Mon 83-74/50

A. COLARIZI

# ITTERO EMOLITICO CON ALTERAZIONI OSSEE TIPO COOLEY.

Estratto dal BOLLETTINO E ATTI
DELLA R. ACCADEMIA MEDICA DI ROMA
Anno LXVIII (1942-XX) - Fasc. 6

DITTA TIPOGRAFIA CUGGIANI
ROMA - VIA DELLA PACE, 35
1942-XX

Istituto di Clinica pediatrica della R. Università di Roma
Direttore: Sen. Prof. L. Spolverini

A. COLARIZI
1° aiuto e libero docente

# ITTERO EMOLITICO CON ALTERAZIONI OSSEE TIPO COOLEY

*Comunicazione alla Seduta del 29 maggio 1942-XX della Reale Accademia Medica di Roma*

Uno dei cardini diagnostici della emopatia di Cooley — anemia o mielosi eritroblastica cronica, che colpisce alcuni ceppi familiari di popolazioni prevalentemente rivierasche del bacino mediterraneo — è costituito dalle alterazioni sistemiche dello scheletro. Queste, com'è noto, sono caratterizzate essenzialmente da osteoporosi con alterazioni strutturali ed in parte anche morfologiche, che raggiungono di solito la loro più alta estrinsecazione nelle ossa del cranio e della faccia.

Quei bambini, nei quali la malattia si è sviluppata più precocemente e più gravemente, consentendo tuttavia una sopravvivenza di alcuni anni, presentano non solo il quadro emopatico più tipico, ma anche le più tipiche alterazioni scheletriche, il cui aspetto radiologico è in questi casi inequivocabile.

Accanto a queste forme complete e classiche della malattia, esistono forme meno gravi, sia dal lato dell'anemia e dell'eritroblastosi, sia dal lato delle lesioni ossee. In tali casi le alterazioni scheletriche sono dimostrabili radiologicamente sopratutto al cranio, alle epifisi dei gomiti, alle dita delle mani. Talvolta mancano in queste « forme attenuate » quasi del tutto le alterazioni della *facies*, che non può essere paragonata ad un tipo mongoloide od orientale, come di solito avviene per le forme più classiche della malattia.

Le indagini nei familiari e qualche caso descritto nella letteratura, sia in bambini che in adulti, deporrebbero anche per la esistenza di « forme fruste » della malattia, sulla cui diffusione nell'ambito delle popolazioni colpite peraltro manca finora qualsiasi dato preciso.

In un recente lavoro, in collaborazione con Biddau, ho trattato estesamente l'argomento anche dal punto di vista della posizione nosologica da assegnare alla malattia di Cooley, che, se per alcuni importanti caratteri clinico-ematologici ed anatomo-istologici sembra dover trovare il suo posto tra le mielosi (secondo i concetti del Di Guglielmo), per altri caratteri, non certo di secondaria importanza — come familiarità, carattere costituzionale, iperemolisi, ecc. — si avvicina molto all'ittero emolitico.

Sono sopratutto le forme meno gravi della malattia di Cooley, che hanno più punti in comune con la malattia di Minkowski-Chauffard,

dalla quale non è sempre agevole differenziarle. Anzi in taluni casi la diagnosi clinica sembrerebbe doversi fondare sopratutto sull'esame del midollo osseo e sulle alterazioni scheletriche, potendo tutti gli altri dati obiettivi e quelli anamnestici essere inadeguati a fornire sicuri criteri differenziali.

Tuttavia non si deve ritenere che le alterazioni ossee costituiscano sempre un segno patognomonico della malattia di Cooley. Infatti — a prescindere dai casi in cui il quadro dell'osteopatia raggiunge il suo più alto grado, e come aspetto e come diffusione a tutto lo scheletro — alterazioni ossee molto simili a quelle della m. di C., se non addirittura identiche, almeno nel tipo, possono osservarsi nell'ittero emolitico, per cui una sopravalutazione di esse potrebbe condurre ad errori diagnostici.

A conferma e a miglior chiarimento di questo asserto ritengo possa servire il caso seguente, la cui illustrazione racchiude pertanto un notevole interesse clinico.

*Colag. Olimpia,* di anni 7, nata e domiciliata a Veroli (Frosinone).

I genitori, entrambi di 31 anni di età, sono nati e vissuti a Veroli, luogo di nascita anche dei nonni. Non hanno sofferto di infezione malarica.

La madre, che è stata sempre piuttosto pallida, ha sofferto di anemia nella gravidanza della bambina in esame. Non ha mai avuto itterizia. Altre tre gravidanze a termine, non aborti. Gli altri tre figli vivono apparentemente in buona salute. Non risultano casi di anemia o di ittero negli ascendenti e nei collaterali.

La primogenita Olimpia, nata a termine da parto normale, del peso di Kg. 4, ha avuto allattamento materno per 5 mesi, poi mercenario fino al quindicesimo mese e si è sviluppata regolarmente. Solo la deambulazione è stata alquanto ritardata (18° mese).

La bambina alla nascita presentava un colorito giallo (come il fiore della ginestra) che dopo alcuni giorni però scompare. La cute rimase tuttavia pallida con tono di fondo giallo-brunastro e tale aspetto si è accentuato dopo il secondo anno di età. Contemporaneamente è stato notato progressivo aumento dell'addome. All'età di cinque anni venne riscontrata da un sanitario splenomegalia.

Negli ultimi due anni il pallore e il subittero sono notevolmente aumentati, esacerbandosi a crisi, accompagnate da astenia, febbre irregolare (talora con sudorazione), dolori all'addome e alle ginocchia, emissione di urine brunastre. L'alvo è stato sempre regolare con feci ben colorate; l'appetito conservato.

