

TALASEMIA MAJORA (ANEMIA COOLEY)

Gy. Puskás, Cs. Hadnagy, L. Schuller, Gizella Balázs

Primii autori care au descris această afecțiune sînt *Cooley* și *Lee*. În 1925 ei au observat la copiii italienilor emigrați în Detroit mai multe îmbolnăviri anemice manifestate prin splenomegalie și modificări osoase specifice. Aceasta boală a fost numită anemia Cooley (*Kato, Dowley, 1933*), iar mai tîrziu anemie mediteraneană sau talasemie (*Whipple, Bradford, 1936*) deoarece primele cazuri au fost observate la copiii care proveneau exclusiv din țările-bazinului Mării Mediterane. Cercetări efectuate în jurul anului 1940 (*Wintrobe, Dameshek, Valentine și Neel, etc.*) au dovedit că este vorba despre o boală ereditară, a cărei gravitate depinde de faptul dacă copilul o moștenește de la ambii părinți (homozigot), sau numai de la unul (heterozigot). În primul caz se instalează tabloul clinic grav cu deznodămînt letal numit talasemie majoră (anemia Cooley), iar în celălalt survine forma mai ușoară a talasemiei minore (maladia *Rietti—Greppi—Micheli*), respectiv talasemia minimă asimptomatică din punct de vedere clinic (maladia *Silvestroni—Bianco*).

Denumirea de anemie Cooley era deja răspîdită în toată lumea, cînd autori greci au relatat că primii care au descris propriu-zis această afecțiune sînt *Cardamatis, 1912*, și *Aravantinos, 1916*.

Diagnosticul de talasemie majoră nu întîmpină de obicei dificultăți deosebite. La nou-născuți simptomele bolii nu sînt încă vizibile, ei se nasc sănătoși și se dezvoltă normal în primele luni de viață. În marea majoritate a cazurilor unele simptome clinice pot fi observate însă înainte de împlinirea vîrstei de un an. *Spyropoulos* și colaboratorii care în 1955 au relatat observațiile lor în 186 de cazuri, dau informații referitoare la termenul debutului bolii în 81 de cazuri semnele au apărut înainte de vîrsta de un an, în 38 de cazuri între 1—2 ani, în 15 cazuri între 2—3 ani și în 10 cazuri între 3—4 ani. Cel mai vîrstnic bolnav al lor a fost de 13 ani. Alți autori au găsit anemie Cooley în mod cu totul excepțional și la persoane în vîrstă de 20—30 ani (*Stillmann, Dalla Volta, Ortolani, Chini, Suldís, Neeb, Megassini*), ba mai mult *Pollosa* descrie un caz în vîrstă de 32 de ani, iar *Covey* un altul în vîrstă de 35 de ani. Extrem de interesante sînt relatările cuprinse în lucrările lui *Roche* și colab. și ale lui *Grignani* și colab. În cazurile relatate de acești autori o femeie de 29 de ani și alta de 25 de ani suferind de talasemie majoră au născut cîte un copil viabil sănătos din punct de vedere clinic (talasemie minoră). Unii autori denumesc cazurile de talasemie majoră, mai puțin grave, talasemie intermediară.

În cazurile cele mai grave afecțiunea debutează deja la vîrsta de 2—4 luni. În cazurile de talasemie majoră mai puțin gravă simptomele se instalează mai tîrziu.

Fetița suferind de anemie Cooley observată de noi a avut la internarea în clinică vîrsta de 1 an.

Simptome clinice inițiale. Primele semne sînt culoarea galbenă de lămie, bombarea progresivă a abdomenului și febră neregulată. Copilul nu are poftă de mîncare, e moleșit, apoi rămîne în urmă cu dezvoltarea și e palid. În această fază nu se observă încă trăsăturile mongoloide ale feții. Ganglionii limfatici nu se pot palpa, în schimb splenomegalia (deseori hepato-splenomegalia) constituie o modificare foarte precoce. Dintre cei 186 de bolnavi observați de *Spyropoulos* splenomegalia a lipsit numai la unul. În cazul studiat de noi, splina depășea bordul costal cu aproape 1½ lățimi de deget, fără ca ficatul să fi fost palpabil

Cind a murit bolnava, splina compressa și mușchiul diafragmatic (fig. nr. 1).

Febra neregulată poate fi considerată un simptom constant. În cazul urmărit de noi bolnava a avut o stare de subfebrilitate aproape permanentă prezentînd frecvente salturi ale curbei termice pînă la 39° C. Creșterea temperaturii poate constitui cauza hemoliei. Febra provocată pe cale artificială cu substanțe pirogene - in vivo — și prin încălzire — in vitro — intensifică hemoliza hematiilor talasemice (*Perosa* și colab. 1949, 1955).

Paloarea bolnavilor face necesară examinarea hematologică în vederea stabilirii diagnosticului.

Rezultatul examenului hematologic

1. Cel mai caracteristic semn în anemia Cooley este anizocitoza foarte marcată a tabloului sanguin periferic (microcitele și macrocitele în proporții diferite), poikilocitoza (celule în formă de pară, avînd aspectul unei palete de tenis), anizochromia (eritrocite cu protoplasmă violacee sau chiar albastră). Se observă de asemenea un număr mare de anulocite, celule în țintă (target cells, cellules cibles), celule sărace în hemoglobină (placite sau leptocite), schizocite ca urmare a fragmentării hematiilor (fig. nr. 1).

