

EDITURA UNIVERSITĂȚII

D

SÂNGELE ȘI ORGANELE HEMATOPOIETICE HEMATOLOGIA

TRATAT DE PATOLOGIE CLINICĂ ȘI ANATOMIE PATOLOGICĂ

CU 3 PLANȘE LIT. ÎN CULORI ȘI 170 FIGURI ÎN NEGRU

DR. TITU VASILIU

Profesor de Anatomie Patologică Directorul
Institutului de A. P. Universitatea Cluj.

Asociația Prietenilor Universității
BOLYAI

Írók Magyarországi Barátainak Egyesülete
Marosvásárhely

D

0 JUN 1982

CLUJ, 1923

INSTITUTUL DE ARTE GRAFICE „ARDEALUL”
STRADA MEMORANDULUI 22



XIV 840

D

Wieber
Stud. med.

Dr. WEBER
ORVOS



PREFAȚA.

Scopul lucrării de față ce se prezintă publicului medical, este de a întruni la un loc rezultatele obținute prin cercetările așa de numeroase și laborioase, făcute în acest domeniu în toate țările civili ale, de o mare mulțime de cercetători. În limba românească nu există nici o lucrare de acest fel, fie pentru a face față cerințelor studenților în medicină, fie pentru îndrumarea medicilor. În literaturile străine deasemenea aceste lucrări nu sunt prea numeroase. În limba franceză există câteva manuale, dar cari sunt sau elementare, sau se adresează mai mult cercetătorilor specialiști, cum este tratatul nou a lui *Jolly*; în limba germană în afară de tratatul lui *Naegeli*, care este cel mai complet (ediția IV) și mai imparțial, celelalte sunt prea personale sau incomplete. Tratamente bune sunt cele italiene, dar tot cu un caracter personal dominant.

În acest manual nu am putut să rămân numai la studiul anatomo-patologic morfologic al organelor hematoformatoare și al sângelui propriu zis. În felul cum înțeleg eu că trebuie învățată toată anatomia-patologică, în strânsă legătură atât cu cauzele boalelor, cât și cu clinica lor, mai mult pentru sânge, cred că studiul lui nu se poate diviza pe motive de didacticism. Patologia sângelui este una singură, care pentru a fi înțeleasă trebuie nedeslipită de histologie și embriologie. Studiul morfologic a dat aproape un maximum de cunoștințe și achizițiile nouă în acest domeniu, sunt din ce în ce mai puțin numeroase; studiul clinic și fizico-chimic este în plină dezvoltare, rolul fiziologic al diferitelor fenomene sanghine cât și al organelor formatoare, se completează zi cu zi; serologia prin progresele ei mari, s'a despărțit, formând o știință aparte.

O carte care să dea toate cercetările și rezultatele în toate aceste ramuri, ar fi o operă și grea și nepractică. A pune însă într'un volum, toate cunoștințele alese și verificate, explicate, concretizate în mare parte în figuri și exemple, dând posibilitatea celui ce citește să afle tot ce este interesant până acum, arătându-i cum a evoluat înțelegerea acestor noțiuni și metodele de cercetare, făcându-i posibilă atât înțelegerea problemelor, cari s'au pus în studiu și rezolvat și înlesnindu-i

intrevederea de nouă probleme, iată care a fost năzuința noastră. De aceea această carte, nu va fi numai un capitol anumit de morfologie patologică, pentru un anumit an de studiu, sau un capitol de clinica boalelor sângelui, ci ar vrea să fie, explicația în stadiul actual al cunoștințelor, a tuturor boalelor și sindromelor sanghine.

Această carte, ar avea pretenția, să fie un manual la îndemâna studentului în medicină, din toți anii, destinată să-i ajute la studiul ori căruia bolnav din ori ce fel de serviciu. Cred că atât medicul internist, cât și chirurgul, cât și specialistul de ori ce organ, trebuie să cunoască și să înțeleagă atâta din boalele sângelui, cât va avea nevoie pentru a evita greșeli de diagnostic și de tratament în specialitatea lui; pentru aceasta este nevoie, să aibă un îndrumător în hematologie, pentru interpretarea fenomenelor în hematologie și pentru interpretarea fenomenelor generale, pe care le întâlnește în toată patologia și clinica. Pentru acest scop cărțile de cercetări speciale, lui nu-i vor folosi mult, cerând un timp prea lung, pentru a fi consultate.

Autorii națiunilor cu trecut mare științific, de multe ori sunt puțin imparțiali, de multe ori arătând o predilecție numai pentru operele conaționalilor lor; este datoria țărilor civilizate mai tinere, de a fi imparțiale și a culege toate rezultatele bune din toate părțile. În scopul acesta îmi pare bine că m'am putut servi direct de cărți franceze, italiene, engleze, germane și spaniole, fără a neglija și cercetările făcute din alte limbi și traduse, precum cele daneze, finlandeze și ruse.

Multe din faptele, cari au căpătat înălțarea în știință nu mai poartă de multe ori numele celor ce au contribuit să le puie în evidență, în scopul de a nu face prea greoaie expunerea și a nu da impresia la fiecare amănunt, că este încă o chestie de litigiu și discuție.

Am renunțat de a face o bibliografie cât se poate de completă, lucrul de căpetenie într'un manual destinat mai cu seamă cercetătorilor specialiști. O bibliografie ar fi dat o dezvoltare prea mare cărții și așa fi depășit scopul pe care l-am vizat; va fi poate opera unei alte ediții lucrute mai pe larg. Voi da numai lista manualelor unde se găsesc indicații bibliografice destul de complete.

Cartea apare în „Editura Universității din Cluj“, care inaugurează tipărirea de manuale Universitare, de care se simte atâta lipsă. Grație unui regulament bine întocmit și unor sume pe cari Ministerul Instrucției e dispus să le pună la dispoziția Universității în acest scop, credem că în curând studenții și absolvenții, vor avea o bibliotecă românească științifică.

Cluj, August 1923.

TITU VASILIU.

Handwritten signature: H. L. Lăzărescu

PARTEA I.

NOTIUNI DE ANATOMIE ȘI HISTOLOGIE NORMALĂ, EMBRIOLOGIE, FIZIOLOGIE ȘI METODELE DE CERCETARE.

I. PLASMA SÂNGELUI.

A. SÂNGELE.

1. Proprietăți chimice și fizice ale sângelui.

Sângele se compune din o parte lichidă și una formată din elemente figurate: plasma și elemente figurate. Plasma la rândul ei se compune din ser, în care se găsesc dizolvate fibrinogenul, săruri și alte multe elemente nefigurate. Elementele figurate le formează hematiile, globulele roșii, sau eritrocitele, globulele albe sau leucocitele și în sfârșit plăcuțele sanghine, trombocitele, piastrinele sau globulinele. Sângele părăsind vasele se coagulează. Această coagulare sau solidificare a sângelui, se face prin transformarea fibrinogenului în fibrină, corp solid, format din filamente, care prinde în ochiurile sale elementele figurate. Cheagul de sânge care conține și globulele roșii în interiorul lui, se numește cruor. Sângele total bătut cu un băț sau agitat cu perle, lasă fibrina să se coaguleze singură, hematiile și leucocitele rămânând libere în ser; avem sânge defibrinat. Coagulabilitatea sângelui este variabilă de la om la om. Timpul de coagulare la omul sănătos, variază după diferite împrejurări: digestie, alimentație, în limite restrânse. În general este de 3—12 minute. Luțcala sau incetineala coagulării formează date clinice importante.

Mecanismul coagulării sângelui. Sângele esînd din vase se coagulează. Acest proces are loc în condiții patologice și în interiorul vaselor constituind tromboza. Elementul solid al chiagului îl formează fibrina. Fibrina nu se găsește în sângele circulant sub forma ei definitivă fibrilară, ci se găsește într'un stadiu premergător, dizolvată în plasmă. Acest stadiu al fibrinei se numește fibrinogen. Fibrinogenul, în prezența unei substanțe speciale: fibrinfermentul, plasmaza sau trombinul, se transformă în fibrină. Fibrinfermentul nu se găsește nici el,

gata format în plasmă ei sub o formă intermediară, de proferment, sau protrombină (proplasmază), care și ea se dezvoltă prin acțiunea trombochinazei asupra trombogenului. Trombogenul, plasmozimul sau serozimul, este o substanță ce se găsește în plasmă permanent, fabricată de ficat și trimisă în circulație. Trombochinaza, citozimu sau trombozimu lui Nolf, rezultă din celulele endoteliale sau din plăcuțele sanghine, prin distrucția lor. Trombochinaza, lucrând asupra trombogenului, se produce protrombina, care în prezența sărurilor de calciu, se transformă în adevăratul fibrin ferment sau plasmază, gata de acțiune asupra fibrinogenului.

Măsurarea coagulabilității sângelui; se face prin diferite procedee; este important de cunoscut că felul cum se obține sângele trebuie să fie totdeauna la fel. Este de preferat ca sângele să nu atingă la esirea din vas țesuturile, cari conțin săruri și substanțe ce-l pot modifica în acest timp; nu trebuie stors locul unde s'a înțepat; este bine să se ia sânge din vase și anume din vene prin puncție.

Un procedeu de măsurat coagulabilitatea este: **procedeu pe lame.** Se pune pe trei lame câte o picătură de sânge și se înseamnă momentul când picătura a căzut pe lamă. Se consideră coagularea terminată, atunci când ținând lama vertical, picătura nu cade și rămâne cu forma ei convexă. Un sânge normal se coagulează în 10 minute.

Procedeu cu eprubete: este simplu, punând în eprubete mici câte o $\frac{1}{2}$ cmc. de sânge, obținut prin puncție venoasă, notându-se momentul introducerii sângelui și a coagulării.

Alte procedee constau în instrumente numite **coagulometre**. Cel mai simplu este coagulometrul capilar cu perle (Fig. 1). Se umple tubul



FIG. 1.

Coagulame'ru capilar cu perle.

cu sânge și se taie din jumătate în jumătate sau din un minut în un minut câte o umflătură, care se asvârle într'o eprubetă ce conține un 1 cmc. ser fiziologic, pentru ficeare bulă, vom avea o eprubetă. Se agită eprubeta și atunci serul se colorează în roșu, cu atât mai intens, cu cât sângele este mai puțin coagulat; când sângele este complet coagulat, serul fiziologic din eprubetă rămâne incolor. Se notează timpul cât a trecut de la umplerea tubului capilar, până la momentul ruperei bulei cu sânge

coagulat. Un sânge normal se coagulează în 10 minute; după 20 minute coagularea este complet terminată.

Sunt și alte procedee: cu firul de păr, metoda microscopică sau în special metoda prin Clorur de Calciu a lui *Marcel Bloch*, etc.

Metoda determinării coagulabilității sanghine a lui Marcel Bloch. Metoda lui Bloch vrea să determine coagulabilitatea în interiorul vasului, care este diferită de aceea în vitro.

El stabilește întâi forțele coagulante, cari caută să împiedice coagularea în vitro și să le măsoare. Stabilește că sunt săruri ce împiedică coagularea; între aceste sunt citratul de sodiu, oxalatul de sodiu și potasiu. *Arthur* a arătat că aceste săruri precipită calciu și astfel împiedică coagularea. Coagularea s'a oprit în stadiul formării fibrinfermentului sau trombinei, adică când protrombina în prezența sărurilor de calciu, trebuia să se transforme în trombină (fibrinferment) care să lucreze asupra fibrinogenului. *Sabattini* a constatat că citratul de sodiu nu împiedică coagularea prin precipitare ci prin imobilizare chimică; împiedicarea coagulării sângelui de către citratul de sodiu, s'ar explica prin faptul că această sare modifică starea lui de ionizare, anihilându-i funcțiunea. Rezultă un fapt important: un sânge poate conține aceeași cantitate de calciu în stare de săruri dizolvate ca și un sânge fiziologic și totuși să nu coaguleze. Se poate spune că citratul de sodiu inactivează calciul.

Traducând în termeni chimico-fizicali aceste lucruri, se poate spune că: sărurile de calciu sunt pentru soluția coloidală care este plasma sanghină, electroliți precipitanți, pe când citratul este un stabilizant. Deci se poate spune că sângele fluid din vase are aceeași compoziție ca și sângele coagulant în vitro. Formarea fibrinei este datorită unei schimbări a stării fizice a calciului; în sângele circulant ion calciul este inactiv. Ieșirea în afară și contactul cu substanțele tromboplastice numite de *Nolf*, pulberi fine, sunt suficiente să transforme calciu din activ în inactiv. După *Nolf* plăcuțele sanghine servesc ca și aceste pulberi la nivelul răni, producând coagularea. Cine produce inactivitatea calciului în vase? Sunt substanțe anticoagulante în plasmă cari probabil sunt în fond niște stabilizante, cari joacă rolul citratului de sodiu din tubul de sticlă.

Aceste concepțiuni cari constituie teoria modernă a coagulării sângelui a lui *Nolf*, pot servi ca metodă pentru a determina mărimea coagulabilității sângelui. Sângele la ieșirea din vasul sanghin se citratizează, stabilizându-i sărurile de calciu; sângelui incoagulabil adăugându-i cantități de calciu, coagulează. Se ia deci sânge într-o soluție

titrată de citrat de sodiu (1 cm. c. sânge + 4 cm. c. citrat 1/400), deci 1 cm. c. la 4.

Se distribuie cantități egale 2/10 din 1 cm. c. citratat, deci 0.04 de sânge) în o serie de eprubete, ce conțin doze din ce în ce mai mari de clorur de calciu (0,00005—0,0005 gr.) diluate în 4 cm. c. clorur izotonic.

După câteva ore, o serie de tuburi prezintă o coagulare, incompletă în primele tuburi și apoi completă, acolo unde cantitatea de calciu este suficientă, ca să producă coagularea. Raportul între cantitățile de citrat și clorur de calciu, constituie indicele de coagulabilitate. Pentru sângele normal acest indice este de 2 la pragul coagulării și de 1 la coagularea completă.

Sunt și alte concepții, afară de concepția clasică care consideră procesul de coagulare ca un fenomen diastazic, produs printr'un ferment, fibrin fermentul sau trombina. După *Bordet* acest fibrin ferment s'ar face din scrozim (trombogen *Moravitz*) sau plasmozim (*Fuld*) plus citozim (*Bordet*) sau trombochinaza (*Moravitz*). În ultimii ani, această concepție a lui *Bordet*, *Moravitz* și *Schmidt* a fost contestată și s'a căutat să fie înlocuită cu altă teorie bazată pe teoria coloidelor. *Nolf* este acel care a imaginat această teorie. Pentru el plasma sanghină, care este o soluție coloidală, se compune din: fibrinogen, trombogen care există în sânge și sunt fabricate de ficat și din tromboziminul care iese din leucocite și endotelii.

Lipsa acestor substanțe face imposibilă coagularea sângelui. O importanță mare se dă de cei mai mulți autori plăcuțelor. Lipsa lor poate da tulburări grave patologice: diatezele hemoragice purpurice. După unii autori (*Bürker*) plăcuțele au rolul cel mai principal în coagulare; *Moravitz*, crede că trombogenul se formează din plăcuțe.

Este interesantă opiniunea lui *Klinger* și *Herzfeld* asupra coagulării sângelui. Acești autori combat teoria lui *Nolf*.

Pentru acești autori, fibrinogenul este făcut din particule albuminoase, provenite din leucocite. Trombinul este o combinație de polipeptide cu sărurile de calciu. Trombinul este o substanță precipitantă. Trombinul se unește cu particule de fibrinogen dând fibrină. Din cauza prezenței de substanțe cari se găsesc la suprafața moleculelor, fibrina rămâne ca o masă gelatinoasă.

Formarea de trombină, se face după legile proceselor proteolitice, fiind activate de „activatori“ (ce se numeau înainte citozim sau trombochinaza).

Sunt și alte aparate pentru determinarea timpului de coagulare, precise, cum este aparatul lui *Bürker* și aparatul lui *Kottmann*.

