

La Clinica

DIRETTORI:

PROF. ANTONIO GASBARRINI

DIRETTORE
DELLA R. CLINICA MEDICA
PADOVA

ON. PROF. RAFFAELE PAOLUCCI

DIRETTORE
DELLA R. CLINICA CHIRURGICA
ROMA

**REDATTORE CAPO
MARIO TRINCAS**

REDATTORI PER LA MEDICINA

G. BASSI E G. SOTGIÙ

REDATTORI PER LA CHIRURGIA

A. QUIRI E E. RUGGIERI

**SEGRETARIO DI REDAZIONE
E. BERNABEO**

ANNO QUARTO

1938

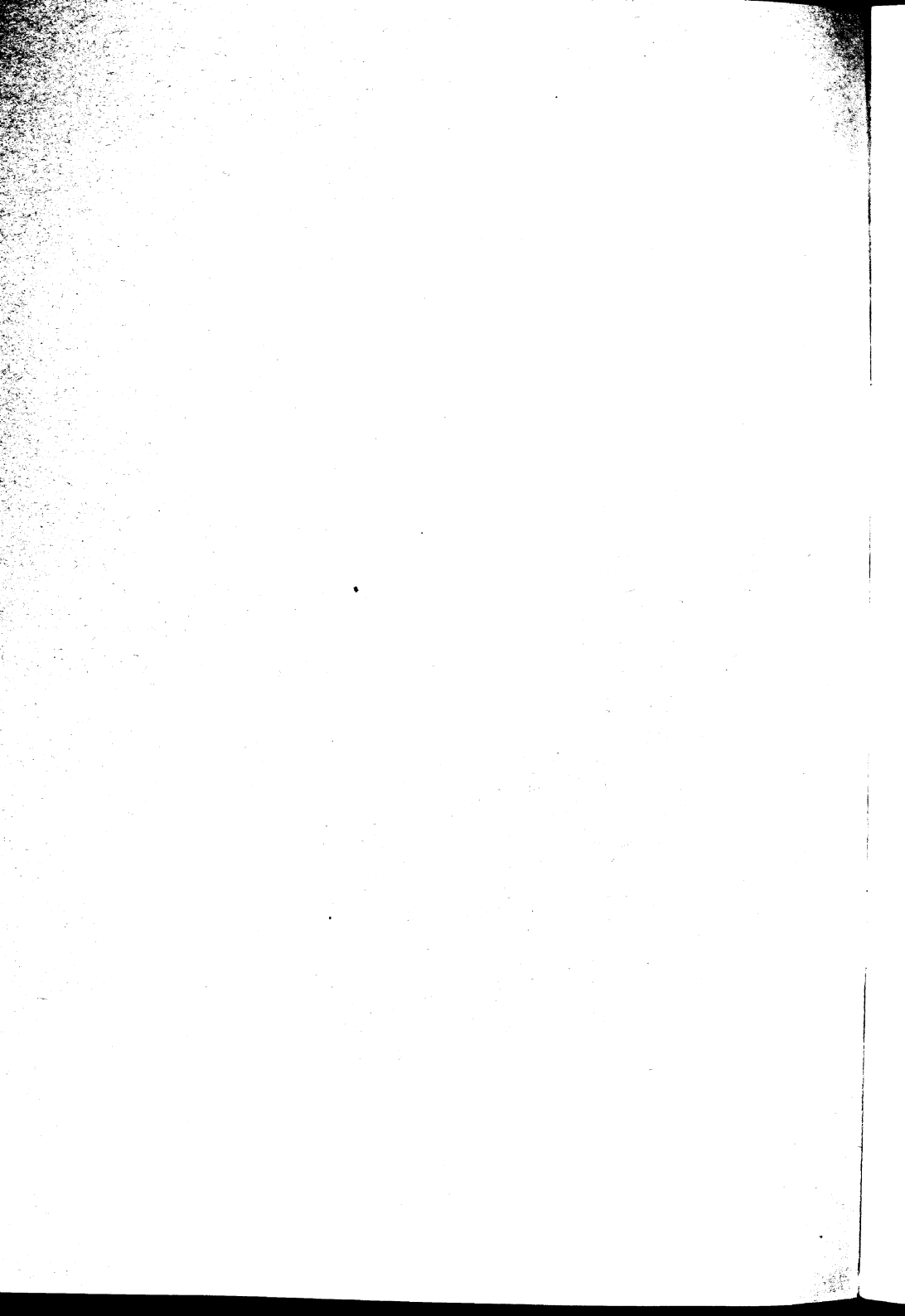


Mie B
67
36

**Mielosi parziale aplastica megacario-
citica con reazione eritroleucemoide.**

Int. B
67
36 **DOTT. DANTE MOSCO**

L. CAPPELLI — EDITORE — BOLOGNA







Mielosi parziale aplastica megacariocitica con reazione eritroleucemoide.

DOTT. DANTE MOSCO

La pubblicazione del presente caso clinico trova la sua ragione nella rarità del fatto dell'associazione di una sindrome da insufficienza parziale del midollo osseo (trombopenia) con un quadro di reazione iperplastica a carico del tessuto leucoblastico ed eritroblastico, quale espressione biologica apparentemente paradossale di una variabile e dissociata suscettività delle singole sezioni componenti il sistema mieloides inteso sia dal lato fisiologico che patologico come un sistema unitario.

CASO. - P. Aide, di anni 13, da Mirandola. Entra in reparto il 22-4-1936.

Genitilizio immune da tare morbose ereditarie, degne di particolare rilievo. Genitori viventi e sani. Un fratello della paziente è morto a 20 anni di meningite di natura non ben precisabile. Altri quattro vivono e godono buona salute. La paziente è nata a termine da parto fisiologico ed è stata allattata al seno materno. Ha avuto sviluppo fisico un po' gracile, psichico regolare. A 7 anni ha sofferto di morbilli, a 10 anni è andata incontro ad una affezione iniziata subdolamente con progressivo notevole decadimento delle forze e del peso corporeo e con ingrossamento graduale delle linfoghiandole laterocervicali. Tali ghiandole raggiunsero una grossezza aggirantesi tra il volume di un pisello e quello di una nocciola; erano indolenti, dure, non aderenti alla cute. Non si sa con precisione se vi sia stato anche movimento febbrile. Per tale affezione fu sottoposta a cure elioterapiche e iodiche che ha protratto saltuariamente sino a questi ultimi tempi con risultati abbastanza favorevoli poichè il processo è regredito note-

volmente. Permangono tuttavia ancora alcune linfoghiandole di volume non del tutto normale.

L'inizio dell'attuale malattia risale alla fine del giugno 1935. In tale epoca la paziente senza causa apprezzabile, cominciò a notare piccole emorragie gengivali insorgenti prevalentemente nelle ore notturne. Alcuni giorni dopo fu colpita anche da epistassi copiosa che richiese un tamponamento. Detta sintomatologia si protrasse per una quindicina di giorni e fu anche accompagnata dalla comparsa di piccole emorragie sottocutanee localizzate prevalentemente alla regione anteriore del collo, all'addome e agli arti inferiori. Non furono osservati rialzi termici od alcun altro fenomeno particolare. Al dileguarsi di tali fatti la paziente rimase molto indebolita tanto da essere costretta al letto.

Ai primi di agosto comparve nuovamente un piccolo gemizio gengivale, accompagnato da fugaci paresi della metà destra del corpo. Detti fenomeni avevano la durata di pochi minuti ed erano caratterizzati da formicolii, rilassamento muscolare, perdita di forze, inattitudine al minimo movimento. Questa sintomatologia si ripeté saltuariamente due o tre volte al giorno per circa una settimana, quindi scomparve, nè in seguito si ebbe più ad osservare.

