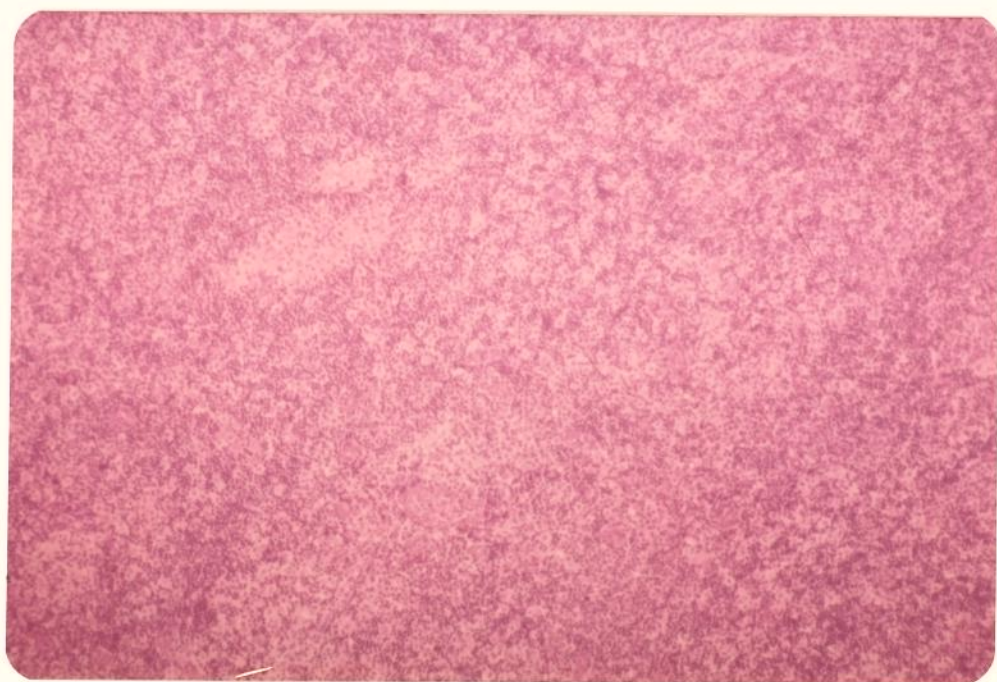
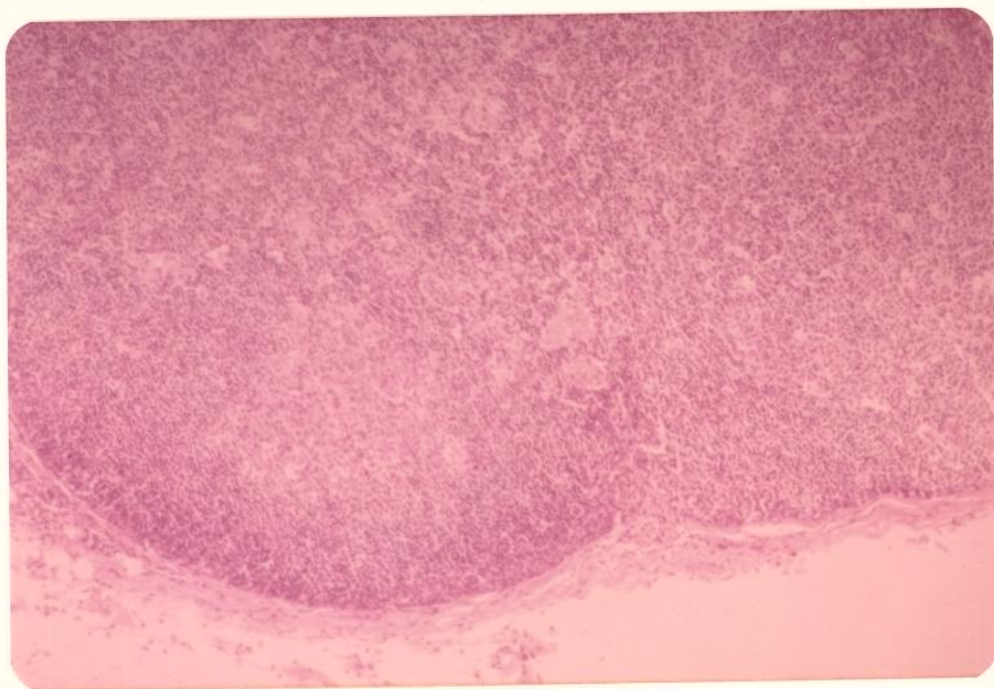


FIGURA 9 - Caso de nº 30 do QUADRO I.
Histiócitos agrupados formando células epitelióides, sendo os limites dos agrupamentos irregulares. (H. & E., 221x)

FIGURA 10 - Caso de nº 5 do QUADRO I.
Grupo de células epitelióides da zona paracortical, no centro, não havendo reticulina entre as células. (GOMORI, 221x).

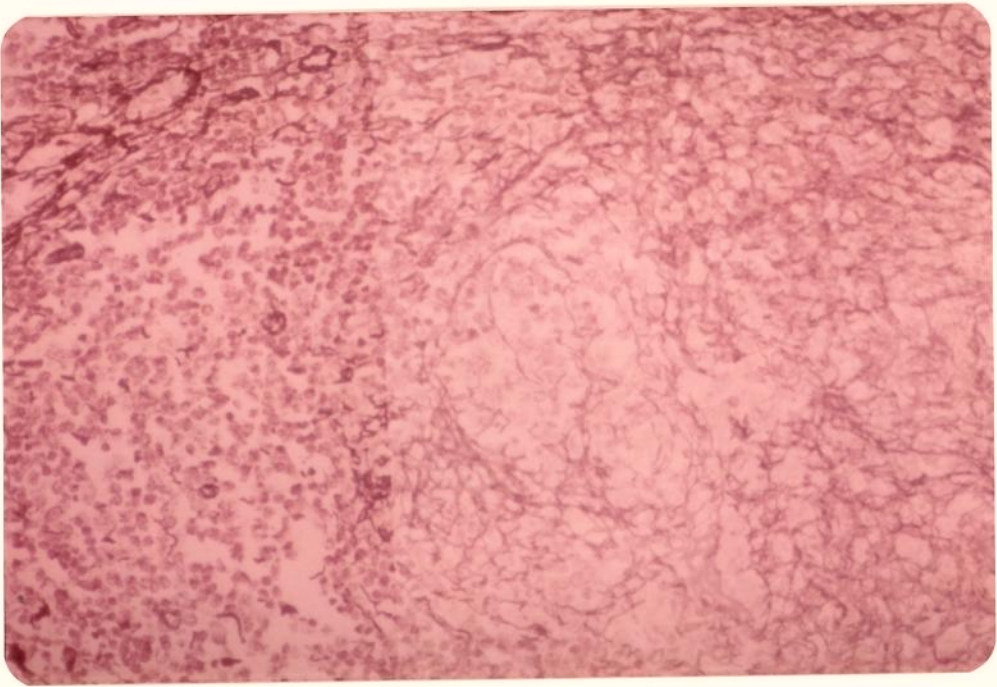
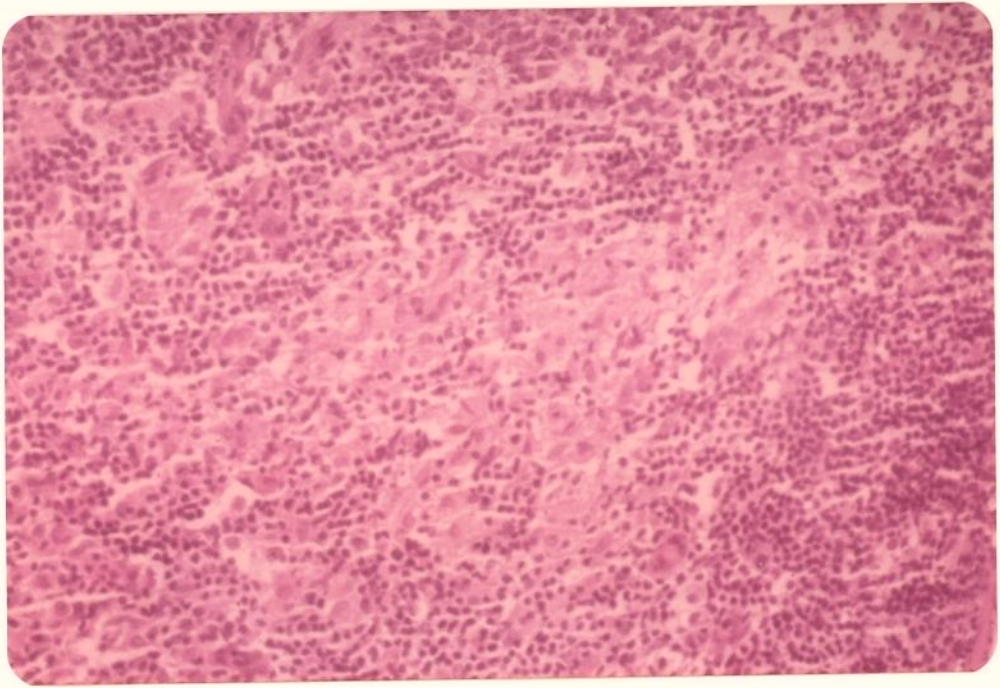
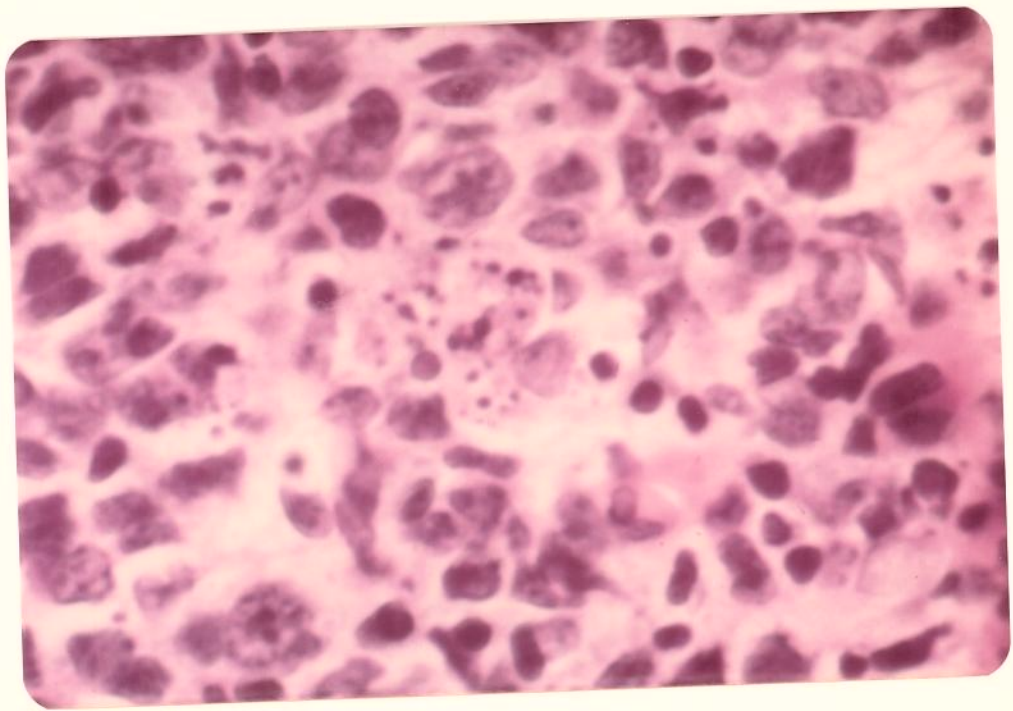
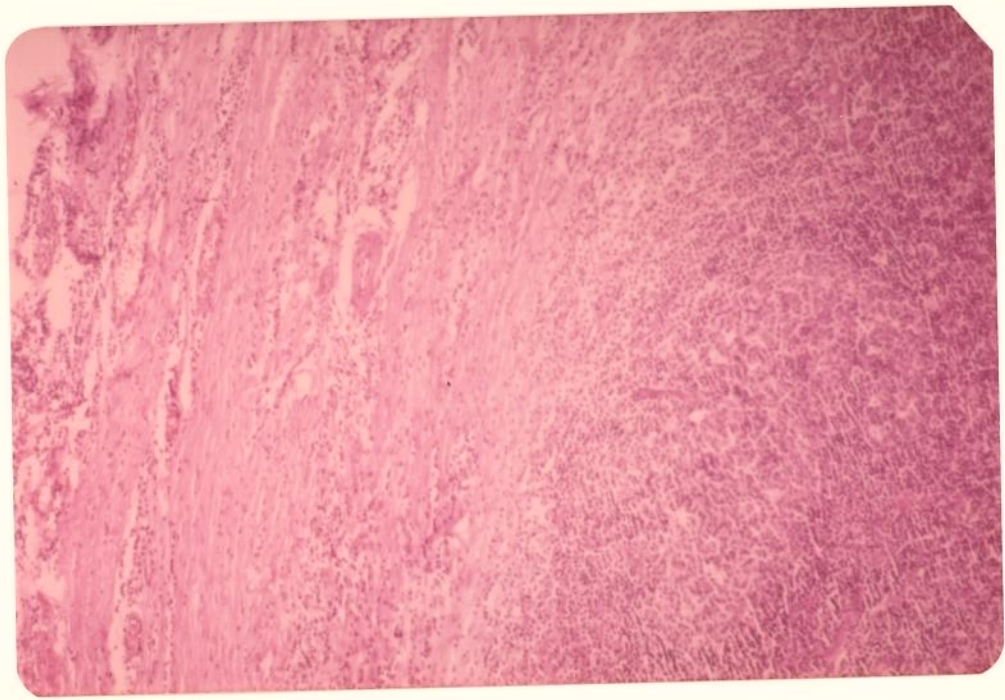


FIGURA 11 - Caso de nº 13 do QUADRO I.