Aparate pentru determinarea coagulabilității. Aparatul lui *Duke* pentru determinarea timpului de coagulare se face și cu un aparat simplu (Fig. 2) care consistă dintr-o lamă de sticlă, pe care sunt lipite două rondelă de sticlă de 5 mm. diametru.

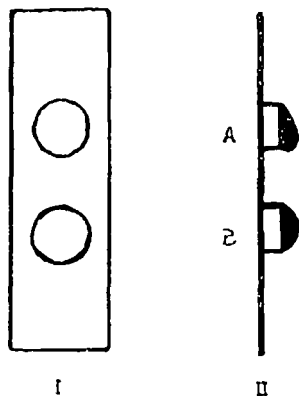


FIG. 2.

Lama *Duke*, pentru determinarea timpului de coagulare.

Se pune o picătură groasă de sânge pe una din rondelă și pe cealaltă o picătură de sânge normal. Picăturile trebuie să fie egale. Se întoarce lama pe dos, cu picăturile în jos. Se acopere și dosul lamei cu o compresă umezită în aceeași apă operându-se astfel la o temperatură constantă. Din cinci în cinci minute, se ridică lama în poziție verticală și se privesc picăturile din profil: sângele este coagulat, când picătura nu se prelinge și rămâne ca un menisc.

Tot în raport cu coagulabilitatea se determină **timpul de sângerare**. Procedul lui *Duke* constă în a face o înțepătură în ureche și a tampona cu hârtie sugătoare din jumătate în jumătate de minut, până când nu se mai face pată pe hârtie. *Duke*, arată că sunt cazuri de diateze hemoragipare, unde timpul de coagulare nu este mărit și există totuși o mărire a timpului de sângerare.

Coloarea sângelui uman este roșie deschisă sau roșie vântată, după cum este sânge arterial sau venos. Coloarea variază în stare normală, în raport cu numărul hematiilor și cantitatea de oxigen, cari depind de diferite împrejurări funcționale ale aparatului respirator și circulator. Coloarea dă indicații generale asupra compoziției și indicații asupra cercetărilor de făcut asupra substanțelor conținute, calitativ și cantitativ. Variațiile cantitative de hemoglobină, dau variații de culoare. Aceste variații se măsoară prin determinarea cantității de hemoglobină, după cum se va vedea la acest capitol.

Densitatea. Sângele are o greutate specifică de 1.058—1.060; densitatea este în funcție de numărul de globule roșii. Măsurarea densității se face cu areometru.

Determinarea densității sângelui. Dacă dispunem de o cantitate mai mare de sânge, se procedează prin metoda picro-metrică, servindu-ne de un picrometru; această metodă constă din cântăriri succesive, a unui vas cu apă distilată și apoi cu sânge.

este sudat de K, ci mobil; este ținut în loc printr'un inel metalic elastic. Între M_1 și tubul de legătură este un robinet de sticlă H, care închide și deschide comunicația între tubul M_1 și tubul în formă de T și balon. Pentru cercetare, se procedează în modul următor: se deschide robinetul H, așa încât M_1 comunică cu balonul. Cu o pipetă, se aduce în vârful tubului G apa distilată; se aspiră prin ajutorul balonului până când apa ajunge la legătura G cu K_1 . Se

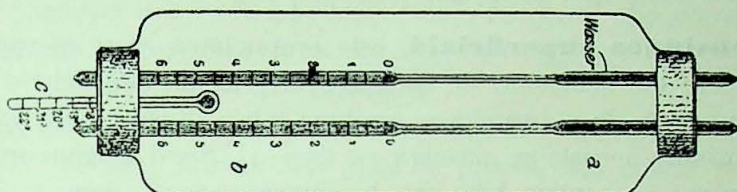


FIG. 4.

Viscozimetrul Determann (după Domarus).

închide robinetul H. Această operație făcută, se aspiră sângele: se ia tubul capilar E și se atinge capătul tăiat drept de picătura de sânge, care pătrunde prin capilaritate în interior; se umple tubul pe trei sferturi și pe urmă ținându-l vertical, sângele se scoboară până la capătul conic, care se va adapta la

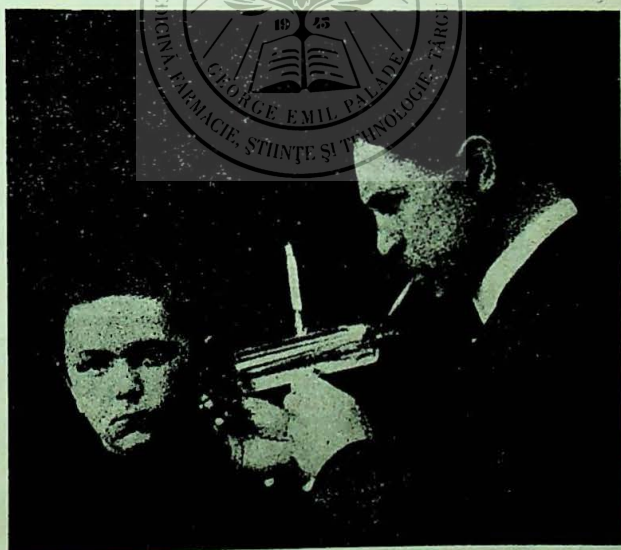


FIG. 5.

Funcționarea aparatului Determann (după Domarus).

tubul K_2 ; se pune în contact cu el, se sugă cu balonul sângele din capilar, până ajunge la semnul O de pe scală, ca și apa. Ambele coloane lichide, sunt la același nivel; operația de determinare începe. Se deschide robinetul H și

astfel ambele tuburi M_1 și M_2 , sunt în comunicație cu balonul; se strânge balonul, se închide ventilul O și se dă drumul încet balonului, producându-se o aspirație egală în ambele tuburi. Se aspiră până când sângele ajunge la semnul 1 de pe capilar; numărul citit pe scala coloanei M_1 este gradul de vîscozitate.

Sunt și alte aparate pentru determinarea vîscozității: aparatul lui *Determann* bazat cam pe același principiu. (Fig. 4 și 5).

Tensiunea superficială. este proprietatea ce o au suprafețele despărțitoare ale lichidelor, fie de gaze, aer, fie de alte lichide, cu cari nu se amestecă, de a exercita o presiune într-o direcție oare care.

Tensiunea aceasta se măsoară cu dyn-ul. Serul sanghin are 63.825 dyni; un ser ce conține bilă are tensiunea scăzută cam la 55 dyni.

Metodele cu care se măsoară sunt mai multe. Prin numărarea picăturilor (compte—gouttes) sau prin **stalagmometre** care dau numărul picăturilor ce formează un volum fix.

Presiunea osmotică. Metoda **crioscopică**, adică determinarea punctului de congelare. Prin metoda crioscopică, se determină tensiunea osmotică, care este în funcție de concentrație moleculară. Cu cât o substanță are o concentrație moleculară mai mare, cu atât punctul de înghețare este mai jos; punctul de înghețare, crioscopia, depinde de numărul moleculelor dizolvate. Sunt mai multe modele de crioscoape; unul foarte întrebuițat este acel al lui *Claude* și *Baltazard* (Fig. 6).

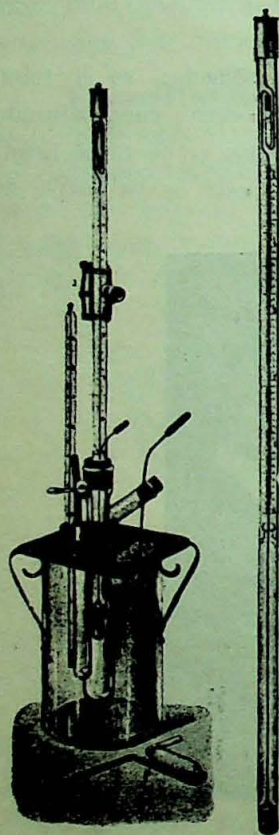


FIG. 6.

Crioscopul Claude Baltazard.

Hemoliza. Rezistența globulară. Hematiile conțin dizolvată în stroma lor o substanță particulară, hemoglobina, care conține fier și care nu iese în afară de globule, de cât când globula roșie este distrusă: ieșirea în afară se numește hemoliză. Hematiile se distrug în diferite medii ambiante; apa amestecată cu sare în proporție fiziologică 7,5—8,5 la un litru, nu are nici o reacțiune asupra hematiilor: este izotonică. Hemoliza este dar o chestiune de osmoză. Punând hematiile în apa distilată, atunci hemoglobina iese în afară, colorând apa în roșu transparent: hematiile s'au hemolizat. Sunt și alte substanțe care

atacă și hemolizează hematiile. Hematiile au o rezistență anumită față de soluțiile ușor hipotonice; această rezistență merge până la o concentrare de 4,2—4,6 la mie. Aici vorbim numai de proprietatea fizică a hemolizei, revenind mai târziu asupra substanțelor specifice biologice cu proprietăți hemolitice. Această rezistență față de diferite concentrațiuni ale soluțiilor de sare, este variabilă de la individ la individ, prin urmare când globulele se hemolizează la o concentrare mai mare salină, se numește o diminuare a rezistenței; din contra când hematiile nu se topesc, chiar în soluții mai slabe ca 4 la mie, se numește că avem o mărire a rezistenței globulare.

Hematiile din icterul prin obstrucție, sunt mai rezistente; hematiile unor bolnavi de icter produs însă prin alt proces, din contră sunt mai fragile. Măsurarea rezistenței globulare, este importantă în clinică și se face după o metodă colorimetrică. Cea mai uzitată metodă dată de clinicienii francezi, constă în întrebuintarea unor soluții saline bine titrate.

Se ia o soluție de Clorur de Sodiu pur în apă distilată, de 7 la mie; se prepară o serie de tuburi pe un stelaș, în cari începând de la cel mai de la stânga, se pune din soluția această salină 7‰, în primul tub 70 picături, în al doilea 68 picături, apoi 66, 64, 62 etc. Se completează cu apă distilată, începând cu tubul 2, numărul picăturilor până la 70, adică 2 picături în tubul 2. 4 în 3, 6 în 4 etc. În acest mod avem exprimat prin numărul picăturilor de ser fiziologic, titlul soluției. Pentru a determina rezistența hematiilor unui bolnav, se înțeapă degetul și se trage sânge într-o pipetă; se pune câte o picătură de sânge în fiecare tub; se agită bine fiecare tub; se lasă la termostat o oră și se citește rezultatul după alte 10—12 ore. Acolo unde începe hemoliza, lichidul de deasupra sedimentului, este ușor rozat. Se notează la ce tub a început această hemoliză.

În ceea ce privește sângele care se pune, sunt două feluri de a proceda: 1. sau se pune sângele total, ca mai sus, sau 2. se defibrinează și se spală hematiile. Acest din urmă procedeu este recomandat de *Widal*, numit și procedeu cu „hematii deplasmate”. Este importantă această îndepărtare a plasmei sângelui, care conține diferite substanțe specifice, care au acțiune asupra hematiilor, după cum vom vedea, substanțe „antihemolitice”.

Prepararea hematiilor deplasmate, se face punând sângele obținut prin puncție într-o eprubetă cu ser fiziologic 9 la mie, în care se găsește și puțin oxalat de potasiu (20‰). Oxalatul de potasiu este un anticoagulant. Se agită și se centrifughează; depozitul conține hematii fără plasmă. Din acest depozit se pune în apă fiziologică și se obține o emulsie groasă de hematii deplasmate, din cari se pune acum câte o picătură în tuburile cu soluții

titrate de ser fiziologic. Se notează tubul de hemoliză minimă, care oscilează între 0,48 și 0,46.

Hemoliza maximă sau totală este spre 0,36.

Hemoliza este un proces al cărui mecanism se credea simplu, atribuindu-l proprietății membranei hematice, considerată ca membrană semipermeabilă. Se știe astăzi că permeabilitatea la apă a membranei, este în funcție și de concentrarea electrolică a soluțiilor cât și de compoziția și conținutul lipoid al peretelui hematice.

Masa sanghină. Cantitatea totală de sânge se socotește de fiziologic la a 13-a parte din greutatea totală a corpului; aproximativ un om ar avea circa 5 kgr. de sânge. Desigur, în împrejurări patologice, această masă variază, dar aceste variațiuni rămân necontrolate, din cauza lipsei unei metode practice, pentru astfel de determinări. Indirect prin determinarea cantității de hemoglobină, se poate deduce variațiunile masei sanghine.

Determinarea masei sanghine prin metoda *Kronecker*—*Kottmann*, constă în a injecta intravenos unui om 300 cm. c. ser fiziologic izotonic (0,9%) și a număra (vezi globulele roșii) înainte și după injecție, hematiele. După variația pe care o suferă numărul hematiilor, se deduce massa sanghină. Metoda este puțin exactă, din cauza însăși a metodei numărătoare a globulelor: în al doilea rând, nu totdeauna se poate injecta, fără consecințe, 300 cm. c. de ser fiziologic.

O altă metodă este metoda lui *Haldane* și *Lorrain-Smith*, care constă în a face să se inhaleze, o cantitate inofensivă de oxid de carbon și apoi, prin determinarea conținutului sângelui în oxid de carbon, se determină diluția oxidului, calculându-se masa la care a fost împărțit. În sfârșit o altă metodă, mai clinică, este bazată pe pletismografie: metoda *Morawitz*. Se determină volumul sângelui unei părți a corpului, a unui braț și se calculează raportul între volumul găsit și greutatea corpului; se obține o cifră, care este proporțională cu masa sângelui.

În sfârșit trebuie amintită metodă prin antitoxină a lui *Behring*. Se introduce 2 cm. c. de ser antitoxic tetanic, în vena cubitală: după 15 minute se extrage o cantitate de sânge, care se pune într-o eprubetă ce conține oxalat de sodiu. Se titrează după metoda lui *Behring* puterea antitoxică a serului la șoareci și astfel prin diluția ce o ia această antitoxină, se deduce masa la care a fost introdusă. Este o metodă extrem de delicată și neaplicabilă de cât în institute speciale sau poate chiar numai în Institutul *Behring*.

Reacția sângelui. Sângele are o reacție alcalină, al cărui grad diferă în diverse condiții patologice. Sângele arterial este mai alcalin

de cât cel venos. Alcalinitatea se datorește carbonatului de sodiu cât și fosfaților de sodiu și alcali-terosi. Metodele de **determinare ale alcalinității**, sunt sau clinice sau fizicale, prin metoda spectroscopică și electrică. Dintre metodele clinice, cea mai simplă este metoda lui *Salkowsky*, care constă în a adăuga sângelui o cantitate de sulfură de amoniu și pe urmă, a doza amoniacul liber rezultat: dozarea se face cu aparatul lui *Schlossing*.

O altă metodă, a lui *v. Jacksch*, constă în a scoate o picătură de sânge și a lua 0,05 cm. c. ce se pun într-o sticlă de eozonie și se amestecă cu o soluție de acid tartric cu litru determinat; se încearcă alcalinitatea cu hârtie de turnesol și se vede dacă amestecul este neutru. Atunci gradul alcalinității se deduce prin gradul acidității soluției de acid tartric cu care s'a amestecat.

Alcalinitatea actuală a sângelui. Am văzut că sângele, fie serul, fie plasma, este alcalin: hârtia de turnesol se albăstrește. Este foarte necesar pentru organism ca această alcalinitate să se mențină, altfel putând să survină accidente grave. Pentru a măsura alcalinitatea sângelui, am văzut că ne putem servi de metoda titrimetrică, neutralizând cu o soluție acidă titrată, o diluție de sânge. Această metodă însă nu dă decât cantitatea de bază, ce se găsește în unitatea de volum și nu exprimă alcalinitatea actuală, adică forța activă a alcalinității sângelui. În sânge, bazele și acizii sunt descompuși în electroliți și lucrează ca ioni: ioni de hidrogen, H (cation) și ioni de baze OH (anion). Cu cât un acid este mai tare, precum sunt acizii minerali, ca acidul clorhidric, azotic etc., cu atât ei se descompun într'un număr mai mare de ioni de hidrogen și deci sunt mai activi ca aciditate. Ceea ce dă aciditatea unei astfel de soluții electrolitice, este concentrarea ionilor de hidrogen.