Alla fine di agosto ricomparvero numerose petecchie al petto, all'addome, agli arti, ed inoltre epistassi e gemizio gengivale. Questi ultimi però si protrassero solo per poche ore. Anche in tale occasione non si ebbe a registrare alcun rialzo termico.

In tale epoca la paziente fu accolta in una locale casa di cura dove vi rimase degente circa un mese e fu in tale periodo (30-8-935), che furono praticate (nel nostro Istituto) le prime ricerche ematologiche e prove emorragiche che dimostrarono: G. R. 3.360.000; Hb. 55; V. G.

0,82; G. B. 10.000; Formula leucocitaria: Mielociti neutr. 2; Metamielociti neutr. 1; Granulociti neutr. 57; Granulociti eosinofili 13,5; Granulociti basofili 0,5; Linfociti 12; Monociti 8; Plasmzellen 4; Turk 2. A carico della serie rossa: modica anisocitosi e poichilocitosi. Eritroblasti basofili: i ogni cento elementi della serie bianca. Piastrine 35.000 per mmc.

Prova del iaccio intensamente posit. (+ + +); Tempo di stillicidio 18'; Tempo di coagulazione 13'; Retrazione del coagulo: assente dopo 24 h. Non si è in grado di precisare quale trattamento venne praticato in tale epoca; da allora sino al marzo ultimo scorso — sei mesi circa — la paziente non ebbe a lamentare alcun altro fenomeno emorragico, mentre lo stato generale che già era venuto via via decadendo, peggiorò notevolmente e si instaurò un'anemia pronunciata; la paziente passò questo lungo periodo tenendo spesso il letto.

Ai primi di aprile la paziente fu colta per la prima volta anche da febbre sin dall'inizio a carattere subcontinuo (tra i 37°,5 ed i 38°,5) ché solo eccezionalmente si ebbero ad osservare elevazioni termiche sino a 39°; si associarono, quindi giorni più tardi, anche emorragie gengivali, epistassi copiosa sì da richiedere un sollecito tamponamento, e numerose petecchie in corrispondenza del torace e della faccia interna delle coscie. In tali condizioni particolarmente gravi, la paziente fece il suo ingresso in reparto (22 aprile 1936).

All'esame dell'ammalata si rileva: soggetto di struttura scheletrica regolare, di costituzione gracile, in stato di nutrizione generale molto scadente. Il pannicolo adiposo è molto scarso, le masse muscolari flaccide ed ipotoniche. Il colorito della cute e delle mucose visibili è intensamente pallido, mentre le labbra si presentano ricoperte in gran parte da croste ematiche. Le gengive sono in parte sanguinanti, in parte ricoperte da coaguli di sangue di data più o meno recente; qua e là si osservano anche sui margini gengivali piccole chiazze necrotiche, l'alito è fetidissimo. La lingua è asciutta al dorso e di colorito nerastro. La paziente non è in grado, per il dolore che il movimento provoca, di aprire la bocca in modo da permettere l'esame del cavo faringeo. Le cavità nasali si presentano tamponate. In corrispondenza della regione antero-superiore del torace ed alla faccia interna delle coscie, si osservano numerose macchie di natura emorragica, di varia grandezza da una capocchia di spillo ad una lente, rotondegianti, a contorni sfumati, di colorito vario dal

rosso purpureo all'azzurro livido, al giallo verdastro, non rilevate, indolenti e che non scompaiono alla pressione. Tali macchie mancano affatto in ogni altra regione. Il sistema pilifero non presenta ancora indizio di sviluppo. Non si riscontrano tracce di edema nelle parti di preferenza colpite.

All'esplorazione dell'apparato linfatico superficiale, in corrispondenza degli inguini e delle regioni laterali del collo si apprezzano alcune ghiandole di grandezza variabile da un pisello ad una nocciola, dure, mobili, indolenti. Nulla di particolare alle ascelle.

L'esame dell'apparato respiratorio, non presenta nulla di particolare rilievo: i due emitoraci si espandono simmetricamente, il suono di percussione ha ovunque carattere chiaro polmonare, i margini sono in sede normale e mobili come di norma, il fremito vocale tattile è bene apprezzabile, il respiro è vescicolare e prevalentemente di tipo toracico superiore.

All'esame dell'apparato cardio-vascolare, nulla di particolare, non bozza precordiale, impulso ben circoscritto a livello della regione della punta. Non rientramenti anomali, non pulsazione epigastrica, nè al giugulo. Con la palpazione si può fissare l'itto della punta nel 4° spazio intercostale sinistro sull'emilclaveare sinistra. Non si apprezzano fremiti nè sfregamenti. Alla percussione tanto l'aia di ottusità relativa quanto quella assoluta del cuore, risultano nei limiti di norma. L'angolo epatocardico è di forma normale. All'ascoltazione, tanto alla base che alla punta si apprezzano toni netti di intensità normale. Libere si presentano la grande e la piccola pausa. Il polso è ritmico, uguale, molle, della frequenza media di 100 battiti al minuto. La pressione arteriosa omerale (Riva-Rocci) è Mx 120, Mn 75.

A carico dell'addome non si rileva nulla di speciale; la palpazione è ben tollerata ovunque e non si svelano in nessuna regione punti dolorosi. Timpanismo di media ampiezza su tutto l'ambito. La milza anche nelle profonde ispirazioni non è apprezzabile ed anche plessicamente non si presenta modificata nel suo volume. Il fegato è ingrandito: il suo limite superiore al VI spazio intercostale destro lungo l'emilclaveare, l'inferiore è palpabile nettamente ad un dito dall'arcata costale, il suo margine è alquanto più consistente che di norma, liscio, indolente, arrotondato.

A carico del sistema nervoso nulla di particolare: riflessi superficiali e profondi presenti e simmetrici, motilità e sensibilità superficiale

e profonda integre, sensi specifici normali, intelligenza sveglia.

Nulla a carico dei genitali esterni. La paziente non è mestrata.

Decorso. - Nei primi giorni che seguirono l'ingresso della paziente in Reparto le condizioni, già piuttosto gravi, non presentarono notevoli modificazioni. Un esame di sangue praticato all'ingresso della paziente in Reparto dimostrò: G. R. 1.600.000; Hb 32; V. G. 1; G. B. 18.000. Formula leucocitaria: Mielociti neutrofili 8; Mielociti basofili 4; Granulociti neut. 71; Granulociti basofili 1; Linfociti 13; Monociti 3. A carico della serie rossa spiccata anisocitosi e poichilocitosi. Eritroblasti ortocromatici 2; Megaloblasti 1 ogni cento elementi della serie bianca. Piastrine praticamente assenti.

Prove emogeniche (24-4-36): Prova del laccio: intensamente positiva (+++). Tempo di stillicidio 15'. Tempo di coagulazione 9'. Retrazione del coagulo: parziale dopo 36 h. Prova del pizzicamento: debil. positiva.

L'esame del fondo oculare non dimostrò fatti di particolare interesse.

Le prove sierologiche (Vidal, Wassermann) dettero esito negativo. Due emocolture praticate entrambe in brodo e su piastra rimasero sterili. Le urine si presentarono limpide di colore giallo-paglierino, prive di albumina, zucchero, ecc. e non fecero rilevare alcunché di notevole all'infuori di qualche raro globulo rosso.

Le feci erano poltacee di colorito nerastro per abbondante contenuto in sangue e venivano emesse con uno o due scariche giornaliere.

Il persistere dei fenomeni emorragici suggerì l'opportunità di ricorrere a delle trasfusioni e vennero somministrati in due riprese alla distanza di due giorni l'una dall'altra (il 23 ed il 25 aprile) 500 cc. di sangue; contemporaneamente fu iniziato un trattamento con vitamine C per via endovenosa e con emostatici per via ipodermica. Ciò nonostante i fenomeni emorragici non accennarono a diminuire; rimosso il tampona nasale per ragioni di necessità si osservò stillicidio di sangue anche dalle cavità nasali, ma assai scarso si da non consigliare il rinnovo del tampona.

