

Man B 74/87

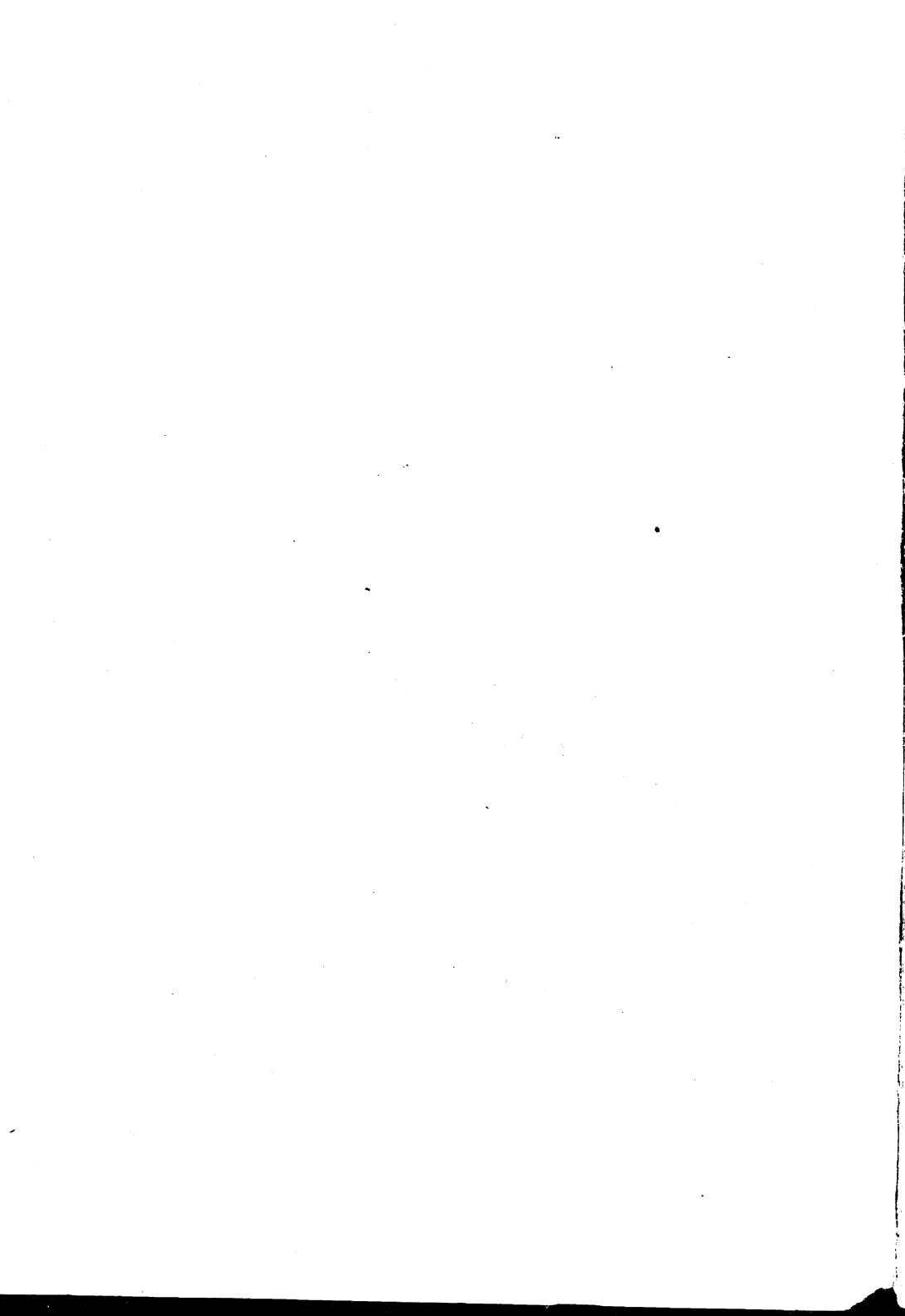
PROF. GIOVANNI DI GUGLIELMO

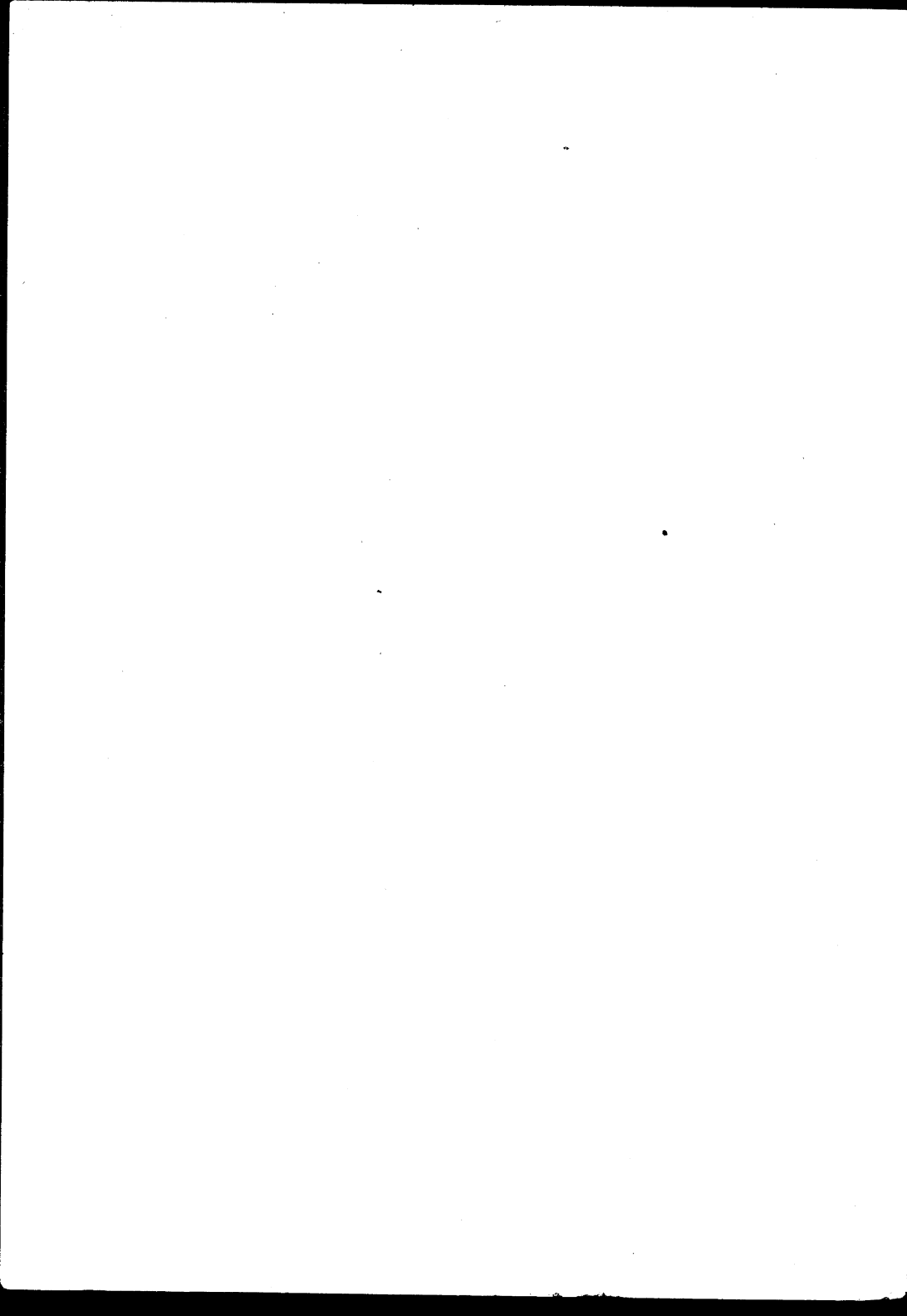
Le malattie eritremiche

Esemplare fuori commercio per
la distribuzione agli effetti di
legge.

ESTRATTO DA "MEDICINA E BIOLOGIA" - VOL. III, 1943-XXI







PROF. GIOVANNI DI GUGLIELMO

Le malattie eritremiche

ESTRATTO DA "MEDICINA E BIOLOGIA" VOL. III, 1945 XXI

ROMA - TIP. DEL SENATO DEL DOTT. G. BARDI

GIOVANNI DI GUGLIELMO

LE MALATTIE ERITREMICHE

Negli ultimi venticinque anni, in tappe successive, si è andata riconoscendo l'esistenza di un nuovo capitolo di medicina, prima del tutto sconosciuto e che oggi invece appare completo, organico e chiaro nei suoi diversi aspetti: clinico, ematologico, biotico, anatomico e istopatologico.

Si tratta del capitolo delle *malattie eritremiche*, considerate come vere e proprie emopatie, ossia come malattie primitive, elettivamente a carico del sistema eritropoietico, così come le malattie leucemiche, note da moltissimo tempo, sono considerate malattie primitive, elettivamente a carico del sistema leucopoietico.

Storia. L'opinione degli ematologi prima del 1917 si trova rispecchiata nell'affermazione fatta nel 1914 dal Pappenheim, secondo il quale fino a quell'epoca non era stata ancora dimostrata una vera e propria proliferazione eritroblastica, una pura proliferazione iperplastica dell'apparato eritroblastico simile a quella leucemica. Le tappe dell'evoluzione storica delle nostre conoscenze sulle malattie eritremiche sono le seguenti:

I tappa: dimostrazione dell'esistenza della *mielosi eritroleucemica*, considerata come malattia primitiva contemporaneamente a carico dell'apparato eritroblastico e dell'apparato leucoblastico (Di Guglielmo, 1917, 1919, 1920).

II tappa: dimostrazione, in base a dati clinici, ematologici, anatomico e istopatologici, dell'esistenza della *mielosi eritremica acuta*,

considerata come malattia primitiva elettivamente a carico dell'apparato eritropoietico, del tutto analoga o parallela alla mielosi leucemica acuta (Di Guglielmo, 1923, 1925, 1926); negli anni successivi si sono avute, in Italia e all'estero, numerose conferme casistiche, quasi tutte controllate al tavolo anatomico, e si è dimostrato il carattere di proliferazione eritroblastica generalizzata con *diffusione anche agli organi extraemopoietici* (Reitano, 1939; Bianchi, 1939).

III tappa: dimostrazione, in base a dati clinici, ematologici, anatomici e istopatologici, dell'esistenza della *mielosi eritremica cronica*, considerata come malattia primitiva, elettivamente a carico dell'apparato eritropoietico, del tutto analoga o parallela alla mielosi leucemica cronica (Duesberg, 1940; Heilmeyer e Schoener, 1941; Di Guglielmo e Quattrin, 1941); dimostrazione dell'esistenza della *mielosi eritremica acuta neoplastiforme* (Lanza e Pafumi, 1940).

In questo periodo di venticinque anni di storia delle malattie eritremiche, periodo oramai discretamente lungo, durante il quale l'argomento ha potuto essere sottoposto a controlli e a discussioni, si sono avuti — oltre alle numerose conferme — autorevoli e unanimi consensi, senza alcuna riserva, tanto nella stampa medica internazionale quanto in diversi Congressi e precisamente:

nel Congresso della Società Italiana di Ematologia, tenuto a Torino nel 1936 e nel quale Di Guglielmo svolse una relazione su: *Le eritremie (mielosi eritremiche)*;

nel Congresso di Pediatria, tenuto a Napoli nel 1939 e nel quale Auricchio svolse una relazione sulle: *Sindromi eritroblastiche nell'infanzia*, e Miraglia Del Giudice ne svolse un'altra su: *La malattia del Di Guglielmo*;

nel Congresso della Società Italiana di Ematologia, tenuto a Firenze nel 1941 e nel quale Di Guglielmo svolse una comunicazione su: *Le malattie eritremiche*.

Le pubblicazioni, che riguardano esclusivamente le malattie eritremiche, sono oramai più di ottanta, e di queste una quindicina sono estere.

Si comprende, quindi, l'opportunità di raccogliere in questa breve sintesi i principali risultati delle osservazioni e delle ricerche

fatte, in Italia e all'estero, nel campo delle malattie eritremiche; una più ampia e completa trattazione ne sarà fatta in una monografia in corso di preparazione.

Definizione. — Le malattie eritremiche sono entità morbose autonome, cioè vere e proprie malattie primitive, caratterizzate da una proliferazione sistematica generalizzata, che interessa elettivamente l'apparato eritropoietico del tessuto mieloide. Esse sono anche indicate con il nome di *mielosi eritremiche*, che vuol dire malattie iperplastiche primitive della sezione eritropoietica del tessuto mieloide, così come il termine mielosi leucemiche vuol significare malattie iperplastiche primitive della sezione leucopoietica del tessuto mieloide.

Le mielosi eritremiche si distinguono, per il loro decorso, nelle due seguenti forme:

I. *Mielosi eritremica acuta.*

II. *Mielosi eritremica cronica.*

Sono state descritte anche alcune varietà di mielosi eritremiche e, precisamente, la *mielosi eritremica neoplastiforme*, la *mielosi aneritremica* (con mancanza di eritroblasti nel sangue periferico), la *mielosi ipoplasica* o *aplasica* (con ipoplasia o aplasia del midollo osseo).

Eziologia. — Le cause delle mielosi eritremiche dell'uomo sono finora del tutto sconosciute.

Argomenti indiretti si possono ricavare dallo studio delle emopatie spontanee dei polli e delle emopatie sperimentali.

Difatti, nel campo delle *emopatie spontanee* si è potuto dimostrare l'esistenza della *mielosi eritremica trasmissibile dei polli* e la possibilità di provocare con lo stesso ceppo infettante anche la *mielosi eritroleucemica*, così come nel campo delle *emopatie sperimentali* si è potuto dimostrare che lo stesso *stimolo oncogeno* può determinare, ora processi eritremici, ora processi leucemici e ora processi eritroleucemici, a seconda che la noxa colpisca la serie rossa, la serie bianca o ambedue i sistemi emopoietici.

Per i sostenitori della *natura neoplastica* delle leucemie, sostenitori che vanno diventando sempre più numerosi, anche le malattie eritremiche devono essere considerate alla stessa stregua, appunto perchè si tratta di malattie del tutto analoghe o parallele dal punto di vista della eziopatogenesi (Sven Moeschlin, Duesberg, ecc.).

Il sesso non costituisce un fattore di particolare predisposizione; difatti, le mielosi eritremiche, sia nella forma acuta che in quella cronica, colpiscono individui tanto del sesso maschile quanto del sesso femminile.