Zona paracortical com aumento moderado de his
liócitos, os quais mostram variações nuclea-
res e limite impreciso da zona, com alteração
da arquitetura. Caso padrão "L". (H. & E.,
85x).

FIGURA 12 - Caso de nº 30 do QUADRO I.

Estrutura exibindo corpúsculos esféricos e in
terpretada como compatível com pseudocisto to
xoplasmótico. (H. & E., 552x)



3 - RESULTADOS DAS INOCULAÇÕES EM ANIMAIS

Tais inoculações foram realizadas em 37 oportunidades, correspondendo a 54,4% dos 68 pacientes que compõem a presente série.

Os resultados estão mostrados na TABELA XXXV.

TABELA XXXV - Resultados das inoculações experimentais realizadas em 37 pacientes acometidos de toxo-plasmose adquirida, forma ganglionar.

Inoculação	Pacientes	
	Número	Porcentagem
Negativa	13	35,1%
Inconclusiva	2	5,4%
Positiva	22	59,4%
Total	37	100,0%

Para os 22 casos positivos, o intervalo médio de tempo de doença já transcorrido, quando da exérese do gânglio linfático, foi de 65,0 dias, com extremos de 28 a 163; para os 13 casos negativos, as cifras correspondentes são: 87,6 dias com extremos de 27 a 240.

Finalmente, o correlacionamento entre os achados histológicos, os resultados parasitológicos e o tempo de doença já transcorrido estão assinalados no QUADRO II (siglas: NQI=nº no QUADRO I; PH=padrão histológico; VM=visualização microscópica; IC=inoculação em camundongos; S, I e L= como já referido anteriormente).

QUADRO II - Correlação: padrão histológico x achados parasitológicos (visualização microscópica e inoculação em camundongo) x tempo, de duração da doença, correspondentes a 68 pacientes acometidos de toxoplasmose adquirida, forma ganglionar.

NQI	PH	VM	IC	NGI	PH	VM	IC	NQI	PH	VM	IC
<u>Duração da doença: até 15 dias</u>				<u>Duração da doença: 46-60 dias</u>				<u>Duração da doença: 76-90 dias</u>			
4	I	-	NR	40	I	-	+	3	L	-	NR
19	I	-	NR	44	S	-	NR	11	I	-	NR
28	S	-	NR	45	I	-	-	11	S	-	NR
43	L	-	NR	48	I	-	+	14	S	-	NR
67	S	-	NR	50	I	-	NR	17	I	-	NR
				51	S	-	+	29	S	-	NR
				54	I	-	+	34	S	-	+
				58	I	-	+	46	I	-	-
				59	I	-	-				
				65	S	-	+				
<u>Duração da doença: 16-30 dias</u>				<u>Duração da doença: 61-75 dias</u>				<u>Duração da doença: 91-120 dias</u>			
1	I	-	NR	66	I	-	+	35	S	-	+
5	S	-	NR					37	S	-	-
9	S	-	NR					42	I	-	-
12	S	-	NR					47	S	-	+
15	S	-	-					60	S	-	+
16	I	-	NR					61	S	-	+
18	L	-	NR								
20	L	-	NR								
21	S	-	NR								
24	I	-	NR								
52	I	-	+								
55	S	-	+								
<u>Duração da doença: 31-45 dias</u>											
6	I	-	NR								
7	I	-	NR								
25	L	-	-								
26	S	-	+								
30	L	+	-								
36	S	-	+								
38	I	-	0								

+ = positivo
 - = negativo
 0 = inconclusivo
 NR = não realizado

DISCUSSÃO

V - DISCUSSÃO

1 - DOS RESULTADOS CLÍNICOS E SUBSIDIÁRIOS

Quanto ao sexo houve uma distribuição igualitária na presente casuística, estando portanto de acordo com opinião minoritária registrada na literatura (21, 78, 143, 187); consequentemente, em desacordo com a opinião dominante, que encontra preferência declarada pelo sexo feminino (47, 106, 120, 130, 134, 139, 154, 156, 181). Contudo, para uma parcela das vezes, tal preferência está contida em séries segregadas pelo padrão histológico (47, 134, 154, 156, 181). Os dados de literatura nacional, a rigor, não registram preferências pelo sexo (14, 78), estando os dados da presente série semelhantes aos mesmos; o mesmo se aplica, epidemiologicamente, quanto à aquisição de anticorpos (85).

Quanto ao grupo etário de adoecimento, os resultados atuais mostram que: a) na faixa entre dez e 40 anos estão 69,1% dos pacientes, ou seja, pouco mais de 2/3 partes da casuística; b) crianças na primeira década da vida compreendem uma expressiva parcela de 23,5%, ou seja, pouco menos de 1/4 dos pacientes; c) acima dos 40 anos encontram-se apenas 7,3% dos pacientes. Portanto, a distribuição etária está, como regra, de acordo com o consenso da literatura; a discordância básica está, mais uma vez, com as séries segregadas por quadro histológico, onde inexistem crianças, praticamente (47, 156, 181).

A aquisição da infecção toxoplasmótica apresenta-se de forma precoce, em países em desenvolvimento, como mostram STAGNO & THIERMAN (177), com cifras de 2%, 10%, 22%, 32% e 48% para as respectivas idades de 1, 2, 4, 6 e 7-14 anos. Dentro deste panorama, não causa surpresa que quase 1/4 da casuística seja constituído de crianças até os 10 anos de idade, muito embora seja de 18,4% a cifra sero-epidemiológica regional (85).

Em relação ao tamanho das adenomegalias, as qualificadas como médias lideraram na proporção próxima de 2:1, em relação às pequenas; sendo bastante infrequente a adenomegalia de grande porte (4,4%).

Houve também predomínio claro para a situação definida como adenomegalia generalizada (60,2%), vindo a seguir a localizada (36,7%) e, só excepcionalmente, a participação de enfartamento ganglionar solitário (2,9%).

Nos 25 pacientes exibindo adenomegalias localizadas encontrou-se: a) vários gânglios de uma só topografia, uni ou bilateralmente, em 16 casos; b) vários gânglios de duas topografias vizinhas, uni ou bilateralmente, em nove casos; c) somadas as situações, a topografia cervical foi a mais comum, compreendendo 19 pacientes (76%), com as demais tendo participação bem menos significativa: submandibular (24%), axilar (16%), supraclavicular e suboccipital (8% cada) e inguinal (4%).

Nos 41 pacientes delineados como tendo adenomegalias generalizadas, a participação cervical foi universal (100%); tiveram grande destaque as topografias inguinal e axilar, respectivamente, com 85,3% e 73,1%; menor realce para as demais, suboccipital, supraclavicular e retroauricular, cujas parcelas foram, em ordem, 24,3%, 17,0% e 14,6%.

Os dados até agora relatados, quanto aos gânglios linfáticos comprometidos, estão dentro da média das informações dominantes na literatura (21, 44, 78, 108, 165-169); a distinção faz-se apenas para a elevada participação inguinal agora encontrada (85,3% dos que tiveram adenomegalias generalizadas, contrastando com os 4% dos localizados).

O encontro de adenomegalias em localizações especiais, qualificadas como particulares, quer periféricas, quer profundas, sempre correspondeu a pequenas taxas percentuais e onde a mais saliente foi a topografia hilar — identificada como provável em cinco pacientes dos 44 que realizaram a radiografia do tórax (11,3%).

A realização da linfografia podálica em três pacientes (com dois mostrando adenomegalias) e da laparotomia em um (constatando-se a adenomegalia mesentérica) esteve condicionada a suspeitas ou condições associadas que justificaram a realização de tais procedimentos: febre de origem indeterminada nas primeiras e trombose de veia porta na última.

A participação mesentérica já está bem solidificada na literatura (24, 76, 93, 108, 127, 190); contudo, não há relato documentado, aparentemente, da participação de gânglios linfáticos pélvicos e retroperitoneais, como demonstrado no presente trabalho.

A adenopatia hilar também já pode ser considerada como bem caracterizada (38, 89, 107, 108, 110); sua procura sistemática, na toxoplasmose ganglionar, só é relatada por pouco autores (78, 108), mesmo assim em pouco mais de duas dezenas de casos. Na presente série, a análise de 44 pacientes propicia a mais extensa busca, redundando em 11,3% de compatibilidade com imagens de adenopatia hilar.

As distribuições topográficas completas, coletadas todas as informações, foram: cervical, 61 vezes (89,7%), inguinal, 36 vezes (52,9%), axilar, 35 vezes (51,4%), submandibular, 22 vezes (32,3%), suboccipital, 12 vezes (17,6%), supraclavicular, 9 vezes (13,2%), retrauricular, 6 vezes (8,8%), hilar, 5 vezes (11,3% sobre 44 casos); outras mais com encontro ocasional: pré-auricular, submentoniana, epitrocleana, intercostal, ilíaca e paraórtica e, finalmente, mesentérica.

O comprometimento ganglionar, assim, foi destacadamente mais significativo em topografias de segmento cefálico (cabeça e pescoço);

Em relação às outras características ganglionares tais como: dor, sensibilidade aumentada, mobilidade, fenômenos inflamatórios, etc., os dados obtidos estão perfei

tamente dentro do habitualmente mencionado na literatura.

Ao final, cabe ressaltar que em 10,2% dos pacientes o aparecimento das adenomegalias aconteceu em mais que um surto, fato registrado pouco expressivamente na literatura (38).

A participação da febre foi assinalada em 79,4% dos pacientes, contra 20,5% de afebris; portanto, predominando amplamente, numa relação aproximada de 4:1, adoença febril sobre a afebril. Ao inverso, um em cada quatro dos pacientes febris, aproximadamente, externava claramente o cortejo habitual sintomático da hipertermia. Ainda quanto aos febris, um terço dos pacientes avaliados teve febre alta, vindo próximas, mas inferiores, as participações de febre moderada e febrícula; estas, somadas dominam com 38,8%.

Febre de duração curta-moderada (até duas semanas) foi a mais comum: 46,2% dos pacientes febris; contudo, quase outro tanto (40,7%) teve duração superior a duas semanas. Cinco dentre estes 22 pacientes que exibiram febres prolongadas, tal sintomatologia arrastou-se por período acima de dois meses, fato realmente chamativo — três dos quais, transitoriamente investigados como "febre de origem indeterminada", permaneceram com o diagnóstico último exclusivo de toxoplasmose ganglionar.

Em suma, a sintomatologia febril constituiu-se em dado altamente incidente e importante no contexto da toxoplasmose ganglionar, como visto na presente casuística. Tal comportamento é alinhável só com parcela das informações existentes na literatura (14, 78, 127).

Particularmente, a presença de situação configurada como "febre de origem indeterminada", tendo como substrato a toxoplasmose ganglionar, tem até valor histórico pois assim processou-se a descoberta desta entidade clínica através de SIIM (159).

A análise conjunta: febre-adenomegalia, realizada nos 54 pacientes febris revelou: a) não foi possível definir o intervalo de tempo transcorrido entre a época do aparecimento da febre e dos gânglios linfáticos em 32 pacientes (59,2%), ou porque o comprometimento ganglionar só veio à luz quando do exame físico, ou porque, embora acusados na anamnese, não foi precisada sua cronologia; b) nos 22 pacientes restantes, até uma, até duas ou mais de duas semanas de separação foram vistos em dez, seis e seis pacientes, respectivamente (em ordem: 18,5%, 11,1% e 11,1%).

Esta é particularidade pouco destacada na literatura, mas que tem o seu significado no sentido de evidenciar a possibilidade do paciente evoluir período variável de sua doença apenas com febre, como assinala APT e col. (15).

Pelo menos em função da visceromegalia semiológica, o fígado compareceu nitidamente mais vezes do que o baço — em 48 pacientes (70,5%), contra 29 (42,6%). Portanto, a hepatomegalia foi a regra, enquanto a esplenomegalia ocorreu em próximo da metade dos pacientes. Estas cifras estão bem de acordo com as mencionadas na literatura nacional (14, 78), as quais, por seu turno, destoam significativamente das consignadas internacionalmente (21, 79, 92, 108, 127, 139, 169).

Sintomatologia geral, tipo astenia ou equivalente, foi registrada em cerca de uma terça parte dos pacientes (36,7%); outros sintomas gerais foram ocasionais.

Transtorno digestivo alto esteve presente em 26,4% dos pacientes, representados decrescentemente por: anorexia, náuseas e vômitos; transtorno digestivo baixo compareceu com incidência semelhante, 20,5%, também decrescentemente representado por: dor abdominal, diarréia e obstipação intestinal.

Não foi percebida icterícia de causa hepática.

De interesse particular quanto a importância do acometimento do orofaringe visto na mononucleose infecciosa, em termos de diagnóstico diferencial, tal situação esteve presente em apenas 10,2% dos pacientes; em nenhum encontrou-se exsudato de orofaringe ou enantema petequeial de palato.

Como seria de se esperar, em função das mialgias e cefalalgias que serão comentadas adiante, 23,5% dos pacientes febris julgaram-se acometidos, de início, de gripe. Outras manifestações respiratórias foram menos expressivas.

Queixa relativamente frequente e, por vezes, muito destacada pelo paciente, foram as mialgias, anotadas em 36,7% dos pacientes; as artralguas foram bem menos frequentes.

Comparecendo com relativo destaque, as cefalalgias expressivas foram mencionadas por 38,2% dos pacientes; por vezes muito intensas, em uma oportunidade associou-se a situação que exigiu a realização de exame liquorico (que se mostrou normal). Estado tífico, traduzido por hiperpirexia e delírio, aqui registrado como curiosidade, foi evidenciado em uma única vez.