Il 26 aprile si procedette ad una sternopuntura (su 1000 elementi contati): Istiociti 0,33 %; Emocitoblasti 1 %; Mieloblasti 3,35 %; Promielociti neut. 1 %; Mielociti neut. 18,40 %; Mielociti eos. 1 %; Mielociti basof. 0,33 %; Metamielociti neut. 25,20 %; Metamielociti eos. 1 %; Metamielociti basof. 0 %; Granulociti

neutr. 18 %; Granulociti eos. 0 %; Granulociti basof. 0,33 %; Linfociti 0 %; Monociti 0 %; Turk 1 %; Plasmzellen 0,50 %; Megacariociti 0,20 %; Proeritroblasti 5 %; Eritroblasti basof. 6,33 %; Eritroblasti policrom. 3,33 %; Eritroblasti ortocrom. 13,70 %.

Particolare attenzione fu inoltre dedicata alla morfologia ed al numero dei megacariociti; in quanto alla prima non ci fu dato in realtà di osservare alcuna particolare deviazione dalla norma; in quanto al secondo noi non potemmo contare più di due elementi ogni mille figurati.

Il 27 aprile la paziente cominciò a lamentare anche una particolare dolenzia spontanea in sede addominale. L'esame della regione fece rilevare una spiccata dolorabilità alla palpazione superficiale al livello del punto di Mac Burney ed alla parte inferiore del quadrante superiore destro e mise in evidenza una zona di particolare resistenza, di forma alquanto globosa della grossezza di circa un uovo di tacchino. Non si osservava in tale giorno alcuna modificazione di colore della cute. Tale fatto fu ritenuto di natura emorragica a sede intraparietale. Nel pomeriggio fu praticata un'altra trasfusione di sangue di 400 cc. Il giorno successivo il quadro andò modificandosi, la temperatura si portò a valori più alti assumendo carattere fortemente remittente con oscillazione tra 37° e 40°. L'emorragia nasale e gengivale si arrestò completamente, comparvero invece perdite di sangue dai genitali (sebbene la paziente non fosse ancora normalmente mestrata). Fu osservata anche qualche chiazza ecchimotica al punto di penetrazione dell'ago in seguito ad iniezioni. La dolorabilità nell'ambito addominale permaneva sebbene attenuata ed in corrispondenza della zona dolente la cute cominciò ad acquistare un colorito bluastro come per suffusione sanguigna.

Verso sera l'emorragia dai genitali cessò. Nella notte i famigliari contro ogni nostra indicazione, decisero di trasportare la bambina a casa a mezzo di autolettiga. Pare che durante il viaggio la bambina abbia emesso una discreta quantità di sangue dalla bocca; non si sa con precisione se questo provenisse dallo stomaco o dall'albero respiratorio.

Due giorni più tardi (30-4-1936) un altro esame di sangue praticato in seguito ad una nostra visita a domicilio dimostrò: G. R. 1.160.000; Hb. 19; V. G. 0,86; G. B. 27.000. Formula leucocitaria: Mielociti neut. 11,5; Metamielociti neut. 4,5; Granulociti neut. 71,5; Granulociti basof. 0,5; Linfociti 12; Turk 1; Plasmzellen 1; Proeritroblasti basof. 1,5; Eritroblasti basof.

5,5; Eritroblasti policrom. 1,5; Eritroblasti ortocrom. 8,5. Ogni cento elementi della serie bianca. A carico della serie rossa marcata anisocitosi modica poichilocitosi. Piastrine praticamente assenti.

Ci fu dato inoltre constatare che le condizioni della bambina permanevano sempre gravissime: febbre elevata (39°-40°), polso sui 120, pallore intensissimo, coscienza non del tutto integra anzi in certi momenti decisamente obnubilata. La bambina lamentava cefalea e sete intensa. L'esame della paziente permise inoltre di rilevare un altro fatto nuovo sopraggiunto e cioè una emiparesi: gli arti della metà sinistra del corpo erano in istato di paresi con aumento del tono muscolare, la motilità attiva era pressoché scomparsa. Riflessi omolaterali esaltati. Anche il facciale si presentava marcatamente compromesso in corrispondenza della sua metà inferiore. A carico della sua metà superiore, non fu possibile per le condizioni psichiche della paziente, stabilire se ed in qual grado fosse interessato. I bulbi oculari si presentavano rivolti in maniera pressoché costante verso il lato destro. In tale occasione noi ritenemmo opportuno praticare un'altra trasfusione (cc. 600).

Il 4-5-1936 fu praticata un'altra trasfusione a domicilio (cc. 600) previo esame emocromocitometrico il cui reperto fu il seguente: G. R. 1.360.000; Hb 28; V. C. 1,1; G. B. 17.000. Formula leucocitaria: Mielociti 6,5; Metamielociti neutr. 4; Metamielociti eos. 0,5; Granulociti neutr. 68; Granulociti eos. 2; Granulociti basof. 0,5; Linfociti 12,5; Monociti 6. A carico della serie rossa permane marcata anisocitosi e poichilocitosi: proeritroblasti basof. 1; Eritroblasti basof. 3; Eritroblasti ortocrom. 5,5 ogni cento elementi della serie bianca. Piastrine praticamente assenti. Inoltre furono praticate alcune punture esplorative delle ghiandole inguinali, le quali misero in evidenza una discreta reazione iperplastica anche di codesti tessuti. Negli strisci erano presenti in numero rilevante piccoli elementi di tipo prolinfocitico, e linfoblasti in attività cariocinetica.

All'esame della malata si poté rilevare un lieve miglioramento delle condizioni generali. I fenomeni emorragici si erano da qualche giorno arrestati; permaneva soltanto un piccolo gemizio intermittente dalle gengive.

Il deficit del facciale era meno accentuato, persisteva lo stato paretico-spastico. I riflessi erano presenti da entrambi i lati, lievemente più accentuati a sinistra; inoltre dallo stesso lato manifesto clono del piede, non della rotula. La

temperatura in questo periodo rimase fortemente remittente raggiungendo valori ancora elevati; nei giorni successivi invece andò presentando una certa tendenza a decrescere sicché il 7 giugno non superò i 37°,5. Di pari passo si assistette anche ad un sensibile complessivo miglioramento.

L'8-5-1936 la paziente rientrò in Reparto: evidente miglioramento delle condizioni generali e dello stato di sanguificazione. La cute e le mucose visibili sono meno pallide che in precedenza. Un esame emocromocitometrico dà: G. R. 2.320.000; Hb 35; V. G. 0,76; G. B. 9.250. Formula leucocitaria: Mielociti neutr. 1,5; Metamielociti neutr. 1,5; Granulociti neutr. 61,5; Granulociti eos. 1,5; Granulociti bas. 1; Linfociti 30; Monociti 3; Turk 1. A carico della serie rossa modica anisocitosi e poichilocitosi. Eritroblasti basof. 2; Eritroblasti ortocrom. 2 ogni cento elementi della serie bianca. Piastrine praticamente assenti.

Non si osservano fenomeni emorragici cutanei recenti, non gemizio ematico dai genitali o dalle gengive; solo alcune chiazze ecchimotiche al punto di penetrazione dell'ago da iniezioni.

Poco dopo il suo ingresso in Reparto è ricomparso un modico gemizio gengivale.

Sensorio leggermente più obnubilato. Interrogata l'ammalata risponde a tono ma con qualche ritardo. Appetito assai vivace. A carico dei vari organi ed apparati l'esame non mette in evidenza fatti nuovi. Il fegato è sempre palpabile ad un dito dall'arcata costale, è liscio ed indolente. La milza non è palpabile. Tutto l'addome è ben trattabile ed è ormai del tutto scomparsa ogni dolorabilità che l'ammalata aveva accusata nella precedente degenza in corrispondenza del quadrante inferiore destro. Alvo e diuresi regolare.