*Esame obiettivo all'ingresso in Clinica* (7-12-1940). — Soggetto di aspetto indifferente, di statura al disotto della media normale (altezza 113 cm.) in discrete condizioni di nutrizione (Kg. 22,800).

Colorito cutaneo pallido-giallastro; ittero evidente delle sclere, subittero delle mucose. Qualche ecchimosi alle creste iliache e al dorso. Sottocutaneo abbastanza conservato, non edemi. Numerose linfoghiandole di media grandezza alle regioni cervicali, molto piccole alle altre stazioni.

Capo alquanto voluminoso (circonf. 54 cm.) con particolare sporgenza dei parietali, fronte ampia, accentuato solso sagittale (caput natiforme). Occhi normali, se si eccettua una leggera sporgenza dei bulbi e un certo grado di succulenza delle palpebre. Naso breve, Lieve prognatismo del mascellare superiore con zigomi accentuati. Dentizione completa con i quattro molari dei sei anni. Qualche piccola carie.

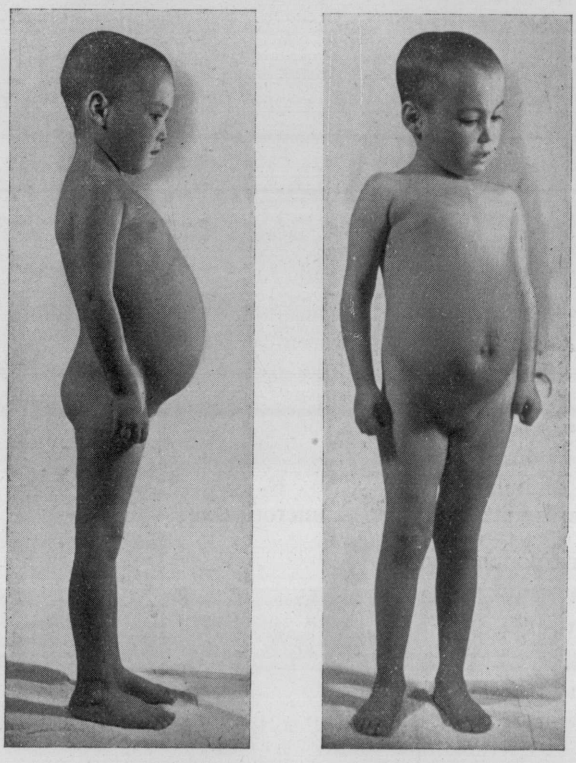

FIG. 1.

A carico del rimanente scheletro si notano: discreta lordosi lombare, lieve cifosi dorsale, mani piccole.

Nulla di anormale all'ispezione della mucosa oro-faringea e nasale.

Torace simmetrico e ampio, un po' svasato alle basi; accenno a rosario condro-costale. Nulla di particolare a carico dell'apparato polmonare.

Cuore ingrandito *in toto* (i limiti dell'aia cardiaca, anche al controllo radioscopico, oltrepassano di circa un cm. quelli normali). Il primo tono è accompagnato da un rumore di soffio abbastanza intenso su tutti i focolai, specialmente sul centro (evidente anche al fonocardiogramma sulla polmonare, appena accennato in quello registrato alla punta). Secondo tono normale. E. c. g.:

deviazione a sinistra dell'asse elettrico (preponderanza del ventricolo S.). Polso radiale 100, ritmico, valido.

Addome notevolmente prominente nei due terzi superiori, trattabile, indolente. Cicatrice ombelicale spianata, non reticolo venoso.

Fegato debordante 5 cm. dall'arco, in alto alla 5ª costa, liscio di consistenza aumentata (altezza cm. 12,5).

La milza, che oltrepassa col polo inferiore l'ombelicale trasversa, in alto raggiunge il 7° spazio (lungh. cm. 21); è dura, liscia, indolente, spostabile.

Sistema nervoso: nulla di particolare. Sviluppo psichico normale.

— *Urine* di color marsala. Urobilinogeno + + +, urobilina e pig. biliari assenti.

— *Feci* ipercromiche. Indice stercobilinico 3,53 (normale I).

— *Ricerca delle leishmanie* e del *parassita malarico*: negativa nel sangue, nel midollo osseo e nel puntato splenico.

— *Reazione Wassermann, Meinicke* e *Kahn*, negative.

— *Reazione di Auricchio-Chieffi*, negativa.

— *Reazione di H. v. den Bergh* diretta negativa, indiretta + + +.

— *Bilirubinemia* mg. 10 % (U. 20).

— *Colesterinemia* mg. 214 %; *calcemia* 9,16, *fosfatemia* 4,10.

*Quadro ematologico.* — Eritrociti 1.700.000, Hb. 40, val. glob. 1,1. Eirtroblasti 693 (su 100 leuc.: 8, di cui 4 policrom. e 4 ortocrom.).

Discreta anisocitosi, lieve poichilocitosi, policromatofilia. Reticolociti 8 %.

Leucociti 8166. Formula: mielociti neutr. 1 %, metamieloc. 2, polimorfonucl. neutr. 54, eosin. 3, linfociti 40.

Piastrine in discreto numero nello striscio.

Resistenza globulare: $R_1 = 0,36$; $R_2 = 0,48$; $R_3 = 0.68$.

Diametro eritrocitario medio = micron 4,44.