Nove pacientes (13,2%) tiveram erupção cutânea, cinco dos quais apenas referiram-na anamnesticamente, com os restantes quatro sendo documentados também pelo exame físico; predominantemente maculopapular ou macular, uma vez exibiu quadro petequeial superimposto ao exantema de base — a prova do laço foi positiva e as plaquetas sanguíneas mostraram-se em taxas normais. Como regra, o tronco era a topografia fundamentalmente comprometida.

Todas estas manifestações gerais e específicas até agora alinhadas compareceram de forma consoante com as referências da literatura, dentro da média. Vale a pena adicionar as mais comuns: um em cada três pacientes, aproxima-

madamente, queixou-se de astenia, mialgias e cefalalgia.

Dois pacientes (2,9%) tiveram reconhecidas a participação miocárdica; as alterações foram presentes do ponto de vista clínico e, assim, condicionando uma avaliação subsidiária. Ambos tiveram interpretação final como tendo tido agressões miocárdicas dependentes da toxoplasmose aguda, tanto pela inexistência de explicação alternativa, como também pela normalização evolutiva acompanhando a regressão da toxoplasmose ganglionar. Os achados foram: a) em um caso, quase um achado subsidiário, presença de arritmia de pulso que foi caracterizada, eletrocardiograficamente, como extrassistolia ventricular; b) em outro caso, pouco mais significativo, alterações eletrocardiográficas difusas e aumento radiológico, nítido mas pouco pronunciado, da área cardíaca.

Dados concordes com a literatura (11, 15, 78, 108, 139), estes assinalados para o acometimento cardíaco.

Uma situação que só mais recentemente vem sendo reconhecida como ligada à toxoplasmose é a possibilidade de acometimento renal (65, 74),

Três pacientes (4,2%) exibiram hematórias microscópicas, reversíveis, sem outras explicações alternativas evidentes, à época da toxoplasmose ganglionar aguda; contudo, como o sedimento urinário não foi realizado senão em pouco menos da metade dos pacientes, a cifra do encontro desta alteração não é definitiva.

Um paciente adicional chegou a ser rotulado de estar acometido de glomerulonefrite, tal a expressão clínico-laboratorial do acometimento renal, na época interpretada como condição concomitante e totalmente desligada da toxoplasmose aguda.

Dada a ausência de comprovação categórica do elo de ligação causa-efeito, tais agressões renais recebem a sugestão de vínculo à toxoplasmose, apenas.

Dos 68 pacientes, 46 deles realizaram exame ocular fundoscópico, dos quais três mostraram coriorretinite ativa unilateral, uma das quais em área macular e com nítido prejuízo funcional no olho comprometido.

A cifra de incidência deste evento seria de 6,5%; contudo, considerando-se que todos os que tiveram queixas oculares foram examinados, o resultado extrapolado seria de 4,4%.

Esta cifra, embora de pequeno valor, suplanta importantemente a registrada na literatura: 1% (169); as outras opiniões (11, 15, 92, 108, 143, 181) também ficam em estimativas de muito baixa incidência. Contudo, em nenhuma destas oportunidades, uma série de maior porte foi submetida a exame especializado de forma rotineira.

Os dados mencionados até então referem-se apenas ao comprometimento ocular visto na vigência da doença ganglionar, é preciso ficar bem claro. Dois dos três acometidos tiveram a detecção de tal fato coincidentemente com a fase aguda ganglionar; um deles, contudo, foi no início da convalescença.

Dos exames subsidiários, laboratoriais, realizados sistematicamente, o hemograma talvez mereça maior destaque pelo fato de ser interpretado, comumente, como delineador de caminhos diagnósticos a serem percorridos.

Disponível para interpretação conjunta em 63 dos 68 pacientes considerados (apenas o hemograma da época da cogitação do diagnóstico toxoplasmótico), os resultados em relação aos leucócitos tiveram comportamento condizente com o registrado na literatura:

Leucometria: encontro de cifras extremas entre 3500 e 16300 leucócitos por mm^3 , com média aritmética de 7840; mais comum sendo valores dentro dos limites normais:

48 vezes (76,1%); leucocitose esteve presente em dez oportunidades (15,8%) e leucopenia em cinco outras (7,9%).

Neutrófilos: em números absolutos, oscilação desde 1150 a 12960 neutrófilos por mm^3 , com média aritmética de 3570; em 30 oportunidades (47,6%), ou seja, quase metade das vezes, encontrou-se valor abaixo de 3000 por mm^3 , embora não se registrando nenhuma vez cifras de granulocitopenia severa.

Eosinófilos: em números absolutos, com variação de zero a 1600 eosinófilos por mm^3 , estando a média aritmética em 373. Ausência de eosinófilos vista em cinco oportunidades (7,9%); eosinofilia superior a 400 por mm^3 em 19 outras (30,1%), com pouco mais da metade destes pacientes (57,1%) exibindo pelo menos uma helmintíase intestinal.

Linfócitos: em números absolutos, encontro de valores entre 670 e 10430 linfócitos por mm^3 , com média aritmética de 3400. Embora algo influenciado pela presença de uma parcela de crianças, cifras iguais ou superiores a 3000 foram vistas em 36 pacientes (57,1%) e acima de 4000 em 15 outras (23,8%).

Em números relativos, os dados extremos foram seis e 74%, com média aritmética de 44%; taxa de linfócitos acima de 30% esteve presente em 53 pacientes (84,1%) e superior a 40% em 41 outros (65,0%).

Portanto, a linfocitose relativa é bem mais comum do que a absoluta, cerca de duas vezes mais ou menos.

As atipias linfocitárias compareceram em 58,7% das vezes, predominantemente de pequena intensidade (41,2% dos que tinham atipias); portanto, pouco mais da metade dos pacientes com toxoplasmose ganglionar têm atipias linfocitárias, que não são muito expressivas no mais comum.

Hemoglobina: valores médios de 12,3 g por 100 ml, com nenhuma anemia recebendo responsabilidade de ser determinada pela toxoplasmose. Um quadro hemolítico, num adulto de 37 anos de idade, mostrou: paciente discretamente icterico, com febre, cefaléia e mialgias bem intensas nos dias iniciais da doença, adenomegalias que apareceram duas sema-

nas após, hepatomegalia moderada e esplenomegalia discreta. Laboratorialmente: hemoglobina de 12 g por 100 ml; 6300 leucócitos por mm^3 , 47% de linfócitos e + de atipias linfocitárias; mucoproteinemia de 4,4 mg de tirosina em 100 ml; tgo de 18 U REITMAN-FRENKEL; teste de PAUL-BUNNELL com título de 1/14; bilirrubinemia de 3,9 mg por 100 ml, às custas da fração indireta (2,5); teste de COOMBS negativo; reticulócitos sanguíneos em taxa de 5,7%; sorologia para toxoplasmose, pelo teste de SABIN & FELDMAN, em níveis crescentes: 1/1024 - 1/4000 - 1/128000. Evolutivamente houve normalização clínico-laboratorial.

A constatação de hemólise, por vezes severa, em toxoplasmose congênita, não é de todo incomum; na toxoplasmose adquirida existe a citação de KALDERON e col. (27), porém em moldes bem diversos do agora relatado.

Plaquetas: cifras abaixo de 100000 por mm^3 foram vistas em três oportunidades (70000, 61000 e 30000), porém sem consequências clínicas perceptíveis e com normalização em exames seriados seguintes. Um único paciente que exibiu componente petequeial como parte da erupção cutânea tinha número normal de plaquetas.

Em resumo: o hemograma "modelo" da toxoplasmose ganglionar, pelo menos em função dos dados da presente série, mostraria: a) leucócitos totais em número normal, com desvios infrequentes, mas mais para leucocitose do que para leucopenia; b) neutrófilos, em número absolutos, em partes quase iguais de comportamento normal ou com discreta-moderada neutropenia, nunca severa; c) eosinófilos mais comumente normais e, na aproximadamente terça parte que tem eosinofilia, helmintíase intestinal seria uma explicação alternativa; d) linfocitose relativa bastante comum, mesmo regra, com a linfocitose absoluta sendo por volta de duas vezes menos frequente; metade das vezes presença de atipias linfocitárias, de pequena expressão no mais comum; e) série vermelha e plaquetária habitualmente sem alterações expressivas, pois é acidental o encontro de plaquetopenia clinicamente inexpressiva.

Finalmente, ainda quanto ao hemograma, cabe mencionar que dois pacientes exibiram, coincidentemente, os seguintes fatos: a) hemograma prévio, não considerado nos comentários anteriores, com padrão diverso do modelo mencionado, exibindo: leucopenia, anaeosinofilia, desvio à esquerda, granulações tóxicas; b) doença febril, em fase também inicial desacompanhada de adenomegalias. Tais pacientes foram encaminhados tendo em consideração a suspeita de febre tifóide, só pouco depois aparecendo a "viragem" do hemograma e as adenomegalias encaminhadoras do diagnóstico final.

Metade dos pacientes tinham teores normais para a transaminasemia glutâmico oxalacética; na outra metade de tal enzima esteve alterada, habitualmente de forma discreta (até 100 U REITMAN-FRENKEL); só infrequentemente (6,7%) cifras moderadamente elevadas foram encontradas, não ultrapassando a faixa de 200 U REITMAN-FRENKEL. Estes dados superpõem-se com perfeição aos registrados por HUGGINS (78).

Quanto às determinações séricas das mucoproteínas, comportamento normal foi o mais comum, visto em 55,1% dos pacientes; uma quarta parte adicional teve cifras pouco aumentadas. Somente em 11 pacientes (18,9%) ocorreram valores acima de 6,0 mg de tirosina em 100 ml de sorô; este fato provocou, habitualmente, um estudo mais detalhado do caso clínico, resultando que apenas cinco deles — ou seja, 8,6% dos pacientes — tinham exclusivamente a toxoplasmose por trás. Portanto, aproximadamente um de cada dois pacientes que venham a ter teores elevados de mucoproteínas, haverá uma doença adicional justificando esta elevação.

A realização do teste de PAUL-BUNNELL-DAVIDSON serviu para excluir, como regra, a mononucleose infecciosa; não se evidenciou, em nenhuma oportunidade, comportamento específico da mononucleose, mesmo porque só raramente (5,8%) alcançou níveis significativos na primeira fase.

À época da coleção do presente material humano a cogitação da citomegalomononucleose inexistia ou era muito incipiente; tal situação não foi investigada na presente série.

A taxa de 11,3% de encontro de imagens radiológicas compatíveis com adenopatia hilar (5 pacientes em 44 radiografados) é bastante expressiva e vem contribuir para os dados já disponíveis na literatura (38, 78, 89, 107, 108, 110).

Propositadamente, duas situações ficaram para discussão final e conjunta, pois exibem detalhes intercambiáveis: as informações epidemiológicas obtidas nos 68 pacientes da casuística atual e, mais significativamente, os resultados sorológicos específicos:

Os resultados máximos obtidos em fase aguda, pela reação de SABIN & FELDMAN, mostraram sorologias com títulos entre 1/4000 e 1/256000. Observou-se uma distribuição mais ou menos uniforme entre os vários títulos, fazendo exceções o de 1/16000 (maior participação, de 22,0%) e o de 1/256000 (menor participação, de 8,8%).

O intervalo de tempo entre o início dos sintomas e a realização do primeiro exame sorológico específico foi, de certa forma, prolongado; em mais da metade das vezes (57,3%) após um mes de doença.

Estes fatos com certeza têm implicações nos comportamentos a seguir enumerados: a) em apenas oito pacientes (11,7%) o título de anticorpos era suficientemente baixo na determinação inicial e evoluiu para ascensão superior a 1/1000; b) em nove outros pacientes adicionais (13,2%), embora a cifra primeira já fosse superior a 1/1000; evolutivamente, houve ascensão significativa de pelo menos quatro ve

zes no título; c) acumulando-se as informações anteriores é possível estipular que um em cada quatro pacientes exibiu ascensão sorológica — dado próximo do registrado por LE-LONG e col. (108), quando da análise de 227 casos de toxoplasmosse adquirida, que registram 19,3%; d) merece notoriedade a parcela importante de pacientes com títulos sorológicos finais muito elevados (maior do que 1/32000): 25 deles, ou seja, 36,7% — contudo, em 23 deles, tais títulos já foram obtidos logo na determinação primeira.

A escolha do nível de 1/4000 como coadunando-se com toxoplasmosse-doença, como apontado anteriormente, está apoiada em vastas experiências da literatura, inclusive e sobretudo quanto à toxoplasmosse ganglionar (6, 43, 45, 99, 96, 108). Os dados de correlação sorológico-parasitológica dos autores franceses suportam ainda melhor esta convicção (43, 45, 108). Adicionando-se a busca rotineira de outras condições símile, basicamente e mais importantemente a mononucleose infecciosa, e a exclusão da presença das mesmas, fica sem dúvida mais alicerçada este enfoque sorológico.

Por outro lado, como menciona REMINGTON (143), justifica-se o endosso de um título sorológico isolado, muito alto (1/32000 ou maior), na configuração de toxoplasmosse ganglionar como rótulo diagnóstico em pacientes exibindo adenopatias.

As ajudas prestadas pela sorologia, quanto à mais categórica definição diagnóstica, podem ser vistas no APÊNDICE deste trabalho.

Finalmente, tendo em conta a recomendação de FELDMAN (56), os dados da TABELA I podem ser buscados em auxílio das interpretações agora mencionadas.