Per quanto si riferisce alle condizioni del sistema nervoso si osserva una sensibile diminuzione dell'emiplegia sinistra. La bambina è in grado di alzare e flettere l'arto inferiore e molto lentamente anche il superiore. Non è invece in grado di compiere movimenti di prensione con la mano sinistra. Riflesso rotuleo presente a destra, assente a sinistra; riflesso achilleo presente da ambo i lati. Babinski assente. Cutaneo addominale assente a sinistra presente a destra. Pupille midriatiche, isocoriche e reagenti pigramente.

Poco dopo l'ingresso si trasfondono 500 cc. di sangue.

Nei giorni successivi le condizioni si mantengono pressoché stazionarie; compare intermit-

tente modico stillicidio dalle gengive, si accentuano invece le suffusioni emorragiche intorno alle zone di penetrazione dell'ago da iniezioni e compare anche qualche chiazza ecchimotica nelle regioni più declivi (sacro, ecc.). La temperatura ha presentato una piccola ripresa e si mantiene a tipo continuo con oscillazioni tra 37°,8 e 38°,2.

Le prove emogeniche (10-5-1936) danno: Prova del laccio intensamente positiva (+ + +); Prova di Hess nettamente positiva; Tempo di stillicidio 31'; Tempo di coagulazione 12'; Retrazione del coagulo assente dopo 36 h. Prova del martello intensamente positiva. Prova del pizzicottamento positiva.

Un nuovo esame emocromocitometrico (13-5-1936) dimostra: G. R. 1.800.000; Hb 27; V. G. 0,79; G. B. 6.750. Formula leucocitaria: Mielociti neutr. 0,5; Metamielociti neutr. 2,5; Granulociti neutr. 72; Granulociti basof. 1; Linfociti 22; monociti 1; Turk. 1. A carico della serie rossa modica anisocitosi. Proeritroblasti basof. 0,5; Eritroblasti basof. 2; Eritroblasti ortocrom. 1 ogni cento elementi della serie bianca. Piastrine praticamente assenti.

Il 14-5-1936 un fatto nuovo accidentale viene a complicare sempre più il quadro morboso ed a peggiorare notevolmente le condizioni della paziente. Durante la notte l'ammalata eludendo la sorveglianza dei famigliari e del personale di servizio è scivolata giù dal letto urtando con la testa sul pavimento e dando così luogo, verosimilmente, ad una nuova poussé emorragica in campo cerebrale. Infatti il mattino seguente ci è dato di rilevare una marcata ptosi della palpebra sinistra ed una più completa paresi dallo stesso lato. La paziente si presenta stuporosa, dorme per molte ore del giorno, e solo di rado si sveglia e manifesta desiderio di prendere cibo. Ha sete intensa, fatto questo però che ha presentato sempre durante la degenza presso di noi. Vengono trasfusi 550 cc. di sangue.

Nella serata le condizioni della paziente si aggravano: è intensamente stuporosa, profferisce solo qualche parola; è anche comparso lieve genizio di sangue dalle gengive e dai genitali. Si procede alla puntura lombare: pressione iniz. 330, fin. 210 (Cloud). Colorazione fortemente xantocromica. Nonne-Appelt + + + + (1 fase) Pandey + + + + +; Albumina 2,33 % (Brandberg). Zucchero: deb. riduz. del Fehling. Elementi contati 2.800 per mmc. (serie rossa).

Il 15-5-1936 le condizioni permangono sempre molto gravi. La paziente si presenta completamente assopita; sensorio del tutto obnubilato.

Alle domande che le vengono rivolte non risponde che con brevi cenni della mano senza articolare parola. All'esame obiettivo si rivela: agli arti inferiori la motilità attiva non può essere saggiata date le condizioni psichiche della paziente. Per ciò che si riferisce alla motilità passiva si nota che il tono muscolare è notevolmente aumentato sia a destra che, e specialmente, a sinistra. Per le condizioni suddette non è possibile avere ragguagli circa le varie forme di sensibilità. All'esame dei riflessi si nota: riflesso patellare di destra conservato ma non esaltato; notevolmente esaltato invece quello di sinistra. Riflessi achillei presenti e notevolmente esaltati in entrambi i lati. Il riflesso plantare si compie in estensione in entrambi i lati (Babinski).

A sinistra è presente il fenomeno del tibiale. Clono del piede, da entrambi i lati, non clono della rotula. Non si riesce a provocare i riflessi addominali superiori, medi, inferiori. Agli arti superiori esistono le stesse variazioni che agli inferiori con prevalenza dell'aumento del tono e la vivacità dei riflessi a sinistra. All'esame del viso si nota che la rima buccale è stirata verso destra, la palpebra sinistra è ptotica. Le pupille isocoriche, reagenti assai torpidamente. I bulbi oculari presentano continui movimenti di deviazione coniugata sia verso destra che verso sinistra, con prevalenza verso il lato destro.

La paziente abbandona il Reparto per espresso desiderio dei famigliari durante la notte; cede il giorno dopo (16-5-1936).

Lo stato diatesico particolarmente grave ci toglie la possibilità di una puntura esplorativa della milza; similmente ci venne a mancare il reperto autoptico.

* * *

Riassumendo, nella storia della nostra malata, il fenomeno clinico fondamentale appare la sindrome emorragica. Essa non solo rappresenta cronologicamente il primo fenomeno morboso che sorprende la paziente in pieno benessere, ma anche il più importante in quanto ha dominato nel quadro morboso per tutto il decorso, presentando carattere di particolare gravità e tenacia. Non si tratta infatti di modesti episodi emorragici, ma di un succedersi, a scadenze sempre più brevi, di manifestazioni, talora molto gravi per entità e per sede, che non lasciano alla paziente possi-

bilità di riprendersi. Oltre alle epistassi, alle gengivorragie, alla porpora, alle suggestioni, alle metrorragie (si tratta di soggetto ancor lungi dalla crisi pubere) non mancano in questo nostro caso anche localizzazioni — di solito non frequenti — retiniche e cerebrali. Espressione di sifatte localizzazioni sono certamente da ritenere le fugaci paresi che si osservarono all'inizio della malattia e l'emiplegia che comparve alla fine.

Un tale modo di palesarsi e di evolvere delle manifestazioni emorragiche si può dire conferisca già di per se stesso al quadro morboso una particolare fisionomia clinica, che d'altra parte le prove emogeniche col loro costante ed univoco comportamento vengono ancor meglio a circoscrivere nel quadro di una diatesi trombopenica.

A base della sindrome emorragica sta quindi senza dubbio la mancanza pressochè assoluta degli elementi piastrinici, già rilevabile all'esordio e persistente per tutto il decorso, senza remissioni di sorta; (in un primo esame praticato nell'agosto 1935 e cioè a soli due mesi dall'insorgenza delle prime manifestazioni cliniche le piastrine non superavano il numero di 35.000 per mmc.; in seguito esse furono sempre così rare da non poter essere praticamente conte).

L'origine di tale piastrinopenia è ben precisata dall'esplorazione in vivo del tessuto mielopoietico a mezzo della sternopuntura che rivelando una atrofia del sistema megacariocitico porta ad escludere la possibilità di una piastrinopenia funzionale ed orienta il concetto patogenetico verso una mielosi parziale aplastica, megacariocitica.