Concentrarea de ioni H, la mic, exprimă aciditatea sau alcalinitatea. Această concentrare se notează cu C_H .

$$C_H = 1 \times 10^{-7} = \text{reacție neutră.}$$

$$C_H > 1 \times 10^{-7} = \text{reacție acidă.}$$

$$C_H < 1 \times 10^{-7} = \text{reacție alcalină.}$$

Exemple: urina care are $C_H = 5.4 \times 10^{-7}$ cum este? 5.4×10^{-7} este $> 1 \times 10^{-7}$ deci $C_H > 1 \times 10^{-7}$ urina este foarte acidă. O urină: 3×10^{-3} cum este? $3 \times 10^{-3} < 1 \times 10^{-7}$ deci urina este acidă. O urină cu $C_H = 0.5 \times 10^{-3}$, este alcalină. *Sørensen* înlocuiește notarea C_H cu P_H . P_H este exponentul lui 10, și prin urmare variațiile lui, exprimă variațiile concentrării însă în raport invers decât C_H : cu cât P_H este mai mare, cu atât aciditatea este mai mică și vice versa. În sânge valoarea lui P_H este în jurul lui 7.

$P_H = 7$ lichid neutru.

$P_H > 7$ = lichid alcalin.

$P_H < 7$ = lichid acid.

Sunt acizi tari și slabi; acidul clorhidric are o concentrare în soluție deci normală: 0,1: N. $C_H = 8,4 \times 10^{-2}$.

Acidul acetic = $1,36 \times 10^{-3}$, deci cu mult mai mică (de 62 ori mai mică); cu atât efectul va fi mai slab al acidului acetic.

Coeficientul de disociație al unei soluții, este dat de raportul între produsul numerelor moleculelor disociate la numărul lor total. Pentru HCL de exemplu coeficientul de disociație este:

$$\frac{H \times Cl}{H \text{ Cl}}$$

Pentru apă, $\frac{H \times OH}{H \text{ OH}} = a$, $H \times OH = H \text{ OH} \times a = K$; a este coeficientul de disociație al apei, care este constant; dacă se consideră că a , este constant și că în apă se disociază numai o parte infimă în ioni, se poate considera și H_2O ca o constantă, deci $H \times OH = K$.

După experiențe s'a stabilit că la 18° K este $= 1 \times 10^{-14}$ și cum ionii H și OH sunt în număr egal, fiecare din ei vor fi în număr de: 1×10^{-7} la litru. O soluție neutră este aceea unde numărul de H și OH sunt egali; când se adaugă o cantitate de acid, acidul se disociază în ioni H și Cl, prin urmare numărul de ioni hidrogeni se înmulțește. Concentrarea în ioni H sau C_H , este mai mare ca: 1×10^{-7} ; soluția este acidă. Invers, punând o cantitate de bază în amestec, concentrația de oxidrili crește și scade cea de H: soluția este alcalină. Când $C_H = 1 \times 10^{-7}$, soluția este neutră.

Alcalinitatea actuală a sângelui este foarte apropiată de neutralitate, ceeace este în contradicție cu alcalinitatea mare pe care ne-o dă metoda cu turnesol sau alt indicator.

Iată câteva exemple de C_H în sângele diferitelor animale:

Boul are $C_H = 0,44 \times 10^{-7}$ Epurele = $0,47 \times 10^{-7}$.

Oaia are $0,45 \times 10^{-7}$

Un litru de sânge conține: 0,000,000,045 ioni H. La diabetici în comă, $C_H = 1,5 \times 10^{-7}$ (acid). Injectând la epuri acid clorhidric diluat, se ajunge la $C_H = 9 \times 10^{-7}$.

Alcalinitatea joacă un rol foarte mare în menținerea fenomenelor vitale; o alunecare spre aciditate, poate aduce perturbări mortale. Alcalinitatea sângelui, deși este foarte mică, aproape de neutralitate, totuși face față cerințelor organismului, neutralizând continuu substanțele așa de variate acide ale organismului. Acest mecanism chimic, de a prezerva sângele contra schimbărilor reacțiunei, fie spre alcalinitate, fie

spre aciditate, a fost studiat de *Henderson*. Echilibrul acesta se face grație „tampoanelor“ care amortizează acțiunile acide sau alcaline. Aceste „tampoane“ sunt făcute în ser, de acidul fosforic și fosfații de sodiu, de acidul carbonic și de bicarbonatul de sodiu, iar într'un grad mai mic de anumite albumine, cari fixează și ele acizii și bazele. În acest fenomen intră și rolul eliminător al pulmonului pentru acidul carbonic și al rinichiului, pentru săruri și acidul fosforic. Aceste substanțe numite „săruri tampon“ constituie în sânge, un sistem de rezerve de ioni H și OH cari punându-se în libertate, prin introducerea de baze sau acizi, asigură automat reacția primitivă.

Sărurile „tampon“. Când într'o soluție de acid slab, acid acetic 1.36×10^{-3} se adaogă o cantitate de sare ca acetatul de sodiu, atunci C_H , nu crește ci scade, iar lichidul este mai puțin acid. Acetatul s'a disociazat în ioni de CH^3COO foarte numeroși, cari se adaogă aceluiași ioni, puținii la număr, proveniți din disocierea slabă a acidului acetic; acești ioni CH^3COO , cu H liber, refac acidul acetic și aciditatea actuală a lichidului scade. Acetatul de sodiu a servit ca un „tampon“, pentru că el a oprit acțiunea concentrației de ioni H, ce ar fi avut loc, când s'ar fi introdus o cantitate mică de acid acetic.

Determinarea concentrației de hidrogen prin metoda catenelor gazoase (Alcalinitatea actuală). Această determinare se face după procedeul lui *Nernst*, prin comparație cu o substanță de o concentrație cunoscută. Metoda se numește a catenelor gazoase sau cu electrozi hidrogenici. Având un electrod de H, atunci pentru a măsura concentrația de ioni de H într'o soluție, este de ajuns să măsurăm diferența de potențial ce se formează punând electrodul de H în acea soluție, între concentrația existentă și cea nouă care are loc. Diferența de potențial măsoară diferența de concentrație a soluției.

Pentru a măsura o diferență de potențial se măsoară diferența de potențial care este între electrodul de H și alt electrod cu potențialul cunoscut, de exemplu tot un electrod de H făcut dintr'o soluție normală de Hioni, de exemplu o soluție normală de HCL. *Michaelis* a introdus un electrod de comparație totdeauna același și anume elorur de potasiu + Calomel. Având acești doi electrozi, a măsura concentrația H ioni este a măsura forța electromotrice în volți, produsă de aceste două diferențe de potențial. *Nernst* a dat o formulă pentru determinarea acestei forțe electromotrice.

Această măsurătoare în mod practic se face comparând și anihilând curentul produs de cei doi electrozi cu un curent de un voltaj bine cunoscut; această anihilare se face prin puntea lui *Wheatstone* sau reostatul lui *Michaelis*.

legate cu un electrometru capilar. Această determinare se face întrebuintând un curent de la un element normal și astfel printr-o formulă se determină forța electromotrice a electrodului de hidrogen deci G_H sau P_H .

Instrumentația este destul de complicată și costisitoare.

Compoziția chimică a serului. Plasma conține apă și o cantitate de săruri minerale și albumine ca: ser albumină (serina) și serum globulină. Ca săruri minerale se găsește săruri de calciu și de sodiu, dintre cari clorurul de sodiu face cea mai mare parte. În total sărurile minerale fac 8,5 la mie din serul sanghin. Substanțele organice fac de 10 ori mai mult: 77, 90 la mie. Aceste substanțe sunt reprezentate prin substanțe nutritive: grăsimi, lipoizi coleserină și hidrați de carbon, precum este zahărul și apoi substanțe formate prin funcțiunea normală a organismului și cari trebuiesc eliminate: uree, acid uric, creatinina, creatina, acid carbamic, acid hipuric, acid paralaetic și altele; se găsește și substanțe provenite din secreția glandelor interne: hormoni. Sunt și substanțe speciale, ce au un rol în rezistența organismului contra diferitelor toxice și agenți vegetali și animali patogeni: alexine, sensibilizatoare, antitoxine, bacteriolizine, citolizine, fermenți și antifermenți.

Compoziția chimică a sângelui diferă până la un punct în diferite teritorii ale corpului, din cauza funcțiunii diferitelor organe.

Fermenții sângelui. Din cantitatea de substanțe biologice ce se găsește în sânge, este greu să se separe precis fermenții propriu ziși de celelalte substanțe, ce au un rol în apărarea organismului. Fermentii, — aceste substanțe coloidale, precipitabile cu alcool, termolabile, se pot împărți în fermenți propriu ziși și antifermenți. Din grupul întâi, face parte și fibrinfermentul, plasmaza sau trombinul, despre care am amintit; astăzi acest proces de coagulare nu se mai consideră ca un fenomen de diastază, ci ca un joc mecanic de dezechilibru al soluției coloidale a serului.

Alți fermenți sunt: oxidazele, fermentul glicolitic, lipazele, amilaza. Tot din această grupă, fac parte fermenții de apărare: „Abwehr-fermente”, descoperiți de *Abderhalden* (Partea II).

Din grupul antifermenților, fac parte: fermentul anticoagulant, cu aceeași obecție, ce s'a făcut fibrinfermentului și fermentul anti-triptic, care are rolul de a neutraliza acțiunea tripsinei și a pepsinei.

Hormonii glandulari. Hormonii, așa numiți de *Starling*, sunt produse ale diferitelor glande, care au secreție internă precum: tiroida, suprarenala, hipofiza, paratiroidale, pancreasul, glandele genitale; aceste substanțe pătrund în sânge, se răspândește în toate părțile corpului, exercită o acțiune specifică asupra funcțiunii organelor. Corectarea unora

din aceste substanțe se face astăzi în sânge, prin diferite metode și anume: metode chimice, metode biologice și metode fiziologice. Metodele chimice sunt reacțiuni colorante, de exemplu reacția lui *Vulpian*, cu perclorur de fier pentru adrenalina. Metodele biologice, se fac aplicând reacția de precipitare și deviere a complementului. Aceste metode nu sunt complet stabilite.

Metodele fiziologice: ca de exemplu midriaza ochiului de broască, pus în adrenalină sau contracțiunea unor fibre musculare netede din uter sau din stomac, în contact cu adrenalina, sunt cele mai întrebuițate.

Determinarea albuminelor în sânge. Sunt multe metode chimice. O metodă foarte precisă și destul de introdusă în practica clinică este metoda refractometrului. Refractometru lui *Pulfrich*, construit de Casa Zeiss, (Fig. 7) este cel mai întrebuițat. Iată principiul refractometrului: acest aparat ne dă unghiul de reflexie totală, din care se deduce indicele de refracție al lichidului în care-l cufundăm. Indicele de refracție

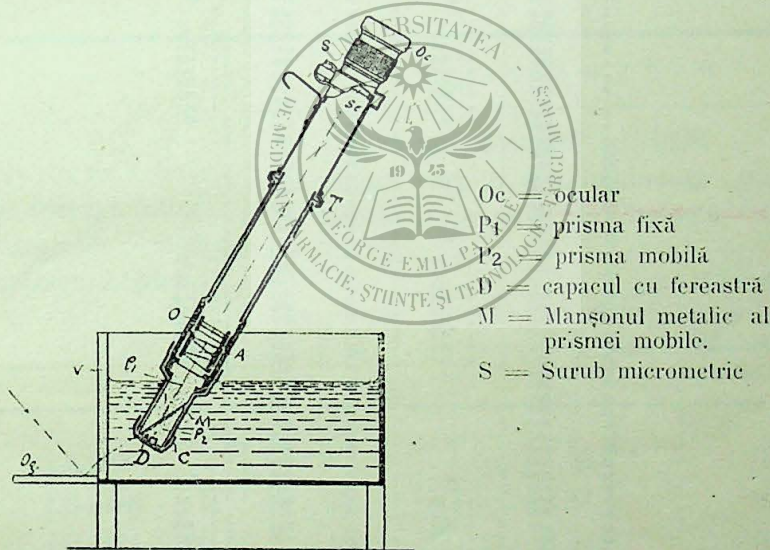


FIG. 7.

Refractometru *Pulfrich*, pentru determinarea cantității de albumină în ser și alte lichide.

al serului uman variază între 1,34873 și 1,35168 la temperatura de 17°5; un ser conține 8% substanțe coloide și 1% substanțe cristaloides. Indicele de refracție al cristaloidelor este de 0,0027 așa încât variația lor în serul sanghin este neapreciabilă față de albumine: variația indicelui de refracție, va fi proporțională numai cu albuminele. Aparatul dă indicele de refracție, după care se calculează cantitatea de albumină, știindu-se că o diluție de 1% albumină, are un indice de 0,00172.

Se constată cu refractometru indicele serului de cecreat, se scade indicele apei distilate și al substanțelor cristaloide, cantități pe care le socotim ca fixe și se împarte restul prin 0,00172, adică indicele soluției albuminoase, de 1% obținând cantitatea de albumină la 100 cm. c. ser. Sunt tabele cari dau direct acest calcul.

Prin acest aparat, se poate determina cu cantități mici, câteva picături de sânge, cantitatea de albumină pe care o conține, acel sânge.

Albuminele se dozează și prin cântărirea albuminelor precipitate, cât și prin dozarea azotului total prin metoda *Kjeldahl*.

Manipularea refractometrului. Tubul refractometrului are la partea superioară un ocular care se poate mișca prin ajutorul unui inel mobil. La capătul inferior are o prismă fixă P_1 , la care se poate adapta o altă prismă

Staleness	$n_D = 1.5$	Staleness	$n_D = 1.5$
—5	2539	50	4650
—4	2579	51	4687
—3	2618	52	4724
—2	2657	53	4761
—1	2696	54	4798
0	2736	55	4836
1	2775	56	4873
2	2814	57	4910
3	2854	58	4947
4	2893	59	4984
5	2932	60	5021
6	2971	61	5058
7	3010	62	5095
8	3049	63	5132
9	3087	64	5169
10	3126	65	5205
11	3165	66	5242
12	3204	67	5279
13	3242	68	5316
14	3281	69	5352
15	3320	70	5389
16	3358	71	5425
17	3397	72	5461
18	3435	73	5497
19	3474	74	5533
20	3513	75	5569
21	3551	76	5606
22	3590	77	5642
23	3628	78	5678
24	3667	79	5714
25	3705	80	5750
26	3742	81	5786
27	3781	82	5822
28	3820	83	5858
29	3858	84	5894
30	3899	85	5930
31	3934	86	5966
32	3972	87	6002
33	4010	88	6038
34	4048	89	6074
35	4085	90	6109
36	4121	91	6145
37	4162	92	6181
38	4199	93	6217
39	4237	94	6252
40	4275	95	6287
41	4313	96	6323
42	4350	97	6358
43	4387	98	6394
44	4425	99	6429
45	4463	100	6465
46	4500	101	6500
47	4537	102	6535
48	4575	103	6570
49	4612	104	6605
50	4650	105	6640

Tabelă pentru transformarea diviziunilor de pe scală în indice de refracție.

mobila P_2 cu ajutorul unui cilindru D , ce se închide perfect, lăsând să pătrundă razele luminoase printr-un capac mic de sticlă ce se află la partea inferioară a cilindrului.

Pentru a determina cantitatea de albumină a unui ser, se ia o picătură de ser obținut prin coagularea sângelui și se pune între cele două suprafețe

ale celor două prisme ; se include cilindrul mobil și se cufundă toată porțiunea inferioară a refractometrului într'un vas, unde cu termometru, se ține o temperatură constantă. Aparatul are un vas, cu o latură făcută din sticlă ; se așează refractometrul cum se vede în figură, așa ca lumina să cadă pe fața hipotenuză a prismei mobile.