Formula eritrocitometrica:

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| *micron* | 3,32 | 4,15 | 4,98 | 5,81 | 6,64 |
| *eritrociti* % | 14 | 40,8 | 41,2 | 3,6 | 0,4 |

*Emomielogramma.* — Proeritroblasti 2, eritroblasti bas. 17, er. polier. 28,5, er. ortocrom. 17,4, cariocinesi 1.

Emoistioblasti 1,3, emocitoblasti 0,3, mieloblasti 0,7, promieloc. 0,4, mieloc. neutr. 8, eosin. 1,4, metamiel. neutr. 7, eosin. 0,7.

Polimorfonucl. neutr. 10, eosin. 1, linfociti 3, megacariociti 0,3.

Indice leuco-eritrogenetico = 18,2/65,9 = 0,27.

*Esame radiologico dello scheletro.* — A carico del cranio si rileva un ispessimento notevolissimo di tutta la volta cranica con una distanza tra i due tavolati almeno tre volte superiore alla norma. Sia in proiezione frontale, che in laterale, si distinguono nello spessore della diploe alcune striature parallele ai tavolati, che farebbero apparire l'ispessimento diploico come derivante dall'apposizione di più strati successivi. Si osserva anche un ispessimento della volta orbitaria.

A carico della epifisi inferiore dell'omero e di quella superiore dell'ulna e del radio si rende evidente una trabecolatura a maglie piuttosto ampie (non differenziabile da quella che suole osservarsi nella malattia di Cooley). A carico delle ossa delle mani, dei femori e delle tibie si osserva un'accentuazione della normale trabecolatura.

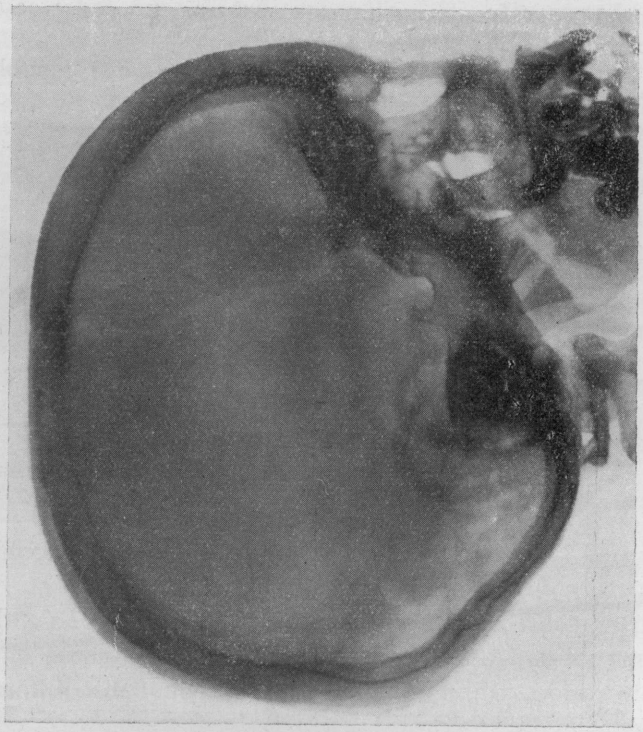

FIG. 3.

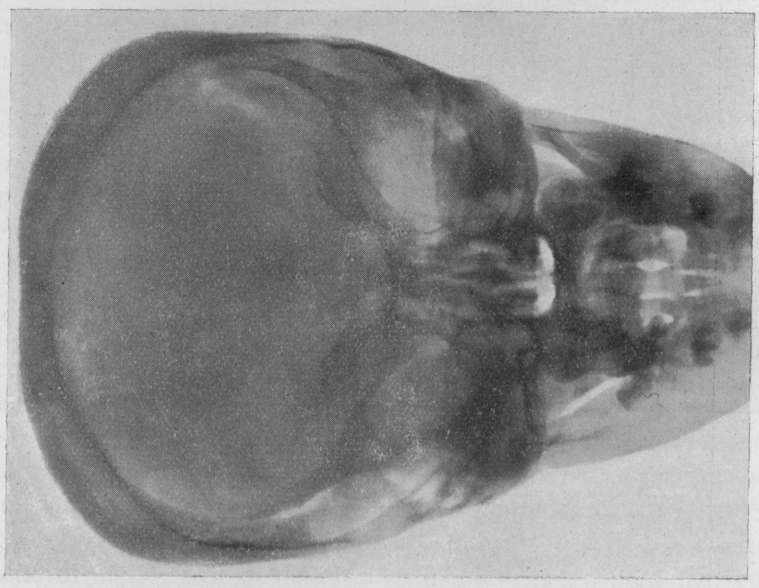

FIG. 2.

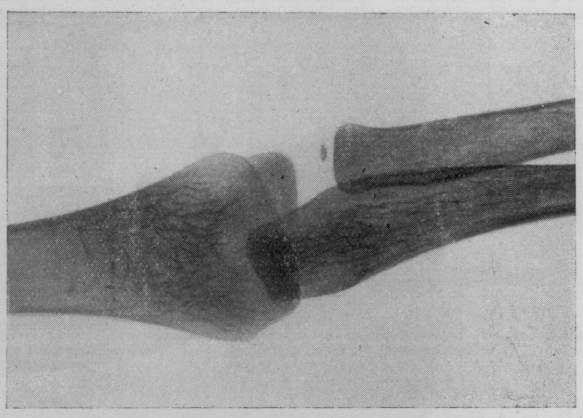

FIG. 5.