In patente contraddizione con tale reperto aplastico sta però il comportamento degli altri due sistemi midollari, i quali nel successivo evolvere della malattia sono venuti a presentare note manifeste di reazio-

ne di tipo iperplastico: al 10° mese di malattia i globuli bianchi han cominciato ad aumentare rapidamente di numero, mentre negli strisci sono apparse forme immature di tipo mielocitario. Contemporaneamente anche la serie rossa, sebbene si presentasse già da tempo notevolmente decurtata, ha mostrato di partecipare al processo reattivo. In tal maniera nel giro di pochi giorni si assiste ad un notevole aumento dei valori leucocitari (30.000 per mmc.) di cui circa il 30 % degli elementi è rappresentato da cellule immature della serie granulocitica ed eritrocitica ad un tempo: in altre parole una reazione iperplastica dei due sistemi veniva ad instaurarsi accanto e successivamente all'aplasia del terzo sistema.

Questo nuovo particolare aspetto del quadro ematico, veniva a porre dal canto suo in discussione, la discriminazione fra una vera e propria reazione leucemica ed una semplice reazione leucemoide in corso di Werlhof, quesito la cui soluzione se spesso presenta difficoltà notevoli, nel caso nostro assume un aspetto del tutto particolare in quanto si trattava di stabilire se una leucemia acuta può per lungo tempo avere come unica manifestazione palese una diatesi trombopenica, oppure se nel corso di una diatesi trombopenica possano originare veri e propri quadri leucemici, od infine se tutto il quadro ematico fosse l'espressione reattiva sintomatica di un processo Werlhofiano.

Le difficoltà per giungere ad una differenziazione fra processo leucemico e reazione leucemoide fanno ricordare tutti quei casi nei quali non solo il criterio ematologico, malgrado il rilevante numero di elementi altamente immaturi presenti in circolo, non fu decisivo, ma persino il reperto autoptico lasciò assai incerti. Tali quelli di Schwarz, di Schittenhelm, di Lazzaro, di Herz (per citarne solo alcuni), nei quali si poterono osservare in circolo mie-

loblasti nella misura del 30, del 50 e persino del 90 %, casi che volsero poi tutti a guarigione; per converso nei casi di HIRSCHFELD e KOTHE, di LÜDKE, di AUSTRIAN, interpretati come reazioni leucemoidi in corso di affezioni acute febbrili o di neoplasie, il reperto autoptico rivelò metaplasie mieloidi di grado più o meno elevato della milza dei gangli linfatici, del fegato.

Quanto alla possibilità che una leucemia possa decorrere per molto tempo come una diatesi trombopenica stanno a dimostrare recenti osservazioni di vari AA.: così MERKLEN, GOUNELLE e KABAKER riportano la storia clinica di una paziente di 32 anni che dopo aver presentato per circa tre mesi il quadro tipico di una diatesi emorragica trombopenica senza modificazioni del quadro ematico e senza alcuna variazione di volume degli organi ipochondriaci, andò successivamente e rapidamente incontro ad un processo leucemico: in pochi giorni si instaurò una rimarchevole splenomegalia, comparve febbre elevata, modico aumento dei valori leucocitari (11-12.000 elementi per mmc.) ed un discreto numero di forme immature in circolo, rappresentate in un primo momento da mielociti (16 %) ed eritroblasti (5 %), successivamente da mieloblasti (32 %).

Nel giro di 13 giorni la paziente sovrappiù fatta dagli accidenti emorragici e da un grave stato tossinfettivo venne a morte.

Bene a ragione a questo proposito gli AA. avvertono come accanto ad « emogenie semplici ne possano esistere di sintomatiche ».

Anche QUÉNU, occupandosi delle morti tardive da splenectomia per emogenia, descrive un caso analogo al precedente: una donna di 50 anni splenectomizzata, ebbe sin da principio decorso post-operatorio favorevole con aumento del numero delle piastrine e regole normali per due mesi. Successivamente presentò i segni di una

leucemia mieloide acuta e quattro mesi più tardi soccombette.

LEVY riporta dettagliatamente un caso ancora più singolare per la enorme lunghezza del periodo di intercorrenza fra fenomeno emorragico trombopenico e manifestazione leucemica. Una giovane donna di 23 anni andò incontro in un primo tempo ad una bronchite febbrile e contemporaneamente presentò segni conclamati di una diatesi emorragica trombopenica e di una marcata anemia. Tale trombopenia viene interpretata dall'A. come sintomatica e riportata ad una causa tossinfettiva. Stà però il fatto che la milza in questo periodo non presentò alcuna variazione di volume e d'altra parte nè il patrimonio piastrinico si ripristinò, nè scomparvero le manifestazioni emorragiche quando in seguito ad un trattamento sintomatico si addivenne alla guarigione clinica degli altri fenomeni acuti.

Allo scadere di un periodo di circa 7 anni, durante il quale gli unici fenomeni che in maniera più o meno attenuata tormentarono saltuariamente la paziente furono gli emorragici, si instaurò un nuovo quadro morboso: comparve modico movimento febbrile, la milza crebbe rapidamente e notevolmente di volume; più tardi anche il fegato partecipò al processo. I globuli bianchi raggiunsero cifre elevatissime (sino ad 890 mila per mmc.), comparvero in circolo numerose forme immature della serie granulocitica, rappresentate dapprima soltanto da mielociti nella proporzione del 45 %, successivamente anche mieloblasti in notevole quantità. Sottoposta la paziente ad una Roentgenterapia per un certo periodo se ne avvantaggiò, di poi non dimostrò di trarne più alcun giovamento e rapidamente venne a morte.

Senza dubbio il nostro caso presenta a prima vista molte analogie con quelli ora riportati; anche in esso l'insorgenza

di un elevato movimento febbrile, mai prima osservato, il rapido aumento dei valori leucocitari, la comparsa in circolo di un certo numero di forme immature (e tutto ciò in un soggetto nel quale sussistendo una diatesi trombopenica, dovrebbero preesistere in certo senso note di labilità del sistema mieloide) potrebbe far sospettare con tutta probabilità l'instaurarsi di un quadro leucemico ad inizio trombopenico.

In favore di un tale concetto diagnostico vengono però a mancare altri fattori di importanza del pari rilevante: primo fra tutti la splenomegalia, che pur non potendosi sistematicamente considerare un sintoma del tutto obbligato della leucemia e della subleucemia mieloide acuta, tuttavia nella stragrande maggioranza dei casi, in maggiore o minor grado è sempre presente.

Del pari in quei casi in cui il processo leucemico subentrò al quadro diatesico trombopenico, l'aumento di volume della milza, non solo si può dire, costituì la regola, ma si rivelò anche uno dei segni più precoci.

Nel nostro caso al contrario la milza si dimostrò sempre di volume modesto per tutto il decorso nè presentò mai oscillazioni clinicamente apprezzabili.

Maggior importanza rivestono poi le considerazioni che si possono formulare intorno agli elementi immaturi comparsi in circolo sia dal punto di vista quantitativo, sia da quello qualitativo e cioè per quel che si riferisce al loro maggiore o minore grado di immaturità.

È noto che nelle forme subacute, data la rapidità del processo proliferativo gli elementi cellulari non hanno il tempo di maturare completamente, passano in gran numero nel circolo sanguigno in stato di immaturità, scarsi essendo quelli che vi arrivano dopo aver raggiunti gli stadi più maturi (FERRATA).

Da questo punto di vista, nonostante l'acutezza del quadro morboso che ha contrassegnato le ultime fasi della malattia il nostro caso si scosta dalla regola per la relativa maturità degli elementi circolanti il che mentre si oppone al concetto di un processo leucemico acuto, parla piuttosto in favore di semplice reazione leucemoide.

Per una tale interpretazione il fatto che può rivestire maggior valore è certamente la transitorietà del processo. Pure è sempre opportuno tener presente come anche questo dato, che appare fra i più sicuri per il giudizio di una semplice reazione leucemoide, può in qualche caso rivelarsi aleatorio. In tale senso parlano, per esempio, i casi di leucemie descritti da PENATI, SCHAEFFER, MICHELI e PENATI, COLARIZI, nei quali ad una prima fase subleucemica seguì un lungo periodo di remissione con l'assoluta scomparsa di ogni fenomeno subiettivo ed obiettivo e la completa (se pure temporanea) normalizzazione del reperto ematico. Comunque nel nostro caso il decorso, con attenuazione graduale della sintomatologia clinica generale, con defervescenza del processo febbrile e parallelamente con diminuzione graduale del numero complessivo dei leucociti e delle cellule immature sino alla completa normalizzazione della formula, si presenta come elemento di massima favorevole al concetto di reazione leucemoide. Ciò anche in armonia al reperto sterile.