Das informações epidemiológicas obtidas serão destacados alguns pontos: a) embora contato ou convívio com animais tenha sido a regra (44 de 59 pacientes conside

rados, ou seja, 74,5%), os gatos foram referidos por apenas 18 pacientes (30,5% entre os 59 considerados). Os comentários estabelecidos nos itens 2 e 4 do capítulo introdutório deixam bem claras as implicações deste felídeo domiciliar. b) de 43 pacientes analisados, 24 deles (55,8%) afirmavam ingestão, frequente ou ocasional, de carne crua ou mal cozida. As informações prestadas por AMARAL & MACRUZ (4), JAMRA e col. (86) e SOGORB e col. (175), referentes a dados regionais, devem ser somadas às logo antes mencionadas, no sentido de uma melhor interpretação. c) a ocorrência simultânea de toxoplasmose ganglionar esteve presente, na atual série, envolvendo 7 pacientes de três famílias distintas. Este é um acontecimento soberbamente registrado pelos autores nacionais (8, 12, 13, 115, 116). Detalhes de uma das situações:

T.M.M.C., menina de quatro anos de idade, seu irmão E.M.C., com três anos de idade e sua prima N.G.M., com 13 anos de idade compõem uma família na qual a toxoplasmose adquirida, forma ganglionar, foi percebida contemporaneamente. Das três crianças, duas tiveram febre, uma teve erupção cutânea maculopapular e, obviamente, todas tiveram adenomegalias, generalizadas nas três; apenas uma teve uma discreta hepatoesplenomegalia. Constante a presença de linfocitose (45, 48 e 67%), com + de atipias em duas e ++ na outra. Os títulos máximos de SABIN & FELDMAN foram, respectivamente: 1/128000, 1/256000 e 1/64000.

Correspondem aos casos de nos 61, 60 e 64 do QUADRO I: padrão histológico "S" no caso 61 e "I" nos demais; todos três tiveram resultados positivos nas inoculações experimentais em camundongos.

Do ponto de vista epidemiológico: condições más do ponto de vista higiênico e sanitário; convivência com cães, pombos e gatos; sem referência quanto à ingestão de carne crua ou mal cozida.

2 - DOS RESULTADOS HISTOLÓGICOS.

Os autores que relatam estudos histológicos dos gânglios linfáticos, na toxoplasmose ganglionar, registram certa diversidade de resultados.

As maiores e melhores séries, selecionadas fundamentalmente pelos morfologistas (47, 72, 134, 149, 154-156, 187), comtêm muita uniformidade histopatológica; como é evidente, este critério de seleção pode falsear o panorama pela criação de uniformidades artificiais. — fato reconhecido pelos próprios autores (154-156).

Por outro lado, a não ser por exceção, as séries selecionadas clinicamente não têm sido submetidas a investigações histológicas. De tal sorte que a diversidade de resultados corre por conta de pequenas casuísticas, muitas vezes um único caso (3, 109, 196, 203); que estabelecem áreas de atrito com as grandes séries.

A exceção está por conta de PEYCHL e col. (128, 129) que, em série de 30 pacientes previamente diagnosticados por critérios clínicos, encontra resultados não absolutamente uniformes.

O presente material, como o de PEYCHL e col., também teve seleção inicial em bases clínico-serológicas, podendo portanto possibilitar uma análise de maior variabilidade nesta entidade, no que diz respeito ao comportamento reacional dos gânglios linfáticos agredidos pela toxoplasmose.

Em primeiro lugar será realizada uma análise individual dos vários itens considerados:

tamanho dos gânglios linfáticos

Estavam aumentados em 41 dos 68 casos, enquan

to que para 25 deles o tamanho foi tido como normal para a região; em dois, mesmo diminuído (cifras percentuais de 60,2%, 36,7% e 2,9%, respectivamente).

Apenas raramente ⁽¹⁸⁷⁾ aparece na literatura referência de ocasional redução de tamanho ganglionar, na toxoplasmose; contudo, no presente material, existe a interpretação alternativa de ser apenas dependência do termo de referência escolhido (como mencionado em MATERIAL E MÉTODOS, a topografia cervical foi tomada como padrão de referência).

arquitetura dos nódulos linfáticos

No presente material não se percebeu alteração da arquitetura, no que diz respeito à reticulina. Contudo, em quatro casos (5,8%), a hiperplasia de grandes células linfóides fazia-se de modo tão exuberante, na zona paracortical, que os limites desta eram perdidos e havia quadro de alteração da arquitetura, com aspecto infiltrativo — tais alterações serão comentadas adiante.

Os diferentes autores, de modo geral, apontam a arquitetura como preservada ^(154, 164); contudo, existem discussões quanto à possibilidade da existência de aspecto infiltrativo ⁽¹⁷⁸⁾.

alterações capsulares

A fibrose capsular e o infiltrado linfocitário foram as alterações predominantes com, respectivamente, 48,5% e 41,1% de participação; os infiltrados histiocitário e plasmocitário foram bem menos frequentes, com 19,1% e 13,2%, respectivamente.

Alterações desta natureza estão relatadas na literatura; STANSFELD (178) refere como "bem marcada peria-denite", enquanto que GRAY e col. (72) mencionam que "a cápsula era frequentemente obliterada parcialmente por linfócitos" — não referindo em quantos casos e nem se havia participação, nesta topografia, de outras células.

Já realçava ROBB-SMITH (147) a necessidade do exame em nível histológico dos gânglios linfáticos iniciarse pela cápsula e tecidos pericapsulares, para se determinar se há espessamento ou proliferação celular.

alterações corticais

O aumento de diâmetro dos folículos é referido constantemente; no atual material tal fato esteve presente em 17 oportunidades (25%), tendo sido os folículos considerados normais, ou mesmo diminuídos, em 27 (39,7%) e 24 (35,2%) outras, respectivamente.

STANSFELD (178), como outros autores, realça o aumento de tamanho dos folículos, os quais são referidos como grandes e de limites irregulares, com centros germinativos ativos.

No presente material os centros germinativos estavam aumentados em número e tamanho em, respectivamente, 23 (33,8%) e 39 (57,3%) dos casos.

O mesmo STANSFELD (178) também refere que o aumento dos folículos não é tão acentuado como o visto nas hiperplasias reacionais, sugerindo que ele reconheça a menor intensidade desta alteração anatômica; TOMASINO (187), por exemplo, só os encontra aumentados em 14 de seus 22 casos.

Mitoses quantitativamente aumentadas, nos centros germinativos, foi vista somente em 25 casos (36,7%). Embora sejam citadas como numerosas, nesta topografia (178,

164), tal fato não pareceu muito importante no presente material.

De forma semelhante às considerações anteriores, os restos nucleares são referidos como comparecendo em quantidades acentuadas (73, 156, 164, 178); no presente material tal aumento aconteceu em 29 oportunidades (42,6%) e, em assimsendo, com expressão menor do que a referida na literatura. Sua possível confusão com a presença de toxoplasmas é traduzida não só por referências diretas a esta dificuldade (156), como também pelo cuidado e cautela na descrição dos mesmos: "... partículas corando como cromatina..." (73), "...restos nucleares e partículas PAS positivas..." (156) ou a consideração dos grânulos como sendo "...presumivelmente ... restos nucleares..." (164).

No presente trabalho houve concordância com a opinião de JECKELN (88) de que tais restos nucleares são bastante característicos e diferenciáveis dos cistos e pseudo cistos toxoplasmóticos.

alterações paracorticais

Foi o local das mais frequentes e significativas alterações. Em 77,9% das vezes estava aumentada.

Embora não visto uniformemente, o aumento do teor de linfócitos foi muito comum, sobretudo e predominantemente às custas dos pequenos linfócitos (69,1% das vezes).

A proliferação de células volumosas, chamadas de "linfoblastos" (178), células "monocitóides" (48), ou citologicamente pironinofílicas e denominadas de "imunoblastos" (47) e, finalmente, de "grandes células linfóides" (37) — como utilizado neste trabalho — é bastante realçada.

No presente material o aumento de tais grandes células linfóides, na zona paracortical, foi identificada em 38 oportunidades (55,8%).

Quando tais células são exuberantes em número e têm núcleos hipercromáticos e com variação do diâmetro (quadro de atipia citológica), pode-se ter uma impressão de infiltração celular; na literatura, aparecem citações como "limite folicular vago" (73), ou "impreciso" (154) ou "apagamento da estrutura folicular normal" (161), as quais correspondem, provavelmente, a este aspecto antes mencionado.

Na presente série merecem destaque os casos de n.ºs 3, 13, 18, 21, 23, 25, 30 e 43 (QUADRO I) nos quais, associadamente à presença de grandes células linfóides, estavam presente atipias celulares; particularmente, nos casos de n.ºs 13, 18, 30 e 43 havia desarranjo da arquitetura, com limites imprecisos dos folículos da cortical, ou mesmo tal hiperplasia da zona paracortical que esta se estendia até em disposição subcapsular. — este padrão histológico especial foi cognominado de padrão "L" (confundível com linfoma). Em um destes casos foi identificada uma estrutura compatível com um pseudocisto toxoplasmótico.

Em relação aos histiócitos foi bastante significativo o aumento do teor destas células (79,4%); constituindo uma regra, portanto; pôde-se observar que frequentemente formavam agrupamentos compactos (células epitelióides). A presença destas células epitelióides é encarada por muitos autores (23, 47, 72, 134, 148, 149, 154-156, 161, 164, 178, 186, 187) como sendo uma das características mais importantes desta entidade e, no presente material, foram identificadas em 41 casos (60,2%).

Em nenhuma oportunidade foi possível a detecção de deposição de fibras de reticulina em torno a estas células; embora tais aglomerados histiocitários guardem certa semelhança com os granulomas da sarcoidose, diferenciam-se pela ausência de reticulina e pelo aspecto disperso e disseminado das células.

A presença de células gigantes foi bastante

incomum (5 vezes, ou seja, 7,3% dos casos) e, quando presentes, nenhuma vez do tipo LANGHANS. Este achado está perfeitamente de acordo com as menções da literatura que acusa encontro ocasional (156), escasso (148, 178) ou inexistente (154, 155) para tais células gigantes, embora reconhecidas tanto como do tipo corpo estranho como do tipo LANGHANS (48).

alterações medulares

No presente material a zona medular esteve pouco alterada, tanto em frequência quanto em intensidade. As alterações mais frequentes, embora ocasionais, foram o aumento da espessura dos cordões medulares (20,5%), como o aumento principalmente dos plasmócitos (19,1%).

O aumento mais frequente das células plasmáticas, em nível medular, é fato referido na literatura (48, 178). DOREMAN & WARNKE (49) citam também a presença de grandes células mononucleares representando células antigênicamente estimuladas e que corresponderiam às atualmente denominadas grande células linfóides. Tanto estas grandes células linfóides, quanto os linfócitos, compareceram em proporções semelhantes (14,7% e 13,2%) no presente material.

alterações dos sinusóides

Duas foram as alterações mais frequentes: aumento da largura dos seios (em 28 casos, ou seja, 41,1% das vezes) e o aumento do teor de histiócitos (em 35 casos, ou seja, 51,4% das vezes).

A referência de GRAY e col. (72) de que a

principal característica de seus casos era um aumento dos grandes histiócitos dos seios confirmou-se apenas parcialmente no atual material. DORFMAN & REMINGTON (47) também destacam o achado constante de uma distensão focal dos seios subcapsular e trabecular, por células "monocitóides".

Outros elementos celulares não têm merecido citação na literatura e, no material presentemente analisado, tiveram alterações de pouca expressão: grandes células linfóides, linfócitos e células litorâneas mostraram-se aumentadas em, respectivamente, 10,2%, 8,8% e 16,1% dos casos.

necrose

De ocorrência infrequente (5,8% dos casos), só excepcionalmente foram vistos focos de necrose, de tipo coagulativa, na presente série.

Este dado está perfeitamente superponível aos registrados na literatura, onde há menção de inexistência ou escassês desta alteração (154-156, 187).

Considerando agora o conjunto das alterações registradas na presente série, em diferentes níveis, foi possível uma tentativa de sistematização global dos achados histológicos:

- padrão "S": entendido como o padrão "sugestivo" da toxoplasmose: comparecimento em 30 casos, ou seja, representando 44,1% dos casos;

- padrão "I": entendido como o padrão "inespecífico", ou seja, desprovido de conjunto histopatológico que permita ao morfologista lembrar o diagnóstico etiológico de toxoplasmose: comparecimento em outros 30 casos, portanto em 44,1% das vezes;

- padrão "L": entendido como o padrão confundível com "linfoma": comparecimento em poucas mas significativas oito oportunidades, ou seja, 11,7% das vezes. Embora já implícita, cabe a menção de que em nenhuma oportunidade houve identificação de célula tipo REED- STERNBERG.

Os oito pacientes que tiveram classificação como padrão "L" já foram resumidos anteriormente e, os dados alinhados são realmente interessantes: a) dois casos foram rotulados, inicialmente, como acometidos de moléstia de HODGKIN (uma vez por terceiros e uma vez na análise de rotina do material ganglionar a qual, inclusive, não confirmou o diagnóstico externo do primeiro caso) — o seguimento destes dois casos mostrou tratar-se apenas de toxoplasmose; b) um caso recebeu, na rotina, o laudo de "fibrose intersticial e hiperplasia reticular atípica" — seu seguimento é inconclusivo quanto a possibilidade de afastar ou confirmar linfoma; c) quatro casos receberam, na rotina, laudos inespecíficos — três deles tem seguimento favorável, permitindo o diagnóstico único de toxoplasmose; d) um caso recebeu, na rotina, laudo inespecífico mas que acusava o encontro do pseudocisto toxoplasmótico — tem seguimento também favorável.

encontro do parasita

Somente em uma oportunidade (caso de nº 30 do QUADRO I) é que foi possível a identificação de estruturas compatíveis com pseudocisto toxoplasmótico. Como o material histológico foi revisto programada e cuidadosamente, inclusive tendo em conta o diagnóstico estabelecido em todos, deduz-se da enorme raridade do encontro do protozoário.