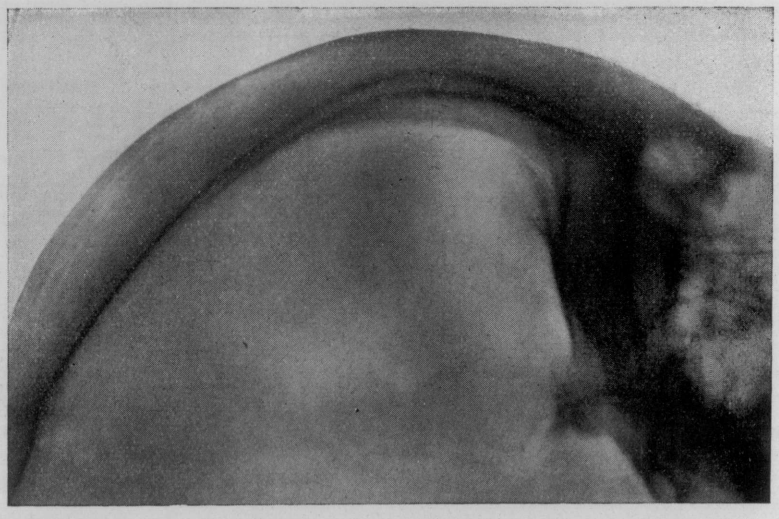

FIG. 4.

*Riassunto del decorso clinico prima della splenectomia.* — Un secondo esame ematologico eseguito dopo 15 giorni di degenza (durante i quali non fu praticata alcuna particolare terapia) denota una sensibile risalita degli eritrociti (3.000.000), mentre tutti gli altri dati del quadro ematologico risultano pressochè invariati (eritroblasti 14 %, tutti poli ed ortocromatici). La resistenza globulare si presenta ancor più diminuita ($R_3$ = 0,72).

Al 24° giorno di degenza la b. viene colpita da polmonite del lobo medio, che provoca peggioramento del quadro anemico (eritrociti 1.840.000, val. glob. 0,83, eritroblasti 16 %).

Terapia con sulfamido-tiazolici *per os*. Emotrasfusione (220 cc.) al 7° g., seguita dalla crisi febbrile; seconda emotrasfusione (110 cc.) 5 giorni dopo. Miglioramento del quadro ematologico (eritrociti 2.800.000, val. glob. 0,9) ma con aumento degli eritroblasti (26 %, di cui 7 polic. e 20 ortocr.).

La reazione di H. v. den Bergh indiretta, più volte praticata, è stata sempre + + + e la bilirubinemia molto elevata (da mg. 2,25 a mg. 10 %).

Nelle urine presenta costante di urobilinogeno, incostante di urobilina. Il subittero è stato sempre presente di intensità variabile.

*Epicrisi.* — La piccola inferma ha presentato un complesso di dati anamnestici e obiettivi da condurre alla diagnosi di *ittero emolitico costituzionale*. Tali dati possono così riassumersi: ittero-anemia splenomegalica, manifestatasi nella seconda infanzia senza cause dimostrabili; carattere spiccatamente emolitico dell'anemia; crisi di deglobulizzazione; diminuzione della resistenza osmotica degli eritrociti; diminuzione del diametro medico degli eritrociti.

Circa la famigliarità della malattia, nulla risultava a noi in favore o contro (non avendo avuto modo di esaminare i fratelli ed i genitori residenti lontano da Roma), in quanto è noto che il criterio della familiarità non può basarsi soltanto sulla esistenza di altri casi conclamati nella stessa famiglia, sibbene deve essere esteso alla eventuale esistenza nei componenti di forme fruste o larvate della malattia, che sono altrettanto probative per il carattere familiare di essa.

Senonchè la malata ha presentato alcuni sintomi tutt'altro che di secondo piano, i quali potevano deviare il giudizio diagnostico e che effettivamente hanno tenuto sospesa la nostra diagnosi fintantochè, in base a ripetuti esami clinico-ematologici durante un'osservazione di alcune settimane, non si è imposto il convincimento, che si trattasse di un vero ittero emolitico costituzionale.

I sintomi che potevano far deviare dalla esatta interpretazione diagnostica sono costituiti dalle alterazioni scheletriche; dalla *facies* della bambina; da alcuni particolari del quadro ematologico.

Le alterazioni scheletriche che sono state già descritte e confrontate con quelle di alcuni casi di malattia di Cooley, potrebbero paragonarsi,

secondo il parere di alcuni radiologi, a quelle di una osteopatia di Cooley volta a guarigione.

Quanto alla *facies* e al tipo costituzionale, non è difficile rilevare, più che dalla descrizione, dall'aspetto della bambina, che qui presento e dalle fotografie eseguite all'epoca del suo primo ricovero in Clinica, come effettivamente la malata dimostri note cranio-facciali, che potrebbero ben corrispondere ad uno dei tipi riscontrabili tra i bambini affetti da m. di Cooley. Se a tali caratteri si aggiungono il ritardo nello sviluppo somatico complessivo e le alterazioni radiografiche delle ossa, non dovrebbe sembrare ingiustificato il dubbio diagnostico.

Il quadro ematologico presenta anch'esso alcuni punti che potrebbero aumentare le incertezze diagnostiche: l'anisocitosi di grado abbastanza notevole, la poichilocitosi, sia pur modica, e l'eritroblastosi in circolo pressochè costante. Queste alterazioni del quadro ematico possono in realtà riscontrarsi anche nell'ittero emolitico, ma tuttavia esse sono più costanti e più spinte nella m. di Cooley.