„Dezordinea hematologică mediteraneană” este numită de unii autori plat-schizocitoză, iar de alții micro-poikilocitoză, schizomicocitoză sau micro-lepto-poikilo-ovalocitoză. Forma bizară a hematiilor poate fi atribuită mai cu seamă următorilor doi factori.

a) Încă *Cooley* a observat fragmentarea hematiilor pe care am remarcat-o și noi în cazul studiat. Consecința acestei fragmentări este prezența schizocitelor (anemia eritroclastică — *Marmont, Bianchi*). Cauza acesteia nu o cunoaștem însă în mod precis. Cercetările făcute de *Tolentino* arată că fragilitatea mecanică a hematiilor talasemice nu este crescută in vitro, și de aceea acest autor nu consideră probabil că schizocitoza ar putea deriva din acțiuni mecanice. În cursul examinărilor efectuate cu microscopul electronic, *Hoffmann* și colab. au observat, atît în talasemia majoră, cît și în cea minoră, unele modificări în ultrastructura membranei hematiilor.

b) Se știe că în talasemie sinteza hemoglobinei este tulburată (*Perosa*) și că în eritroblaști și eritrocite fierul nehemoglobinic este prezent în cantitate mare (sideroblaști, siderocite). Acest fenomen se explică în parte prin aceea că F_{59} se integrează mai repede și mai bine în hemoglobina A decît în F (*Buffa* și colab.). *Hei.myer* consideră că talasemia este o anemie sideroachrestică, ceea ce înseamnă că organismul dispune de fier suficient, pe care însă măduva osoasă nu este capabilă să-l utilizeze în sinteza hemoglobinei. *Bannerman* și colab. au studiat în cazurile de talasemie majoră înglobarea glicinei -2-C¹⁴ în protoporfirină și globina, precum și integrarea protoporfirinei marcate prin C¹⁴ și a F⁵⁹-ului în hem. Aceste cercetări arată că sinteza protoporfirinei este relativ lentă, iar combinarea protoporfirinei și a fierului e blocată.

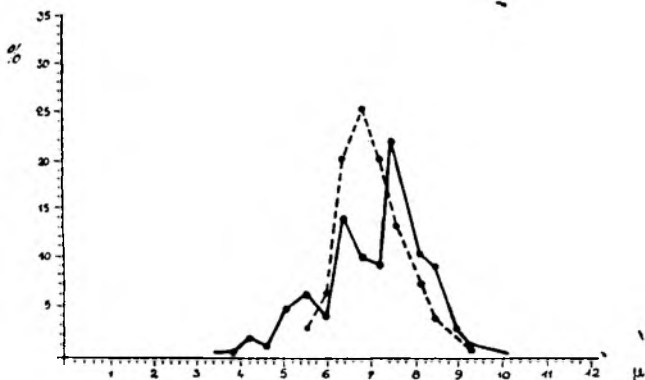
Această tulburare a metabolismului fierului explică nivelul ridicat al fierului seric și prezența celulelor sărace în hemoglobină (microcite, anulocite, placite, leptocite, celule în țintă).

2. Micro-lepto-poikilo-ovalocitoza explică lărgirea și forma neregulată a curbei *Price-Jones*. În cazul studiat de noi, diametrul extrem al hematiilor a fost de 3.4—10.21 microni, cu toate că valoarea medie a fost de 7.46 microni (vezi curba de mai jos).

În marea parte a cazurilor volumul hematiilor este micșorat: 62—75 μ^3 (*Fieschi*), ba mai mult uneori 47 μ^3 (*Storti*), cu toate că prezența megalocitelor poate să contracareze micul volum al hematiilor foliforme (leptocite). Eritroblastoza periferică o explicăm în cele ce urmează.

Durata de viață a hematiilor talasemice este scurtată. *Kaplan* și *Zuelzer* aplicînd metoda lui *Ashby*, a constatat că această durată este de 25 de zile,

Frontali a observat că în cazurile de anemie Cooley este de 12—19 zile, iar în talasemia minoră în loc de 120 de zile cât e durata normală, a găsit 50—70 de zile. *Vullo* și *Tunioi* au pus în evidență viața scurtă a hematiilor talasemice cu ajutorul cromului marcat.



Curba Price—Jones: — — — = Talasemie majoră, - - - - = Talasemie minoră

Faptul că ne aflăm în fața unui defect al globulelor este dovedit de cercetările care arată că celulele sanguine sănătoase transfuzionate în organismul bolnavilor de talasemie au o durată de viață normală (*Hamilton*), iar celulele sanguine talasemice transfuzionate într-un organism sănătos dispar și mai repede decât atunci când sînt transfuzionate în organismul talasemicilor (*Vullo*, *Tunioi*).