Evidentemente, tal enfoque é precisamente o registrado na literatura, como destacado anteriormente.

A presença de grande quantidade de restos nu

cleares (corpos de FLEMMING) pode, eventualmente, provocar confusão ou dificultar a caracterização de formas proliferativas (taquizoíta livre ou pseudocisto) do toxoplasma. É este, exatamente, o problema levantado por alguns autores (154-156, 161, 164).

3 - DAS INOCULAÇÕES EM ANIMAIS

O rendimento encontrado nas experimentações realizadas é considerado bastante satisfatório; em 38 tentativas apurou-se: resultados positivos, negativos e inconclusivos em, respectivamente, 25 (60,5%), 13 (34,2%) e 2 (5,2%) das vezes.

As cifras da literatura, como já discutido no item 8 do capítulo introdutório, situam-se entre 26% e 75% de resultados positivos; a não total comparabilidade de metodologias entre os diversos autores também se estende ao presente trabalho — a rigor, não existem duas referências perfeitamente comparáveis por empregarem métodos superpostos níveis.

Os resultados atuais aproximam-se bem dos mencionados por SIIM ⁽¹⁶⁹⁾ que, em série de 38 pacientes com sorologia mais elevada, menciona 73% de positivities.

É impossível deixar omissa a menção de que, categoricamente, não se pode excluir a possibilidade de infecções latentes e espontâneas dos camundongos brancos utilizados estarem falseando os resultados; a inexistência de controle, quer sorológico como é mais habitual, que experimental por repique de camundongos não inoculados, obriga a este tipo de comentário.

Contudo, embora contrariando SABIN, citado por AMATO NETO & CAMPOS ⁽¹¹⁾, é possível buscar apoio nos comentários de: DESMONTS & VINH ⁽⁴⁵⁾, SIIM ⁽¹⁶⁹⁾ e NÓBREGA ⁽¹²³⁾ que postulam a quase inexistência da toxoplasmose espontânea do camundongo branco de laboratório.

O confronto dos casos positivos com os casos negativos, no sentido da influência da demora na excisão dos gânglios linfáticos, permite identificar uma relativa demora adicional nos casos negativos (87,6 dias nestes, contra

65,0 dias nos outros); até que ponto este fator pesou nos resultados é difícil de opinar.

Os dados de HENRY e col. (77), experimentais e seriados em coelhos, mostraram uma maior chance de encontro do protozoário, pela inoculação em camundongos, no transcorrer do primeiro mes, decrescendo em seguida, para exibir uma rápida recrudescência por volta do final do terceiro mes; contudo, é insegura a comparação de dados da toxoplasmose ganglionar experimental do coelho com a citada entidade de ocorrência natural em humanos.

Destacadamente, neste mesmo trabalho experimental em coelhos, o estudo seriado do padrão histológico guardou uma certa relação com os achados parasitológicos: o padrão típico da toxoplasmose ganglionar esteve presente acompanhando a presença do parasita; na recrudescência parasitológica, ao final do terceiro mes, houve retorno novamente de tal padrão.

Independente desta informação experimental, já haveria muito interesse na comparação destas três variáveis: tempo, padrão histológico e achado parasitológico.

Tais variáveis foram postas em confronto no QUADRO II e permitem deduzir: não há relação entre o padrão histológico ganglionar e o resultado da tentativa de isolamento, positiva ou negativa.

R E S U M O E C O N C L U S Õ E S

VI - RESUMO E CONCLUSÕES

Uma série de 68 pacientes acometidos de toxo plasmose adquirida, forma ganglionar, foi considerada para efeito de avaliações: 1) clínicas e subsidiárias; 2) histológicas, em relação aos gânglios linfáticos representativos de toda a casuística; 3) de inoculações em animais, também dos gânglios linfáticos correspondentes a pouco mais da metade da presente coleção.

Os estudos foram prospectivos e realizados, preferentemente, em regime de hospitalização dos pacientes.

Estudos clínicos e subsidiários:

Os pacientes tiveram uma distribuição uniforme quanto ao sexo; os grupos etários mais representativos foram os situados entre dez e 40 anos, compreendendo pouco mais de duas terças partes da série; contudo, as crianças abaixo de dez anos também estiveram representadas de forma expressiva, compondo pouco menos de uma quarta parte.

Dominou a situação definida como adenomegalia generalizada, seguindo-se a entendida como localizada; só por absoluta exceção esteve presente a participação de enfartamento ganglionar único — incidências respectivas de 60,2%, 36,7% e 2,9%.

O encontro de adenomegalias de localizações especiais mostrou: a) o encontro de imagens radiológicas compatíveis com adenopatia hilar em 11,3% dos casos; b) a documentação, aparentemente inédita, de participação de gânglios linfáticos profundos, em nível pélvico e retroperitoneal; c) a ocorrência, de forma ocasional, de algumas outras topografias particulares.

As participações topográficas completas, coletadas todas as informações, foram: cervical (89,7%), a mais comum e quase universal; axilar e inguinal, presentes em

metade dos pacientes; submandibular, em quase uma terça parte da casuística; outras mais, com participações menos expressivas.

As características dos enfartamentos ganglionares estiveram dentro dos parâmetros habituais, com destaque para o aparecimento em surtos, visto em cerca de 10% dos pacientes.

A participação da febre foi enormemente significativa, predominando amplamente numa relação aproximada de 4:1, a doença febril sobre a afebril.

Muito embora quadros febris de intensidade e duração importantes não fossem infrequentes, dominaram discretamente as situações de febres de duração até uma ou duas semanas e de intensidade discreta ou moderada. A responsabilidade exclusiva da toxoplasmose ganglionar foi identificada em três pacientes investigados como "febre de origem indeterminada".

A possibilidade do paciente evoluir período variável da sua doença apenas com febre, para só mais adiante aparecerem as adenomegalias encaminhadoras do diagnóstico, foi posta em relevo.

A hepatoesplenomegalia teve relevante presença, 70,5% e 42,6% para fígado e baço, respectivamente; portanto, visceromegalias propedêuticas comuns, com a hepatomegalia dominando.

Em relação à sintomatologia geral e específica tiveram destaque: astenia, mialgia e cefalalgia; aproximadamente um em cada três pacientes referiu este tipo de queixa. O acometimento do orofaringe foi raro e, mesmo quando presente, desacompanhado de sinais comuns à mononucleose infecciosa. A erupção cutânea apresentou-se em 13,2% dos pacientes. O acometimento miocárdico, pouco intenso, também foi raramente incidente.

A cifra de 4,4%, extrapolada, de coriorretinite aguda acompanhando a toxoplasmose ganglionar, foi encontrada na presente série; ganha enorme destaque se tomada em comparação com as informações registradas na literatura e,

talvez, esteja na dependência da sua busca sistemática.

É levantada a possibilidade da toxoplasmose justificar parcelas pequenas, mas presentes, de acometimento renal; o mesmo se aplica ao quadro hemolítico leve identificado em um paciente.

O hemograma "modelo" da toxoplasmose ganglionar, na atual casuística, foi: a) leucócitos totais em números normais, com desvios infrequentes; b) neutropenia não severa ou número normal de neutrófilos, em valores absolutos, com presença em partes iguais; c) eosinofilia só em uma terça parte dos casos, podendo helmintíases intestinais justificarem, alternativamente, metade destes casos; d) linfocitose relativa presente, como regra, muito embora a linfocitose absoluta seja menos frequente; atipias linfocitárias não muito significativas habitualmente, em metade das vezes.

A transaminasemia glutâmico oxalacética esteve discreta ou moderadamente alterada em cerca de metade dos pacientes; não foram vistas cifras dos níveis da hepatite aguda por vírus.

A dosagem das mucoproteínas séricas ganhou enorme saliência pelo seu comparecimento habitualmente normal ou pouco alterado; mas, sobretudo, ao contrário: embora não frequentes, cifras muito elevadas demonstravam por trás da toxoplasmose ganglionar uma outra doença, em metade das vezes.

Os anticorpos heterófilos, analisados na presente série, serviram para excluir a possibilidade de mononucleose infecciosa, lembrada em frequentes oportunidades no diagnóstico diferencial.

Epidemiologicamente: 30% dos pacientes tiveram contato com gatos; metade dos pacientes ingeriam, de forma frequente ou ocasional, carne crua ou mal cozida; sete pacientes de três famílias tiveram ocorrência simultânea da toxoplasmose ganglionar.

Estudos histológicos:

Numa série extensa como a atual, selecionada em bases clinico-sorológicas, acredita-se ter sido possível o encontro de toda a gama de variabilidade do quadro histológico propiciado pela toxoplasmose ganglionar.

A descrição geral é: a) habitualmente o gânglio linfático encontra-se aumentado de tamanho; b) a arquitetura está preservada, havendo, frequentemente, infiltrado de células mononucleares na cápsula; c) as alterações mais exuberantes acontecem na zona paracortical e não na cortical: nesta última os folículos estão aumentados de diâmetro, mas podem estar normais ou mesmo diminuídos; as mitoses e os restos nucleares não apresentam de forma aumentada, e não ser em menos da metade dos casos, mesmo assim não intensamente. A zona paracortical, como regra, está aumentada, como também o teor de histiócitos; células epitelióides em teor aumentado também é bastante frequente, havendo a formação de agrupamentos irregulares e sem deposição de reticulina; células gigantes e focos de necrose são raramente vistos, estes últimos apenas do tipo de coagulação; d) a zona medular participa só infreqüentemente; podendo mostrar aumento da espessura dos cordões e infiltração plasmocitária como dados mais comuns; e) quanto aos sinusóides, o aumento da largura e a infiltração histiocitária são vistos em cerca de metade dos casos; f) o encontro do toxoplasma é raro.

De forma associada, comentada separadamente, é o aumento de grandes células linfóides em território paracortical: presente em pouco mais da metade dos casos. Contudo, uma situação especial é: a) a presença exuberante de tais grandes células linfóides dando a impressão de infiltração celular; b) a presença de atipia citológica (ou pleomorfismo, como empregado por DORFMAN & WANRKE), Este padrão especial, cognominado de padrão "L" (confundível com linfoma) está presente numa pequena parcela dos gânglios agredidos pelo toxoplasma.

De toda esta análise, são propostos dois quadros histopatológicos para a toxoplasmose ganglionar:

O primeiramente descrito, apelidado de padrão "S" (de sugestivo), relativamente frequente (44,1% dos casos), é tomado como bastante característico podendo sugerir, com alto grau de segurança, a etiologia toxoplasmótica da linfadenite. Evidentemente, o diagnóstico deve e pode ser confirmado por outros procedimentos (sorológicos e parasitológicos). Cabe mencionar que quadro histológico deste mesmo padrão é visto, embora raramente investigado, em situações outras, como por exemplo a leishmaniose.

O segundo, dito padrão "L", é menos frequente (11,7% dos casos), não é característico e necessita diferenciação com a moléstia de HODGKIN (tipo com predominância linfocitária e histiocitária, de LUKES & BUTLER).

Uma também expressiva parcela das vezes, finalmente, exhibe um quadro inespecífico, dito padrão "I", merecendo também ser colocada em realce.

Estudos de inoculações em animais:

Encarado como suplementar, no sentido de dar apóio às considerações anteriormente expostas (clínicas e histológicas), permitiu: a) do ponto de vista do auxílio clínico: o rendimento de 60,5% de isolamentos positivos, perfeitamente comparável aos melhores publicados, testemunha a segurança etiológica do material trabalhado, como seria de se esperar; b) em relação ao aspecto histológico: além do antes mencionado, também invalidando qualquer nexu entre resultado do isolamento e presença do padrão "S".

A P É N D I C E

VII - APÊNDICE

Todos os 68 casos que compõem a presente série serão alinhados tendo em conta um conjunto de parâmetros:

- a) ocorrência de ascensão significativa de anticorpos, observada em fase aguda da doença;
- b) obtenção de título máximo, em fase aguda, em valor de 1/32000 ou maior;
- c) achado histológico do gânglio linfático com padrão "S";
- d) visualização microscópica do protozoário, no estudo histológico;
- e) resultado positivo na tentativa de isolamento por inoculação em animais.

Conforme já discutido anteriormente, sobretudo no capítulo introdutório, mas também em consonância com os dados do presente trabalho, estes cinco parâmetros permitem, pela sua presença isolada ou em combinação, uma enorme segurança quanto ao diagnóstico estabelecido.

Caso nº:	a)	b)	c)	d)	e)
1)		§			
2)					
3)					
4)					
5)			§		
6)	§	§			
7)	§				
8)	§		§		
9)		§	§		
10)		§	§		
11)		§			

Caso nº:	a)	b)	c)	d)	e)
12)			§		
13)		§			
14)			§		
15)		§	§		
16)	§				
17)	§				
18)		§			
19)		§			
20)			§		
21)		§			
22)		§			
23)					
24)					
25)		§			
26)	§		§		§
27)	§				
28)		§	§		
29)		§	§		
30)				§	
31)	§		§		
32)	§	§			
33)	§	§	§		§
34)		§	§		§
35)		§	§		§
36)			§		§
37)			§		§
38)					
39)	§	§	§		§
40)	§				§
41)		§			§
42)	§	§			
43)					
44)	§	§	§		
45)	§				

Caso nº:	a)	b)	c)	d)	e)
46)		§			
47)		§	§		§
48)					§
49)		§	§		§
50)	§				
51)		§	§		§
52)		§			§
53)		§			§
54)	§				§
55)			§		§
56)			§		§
57)			§		§
58)					§
59)		§			§
60)		§			§
61)		§	§		§
62)		§	§		§
63)					§
64)		§			§
65)			§		§
66)					§
67)			§		
68)			§		

§ = significa preenchimento do critério de avaliação.