Per quanto l'eritroblastosi periferica riscontrata nella bambina si presentasse lieve e senza carattere anaplastico (cioè senza segni di arresto di maturazione degli eritroblasti) il mielogramma dimostrava una iperplasia del sistema eritropoietico con un certo grado di anaplasia (notevole percentuale di eritroblasti basofili e policromatofili ed indice leucoeritrogenetico invertito rispetto a quello normale). Questo carattere iperanaplastico dell'eritropoiesi — sopratutto caratteristico della m. di Cooley (o di altre forme di mielosi eritroblastiche) — può essere presente in taluni casi di ittero emolitico, come risulta specialmente da osservazioni di Cassano e Benedetti, da me richiamate in un'analoga discussione sull'argomento nel citato lavoro in collaborazione con Biddau. È evidente tuttavia come anche il reperto midollare potesse gravare sulla bilancia in favore di una forma attenuata di malattia di Cooley. Per dirimere il dubbio era stata anche praticata per due volte la puntura della milza, ma il risultato era stato negativo, essendosi ottenuto sempre soltanto sangue dal puntato splenico.

Quanto alla microcitosi, dimostrata dal diametro eritrocitario medio inferiore alla norma (più che dalla presenza di qualche microcito a palla) non si potrebbe dare eccessivo valore a questo segno, che, mentre può far difetto in qualche caso di ittero emolitico, può per contro esser presente in qualche caso di m. di C.. Peraltro la diminuzione del diametro eritrocitario medio, messa in rapporto con la scarsa dispersione delle emazie nella scala di grandezza e con la tendenza ipercromica dell'anemia (onde potrebbe la microcitosi interpretarsi come vera e non come spuria o ipocromica) deporrebbe piuttosto in favore dell'ittero emolitico.

Un altro dato infine allontanava più decisamente ancora dalla malattia di Cooley: la spiccata diminuzione della resistenza osmotica delle emazie. È ben vero che Cooley stesso ha citato qualche reperto di diminuita resistenza nella emopatia che porta il suo nome, ma in base ai dati riferiti dalla maggioranza degli AA., specie italiani, tra cui anche i nostri reperti, ormai abbastanza numerosi, è da ritenersi che caratteristico della m. di C. sia l'aumento e non la diminuzione di resistenza globulare. Qualora si osservi anche una certa diminuzione, questa si accompagna di solito a contemporaneo aumento della $R_1$, ciò che in complesso si traduce in un sensibile allargamento della « zona di emolisi ».

Per tutte queste considerazioni — alle quali si aggiungevano quelle della mancanza dell'elemento regionale ed il decorso relativamente mite della malattia — la nostra diagnosi clinica propendeva per l'ittero emolitico. Ma bisogna pur riconoscere che la paziente vienne affidata al chirurgo, non senza la trepida attesa di chi attende dall'esame della milza una sicura conferma diagnostica.

## Splenectomia e reperto anatomo-istologico.

L'intervento è stato eseguito (in anestesia generale con « eunarcon » endovenoso) dal prof. E. Sovena.

La milza, libera da aderenze ed asportata con relativa facilità, si presentava notevolmente grande (gr. 800), di colore ardesiaco, liscia, di conformazione normale. In corrispondenza dell'ilo esistevano alcune emolinfoghiandole (della grandezza da un pisello a un fagiuolo) ed in prossimità del polo inferiore una piccola milza succenturiata. Alla sezione la superficie di taglio appariva di color rosso cupo, quasi nerastra, compatta, dura, con notevole sviluppo del connettivo trabecolare e di vasi ectasici. Follicoli scarsamente visibili.

*Esame istologico.* — Capsula leggermente ispessita. Anche il sistema dei setti e delle trabecole è ispessito (fig. 6). In alcuni setti si osservano depositi di pigmento giallo ocraceo che, colorati col Perls, danno la caratteristica reazione del ferro. In genere tali depositi sono perivasali (fig. 7). In alcune trabecole, oltre l'infiltrazione emosiderinica si osservano anche dei piccoli nodi costituiti da connettive fibroso che presenta grossolani filamenti amorfi in vario modo intrecciati e colorati in bleu dall'ematossilina. Talvolta alla periferia di tali noduli si osservano masse protoplasmatiche con numerosi nuclei (fino a 12), per cui tali formazioni possono considerarsi come noduli di Gamna di dimensioni molto piccole.

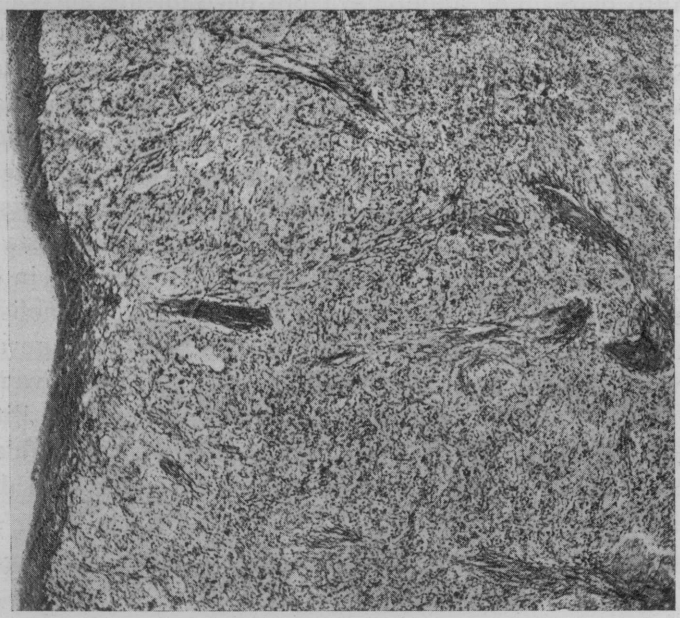

FIG. 6.