Distrugea masivă a celulelor sanguine solicită din partea eritropoezei o activitate mare, avînd următoarele faze:

a) Se știe că în măduva osoasă normală proeritroblaștii se divid pe cale hemiplastică (celulele fiice se divid jumătate homoplasic și jumătate heteroplasic), macroblaștii, eritroblaștii bazofili și eritroblaștii policromatofili se divid pe cale heteroplasică (mitoză de maturație). Dacă este necesară o eritropoeză accentuată, atunci mitoză de maturație heteroplasică este înlocuită cu mitoză homoplasică, deoarece în felul acesta producerea de globule roșii se poate dubla sau chiar multiplica. Consecința acestui fapt este că în măduva osoasă se găsesc foarte multe elemente roșii bazofile. Rezultă prin urmare că aceasta înseamnă o producere pronunțată și nu o inhibiție a maturării așa cum au presupus unii autori. Numărul proeritroblaștilor crește (hiperentropoeză) și numărul eritroblaștilor bazofili devine dublu. În cazul nostru făcînd abstracție de celulele reticulare și plasmactice am găsit elemente roșii în proporție de 84% și celule aparținînd seriei albe numai în proporție de 16%. În măduva osoasă se află în primul rînd macroblaștii. (Rezultatul detaliat al măduvei osoase îl dăm mai jos). Cauza asitronismului observat și de *Spyropoulos* în procesul de maturare a nucleilor și a protoplasmelor poate fi explicat, după toate probabilitățile, prin tulburarea sintezei hemoglobinei.

b) Dacă hiperentropoeza nu este capabilă să se deslășoare în același ritm cu distrugerea, atunci măduva osoasă o compensează prin neoeritropoeză. Acest fenomen constă în faptul că hemocitoblaștii și hemocitoblaștii se diferențiază în proeritroblaști și ca urmare locul măduvei osoase galbene este luat de măduva osoasă roșie. În fig. nr. 2. se poate vedea că în cazul studiat de noi tot femurul este umplut de măduvă osoasă roșie.

c) Ca urmare a hematopoezei accentuate cavitatea măduvei osoase se lărgeste ceea ce se poate bine vedea în oasele tarsiane. Țesutul hematopoetic cucerește teren în dauna substanței osoase tari ceea ce duce la osteoporoză. (Fig. nr. 3.)

Urmarea acestui fapt la oasele craniene este așa-numitul craniu în formă de pere. Pe imaginea radiologică substanța consistentă a oaselor se canalizează, dând aspectul unei palisade, interspațiile osoase fiind ocupate de un țesut eritropoetic. (Fig. nr. 4.)

Fig. nr. 5 ilustrează substanța îngroșată a măduvei osoase și diploea largă.

Osul zigomatic, bombat datorită hematopoezei accentuate, imprimă după al doilea an de viață o expresie mongoloidă izionomiei. În cazul nostru această expresie încă nu apăruse la vârsta de un an jumătate, dar la vârsta de 2 ani și jumătate ea a devenit pronunțată. (Fig. nr. 6.)

d) Eritropoeza accentuată a celulelor sanguine face necesară hematopoeza extramedulară. Metaplasia eritropoetică se referă în primul rând la acele organe care și în cursul vieții embrionale deservesc hematopoeza, deci la ficat (capilarele intraacinoase) și la splină (vene pulpoase). Volumul ambelor organe crește considerabil.

e) Dincolo de acest fenomen, eritropoeza începe și în capilare. În unele capilare (de exp. în cele cerebrale și renale) se găsesc eritroblaști în cantități imense, cu toate că conținutul în eritroblaști al sîngelui circulant este incomparabil mai scăzut. Endoteliul capilar al mezenchimului își păstrează capacitatea hematopoetică. În legătură cu aceasta *Heilmeyer* notează că, chiar dacă la adulți hematopoeza extramedulară este limitată, ea poate fi foarte pronunțată la sugari și la copiii mici.

3. Studiul lui *Knoblich* este considerat drept o curiozitate. Un bărbat de origine greacă a fost operat pentru suspiciunea de neoplasm intratoracic (tumoare neurogenă); masa tumorii era formată dintr-un țesut hematopoetic extramedular. După stabilirea acestui fapt, s-a pus diagnosticul de talasemie ca boală de bază.

În cazul relatat de *Suldis* s-a găsit, atât în abdomen cât și în torace, o masă conținind țesut eritropoetic. O proliferare intradurală asemănătoare, a măduvei osoase, am observat și noi (fig. nr. 7).

Numărul eritroblaștilor în circulația periferică depinde de gravitatea afecțiunii. *Spyropoulos* susține că eritroblaștii sînt în primul rând acidofili și numai în al doilea rînd policromatofili. De obicei eritroblaștii bazofili se pun în evidență în hematograma periferică numai în acele cazuri grave care debutează la vârsta de 2—3 luni; în îmbolnăvirile care încep după al doilea an de viață se găsesc în general numai eritroblaști acidofili. În cazul nostru, care a debutat la vârsta de un an am găsit 13.500 de hematii nucleare pe mmc, repartizindu-se proporțional în felul următor: 51,4% eritroblaști bazofili și macroblaști, 35,1% normoblaști policromatofili, 8,1% normoblaști acidofili, 5,4% parakeritroblaști-megaloblaști.