Infatti mentre lo sternomiogramma di una *leucemia acuta* è tendenzialmente *monomorfo* per l'essere prevalentemente, se non quasi esclusivamente, costituito da elementi assai immaturi di tipo emocitoblastico o mieloblastico, nel nostro caso invece esso rivelò un marcato polimorfismo in rapporto ad una vera e propria iperplasia sia del sistema granulocitico che di quello eritroblastico dimostrabile

oltre che attraverso una grande ricchezza di elementi di vario tipo e nei diversi stadi di maturità, anche attraverso l'aumentato rapporto fra forme immature e forme mature (4:1) e fra elementi figurati ed emazie (24 elementi figurati per 100 emazie). Inoltre la diminuzione del rapporto granulocitico-eritrocitario dimostra la viva partecipazione anche del sistema eritrocitogeno al processo iperplastico. Un tale reperto sternale si può dire veramente tipico per una reazione leucemoide, nella quale di regola il processo anormale si limita sostanzialmente ad una esuberante ed accelerata attività del normale tessuto citogenetico; inoltre abbastanza rilevabile si palesa l'analoga fra quadro midollare e quadro ematico, fatto questo di grande valore diagnostico, e tipicamente caratteristico delle reazioni leucemoidi (NAEGELI).

L'interpretazione patogenetica di questi casi nei quali accanto ad una lesione di tipo aplastico di una o più sezioni del sistema mieloide viene ad instaurarsi una semplice reazione iperplastica od una vera e propria iperplasia sistemica delle rimanenti sezioni è piuttosto difficile; a tal proposito vi è da chiedersi, se tanto l'uno che l'altro fenomeno siano da mettersi in conto di una stessa causa o di cause diverse incidentalmente concomitanti.

Nel nostro caso s'impone il quesito se l'episodio acuto presentato negli ultimi tempi dalla paziente, e con esso il particolare quadro ematico, debbano riconnettersi geneticamente ad un fattore tossinfettivo intercorrente o non piuttosto siano da riportare alla stessa nota già responsabile della aplasia del sistema megacariocitico e conseguentemente della sindrome emorragica.

La soluzione del problema in realtà non è facile perchè l'insorgenza, (in coincidenza di una fase acuta della malattia emorragica) del rimarchevole processo febbrile,

il sensibile peggioramento delle condizioni generali, e la comparsa del quadro leucemoide, potrebbero facilmente portare ad ammettere l'intervento di un fattore tossinfettivo favorito nella sua azione dal progressivo scemare delle difese organiche. Le varie prove emocolturali, come è stato detto, non diedero mai conferma a tale concezione etiopatogenetica.

Vi è poi da considerare che tale evenienza si realizza più spesso (SCHULTZ, FRIEDMANN, REYE, KAZNELSON) in quadri morbosi tutti particolari, come in certe forme di mielosi acute parziali tipo agranulocitosi (SCHULTZ), o tipo aleucia emorragica (FRANK), nelle quali in realtà vengono meno proprio quegli elementi che rivestono la maggiore importanza nella difesa organica.

Ora nella nostra paziente manca una tale condizione di cose, poichè anzi il sistema granulocitico si comportò, parallelamente all'accentuarsi dei fenomeni clinici, in maniera esuberante, fatto questo che in certo qual modo si rivela poco favorevole ad una tale interpretazione.

Quanto all'altra ipotesi, cioè che uno stesso fattore lesivo possa essere responsabile di entrambi i fenomeni non è senz'altro da escludere. La possibilità che una noxa, (forse di natura tossica) abbia compromesso dapprima e più gravemente il sistema megacariocitico, e poi a lungo andare, sia riuscita a danneggiare, per quanto in maniera più modesta anche gli altri sistemi, si può ben tenere presente così da spiegare la reazione iperplastica del sistema eritroblastico e specialmente di quello granulocitico in confronto di quella aplastica del sistema megacariocitico, per il quale verosimilmente deve ammettersi una maggiore sensibilità biologica, un certo grado di labilità costituzionale, fatto già dimostrato in altri casi ove in famigliari di pazienti affetti da lesioni del sistema megacariocitico, furono riscontrate note di

deficienza di tale sistema (AZZI e GIROLAMI).

In realtà che, indipendentemente da quella che può essere la variabilità individuale da soggetto a soggetto, esista anche una propria individuale reattività biologica dei tessuti, espressa da una diversa resistenza e responsività verso agenti nocivi, vi sono molti fatti che lo fanno supporre, e prima di ogni altro, il variare in soggetti diversi del comportamento dei singoli tessuti emofattori col variare dell'intensità e della natura della causa nociva.

In tal senso parlano — anche se in maniera non univoca per i singoli autori i reperti offerti dall'osservazione clinica, ed i risultati sperimentalmente ottenuti con dosi variabili di agenti vari, chimici (salvarsan, benzolo, catrame, preparati aurici — SECHER, BRAILLON, PETRESCO, GINGOLD ALMASANU e BERNARD, WEIL e BOUSER) fisici (roentgen, radium — GAVIATI, VIANELLO, BIGNAMI e PIGORINI, CASATO, RAPHAEL, BONANNO, AUBERTIN, AZZI e LASCHI).

In linea di massima si può dire che mentre dosi piccole determinano, più spesso un'azione inibitrice sopra una delle sezioni (fra queste la più sensibile si dimostra la megacariocitica — CASATI) e stimolante sopra altre (l'eritrocitica ed in particolar modo la granulocitica), dosi elevate inibiscono e ledono gravemente in senso aplastico tutto il complesso mielopoietico. Accanto a tali variazioni quantitative stanno anche variazioni qualitative del pari rimarchevoli e varie da sistema a sistema.

Non mancano poi osservazioni in favore di una variabilità della dissociazione stessa (dei vari sistemi) anche in rapporto alla variabilità della causa. Un tipico esempio di dissociazione, diciamo così paradossale, nei confronti di quanto si è osservato nel nostro caso ed in altri analoghi, ci è offerto dalla dengue nella quale:

« il reperto ematologico appare tipico per una forte leucopenia di tipo ipoplastico che coglie in un primissimo stadio gli elementi linfatici e quelli mieloidi, per fissarsi poi a spese di questi ultimi, mentre il sistema reticolo istiocitario, dopo una iniziale depressione, mostra una progressiva iperplasia che contrassegna anche e specialmente il sistema megacario-piastrinico » (AZZI-MAGLIANO).

E in base a tali considerazioni che oggi da più parti e specialmente per opera di Autori francesi si tende a riportare in linea di massima ad unica noxa non solo le iperplasie di alcuni sistemi che si associano o seguono alle aplasie di altri (sempre nell'ambito dello stesso tessuto mieloide), ma anche quelle (iperplasie) che in circostanze del tutto analoghe si istituiscono a carico di altri sistemi affatto indipendenti quali il tessuto linfatico.

Ciò in riferimento a quei casi di mielosi parziale (più spesso megacariocitica) e totale aplastica e pseudoaplastica (nel senso di una concomitante ripresa dell'attività embrionale del mesenchima; RICCITELLI) nei quali la lesione del tessuto mieloide si accompagnò o fu seguita da una grave compromissione del sistema linfatico a tipo leucemico o sub-leucemico. ROHMER e SCHNEEGANS MILHIT, PAPAIOANNON, FOUQUET, RICCITELLI, COLARIZI hanno osservato casi del genere.