Se privește prin ocular și se mișcă tubul până când se observă bine deosebirea între zona opacă și zona luminoasă ; aceste zone sunt paralele și orizontale ; se mișcă bine tubul până când linia de separație este destul de vizibilă ; se așteaptă 10 minute, ca serul dintre prisme să ia temperatura ambiantă de 17.5 grade. Dacă această linie nu este foarte precisă, se consideră linia care limitează în sus partea opacă. Înainte de a se citi, se aduce micrometrul ocularului la 0. Se citește numărul de pe scală ; dacă linia de separare trece printre două linii ale scalei, atunci se scoboară cu ajutorul micrometrului această linie, până la gradul imediat inferior. Se citește numărul și se socotește și pe tamburul micrometrului câte zecimi de grad sunt. Se fac mai multe citiri și se obține o medie. Acest grad al scalei prin ajutorul unei tablele dă indicele

Indicele de refracție corespunzător numerelor scalei refractometrice	S e r s a n g h i n		
	ⁿ D pentru apa destilată 1. 33320. ⁿ D pentru corpuri nealburninoase 0.00277 ⁿ D pentru o soluție 1% albumină 0.00172		
	Diviziunile scalei	Albumina in grame la sută	Diferența de albumină, pentru fiecare diviziune a scalei
1.33896.	30.	1.74.	0.220.
1.34086.	35.	2.84.	0.220.
1.34275.	40.	3.94.	0.218.
1.34463.	45.	5.03.	0.218.
1.34650.	50.	6.12.	0.216.
1.34836.	55.	7.20.	0.216.
1.35021.	60.	8.28.	0.214.
1.35205.	65.	9.35.	0.212.
1.35388.	70.	10.41.	0.212.

Tabela lui *Reiss*, pentru citirea directă în grame de albumină la o su'ă grame de ser, având numerile scalei refractometrice *Pulfrich*.

de refracție. O altă tabelă (aici alăturată) dă direct echivalentul albuminei în ser. Exemplu: am citit pe scală 49.1. La 45 în tabela corespunde 5.030% albumină. Pentru a găsi și ce corespunde pentru restul de 4.1, vedem că între 45—50 o diviziune de scală corespunde cu 0.218. Deci $4.1 \cdot 0.218 = 0.8938$; 0.8938 plus $5.03 = 5.90\%$ albumina.

Dozarea azotului total. După ce s'a coagulat sângele, substanțele proteice se depun și rămân în ser corpurile azotate neproteice, adică ureea și azotul rezidual. Se determină în sânge pentru necesitățile clinice: ureea, azotul rezidual. Reststickstoff-ul germanilor. Pentru uree se întrebuintează metodele cunoscute de la urină, cu hipobromit, după ce s'au coagulat albuminele proteice.

Azotul rezidual adică azotul neproteic minus ureea, este normal 0,15—0,20 la litru. În cazuri patologice se ridică. Ureea este 0,20—0,50 la litru în medie 0,30 iar azotul proteic este 2—3—4 grame la litru. Pentru determinarea azotului rezidual se face îndepărtarea albuminei și apoi prin *Kjeldahl*, se dozează azotul neproteic. Se dozează ureea care se scade din azotul neproteic.

Alte substanțe cari se găsesc în sânge: **acidul uric** care oscilează între 0,04 și 0,5 la litru. Se determină prin mai multe metode: *Grigant* și altele.

Dozarea ureei în sânge este de o importanță deosebită în clinică. Metoda cea mai întrebuintată este cu hipobromit de sodiu, ca și metoda pentru ureea din urină. Aparatul întrebuintat trebuie să fie construit anume, posedând o fijeță mai mare de cât cel pentru ureea în urină.

Se ia sânge din venă; se recoltează serul și se ia 10 cm. c. de ser ce se pun într'un pahar cu picior. Se adaugă 10 cm. c. de soluție 30% de acid tricloracetic și se agită cu o baghetă. Se face un precipitat albuminos abundent: se trece prin filtru; se ia 10 cm. c. de filtrat, care reprezintă 5 cm. c. ser. Se pune acest filtrat într'un ureometru special (Nvon sau alte modele anume construite, cu un tub îngust, având gradații de 1/20 dintr'un cm. c.). Se neutralizează cu o soluție de sodă sub controlul fenolftaleinei. Se adaugă hipobromitul; se amestecă lichidele și se citește volumul de azot pe gradațiile tubului. Se caută în tabele echivalentul cantitativ de uree. Această metodă este întrebuintată de *Widal*, în cât cantitățile citate sunt relative la această metodă.

Constanta Ambard, este un raport care este constant în funcția normală a rinichiului, între cantitatea de uree din sânge (Ur)

și rădăcina patrata a debitului ureei din urină, adus la concentrarea de 25 la mie.

$$K = \frac{Ur}{\sqrt{\frac{D \times V \times C}{25}}}$$

Ur = ureea din ser

C = concentrarea ureei în urină

D = debitul ureei raportată la 24 ore.

V = volumul urinei în 24 ore.

K la omul normal = 0.07.

Pentru a stabili această constantă ureo-secretorie, se determină ureea în sânge și ureea în urină; cunoscând cantitatea de urină în 24 ore se calculează după formulă, debitul de uree în 24 ore. Se ia sânge în intervalul de 24, ore în care s'a recoltat urina, de preferință în primă jumătate de oră.

Glucosa. Această substanță hidrocarbonată, se găsește în sânge între 0.70—1.50 la litru.

Pentru determinarea cantității de glucoză, sunt multe metode. În Franța se întrebuințează metoda clinică a lui *Grinberg*, care constă în a aplica reactivul lui *Fehling*, după ce prealabil s'a „defecat” sângele printr-o soluție nitro-mercurială, care precipită albuminele. Filtratul obținut, se neutralizează și se dozează prin *Fehling*, glucosa.

Metode bune sunt micrometodele, adică metodele cari se fac cu cantități foarte mici de sânge. Metodele acestea imaginate de *Irar* *Bang*, sunt foarte avantajoase.

Grăsimile, Lipoidele, Colesterinele. Există în sânge acizi grași, săpunuri, urme de glicerină și chiar eteri grași, oleic și palmitic și în special colestherine și lipoizi, fosfatide, lecitine.

Sunt metode cari dozează sau toate aceste substanțe, separând colestherina liberă de colestherina eterificată, sau dozează colestherina totală.

Metoda *Grigant* dozează colestherina totală. La normali, în medie se găsește 1 gr. 60 la mie colesterină.

Pigmenții biliari și acizii biliari. Pigmenții biliari se găsesc și în serul normal. Determinarea acestor pigmenți se face prin mai multe metode. Cea mai cunoscută este metoda *Gmelin*, cunoscută de la urină. *Hayem* a modificat această metodă, adaptând-o pentru serul sanghin,

Se ia un tub cilindric cu fund turtit și de un calibru inferior unui cm.

Se pune serul și se toarnă cu o pipetă subțire acid nitric nitros. La locul de atingere, se formează un coagul: imediat în urmă, acest coagul prezintă două strate: unul inferior galben și altul superior alb; între aceste două bande, când sunt pigmenti biliari, apare un inel albastru, iar când pigmentii sunt numeroși, apar mai multe zone colorate. Inelul albastru este datorit bilirubinei.

Pe acest principiu *Gilbert* a construit Choleminetrul său, care dă reacția limită a pigmentilor. Această reacție limită are loc într-o diluție a serului de 1 la 40.000. Metoda *Grimbert* constă în întrebuințarea unei reacții cu acid clorhidric și apă oxigenată. Pigmentii dau o colorație verde, albastră sau violacee.

Sunt și alte metode pentru dozarea pigmentilor; metoda *Stadelmann*, prin cântărire și *Jolles*, destul de complexe. Metoda lui *Hymans van der Berg*, separă luteina de bilirubină. Acest autor arată că se găsește în serurile normale și luteină. *Van der Berg*, precipită serul cu alcool, îndepărtând luteina.

Pentru dozarea sărurilor biliare există o singură metodă: *Gilbert-Chabrol*, care consistă, în a aplica reacția *Petenkoffer*, după ce serul a fost tratat cu alcool, scoțând astfel acizii biliari în alcool. Această metodă se poate controla cu spectroscopia.

Urobilina se dozează cu metoda *Grigaut*, luându-se 10 cm. ser și făcându-se defecația cu acid acetic și perclorur de fier. Amestecul se fierbe și se filtrează, iar filtratul se ia cu cloroform. Cloroformul ce conține urobilină, se tratează cu acetal de zinc, care dă fluorescența caracteristică. Este și un alt procedeu, care are avantajul de a da în același timp urobilina și pigmentii biliari. Este o aplicare a reacției *Grimbert* pentru pigmenti, cu acid clorhidric și pe urmă se aplică metoda lui *Grigaut*, pentru urobilină.

Sunt și alte metode pentru urobilină: metoda *Hildebrandt* cu reactivul Ehrlich. Iată cum se face: se pun câteva picături de ser cu tot atâtea picături de reactiv Ehrlich: paradimetilamidobenzaldehid. Dacă apare fără căldură culoarea roșie, există urobilină.

Acidul oxalic, Sunt mai multe procedee, destul de dificile. Metoda *Grimbert* este cea mai întrebuințată.

Substanțe anorganice. Fierul. Determinarea fierului.

În molecula de hemoglobină este un atom de fier. Acest conținut de fier este destul de constant. Examenul fierului este o analiză destul de complexă. Sunt mai multe metode. Pentru trebuințele clinice este bună metoda lui *Jolles* cu ferometrul său (Fig. 8) care este o metodă colorimetrică.

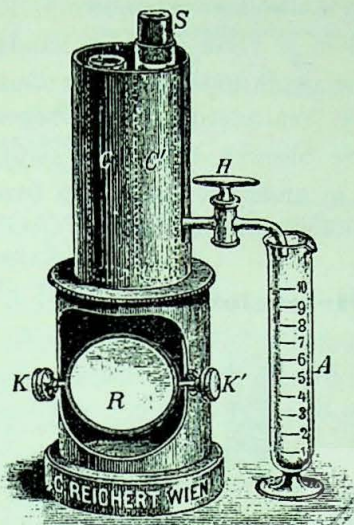


FIG. 8.

Aparatul lui Jolles pentru determinarea cantității de fer în sânge.

Cloruri. Clorurile se dozează după o prealabilă coagulare a albuminelor, procedând mai departe la titrarea clorurilor ca și în alt lichid. Sângele unui om normal la regim obișnuit, conține 5—6 gr. clorur de sodiu la litru.

Substanțe ce se determină prin metoda spectroscopică.

Sunt substanțe precum însăși hemoglobina și derivatele ei, cari posedă proprietăți suficiente spectroscopice, posedând un spectru special de absorbție.

Pentru acest scop sunt cunoscute aparate de spectroscopie: spectroscopice de buzunar, (Fig. 9) și aparate mai complicate: spectroscopul comparativ a lui *Bürker*. În clinică se întrebuințează pentru depistarea unei cantități de hemoglobină în ser, în hemoglobinemii paroxistice, și în diferite anemii. Se determină astfel: nucleinoglobulina, oxihemoglobina, hematoporfirina, sulfhemoglobina. Dacă nu avem decât cantități mici din materialul unde se caută cu spectroscopul, urme de hemoglobină, se poate întrebuința un aparat construit de *Abbé*, la Casa Zeiss: Ocularul spectral. (Fig. 10).

Spectroscopia sângelui. Hemoglobina are un spectru special de absorbție. Spectroscopia bazată pe acest principiu al absorbției radiațiunilor din spectru, a fost întrebuințată de mult pentru dovedirea hemoglobinei în diferite substanțe. Technica este foarte simplă și ușor de aplicat mai cu seamă cu aparatul simplu. (Fig 9).

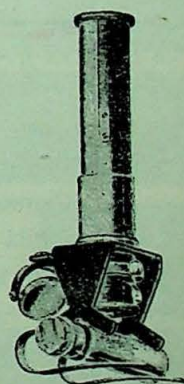


FIG. 9.

Spectroscop de buzunar pentru diverse cercetări clinice.

Bande de hemoglobinei și ale derivatelor sale. Oxihemoglobina. (Vezi planșa alăturată cu spectrul sângelui). Pentru soluțiile de la 0,10—0,60% la mie, spectrul este foarte clar; pentru soluțiile de 1/25—10%, trebuie examinat într-o grosime de 1 cm. Produce 2 bande în D. E.

în galben și verde; prima bandă aproape de D. mai îngustă, a doua lângă E, mai pierdută. (Fig. 11).

Se observă o bandă puțin opacă în violet. Soluțiile de oxihemoglobină absorb razele ultra-violete.

Hemoglobina. Oxihemoglobina sub acțiunea sulhidratului de amoniac, se transformă în sulfhemoglobină. (Fig. 12). Făcând această reacție cele două bande caracteristice pentru oxihemoglobina dispar și apare o singură bandă între D și E: banda de reducere a oxihemoglobinei.

Se știe că carboxihemoglobina are și ea tot două bande în D și E ca și oxihemoglobina, dar aceste bande sunt nereductibile prin sulhidrat. În felul acesta se poate face ușor diagnosticul.

Methemoglobina este un derivat al oxihemoglobinei, (Fig. 13) conține tot atâți atomi de oxigen ca și oxihemoglobina, însă acești atomi sunt fixi și nu se reduc în cât nu poate interveni o reducere ca la oxihemoglobina.

Methemoglobina nu există în stare normală la om, ci este produsă de diferiți agenți methemoglobinizanti. Acești agenți sunt agenți oxidanți și agenți reductori.

Spectrul methemoglobinei acide sau neutre are patru bande: una între C. D., cea mai caracteristică, celelalte două, corespund aproape celei ale oxihemoglobinei; methemoglobina alcalină, nu mai are banda caracteristică și nici celelalte două bande: în locul lor este o în jurul lui D.

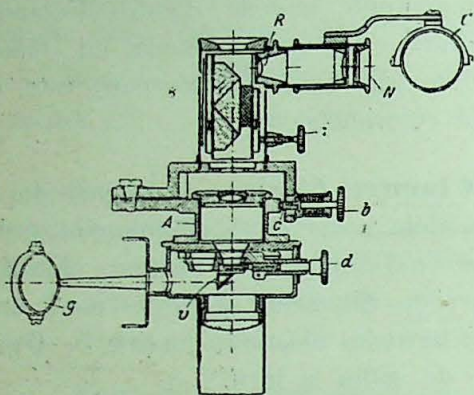


FIG. 10.

Ocularul spectral Abbé pentru spectroscopia cantităților mici de substanțe.