Rezultă prin urmare că în cazul nostru au avut preponderență elementele roșii bazofile, așa încît la examenul hematogramic ne-am gîndit mai întîi la eventualitatea unei eritroleucemii sau eritroblastoze cronice, deoarece și în seria albă celulele tinere au fost prezente în mare număr.

4. În ciuda hematopoezei forțate bolnavul prezintă o anemie gravă. Numărul hematiilor oscilează între 1—3 milioane, iar conținutul în hemoglobină între 10—50%. În timp ce în alte anemii hemolitice, anemierea survine sub formă de crize, nefiind deci un simptom constant, în cazurile de talasemie majoră anemia nu se ameliorează, adică este gravă sau mai gravă. În cazul nostru la internarea în clinică numărul hematiilor a fost de 3.150.000, dar înainte de moarte a scăzut la 1.200.000.

5. Consecința tulburării sintezei hemoglobinei este creșterea rezistenței osmotice a hematiilor. Aceasta constituie una din modificările cele mai caracteristice ale talasemiei. Rezistența minimă poate fi normală sau puțin diminuată. În cazul nostru a fost scăzută (0,58% NaCl). În schimb rezistența osmotică

maximă este întotdeauna crescută. Se știe că în condiții normale rezistența minimă este de 0,42—0,46% NaCl, iar cea maximă de 0,30—0,34% NaCl. În cursul examinării rezistenței maxime este foarte important să se respecte riguros raportul dintre soluția hipotonică și singele adăugate. Noi am picurat printr-un ac 2 ml sînge într-o eprubetă care conținea 1—2 picături de heparină și apoi, după procedeul lui *Dacie*, am adăugat cu micropipeta 0,05 ml sînge în 5 ml soluție hipotonică. Rezultatul a fost citit după o jumătate de oră, constatîndu-se că rezistența maximă era de 0,08% NaCl. Dacă însă în cei 5 ml de soluție hipotonică am adăugat în loc de 0,05 ml sînge o cantitate de 0,1 ml, hemoliza completă nu s-a produs nici chiar în apă distilată. Evident că creșterea rezistenței maxime nu este atât de mare în fiecare caz. Se consideră că o valoare de 0,20% NaCl prezintă o creștere evidentă, mai ales în cazurile de talasemie minoră. Creșterea rezistenței se explică prin faptul că membrana celulară are o mărime normală iar în cazurile de leptocite hipochrome folioforme și de celule în țintă, conținutul în hemoglobină fiind foarte redus, astfel încît într-un mediu hipotonic ele pot să absoarbă o mare cantitate de soluție fără să crape. Creșterea rezistenței osmotice este considerată în diagnosticul talasemiei un procedeu de laborator alit de cert, încît autorii italieni, care dispun fără îndoială de cea mai vastă experiență în această problemă, efectuează examenele de depistare nu numai studiind tabloul sanguin periferic ci controlînd și rezistența osmotică.

6. Reticulocitoza este de obicei accentuată. În cazul nostru ea a fost de 100 la mie și în preparatul supravital de albastru de brîlantrezil am găsit un mare număr de acromocite și acromoreticulocite, ceea ce, potrivit școlii lui Heilmeyer, constituie semnul unei regenerări forțate.

7. În cazurile grave numărul leucocitelor este crescut, putînd să atingă valoarea de 100.000/mm³, în care se găsesc și elemente foarte tinere (promielocite). În cazul nostru am găsit o valoare oscilînd între 27.000—60.000, și devierea spre stînga leucemiformă-mieloidă a hematogramei calitative (19% promielocite). În cazurile mai puțin grave numărul leucocitelor poate fi normal, în timp ce la bolnavii foarte gravi epuizarea maduvei osoase poate fi însoțită în faza finală de leucopenie.

8. Prezența hemoglobinei fetale *F* este caracteristică pentru talasemia majoră, *Von Körber* și *von Krüger* au arătat încă în 1886 că hemoglobina fetala este mult mai rezistentă față de denaturarea bazică decît hemoglobina adultă (Hgb A). Pe baza observațiilor lor, și astăzi hemoglobina *F* este diferențiată de hemoglobina A prin denaturare alcalină. Aplicînd metoda lui *Singer*, rezultă ca la adulții sănătoși hemoglobina *F* nu prezintă o valoare mai mare de 2%. În același timp însă ea este întotdeauna crescută în cazurile de talasemie majoră. *Choremis* și colaboratorii, examinînd în 56 de cazuri de talasemie majoră cantitatea de Hb alcalino-rezistentă, au constatat ca aceasta a oscilat în 51 de cazuri între 59—91%, că în 1 caz a fost de 35%, și că în 4 cazuri a prezentat valori între 7,7—17%. *Penati* a găsit în 26 de cazuri de talasemie majoră valori între 30—90%. *Janoco* a pus în evidență în singele a 18 bolnavi o hemoglobină *F* de 13—56%, iar *Askoy* relatează valori de 28—59%. Intrucît, așa cum vom vedea mai tîrziu, în cazurile de talasemie minoră se pot întîlni valori de hemoglobină *F* mai ridicate decît 7,7—17%, deci mai mari decît cele mai scăzute valori măsurate în cursul examinării formelor de talasemie majoră, rezultă că restul denaturării alcaline nu este întotdeauna suficient pentru diferențierea talasemiei majore de cea minoră.