Anche l'età non predispone, contrariamente a quanto s'era affermato per un certo tempo, quando era sembrato che l'età infantile fosse colpita dalla mielosi eritremica acuta più frequentemente dell'età adulta; oggi si può ritenere che queste malattie, tanto le forme acute quanto quelle croniche, possono colpire individui di tutte le età, dalla prima infanzia alla vecchiaia più inoltrata. Le diverse regioni del mondo possono presentare casi di mielosi eritremiche; difatti ne sono stati osservati non soltanto in quasi tutte le regioni d'Italia, ma anche in parecchi Paesi esteri e precisamente in Argentina (Bruera e Picena), in Giappone (Sakamoto e Tukune), in Belgio (Dustin), in Francia (P. Chevallier, M. De Rodellec du Porzic), in Inghilterra (Israelès), in Svizzera (O. Roth), in Germania (Duesberg, Stodtmeister, Heilmeyer e Schoener, Kienle). In conclusione, si può dire che non vi sono particolari predisposizioni in rapporto al sesso, all'età, alla razza, alla regione; e neanche si può parlare di carattere familiare, essendo una sola volta capitato di osservare due casi di mielosi eritremica acuta in una stessa famiglia, ciò che del resto è noto anche nel campo delle leucemie. Anche negli animali è stata riscontrata la mielosi eritremica spontanea e precisamente nel gallo (Bianchi e Migone) e nei polli, nei quali il processo morboso è trasmissibile sperimentalmente (mielosi eritremica trasmissibile dei polli).

Patogenesi. — I caratteri patogenetici fondamentali delle malattie eritremiche sono i seguenti: *iperplasia*, *anaplasia* e *displasia dell'apparato eritropoietico*.

1° *Iperplasia*, cioè proliferazione degli elementi cellulari del sistema eritropoietico, la quale si manifesta con i seguenti caratteri:

- a) *elettiva o pura*, in quanto interessa soltanto le cellule del sistema eritropoietico;
- b) *primitiva*, ossia non secondaria ad altri processi morbosi, non di tipo reattivo o di tipo rigenerativo;
- c) *sistemica*, perchè colpisce contemporaneamente l'intero sistema cellulare;

d) *generalizzata*, nel senso che non si limita al solo midollo osseo, quindi non è soltanto normotopa, ma è anche eterotopa, perchè si diffonde a tutti gli organi emopoietici ed extraemopoietici (milza, linfoghiandole, fegato, rene, surreni, polmoni, cuore, pancreas, sistema nervoso, ecc.);

e) *irreversibile*, ossia che non regredisce spontaneamente nè in seguito a interventi terapeutici;

f) *di tipo embrionale*, in quanto i numerosissimi eritroblasti che si formano in queste malattie si originano direttamente dalle cellule del sistema reticolo-endoteliale, così come avviene in una particolare fase della vita embrionale e precisamente in quella epatica; nella vita extrauterina, come è noto, il sistema reticolo-endoteliale perde la sua funzione eritropoietica e la conserva soltanto allo stato potenziale; nelle malattie eritropoietiche esso la riprende, e quindi la sua costante partecipazione a tali processi morbosi deve essere considerata non come un fenomeno collaterale, ma come parte sostanziale della patologica eritropoiesi, della quale costituisce la indispensabile fase iniziale; ciò, naturalmente, non deve far parlare di malattie primitive del sistema reticolo-endoteliale; è l'eritropoiesi che è primitivamente patologica e che, come tale, riassume la genesi reticolo-endoteliale di tipo embrionale e la riassume non soltanto nel midollo osseo, ma dovunque esiste reticolo-endotelio potenzialmente eritropoietico; così si spiega la generalizzazione del processo eritremico negli organi emopoietici ed extraemopoietici.

2° *Anaplasia*, cioè arresto nel processo di maturazione delle cellule della serie rossa, le quali non completano il ciclo evolutivo, ma si fermano nelle fasi primordiali più immature; questo fenomeno si osserva specialmente nelle forme acute della malattia, nelle quali si assiste alla scomparsa degli stadi intermedi di maturazione delle cellule eritrocitarie, e, quindi, alla formazione di quel fenomeno che è stato chiamato *hiatus* eritremico.

3° *Displasia o disgenesia*, cioè alterazione del processo eritropoietico o errata differenziazione eritroblastica (Duesberg) con conseguenti atipie nucleari e protoplasmatiche delle cellule della serie rossa; tali elementi atipici sono indicati con il termine di *paraeritroblasti*.

Questi caratteri fondamentali delle malattie eritremiche corrispondono esattamente a quelli che si riscontrano nella leucemia mieloide, nella quale però il sistema cellulare colpito dal processo morboso non è quello eritropoietico ma quello leucopoietico. Si comprende quindi che, mentre il parallelismo patogenetico tra malattie eritremiche e malattie leucemiche può considerarsi perfetto, diverse devono necessariamente essere le conseguenze che derivano dallo svolgimento del processo morboso, perchè questo in un caso colpisce il sistema eritropoietico e nell'altro il sistema leucopoietico, sistemi che sono profondamente diversi negli aspetti morfologici e morfogenetici, nella costituzione chimica dei loro componenti cellulari (globuli rossi e globuli bianchi) e nelle attività funzionali che questi ultimi svolgono in condizioni normali. Tali conseguenze, nel campo delle malattie eritremiche, possono essere così brevemente riassunte.

1° *Conseguenze della iperplasia*, cioè della proliferazione degli elementi cellulari della serie rossa; ne deriva il passaggio nel sangue periferico delle forme immature degli eritrociti, ossia degli eritroblasti, i quali sono tanto più immaturi quanto più acuto è il processo morboso; questa *eritroblastosi* o *eritroblastemia* è, in genere, cospicua ed è di carattere permanente, non transitorio, come avviene quando si tratta di processi di natura riparativa in seguito ad anemia o ad iperemolisi; essa inoltre è del tutto inefficace, in quanto non solo non è seguita da un miglioramento dell'anemia, ma non riesce in alcun modo ad arrestarla, anzi si può dire che procedono di pari passo l'aumento del numero degli eritroblasti circolanti e l'aggravamento dell'anemia; da ciò deriva il seguente concetto d'importanza fondamentale nella patogenesi delle malattie eritremiche: l'eritroblastosi nelle malattie eritremiche deve essere considerata non l'espressione di una iperattività di un midollo sano in funzione riparatrice o rigenerativa, ma l'espressione di un grave perturbamento dell'eritropoiesi con produzione durevole, per mesi e per anni, di un enorme numero di cellule senza scopo, tanto che esse non solo non riparano l'anemia, ma ne sono invece la causa.

2° *Conseguenze dell'anaplasia*, cioè della incapacità di maturazione degli eritroblasti, i quali solo in piccolo numero raggiungono la fase terminale dell'eritrocito maturo, mentre nella loro grande

maggioranza si arrestano nella fase basofila, che è priva di emoglobina; ne deriva una diminuzione del numero degli eritrociti e della quantità di emoglobina, cioè uno stato più o meno intenso di *anemia*; si comprende che questo fattore anaplastico raggiunge la massima intensità nelle forme acute della mielosi eritremica, ossia in quelle forme nelle quali quasi tutti gli eritroblasti si arrestano nella primitiva fase basofila, senza procedere oltre nel ciclo evolutivo di maturazione.

3° *Conseguenze della displasia*, cioè della patologica eritropoiesi che, come tale, genera eritrociti minorati, più labili e che perciò più facilmente e più rapidamente vanno incontro al processo di distruzione; ne deriva morfologicamente un'intensissima anisocitosi con frequente schistocitosi e funzionalmente una *iperemolisi* più o meno cospicua con conseguente *anemia di tipo emolitico*; questo fattore trova più vasto campo d'azione nelle forme croniche della mielosi eritremica, nelle quali un numero assai maggiore di eritroblasti raggiunge la fase emoglobinica e quindi la fase passibile di emolisi.

Se poi si tiene presente che questa eritropoiesi displastica è di tipo embrionale, è uguale cioè a quella che si svolge nella vita embrionale, durante la quale l'emoglobina, per differenze fisico-chimiche, è meno resistente di quella dell'adulto, si comprende come venga ad aggiungersi un'altra condizione favorevole alla *iperemolisi* e quindi all'*anemia di tipo emolitico*.

Questo processo di *iperemolisi* si svolge nelle stazioni emocateretiche del sistema reticolo-endoteliale, che viene sollecitato ad un maggior lavoro per l'apporto di un eccessivo numero di elementi emoglobinici meno resistenti, più labili e che quindi più facilmente e più rapidamente vanno incontro alla distruzione; da ciò deriva l'*iperattività eritrofagocitaria ed eritrolitica* del sistema reticolo-endoteliale, il quale si dimostra in forte proliferazione specialmente nell'organo più squisitamente emolitico, cioè nella milza, che è sempre più o meno fortemente aumentata di volume.

In conclusione, si può dire che le tre alterazioni fondamentali, *iperplasia*, *anaplasia* e *displasia* del sistema cellulare eritropoietico, portano tutte alla stessa conseguenza, l'*anemia*, attraverso i seguenti diversi meccanismi:

a) insufficiente eritropoiesi, ossia insufficiente formazione di eritrociti maturi, pur essendovi una enorme produzione di eritroblasti immaturi;

b) insufficiente emoglobinoipoiesi, in quanto la maggior parte dei numerosissimi eritroblasti si arresta nella fase basofila, che è priva di emoglobina;

c) esaltato catabolismo dell'emoglobina, ossia esaltata emocateresi o iperemolisi.

In linea generale, si può dire che esiste un rapporto inverso tra il comportamento del primo e del secondo di questi meccanismi e quello del terzo.

Difatti, quanto più elevato è il grado di insufficiente eritropoiesi e di insufficiente emoglobinoipoiesi, tanto più basso è il grado di esaltato catabolismo dell'emoglobina, appunto perchè in tali condizioni sono assai scarsi gli elementi emoglobinici sui quali si svolge il processo emocateretico; ciò si verifica nelle forme acute delle malattie eritremiche, nelle quali però l'iperemolisi non solo in genere è presente in modiche proporzioni, ma può in alcuni casi e in alcune fasi della malattia raggiungere una entità discreta. Nelle forme croniche, invece, nelle quali l'eritropoiesi e l'emoglobinoipoiesi non sono in genere insufficienti, in quanto raggiungono le fasi terminali della maturazione o fasi emoglobiniche, il processo di emocateresi si accentua in maniera abnorme per le ragioni già riferite (eritrociti più labili, emoglobina meno resistente), raggiungendo proporzioni talvolta elevatissime, che però sono variabili di intensità da caso a caso e nelle diverse fasi della malattia. Naturalmente non mancano da parte dell'organismo tentativi di compensare questo stato di anemia emolitica, tentativi che sono costituiti da una più intensa emoglobinoipoiesi e da una più intensa eritropoiesi di tipo rigenerativo; quando questi due processi procedono di pari passo il valore emoglobinico globulare è normale (*anemia normocromica*), mentre quando prevale la sintesi della emoglobina sulla eritropoiesi aumenta il contenuto in emoglobina dei singoli globuli rossi (*anemia ipercromica*) e quando invece prevale il processo di eritropoiesi rigenerativa su quello della formazione della emoglobina diminuisce il contenuto emoglobinico dei singoli eritrociti (*anemia ipocromica*); così si spiegano le oscillazioni del

valore emoglobinico globulare nelle diverse varietà, nei diversi casi e nelle diverse fasi delle malattie eritremiche.

Mentre il diverso comportamento dei due processi di compenso, l'emoglobinopoiesi e l'eritropoiesi, condiziona i valori dell'indice emoglobinico, la diversa capacità rigenerativa del tessuto eritropoietico normale, ancora esistente in seguito alla invasione più o meno estesa di tessuto eritropoietico patologico (tessuto eritremico), regola i valori dei reticolociti circolanti, che possono essere più o meno numerosi in rapporto alla varietà (acuta, subacuta, cronica) e alla fase (precoce o tardiva) della malattia eritremica. In genere è chiaramente documentabile una curva progressivamente discendente del numero dei reticolociti e incrociante una curva progressivamente ascendente del numero degli eritroblasti patologici; questo incrociarsi delle due curve, la reticolocitaria e l'eritroblastica, significa un progressivo esaurimento delle possibilità di compenso rigenerativo del tessuto eritropoietico normale di fronte alla progressiva invasione e sostituzione da parte del tessuto eritropoietico patologico o eritremico. Ciò è confermato dal fatto che la curva eritroblastica, progressivamente ascendente, s'incrocia anche con la curva eritrocitica, che procede in senso contrario, cioè è progressivamente discendente, analogamente alla curva reticolocitaria.

Si comprende che questo caratteristico comportamento può presentare sensibili variazioni sotto l'influenza di fattori diversi, come l'entità e la rapidità di invasione del tessuto eritropoietico patologico, le capacità reattive del tessuto eritropoietico normale in rapporto all'età, allo stato generale, a condizioni esterne (alimentazione, condizioni igieniche, ecc.), l'oscillante bilancio tra processo emodistruttivo e processo emorigenerativo, le eventuali modificazioni subite dal sangue negli organi di deposito (specialmente nella milza) e forse altri fattori sconosciuti, in quanto il problema della reticolocitosi non è ancora del tutto chiarito.

In conseguenza del grave perturbamento dell'eritropoiesi e dell'emoglobinopoiesi, dell'intensa attività patologica del sistema reticolo-endoteliale specialmente negli organi che ne sono più riccamente forniti (milza, fegato), della presenza di più o meno numerosi ed estesi focolai cellulari istioeritroblastici in quasi tutti gli organi e tessuti con conseguenti fenomeni degenerativi, si deve ammettere

che ulteriori ripercussioni possono aversi sulle diverse funzioni organiche e in modo particolare sui diversi processi del ricambio (ricambio lipidico, ricambio idrico-salino, ecc.); ma tali ripercussioni non sono state ancora sufficientemente studiate, e, d'altra parte, non sono sempre facilmente documentabili nella loro genesi per l'interferire di numerosi e svariati fattori.

I. — MIELOSI ERITREMICA ACUTA.

La mielosi eritremica acuta è stata la prima ad essere riconosciuta; difatti, il primo caso ne fu descritto dal Di Guglielmo fin dal 1926, cioè quindici anni prima del riconoscimento della mielosi eritremica cronica.

In base ai risultati delle numerose osservazioni successive, italiane ed estere, si sono potuti fissare i seguenti caratteri fondamentali, assolutamente costanti, che impersonano in maniera inequivocabile l'individualità anatomo-clinica della mielosi eritremica acuta:

- 1° stato anemico gravissimo fin dall'inizio della malattia;
 - 2° febbre irregolare, ma per lo più di tipo remittente;
 - 3° splenomegalia quasi sempre cospicua;
 - 4° epatomegalia generalmente di proporzioni minori di quelle della milza;
 - 5° decorso acuto, con una durata che oscilla da qualche settimana a due mesi circa e con esito costantemente letale;
 - 6° presenza nel sangue periferico di eritroblasti più o meno numerosi, che in prevalenza sono basofili (*biatus eritremico*) e spesso sono atipici (*paraeritroblasti*);
 - 7° proliferazione del tessuto eritropoietico primitiva, generalizzata a tutti gli organi emopoietici ed extraemopoietici, anaplastica, displastica e di tipo embrionale, cioè a genesi diretta dal reticolo-endotelio, che anch'esso si trova in uno stato di proliferazione.
- Questi caratteri fondamentali saranno più ampiamente illustrati nella descrizione del quadro clinico, del quadro ematologico, dei reperti biotipici e dei reperti anatomopatologici.