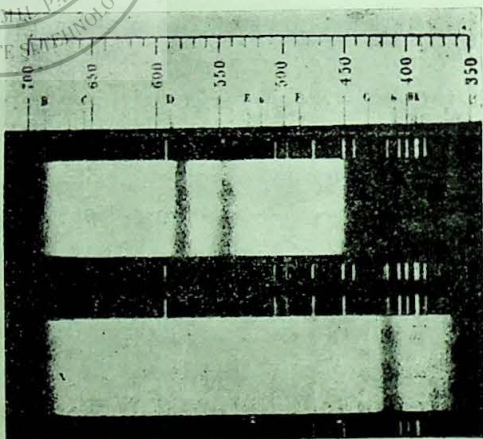
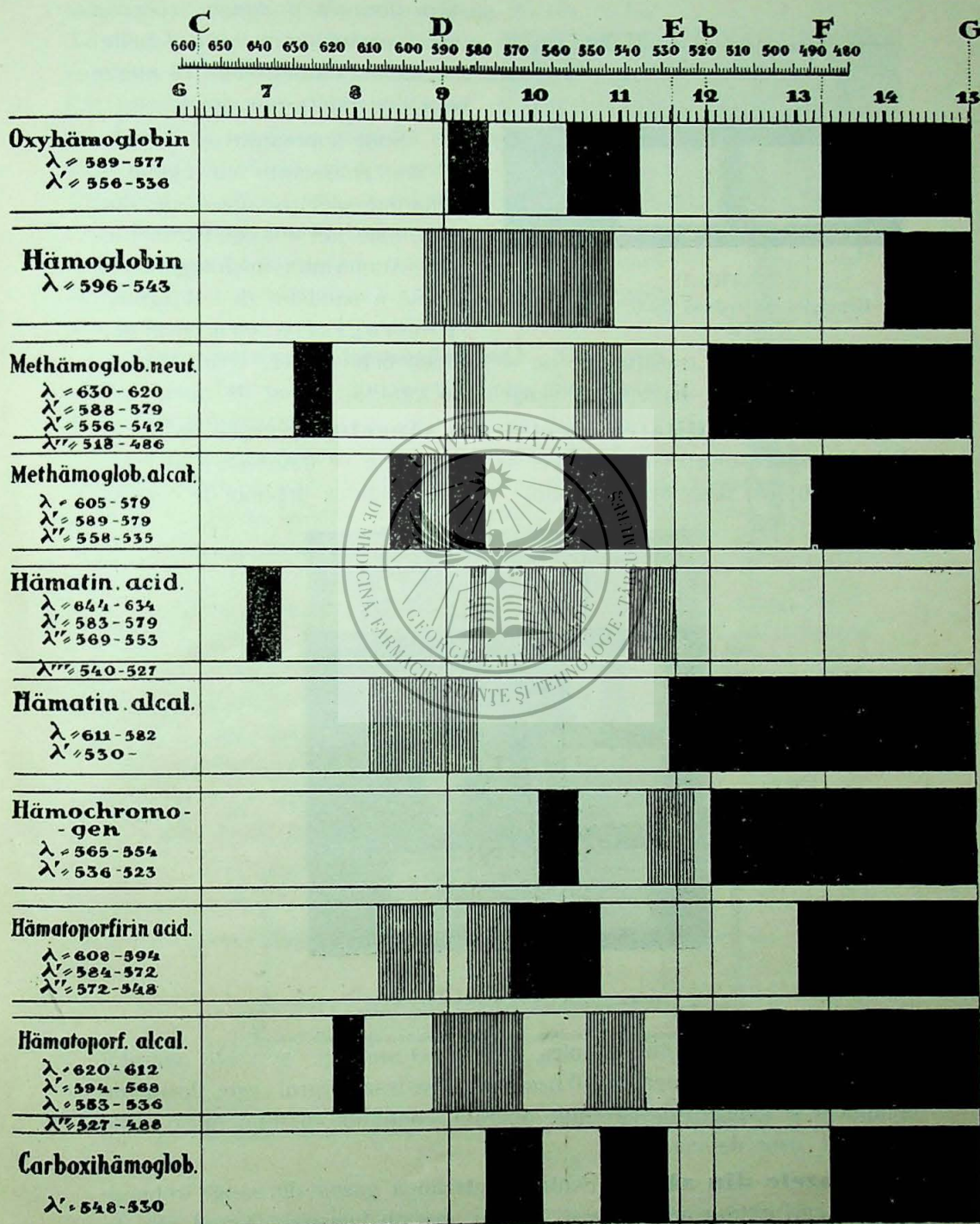


FIG. 11.

Oxihemoglobină în sol $1/100$, $1/1000$.

Spectroscopia sângelui.



Sulfhemoglobina este o transformare a oxihemoglobinei în prezența anhidridei sulfurice. Sulthemoglobina nu se găsește în stare normală în sânge; spectrul este asemănător cu acel al metemoglobinei cu deosebire că merge ceva mai mult spre violet.

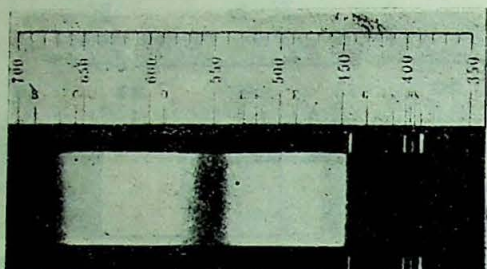


FIG. 12.
Hemoglobină redusă (Sulf. amonic).

Sunt împrejurări când în locul unei observații cu ochiul a calităților spectroscopice ale sângelui, este nevoie să se fixeze obiectiv. Atunci intervine fotografierea directă a bandelor de absorbție: spectrografia; cu această me-

toda se fixează și trăsături ce nu se văd cu ochiul liber. Prin această metodă, se poate diagnostica sângele în cantități infinit de mici.

Conductibilitatea electrică a sângelui. Sângele ca ori ce lichid conduce electricitatea; această proprietate se datorește ionilor, în cari au fost disociați electroliții; conductibilitatea depinde de concen-

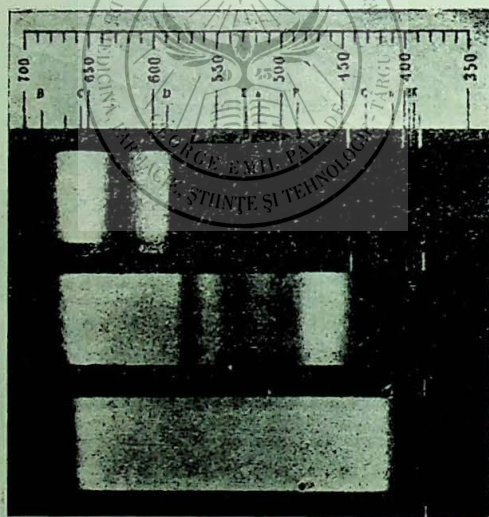


FIG. 13.
Metemoglobină sol $\frac{1}{50}$ $\frac{1}{100}$ $\frac{1}{1500}$.

trarea ionilor din soluție. Pentru aceste determinări, servește aparatul lui Kohlrausch și puntea lui Wheatstone. Instrumentarul este destul de complicat și delicat, totuși sunt aparate conținute în total într-o cutie portativă, ușor de maniat.

Gazele din sânge. Pentru a determina gazele din sânge trebuie aparate cari extrag aceste gaze. Aceste aparate lucrează făcând vid. În

sânge se găsește oxigen, acid carbonic și azot. Oxigenul este în combinație cu hemoglobina, o parte însă rămâne în diluție în plasmă. La om oxigenul se găsește într-o proporție de 26 cm. c. $\%$. Acidul carbonic este dizolvat în sânge sau este combinat și cu materiile albuminoase din sânge. Cât privește gazele străine sângelui, ca oxidul de carbon, ele se pun în evidență calitativ prin spectroscop și se determină cu aparate speciale. (Nicolour). Un astfel de aparat este și cel din Fig. 14.

Rezidiul uscat. Sunt diferite metode de a usca sângele și a cântări rezidiul uscat; la omul normal acest reziduu este de 21—23,5 $\%$ în sângele total; în serul sanghin 10—10,5 $\%$.

Determinarea hemoglobinei. Din toate substanțele constitutive ale sângelui, cea mai importantă prin funcțiunea ei, este hemoglobina. Sunt foarte multe metode de determinare a cantității de hemoglobină. Unele metode determină cantitatea de hemoglobină în grame la litru, iar alte metode determină numai procentul în raport cu cantitatea de hemoglobină, ce se găsește în mod normal la un om sănătos.

Hemoglobina este în proporție de 13—14 grame la sută, în sânge. Cantitatea aceasta de hemoglobină este variabilă, după vârstă și variază la același individ. Sunt tabele cari transformă prin calcul cifrele absolute în cifre relative procentuale.

Dintre aparatele cari dau cantitatea absolută în grame, este Hematimetrul lui Hœnœque. Constă într-o lamă groasă, (a) peste care se pune o altă lamă bine lustruită și mai îngustă, (b) care lasă între ea și

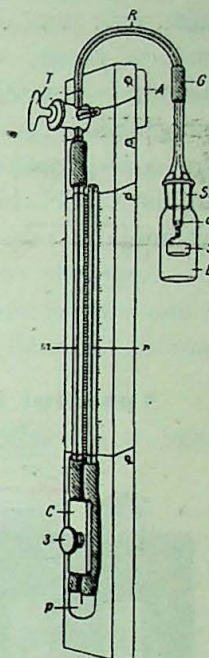


FIG. 14.

Aparatul Bancroft Haldane pentru determinarea gazelor în sânge.

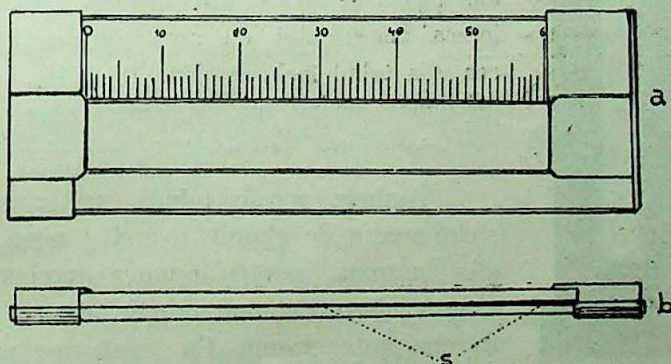


FIG. 15.

Hemoglobinemetrul Hœnœque. a) ambele lamele montate; b) privite din profil pentru a se vedea coloana de sânge; s) între cele două lamele.

lama lată, un spațiu triunghiular, (Fig. 15) adică la stânga aceste două lame sunt unite, mergând îndepărtându-se mereu. În acest spațiu se se pune sângele proaspăt, luat din deget sau ureche: această masă de sânge, este deci o lamă din ce în ce mai groasă. Se privește această lamă de sânge, cu un aparat mic spectroscopic, — spectroscopul de buzunar, — și se determină unde cele două bande de absorbție ale oxihemoglobinei, sunt egale și distincte. Se citește pe marginea aparatului cifra corespunzătoare. Acest număr, prin tabele ce însoțesc aparatul, dă cantitatea de hemoglobină la sută. Este un aparat mic, care cere obișnuință și este destul de subiectiv prin aprecierea calităților bandelor.

Aparatele cele mai întrebuințate în practica clinică, sunt aparatele ce dau cifre comparative cu starea normală. Cele mai întrebuințate sunt: aparatul lui *Sahli* și aparatele lui *Fleischl-Mischer* și *Tallquist*.

Aparatul lui Sahli. Aici se face comparația între o diluție de sânge și o soluție de o substanță chimică asemănătoare ca culoare cu hemoglobina și sărurile ei. *Sahli* întrebuințează un derivat de hemoglobină durabil. Aparatul constă din două eprubete egal calibrate, una închisă la flacără, în care se găsește soluția de clorhidrat de hemateină, adică sânge tratat cu acid clorhidric. Această soluție are o culoare cafenie. Tubul deschis este perfect gradat așa că fiecare trasătură corespunde la 20 mm. c.

Se pune în eprubeta deschisă o soluție deci normală de acid clorhidric; se adaugă sângele de examinat cu o pipetă specială din aparat: 20 mm. c. de sânge. După ce s'a amestecat, rezultă o soluție cafenie de clorhidrat de hemateină: cu o altă pipetă se adaugă apa distilată, până când culoarea amestecului din acest tub este identică cu cea din tubul închis etalon. (Fig. 16). Se citește diviziunea de pe tub, la care a ajuns amestecul, care este însuși procentul de hemoglobină la sută.

Ambele aceste tuburi sunt puse într'un stelaj negru de ebonit, având o placă lăptoasă albă la spate, pentru a putea aprecia culoarea exactă. Este cel mai practic dintre aparatele întrebuințate curent. Cu acest aparat se obțin la bărbați 80—90%, la femei 70—80% hemoglobină.

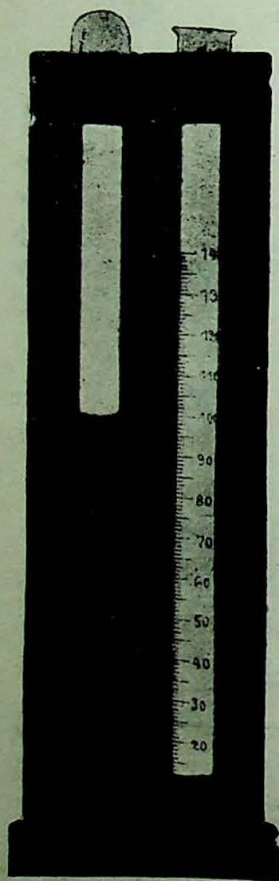


FIG. 16.
Hemoglobinimetrul lui Sahli.

Ăparatul Fleischl-Mischer. Acest aparat are aspectul unei lupe *Reichert* (Fig. 17). Pe platină este așezată o cameră de lichid, rotundă, separată în două printr'un perete: într-una din jumătăți se pune apă distilată și într-una diluția din sângele de examinat. Sub platină este o oglindă de asbest, ca să reflecteze lumina. Examenul se face la lumina de petrol sau gaz fără manșon, (sită Auer) într-o cameră de preferință întunecată. Un amestecător special este alăturat. Această pipetă de amestec, seamănă cu aceea a lui *Potain*, pentru numărarea

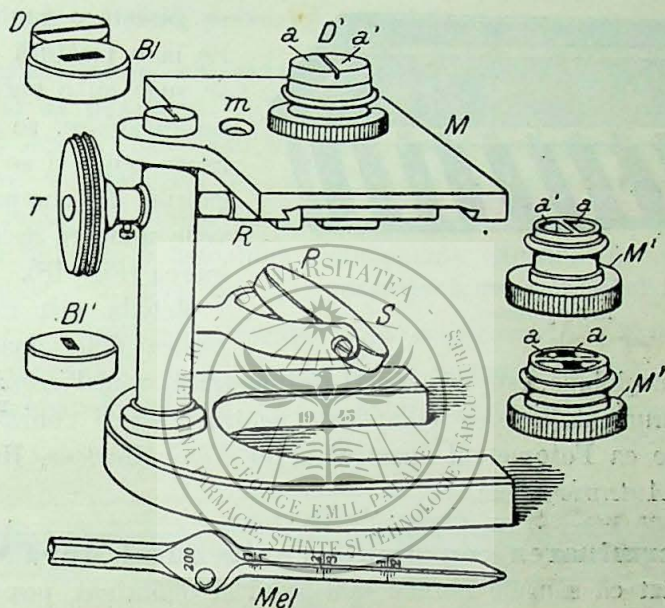


FIG. 17.

Hemoglobininetrul Fleischl Mischer.

globulelor; are însemnat pe ea $1/1$, $2/3$, $1/2$. Trăgând sânge până la diviziunea $1/1$ și aspirându-se soluția diluată de sodă 1 la mie, până la trăsătura de deasupra bulei, se obține o diluție de 1 gr. la 200; dacă se aspiră sânge numai până la trăsătura $1/2$, avem o diluție $1/400$.

Sub masă, cu ajutorul unui șurub dîntat, lunecă o placă de sticlă colorată cu o substanță care seamănă la culoare cu diluțiile de hemoglobină. Această placă colorată, îngustă, de sticlă, este din ce în ce mai groasă, deci având o nuanță din ce în ce mai închisă. Cu ajutorul șurubului, lama lunecă incet de la partea mai subțire la cea mai groasă, pe sub una din jumătățile celei deschise, plină cu apă distilată. În jumătatea de alături se face un amestec de sânge, cu ajutorul amestecătorului descris. În camera obscură, la lumina lămpii cu petrol, se compară culoarea diluției făcute, cu diferitele regiuni ale sticlei colorate.

care se mișcă dedesubtul celulei, până când obținem o egalitate perfectă. Se citește pe marginea lamei și avem procentul de hemoglobină. În acelaș timp la acest aparat, sunt și tabele cari dau echivalentul de hemoglobină în grame.

Aparatul Tallquist, este cel mai simplu dar cel mai puțin precis. Este o scală făcută din 10 pete rotunde colorate în tonul soluțiilor de sânge, corespunzând la 10 diluții de sânge: 10, 20, 30% etc.