Paralel cu denaturarea alcalină trebuie să se efectueze și electroforeza hemoglobinei. Hemoglobina *F* migrează mai încet decît HbA, astfel încît cu ajutorul electroforezei pe hîrtie cele 2 hemoglobine pot fi de obicei diferențiate. Utilizăm o soluție tampon cu pH= 8,6. La prepararea soluției de Hg trebuie să avem de grijă să nu rămîna urme de ser sau stromă. Cu ajutorul electroforezei

pe hirtie se poate stabili și cantitatea de Hg A₂ (cu o mobilitate foarte lentă). Trebuie să notăm însă că pentru determinarea acesteia este mult mai indicată electroforeza cu bloc de amidon. În cazul nostru, cantitatea de hemoglobina alcalino-rezistentă a fost de 90%. Pe hirtie a apărut o dungă groasă (care a migrat ceva mai încet decât hemoglobina adultă normală de control), și în același timp o Hb A₂, prezentind valoarea de 8—10%. Prin urmare hemoglobina A₁ nu putea fi prezentă decît în urme.

În general se consideră că hemoglobina fetală este identică cu hemoglobina alcalino-rezistentă din talasemii. Examinările imunobiologice nu pun în evidență nici o deosebire între ele. Cercetări recente arată însă unele diferențe neesențiale. *Penati* și colab. au găsit deosebiri minime în organizarea lanțului polipeptidic, iar *Angelopoulos* și *Kourepi* au observat deosebiri în ceea ce privește incapacitatea de absorbție a hidroxidului de aluminiu. Făcînd abstracție de aceste deosebiri nesemnificative, hemoglobina alcalino-rezistentă din talasemii se numește de obicei hemoglobină fetală (F), și potrivit punctului de vedere actual din hematologie hemoglobina alcalino-rezistentă a bolnavilor de talasemie nu este o hemoglobină patologică, ca de exp. S, C, D, E. etc.; ceea ce înseamnă că talasemia nu poate fi enumerată în categoria hemoglobinozelor.

Deși în lucrarea de față nu ne ocupăm de aspectele genetice ale talasemiei, amintim totuși că ea este o maladie ereditară. Despre talasemia majoră poate fi vorba numai în cazul cînd atît tatăl cît și mama sînt purtători de gene talasemice, sau cînd examinările hematologice pot pune în evidență o talasemie minoră sau minimă. Prin urmare, mai ales în cazurile în care hemoglobina F prezintă un conținut sub valoarea de 50% și dacă nu au fost examinați ambii părinți sau nu sînt amîndoi purtători de talasemie, nu este voie să stabilim diagnosticul de anemie Cooley, deoarece sub această denumire înțelegem forma de talasemie majoră. În cazul nostru, atît mama cît și tatăl au fost talasemici și în afară de părinți am mai găsit în familie și alte persoane suferînd de aceeași boală.

9. Am menționat că *Heilmeyer* înșiră talasemia printre anemiile sideroacrestice. *Wallerstein* crede că cea mai netă deosebire între talasemie și anemia feriprivă o constituie faptul că în cazurile de talasemie, măduva osoasă este plină de hemosiderină și anemia hipocromă nu se ameliorează în urma tratamentului cu fier, în timp ce în anemia feriprivă măduva osoasă nu conține hemosiderină, iar feroterapia o influențează favorabil. Hemoliza intravasala ridică nivelul de hemoglobină din plasmă. *Das Gupta* și colaboratorii au observat valori de hemoglobină plasmatică de 4,3—56,5 mg%, iar *Crosby* și *Dumeshek* de 12—60 mg%. Aceasta explică hemosiderinuria ce survine frecvent. Și în cazul nostru am observat o hemosiderinurie ușoară, cu toate că singel-din ser nu a prezentat valori crescute în timpul examinării. Consecința tulburării metabolismului fierului este hemocromatoza, observată de mai mulți autori (*Paul* și colab., *Currin*). În cazul nostru examenul histopatologic a pus în evidență depuneri de fier, atît în măduva osoasă cît și în ficat. Au fost descrise de asemenea și cazuri complicate cu ciroză (*Cabannes*). În acestea au jucat fără îndoială rol, nu numai tulburările metabolismului fierului, ci și faptul că produsele catabolice ale distrugerii celulelor sanguine au constituit o suprasolicitare pentru ficat. *Cadouris* care a examinat ficatul în 19 cazuri de talasemie majoră și în 3 cazuri de talasemie minoră, susține că examenul histopatologic pune în evidență mult mai bine leziunile hepatice decît probele funcționale. El e de părere că atît hemoliza cît și anemia lezează ficatul. O hemoliză accentuată poate constitui începutul unei calculoze biliare.

10. În cazuri de talasemie au fost puse recent în evidență histiocite, în care mucopolizaharidele s-au înmulțit și care sînt PAS-pozitive (dau reacția Schifi cu acidul periodic) (*Sen Gupta* și colab.). *Astaldi* a arătat că, în timp ce erit-



Fig. nr. 1.