La mielosi eritremica acuta colpisce individui in buone condizioni di salute, senza particolari precedenti morbosi personali e familiari. L'inizio della malattia può essere *improvviso* o anche preceduto da un breve *periodo prodromico*, della durata massima di otto a dieci giorni e caratterizzato da malessere generale, astenia, inappetenza, talvolta lieve cefalea e dolori fugaci.

Il *periodo di stato* della malattia è caratterizzato dai seguenti sintomi. La *febbre* si manifesta costantemente in tutti i casi di mielosi eritremica acuta, ma con caratteri molto irregolari, sia per l'intensità che per il tipo. Per lo più si tratta di una febbre di tipo fortemente remittente, che in principio non è molto elevata, ma che in seguito può arrivare fino a 40°. La febbre però può presentarsi anche di tipo continuo o di tipo intermittente e ciò si osserva non soltanto in ammalati diversi, ma anche nello stesso caso, nel quale durante il corso della malattia possono alternarsi i diversi tipi febbrili. L'elevazione della temperatura può essere preceduta da brividi, così come il suo abbassamento può essere seguito da sudorazioni più o meno profuse. Le descritte irregolarità della febbre sono caratteristiche della mielosi eritremica acuta.

Lo *stato anemico* è costante e s'impone per la sua estrema gravità fin dall'inizio della malattia; esso si manifesta con i seguenti sintomi: pallore intenso della cute e delle mucose che appaiono bianche, esangui; tachipnea accentuata con sensazione di mancanza d'aria; polso piccolo, frequente, molle; soffii anemici al cuore; grande prostrazione di forze. Tale anemia compare rapidamente e rapidamente si va aggravando, senza risentire alcun vantaggio dalle diverse cure antianemiche.

La *splenomegalia* è un attributo clinico costante della mielosi eritremica acuta, essendo stata riscontrata in tutti i casi finora descritti; essa in genere è di notevoli proporzioni, perchè l'organo non solo deborda di parecchie dita trasverse dall'arcata costale, ma spesso oltrepassa la linea ombelicale trasversa, come si osserva specialmente nell'infanzia. La consistenza della milza è quasi sempre leggermente aumentata; essa in genere non è dolente, neanche alla palpazione, e solo di rado ha dimostrato una viva sensibilità.

Nella successiva evoluzione della malattia il volume della milza tende quasi sempre ad aumentare; solo in qualche caso è stata notata una progressiva diminuzione.

La *epatomegalia* può essere considerata un altro sintomo costante della mielosi eritremica acuta; essa però si mantiene di proporzioni meno cospicue di quelle della splenomegalia; difatti, il fegato quasi sempre deborda dall'arcata costale soltanto da uno a quattro dita trasverse. La consistenza è leggermente aumentata e con la palpazione si può talvolta provocare dolore. Il volume del fegato va per lo più aumentando nel corso della malattia, ma in qualche caso è diminuito e precisamente in quelli nei quali si è avuta la contemporanea riduzione della splenomegalia.

Le *manifestazioni emorragiche* sono frequentissime, ma variabili per intensità e per epoca di comparsa; nella maggior parte dei casi sono tardive. Si tratta di epistassi, emorragie gengivali, macchie emorragiche sottocutanee, emorragie retiniche, emorragie del condotto uditivo esterno, ematurie, enterorragie, ematemesi.

Le *lesioni del cavo orale*, delle *tonsille* e delle *fauci* e specialmente quelle a carattere ulcero-necrotico sono assenti nella mielosi eritremica acuta, ciò che costituisce un criterio di diagnosi differenziale (Introzzi) tra questa malattia e le altre emopatie acute (leucemia acuta, agranulocitosi, ecc.), nelle quali queste lesioni sono frequentissime. La differenza si spiega tenendo conto che tali lesioni sono dovute, nelle malattie nelle quali si manifestano, alla neutropenia, cioè all'insufficienza dei mezzi di difesa antibatterica (Di Guglielmo).

Quadro ematico.

Le alterazioni del sangue periferico nella mielosi eritremica acuta sono numerose e importanti.

I *globuli rossi* in tutti i casi si sono dimostrati diminuiti di numero e sempre in proporzioni considerevoli; essi difatti fin dall'inizio della malattia discendono a cifre che oscillano tra 1.100.000 e 2.700.000, e poi vanno progressivamente diminuendo, fino a raggiungere, negli ultimi giorni, valori che variano da 1.000.000 a 1.500.000 circa.

L'emoglobina è costantemente e fortemente diminuita nella mielosi eritremica acuta; i valori ai quali essa discende si aggirano per lo più tra il 20 e il 30 %.

Il valore emoglobinico globulare è quasi sempre uguale all'unità, per cui si può ritenere che generalmente nella mielosi eritremica acuta si tratta di un'anemia normocromica; ma in qualche caso esso è leggermente inferiore all'unità (anemia ipocromica) e in qualche altro invece è superiore all'unità (anemia ipercromica).

L'anisocitosi dei globuli rossi nella mielosi eritremica acuta è costante e si ha nei due sensi (macro e microcitosi); ricerche precise di Baserga hanno dimostrato che il diametro medio degli eritrociti tende a rimanere nei limiti della norma e che la formula eritrocitometrica è press'a poco normoplanica, con forte latitudine di variazione (cioè che è l'espressione numerica dell'anisocitosi che è sempre notevole nei due sensi), ma con indice di asimmetria quasi nullo (cioè che dimostra l'assenza di una spiccata predominanza dell'anisocitosi nell'uno piuttosto che nell'altro senso).

La poichilocitosi dei globuli rossi è un fenomeno che si osserva frequentemente nella mielosi eritremica acuta.

Gli eritroblasti compaiono nel sangue periferico di tutti i casi di mielosi eritremica acuta e ne costituiscono un segno ematologico di grandissimo valore diagnostico; questa eritroblastosi o eritroblastemia (fig. 1) presenta però notevoli differenze quantitative e qualitative, che possono essere così brevemente riassunte:



Fig. 1.

a) *differenze quantitative*: le variazioni del numero degli eritroblasti presenti nel sangue periferico si possono avere o nei diversi casi o nelle diverse fasi della malattia: nei *diversi casi* le differenze possono essere fortissime, da cifre minime di 3.000 a 4.000 eritroblasti per mmc., in alcuni casi, a cifre massime di 143.000 (caso di Lazzaro) e di 258.000 (caso di Lattes); nelle *diverse fasi* della malattia le differenze sono caratterizzate dal fatto che, per lo più, il numero degli eritroblasti va progressivamente aumentando, in modo che le cifre più elevate vengono raggiunte nel periodo terminale o di maggiore gravità; in senso inverso, come abbiamo già detto, procede il numero degli eritrociti maturi, il quale va progressivamente diminuendo, per cui verso la fine della malattia si registrano le cifre più basse; questo incrociarsi della linea progressivamente ascendente degli eritroblasti e della linea progressivamente discendente degli eritrociti, da una parte costituisce un importante elemento di diagnosi e dall'altra sta a denunciare il carattere nettamente patologico e niente affatto rigenerativo della eritroblastosi, la quale raggiunge i più alti valori proprio quando l'anemia raggiunge la maggiore gravità; solo più raramente si è osservato il comportamento contrario, cioè la progressiva diminuzione del numero degli eritroblasti, comportamento che del resto corrisponde a quello delle leucemie acute, che in alcuni casi diventano leucopeniche proprio nel periodo terminale della malattia;

b) *differenze qualitative*: queste riguardano diversi caratteri degli eritroblasti del sangue periferico e precisamente:

1° le *fasi morfogenetiche*: gli eritroblasti nella mielosi eritremica acuta si presentano in tutte le fasi di maturazione e quindi se ne trovano di basofili, di policromatici e di ortocromatici; ma quelli che sempre si dimostrano in netta prevalenza sono i più immaturi, cioè i basofili, i quali poi vanno progressivamente aumentando di numero, mentre le forme di maturazione intermedie (policromatiche e ortocromatiche) vanno scomparendo; in questo modo, nel periodo terminale della malattia si stabilisce un vero *hiatus eritremico* per gravissimo arresto di maturazione (*anaplasia*); particolare importanza spetta alla presenza delle forme più immature, cioè dei *proeritroblasti* e degli *emocitoblasti*;

2° le *atipie cellulari*, che sono numerose e svariate: nucleo plurilobato, a contorni irregolari, con tendenza alla divisione diretta, alterato rapporto nucleo-plasmatico, asincronismo di maturazione nucleo-plasmatica, ecc.; questi eritroblasti atipici, in conseguenza dell'eritropoiesi *displastica* o *disgenetica*, sono indicati con il nome di *paraeritroblasti*, i quali compaiono specialmente nelle forme più gravi e a più rapido decorso;

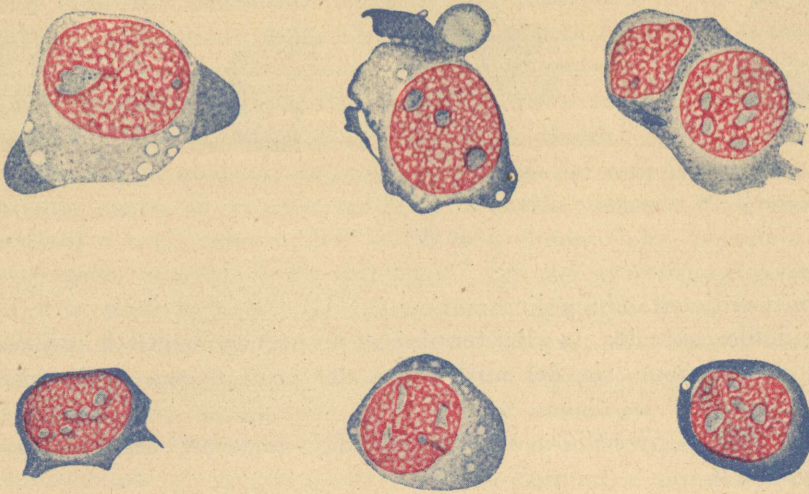


Fig. 2.

3° la *genesì reticolo-endoteliale*: l'eritropoiesi nella mielosi eritremica acuta riassume carattere embrionale e quindi una genesì reticolo-endoteliale diretta, dimostrabile anche nel sangue periferico, dove possono passare elementi reticolo-endoteliali in orientamento proeritroblastico (le tre cellule della prima fila della figura 2), e proeritroblasti che conservano qualche carattere reticolo-endoteliale, specialmente nella struttura largamente reticolare del nucleo (le tre cellule della seconda fila della figura 2);

4° le *alterazioni degenerative*, rappresentate da un fenomeno descritto recentemente da Di Guglielmo sotto il nome di *degenerazione nucleo-plasmatica* (fig. 3): il nucleo va incontro a un processo di omo-

geneizzazione, perdendo la sua normale struttura e diventando tutto uniforme e più o meno intensamente colorato; in seguito presenta fenomeni svariatisimi di segmentazione che gli conferiscono i più bizzarri aspetti, e per ultimo va incontro alla frammentazione o carioressi; contemporaneamente, il protoplasma, in gran parte ancora basofilo, va assumendo una struttura granulosa (come nel processo di formazione delle granulazioni basofile) e

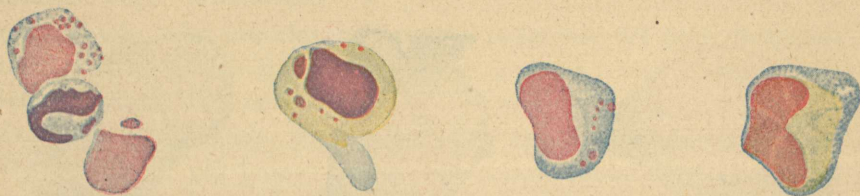


Fig. 3.

poi va diventando policromatico per la comparsa della sostanza acidofila; si tratta, in altri termini, di un perversimento dei processi di maturazione, sia del nucleo che del protoplasma degli eritroblasti;

5° l'attività riproduttiva, dimostrata dai numerosi eritroblasti in cariocinesi.

In conclusione, i caratteri più salienti dell'eritroblastemia nella mielosi eritremica acuta sono: il progressivo aumento del numero degli eritroblasti parallelamente al progressivo aggravarsi del processo morboso (non in tutti i casi); l'incrociarsi della curva ascendente degli eritroblasti con la curva discendente degli eritrociti; la nettissima prevalenza numerica degli eritroblasti più immaturi (eritroblasti basofili e proeritroblasti); le atipie cellulari (paraeritroblasti) e le alterazioni degenerative (degenerazione nucleoplasmatica); la genesi reticolo-endoteliale diretta.

I reticolociti sono stati studiati solo in pochi casi, nella maggior parte dei quali si sono dimostrati in numero scarso; in un caso, recentemente illustrato da Pontoni, un leggero aumento iniziale fu seguito da una progressiva riduzione numerica, tanto da poter parlare di una curva reticolocitica discendente, con i valori più

bassi nel periodo terminale della malattia; tale curva reticolocitica discendente s'incrociava con quella eritroblastica ascendente, mentre procedeva parallelamente a quella eritrocitica discendente. La *resistenza osmotica* degli eritrociti è stata anch'essa saggiata solo in pochissimi casi, nei quali ha dimostrato variazioni di scarso rilievo o una leggera diminuzione in confronto dei valori normali. Il *ricambio emoglobinico* è stato insufficientemente studiato, ma dall'insieme dei dati raccolti si ricava l'impressione che esso si presenti piuttosto aumentato nella mielosi eritremica acuta; ciò risulta in modo sicuro dallo studio più accurato fatto recentemente da Pontoni nel suo caso, nel quale fu riscontrato: lieve urobilinuria; aumento della stercobilina nove volte circa il normale, e positività della reazione di Hijmans v. d. Bergh.

I *leucociti* si presentano, nel maggior numero dei casi di mielosi eritremica acuta, in numero inferiore a quello normale (leucopenia modica) e con tendenza alla progressiva diminuzione, parallela al progressivo aumento degli eritroblasti; ciò può avvenire attraverso due meccanismi; progressiva invasione da parte del tessuto eritropoietico patologico con conseguente riduzione del tessuto leucopoietico; progressiva sostituzione dell'eritropoiesi patologica di genesi reticolo-endoteliale diretta alla emopoiesi parenchimale normale con diminuzione progressiva, fino alla scomparsa, degli emocitoblasti nel sangue periferico (caso Pontoni) e quindi con progressiva diminuzione del numero dei leucociti. Solo in qualche caso di mielosi eritremica acuta fu riscontrata una leucocitosi di modiche proporzioni, con cifre non superiori ai 20.000 o 30.000 leucociti maturi; ma in tali casi erano presenti nel sangue periferico anche leucociti immaturi, ciò che sta a indicare uno stato reattivo del sistema leucopoietico o anche un leggero screscio leucemico, coesistente col processo eritremico (caso di Lazzaro).