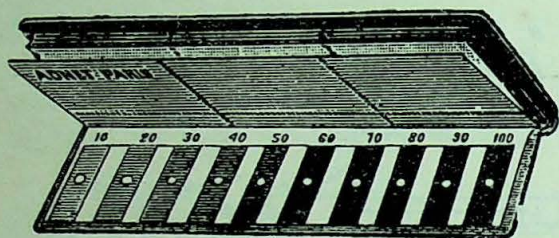


FIG. 18.

Aparatul Tallquist, pentru determinarea hemoglobinei.

În mijlocul fiecărei pete roșii se găsește o gaură rotundă. Se ia o picătură de sânge, se sugă cu o bucată de hârtie sugătoare, se lasă să se usuce puțin și se trece sub găurile de comparație. Se vede unde se aseamănă culoarea (Fig. 18).

Metoda cea mai precisă pentru determinarea cantității de hemoglobină, este cea **spectrofotometrică**, a lui *Vierordt*, *Hüfner*. Este o instrumentație prea complicată pentru practica clinică. Sunt și alte aparate ca **Fotometrul spectral** al lui *König-Martens*, **Hemocolorimetru** lui *Autenrieth*, etc.

Determinarea consumației oxigenului, după Moravitz.

S'a constatat că sângele normal luat steril și defibrinat, pus la adăpost de aer în vase, consumă oxigenul și dă CO_2 . În mod normal această consumație este mică: 4—5% și trebuie atribuită leucocitelor ce trăiesc, fiind celule cu nuclei.

În sângele patologic *Moravitz* și *Ilami*, au arătat că și cantitatea de oxigen consumată, se ridică la 69%, probabil datorită elementelor tinere hematice nucleate în parte. În anemiile hemolitice și intoxicațiunile sanghine, este o creștere a consumației oxigenului. Anemia pernicioasă acută înainte de moarte, are o consumație mică.

Această metodă măsoară deci activitatea măduvei osoase. Pentru a efectua această determinare, se cer metode dificile de analiză a gazelor. Iată metoda de curând dată de *Roessing*.

Metodă pentru aprecierea activității măduvei osoase în anemie. Se face prin determinarea cantității de oxigen pe care o absorb hematiile. Se ia sânge prin puncție venoasă și se defibrinează cu perle de sticlă; se spală globulele cu ser fiziologic. Se iau câțiva cm. c.

și se pun într'un tub închis ermetic la 37 grade, 4 ore. Se dozează oxigenul, atât în sângele primitiv cât și în cel ce a stat la etuvă.

Pentru calculul consumării sanghine, se aplică formula:

$$\text{Consumația O} = \frac{C - (D + E)}{N}.$$

C = cap. max. a sângelui înainte de a fi pus la etuvă.

D = conținutul în oxigen după etuvă.

E = cantitatea de oxigen luată de leucocite calculând 0.1 la mie; totul împărțit la numărul globulelor roșii : N.

Determinarea raportului între volumul elementelor figurate și al plasmiei. Acest raport este interesant de cunoscut și ar putea da lămuriri însemnate asupra compoziției sângelui. Se întâmpină însă greutăți în stabilirea exactă a acestui raport. Cauzele sunt mai multe: 1) faptul că sedimentând, printre globule mai rămâne plasmă; 2) alterarea în parte a hematiilor sedimentate. Rezultatele obținute cu diferite metode, sunt ușor diferite.

Cele mai întrebuințate metode sunt următoarele: 1) Metoda centrifugării și sedimentării, prin Hematocrit; 2) metoda electrică, prin determinarea conductibilității; 3) metode indirecte: metoda refractometrului

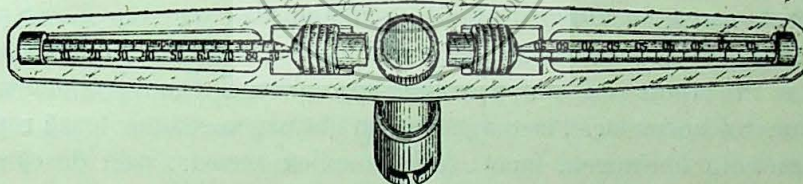


FIG. 19.

Hematocritul Hedén.

și a viscosimetrului. Cea mai întrebuințată este metoda prin centrifugare și anume cu aparatul numit: Hematocrit. Sunt mai multe metode. Hematocritul lui Hedén, modificat de Gärtner, este cel mai mult întrebuințat. (Fig. 19). Se întrebuințează o soluție izotonică de clorur de sodiu 0,9% cu 1% oxalat de sodiu, care se amestecă cu sângele luat într'un vas mic. În aparatul modificat de Gärtner, este o pipetă capilară de 0.02 cm. c. care servește la măsuratul sângelui.

Sunt și alte modificări și perfecționări: Koeppe, Hamburger și Kottmann.

Sunt și metode, în cari nu se mai adaugă nici o soluție streină, ci se centrifughează sângele direct, repede, ca să se împiedece coagularea.

Metoda electrică. Hematiile sunt rău conducătoare de electricitate; conductibilitatea unui sânge, este dată de plasmă; prin curbe stabilite s'ar deduce raportul plăsmei la elementele figurate, din raportul conductibilității plasmei, la conductibilitatea sângelui complet.

Dintre metodele indirecte, cea mai bună o crede *Naegeli*, după cercetările de control făcute de *Alder*, în laboratorul lui, că ar fi metoda refractometrică. Aceasta este și metoda accesibilă cercetărilor clinice. Se determină refractometria plasmei și a unor amestecuri de plasmă cu ser fiziologic.

Se determină indicele de refracție al plasmei, al serului fiziologic și al amestecului, iar printr'o formulă se stabilește raportul între plasmă și elementele figurate. După cercetările lui *Naegeli*, în stare normală elementele figurate reprezintă 41—46% din volumul sângelui, în medie 44%.

Metoda indirectă prin viscozimetrie, nu este așa de exactă.

Sedimentarea globulelor roșii. Această reacție a fost cunoscută mai de mult, dar în timpul din urmă, *Fuhräus* în 1918 a revenit asupra ei, găsind-o pozitivă în cazul de sifilis și în urmă s'a găsit pozitivă în mai multe boale (vezi Partea II). Iată tehnica acestei metode. S'au ocupat de această chestie *Bürker*, *Grüfe* și *Günssle*.

Această metodă constă în următorul fapt: se ia sânge și adăugându-i-se substanțe anticoagulante, se stabilește care este timpul în care se face sedimentarea hematiilor. *Fuhräus* a făcut acest lucru la gravide. S'a constatat că hematiile de femei sedimentează mai repede. S'a stabilit că accelerația sedimentarei este în raport cu aglutinabilitatea hematiilor și în raport cu starea coloidală a plasmei; numărul hematiilor joacă un rol secundar. Plasma bogată în fibrinogen sedimentează repede; cea săracă în fibrinogen, încet. *Höber* explică aceasta, prin descărcarea electrică a hematiilor încărcate negativ.

Sedimentarea se poate împiedica dacă se adaugă în plasmă kaolin sau cărbune animal, substanțe absorbante ale particulelor pozitive.

Îndepărtarea fibrinei aduce o încetinire a sedimentarei. Tehnica: se ia o soluție de citrat de sodiu 2—5%, se amestecă o parte cu 5—9 părți de sânge. *Alder* și *Naegeli* fac o soluție saturată de citrat de sodiu și pun 5 picături la 10 cm. c. sânge. Este bine să se întrebuițeze tuburi de 30 cm. și 5 mm. lărgime; se amestecă sângele cu precauțiune cu citratul de sodiu și se lasă o oră liniștit. Se măsoară sedimentul cu milimetrul.

Paulian și *Tomovici* aspiră într'o seringă de 2 cm. c., 0,2 citrat de sodiu 5%; aspiră apoi sânge din venă până la 1 cmc.; varsă amestecul în eprubete cu calibru de 4—5 mm. și se observă sedimentarea din sfert în sfert de oră.

O altă explicare a fenomenului ar fi a lui *Klinger*, *Herzfeld*, care zice că e vorba de o modificare a albuminelor sanghine, cauzată de procese proteolitice așa cum explică ei și coagularea. De aceea au găsit o accelerare mare, în anemia pernicioasă și icterul hemolitic, unde este o mare distrucție a hematiilor.

II. ELEMENTELE FIGURATE ALE SÂNGEULUI.

1. Morfologie, fiziologie și numărătoarea lor.

Globulele roșii, globulele albe și plăcuțele sanghine.

Hematiile sunt elementele ce conțin hemoglobina, substanța respiratorie; ele au forma unor rondele, biconcave cu un diametru de 7,5 microni. Sunt mici variațiuni de mărime și de formă în stare normală. Hematia are o structură reticulară și în ochiurile rețelei se găsește hemoglobina; se colorează bine cu coloranți acide: eozina, orange, ceea ce se atribuie calității de oxifilie. Hematia oxifilă, este ortocromatică.

Existența unei membrane anatomice, nu este absolut probată, deși este documentată de unii cercetători. În ori ce caz este sigur că globula roșie, se comportă ca având o membrană semipermeabilă. Hemoglobina este divizată la numărul hematiilor, în mod aproape egal: cantitatea de hemoglobină, care se găsește într-o globulă constituie: **valoarea globulară**. Această valoare trebuie cunoscută, dând indicații importante în diferite stări patologice ale sângelui. Pentru a o determina, avem nevoie de a cunoaște cantitatea totală de hemoglobină și numărul hematiilor și atunci $V = \frac{C}{N}$. Dacă avem un hematimetru care dă cantitatea de hemoglobină în grame, atunci o împărțire, dă exact valoarea V .

Dacă avem un hematimetru *Sahli*, *Fleischl* sau *Tallquist*, care dă cantitatea de hemoglobină în proporție procentuală: atunci este nevoie de o transformare și anume: procentul de hemoglobină îl transformăm în număr de globule, socotind că 100%

hemoglobină, este corespunzător la 5.000.000 hematii și atunci fiecare 10 procente de hemoglobină, corespund la 500.000 hematii. Astfel transformat C , se poate face împărțirea și obține V .

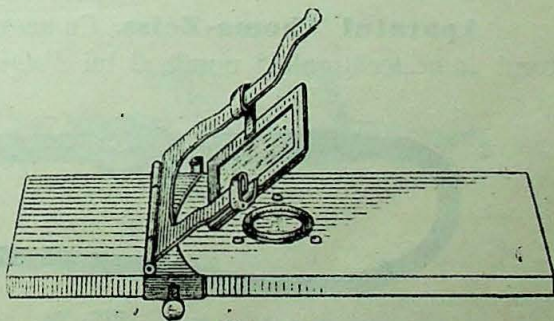


FIG. 20.

Hematimetru Mallassez.

Numărul hematiilor este de 5.000.000 la bărbați și 4.500.000 la femei. Pentru a număra hematiile, ne servim de mai multe aparate. În Franța aparatul lui *Mallassez* este foarte întrebuintat; (Fig. 20) în Germania aparatul lui *Thoma-Zeiss*, cu diferite modificări și perfecționări. Vom descrie numai câteva din ele.

Pentru ori ce **numărătoare de hematii**, sângele trebuie diluat în anumite proporții bine determinate.

Această diluție se face cu ser fiziologic simplu sau soluții conservatoare, cu formule diferite, conținând: sulfat de sodiu, clorur de sodiu, și sublimat, cum este soluția lui *Hayem*:

Biclorur de Hg 0,5 gr.

Clorur de Sodiu 1 gr.

Sulfat de Sodiu 5 gr.

Sângele se ia prin înțepătura, făcută în pulpa unui deget sau a lobulului urechei; este de preferat a se înțepa în matricea unghiei și nu în pulpă, loc mai puțin expus unei infecțiuni. Locul ales de înțepat, se șterge ușor cu



FIG. 21.

Acul *Franke* pentru luat sânge din deget sau lobulul urechei.

o bucatică de vată muiată și stoarsă în alcool și eter; se lasă să se usuce și apoi se procedează la înțepătura. Înțepătura se face cu un ac simplu de seringă, sterilizat sau mult mai bine cu ace speciale cu resort (Fig. 21) cum este acul lui *Franke*, care dă o tăetură din care se scurge sânge ușor, fără să avem nevoie să presăm, manoperă care trebuie evitată.

Aparatul Thoma-Zeiss. Cu acest aparat se face diluția cu ajutorul „amestecătorului” numit al lui *Potain*. Acest instrument (Fig. 22)

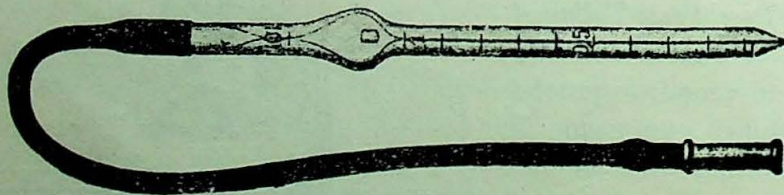


FIG. 22.

Amestecătorul *Potain*.

este o pipetă cu lumenul capilar, exact calibrat, și măsurat; pipeta se termină cu o bulă, care conține o bobită de sticlă netedă ce servește la facerea amestecului. Pipeta este construită astfel, ca sângele tras până

la o anumită diviziune, însemnată cu 1, să fie diluat de 100 ori, dacă se aspiră apoi ser până la diviziunea 101. Aceste pipete trebuie să fie construite cu mare precizie; diviziunea trebuie să fie aproape de ampulă și nu de parte (Fig. 23) pentru a fi exacte. Imediat ce picătura a ieșit din înțepătură, nesilită, fără presiune, se înmoie vârful pipetei amestecătoare și se aspiră ușor, băgând bine de seamă ca vârful să nu părăsească picătura și să intre bule de aer. Se aspiră sânge până la diviziunea 0,5 a pipetei, când sângele are o culoare aproape de cea normală sau 0,1 când sângele este anemic; se ridică pipeta din picătură și se șterge ușor cu degetul la vârf, fără ca să aplecăm pipeta cu vârful în jos, sau să atingem vârful cu hârtie sugătoare sau corpuri absorbante. Se aplică pipeta ușor asupra unei sticle de ceasornic cu soluție conservatoare și se aspiră conținutul, până la semnul 101; se prind cu două degete ambele capete ale pipetei și se amestecă bine scuturând-o, pentru a obține o diluție cât se poate mai omogenă.

Sunt și alte amestecătoare cu diferite dispozitive pentru absorbție automată (Fig. 24) a sângelui; sunt și pipete așa numite de precizie (Fig. 25) ca aceea a lui *Hirschfeld*.

Odată diluția făcută, nu mai rămâne de cât să punem o picătură din diluție pe lama de numărat.

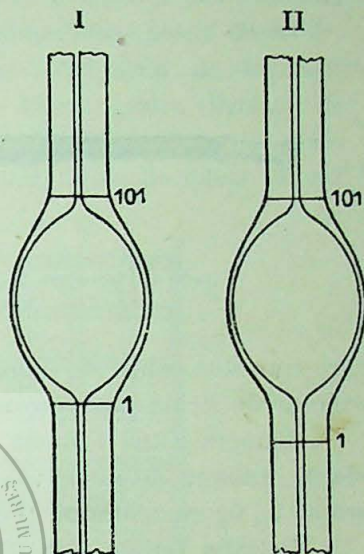


FIG. 23.

Două modele de amestecător Patain. I. are diviziunea bine făcută; II. o are rău făcută.

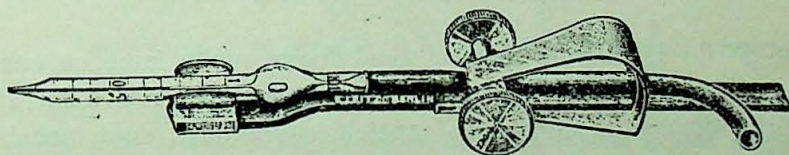


FIG. 24.

Pipetă cu aparat de aspirație.

Lame cu celule de numărat globulele. Lama Thoma-Zeiss.