Fig. nr. 2.



Fig. nr. 3.



Fig. nr. 4.

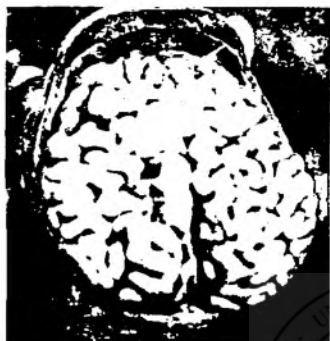


Fig. nr. 5.



Fig. nr. 6.



Fig. nr. 7.



Fig. nr. 8.

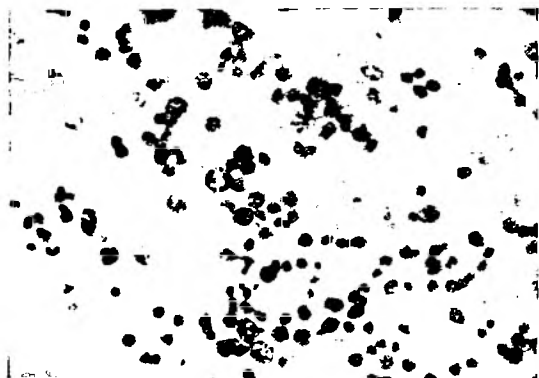


Fig. nr. 9. - Ficat. Focare hematopoietice în sinusuri. (Hematoxilina-eozină.) Oc. 6x, Ob. 45x.



Fig. nr. 10. - Creier. Eritroblaști în vas. (Hemat.-eozină.) Oc. 6x, Ob. 20x.

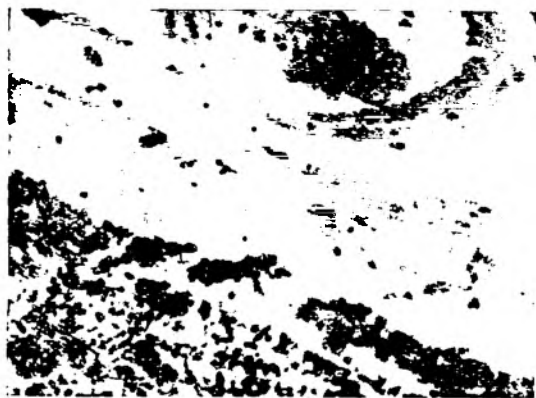


Fig. nr. 11. - Meninge. Eritroblaști în vasele dilatate. Tabloul histologic al proliferării măduvei osoase intradurale. (Hematoxilina-eozină.) Oc. 6x, Ob. 20x.

roblaștii normali sînt PAS-negativi, eritroblaștii din talasemie sînt PAS-pozitivi. Faptul că eritroblaștii sînt PAS pozitivi, at t în anemie Cooley c t  t în maladia *di Guglie.mo*, a fost confirmat  i de al i autori (*Greig, Metz*).  i în cazul nostru, eritroblaștii au fost PAS-pozitivi.

11. Cercetările lui *Allamanis* arată că la bolnavii de anemie Cooley — sub virsta de 24 de luni electroforeza proteinelor serice este normală (albumina 52 — 54%)  i că cel mult gamaglobulinele prezintă un nivel pu in ridicat. La bolnavii în virst  de peste 2 ani cantitatea de albume serice scade treptat (42 — 30%) cresc nd numărul gamaglobulinelor. Disproteinemia ce survine este considerată  i de *Gualandi*  i colab. ca fiind dob ndit   i nu genetică. Fra tiunea albumina globuline scade sub valoarea 1 (fra tiunea albuminic  se micșorează în măsura absolută, globulinele se înmulțesc, probele de disproteinemie devin pozitive, (reac ia *Kunkel, Wuhrman, Wunderly, MacLagan, Takata*), fra tiunile betaliipoproteinelor se înmulțesc.  n cazul nostru, la bolnava în virst  de 2 ani, albumina a fost de 44%, gama-globulinele 31,3%, alb./glob. 0.81, fra tiunile beta lipoproteinelor 80%.

12. Cercetările efectuate de *Choremis*  i colab.  n 1959 arată că la bolnavii de anemie Cooley eliminarea acizilor aminici prin urină este crescută, conținutul în azot aminic al plasmei e redus, fapt explicat prin disfunc ia enzimatică a resorb iei renale.

13. Bilirubina serica indirectă, urobilinogenul din urina prezinta cantitati crescute. Colesterina din ser, Ca, P, NaCl, proteinele totale au valori normale (*Spyropoulos*). Al i autori au observat hipoproteinemie (*Gualandi*).  n cazul nostru aceasta a fost mai întii normală, apoi a scăzut.

 n corela ie cu cele expuse mai sus, prezentăm cazul observat de noi.