Apenas os casos de nºs: 2, 3, 4, 23, 24, 38, 43 e 63 não têm nenhum destes parâmetros satisfatórios; contudo, nestes como em todos, sempre se fez avaliações de diagnóstico diferencial, no sentido de exclusão de outras causas de adenopatias.

Os quatro primeiros casos alinhados pertencem à fase terminal de coletânea da casuística e, por isso, fizeram já as determinações de anticorpos de classe IgM, a qual resultou positiva em todos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

VIII - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABBAS, A.M.A. - Comparative study of methods used for the isolation of Toxoplasma gondii. Bull. W.H.O., 36:344-346, 1967.
2. ADAMSON, C.A.; HEDENSTRÖM, G.; HULDT, G. & LINDAHL, J. - Synpunkter på förvärvad toxoplasmos i anslutning 13 fall. Sven. Läkertidn., 54:2717-2730, 1957.
3. ALEXANDER, C.M. & CALLISTER, J.W. - Toxoplasmosis of new born. Histologic changes in mother's lymph node with presumptive isolation of toxoplasma from mother's lymph node by mouse passage. Arch. Path., 60:563-574, 1955.
4. AMARAL, V. & MACRUZ, R. - Pesquisa de formas encistadas de Toxoplasma gondii em diafragma de suínos clinicamente sadios, abatidos em matadouros de São Paulo. Ciên. Cult., 20:308, 1968.
5. AMATO NETO, V. - Toxoplasmose adquirida, forma linfoglandular: doença aparentemente comum em São Paulo. Apresentado no 2º Congresso da Soc. Bras. Med. Trop., Goiânia, janeiro, 1966.
6. AMATO NETO, V. - Comentários sobre o comportamento da reação de Sabin-Feldman em relação ao diagnóstico e controle de cura da toxoplasmose. Rev. Soc. Bras. Med. Trop., 1:231-241, 1967.
7. AMATO NETO, V. - Toxoplasmose: aspectos clínicos, diagnósticos, terapêuticos e profiláticos. Rev. Paul. Méd., 77:151-156, 1971.
8. AMATO NETO, V. - Considerações sobre surtos de toxoplasmose adquirida e relato da verificação de outra ocorrência dessa natureza, em estabelecimento

- mento industrial do Estado de São Paulo. Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo, 14:207-211, 1972.
9. AMATO NETO, V.; BIANCHI, A. & PANNUTI, C.S. - Resultados da prova do dinitroclorobenzeno executada em pacientes com toxoplasmose adquirida, forma linfoglandular. Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo, 15:94-98, 1973.
 10. AMATO NETO, V.; CAMARGO, M.E.; MENDONÇA, J.S.; LEVI, G. C. & OSELKA, G.W. - Observações sobre a pesquisa de anticorpos IgM antitoxoplasma, por imunofluorescência, no soro de pacientes com toxoplasmose adquirida, forma linfoglandular. Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo, 14:264-272, 1972.
 11. AMATO NETO, V. & CAMPOS, R. - Toxoplasmose. Rio de Janeiro, Atheneu, 1970.
 12. AMATO NETO, V. & LEVI, G.C. - Ocorrência simultânea de casos de toxoplasmose-doença entre moradores de um núcleo habitacional restrito da cidade de São Paulo. Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo, 12:41-45, 1970.
 13. AMATO NETO, V.; RIVETTI, F.S. & MALHEIROS, J.R.O. - Concomitância de casos de toxoplasmose adquirida, formalinfoglandular, em habitação coletiva da cidade de São Paulo. Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo, 9:73-78, 1967.
 14. AMATO NETO, V.; SILVA, Y.K.O. & KONICHI, S.R. - A febre como manifestação clínica da toxoplasmose adquirida, forma linfoglandular. Rev. Soc. Bras. Med. Trop., 7:219-224, 1973.
 15. API, W.; NIEDMANN, G.; PSMANIK, S. & THIERMAN, E. - Toxoplasmosis. Santiago, Universidad de Chile, 1973.
 16. ARMSTRONG, C. & MACMURRAY, F.G. - Toxoplasmosis found by

- recovery of Toxoplasma gondii from excised axillary gland. J. Amer. Med. Assoc., 151: 1103-1104, 1953.
17. BANG, F. - Le diagnostic histologique de la forme ganglionnaire de toxoplasmose. (Réticulose médullaire focale). Bull. Assoc. Franç. Cancer, 40:335-339, 1953.
 18. BANG, F. - Réticulose médullaire focale, son importance pour le diagnostic de la toxoplasmose et de la lymphogranulomatose dans sa forme prolongée. Bull. Cancer, 44:60-71, 1957.
 19. BARLOTTA, F.M.; OCHOA Jr., M.; NEU, H.C. & ULTMANN, J. E. - Toxoplasmosis, lymphoma, or both? Ann. Intern. Med., 70:517-528, 1969.
 20. BATEMAN, M. - Toxoplasmosis simulating glandular fever in the adult. Br. Med. J., 5037:141-142, 1957.
 21. BEVERLEY, J.K.A. & BEATTIE, C.P. - Glandular toxoplasmosis. A survey of 30 cases. Lancet, 2:379-383, 1958.
 22. BEVERLEY, J.K.A.; CALEY, I.P. & WARRAK, A.I.N. - Lymphadenopathy in toxoplasmosis. J. Clin. Path., 11:119-121, 1958.
 23. BOHM, W. - Die lymphknotentoxoplasmose der erwachsenen. Path. Microbiol., 25:170-183, 1962.
 24. BONARD, E.C.; PACCAUD, M.F. & URECH, E. - Adénite mésentérique toxoplasmique. Rev. Méd. Suisse Rom., 81:355-358, 1961.
 25. BRITO, T. - Aspectos anatomo-patológicos. In: AMATO NETO, V. & CAMPOS, R., ed. Toxoplasmose. Rio de Janeiro, Atheneu, 1970. p. 105-129.
 26. BUDZILOVICH, G.N. - Acquired toxoplasmosis: a clinicopathologic study of a case. With special reference to the reticuloendothelial system. Amer. J. Clin. Path., 35:66-76, 1961.

27. BUTLER, J.J. - Non-neoplastic lesions of lymph nodes of man to be differentiated from lymphomas. Nat. Cancer Inst. Monogr., 32:233-255, 1969.
28. CAMARGO, M.E. - Improved technique of indirect immunofluorescence for serological diagnosis of toxoplasmosis. Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo, 6:117-118, 1964.
29. CAMARGO, M.E. - Comparative evaluation of toxoplasmosis indirect fluorescent and Sabin-feldman dye tests in a thousand human sera. A few unexpected results. Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo, 8:62-68, 1966.
30. CAREY, R.M.; KIMBALL, A.C.; ARMSTRONG, D. & LIEBERMAN, P.H. - Toxoplasmosis. Clinical experiences in a cancer hospital. Amer. J. Med., 54:30-38, 1973.
31. CASSI, E. & VISCA, U. - Toxoplasmosi linfoghiandolare e linfogranuloma di Hodgkin. Polic., 73:1225-1234, 1966.
32. CATHIE, I.A.B. - Toxoplasmosis in childhood. Lancet, 1:813-814, 1954.
33. CATHIE, I.A.B. - Toxoplasma adenopathy in a child with isolation of the parasite. Lancet, 2:115-116, 1954.
34. CATHIE, I.A.B. - Toxoplasmose adénopathique. Pediatrie, 6:677-679, 1956.
35. CHAUVERGNE, J.; MEUGÉ, C.; BOISSEAU, M. & HOERNI, B. - Lymphoréticulopathie maligne et toxoplasmose. Sem. Hôp. Paris, 45:2816-2821, 1969.
36. CONNOLLY, C.S. - Hodgkin's disease associated with Toxoplasma gondii. Arch. Intern. Med., 112:393-396, 1963.

37. COTTIER, H.; TURK, J. & SOBIN, L. - A proposal for a standardized system of reporting human lymph node morphology in relation to immunological function. Bull. W.H.O., 47:375-408, 1972.
- COUVREUR, J. & DESMONTS, G. - Toxoplasmose acquise et mononucléose infectieuse. Diagnostic différentiel et fréquence respective. Nouv. Rev. Franç. Hémat., 1:345-349, 1961.
39. DADDONI, L.R.A.G. - Síndrome de Píringger-Kuchinka por toxoplasmosis. Pren. Méd. Argent., 55:85-86, 1968.
40. DARLING, S.T. - Sarcosporidiosis: with report of a case in man. Proc. Canal Zone Med. Assoc., 1:141-152, 1908. Citado KEAN, B.H. (101).
41. DE LALLA, F. & BERENGO, A. - La toxoplasmosi linfoghiare in Italia: descrizione dei primi casi parassitologicamente accertati. G. Mal. Infett., 22:203-206, 1970.
42. DELASCIO, D. - Toxoplasmose congênita. Aspectos clínicos, obstétricos e experimentais. Mat. Infân., 15:176-532, 1956.
43. DESMONTS, G. - Diagnostic sérologique de la toxoplasmose. Path. Biol., 8:109-125, 1960.
44. DESMONTS, G. & COUVREUR, J. - La toxoplasmose acquise. Étologie possible d'un syndrome mononucléosique. Rev. Prat., 12:2713-2722, 1962.
45. DESMONTS, G. & VINH, L.T. - L'isolament du toxoplasme par inoculation a l'animal. Rev. Franç. Clin. Biol., 2:555-565, 1957.
46. DI MARCO, A. - On a case of acquired toxoplasmosis of septic evolution and with abdominal lymph node localization. G. Mal. Infett., 17:202-207, 1965.

47. DORFMAN, R.F. & REMINGTON, J.S. - Value of lymph-node biopsy in the diagnosis of acute acquired toxoplasmosis. *New Engl. J. Med.*, 289:878-881, 1973.
48. DORFMAN, R.F. & WARNKE, R. - Lymphadenopathy simulating the malignant lymphomas. *Hum. Path.*, 5:519-550, 1974.
49. DUHAMEL, G. - *Histopathologie du ganglion lymphatique*. Paris, Masson, 1969.
50. Dvorack, C. - On the problem of the so-called lymphadenitis subacuta nuchallis et cervicalis "Piringer-Kuchinka". *Cas. Lek. Cesk.*, 99:332-335, 1960.
51. EICHENWALD, H.F. - The laboratory diagnosis of toxoplasmosis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 64:207-211, 1956.
52. ESCANDE, J.P. - Le problème des toxoplasmoses acquises au cours de maladies malignes. *Pres. Med.*, 77:1244, 1969.
53. ETCHEVERRY, R.; GUZMAN, C.; REGONESI, C.; KATALINIC, V.; MURANDA, M.; FAIGUENBAUM, J.; NECHME, A. & THIERMAN, E. - Aspectos biológicos y clínicos de la toxoplasmosis humana con especial referencia a la forma ganglionar. *Rev. Med. Chile*, 87:532-540, 1959.
54. ETCHEVERRY, R.; REGONESI, C.; GUZMAN, C.; KATALINIC, V.; NÁQUIRA, F. & THIERMAN, E. - Toxoplasmosis adquirida, forma ganglionar. *Bol. Chil. Parasit.*, 56:22-27, 1956.
55. FLAK, W. & WALTERSDORFER-HINRICHS, R. - Betrachtungen zur diagnose und differentialdiagnose der lymphknotentoxoplasmose im kindesalter. *Ann. Paediat.*, 201:349-364, 1963.
56. FELDMAN, H.A. - Toxoplasmosis. *New Engl. J. Med.*, 279:1370-1375, 1431-1437, 1968.
57. FIEHRER, A. - Mononucléose infectieuse et toxoplasmose (histoplasmose). *Rev. Path. Gén.*, 55:1022-1030, 1955.

58. FOURNIER, A. - Toxoplasmose acquise. Forme fébrile mono ganglionnaire. J. Sc. Méd. Lille, 74:580-586, 1956.
59. FRANKE, H.; MEROLD, M. & RUHL, E. - Über die histologisch und serologisch diagnostizierbare lymphadenitis toxoplasmotica. Dtsch. Med. Wechr., 94: 948-950, 1969.
60. FRENKEL, J.K. - Dermal hypersensitivity to toxoplasma antigens (toxoplasmine). Proc. Soc. Exper. Med., 68:634-639, 1948.
61. FRENKEL, J.K. & RUIZ, A. - Toxoplasmosis humana - una revisión. Acta Méd. Cost., 16:5-73, 1973.
62. GARD, S. & MAGNUSSON, J.H. - Glandulär form av toxoplasmos i samband med graviditet. Sven. Laktar - tidn., 47:2141-2148, 1950.
63. GARD, S. & MAGNUSSON, J.H. - A glandular form of toxoplasmosis in connection with pregnancy. Acta. Med. Scand., 141:59-64, 1951.
64. GEYER, E. - Leberbeteiligung bei halslymphdrüsentoxoplasmose. Dtsch. Ges., 20:1424-1428, 1965.
65. GINSBURG, B.E.; WASSERMAN, J.; HULDI, G. & BERGSTRAND, A. - Case of glomerulonephritis associated with acute toxoplasmosis. Br. Med. J., 5932: 664-665, 1974.
66. GOLDMAN, M. - Staining Toxoplasma gondii with fluorescein-labelled antibody. II. A new serologic test for antibodies to Toxoplasma gondii based upon inhibition of specific staining. J. Exper. Med., 105:557-573, 1957.
67. GOLDMAN, M.; CARVER, R.K. & SULZER, A.J. - Reproduction of Toxoplasma gondii by internal budding. J. Parasit., 44:161-171, 1958.