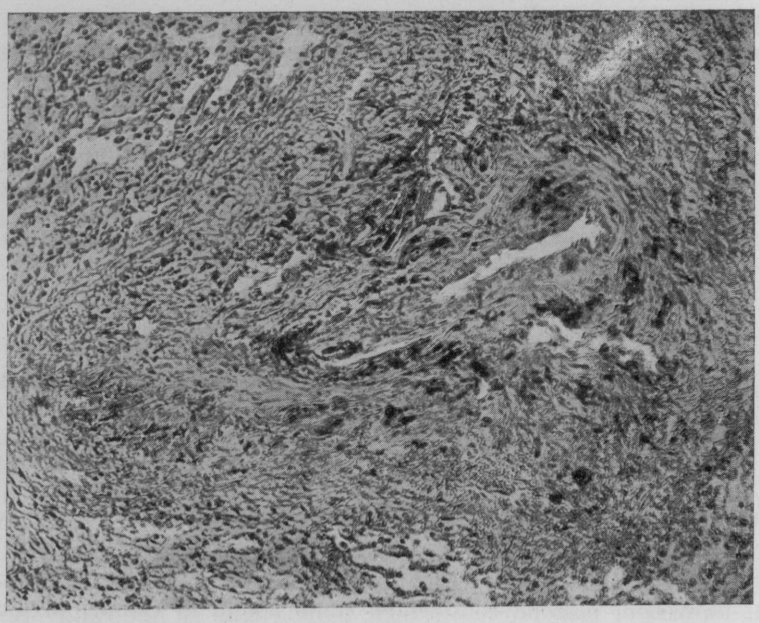

FIG. 7.

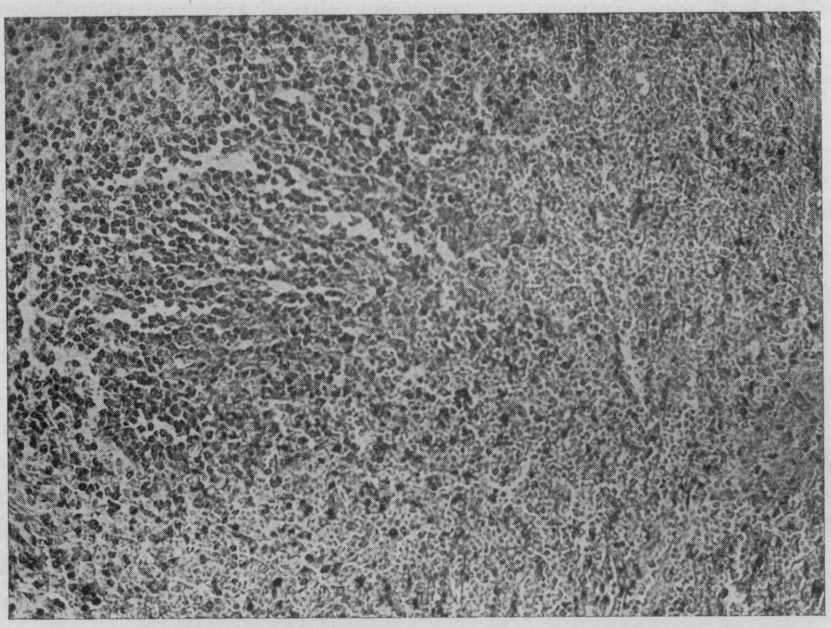

FIG. 8.

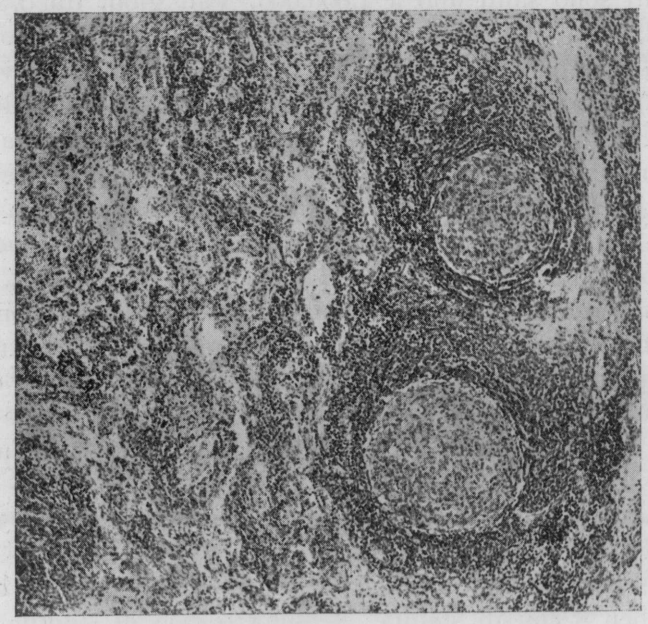

FIG. 9.

I follicoli sono piuttosto rari, ma quelli esistenti appaiono voluminosi e con grosso centro germinativo. La polpa rossa si presenta infarcita di globuli rossi, mentre le cellule bianche sono molto rare (fig. 8). Con la replezione della polpa fa contrasto la relativa scarsezza di globuli rossi nel lume dei seni, la maggior parte dei quali appare quasi vuota di sangue. L'endotelio dei seni è però evidente; in genere come grosse cellule rotondeggianti, per quanto non si arrivi quasi mai all'aspetto simile a tubuli ghiandolari, descritto come tipico per l'ittero emolitico.

In una delle formazioni macroscopicamente descritte come ghiandole emolinfatiche, è riconoscibile oltre alla struttura ghiandolare una ricca replezione di globuli rossi (fig. 9).