P. A. feti  în virst  de un an (născută la 25 septembrie 1958) este internata în clinica noastră cu diagnosticul de splenomegalie, anemie, distrofiie, pentru examinare  i tratament. S-a născut la termen, din a patra sarcină,   la virsta de 6 luni putea să  ada, la internare nu poate însa să stea; în ultimele luni au început să   creșc    din  incisivi. Dezvoltarea e rămasă în urmă.  n ceea ce privește datele anamnezice se ramarc  următoarele: mama „e bolnav  de ficat”, O soră a murit la virsta de 1 an (suferea de icter, av nd abdomenul bombat, splina  i ficatul considerabil mărite; a fost internată într-o altă clinică de pediatrie  i nu am reușit să ob tinem datele clinice referitoare la ea. Foarte probabil că diagnosticul stabilit a fost acela de anemie Cooley, deoarece p r ntii ne-au spus că medicii i-au s tatut să nu mai aibă copii).

Pielea  i mucoasele vizibile ale bolnavei sînt mediocre hiperemice. Musculatura  i straturile grăsoase sînt slab dezvoltate. Ganglionii limfatici nu se pot palpa. Splina dep sește cu 1 1/2 l time de deget rebordul costal, fiind foarte consistentă la palpare. Abdomenul e relaxat,  r  să se constate vreo rezistență patologică. Ficatul nu e palpabil. Bolnava e subfebrilă cu salturi hipertermice. La internare nr. hem. 3.150.000; Hg. 50%, nr. leucocite/or. 9.000.  n hemograma calitativă se constată 17 eritroblași la 100 leucocite. Nr. trombocitelor: 240 de mii. Reticulocitele 12 la mie. Aplicăm tratament cu Hepavit  i B₁₂ în injec ii, dar numarul hematilor nu se ridică. Starea subfebrilă  i febrilă nu poate fi combătută cu antibiotice.  ntre 28 ianuarie  i 3. febr. 1960 bolnava devine icterică, conjunctivele  i pielea se colorează, iar în urină crește cantitatea de urobilinogen. Consider nd că icterul este de origine hemolitică, am administrat delta-cortizon care a avut un efect favorabil. Bolnava continuă să aibă stări subfebrile  i salturi febrile, cu toate ca am utilizat toate antibioticele de care dispuneam,  ncerc nd  i terapia cu piramidon  i gama-globuline.  n ciuda vitaminelor (B₁, C), a transfuziilor  i a medicamentelor anti-anemice (vitamina B₁₂, fertonin) anemia se accentuează. La 13. IV. numărul hematilor: 2.700.000; nr. leucocitelor 23.000, eritroblaștii se ridică la valoarea de 32/100 leucocite.

Rezistența osmotică minimă a hematilor este de 0,56% NaCl, testul Coombs direct, negativ, numărul reticulocitelor 38 la mie.  n tabloul s nguii periferice apar mielocite, iar hematiele se caracterizează printr-o anisocitoz   i poikilocitoză accentuată. Efectu nd transfuzii de s nge de 60—70 ml, reușim să ridicăm pu in numărul hematilor (care la

1. VII este 3.200.000). Perioadele subfebrile și febrile devin mai frecvente și mai persistente; greutatea corporală scade. Bolnava suportă cu greu transfuziile de sânge; în serul sanguin se pun în evidență anticorpi; testul Coombs indirect e pozitiv.

La 3. X. numărul hematiilor este 2.870.000, hemoglobina 52%; nr. reticulocitelor 100 la mie, acronioreticulocitele și acromocitele sînt numeroase. Hematocritul=25. Rezistența osmotică a hematiilor este de 0,58—0,08% NaCl, iar după o incubare sterilă de 24 de ore la 37°C 0,64—0,07. În cursul determinărilor am introdus 0,05 ml sânge în 5 ml soluție hipotonică; dacă cantitatea de sânge a fost ridicată la 0,1 ml globulele nu au prezentat hemoliză completă nici în apa distilată. În ceea ce privește hematiile am observat anisocitoză, poikilocitoză și policromasie accentuată, cu multe celule în țintă, schizocite, anuloците, ovalocite și globule în formă de paletă de tenis; în preparatul supravital am observat fragmentare. Numărul leucocitelor după scăderea eritroblastilor este de 27.600. În hemograma calitativă: promielocite 19%, mielocite neutrofile 18%, neutrofile tinere 4%; bastonașe 11%, segmente neutrofile 18%, eozinofile 1%, bazofile 0,5%, limfocite 22%, monocite 0,5%, celule mononucleare nediferențiate 2%, forma Grumprecht 4%; în alara de aceasta la fiecare 100 de leucocite 9 celule reticulare. Numărul trombocitelor 270.000, iar pe frotiu este vizibilă o tromboanizocitoză pronunțată. În circulația periferică se pun în evidență 13.500 eritroblaști, dintre care 51,4% macroblaști și eritroblaști bazofili, 35,1% eritroblaști policromatofili, 8,1% eritroblaști acidofili, 5,4% paraeritroblaști-megaloblaști. De asemenea se văd eritroblaști megaloblaști cu doi nuclei. Diametrul hematiilor este în medie de 7,46 microni și curba Price—Jones foarte lărgită (vezi grafic). Hemoglobina F cu denaturare alcalină este 90%. La electroforeză apare corespunzător vitezei de migrare a hemoglobinei F, o dungă groasă, hemoglobina A₁ în urme și A₂ în proporție de 8—10%. În măduva osoasă se constată proeritroblaști 2%, macroblaști 9,2%, eritroblaști bazofili 2,4%, eritroblaști policromatofili 7,8%, eritroblaști acidofili 15,2%, mieloblaști 0,2%, promielocite 2,2%, mielocite neutrofile 0,6%, jugend 0,3%, stab. 0,2%, segmente 0,1%, mielocite eozinofile 1%, eozinofile segmentate 0,2%, celule bazofile 0,2%, limfocite 1,8%, monocite 0,2%, celule plasmatiche 0,2%, celule reticulare 56,2%. Nr. eritroblastilor leucocite, necalculînd celulele reticulare și plasmatiche, prezintă 84% pentru seria roșie, și 16% pentru seria albă.