Această lamă este făcută din sticlă plană paralelă groasă. În mijlocul lamei se găsește o lamelă patrată lipită de lama de sticlă groasă; în centru această lamelă este tăiată și în locul ei se găsește lipită pe fund o altă lamelă rotundă, de un diametru mai mic, lăsând un spațiu inelar

între ea și lamela din jur, și având o grosime cu 0,1 mm. mai mică, ca lama patrată, în care se află. În acest mod acoperind lamela patrată cu o lamelă, între suprafața lamelei rotunde și lamela ce o acoperă, este un spațiu de 0,1 mm. adâncime; în jurul acestei lamele rotunde,

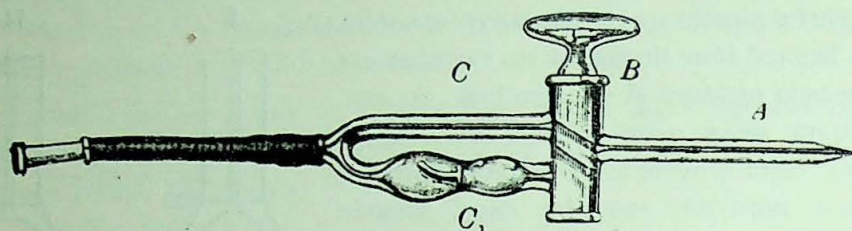


FIG. 25.

Pipeta de precizie Hirschfeld, pentru luarea sângelui necesar numărătoarei de hematii.

care constituie celula de numărat, rămâne un șanțuleț mic (Fig. 26) pentru excesul de lichid pus spre examinare.

Camera astfel formată are un volum de $1/10$ mm. c. Tot această placă rotundă de numărat, are gravat pe ea un patrat în felul celui arătat în figura alăturată (Fig. 27).

Patratul format prin întrecăierea liniilor, are o latură de 1 mm. deci o suprafață de 1 mm. patrat; pentru a putea număra cu ușurință, sunt și linii intermediare, cari amenajează pătrate și mai mici. În pătratul mare, sunt formate astfel 100 pătrățele mici, deci fiecare pătrățel are



FIG. 26.

Profilul unei lame de numărat, șanțul dintre lamela centrală și cea pătrată

o suprafață de $1/400$ mm. patrat. Sunt foarte multe lame cu celule de numărat. Camera *Türk* se deosebește de camera descrisă a lui *Thoma-Zeiss* prin dispoziția patratelor: capetele cadrilaturei, sunt încheiate cu alte cadrilaturi, așa în cât se mai formează încă 8 patrate mari ca cel din mijloc așa că se poate număra odată pe 9 patrate mari, deci pe 9 mm. pătrați.

O altă cameră mult întrebuințată este cea a lui *Bürker*. Lama cu celula de numărat *Bürker*, este făcută în felul următor (Fig. 27b și 29).

Sunt două suprafețe de numărat despărțite printr'un șanț.

Pe fiecare din cele două suprafețe este câte un patrat de 9 mm. c: sunt și aici linii duble pentru orientare; pătrățelele mici, au o mărime de

$1/400$ mm. c. ca și la lama lui Thoma; înălțimea celulei este de 0,1 sau altele de 0,2. Aceste pătrățele sunt despărțite unele de altele, în cât numărătoarea hematiilor nu se face în continuare ca la lama Thoma și este mai ușor. O altă deosebire este în cea ce privește amestecul, nefăcându-se cu amestecătorul Potain. (Fig. 21) *Bürker* preferă o diluție de $1/200$ și arată și alte neprecizii ale amestecătoarelor celelalte și de aceea întrebuițează două pipete deosebite: una pentru sânge și alta pentru lichidul de diluat; vârful pipetei de sânge este lustruit; semnul indicator este un cerc complet. Pipeta pentru lichidul de diluat are o bulă care conține 4,975 mm. c. lichid; (Fig. 29) cantitatea de sânge este de 2 mm. c., diluția va fi de $1/200$. Se ea întâi lichid de diluat (soluția

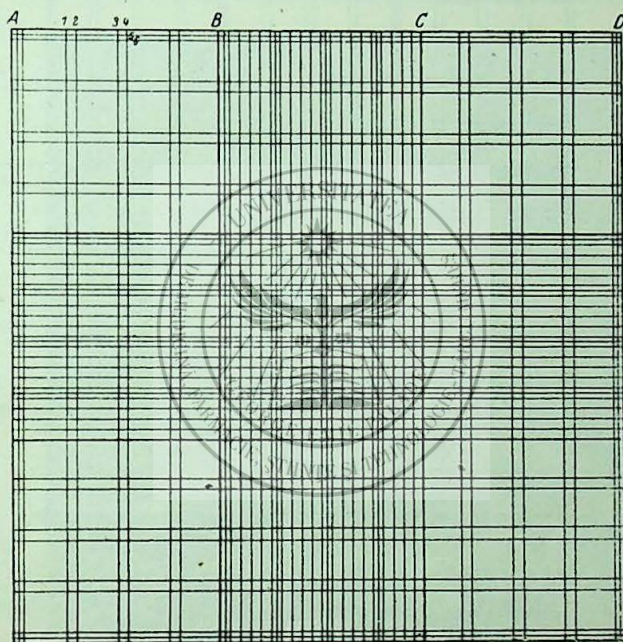


FIG. 27.

Lama de numărare hematiile și leucocitele a lui *Türk*.

Hayem sau alta) și se pune într'un balonaș; se lasă să se scurgă, se suflă ușor în pipetă și se scurge picătura; se ia sânge cu pipeta anume construită, se vără pipeta în fundul balonașului cu lichidul de diluat, se suflă ușor, de spală de 2—3 ori pipeta. Se amestecă învârtind balonașul. Cu o altă pipetă, una din cele două ce mai sunt în cutie, se pune amestecul pe lamă cu celula *Bürker*. (Fig. 27 b.).

După ce s'a făcut amestecul fie cu pipeta amestecătoare ca la aparatul Thoma, fie în balonaș, se umple celula de numărare. Se pune o picătură potrivită, așa fel ca să nu fie prea mare, dar suficient ca să se acopere bine celula; o mică cantitate de prisos, se va scurge în șanțul ce înconjoară celula. Se

acopere camera cu o lamelă plană, cu fețele paralele, ceva mai groasă ca lamela obișnuită, netrebuind să fie prea elastică; lamela aceasta se sprijine pe marginile celulei și trebuie să fie așa de drept așezată, în cât să formeze cercurile de irizație ale lui *Newton*: aceste cercuri colorate apar când înălțimea celulei este just de $1/10$ mm. și când lamela este așezată perfect paralel. În camera *Bürker* se așează întâi lamela și apoi, cu o pipetă se toarnă amestecul care pătrunde în celulă prin capilaritate. După ce s'a umplut celula, se așteaptă 2—20 minute, ca să se depue hematiile; se poate controla cu microscopul dacă este o diluție omogenă. Se procedează la numărare, cu un obiectiv uscat de

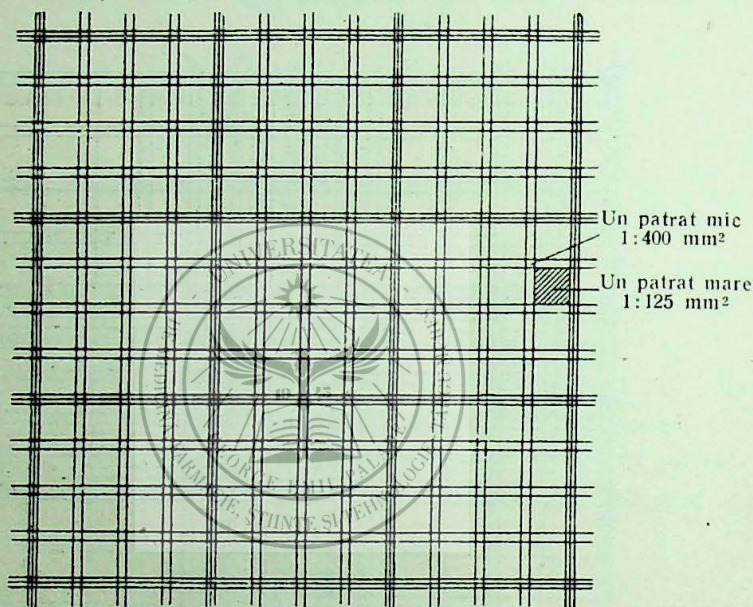


FIG. 27. bis.

Camera-lui Bürker, pentru numărare hematiile și globulele albe.
(După v. Domarus).

o mărire potrivită, No. 6 Leitz și Reichert sau cu D. Zeiss. Se numără toate hematiile din interior și jumătate din acele de pe linia de graniță; se numără în 20 de patrate mici de $1/400$ mm² (Fig. 27 bis) dintr'un rând; apoi se numără alte rânduri. Se numără 20 de rânduri, la mijloc și periferie. Se adună și se împarte la numărul patratelor numărate. Acest număr mediu, este numărul de hematii pe un patratel de $1/400$; se înmulțește cu 400, cu înălțimea 10, și cu diluția 200. Sau se numără 200 de patratele și se înmulțesc cu 400.

Bürker preferă să se numere 80 de patratele mici și numărul se înmulțește cu 10.000 obținându-se astfel numărul hematiilor pe 1 mm. c.

Sunt multe alte camere și aparate de numărare elementele figurate; cităm numai din acele mai cunoscute: aparatul *Hayem-Sahli*, *Malassez*,

Grützner fără rețea pe lamă; *Roerdans*, *Ellerman*, *Alferon*, *Brünings*, *Liebreich*.

Pentru numărare este bine ca și pentru lame uscate, pentru stabilirea formulei leucocitare, după cum vom vedea mai târziu, să ne servim de un dispozitiv al platinei microscopului, numit masă mobilă în sens vertical și orizontal (*Kreuztisch*, numit de Germani).

Globulele albe. Leucocitele. Leucocitele sau globulele albe au fost cunoscute de mult; au fost numite albe, în contrast cu hematiile cari au culoarea galbenă a hemoglobinei. *Virchow* deosebea limfocitele de celelalte leucocite mai mari. *Ehrlich* cu ajutorul tehnicii de colorație, fondată de el, separă elementele în trei categorii distincte: a) limfo-

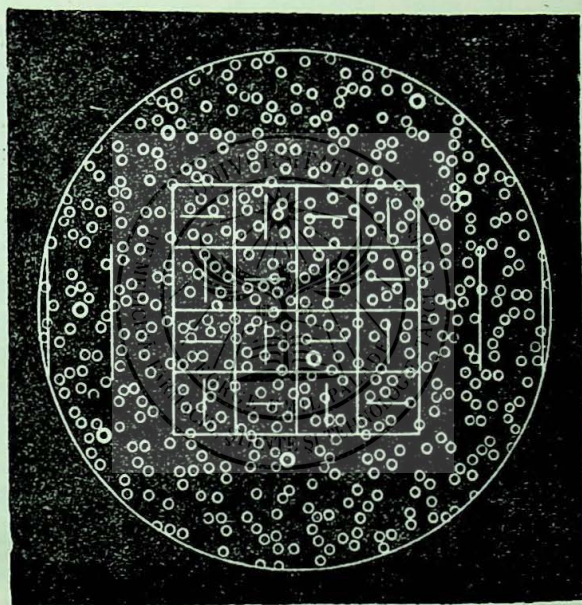


FIG. 28.

Câmpul de numărare al aparatului Hayem.

cite; b) mononucleare mari sau forme de trecere (*Übergangsformen*); c) polinucleare cu trei feluri de granulații: eozinofile, neutrofile și bazofile. Aceste granulațiuni distincte au putut fi descoperite grație metodei lui *Ehrlich* de colorație, adică o combinație de coloranți bazici și acizi, cari pot da separat colorația elementelor acidofile și bazofile, iar prin combinațiunea lor chimică sunt capabile să coloreze elementele neutrofile. (vezi tehnica). Sunt așa dar leucocite fără granulațiuni și leucocite cu granulațiuni. Celulele limfoide, așa numite de *Pappenheim*, sunt leucocite mononucleare, cu protoplasma bazofilă și fără granulațiuni, asemănătoare cu acele din leucocitele polinucleare. În această categorie

sunt limfocitele, mononuclearele mijlocii și mari precum și monociti și celulele de trecere ale lui *Ehrlich*.

Limfocitele. sunt elemente de mărimea unei hematii cu un nucleu mare, care ocupă toată protoplasma, lăsând pe lângă nucleu o zonă câteodată semilunară, de protoplasmă. Cu metoda lui *Ehrlich*, nucleul se colorează în albastru deschis, iar protoplasma rămâne foarte ușor rozată. (Pl. I. 4). Cu *May-Giemsa*, nucleul este violet, iar protoplasma albastru deschis; nucleul cu această metodă, are o structură caracteristică: bazieromatina se prezintă ca niște bulgări separați prin oxieromatină. Se găsesc de multe ori și nucleoli, dar puțini și nu în toate celulele. (Pl. II. 19—23 in.). În protoplasmă *Ferrata* a colorat prin metoda vitală cu brilliant-cresyl-

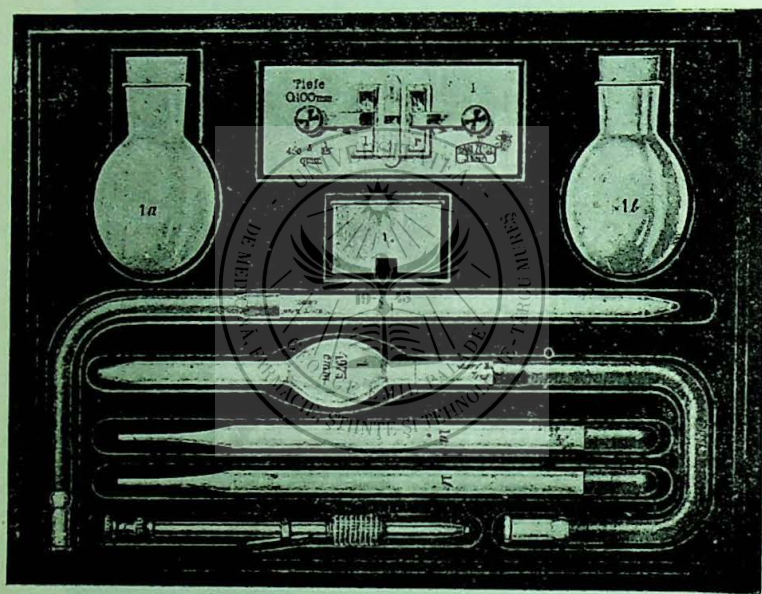


FIG. 29

Cutie cu aparatul complet Bürker.

blau granulațiuni mici, pe care le-a numit plasmosomi, pe cari mai târziu a putut se le identifice cu granulațiunile azurofile. În adevăr, prin colorația lamelor uscate cu metoda *Romanowsky*, se colorează în protoplasma acestor leucocite, niște granulațiuni colorate în roșu și pe care *Wolf*, le-a numit granulații azurofile: (Pl I. 12, 14 15).

Nu se cunoaște bine natura acestor granulațiuni. Unii autori *Pappenheim*, *Ferrata*, cred că nu au nimic de a face cu granulațiile specifice acidofile și neutrofile ale leucocitelor polinucleare, și că ar fi produse nucleare. Alții, cred că sunt tot de natura neutrofilelor (*Grawitz*); cei dintâi afirmă că aceste granulațiuni se găsesc și în celulele

de origină ale polinuclearelor. În anumite boale pare că aceste granulațiuni ar fi mărite, constituind o azurofilie ca de ex. în pojar.

Tot în aceste forme *Naegeli* și *Schridde*, descriu alte granulațiuni numite granulațiunile lui *Altmann-Schridde*. Aceste granulațiuni se colorează cu fuxină prin metoda lui *Schridde*, deci sunt fuxinofile. După acești autori unele granulațiuni sunt caracteristice limfocitelor, servind chiar să le deosebească de alte elemente mononucleare de altă origine. Această părere nu este admisă de cei mai mulți cercetători, cari consideră aceste granulațiuni ca elemente mitocondriale (*Benda*).