## Risultati della splenectomia.

La b. è rimasta degente in Clinica un mese dopo la splenectomia. L'intervento è stato seguito da *shoc* piuttosto grave durato due giorni, con sintomi di intossicazione acetonica, e risolto in seguito a generosa terapia idro-alcalinizzante ed a una emotrasfusione.

L'ulteriore decorso non ha presentato complicazioni e la b. ha ripreso ben presto il peso iniziale ed un completo benessere. L'ittero è rapidamente scomparso.

Tre esami praticati nel primo mese dopo la splenectomia hanno dimostrato un chiaro e progressivo miglioramento del quadro ematologico: gli eritrociti sono saliti fino a 4.000.000. Val. glob. tra 0,87-0,75. Gli eritroblasti, ancora presenti una settimana dopo la splenectomia, in seguito sono scomparsi dal circolo. Reticolociti ancora in elevata percentuale (5 %). L'aniso-poichilocitosi e la policromasia sono divenute appena apprezzabili. I leucociti, dopo un fugace aumento nella prima settimana, sono gradualmente discesi ai valori normali con lieve prevalenza dei linfociti nella formula. Osservata notevole piastrinosi. La reazione di H. v. den Berg, anche indiretta, è risultata negativa in due successivi esami; la bilirubinemia si è stabilizzata tra mg. 0,10 e 0,05 %.

La resistenza globulare si è modificata sensibilmente con un chiaro spostamento dell'emolisi verso le soluzioni più ipotoniche, tuttavia senza raggiungere i limiti normali ($R_1 = 0{,}36$; $R_2 = 0{,}38$; $B_3 = 0{,}56$). Il fegato è rimasto immodificato, cioè sempre considerevolmente aumentato il volume. In tali condizioni la bambina è stata dimessa nel marzo 1941.

La bambina è ritornata alla nostra osservazione il 26-5-1942, cioè circa 15 *mesi dopo la splenectomia.*

Si presenta in ottime condizioni generali. È aumentata oltre 2 Kg. di peso e ben 8 cm. di statura. Nessuna traccia di subittero. Colorito bruno-roseo. È sempre presente ingrandimento dell'aia cardiaca con

soffio sistolico a tipo funzionale. Il fegato è invece notevolmente ridotto di volume, tanto che deborda appena dall'arco.

L'esame del sangue dimostra un quadro pressochè normale (eritrociti 4.270.000, val. glob. 0,95; aniso-poichilocitosi appena accennate, nessun eritroblasto; reticolociti 1 %. Leucociti 13.000; formula: polimorfonucl. neutr. 38, eosin. 3, basof. 1, linfociti 55, monociti 3. Soprattutto notevole è la trasformazione del quadro midollare, che non rivela più alcuna alterazione della serie eritroblastica (*emomielogramma*: proeritroblasti 1,6 %, eritroblasti bas. 4, er. policrom. 11, ortocrom. 23,8, cariocinesi 0,7, emocitoblasti 1,4, promielociti 0,7, mielociti neutr. 16,5, eosin. 1,2, metamieloc. neutr. 32, eosin. 4,9, cariosinesi granuloc. 1, megacariociti 0,5). Rapporto leuco-eritrogenetico = 56,3/61,1 = 1,37.

Il diametro medio delle emazie è poco aumentato rispetto al passato (da micron 4,44 a 4,70) tuttavia si rimarca uno spostamento delle percentuali verso destra, senza aumento di dispersione nella scala diametrica, il che ben corrisponde alla minima anisocitosi che attualmente si osserva.

La resistenza globulare dimostra il perdurare di una certa diminuzione ($R_3 = 0,56$; $R_1 = 0,30$).

La reazione di H. v. den Bergh, anche indiretta, è negativa; tuttavia la bilirubinemia (mgr. 2 %) è risalita un poco al di sopra dei valori normali (0,8 - 1,2 % allo Zeiss). Presenza di urobilinogeno nelle urine. Rapporto stercobilinico fecale normale. Colesterina mg. 50 %.

Le alterazioni ossee sono rimaste invariate.

La malata pertanto risulta clinicamente guarita, pur essendo ricomparso un certo grado di iperemolisi e perdurando diminuzione della resistenza globulare e del diametro delle emazie.

* * *

Poche parole di commento per concludere su questo singolare caso clinico, che giunge così opportunamente a chiarire alcune questioni da noi recentemente prospettate a proposito delle anemie eritroblastiche splenomegaliche dell'infanzia.

Avevamo infatti già posto in dubbio che le alterazioni ossee costituissero un sintomo per sè patognomonico della emopatia di Cooley, fatta eccezione per i casi in cui tali alterazioni raggiungono il più alto grado. Ed avevamo anche posto in dubbio che l'iper-anaplasia eritropoietica midollare dovesse assegnarsi un valore decisivo per stabilire il carattere mielosico, *sensu strictiori*, di un'anemia splenomegalica. Nei

riguardi della posizione nosologica della malattia di Cooley, rispetto alla malattia di Minkowski-Chauffard, avevamo espresso l'opinione che, pur essendo le due malattie già dal lato clinico ben differenziabili nei loro casi più tipici, data la esistenza tra gli itteri emolitici di forme con caratteri parziali di mielosi (midollo, sangue periferico, alterazioni ossee) e la esistenza tra le mielosi eritroblastiche croniche di forme con sintomi caratteristici dell'ittero-emolitico (periodiche crisi di deglobulizzazione e di subittero, decorso protratto e attenuato, sia per l'anemia che per i sintomi generali), non fosse possibile porre una barriera tra le due emopatie. Avevamo pertanto indicato lo studio del midollo osseo (ed eventualmente degli altir organi più di frequente sedi di focolai di metaplasia mieloide) e dello scheletro, come le ricerche più interessanti da perseguire sistematicamente nel campo dell'ittero emolitico.