Alcuni di questi Autori ed altri ancora sarebbero propensi ad estendere questo concetto unitario anche alle singole forme (aplastiche od iperplastiche) indipendentemente considerate. ROHMER e SCHNEEGAN (a proposito del loro caso nel quale a distanza di due anni da una splenectomia, praticata per una tipica mielosi parziale aplastica megacariocitica, comparve una leucemia linfatica) ponendo il problema dei rapporti fra emogenia e leucemia si chiedono come del pari MERKLEN e LERICHE, se non si debba pensare ad un'uni-

tà patogenetica delle due forme morbose e concludono per ammettere questa unità. Ciò in considerazione appunto « dei casi nei quali la comparsa della leucemia è preceduta da un periodo di manifestazioni a tipo emogenico più o meno lungo, dei casi di forme leucemiche atipiche con manifestazioni emorragiche, dei casi di forme emogeniche con reazioni mieloidi di tipo leucemico ».

Un altro gruppo di Autori infine (CHEVALIER, GILBERT e P. E. WEIL, WEISSENBACH) fa rilevare come le stesse cause che provocano la comparsa di una sindrome emorragica di tipo emogenico possano provocare anche la comparsa di una leucemia (ad es. malattie, intossicazioni, applicazioni di radium o di roentgen) e si chiede se lo stesso agente patogeno ignoto non dia talora la « grande emogenia acquisita progressiva » e la leucemia.

In tal maniera e con quanto siamo venuti esponendo abbiamo inteso di prospettare tutte quelle possibilità interpretative che il nostro caso offre essendoci preoccupati nel contempo di mettere in qualche luce i problemi che da esso naturalmente vengono a scaturire.

Quanto poi alla possibilità di spiegare il processo febbrile con quest'ultima unitaria interpretazione patogenetica vi è da dire che esso potrebbe essere messo in rapporto sia coll'impovertimento globulare sia e soprattutto coi fenomeni emorragici, che

in questo periodo abbiamo visto raggiungere i maggiori gradi.

Che un rapporto esista fra andamento termico e grado di anemia, nel senso che in particolari condizioni a forti depauperamenti del patrimonio ematico corrispondano rialzi termici talora rimarchevoli, è cosa più volte constatata. Basti ricordare le riaccensioni febbrili che si osservano periodicamente nelle anemie aplastiche tutte le volte che, consumata la massa sanguigna trasfusa, il patrimonio globulare ritorna a valori molto bassi e nelle anemie birmeriane a intensa ipoglobulia. Si tratta di un problema che ha richiamato da tempo l'interesse degli studiosi e la cui soluzione non è ancora raggiunta.

L'unico dato che potrebbe non rimanere del tutto favorevole ad una siffatta interpretazione unitaria è la successiva spontanea regressione del fenomeno reattivo, nonostante la grave persistenza del quadro diatesico. Ma proprio per questo ed a tale proposito come potrebbesi escludere, sia pure in via di ipotesi, che la regressione simulasse soltanto una normalizzazione, e che in realtà invece fosse l'espressione del passaggio della fase iperplastica alla fase aplastica anche dei sistemi leucoblastico ed eritroblastico?

L'exitus improvviso per episodio accidentale, impedendoci di seguire più a lungo la paziente ci tolse la possibilità di seguire le tappe ulteriori dell'interessante fenomeno.

RIASSUNTO

L'Autore, attraverso l'esposizione di un raro caso clinico, caratterizzato dalla associazione di una sindrome di insufficienza parziale del midollo osseo a carattere di trombopenia con un quadro di reazione iperplastica della leucoeritropoiesi, pone e chiarisce il problema della suscettività variabile e dissociata delle singole sezioni del tessuto midollare, abitualmente considerate, sia dal lato fisiologico che patologico, come espressione di un sistema unitario.

ESAMI EMATOLOGICI

Data	30-8-35	23-4-36	30-4-36	4-5-36	8-5-36	13-5-36
Globuli rossi	3.360.000	1.600.000	1.160.000	1.360.000	2.320.000	1.800.000
Hb.	55	32	19	28	35	27
Valore globulare	0,82	1	0,86	1,1	0,76	0,79
Globuli bianchi	10.000	18.000	27.000	17.000	9.250	6.750
Piastrine	35.000	assenti	assenti	assenti	assenti	assenti
FORMULA LEUCOCITARIA						
Mielociti neutrofili	2	8	11,5	6,5	1,5	0,5
» basofili	—	4	—	—	—	—
Metamielociti neutrofili	1	—	4,5	4	1,5	2,5
» eosinofili	—	—	—	0,5	—	—
Granulociti neutrofili	57	71	71,5	68	61,5	72
» eosinofili	13,5	—	—	2	1,5	—
» basofili	0,5	1	0,5	0,5	1	1
Linfociti	12	13	12	12,5	30	22
Monociti	8	3	—	6	3	1
Turck	2	—	1	—	1	1
Proeritroblasti basofili	—	—	1,5	1	—	0,5
Eritroblasti basofili	1	—	5,5	3	2	2
» policrom.	—	—	1,5	—	—	—
» ortocrom.	—	2	8,5	5,5	2	1
Plasmzellen	4	—	1	—	—	—
Megaloblasti	—	1	—	—	—	—

STERNOMIELOGRAMMA

Elementi %	Normale secondo:		Del caso in osservazione (26 aprile 1936)
	Arinkin	Azzi-Magliano	
Emocitoblasti	—	3,20	1,00
Mieloblasti	1,70	2,00	3,35
Promielociti	1,90	3,40	1,00
Mielociti neutrofili	6,55	12,40	18,40
» eosinofili	0,65	1,70	1,00
» basofili	—	0,70	0,33
Metamielociti neutrofili	2,40	4,00	25,20
» eosinofili	0,65	0,90	1,00
Polinucleati neutrofili	48,00	25,80	18,00
» eosinofili	2,30	2,50	—
» basofili	0,35	1,00	0,33
Proeritroblasti	1,85	3,40	5,00
Eritroblasti basofili	10,85	17,60	6,33
» policrom.			3,33
» ortocrom.			13,70
Linfoblasti	—	1,10	—
Prolinfociti e linfociti	11,80	9,50	—
Megacariociti	3,35	3,00	0,20
Monociti - cellule monocitoidi - elementi reticolo endoteliali	5,70	6,00	—
Cellule a carattere istiocitario	—	—	0,33
Cellule tipo Türk	—	1,80	1,00
Plasmazellen	0,60	—	0,50
Rapporto $\frac{\text{granulocitico}}{\text{eritroblastico}}$	5,10	2,60	2,52
Rapporto $\frac{\text{elementi immaturi}}{\text{elementi maturi}}$	0,42	1,10	4,00
Rapporto $\frac{\text{elementi figurati}}{\text{emazie}}$			$\frac{24}{100}$

Data	Prova del laccio	Prova di Hess	Tempo di stillicidio (Duke)	Tempo di coagulazione (Burrer)	Retrazione del coagulo	Prova del martello	Pizzicot- tamento	Manifestazioni emorragiche, cutanee e viscerali
30-8-35	intensamen- te positiva		18'	13'	assente dopo 24 h	—	—	Numerose petecchie al petto, all'addome, agli arti - Epistassi - Gemizio gengivale marcato.
24-4-36	intensamen- te positiva	modicamen- te positiva	15'	9'	parziale dopo 36 h	—	modicamen- te positiva	Idem, inoltre modica ematuria - melena - qualche chiazzeria ecchimotica al punto di penetrazione dell'ago da iniezione.
28-4-36	intensamen- te positiva	positiva	22'	12', 5"	assente dopo 48 h	positiva	—	Ematoma spontaneo intraparietale in sede ipocondriaca destra - metrorraggia. Diverse chiazze ecchimotiche al punto di penetrazione dell'ago.
10-5-36	intensamen- te positiva	nettamente positiva	31'	12'	assente dopo 36 h	intensamen- te positiva	positiva	Modico gemizio gengivale. - Comparsa di chiazze ecchimotiche da scivolamento del derma sui piani sottostanti nelle regioni più declivi del tronco.