Le *piastrine* sono sempre diminuite di numero nella mielosi eritremica acuta e spesso in proporzioni considerevoli.

Le *cellule reticolo-endoteliali* sono state riscontrate nel sangue periferico di parecchi casi di mielosi eritremica acuta; alcune di esse svolgono funzione eritropoietica e sono state precedentemente descritte nel capitolo dell'eritroblastosi (cellule reticolo-endoteliali in orientamento proeritroblastico); altre, invece, conservano i

loro caratteri di cellule reticolo-endoteliali senza particolari orientamenti emopoietici; queste ultime, alle quali qui esclusivamente ci riferiamo, si presentano sotto diversi aspetti morfologici (dalle voluminosissime cellule tipicamente reticolo-endoteliali alle piccole cellule monocitoidi) e funzionali (fagocitosi specialmente di eritrociti, cariocinesi). Le proporzioni numeriche raggiunte dalle cellule reticolo-endoteliali in alcuni casi tipici di mielosi eritremica acuta, specialmente dell'adulto, sono veramente considerevoli. Un rilievo di grande interesse riguarda il comportamento di tali elementi cellulari nel decorso della malattia: nel primo caso, descritto da Di Guglielmo, fu notata una progressiva diminuzione del numero delle cellule reticolo-endoteliali, parallela ad una progressiva riduzione di volume del fegato e della milza; nel caso di Lazzaro, invece, fu osservato un progressivo aumento del numero di tali cellule, parallelo a un progressivo aumento di volume del fegato e della milza. Si dovrebbe desumere da questi due esempi che le oscillazioni numeriche delle cellule reticolo-endoteliali nel sangue periferico della mielosi eritremica acuta sono in rapporto diretto delle oscillazioni di volume del fegato e della milza.

Reperti bioplici.

Nella mielosi eritremica acuta la biopsia è stata eseguita in molti casi, ma limitatamente al midollo osseo e alla milza, data la rapidità di decorso e la gravità della malattia, mentre nella mielosi eritremica cronica è stato possibile, come vedremo in seguito, estenderla anche ad altri organi (fegato, linfoghiandole).

Biopsia del midollo osseo. Fornisce elementi di grandissima importanza, tanto per la diagnosi quanto per l'interpretazione patogenetica della mielosi eritremica acuta: tali elementi possono essere riassunti nel modo seguente:

a) *Rapporto leuco-eritrogenetico* che è dato dal quoziente della divisione tra il numero dei leucoblasti e il numero degli eritroblasti e che in condizioni normali oscilla intorno a 3 (cioè le cellule della serie bianca stanno a quelle della serie rossa come 3 sta a 1); nella mielosi eritremica acuta si riscontra una *inversione del rapporto*

leucoeritrogenetico di proporzioni considerevolissime, come risulta dalle seguenti cifre: nel caso di Pontoni 0,01 (il che vuol dire che le cellule della serie bianca stanno a quelle della serie rossa come 0,01: 1, mentre normalmente il rapporto è di 3 : 1); in un caso di Di Guglielmo, studiato da Baserga, il rapporto scende a 0,063.

Dal comportamento del rapporto leuco-eritrogenetico si desume che nella mielosi eritremica acuta gli elementi della serie rossa predominano in maniera assoluta nel midollo osseo, mentre quelli della serie bianca si riducono a proporzioni minime.

b) *Curve di maturazione*, che sono basate sulla percentuale degli elementi delle diverse fasi di maturazione, tanto della serie rossa quanto della serie bianca; la *curva di maturazione rossa* è quella che dimostra le alterazioni maggiori e più significative nella mielosi eritremica acuta, come risulta dalla seguente tabella, nella quale nella prima colonna verticale sono disposte le cifre normali, nella seconda le cifre di un caso di Di Guglielmo studiato da Baserga, e nella terza quelle del caso di Pontoni

	Normale	Baserga	Pontoni
Eritroblasti basofili	20 %	82,7 %	93,5 %
Eritroblasti policromatici	48 %	15 %	5,2 %
Eritroblasti ortocromatici	52 %	2,5 %	1,3 %

Da queste cifre risulta che quasi tutte le cellule della serie rossa nel midollo osseo (fino a più del 90 %) si arrestano, nel loro processo di maturazione, alla fase primordiale di eritroblasti basofili e che solo pochissime riescono a raggiungere le fasi più mature, rappresentate dagli eritroblasti policromatici e ortocromatici.

Si aggiunga che degli stessi eritroblasti basofili una notevole percentuale è rappresentata dagli elementi corrispondenti alla fase inicialissima della maturazione eritropoietica, cioè dai *proeritroblasti*, che nel caso di Pontoni oscillano dal 16 al 22 % e nel caso di Baserga arrivano al 63,9 % di tutte le cellule della serie rossa, mentre in condizioni normali si trovano nelle proporzioni del 4 %. Dallo studio della curva di maturazione rossa si desume che nella

mielosi eritremica acuta l'arresto di maturazione eritropoietica (anaplasia) raggiunge proporzioni enormi, tanto nel senso della estensione, perchè quasi tutte le cellule ne sono colpite, quanto nel senso della intensità, perchè l'arresto avviene nella fase iniziale (eritroblasti basofili) e inicialissima (proeritroblasti).

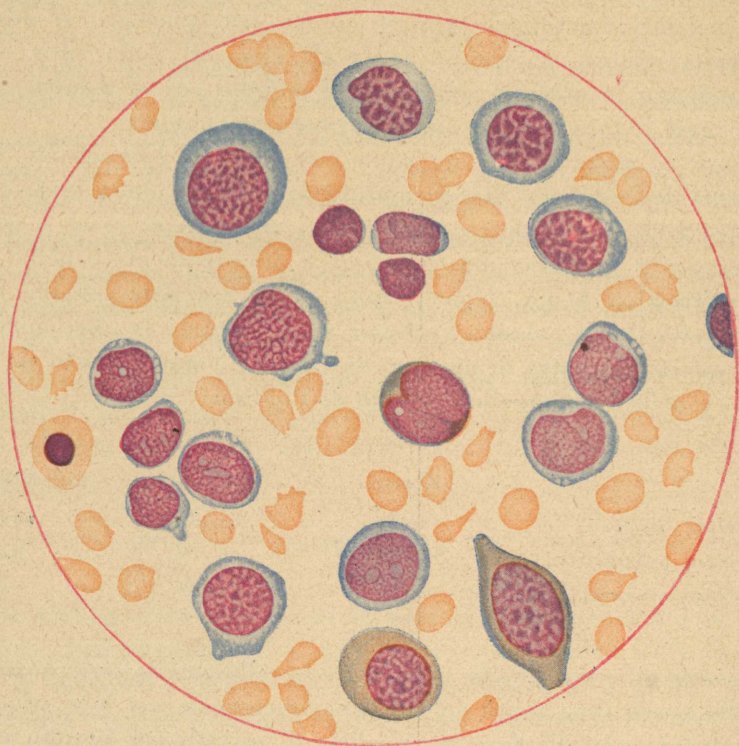


Fig. 4.

La curva di maturazione bianca non offre in genere elementi degni di rilievo nella mielosi eritremica acuta.

c) *Tipo dell'eritropoiesi*: nella mielosi eritremica acuta l'eritropoiesi è quasi esclusivamente di tipo normoblastico; ma nel midollo osseo si riscontrano degli eritroblasti, alcuni dei quali sono semplicemente dei macronormoblasti, mentre altri invece sono nettamente di tipo megaloblastico.

d) *Iperplasia reticolo-endoteliale*: è chiaramente documentabile in molti casi di mielosi eritremica acuta, in alcuni dei quali raggiunge proporzioni considerevoli; si osservano numerose cellule tipicamente reticolo-endoteliali con differenti aspetti morfologici e funzionali, in quanto alcune sono orientate in senso eritropoietico, altre svol-



Fig. 5.

gono funzione fagocitaria e parecchie sono in fase cariocinetica.
e) *Eritropoiesi displastica*, documentata dalla presenza di eritroblasti con svariate *atipie* nucleari e protoplasmatiche (*paraeritroblasti*), dovute a errori nel processo di differenziamento e di maturazione di tali cellule: irregolarità morfologiche del nucleo e del protoplasma, alterazioni del rapporto nucleo-plasmatico, asincronismo di maturazione nucleo-plasmatica, ecc.

Questi sono i dati più importanti che si ricavano dalla biopsia del midollo osseo. Nella figura 4, in un *campo combinato di midollo osseo* prelevato mediante puntura dello sterno dell'ammalata studiata da Pontoni nel mio Istituto, sono riprodotti numerosi eritroblasti, di varia grandezza (macro, meso e microeritroblasti), in fasi diverse di maturazione (proeritroblasti nucleolati, eritroblasti basofili, eritroblasti policromatici, eritroblasti ortocromatici) e talvolta con atipie specialmente nucleari (paraeritroblasti). Nei campi non combinati è molto più evidente l'assoluta prevalenza degli eritroblasti basofili, numerosissimi, in confronto dei policromatici e degli ortocromatici, molto scarsi. *Biopsia della milza.* I risultati che si ottengono dallo studio del materiale prelevato mediante puntura della milza nella mielosi eritremica acuta corrispondono quasi del tutto a quelli della biopsia del midollo osseo. Essi possono così riassumersi:

presenza di numerosissimi eritroblasti e di pochi elementi della serie bianca con conseguente fortissima *inversione del rapporto leuco-eritrogenetico* (nel caso di Pontoni 0,01, cioè del tutto uguale a quello riscontrato nel puntato sternale della stessa ammalata);

arresto di maturazione degli eritroblasti molto cospicuo specialmente in estensione (eritroblasti basofili 95,9 %, eritroblasti policromatici 2,1 %, eritroblasti ortocromatici 2 % nel caso di Pontoni) e meno in profondità (proeritroblasti 8,5 % nel caso di Pontoni, invece del normale 4 %, mentre nello stesso caso nel midollo osseo essi erano circa il 20 %);

proliferazione reticolo-endoteliale con elementi in funzione eritropoietica, in attività fagocitaria, in cariocinesi;

atipie eritroblastiche (paraeritroblasti) e fenomeni degenerativi (degenerazione nucleo-plasmatica, identica a quella descritta nel sangue periferico, fig. 3).

In un *campo combinato di materiale splenico* (fig. 5), prelevato mediante puntura della milza nel caso di Pontoni, si vedono numerosi proeritroblasti con scarsissimo protoplasma nettamente basofilo, uno solo con abbondante protoplasma basofilo contenente zolle acidofile, uno con poco protoplasma policromatico, eritroblasti policromatici, eritroblasti ortocromatici (uno con granulazioni basofile) con nuclei picnotici, un eritroblasto con tre masse nucleari di diversa grandezza (una delle quali con nucleoli), un piccolo elemento reticolo-endoteliale, un metamielocito neutrofilo.

I controlli di autopsia, in Italia e all'estero, sono tanto numerosi, precisi, completi e soprattutto concordanti da consentirci di affermare che il quadro anatomo-patologico della mielosi eritremica acuta è oramai perfettamente noto e che con i suoi tipici caratteri, costantemente osservati in tutti i casi sottoposti a necropsopia, costituisce il fondamento sicuro e indiscutibile della nuova entità clinica, considerata come iperplasia primitiva, sistemica e generalizzata dell'apparato eritropoietico.

Riassumiamo in una breve sintesi i reperti anatomo e istopatologici della mielosi eritremica acuta.

Midollo osseo. All'*esame macroscopico* appare di un colorito rosso diffuso dappertutto, con maggiore intensità in qualche osso (rosso cupo intensissimo nel femore).

All'*esame microscopico* il midollo osseo risulta ricchissimo di elementi cellulari, che in grande prevalenza sono eritroblasti ed elementi reticolo-endoteliali, con i caratteri che sono stati già descritti nei reperti di biopsia. I megacariociti sono notevolmente ridotti di numero.

Milza. All'*esame macroscopico* si dimostra costantemente, e spesso notevolmente aumentata di volume, di colorito rosso scuro alla superficie di taglio, con follicoli in alcuni casi visibili e in altri no. All'*esame microscopico* si nota una profonda modificazione della struttura normale: atrofia dei follicoli di Malpighi; presenza di focolai più o meno numerosi ed estesi di eritroblasti (metaplasia eritremica) in fasi diverse di maturazione, ma prevalentemente basofili; presenza di poche cellule granulocitiche mature e immature (mielociti, rari mieloblasti); iperplasia e ipertrofia delle cellule reticolo-endoteliali, alcune in orientamento eritropoietico, altre in attiva funzione fagocitaria; mobilitazione delle cellule dell'endotelio dei capillari sanguigni e delle cellule pericapillari.

Fegato. All'*esame macroscopico* risulta sempre aumentato di volume e talvolta in proporzioni cospicue; alla superficie di taglio si osservano aree di colorito rosso cupo circondate da zone di colore giallo chiaro.

All'*esame microscopico* appare alterata l'architettura fondamentale del fegato: i lobuli epatici sono ridotti di estensione, compressi e

separati l'uno dall'altro da un tessuto cellulare di infiltrazione che occupa gli spazi periportalari e s'infiltra tra i singoli lobuli, separandoli e penetrando anche nella loro compagine (fig. 6); questo tessuto d'infiltrazione è costituito da elementi eritroblastici in fase

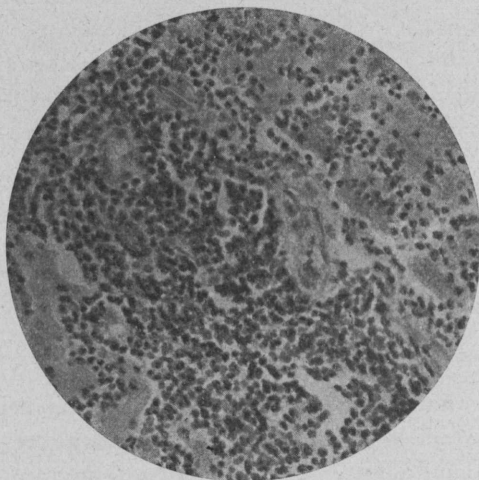


Fig. 6.

diversa di maturazione, da elementi reticolo-endoteliali, alcuni dei quali in funzione eritropoietica e altri in attività fagocitaria, da pochissimi elementi leucocitari granulocitici. Si osservano anche, in proporzioni variabili da caso a caso, fenomeni di degenerazione grassa dei lobuli epatici e accumulo nel protoplasma delle cellule epatiche di pigmento giallastro rifrangente (probabilmente pigmento biliare).