68. GOMES, M.C.O. - Estado atual da toxoplasmosse no Brasil. Rev. Soc. Bras. Med. Trop., 4:121-128, 1970.
69. GORDON, I.; STOKER, D.J. & MACDONALD, J.S. - The lymphographic pattern in Hodgkin's disease. Clin. Radiol., 27:57-64, 1976.
70. GRANZ, W. - Erworbene toxoplasmosse. Münch. Med. Wschr., 13:715-724, 1967.
71. GRANZ, W. & BOHM, W. - Zur aktivitätsdiagnose der erworbenen lymphknotentoxoplasmosse. Klinik, pathologische anatomie, serologie und mikrobiologie. Dtsch. Med. Wschr., 88:873-884, 1963.
72. GRAY, G.F.; KIMBALL, A.L. & KEAN, B.H. - The posterior cervical lymph node in toxoplasmosis. Amer. J. Path., 69:349-358, 1972.
73. GRONROOS, P.; OLLILA, O. & SAXÉN, E. - Glandular toxoplasmosis. A case report. Ann. Med. Exp. Biol. Fenn., 33:204-212, 1955.
74. GUIGNARD, J.P. et al. - Interstitial nephritis and toxoplasmosis in a 10-year-old child. Nature, 252:381-382, 1974.
75. GUIMARÃES, F.N. - Toxoplasmosse humana. Meningoencefalomielite toxoplasmotica: ocorrência em adulto e em recém-nascido. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 38:257-320, 1943.
76. GUTZU, E.; ATANASIU, M.; TIMOFTE, V.; LAUSCH, L.; MACARIE, R. & OGHINA, B. - La lymphadénite mésentérique primitive toxoplasmique. Sem. Hôp. Paris, 46:665-676, 1970.
77. HENRY, L.; BEVERLEY, J.K.A.; SHORTLAND, J.R. & COUP, A. J. - Experimental toxoplasmic lymphadenopathy in rabbits. Br. J. Exp. Path., 54:312-321, 1973.
78. HUGGINS, D. - Toxoplasmosse adquirida, forma linfoglandular. Relato de 22 casos. Rev. Soc. Bras. Med. Trop., 6:27-33, 1972.

79. HULDT, G. - Acquired toxoplasmosis. In: SIIM, J.C., ed. Human Toxoplasmosis. Copenhagen, Munksgaard, 1960. p.80-86.
80. HUTCHISON, W.M. - Experimental transmission of Toxoplasma gondii. Nature, 206:961-962, 1965.
81. JACKSON Jr., H. & PARKER, F. - Hodgkin's disease. II. Pathology. New Engl. J. Med., 231:35-44, 1944.
82. JACOBS, L. - New knowledge of toxoplasma and toxoplasmosis. Adv. Parasit., 11:631-669, 1973.
83. JACOBS, L. - Toxoplasma gondii: parasitology and transmission. Bull. N.Y. Acad. Med., 50:128-145, 1974.
84. JACOBS, L. & LUNDE, M.N. - A haemagglutination test for toxoplasmosis. J. Parasit., 43:308-314, 1957.
85. JAMRA, L.F. - Contribuição para a epidemiologia da toxoplasmoze. Inquérito em 100 famílias de uma área da cidade de São Paulo. São Paulo, 1964. (Tese - Faculdade de Medicina da U.S.P.).
86. JAMRA, L.F.; DEANE, M.P. & GUIMARÃES, E.C. - On the isolation of Toxoplasma gondii from human food of animal origin. Partial results in the city of São Paulo (Brazil). Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo, 11:169-176, 1969.
87. JANKU, J. - Pathogenesis and pathologic anatomy of coloma of macula lutea in eye of normal dimensions, and in microphthalmic eye, with parasites in retina. Cas. Lék. Cesk., 62:1021-1027, 1923. Citado por FELDMAN, H.A. (56).
88. JECKELN, E. - Lymphknotentoxoplasmoze. Frankfurt. Z. Path., 70:513-522, 1960.
89. JESIOTR, M. - Parahilar lymphadenopathy due to toxoplasmosis. Harefuah, 81:184-185, 1971.
90. JIRA, J.; ZÍTOVÁ, D.; PRINCOVÁ, D.; HUBNER, J.; KRAMÁR, J.; JÍROVEC, O. & BOZDECH, V. - Lymphadenitis toxoplasmotica se zvláštím zretelem k dlcuh-

odobě sledovaným sérovým protilátkám.
Vnitřní. Lék., 16:770-786, 1970.

91. JONES, F.E.; EYLES, D.E.; COLEMAN, N. & GIBSON, C.L. - A comparison of methods for the isolation of toxoplasma from suspected hosts. Amer. J. Trop. Med. Hyg., 78:531-535, 1958.
92. JONES, T.C.; KEAN, B.H. & KIMBALL, A.C. - Toxoplasmic lymphadenitis. J. Amer. Med. Ass., 192:87-91, 1965.
93. JOSEPH, R.; DESMONIS, G.; JOB, J.C. & COUVREUR, J. - Adénite mésentérique, localisation initiale probable d'une toxoplasmose acquise. Arch. Franç. Péu., 14:403-408, 1957.
94. KABELITZ, H.J. - Toxoplasmosis lymphadenitis: klinik, cytologie des lymphknotenpunktats, behandlung. Klin. Wschr., 36:511-513, 1958.
95. KABELITZ, H.J. - Abdominelle symptome bei postnatal erworbener toxoplasmose. Dtsch. Med. Wschr., 84:1379-1384, 1959.
96. KABELITZ, H.J. - Klinik, hämatologie, serologie, therapie und differentialdiagnose der lymphdrüsen toxoplasmose. Dtsch. Arch. Klin. Med., 206:583-600, 1960.
97. KALDERON, A.E.; KIKKAWA, Y. & BERNSTEIN, J. - Chronic toxoplasmosis associated with severe hemolytic anemia. Arch. Intern. Med., 114:95-102, 1964.
98. KARIM, K.A. & LUDLAM, C.B. - The relationship and significance of antibody titres as determined by various serological methods in glandular and ocular toxoplasmosis. J. Clin. Path., 28:42-49, 1975.
99. KARLAN, M.S. & BAKER, D.C. - Cervical lymphadenopathy secondary to toxoplasmosis. Laryngoscope, 82:956-964, 1972.

100. KAYHOE, D.E.; JACOBS, L.; BEYE, H.K. & MCCULLOUGH, N.B. - Acquired toxoplasmosis. Observation on two parasitological proved cases treated with pyrimethamine and triple sulfonamides. *New Engl. J. Med.*, 257:1247-1254, 1957.
101. KEAN, B.H. - Clinical toxoplasmosis - 50 years. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 66:549-567, 1972.
102. KEAN, B.H.; KIMBALL, A.C. & CHRISTENSON, W.N. - An epidemic of acute toxoplasmosis. *J. Amer. Med. Ass.*, 208:1002-1004, 1969.
103. KEEL, H.J.; ROTH, W.; KEISER, G.; REUTTER, F. & MARTZ, G. - Über das Zusammentreffen von morbus Hodgkin und Toxoplasmose. *Schw. Med. Wschr.*, 93:1465-1469, 1963.
104. KELEN, A.E.; LEDNÍK, A. & LÁBZOFFSKY, NA - Indirect fluorescent antibody method in serodiagnosis of toxoplasmosis. *Can. J. Microbiol.*, 4:545-554, 1962.
105. KIRCHNER, E. & COTRIM, J.X. - Immunological response to toxoplasmosis in population groups of the State of São Paulo, Brazil, as evaluated by the distribution of serum titers in the dye-test. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 14:33-50, 1972.
106. LANDAU, A. - Glandulär form av toxoplasmos hos barn. *Nord. Med.*, 46:1575, 1951.
107. LANGERON, L., & ROUTIER, G. - Toxoplasmose ganglionnaire acquise avec localisation médiastinale. *J. Sc. Méd. Lille*, 3:128-131, 1963.
108. LELONG, M.; BERNARD, J.; DESMONTS, G. & COUVREUR, J. - La toxoplasmose acquise (étude de 227 observations). *Arch. Franç. Péd.*, 17:281-331, 1960.
109. LELONG, M.; DEMONST, G.; VINH, L.T.; NÉZELOF, C.; STAGÉ, P. & COUVREUR, J. - La forme ganglionnaire de la toxoplasmose acquise de l'enfant (deux observations personnelles). *Arch. Franç. Péd.*, 11:1092-1099, 1954.

110. LE LOURD, R.; LE LOURD, F.; LOUSTAUNAU, C. & GEORGES, A. -
Toxoplasmose ganglionnaire médiastinale pseudo
tumorale. Sem. Hôp. Paris, 46:2993-2997, 1970.
111. LENNERT, K. - Die frühveränderungen der lymphogranuloma-
tose. Frankfurt. Z. Path., 69:103-122, 1958.
112. LENNERT, K. - Diagnose und Ätiologie der Píringerschen
lymphadenitis. Verh. Dtsch. Path. Ges., 42:
203-210, 1959.
113. LUKES, R.J. & BUTLER, J.J. - The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. Cancer Res., 26:
1063-1081, 1966.
114. LUNDF, M.N. - Laboratory methods in the diagnosis of toxoplasmosis. Health Lab. Sci., 10:319-328,
1973.
115. MAGALDI, C.; ELKIS, H.; COSCINA, A.L. & PATTOLI, D. -
Epidemia de toxoplasmose no Centro Técnico da
Aeronáutica (São José dos Campos): observa-
ções clínicas, sorológicas e epidemiológicas
preliminares. Rev. Paul. Med., 70:256-258,
1967.
116. MAGALDI, C.; ELKIS, H.; PATTOLI, D.; QUEIROZ, J.C.; COS-
CINA, A.L. & FERREIRA, J.M. - Surto de toxo-
plasmose em um seminário de Bragança Paulista (Estado de São Paulo). Aspectos clínicos,
sorológicos e epidemiológicos. Rev. Saúde
Publ., 1:141-171, 1967.
117. MANISSADJIAN, A.; PENNA, H.A.O.; VAZ, F.A.C.; RAMOS, J.
L.A.; BORGES, M.A.C. & SCHVARTSMAN, S. - To-
xoplasmose adquirida em criança. Relato de
26 casos. Rev. Ass. Med. Bras., 13:395-405,
1967.
118. MEIRA, J.A.; NOBREGA, P. & AMATO NETO, V. - Toxoplasmose
adquirida (forma febril exantemática). Consi-
derações clínicas sobre um caso observado em
adulto e diagnosticado pelas provas sorológicas.
Efeito terapêutico do cloranfenicol. Rev.

Höep. Clin. Fac. Med. Univ. São Paulo, 7:265-290, 1952.

119. MENDONÇA, J.S.; ZANINI, LA; SADO, K.; GUIMARAES, J. & AMATO NETO, V. - Semelhança clinico-hematológica da toxoplasmose aguda com a febre tifóide. Apresentado no XI Congresso da Soc. Bras. Med. Trop., Rio de Janeiro, fevereiro, 1975.
120. MUTZ, I; ZANGGER, J. & FALK, W. - Zur differentialdiagnose maligner lymphome im kindesalter: gleichzeitiges vorkommen von morbus Hodgkin und toxoplasmose. Wien. Klin. Wschr., 81:917-920, 1969.
121. NICOLLE, C. & MANCEAUX, L. - Sur une infection à corps de Leishman (ou organismes voisins) du gondi. Compt. Rend. Acad. Sc., 147:763-766, 1908.
122. NICOLLE, C. & MANCEAUX, L. - Sur un protozoire nouveau du gondi. Compt. Rend. Acad. Sc., 148:369-372, 1909.
- NÓBREGA, P. - A toxoplasmose nos animais. In: AMATO NETO, V. & CAMPOS, R., ed. Toxoplasmose. Rio de Janeiro, Atheneu. p. 43-53.
124. NUSSENZWEIG, R.S. - Toxoplasmose. Inquérito sorológico feito pela prova do corante em doadores de sangue. Hospital, 51:131-138, 1957.
125. PACE, D. & BABANDO, G.M. - Sulla toxoplasmosi linfoghiandolare e sulla suadifferenziazioni dal morbo di Hodgkin. Achr. Sci. Med., 109:536-545, 1960.
126. PASTERNAK, J.; AMATO NETO, V. & LEVI, G.C. - Estudo prospectivo sobre a concomitância de toxoplasmose adquirida e doenças malignas linfo-reticulo-endoteliais. Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo, 13:297-301, 1971.

127. PESTRE-ALEXANDRE, M.; NICOLAS, J.A. & JOUY, P. - Toxoplasmosis ganglionnaire: a propos de 25 observations. Bull. Soc. Path. Exot., 61:379-388, 1968.
128. PEICHL, L. et al. - Morphology, clinical features and epidemiology of the glandular form of toxoplasmosis (preliminary report). J. Hyg. Epid. Microb. Immun., 12:238-239, 1968.
129. PEYCHL, L. et al. - The histopathology of lymph node toxoplasmosis. Cas. Lék. Česk., 113:392-395, 1974.
130. PIGUET, H.; CHRISTOL, D.; BILSKI-PASQUIER, G. & BOUSSER, J. - La toxoplasmosis ganglionnaire acquise de l'adulte. Sem. Hôp. Paris, 42:1251-1261, 1966.
131. PINKERTON, H. & BENDERSON, R.G. - Adult toxoplasmosis. A previously unrecognized disease entity simulating the typhus-spotted fever group. J. Amer. Med. Ass., 116:807-814, 1941.
132. PINKERTON, H. & WEIMMAN, D. - Toxoplasma infection in man. Arch. Path., 30:374-392, 1940.
133. PIRINGER-KUCHINKA, A. - Eigenartige mikroskopische Befunde an excidierten Lymphknoten. Verh. Dtsch. Path. Ges., 36:352-362, 1952.
134. PIRINGER-KUCHINKA, A.; MARTIN, I. & THALHAMMER, O. - Über die vorzüglich cervico-nuchale Lymphadenitis mit kleinherdiger epitheloidzellwucherung. Virchows Arch. Path. Anat., 331:522-535, 1958.
135. PLEGUEZUELO, M.M. & DÍAZ, J. - Algunas linfopatías menos conocidas. II. Linfadenopatía de Piringer-Kuchinka. Rev. Clín. Esp., 98:97-101, 1965.