BIBLIOGRAFIA

- AUBERTIN C. - Action des rayons X sur le sang et les organes hématopoiétiques. *Compt. rend. Soc. Biol.*, anno 1905, p. 217 e anno 1908, p. 410 e 437.
- AZZI E. e LASCHI G. - Irradiazioni röntgen a distanza con piccole dosi e crasi sanguigna. *Riv. d. radiol. e fisica med.*, 1931, f. 3.
- AZZI E. e MAGLIANO G. - Il quadro ematologico nella « Dengue ». *Bull. delle Scienze Med.*, 1937, f. 3.
- AZZILE GIROLAMI M. - *Bull. delle Scienze Med.*, 1937, f. 6.
- BALLI R. - Emopatie e raggi X in « Emopatie » di Ferrata. Soc. Ed. Libreria, Milano, 1935.
- BASERGA A. - Le mielosi aplastiche. *Haematologica*, 1932, f. 6.
- BERNARD J. - L'erythro-leucémie expérimentale provoquée par le goudron. *Le sang*, 1934, n. 1.
- — Etat leucémoïde et tuméfaction osseuse provoqués chez le singe par les injections intra-midullaires de goudron. *Le sang*, 1935, n. 8.
- BIANCHI - Sull'azione stimolante dei raggi X e del radio. *Riv. di Radiologia*, vol. I, fasc. II, pag. 154.
- BIGNAMI G. e PIGORINI L. - La Röntgenterapia delle leucemie. Ed. Ubezzi e Dones, Milano, 1930.
- CASATI - Experimentelle Untersuchungen über die Röntgenwirkung auf das Knochenmark-Strahlentherapie, 1929, Bd. 32, pag. 721.
- CHEVALLIER P. - Discussione della comunicaz. di Rohmer e Schneegans. *Soc. franç. d'hém.*, 5 gennaio 1915.
- COLARIZI A. - Mielosi globale aplastica con esito in leucemia linfoblastica. *Haematologica*, 1935, pag. 45.
- CONTI F. - Mielosi aplastica. *Haematologica*, 1933, fasc. II.
- DE CANDIA S. - Anemia aplastica con reperto clinico di leucemia mieloide. *Rif. Medica*, 1933, n. 15, p. 555.
- DI GUGLIELMO - Aplasia ed iperplasia del tessuto mieloide. *Boll. Soc. Med. Chir.*, Pavia, 1928, pag. 131.
- ESPOSITO - Mielosi globale aplastica ed iperplastica, ecc. *La Clinica Medica Ital.*, 1926, n. 2.
- FALCONER E., MORRIS L. e RUGGLES H. - Effect of Roentgen Rays on Bone Marrow *Am. J. Roent. and Radium Therapy*, 1924, pagina 342.
- FERRATA A. - Le Emopatie. Soc. Ed. Libreria, Milano, 1935.
- FONTANA L. - Reazioni leucemoidi e processi leucemici. *Arch. per le Sc. Med.*, 1928, n. 29.
- GAVIATI A. - Sulle alterazioni morfologiche e degenerative del sangue di animali sottoposti a raggi X, ecc. *Haematologica*, 1920, p. 273.
- HAL DOWNEY, S. G. MAJOR e J. F. NOBLE - Leukemoid blood picture of the myeloid type. *Fol. Haemat.*, 1930, pag. 439.
- HERZ A. - Infections with leukemic blood picture. *Wien. Klin. Wochschr.*, 1926, n. 39, pagina 835.
- LAZZARO G. - Reperto di Elementi midollari immaturi nelle malattie infettive. *Rif. Med.*, 1927, n. 36, pag. 846.
- LEVY M. - Infektiöse, hämorrhagische Diathese als prädisponierendes Moment für das Zustandekommen der Leukämie. *Folia Haem.*, Bd. 50, pag. 48.
- MERKLEN P. e GOUNELLE H. - Anémie avec état leucémoïde. *Le sang*, 1935, n. 7.
- — — e KABAKER J. - Hémogénie d'aspect banal comme premier stade d'une leucémie aiguë. *Bull. de la Soc. Méd. de Hôp.*, Paris, 1934, pag. 71.
- — — e ISRAEL L. - Subleucémie aiguë ayant débuté par una syndrome hémogénophile. *Paris Médical*, 1933, n. 31, pag. 116.
- MIKULOWSKI V. - Déficience médullaire du type d'agranulocytose de Schultz chez un enfant de 4 ans avec transformation lise mois après en leucémie. *Le sang*, 1934, pag. 733.
- MILHIT I., PAPAIOANNU e FOUGUET J. - Anémie pernicieuse chez un enfant. Splénectomie. Mort par leucémie lymphoïde aiguë. *Bull. e Mem. Soc. Méd. des Hôp. Paris*, 1933, pagina 802.
- NAEGELI O. - Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Springer, Berlino, 1931.
- PENATI F. - Leucemie acute e subacute con pre-stadio amielico e remissione. *Min. Med.*, 1937, I sem., pag. 627.
- PETRESKO M., SINGOLD N. e ALMASANN S. - Syndrome thrombopénique grave post-arsenobenzolique. *Le sang*, 1934, pag. 872.
- PRETI L. - Anemie aplastiche semplici eritro-piastrino-peniche. *Rif. Med.*, 1933, n. 6, pagina 195.

- QUÉNU G. - Les résultats de la splénectomie dans le purpura hémorragique. *Rev. de Chir.*, vol. 67, a. 1929, pag. 24.
- RICCITELLI L. - Coesistenza ou succession de plusieurs hémopathies sur le même suget. *Le sang*, 1934, n. 3.
- ROHMER P. e SCHNEEGANS E. - Léucémie lymphoïde chez un enfant splenectomisé pour hémogénie. *Soc. franç. d'Hém.*, 5 gennaio 1915.
- SECHER K. - Les états hemorragiques post-auriques. *Le sang*, 1934, pag. 839.
- WEIL E. e BOUSSER I. - Les étas hémorragiques post-auriques. *Les sang*, 1932, pag. 825.
- TINTI M. - Contributo alla conoscenza delle atipie cliniche ematologiche delle leucemie (Anemia grave, progressiva, a tipo isolato aplastico con eosinofilia e piastrinosi, lontano esordio di leucemie mieloide a tipo acuto). *Riv. di Clin. med.*, 1933, pag. 449.
- TÖTTERMAN G. - On the so-called myeloid reaction. *Acta Méd. Scand.*, vol. 90, fasc. V-VI, 1936, pag. 593.
- ULLRICH - Zur Systematik aregeneratorischer und hyperplastischer Reactionen des Blutsystems. *Zeit. f. Kind.*, 53, 1932.
- VAUCHER, KAUFMANN e M. ILE BEUTZ - Deux cas de leucemies ayant débuté par des signes cliniques anormaux. *Soc. de Méd. du Bas-Rhin*, 27-5-1933. *Le sang*, 1934.
- VEDEL, GIRAUD G., GIRAUD M., PUECH M. - Les reactions sanguignes post-hemorragiques. Una observation de reaction Myeloblastique passegere d'una remarquable intensité. *Arch. d. Mal. du Coeur*, 1926, n. 19, pag. 303.
- WEBERT F. e WEISSWAUGE W. - Aplastische Anämie und Leustämie. *Deut Arch. f. Klin. Med.*, Bd. 176, 1934, pag. 422.
- WEIL P. E. - Sur les états hemorragiques terminants l'évolution des leucemies. *Boll. e Mem. Soc. méd. d. Hôp. Paris*, 1927.



60506