Linfoghiandole. All'esame macroscopico appaiono modicamente aumentate di volume. All'esame microscopico si dimostrano i processi già descritti negli altri organi: focolai più o meno estesi costituiti da eritroblasti e da cellule

reticolo-endoteliali.

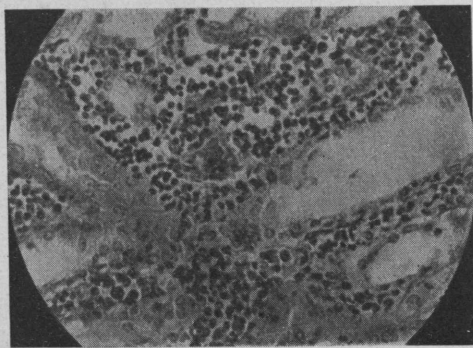


Fig. 7.

Reni. All'esame macroscopico i reni risultano aumentati di volume. All'esame microscopico si osservano, in proporzioni variabili nei diversi casi, focolai d'infiltrazione, prevalenti nella corticale e costituiti da elementi eritroblastici e da elementi reticolo-endoteliali (fig. 7) con i caratteri descritti negli altri organi.

Fenomeni degenerativi sono quasi sempre presenti, talvolta lievi, tal'altra imponenti.

In quasi tutti gli altri organi e tessuti: *surrene, miocardio, pancreas* (fig. 8), *polmone, testicoli, utero* (fig. 9), *laringe* (fig. 10), *trachea, dura meninge*, ecc. si riscontrano focolai d'infiltrazione, costituiti sempre da cellule eritroblastiche e cellule reticolo-endoteliali.

Da questa brevissima rassegna dei reperti anatomo e istopatologici risulta che le alterazioni fondamentali e costanti nella mielosi eritremica acuta sono costituite da una intensa proliferazione eritroblastica e da una intensa proliferazione reticolo-endoteliale, tanto negli organi emopoietici (midollo osseo, milza, linfoghiandole), quanto negli organi extraemopoietici (fegato, rene, surrene, miocardio, polmone, pancreas, testicoli, utero, laringe, trachea, dura meninge, ecc.).

Prognosi e terapia.

La *prognosi* è assolutamente infausta, perchè in tutti i casi finora descritti l'*esito* è stato la morte, in un periodo di tempo variabile da qualche settimana a due mesi circa.

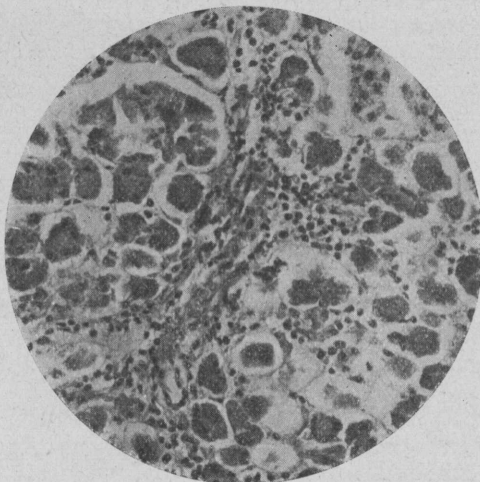


Fig. 8.



Fig. 9.

La *terapia* è del tutto inefficace; tutte le comuni cure antianemiche sono state eseguite, ma senza alcun risultato favorevole (ferro, fegato, arsenico, trasfusioni di sangue).

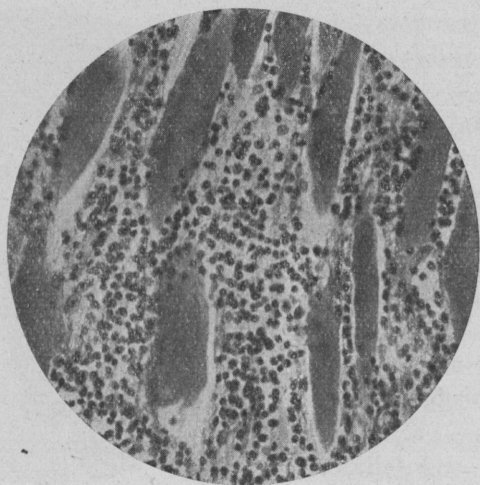


Fig. 10.

II. - MIELOSI ERITREMICA CRONICA.

Nella evoluzione storica degli studi sulle malattie eritremiche, il riconoscimento della forma acuta precede di parecchi anni quello della forma cronica.

Difatti, mentre già nel 1926 fu descritto il primo caso di mielosi eritremica acuta completo, ossia corredato dei reperti anatomico-istopatologici e della esatta interpretazione patogenetica, soltanto nel 1940 e nel 1941 sono stati resi noti i primi casi di mielosi eritremica cronica, ai quali si può riconoscere il diritto di individuare una nuova forma morbosa, in quanto essi sono stati anche controllati al tavolo anatomico.

Nel 1940 il Duesberg, in Germania, illustrò tre casi, dei quali uno di mielosi eritroleucemica e gli altri due di mielosi eritremica; di questi due, però, soltanto il primo può essere preso in considera-

zione, per quanto anch'esso sia stato descritto in maniera molto sommaria, specialmente dal punto di vista clinico.

Nel 1941 si è avuta una più ampia e precisa documentazione dell'esistenza della mielosi eritremica cronica da parte di Heilmeyer e Schoener in Germania e di Di Guglielmo e Quattrin in Italia con la illustrazione di due casi tipici, minutamente descritti negli aspetti clinici, ematologici, biotici e nei reperti anatomico e istopatologici. Gli autori di queste tre recentissime pubblicazioni, con le quali si mettono le basi sicure della nuova malattia, sono tutti d'accordo nel considerare anche la varietà cronica della mielosi eritremica quale una malattia sistemica primitiva, del tutto parallela o analoga alla mielosi leucemica cronica, accettando così in pieno il motivo fondamentale che da venticinque anni informa la nostra concezione patogenetica delle malattie eritremiche ed eritroleucemiche. In precedenza, altri casi erano stati diagnosticati quali mielosi eritremiche croniche, in base però ai soli dati clinici, ematologici e biotici; ricordo il caso pubblicato in Italia dal Benedetti nel 1938, riguardante una forma aneritremica e corredato anche dall'esame istologico di una milza succenturiata, e il caso pubblicato in Inghilterra dall'Israëls nel 1939.

A parte deve essere segnalato il caso pubblicato in Francia dal Pittaluga nel 1940, caso che fu controllato al tavolo anatomico, ma che fu interpretato in maniera alquanto diversa.

In base a questa casistica, che è poco numerosa ma è documentata in maniera molto precisa, si possono stabilire i caratteri fondamentali che impersonano l'individualità anatomico-clinica della mielosi eritremica cronica;

- 1° stato anemico con tendenza al progressivo aggravamento;
- 2° splenomegalia cospicua;
- 3° epatomegalia di minori proporzioni;
- 4° decorso cronico con una durata di circa due anni e con esito costantemente letale;
- 5° presenza nel sangue periferico di eritroblasti più o meno numerosi, che in prevalenza sono ortocromatici e in minor numero sono policromatici e basofili;
- 6° proliferazione del sistema eritropoietico primitiva, generalizzata a tutti gli organi emopoietici ed extraemopoietici, displastica,

modicamente aplastica e di tipo embrionale, cioè a genesi diretta dal reticolo-endotelio, che anch'esso si trova in uno stato di proliferazione.

Fissati così i caratteri fondamentali, possiamo passare allo studio del quadro clinico, del quadro ematologico, dei reperti biotipici e anatomopatologici.

Quadro clinico.

La malattia colpisce individui senza particolari tare ereditarie, familiari e personali, appartenenti ai due sessi e di tutte le età (ragazza di anni 12 nel caso Di Guglielmo e Quattrin, uomo di anni 50 nel caso Duesberg, uomo di anni 75 nel caso Heilmeyer e Schoener, donna di 46 anni nel caso Benedetti, donna di 42 anni nel caso Israëls, uomo di 42 anni nel caso Pittaluga).

L'inizio della malattia è lento, graduale, progressivo ed è caratterizzato dai sintomi di uno stato di deperimento generale: anemizzazione, dimagrimento, astenia, inappetenza. Nel decorso di tale sintomatologia si possono avere periodi di sosta o anche di miglioramento in seguito a cure generali antianemiche e ricostituenti, le quali si limitano a esercitare un'influenza molto modesta e di assai breve durata.

Lo stato anemico è svelato clinicamente dal colorito pallido della cute e delle mucose, che è sempre accompagnato da una sfumatura giallastra, la quale varia dal paglierino, al giallo sporco, al giallo verdastro, all'ocraceo, fino a una vera tinta subitterica. La *splenomegalia* è un sintomo costante e imponente, in quanto raggiunge sempre proporzioni enormi; difatti, il polo inferiore della milza sorpassa di parecchi centimetri la linea ombelicale trasversa. La consistenza dell'organo è dura e la sua superficie è liscia; esso, in genere, non è dolente spontaneamente e neanche alla palpazione. Il volume della milza tende ad aumentare durante il corso della malattia. La *epatomegalia* è anch'essa un sintomo costante della mielosi eritremica cronica, ma raggiunge proporzioni meno cospicue della splenomegalia; il fegato, infatti, oltrepassa l'arcata costale soltanto di due o tre dita trasverse; la sua consistenza è dura, la sua superficie è liscia e in genere esso non è dolente.

La *febbre* per lo più manca, e nei casi nei quali è presente, è assai modica, di tipo febbricolare e non costante per tutta la durata della malattia.

Le *manifestazioni emorragiche* non sono costanti e neanche imponenti; si tratta per lo più di epistassi, in qualche caso molto forti, o di emorragie sottocutanee; talvolta di menorragie, ma precedenti il periodo di stato della malattia.

Le *lesioni del cavo orale*, delle *tonsille* e delle *fauci* sono sempre assenti; solo in un caso, riguardante un vecchio di 75 anni, con fortissimo deperimento, esistevano ragadi alla commessura labiale sinistra con numerose piccole infiltrazioni della mucosa della guancia dello stesso lato.

I *disturbi dell'apparato digerente* sono rappresentati dalla inappetenza e da uno stato di ipocloridria o di anacloridria, che può essere istaminosensibile o anche istaminoresistente.

L'*apparato cardio-vascolare* non è interessato e solo si possono ascoltare soffi cardiaci di natura anemica. Tutti gli altri organi e apparati sono in genere indenni.

In conclusione, il quadro clinico della mielosi eritremica cronica è costituito dall'anemia, dalla cospicua splenomegalia, dalla modica epatomegalia, dalle frequenti ma non forti emorragie, da uno stato subfebrile piuttosto raro e dal progressivo deperimento.

Quadro ematico.

Numerose e importanti sono le alterazioni del sangue nella mielosi eritremica cronica.

I *globuli rossi* sono costantemente diminuiti di numero e tale diminuzione va progressivamente accentuandosi fino ad arrivare a cifre di poco superiori a un milione e talvolta anche inferiori.

L'*emoglobina* è sempre in quantità notevolmente inferiore a quella normale, mantenendosi per lo più al di sotto del 50 %; ma col progredire della malattia essa discende fino al 30-20 % e anche a valori più bassi.

Il *valore emoglobinico globulare* si aggira intorno alla unità, talvolta superandola di poco (lieve ipercromia), tal'altra invece scendendo leggermente al disotto (lieve ipocromia).

L'*anisocitosi* è costante e spiccatissima.

La *poichilocitosi* è anch'essa sempre presente, ma in genere non molto accentuata. Compaiono frequentemente *granulazioni basofile*, *corpi di Jolly* e *corpi anulari di Cabot*.

Gli *eritroblasti* sono presenti nel sangue periferico (*eritroblastosi* o *eritroblastemia*) e questo reperto

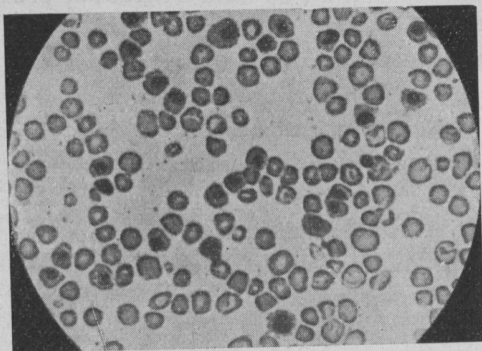


Fig. 11.

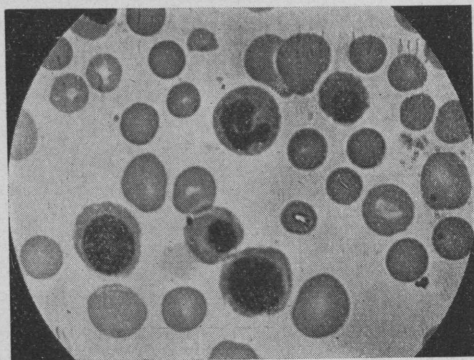


Fig. 12.

costituisce un elemento di grande importanza diagnostica (fig. 11, 12, 13, 14); essi però sono in numero variabile nei diversi casi e nelle diverse fasi della malattia. Nei diversi casi si osservano differenze notevoli: difatti, da cifre minime di 50 eritroblasti per mmc. nel caso Duesberg si passa a cifre di 800 per mmc. e successivamente fino a 8250 per mmc. nel caso Pittaluga, a cifre di 15.000 per mmc. e successivamente fino a 93.000 nel caso Di Guglielmo-Quattrin, a cifre di 79.000 nel caso di Israëls.

Se poi si tiene conto dei valori percentuali, cioè del numero degli eritroblasti per ogni 100 leucociti, si hanno i seguenti dati: 5% (caso Duesberg), 17% fino

a 85% (caso Pittaluga), 8% fino a 122% (Heilmeyer e Schoener). Nelle diverse fasi della malattia si nota un progressivo aumento del numero degli eritroblasti circolanti nel sangue periferico, aumento che procede parallelamente al progressivo aggravarsi del processo morboso; basterà ricordare che nel caso di Heilmeyer e

Schoener si passa, nello spazio di pochi mesi, da cifre di 8-9 eritroblasti su 100 leucociti a quella di 122 eritroblasti su 100 leucociti e che nel caso Di Guglielmo-Quattrin da valori iniziali di 15.000 eritroblasti circolanti si arriva fino a 93.000 nel periodo terminale della malattia; anche nel caso Pittaluga si passa dal 17 % all'85 %.