La nostra paziente ci ha offerto l'occasione di ritornare sull'argomento e di poter dimostrare la possibilità della comparsa nell'ittero emolitico costituzionale di alterazioni ossee dello stesso tipo, sia pure non di grado massimo, di quelle che costituiscono uno dei sintomi più importanti della malattia di Cooley.

Alterazioni di questo tipo nell'i e. dovrebbero ritenersi ben rare in base alle conoscenze attuali. Infatti nella letteratura mondiale risulterebbero solo tre osservazioni cliniche ravvicinabili al caso da me presentato, e precisamente una di Acuna e una di Debré e Lamy. A ragion veduta ho detto « ravvicinabili », non solo perchè, come è logico, non si può cercare una perfetta corrispondenza nel quadro sintomatologico di singoli malati, ma anche perchè gli elementi sui quali è basata la diagnosi di ittero emolitico (purtroppo riferiti incompleti) nei casi citati, lasciano adito a incertezze interpretative, nonostante che tali osservazioni (circa della stessa epoca) abbiano fatto il giro di numerose accademie e riviste di lingua francese e inglese.

La diagnosi di i. e. dovrebbe negarsi per lo meno al primo dei due casi di Acuna, perchè perfettamente identificabile con la m. di Cooley (tanto più che la $R_3$ era di 0,5 e la $R_1$ di 0,2 !). Alquanto strana appare la diagnosi di i. e. nel secondo caso, che in ben 7 anni di osservazione dopo la splenectomia, aveva dimostrato costante inondazione eritroblastica in circolo ed alterazioni ossee progredienti.

Quanto ai due gemelli monovitellini di Debré e Lamy con teca cranica « a spazzola », *facies* tipicamente asiatica ed anemia con iper-anaplasia midollare, nonostante l'assenza di eritroblastosi in circolo (m. di Cooley in forma aneritremica?), la diagnosi avrebbe richiesto una più prolungata osservazione e più complete ricerche.

Comunque vogliano interpretarsi le osservazioni cliniche sopracitate, esse dimostrano almeno la insorgenza di forme, che presentano parecchie ragioni di incertezza diagnostica tra l'ittero emolitico e la m. di Cooley, anche se non si voglia parlare senz'altro di forme con caratteri misti o intermedie tra le due emopatie.

Poichè lo studio radiologico sistematico dello scheletro, come del resto anche l'esame preciso del midollo osseo, rappresentano nel campo delle anemie emolitiche e delle mieiosi il frutto di studi relativamente recenti, non è possibile avere una chiara idea della frequenza con la quale possono incontrarsi nell'ittero e. c. alterazioni ossee del tipo ora descritto, giacchè quelle più volte segnalate in passato per l'i. e. (Gänssler, Guhnter, Péhu, Debré, Schinz, ecc.) non andrebbero al di là di alcune anomalie di conformazione cranica e facciale, talvolta associate ad un lieve grado di osteoporosi.

Quanto alla interpretazione patogenetica delle alterazioni ossee presentate dalla bambina in esame, sarei propenso ad ammettere, in analogia a quanto da me precedentemente sostenuto a proposito della m. di Cooley, un duplice meccanismo: *a*) abnorme produzione di tessuto osteoide (sopratutto nel cranio) in seguito allo stimolo esercitato dalla iperplasia midollare, e rarefazione da compressione (sopratutto nelle ossa degli arti); *b*) alterazione della osteogenesi, decorrente parallela a quella della eritrogenesi e quindi, in parte, primitiva.

Ma per quale ragione solo in alcuni casi di ittero emolitico si sviluppano tali alterazioni scheletriche? Non si potrebbe pensare ad altro che alla esistenza di un fattore predisponente, verosimilmente costituzionale e non dissimile da quello che interviene — con costanza ed in grado molto superiore — nella m. di Cooley. Questo fattore, tuttora ignoto, dovrebbe costituire quell'elemento indispensabile perchè, accanto alla iperemolisi ed alla iperplasia del midollo eritropoietico, si stabiliscano queste particolari alterazioni ossee.

Riassunto. — Viene descritto un caso di ittero emolitico costituzionale osservato in una bambina di 7 anni, che, per la presenza di alterazioni ossee, ed in parte anche per la facies, offriva difficoltà diagnostiche non lievi con la emopatia di Cooley.

La diagnosi di ittero emolitico è stata confermata, oltre che dal reperto anatomo-istologico della milza, dall'esito in guarigione clinica dopo splenectomia.

La discussione del caso si presta ad alcune interessanti considerazioni, sia nei riguardi della patogenesi delle alterazioni scheletriche, sia della posizione nosologica della malattia di Cooley rispetto all'ittero emolitico.

## BIBLIOGRAFIA

ACUNA, « Prensa Med. Arg. », II, 1878, 1937.

— « Bull. et mém. Soc. Hôp. Paris », 33, 1528, 1937.

COLARIZI e BIDDAU, « Haematologica », vol. XXII, 1940.

— « Haematologica », vol. XXIII, f. III, 1941

— « Haematologica », vol. XXIII, f. VII, 1941.

DEBRÉ et LAMY, « Bull. et mém. Soc. Hôp. Paris », 32, 1465, 1937.

— « Am. J. D. Child. », 56, 1189, 1938.

Per una più estesa bibliografia sull'argomento si rimanda ai citati lavori di COLARIZI e BIDDAU.

34703