136. POLETTI, T.; CAPPÀ, A.P.M.; D'ARRIGO, A. & PIORUCCI, G. C. - La toxoplasmosi acquisita quale causa spesso misconosciuta di adenopatia in giovani adulti. *Min. Med.*, 61:2696-2701, 1970.
137. PUTSCHAR, W.G.J. - Can toxoplasmic lymphadenitis be diagnosed histologically? *New Engl. J. Med.*, 289: 913-914, 1973.
138. RAMOS Jr., J.; PARISI, E.; CAMPANA, C.L.; BUBMAN, I.; BIANCHI, A.; BELLIS, N. & MÉNDEZ, J. - A consideração da toxoplasmose ganglionar no diagnóstico diferencial dos linfomas. *Rev. Paul. Med.*, 72:219, 1968.
149. RECONESI, C.; ETCHEVERRY, R.; GUZMAN, C.; MURANDA, M. & THIERMAN, E. - Toxoplasmosis ganglionar. Estudio clínico y serológico de 50 casos, 13 de ellos con comprobación parasitológica. *Rev. Med. Chile*, 95:268-275, 1967.
140. REMINGTON, J.S. - Toxoplasmosis: recente developments. *Ann. Rev. Med.*, 21:201-218, 1970.
141. REMINGTON, J.S. - Toxoplasmosis in the adult. *Bull. N.Y. Acad. Med.*, 50:211-227, 1974.
142. REMINGTON, J.S.; BARNETT, C.G.; MEIKEL, M. & LUNDE, M.N. - Toxoplasmosis and infectious mononucleosis. *Arch. Intern. Med.*, 110:744-753, 1962.
143. REMINGTON, J.S.; LAYNE, D. & GENTRY, L.O. - Acquired toxoplasmosis: infection versus disease. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 174:1006-1017, 1970.
144. REMINGTON, J.S. & MERLER, E. - Absence of cross reactivity between heterophile and dye test antibodies. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 115:115-118, 1964.
145. REMINGTON, J.S.; MILLER, M.J. & BROWNLEE, I. - IgM antibodies in acute toxoplasmosis. II. Prevalence

146. REVOL, L. et al. - Acquired lymph node toxoplasmosis and infectious mononucleosis. *J. Med. Lyon*, 45: 901-911, 1964.
147. ROBB-SMITH, A.H.T. - The lymph node biopsy. In: *Recent Adv. Clin. Path.* London, Churchill, 1947. p. 350-370.
148. ROTH, F. - Über die lymphadenitis der erwachsenen. *Verh. Dtsch. Path. Ges.*, 43:258-260, 1959.
149. ROTH, F. & PIEKARSKI, G. - Über die lymphknotentoxoplasmosis der erwachsenen. *Virchows Arch. Path. Anat.*, 332:181-203, 1959.
150. RUSKIN, J. & REMINGTON, J.S. - Toxoplasmosis in the compromised host. *Ann. Intern. Med.*, 84:193-199, 1976.
151. SABIN, A.B. - Biological and immunological identity of toxoplasma of animal and human origin. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 41:75-80, 1939.
152. SABIN, A.B. - Toxoplasmic encephalitis in children. *J. Amer. Med. Ass.*, 116:801-807, 1941.
153. SABIN, A.B. & FELDMAN, H.A. - Dyes as microchemical indicators of a new immunity phenomenon affecting a protozoon parasite (toxoplasma). *Science*, 108:660-663, 1948.
154. SAXÉN, E. & SAXÉN, L. - The histological diagnosis of glandular toxoplasmosis. *Lab. Invest.*, 8:386-394, 1959.
155. SAXÉN, E.; SAXÉN, L. & GRÖNROOS, P. - Glandular toxoplasmosis. A report on 23 histologically diagnosed cases. *Acta Path. Microbiol. Scand.*, 44: 319-328, 1958.
156. SAXÉN, L.; SAXÉN, E. & TENHUNEN, A. - The significance of histological diagnosis in glandular toxoplasmosis. *Acta Path. Microbiol. Scand.*, 56: 284-294, 1962.

157. SEYERL, F. & BRUNNER, S. - Die lymphadenitis toxoplasmica aus statischer sicht. Munch. Med. Wschr., 114:1641-1642, 1972.
158. SHEAGREN, J.N.; LUNDE, M.N. & SIMON, H.B. - Chronic lymphadenopathic toxoplasmosis. A case with marked hyperglobulinemia and impaired delayed hypersensitivity responses during active infection. Amer. J. Med., 60:300-305, 1976.
159. SIIM, J.C. - Epidemiological aspects of toxoplasmosis. Proc. VI International Congress Pediatrics. Zurich, July, 1950.
160. SIIM, J.C. - Acquired toxoplasmosis. Report of seven cases with strongly positive reactions. J. Amer. Med. Ass., 147:1641-1645, 1951.
161. SIIM, J.C. - Studies on acquired toxoplasmosis. II. Report of a case with pathological changes in a lymph node removed at biopsy. Acta Path. Microbiol. Scand., 30:104-108, 1952.
162. SIIM, J.C. - Studies on acquired toxoplasmosis. III. Isolation of toxoplasma from an enlarged lymph node removed at biopsy. Ugesk. Laeger., 114:1375-1376, 1952.
163. SIIM, J.C. - Studies on acquired toxoplasmosis. V. Infectious mononucleosis followed later by toxoplasmosis in a 21-year-old woman. Acta Derm. Vener., 29(suppl.):323-331, 1952.
164. SIIM, J.C. - The histological picture in lymph nodes in acquired toxoplasmosis. Schwz. Zschr. Allg. Path., 16:506-508, 1953.
165. SIIM, J.C. - Aetiological investigations in acquired toxoplasmosis with lymphadenopathy in children and adults. Proc. R. Soc. Med., 48: 1955.
166. SIIM, J.C. - L'etat actuel de la toxoplasmose acquise humaine. Isolation du parasite du ganglion ou

- du tissu musculaire. *Pediatrie*, 11:902-907, 1956.
- 167.SIIM, J.C. - Toxoplasmosis acquisita lymphonodosa: clinical and pathological aspects. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 64:185-206, 1956.
- 168.SIIM, J.C., ed. - Human toxoplasmosis. Copenhagen, Munksgaard, 1960.
- 169.SIIM, J.C. - Clinical and diagnostic aspects of human acquired toxoplasmosis. In: SIIM, J.E., ed. Human Toxoplasmosis. Copenhagen, Munksgaard, 1960. p. 53-79.
- 170.SIIM, J.C. - Die erworbene Toxoplasmose. *Internist*, 12: 312-318, 1971.
- 171.SIIM, J.C., HITCHISON, W.R. & WORK, K. - Transmission of Toxoplasma gondii. *Acta Path. Microbiol. Scand.*, 77:756-757, 1969.
- 172.SIIM, J.C. & NISSEN, N.I. - Toxoplasmosis acquisita lymph nodosa in a 62-year-old woman. Isolation of Toxoplasma gondii from lymph node and muscle biopsies. *Acta Path. Microbiol. Scand.*, 43: 298-304, 1958.
- 173.SKIPPER, E.; BEVERLEY, J.K.A. & BEATTIE, C.P. - Acquired toxoplasmosis. With a report of two cases simulating glandular fever and one possible case resembling typhus. *Lancet*, 1:287-290, 1954.
- 174.SMITH, J.M.; MCCULLOGH, W.F. & DAVIS, J.R. - A case of toxoplasmic lymphadenitis in an adult with a description of the biopsied lymph nodes. *Amer. J. Med.*, 260:184-191, 1970.
- 175.SOGORB, F.; JAMRA, L.F.; GUIMARÃES, E.C. & DEANE, M.P. - Toxoplasmose espontânea em animais domesticos e silvestres, em São Paulo. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 14:314-320, 1972.
- 176.SPLENDRE, A. - Un nuovo protozoa parasita del conigli.

- Rev. Soc. Sc. São Paulo, 3:109-112, 1908.
177. STAGNO, S. & THIERMAN, E. - Acquisition of toxoplasma infection by children in a developing country. Bull. W.H.O., 49:627-631, 1973.
178. STANSFELD, A.G. - The histological diagnosis of toxoplasmic lymphadenitis. J. Clin. Path., 14:565-573, 1961.
179. STANTON, M.F. & PINKERTON, H. - Benign acquired toxoplasmosis with subsequent pregnancy. Amer. J. Clin. Path., 23:1199-1207, 1953.
180. SYMMERS, W.S.T. - Survey of the eventual diagnosis in 600 cases referred for a second histological opinion after an initial biopsy diagnosis of Hodgkin's disease. J. Clin. Path., 21:650-653, 1968.
181. TENHUNEN, A. - Glandular toxoplasmosis. Occurrence of the disease in Finland. Acta Path. Microbiol. Scand., 172(suppl.):1-72, 1964.
182. THEISSING, G. & KITTEL, G. - Histologische lymphknotenuntersuchungen bei positiven serologischen toxoplasmosereaktionen. Achr. Ohr. Nas. Kehlk., 182:326-330, 1963.
183. THEOLOGIDES, A. & KENNEDY, B.J. - Clinical manifestations of toxoplasmosis in the adult. Achr. Intern. Med., 117:536-540, 1966.
184. THIERMAN, E. - Virulencia del Toxoplasma gondii en 27 cepas de origen humano. Rev. Méd. Chile, 103:170-174, 1975.
185. THIERMAN, E. & NÁQUIRA, F. - Contribución al diagnóstico parasitológico de la toxoplasmosis. Demostración del Toxoplasma gondii en 5 casos. Bol. Chil. Parasit., 11:13-16, 1956.
186. TOLENTINO, P. - Toxoplasmosi linfoghiandolare. Gaz. Sanit., 39:414-418, 1968.

187. TOMASINO, R.M. - Considerazioni su 23 osservazioni di toxoplasmosi linfoghiandolare acquisita. Arch. De Vecchi Anat., Pat., 52:941-968, 1968.
188. TORRES, C.M. - Sur une nouvelle maladie de l'homme, caractérisée par la présence d'un parasite intracellulaire, très proche du Toxoplasma et de l'Encephalitozoon, dans le tissu musculaire cardiaque, les muscles du squelette, le tissu cellulaire sous-cutané et le tissu nerveux. C. R. Soc. Biol., 97:1778-1781, 1927.
189. TOXOPLASMOSIS. Informe de una reunión de investigadores de la OMS. Org. Mund. Sal., série de informes técnicos n.º 431. 1969. p. 1-33.
190. UMDESNTOCK, R. & RAYMOND, J. - Toxoplasmosis acquise de l'enfant et syndrome d'adénite aiguë mésentérique. Arch. Franç. Péd., 16:931-934, 1959.
191. UTSUMI, K. & KOIZUMI, H. - Lymphatic toxoplasmosis: a report of 13 cases. Jap. J. Clin. Path., 13: 43-51, 1965.
192. VERONESI, R. & CAMARGO, M.E. - Toxoplasmosis adquirida. Considerações clínicas, terapêuticas e laboratoriais a propósito de 6 casos. Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo, 6:75-81, 1964.
193. VIETZKE, W.M.; GLEDERMAN, A.H.; GRINLEY, P.M. & VALSAMIS, M.P. - Toxoplasmosis complicating malignancy. Cancer, 21:816-827, 1968.
194. VISCHER, T.L.; BERHEIN, C. & ENGELBRECHT, E. - Two cases of hepatitis due to Toxoplasma gondii. Lancet, 2:919-921, 1967.
195. VOGEL, C.L. & LUNDE, M.N. - Toxoplasma serology in patients with malignant diseases of the reticuloendothelial system. Cancer, 23:614-618, 1969.

196. WAHLGREN, F. - Toxoplasmosens patologiska antomi. Nord. Med, 45:349-352, 1951.
197. WALTON, B.C.; BENCHOFF, B.M. & BROOKS, W.H. - Comparison of the indirect fluorescent antibody test and methylene blue dye test for detection of antibodies to Toxoplasma gondii. Amer. J. Trop. Med. Hyg., 15:149-152, 1956.
198. WARREN, J. & RUSS, S.B. - Cultivation of Toxoplasma in embryonated egg: antigen derived from chorioallantoic membrane. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 67:85-89, 1948.
199. WERNER, H.; EGGER, J. & MEISEL, C. - Über den nachweis von Toxoplasma gondii durch den Tierversuch. III. Mitteilung: Experimentelle Untersuchungen über die abhängigkeit der anzüchtungsversuche von anzahl und virulenz der injizierten toxoplasmen. Z. Tropenmed. Parasit., 19:132-138, 1968.
200. WISING, P. - Akut adult toxoplasmosse med lymphadenopathi och chorioretinit. Nord. Med, 47:563-565, 1952.
201. WOLF, A. & COWEN, D. - Granulomatous encephalomyelitis due to an Encephalitozoon. (Encephalitozoic encephalomyelitis). A new disease of man. Bull. Neurol. Inst. N.Y., 6:306-371, 1937.
202. WOLF, A.; COWEN, D. & PAIGE, B. - Human toxoplasmosis: occurrence in infants as an encephalomyelitis. Verification by transmission to animals. Science, 89:226-227, 1939.
203. ZEIPPEL, G. & LINDER, L.A. - Toxoplasmosis: a serological investigation with dye test. Acta Path. Microbiol. Scand., 29:229-238, 1951,