Si noti che i valori più alti dell'eritroblastemia coincidono sempre con i periodi di maggiore gravità della malattia, mentre quando questa migliora il numero degli eritroblasti circolanti nel sangue periferico diminuisce fortemente, come si verificò nel caso Di Guglielmo-Quattrin durante un transitorio periodo di miglioramento seguito alla splenectomia. E quindi si assiste a un movimento in senso contrario del numero degli eritroblasti e del numero degli eritrociti maturi; così, nel caso Pittaluga, quando gli eritrociti erano 2.200.000, gli eritroblasti erano soltanto 800 per mmc.; mentre quando gli eritrociti diminuirono a 1.146.000, gli eritroblasti aumentarono a 7.900 per

mmc.; e nel caso Di Guglielmo-Quattrin, quando gli eritrociti salirono a 3.650.000, gli eritroblasti scesero a 40 per mmc.; mentre quando gli eritrociti diminuirono fino a 800.000, gli eritroblasti aumentarono fino a 93.000. Ciò dimostra il carattere patologico e non rigenerativo dell'eritroblastemia in questo processo morboso.

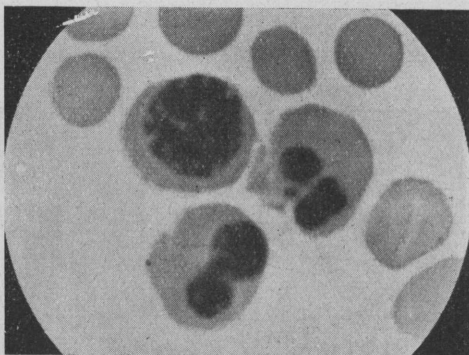


Fig. 13.

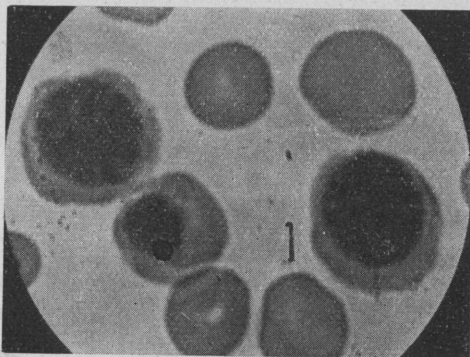


Fig. 14.

Si osservano tutte le fasi di maturazione degli eritroblasti e cioè le basofile, le policromatiche e le acidofile; ma queste ultime, che sono le più mature, sono in nettissima prevalenza numerica in tutti i casi di mielosi eritremica cronica, mentre le forme policromatiche sono assai meno numerose e quelle basofile, cioè le più immature, sono piuttosto rare.

Questo comportamento corrisponde esattamente a quello che si osserva nella mielosi leucemica cronica, nella quale prevalgono - nel

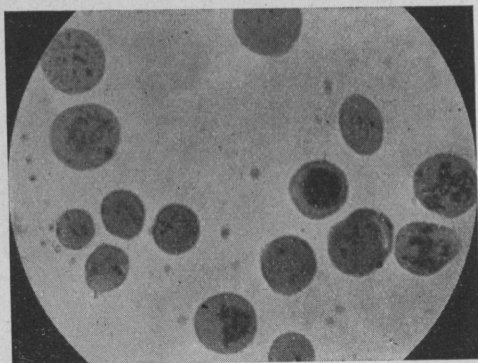


Fig. 15.

sangue periferico - i mielociti, che occupano, nella scala genetica leucocitaria, lo stesso posto occupato dagli eritroblasti acidofili nella scala genetica eritrocitaria; nell'un caso e nell'altro si tratta di cellule già mature, che devono completare il loro ciclo evolutivo con una ultima fase che è più d'invecchiamento che di maturazione, e che è rappresentata dal

progressivo polimorfismo del nucleo per i mielociti e dalla frammentazione ed espulsione del nucleo per gli eritroblasti acidofili.

Si può quindi affermare che i caratteri più salienti dell'eritroblastosi della mielosi eritremica cronica sono: il progressivo aumento del numero degli eritroblasti parallelamente al progressivo aggravarsi del processo morboso; l'incrociarsi della curva degli eritroblasti, che aumentano, e della curva degli eritrociti, che diminuiscono; la nettissima prevalenza numerica degli eritroblasti più maturi (acidofili) su quelli più immaturi (policromatici e basofili).

I *reticolociti* si mostrano sempre più o meno fortemente aumentati di numero in tutti i casi di mielosi eritremica cronica; da cifre del 4,5 % (Israëls) si passa a cifre del 7 % (Duesberg), dell'8 % (Heilmeyer e Schoener), dell'11 e 14 % (Pittaluga), fino a valori

altissimi del 50-60 e persino 100 % nel caso Di Guglielmo-Quattrin. In quest'ultimo caso (fig. 15) erano dimostrabili i quattro gruppi morfologici di reticolociti: 1° o con *forma a gomito*; 2° o con *forma a reticolo*; 3° o con *forma reticolare incompleta*; 4° o con *forma a piccoli granuli*; di questi quattro gruppi soltanto gli ultimi due si riscontrano nel sangue periferico in condizioni normali. Nel decorso della malattia le cifre dei reticolociti, pur mantenendosi sempre superiori a quelle normali, subiscono però delle oscillazioni in più o in meno, talvolta molto spiccate, che non sempre sono di facile spiegazione. In alcuni casi si può parlare di un rapporto inversamente proporzionale tra reticolocitosi ed eritroblastosi; così, nel caso di Heilmeyer e Schoener nel decorso della malattia i reticolociti tendono a diminuire di numero, mentre gli eritroblasti tendono ad aumentare; anche nel caso Di Guglielmo-Quattrin valori altissimi di reticolociti (900.250) si riscontrano in coincidenza di cifre non molto alte di eritroblasti (15.538), mentre quando questi sono fortemente aumentati di numero (93.000) i reticolociti scendono a cifre notevolmente più basse (280.000).

In base a questi dati si può parlare di un incrociarsi della curva degli eritroblasti e della curva dei reticolociti, ciò che ricorda l'incrociarsi della curva degli eritroblasti e della curva degli eritrociti, che abbiamo precedentemente descritta. In altri termini, la curva dei reticolociti e la curva degli eritrociti procedono nella stessa direzione e sono incrociate dalla curva degli eritroblasti, che procede in direzione contraria; questo comportamento trova logica spiegazione nel fatto che gli eritrociti e i reticolociti sono l'espressione dell'attività rigenerativa del tessuto eritropoietico normale, mentre gli eritroblasti sono l'espressione, nelle malattie eritremiche, dell'attività patologica del tessuto eritremico; con la progressiva diffusione di quest'ultimo si ha una progressiva riduzione del tessuto eritropoietico normale.

Non in tutti i conteggi, però, eseguiti anche nello stesso ammalato in periodi diversi della malattia, esiste questo rapporto inversamente proporzionale tra reticolocitosi ed eritroblastosi; e allora si deve ammettere, oltre alla dissociazione tra i due fenomeni, come dice Pittaluga, secondo il quale la comparsa dei reticolociti e quella degli eritroblasti non dipendono dagli stessi fattori e la

reticolocitosi rigenerativa non ha niente a che vedere con l'eritroblastosi patologica, anche l'intervento di altri fattori, quali l'eritropoiesi extramidollare, le modificazioni che possono verificarsi negli organi di deposito (specialmente nella milza), le oscillazioni del bilancio tra processo emodistruttivo e processo emorigenerativo, ecc. Ad ogni modo, segnalati i rilievi obbiettivi riguardanti il comportamento dei reticolociti nelle malattie eritremiche, non è facile pronunziarsi in merito alla loro esatta interpretazione, perchè il problema del significato della reticolocitosi non è ancora del tutto chiarito.

La *formula eritrocitometrica* dimostra, in qualche caso valori normali, in qualche altro lieve tendenza alla macrocitosi, e in altri invece alla microcitosi.

Le *resistenze globulari* sono state studiate soltanto in qualche caso e neanche sempre in maniera completa, cioè con i dati riguardanti lo studio quantitativo (percentuale dei globuli minimo-resistenti e dei globuli massimo-resistenti) e le variazioni durante il decorso della malattia. In un caso di mielosi eritremica cronica le resistenze osmotiche furono trovate normali, in un altro leggermente ridotte, e in un altro, ridotta la minima e aumentata la massima.

Il *ricambio emoglobinico* risulta sempre aumentato, anche se non in tutti i casi è stato studiato in maniera completa, per cui si può affermare che la mielosi eritremica cronica si accompagna con uno stato di iperemolisi più o meno accentuato.

Le proporzioni dell'aumento del ricambio emoglobinico sono in genere discrete, talvolta molto forti e in qualche caso piuttosto lievi.

I *leucociti* si comportano in maniera diversa: per lo più sono diminuiti di numero e in proporzioni molto accentuate, come nel caso Duesberg (100 per mmc.) e nel caso Pittaluga (massimo 4.000 per mmc. e minimo 1.300 per mmc); si nota anche un accentuarsi della leucopenia nei periodi più avanzati della malattia, quando generalmente aumenta l'eritroblastosi. In qualche caso, però, i leucociti sono modicamente aumentati o per lo meno subiscono delle oscillazioni durante il decorso della malattia (alternarsi di leucopenia e leucocitosi). È quasi costante la comparsa in circolo

di mielociti e metamielociti, mentre è del tutto eccezionale quella di qualche rarissima forma più immatura.

Le *piastrine* sono diminuite di numero, talvolta considerevolmente; in un sol caso sono state trovate in aumento (Heilmeyer e Schoener).

LE MALATTIE
ERITREMICHE.

Reperti biopatici.

Per quanto i casi di mielosi eritremica cronica siano pochi, assai numerose e molto importanti sono le documentazioni che si sono ottenute con la biopsia, estesa a molti organi (midollo osseo, milza, fegato, linfoghiandole) e di qualcuno (midollo osseo) ripetuta parecchie volte nello stesso individuo, in modo da poter seguire, durante il decorso della malattia, le variazioni midollari, sia spontanee che provocate da procedimenti terapeutici diversi, compresa la splenectomia.

Biopsia del midollo osseo. Tale biopsia è stata eseguita sempre su materiale prelevato mediante puntura dello sterno, meno in un caso, quello di Duesberg, nel quale il prelievo fu fatto anche dal femore, che si mostrò assai più ricco di elementi cellulari. I risultati della biopsia midollare possono essere così brevemente riassunti.

A) Gli eritroblasti sono aumentati in proporzioni sempre molto considerevoli, tanto da rappresentare l'enorme maggioranza degli elementi cellulari del midollo osseo, mentre in condizioni normali non ne costituiscono che un terzo circa. Già alla semplice osservazione microscopica si nota che gli eritroblasti sono numerosissimi, tanto da riempire talvolta da soli interi campi, specialmente quando sono raggruppati sotto forma di focolai più o meno voluminosi (nidi eritroblastici); con la conta si dimostra in maniera precisa che gli eritroblasti raggiungono cifre enormemente superiori a quelle normali. Inoltre, l'indice cariocinetico degli eritroblasti è fortemente aumentato in confronto di quello normale, ciò che dimostra la grande attività proliferativa di tali elementi cellulari.

B) Gli elementi della serie leucocitaria sono invece fortemente diminuiti, tanto da rappresentare una piccola minoranza delle cellule midollari, mentre invece in condizioni normali essi si trovano in costante e forte superiorità numerica.

Da questo duplice anormale comportamento, aumento numerico delle cellule della serie rossa e diminuzione numerica delle cellule della serie bianca, deriva un fenomeno caratteristico e costante nella mielosi eritremica cronica e cioè *l'inversione del rapporto leuco-eritrogenetico* (quoziente della divisione tra il numero dei granuloblasti e il numero degli eritroblasti); tale inversione in tutti i casi è forte, pur variando di intensità nei diversi periodi della malattia; difatti, mentre in condizioni normali il rapporto leuco-eritrogenetico oscilla intorno a 3, nella mielosi eritremica cronica scende fino a 0,30 - 0,20 - 0,15 - 0,11.

C) Nella evoluzione del processo morboso, caratterizzata da un progressivo aggravamento, l'aumento del numero delle cellule della serie rossa e la diminuzione del numero delle cellule della serie bianca si vanno sempre più accentuando, per cui l'inversione del rapporto leuco-eritrogenetico diventa fortissima proprio nel periodo terminale della malattia. Così si arriva a valori eritroblastici che superano l'80 %, il che vuol dire che di 100 cellule nucleate del midollo osseo 80-85 sono della serie rossa e le altre della serie bianca; nel caso di Heilmeyer e Schoener si contarono, tre ore prima della morte, 33 eritroblasti per un solo leucocito.

D) L'eritropoiesi nella mielosi eritremica cronica si svolge in maniera completa attraverso tutte le successive fasi di maturazione, delle quali, quindi, nel midollo osseo si trovano sempre i rispettivi rappresentanti e cioè - in ordine di evoluzione maturativa - i proeritroblasti, gli eritroblasti basofili, gli eritroblasti policromatici e gli eritroblasti ortocromatici o acidofili; questi ultimi sono cellule già mature, che devono compiere il loro ciclo evolutivo attraverso una ulteriore fase che è soltanto d'invecchiamento (carioressi, picnosi, corpi di Jolly, espulsione del nucleo). I rappresentanti di queste diverse categorie di eritroblasti sono tutti in aumento in confronto delle rispettive cifre del mielogramma normale, con oscillazioni - nel decorso della malattia e anche nei diversi punti di midollo esaminati - non sempre di facile spiegazione; sembra che in genere vi sia un aumento delle forme basofile un po' più accentuato di quello delle forme acidofile, le quali ultime però diventano, almeno in qualche caso, sempre più numerose delle prime a mano a mano che la malattia progredisce.

E) L'eritropoiesi, in tutti i casi di mielosi eritremica cronica, è di tipo normoblastico; ma sono state riscontrate, sia pure in percentuale bassa, cellule di tipo megaloblastico o con carattere megaloblastiforme, secondo l'espressione di Heilmeyer e Schoener. Queste cellule furono osservate già nel primo caso descritto di mielosi eritremica acuta (Di Guglielmo) e la loro presenza si spiega facilmente, se si pensa che l'eritropoiesi delle malattie eritremiche corrisponde a quella che si svolge all'inizio del periodo epatico, quando il tipo prevalente è quello normoeritroblastico, ma persistono ancora pochi elementi megaloblastici, caratteristici del periodo precedente o periodo preepatico dell'eritropoiesi embrionale (periodo, quest'ultimo, al quale invece ritorna l'eritropoiesi nell'anemia perniziosa, che è perciò caratterizzata dall'eritropoiesi megaloblastica).



Fig. 16.