Cholesterolul seric este de 83 mg%, lipidele totale 500 mg%, alfa-lipoproteinele 20%, beta-lipoproteinele 80%, proteinele totale 7,7 grame %. La electroforeza proteinică se constată 44% albumină, 6,9% alfa-1 globuline, 8,2% alfa-2 globuline, 9,6% betaglobuline, 31,3% gamaglobuline. Raportul alb. globuline este 0,81. Probele de disproteinemie a ficatului: Mallen=++; soluție de aur=++, bilirubina serică=1,5 mg%, fierul seric=90 gamma %. În urină se găsește hemosiderină în urme, testul Coombs direct e negativ; Unger=pozitiv. Autohemaglutininele complete în ser la 37°C=0; la 20°=1/1, la 4°=1/16. Autohemaglutininele cu hemati trisimizate la 37° C = 0; la 20° = 1/4; la 4° = 1/256. Grupa sanguină A/II/D.

Subfebrilitatea și stările febrile continuă; tratamentul, este îngreunat de faptul ca nu se găsește sânge compatibil. Anemia se accentuează; la 25. I. 1961, nr. hematiilor: 1.600.000, iar conținutul serului în proteine totale scade la 6,8%. Punem eventualitatea unei splenectomii, dar febra care atinge chiar 40° împiedică executarea operației. Anemia continuă să se agraveze (nr. hematiilor fiind 1.200.000). Deasupra inimii se aud zgomote sistole neorganice, brutale. La 25. II. bolnava moare.

La autopsie se pun în evidență următoarele modificări importante: În situ splina și hepatal mărite apasa diafragma; splina mai ales depășește vizibil rebordul costal, extinzindu-se adine în cavitatea abdominală (fig. nr. 8). Hiperplazie accentuată a măduvei osoase, cavitatea medulară e dilatată, stratul cortical este subțiat mai ales la oasele craniene, coaste și la oasele tubulare lungi. Substanța spongioasă a osului frontal și grinzile oselor spongioase sînt subțiate. Grilele osoase subțiate se localizează pe suprafața craniului vertical, în formă de palisadă (craniu în formă de perie). Corespunzător osului parietal de partea stîngă se observă o proliferare osoasă intradurală cu diametrele de 5—10 mm, iar de partea dreaptă cu diametrele de 10—30 mm.

Diagnostic: hepato-splenomegalie; anemia organelor interne; distrofie adipoa

striată a miocardului; distrofie adipoasă renală și hepatică. Bronhopneumonie a lobilor pulmonari inferiori.

În splină (în pulpa roșie, sinus), în ficat (în spațiul periportal sinus (fig. nr. 9), în ganglionii limfatici, în sinusurile corticale și în substanța medulară) se observă focare hematopoetice extinse. Foliculii splinei sînt atrofiați, în ficat spațiul periportal e lărgit și sinusurile dilatate.

La examenul histopatologic, în capilare și chiar în vasele mai mari ale organelor interne (creier — fig. nr. 10, — meninge — fig. nr. 11 — inimă, plămîni, splină, rinichi, suprarenale, ficat, glanda tiroidă, pancreas, intestinul gros) se văd eritroblaști într-un număr atît de mare, încît trebuie să ne gîndim la posibilitatea unei eritropoeze a endoteliului capilar. Eritroblaștii sînt PAS pozitivi.

Depuneri de fier se găsesc în măduva osoasă, în citoplasma celulelor hepatice și în celulele Kupfer precum și în zona reticulară a suprarenalelor.

Depuneri lipidice se observă în fibrele musculare care înconjoară vasele mici ale inimii, în tubii contorți ai rinichilor și în ansele Henle; în citoplasma celulelor hepatice se pun în evidență picături mici și mari de grăsime.

Nu se constată prezența ulcerului crural care survine în cazurile de anemie Cooley.

În talasemia majoră pronosticul este infaust. Foarte rar boala începe în anii tîrzii ai copilăriei și în aceste cazuri bolnavul poate să trăiască pînă la vîrsta adultă. În general pronosticul este cu atît mai sumbru, cu cît boala debutează mai repede.

Tratament: Unii dintre autori au obținut anumite rezultate, efectuînd splenectomie, alții însă au executat această intervenție fără rezultat. Fiind vorba de o boală incurabilă, acest procedeu poate fi încercat. Pentru a influența anemia se pot face transfuzii și administra eventual clorura de cobalt. *Spyropoulos* relatează că într-un caz a obținut rezultate bune cu ACTH.

Sosit la redacție: 31 octombrie 1961.