F) L'eritropoiesi, nella mielosi eritremica cronica, è di genesi reticolo-endoteliale, come dimostrano i seguenti reperti della biopsia midollare:

1° cellule del reticolo in orientamento eritropoietico; l'aumento di queste cellule è stato osservato da parecchi autori, i quali però, in genere, non hanno richiamato l'attenzione sul particolare orientamento morfogenetico;

2° isole di tessuto reticolo-eritroblastico, costituite nel modo seguente (fig. 16 e fig. 17, a sinistra): al centro una o anche due cellule del reticolo, evidentissime con il loro tipico aspetto (protoplasma abbondante, sottilissimo, leggermente basofilo, nucleo chiaro e finemente reticolare) e circondate da una prima corona di eritroblasti basofili ad esse intimamente connessi (fenomeno descritto da Di

Guglielmo) e da gruppi periferici di eritroblasti in progressiva evoluzione maturativa (fenomeno descritto da Heilmeyer e Schoener); 3° cellule caratterizzate da un nucleo a maglie molto larghe tipi-

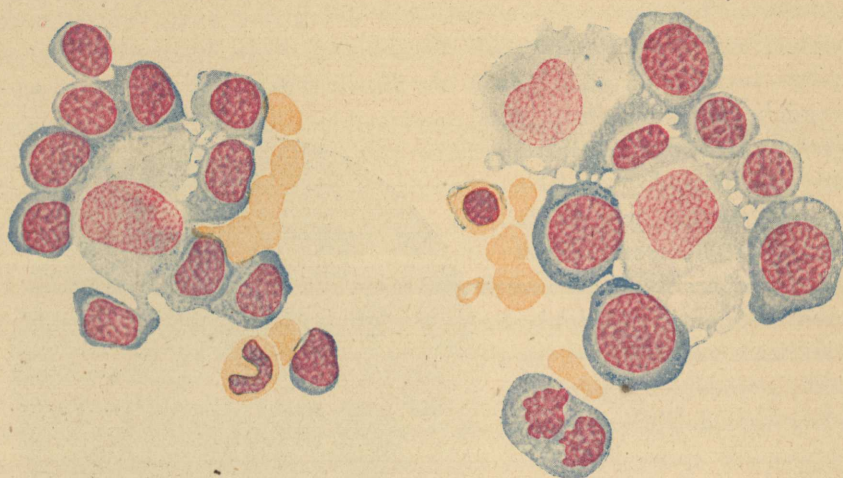


Fig. 17.

camente a spugna (fig. 18 e 19) e da un protoplasma nettamente basofilo, eritroblastico; per la struttura nucleare e per il loro significato corrispondono agli emoistioblasti leucemici del Ferrata,

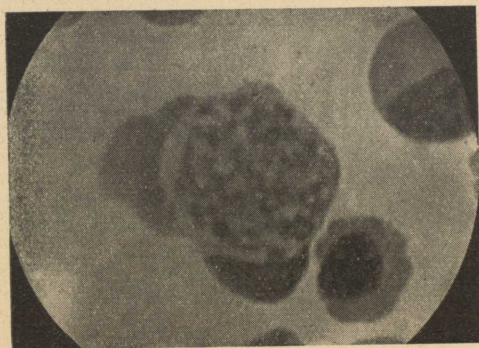


Fig. 18.

e quindi sono indicati con il termine di *emoistioblasti eritremici* (Di Guglielmo). G) L'eritropoiesi nella mielosi eritremica cronica è displastica, secondo la espressione di Duesberg, per i frequenti e gravi errori nel processo di differenziamento e di maturazione, errori che sono dimostrati dai fenomeni di dissociazione tra la maturazione

del nucleo e quella del protoplasma (nuclei giovanissimi circondati da protoplasma maturo emoglobinico, vecchi nuclei picnotici in protoplasmi ancora immaturi) e dalle alterazioni di grandezza e di

LE MALATTIE
ERITREMICHE.

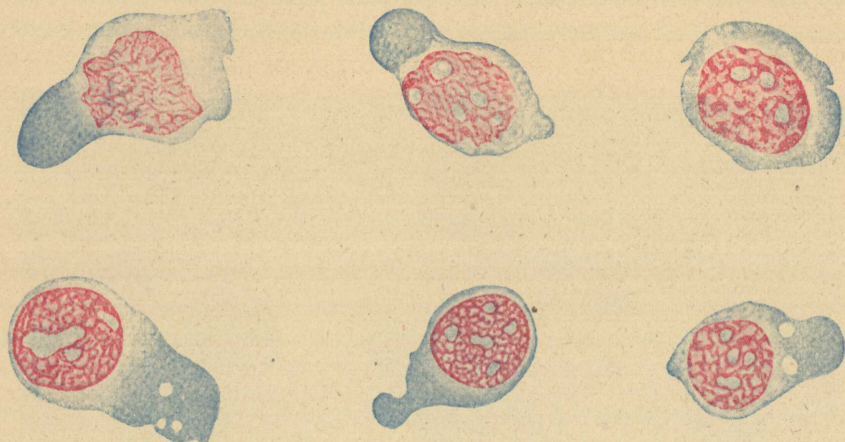


Fig. 19.

forma nucleari e protoplasmatiche (alterazione del rapporto nucleo-plasmatico, irregolarità dei contorni, ecc.); l'insieme di queste alterazioni conferisce un carattere di atipia agli eritroblasti, che perciò sono indicati con il termine di *paraeritroblasti*.

Biopsia della milza. La milza è stata largamente studiata in tre casi di mielosi eritremica cronica e precisamente in quello di Benedetti (splenopuntura ed esame istologico di una milza succenturiata), in quello di Heilmeyer e Schoener (ripetute splenopunture nel decorso della malattia) e in quello di Di Guglielmo-Quattrin (esame della milza asportata).

I risultati dello studio della milza in vita sono i seguenti:

A) Gli eritroblasti predominano su tutti gli altri elementi cellulari contenuti nella milza; essi sono numerosissimi e spesso riuniti a formare focolai più o meno estesi; tali elementi si presentano in tutte le diverse fasi di maturazione: proeritroblasti, eritroblasti basofili, eritroblasti policromatici, eritroblasti ortocromatici; generalmente prevalgono le forme più mature, nelle quali si notano

spiccati fenomeni di invecchiamento nucleare (carioressi, picnosi, corpi di Jolly, ecc.). Numerose sono anche le cariocinesi eritroblastiche. Le dimensioni sono variabilissime, per cui si può parlare di macro, meso e microeritroblasti. Non mancano elementi megaloblastiformi. B) Gli elementi della serie leucocitaria sono molto scarsi e rappresentati quasi esclusivamente da cellule mature (mielociti, meta-

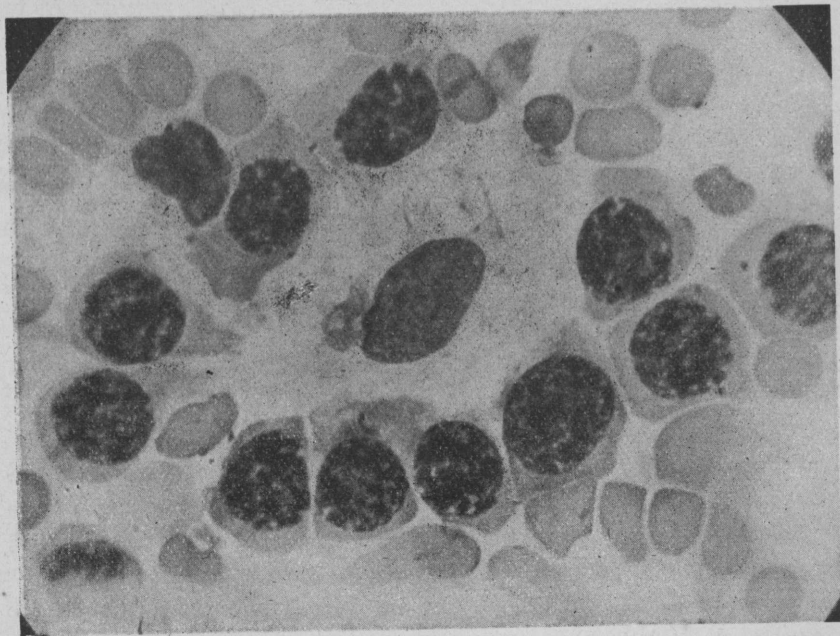


Fig. 20.

mielociti, polinucleati neutrofili ed eosinofili), mentre sono rarissime le forme più giovani (qualche promielocito). Scarsi sono gli elementi della serie linfocitaria e i monociti in genere mancano; per il grande numero di eritroblasti e lo scarso numero di elementi della serie bianca si ripete nella milza il fenomeno già descritto nel midollo osseo, e cioè l'inversione del rapporto leuco-eritrogenetico; nel caso di Heilmeyer e Schoener, per esempio, su 100 cellule bianche si contavano 130 eritroblasti (13 proeritroblasti, 54 eritroblasti, dei quali 6 megaloblastiformi, 63 normoblasti).

C) Gli elementi reticolo-endoteliali nella milza della mielosi eritremica cronica si trovano in uno stato di imponentissima proliferazione e sotto aspetti morfologici diversi: istiociti liberi, istiociti macrofagi, fibroblasti, cellule reticolari plasmacellulari, cellule reticolari linfoidei, cellule reticolari in orientamento eritroblastico.

D) Nella evoluzione del processo morboso si nota il progressivo aumento degli elementi della serie rossa con la contemporanea progressiva riduzione degli elementi della serie bianca, specialmente di quelli più immaturi, che scompaiono quasi completamente; le cellule linfoidei reticolari, invece, vanno progressivamente aumentando di numero, come gli eritroblasti.

E) L'eritropoiesi, nella milza della mielosi eritremica cronica, è di tipo embrionale, come nel midollo osseo; ciò risulta dalla presenza di numerose cellule reticolari in orientamento eritroblastico con tutte le fasi di passaggio, e dalla presenza delle caratteristiche isole di tessuto reticoloeritremico, già descritte nel midollo osseo (fig. 20 e 21).

F) Anche nella milza, come nel midollo osseo, si osservano svariate atipie, nucleari e protoplasmatiche, delle cellule eritroblastiche. In conclusione si può affermare che i reperti biotipici della milza sono sostanzialmente sovrapponibili a quelli del midollo osseo. *Biopsia del fegato.* La biopsia del fegato è stata eseguita soltanto nel caso di Heilmeyer e Schoener (puntura del fegato poco prima della morte) e nel caso Di Guglielmo-Quattrin, nel quale durante la splenectomia - praticata alcuni mesi prima della morte - fu possibile prelevare materiale epatico e allestire preparati per apposizione, che permisero uno studio minuto delle alterazioni citologiche

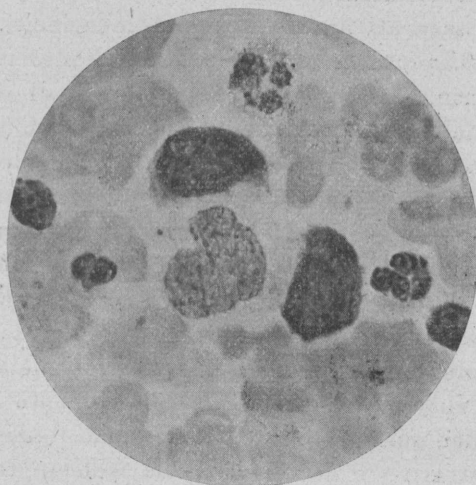


Fig. 21.

determinatesi durante il corso della malattia, prima dell'intervento chirurgico.

Anche nel fegato è facile dimostrare una enorme proliferazione degli elementi della serie rossa in tutte le diverse fasi di maturazione, una imponentissima proliferazione di elementi reticolo-endoteliali (molti in attività eritrofaga) e una scarsissima quantità di elementi della serie bianca in prevalenza maturi. Sono stati osservati anche alcuni megacariociti.

Biopsia delle linfoghiandole. Soltanto nel caso Di Guglielmo-Quattrin è stata eseguita la biopsia di una linfoghiandola, asportata nel momento della splenectomia. Come negli altri organi, anche nella linfoghiandola prevalgono in modo assoluto gli eritroblasti, i quali sono in tutte le fasi di maturazione (più numerosi gli ortocromatici), di dimensioni diversissime (macro, meso e microeritroblasti), spesso in mitosi (frequentemente degenerative).

Gli elementi della serie bianca granulocitica sono sempre scarsi in confronto di quelli della serie rossa, per quanto siano alquanto più numerosi di quelli osservati nella milza.

Numerosi sono anche gli elementi reticolo-endoteliali, parecchi dei quali svolgono attivissima funzione eritrofaga. Molto dimostrativo è il reperto delle isole di tessuto reticolo-eritremico (figura 22 e fig. 17, a destra), già descritto nel midollo osseo e nella milza. I megacariociti sono in numero discreto.

In conclusione, dalla biopsia di tutti gli organi emopoietici (midollo osseo, milza, linfoghiandole), compreso il fegato (organo emopoietico della vita intrauterina), risultano i seguenti dati di fatto, d'importanza fondamentale per la diagnosi e per la patogenesi della mielosi eritremica cronica:

a) proliferazione intensissima degli elementi della serie eritroblastica in tutte le fasi di maturazione, con tendenza ad aumentare durante il corso della malattia e parallelamente all'aggravarsi del processo morboso;

b) proliferazione intensissima degli elementi del sistema reticolo-endoteliale, molti dei quali svolgono una funzione eritropoietica (cellule del reticolo in orientamento eritroblastico, isole di tessuto reticolo-eritroblastico, emoistioblasti eritremici), mentre altri svolgono una funzione macrofaga (prevalentemente eritrofaga);

c) presenza di numerose atipie cellulari, espressioni di errori di differenziamento e di maturazione delle cellule eritroblastiche (eritropoiesi displastica);

d) presenza di poche cellule di tipo megaloblastico in mezzo alle moltissime di tipo normoblastico, per cui nell'insieme l'eritropoiesi, morfologicamente, corrisponde a quella del primo periodo della fase epatica della vita embrionale;

e) scarsissima quantità di elementi della serie leucocitaria, in prevalenza maturi (mielociti, metamielociti, polinucleati), mentre quelli più immaturi (mieloblasti, promielociti) sono quasi del tutto assenti; tendenza alla progressiva diminuzione di tali elementi durante il corso della malattia e parallelamente all'aggravarsi del processo morboso;

f) inversione del rapporto leuco-eritrogenetico come conseguenza della diminuzione degli elementi leucocitari al di sotto della norma e dell'aumento degli elementi eritrocitari al di sopra della norma.

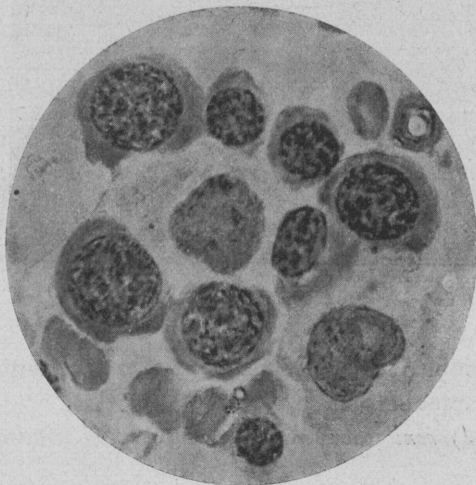


Fig. 22.

Anatomia patologica.

I dati anatomo e istopatologici sono ricavati dai quattro casi di mielosi eritremica cronica, nei quali è stato possibile eseguire l'autopsia (Pittaluga, Duesberg, Heilmeyer e Schoener, Di Guglielmo e Quattrin).

I dati macroscopici sono i seguenti:

a) midollo osseo di colorito rosso (Heilmeyer e Schoener) o rosso scuro (Duesberg);

b) *milza* aumentata di volume in tutti i casi; il peso era di gr. 1.500 nel caso di Heilmeyer e Schoener, di gr. 850 nel caso di Duesberg, nel quale però l'organo era stato sottoposto a roentgenterapia,

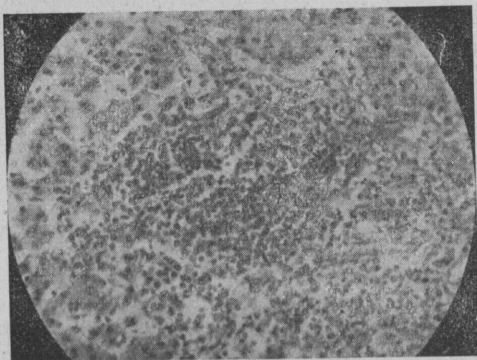


Fig. 23.

in seguito alla quale si era notevolmente ridotto; nel caso Di Guglielmo-Quattrin la milza, asportata in vita, era apparsa enormemente ingrandita;

c) *fegato* sempre ingrandito, fino a raggiungere il peso di gr. 2.020 nel caso Duesberg e di gr. 2.530 nel caso Di Guglielmo-Quattrin: in quest'ultimo caso, che riguarda una ragazza di 12 anni, il fegato aveva

subito un ulteriore rapido aumento di volume in seguito alla splenectomia;

d) *reni* notevolmente ingrossati e con note di degenerazione grassa (Di Guglielmo-Quattrin);
e) *pancreas* e *linfoghiandole addominali* ingrossati (Di Guglielmo-Quattrin).

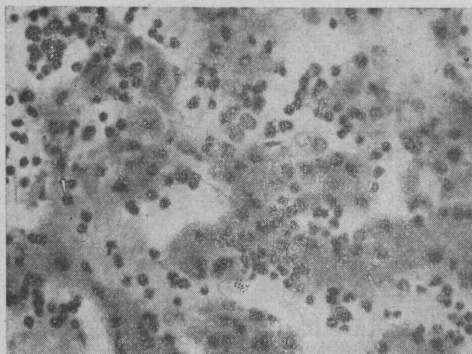


Fig. 24.

I dati microscopici sono i seguenti:

Nel *midollo osseo*: iperplasia eritroblastica e ipoplasia relativa leucoblastica (Pit-taluga); numerosi focolai cellulari costituiti da macroblasti e normoblasti e tra essi numerose cellule del reticolo (Duesberg);

eritroblasti e cellule giganti midollari (Heilmeyer e Schoener). Nella *milza*: iperplasia patologica del tessuto reticolare con proliferazione fibroblastica diffusa, fibrosi dei follicoli linfoidi di Malpighi

e focolai disseminati di proliferazione massiva di cellule eritroblastiche (Pittaluga); follicoli assai piccoli, numerosi eritroblasti anche immaturi, numerose cellule reticolari ed endoteli dei seni (Heilmeyer e Schoener); forte fibrosi e infiltrati eritroblastici; le reazioni al ferro dimostrano un forte infarcimento di pigmenti (Duesberg).

Nel *fegato*: iperplasia patologica delle cellule di Kupffer, proliferazione fibrosa diffusa, degenerazione delle cellule epatiche con infarcimento lipidico e pigmentario, numerosi focolai di neoformazione mieloide

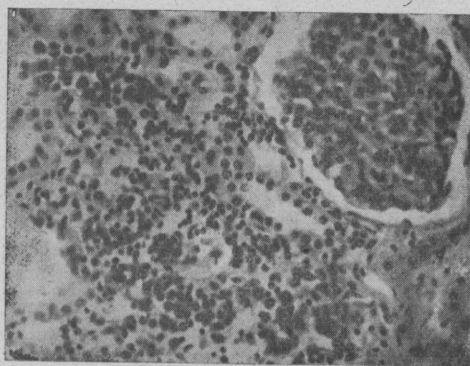


Fig. 25.

eritroblastica (Pittaluga); infiltrati eritroblastici, isolati mieloblasti, presenza di ferro nelle cellule epatiche e in quelle di Kupffer (Duesberg); accumuli di eritroblasti in diversi stadi di maturazione, assenza di granulociti, deposizione emosiderinica nelle cellule epatiche (Heilmeyer e Schoener); imponente infiltrazione diffusa (fig. 23 e 24), perilobulare e intralobulare, di un tessuto istioeritroblastico, ossia di cellule istiocitarie in orientamento evolutivo eritroblastico e di eritroblasti in fasi diverse di maturazione, ma prevalentemente ortocromatici;

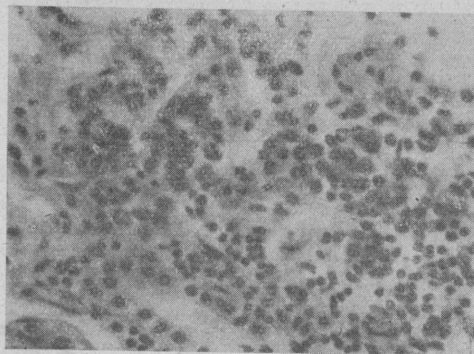


Fig. 26.

intensa iperplasia e ipertrofia delle cellule reticolo-endoteliali, spesso in attività macrofaga; fenomeni regressivi a carico delle cellule epatiche (Di Guglielmo-Quattrin).

Nelle *linfoghiandole*: alterazione della normale struttura e presenza di numerosi eritroblasti in fasi diverse di maturazione, di istiociti in orientamento eritroblastico, di istiociti in funzione macrofaga, di

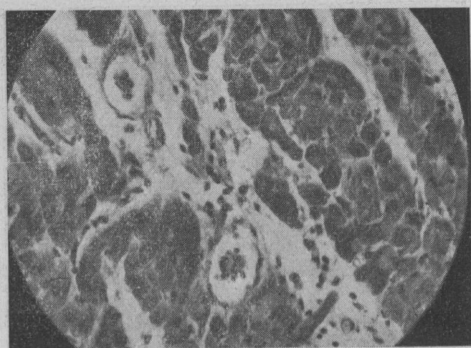


Fig. 27.

eosinofili, di megacariociti (Di Guglielmo-Quattrin). Nel *rene* (fig. 25 e 26): tanto nella corticale quanto nella midollare diffusa infiltrazione cellulare istioeritremica (istiociti in orientamento eritroblastico, eritroblasti basofili policromatici e ortocromatici, istiociti plasmacellulari, eosinofili, fibrociti) e fenomeni degenerativi (Di Guglielmo-Quattrin)*.

Nel *cuore* (fig. 27 e 28): infiltrazione istioeritroblastica nel connettivo interstiziale sotto forma di piccoli focolai o anche di elementi isolati sparsi nel tessuto miocardico; alterazioni dell'intima delle

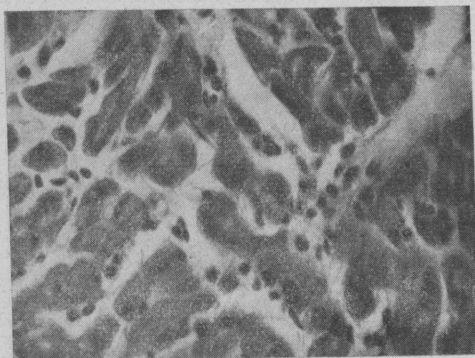


Fig. 28.

arteriole (cellule endoteliali arrotondate e sporgenti nel lume vasale); capillari ripieni di eritroblasti, di istiociti e di pochi granulociti; lievi fatti degenerativi (Di Guglielmo-Quattrin).

Nel *pancreas*: focolai istioeritremici rari e piccolissimi (Di Guglielmo-Quattrin).

Nelle *capsule surrenali*: iperplasia corticale, ipoplasia midollare, focolai sparsi di

eritroblasti nel mesenchima limitante la corticale e la midollare, lesioni degenerative necrotiche nella corticale di una delle due capsule (Pittaluga).

In conclusione, i reperti anatomo e istopatologici di valore fondamentale sono costituiti dalla intensa proliferazione eritroblastica e dalla intensa proliferazione reticolo- endoteliale, riscontrate non solo nel midollo osseo, nella milza, nelle linfo-ghiandole e nel fegato, ma anche nel rene, nel cuore, nel pancreas (Di Guglielmo-Quattrin), nelle capsule surrenali (Pittaluga).

I caratteri di queste alterazioni sono del tutto identici a quelli già descritti nella illustrazione dei reperti biopatici, per cui si può affermare che nella mielosi eritremica cronica esiste una infiltrazione istioeritroblastica, tanto negli organi emopoietici quanto in quelli extraemopoietici.

Prognosi e terapia.

La prognosi della mielosi eritremica cronica è infausta, perchè in tutti i casi finora descritti l'esito è stato sempre la morte, anche quando è stato possibile eseguire cure intense e prolungate.

Tutti i mezzi terapeutici si sono dimostrati inefficaci contro il fatale progredire del processo eritremico: arsenico, ferro, fegato, trasfusioni di sangue, raggi X, splenectomia. Quest'ultima fu praticata soltanto nel caso Di Guglielmo-Quattrin con la speranza di ottenere, se non la guarigione della malattia, per lo meno l'attenuazione di alcune gravi manifestazioni cliniche, ribelli a qualsiasi altro mezzo di cura; lo scopo della splenectomia fu quello di asportare un organo fortemente emolitico e inibente l'attività funzionale del midollo osseo e tale scopo fu raggiunto, in quanto si ottenne una sensibile riduzione della iperemolisi patologica e un notevole miglioramento dello stato anemico. Ma il processo eritremico non fu in alcun modo influenzato, per cui dopo un breve periodo le condizioni dell'ammalata andarono progressivamente e rapidamente peggiorando fino all'esito letale, mentre il fegato andava enormemente aumentando di volume, quasi a sostituire la milza che era stata asportata.

La bibliografia completa si trova nelle due seguenti pubblicazioni:

BASERGA A., *La mielosi eritremica acuta (malattia di Di Guglielmo)*. Tip. Coop., Pavia, 1938.

DI GUGLIELMO G., *Le malattie eritremiche*. Rispoli, Napoli, 1941.

RIASSUNTO

Le malattie eritremiche sono entità morbose autonome, primitive, a carico del sistema eritropoietico e quindi sono vere e proprie emopatie.

I caratteri fondamentali sono i seguenti:

1° *Iperplasia*, cioè proliferazione degli elementi cellulari del sistema eritropoietico; 2° *anaplasia*, cioè arresto del processo di maturazione delle cellule della serie rossa; 3° *diplasia*, o *disgenesia*, cioè perturbamento dell'eritropoiesi per errata differenziazione degli eritroblasti.

L'*iperplasia* è *elettiva*, in quanto interessa soltanto le cellule della serie rossa; è *primitiva*, ossia non di tipo reattivo o rigenerativo; è *sistemica*, perchè colpisce l'intero sistema cellulare; è *generalizzata*, nel senso che si svolge in tutti gli organi (emopoietici ed extra-emopoietici); è *irreversibile*, sia spontaneamente che in seguito a interventi terapeutici; è di tipo *embrionale*, ossia di origine reticolo-endoteliale diretta.

L'*anaplasia* si osserva specialmente nelle forme acute della malattia, nelle quali scompaiono le fasi intermedie di maturazione delle cellule eritrocitarie (*biatus eritremico*).

La *diplasia* determina atipie nucleari e protoplasmatiche degli eritroblasti (*paraeritroblasti*).

Le conseguenze di questi tre processi fondamentali delle malattie eritremiche sono i seguenti:

1° *Conseguenze dell'iperplasia*: passaggio, nel sangue periferico, di più o meno numerosi eritroblasti e quindi *eritroblastosi* o *eritroblastemia*, la quale è *permanente* ed è *inefficace* ai fini della rigenerazione eritropoietica e quindi della riparazione dell'anemia; anzi è tanto più cospicua quanto più grave è l'anemia, come dimostra il fatto che, generalmente, durante il corso della malattia s'incrociano la linea ascendente degli eritroblasti, che vanno progressivamente aumentando di numero, e quella discendente degli eritrociti (e anche quella dei reticolociti), i quali invece vanno progressivamente diminuendo di numero; ciò dimostra il carattere nettamente patologico dell'eritroblastemia nelle malattie eritremiche.

2° *Conseguenze dell'anaplasia*: arresto di maturazione degli eritroblasti in fase basofila, la quale è priva di emoglobina, e quindi diminuzione del numero degli eritrociti maturi e della quantità di emoglobina con conseguente stato di *anemia*.

3° *Conseguenze della diplasia*: produzione di eritrociti minorati, più labili e che quindi più rapidamente sono distrutti, per cui si stabilisce uno stato di *iperemolisi* con conseguente *anemia di tipo emolitico*.

Delle malattie eritremiche si distinguono le seguenti forme: *mielosi eritremica acuta*, *mielosi eritremica cronica*, *mielosi eritremica neoplastiforme*, *forma aneritremica* (assenza di eri-

troblasti nel sangue periferico), *forma ipoplastica o aplastica* (con ipoplasia o aplasia nel midollo osseo).

Le mielosi eritremiche occupano nel campo della eritropoiesi patologica lo stesso posto che le mielosi leucemiche occupano nel campo della leucopoiesi patologica.

La *mielosi eritremica acuta* si manifesta con i seguenti caratteri fondamentali: insorgenza acuta, anemia precocissima, febbre irregolare, splenomegalia, epatomegalia, manifestazioni emorragiche, decorso acuto con una durata variabile da qualche settimana a due mesi circa, prevalenza nel sangue periferico di eritroblasti in grande maggioranza basofili (*biatus eritremico*) e atipici (paraeritroblasti).

La *mielosi eritremica cronica* si manifesta con i seguenti caratteri fondamentali: insorgenza graduale, anemia con tendenza al progressivo aggravamento, splenomegalia cospicua, epatomegalia, decorso cronico con una durata di circa due anni, presenza nel sangue periferico di eritroblasti in prevalenza maturi (ortocromatici).

La *prognosi* delle mielosi eritremiche è infausta, perchè l'*esito* è sempre letale.

LE MALATTIE
ERITREMICHE.

98034

~~349915~~