Acestor celule li se atribue de unii autori mișcări ameboide, deși au fost contestate de *Ehrlich*.

Numărul limfocitelor este proporțional, între 18—22%; numărul global în medie este 1.500; la sugaci 7—8.000; la copii până la 10 ani 7—9.000; limitele fiziologice destul de mari.

Pappenheim divide limfociții în mai multe grupe: limfociți tipici, corespunzând la cei descriși mai sus (Pl. No. I Fig. 11, 12), și limfociți leucocitoizi, (Pl. I Fig. 13), celule cu nucleul la fel în ceea ce privește structura, nucleul excentric, iar protoplasma mai mare, bazofilă.

Se vorbește de limfocite mari, (Grosslymphocit *Pappenheim*); vom vedea la formele patologice, că această denumire trebuie părăsită. Alți autori numesc mezolimfocite, niște forme intermediare ca mărime, între limfociții tipici și limfociți leucocitoizi.

În limfociți nu sunt fermenti oxidanți și reacția *Schultze* este negativă.

Limfociții joacă un rol în lupta cu toxinele, în special cu toxinele lipidice, prin lipazele ce le conțin. Formele mari formează macrofagele, înglobând și fragmente de leucocite, hematii, pigment, corpuri bacteriene etc. Limfociții nu formează totalitatea macrofagelor; această grupă fiziologică este făcută și de alte elemente: monociti și celulele endoteliale de exemplu. Limfociții au o activitate proprie și aglomerările în organism corespund acestei activități.

Limfociții se produc în organismul adult în sistemul limfatic: ganglioni, splină, foliuli limfatici intestinali și țesutul conjunctiv. Toți hematologii și citologii, sunt de acord, că aceste organe formează locul de producere în viața extraembrionară. Vom vedea în ceea ce privește viața embrionară, care este specificitatea acestor organe producătoare.

Monocitele pe care *Ehrlich* le numea mononucleare mari sau „celule de trecere” (Übergangsformen), sunt elemente mononucleare, leucociți limfoizi, cu protoplasma mare spongioasă, ușor bazofilă, mult mai slab colorată de cât protoplasma limfocitelor, nucleul mare oval, rotund sau cu îndoituri (Pl. I. fig. 14, 15.) și cu structura caracteristică

formată dintr'o rețea cromatiniană destul de largă și nu așa de intens colorată ca cromatina limfocitelor. *Naegeli* pretinde că sunt forme nucleare segmentate, făcând 5 clase de monociti. Nucleolii foarte rari și puțin sau chiar unul singur.

Cu colorația *Giemsa*, nucleul ia culoarea roză-violetă; în protoplasmă se găsește granulațiuni roșii, considerate aproape de toți, ca granulațiuni azurofile (Pl. I. 14, 15). Cu colorația *Ehrlich*, nu se colorează aceste granulațiuni, ceea ce dovedește că aceste granulațiuni ce se colorează cu metoda lui *Romanowsky*, nu sunt de aceeași natură ca granulațiunile adevăratelor granulocite. *Naegeli* crede totuși că aceste granulațiuni sunt granulațiuni speciale, pe care le-a numit: „monocytengranula”; aceste granulațiuni sunt mai fine, de cât neutrofilele; mai mici mult de cât granulațiile limfocitelor. Reacția de colorare este asemănătoare granulațiilor azurofile.

Cercelările în acest sens ale lui *Ferrata* și *Scarlatto*, ajung la concluzia că nu sunt azurofile; asemenea *Pappenheim* cu elevii săi.

Pentru *Ehrlich*, aceste forme erau cu totul diferite de limfocite; pentru *Gravitz*, *Marimow*, *Weidenreich* ar fi forme intermediare între limfocite și polinucleare. Atrag atențiunea, că numele dat de *Ehrlich* de „formă de trecere” nu este în ideea trecerii între limfocit și polinuclear ci între formele tinere mononucleare măduvare și între polinucleare, ce se găsește în organul formativ măduva, deci ar fi pentru el nu o formă limfocitară care ar trece în polinuclear, ci forme tinere ale polinuclearelor. *Ehrlich* este dualist și deci în totul adversar al ideii de trecere sau transformare a elementelor limfocitare în polinucleare. Derivația acestor forme monocite, cum le numesc aproape toți autorii astăzi, este încă o problemă. *Aschoff* și *Kiyono* admit că se formează din celulele endoteliale, ar fi deci celule de origină histiocitară, asemănătoare celulelor lui *Kupfer* și a celulelor reticulo-endoteliale, derivând din aceleaș celule histiocitare mezenchimatoase. După alți autori, aceste celule vin din celulele centrilor germinativi ai foliculilor (*Marimow*), din celulele pulpei splenice, din celulele adventițiale ale vaselor splinei și ganglionilor (*Sternberg*, *Helly*) sau în sfârșit din mieloblaste. *Naegeli*, *Ehrlich* le consideră tot provenind din măduva osoasă. *Pappenheim* le împarte în 3 categorii: mieloblastice, endoteliale și limfocitare. Pentru *Ferrata*, ar proveni din țesutul hemohistioblastic cât și din hemocitoblaștii organelor hematopoietice.

Funcția acestor celule este probabil fagocitară, formând toate elemente macrofage. Numărul lor este procentual de 6—8%; deci 400, 500 în total.

Polinuclearele, Granulocitele; Leucocitele cu nucleu polimorf (Pl. I. Fig. 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10.) sunt celule al căror nucleu prezintă încurbățiuni și strangulațiuni ce dau aspectul fals de mai mulți nuclei. Se divid în trei feluri, după granulațiile protoplasmei: granulocitele neutrofile, eozinofile și bazofile. Polinuclearele neutrofile formează majoritatea polinuclearelor. Nucleul acestor celule este cilindroid și încurbat; cromatina are o structură specifică: sunt grunji alungiți de bazicromatină, separați prin suluri de oxicromatină. Cu metoda paneromică, se colorează intens violet (Pl. I. fig. 6, 7, 8, 9, 10).

Cu metoda triacidului lui Ehrlich (Pl. I. Fig. 1, 2, 3), nucleul se colorează slab în albastru. Protoplasma este roză, acidofilă și abundentă. Cu triacid se colorează în protoplasmă o cantitate de granulațiuni fine, neregulate, roșii: colorarea care colorează aceste granulațiuni este rezultată din combinațiunea violetului de metil, substanță bazică, cu colorarea acidă, care intră în combinație. O compoziție chimică neutrală și cu o nuanță intermediară. Cu metoda *May-Giemsa*, aceste granulațiuni au o colorație violacee, câteodată mai intensă, mai albastră, iar alteori mai rozată (Pl. I. Fig. 6, 7, 8, 9, 10). Această metodă nu colorează toate granulațiile și câteodată granulațiile tinere nu se colorează de loc. Este totdeauna bine de a face și o colorație cu triacid.

Neutrofilele sunt ceva mai mari de cât hematiile. Numărul lor este procentual de 65—70%, numărul global este 4.500—500 pe un mm. c. (Pl. I. 1. 2 col. Triacid; 6, 7, 8 Giemsa).

Aceste celule posedă mișcări ameboide, formând elementele cele mai active; ele fac în cea mai mare parte puroiul: fagocitează elementele figurate: sunt microfage; conțin fermenți oxidanți, fermenți fibrinolitici și probabil substanțe antitoxice și microbicide. Când aceste elemente sunt într'un număr mare în sânge, sângele dă reacția cu gaiac. Polinuclearele iau naștere în viața extrauterină în măduva osoasă, din elementele tinere mielocitare.

Neregularitatea nucleului și mai cu seamă strangulațiunile lui, ar fi după cercetările lui *Armeth*, în raport cu starea celulei; acest autor descrie o serie de tipuri de neutrofile, după numărul strangulațiilor nucleare; ar fi 5 grupe mai importante. Raportul celular al acestor feluri de nuclei, este diferit în diverse stări generale și mai cu seamă în infecții; această compoziție a polinuclearelor, ar fi caracteristică; el numește aceste variațiuni anizocitoză neutrofilă. Atunci când predomină forme cu nucleul puțin lobat, este o „deviație la stânga” a formulei; când predomină forme foarte lobate, 4—5 bucăți nucleare, este o deviație la dreaptă.

Mulți nu admit aceste cercetări ale lui *Arnetz*; printre cari și *Ferrata*; alți autori cred că aceste strangulațiuni. sunt datorite mișcărilor aneoidale.

Granulocitele eozinofile. polinucleare eozinofile, leucocite cu **granulații α** , se deosebesc de cele neutrofile, prin granulațiile lor, cari se colorează bine cu toate colorile acide: eozină, orange, fuxină etc. Granulațiile acestea eozinofile, sunt mult mai mari de cât cele neutrofile, egale ca formă și formează o grămadă aproape compactă în protoplasmă, pe care o umplu complet. Cu metoda triacidului, se colorează în roșu cu fuxină (Pl. I. Fig. 3); cu *May-Giemsa*, în orange palid (Pl. Fig. 9), sau câteodată ușor brunatru; cea mai bună metoda este eozina-hematoxilina.

Nucleul seamănă ca structură cu cel al neutrofilelor, este ceva mai puțin complex și grunții de cromatină bazică mai puțin intens colorați și mai puțin regulați ca contur; nucleul este de cele mai multe ori bilobat.

Origina și constituția granulațiilor eozinofile, a dat naștere la multe cercetări. Unii cred că sunt de natură hemoglobinică. *Ehrlich* a combătut de mult aceasta opinie cu argumente. *Liebreich*, în studiul făcut cu sângele în vitro, afirmă origina fibrinoasă a acestor granulațiuni.

Funcția acestor leucocite este tot fagocitară și probabil antitoxică și mai cu seamă manifestă o acțiune contra albuminelor parenterale, deaceia se vede o înmulțire a lor, în fenomenele anafilactice: prezența lor în procesele parazitare, denotă un rol de apărare.

Numărul procentual este de 1—4%; în total 100—250 pe 1 mmc. Eozinofilele se formează în viața extraembrionară în măduva osoasă. Producerea lor în țesutul conjunctiv și mucoase, este probabilă. *Naegeli* admite această formațiune numai în procesele patologice, unde s'a efectuat o transformare a țesutului acela în țesut cu caracterul mieloid. Cea mai mare parte a citologilor, admit o origină histiogenă a eozinofilelor, dar în acelaș timp cred, că cea mai mare parte din eozinofilele din țesuturi, vin din vase.

Maximov, *Ferrata*, *Pappenheim*, *Weidenreich*, *Aschoff*, *Downey* și alții nu sunt în contra unei formațiuni în țesutul conjunctiv. Sunt și autori cari admit transformarea limfocitelor direct în eozinofile. *Liebreich* în mod experimental crede să demonstreze, că granulațiunile eozinofile sunt ca și cristalele *Charcot* în raport cu substanța α , care este aceeași care se găsește în fibrinogeneză.

Granulocitele bazofile. mastzellen (*Ehrlich*). Aceste forme granulocitare, se disting ca morfologic nucleară și protoplasmatică de

cele din speciele precedente. Nucleul este polimorf, deosebindu-se de la o celulă la alta; în general este mai lobat, plurilobulat; în interiorul nucleului nu se distinge bine structura cromatinei, prezentându-se ca un bloc. Protoplasma se prezintă ca o rețea ușor bazofilă după unii. (Pl. I. Fig. 10).

Naegeli pretinde că nucleul are o structură definită, cu părți de bazieromatină, alternând cu oxieromatină și nu este un nucleu compact. Protoplasma după el, ar fi oxifilă și rețiculul bazofil foarte redus.

Granulațiunile sunt rotunde, mari neregulate; se colorează cu *May-Giemsa* în albastru-violet; cu triacid nu se colorează, pentru că se dizolvă foarte ușor în apă. Dau reacția *Schultze* pozitivă. Se găsește procentual $1/200$, în total 40 pe 1 mmc. de sânge.

Unii autori consideră aceste leucocite ca forme degenerative. Această formă totuși se găsește atât în măduva normală, cât și în măduva leucemică, precum și în sângele de leucemie. Granulațiunile acestea au fost contestate ca adevărate granulațiuni; *Pappenheim*, *Weilenreich*, *Naegeli* combat această părere, și le consideră ca adevărate granulații, ca și *Ferrata*. Asupra naturii lor este discuție. *Ehrlich* admite că sunt granulațiuni specifice, provenite din diferențierea protoplasmei, derivând și ele din mielocite bazofile.

Trebuie menționat legătura acestor celule sanghine cu alte celule cari se găsește în țesutul conjunctiv, cu caractere asemănătoare: celule cu granulațiuni bazofile. Ambele aceste celule sanghine și histioide au fost numite de *Ehrlich* mastzellen. În această grupă sunt reunite și plasmatoцитеle lui *Ranvier*. *Marinor* crede că sunt două celule deosebite, având și caractere cari le diferențiază și numește celulele cu granulații din țesutul conjunctiv mastzellen, iar pe cele sanghine mastleucocite.

Numărarea leucocitelor. Principiile aparatelor sunt aceleași ca și pentru hematii și nu vom indica de cât diferențele de procedare pentru aceleași aparate pe care le-am descris. În aparatul *Thoma Zeiss*, este o altă pipetă pentru globulele albe, la fel construită, dar dând o diluție de 1/10; pe pipeta amestecătoare sunt notate cifrele 0.5, 1 și 11; dacă se ia sânge până la 0.5 și se umple până la 11, avem o diluție de 1/10; soluția de diluat este acid acetic 1/200, în care se pun câteva picături de violet de dalhia sau de metilen, așa în cât soluția este și colorantă; leucocitele se colorează așa zis vital și nucleul se vede foarte distinct, în cât permite și o numărătoare a fiecărui fel de leucocite. Calculul se face ușor: după ce s'a numărat leucocitele depe toate patratele, numărului găsit i se adaugă două zeruri sau dacă diluția a fost 1/20 se înmulțește cu doi și se adaugă două zeruri cari reprezintă înălțimea și diluția (Fig 27).

Cu aparatul lui *Bürker*, principiul rămâne acel expus la hematii; practic trebuie știut, că pipeta de luat sânge, e aceeași de 25 mm. c. ea și pentru hematii; pipeta de amestecat are o capacitate de 475 mm. c.; soluția de diluat este acid acetic 1/300 sau soluția *Türk*; amestecul se face într'un balonaș ca cel descris, care se găsește în cutie. Diluția ce rezultă, este de 20 ori; se numără în patratele mari (Fig. 27 bis.) de $1/25 \text{ mm}^2$ c.¹

Camera pe care o întrebuințează *Bürker* pentru leucocite, este mai înaltă și anume de 0,2 mm. pe când camera pentru hematii de 1,0 mm.

Calculul la leucocite, se face astfel: se numără pe suprafața întreagă cadrilată, care conține 144 patrate mari a $1/25 \text{ mm}^2$. Fiecare patrat din acestea face un cubaj de $1/25$ înmulțit cu $1/5 = 0,2 \text{ mm}$. (înălțimea), egal cu $1/125 \text{ mm. c}$. Se numără pe fiecare din aripile lamei câte o 125 patrate și se înmulțește cu 10, sau se numără numai 125 patrate cu totul și se înmulțește cu 20, (diluția). *Bürker* recomandă a se număra 62 de patrate pe o aripă și 63 pe alta și numărul obținut se înmulțește cu 20, — atunci când se face o numărătoare mai puțin exactă. *Bürker* dă și o cadrilatură pe foi, pentru numărul hematiile și leucocitele.

Pentru numărătoarea eozinofilelor, s'au dat diferite metode, cari constau în a colora sângele proaspăt, cu o soluție de eozină de exemplu și a număra pe urmă în camerele de cari am vorbit. Iată o soluție a lui *Dunger*: 1/100 soluție apoasă de eozină 10 cm.: aceton 10 cm.: apă 100 cm. Se face amestecul în pipetele obișnuite.

O metoda lui *Schöffner* caută să se poată număra toate leucocitele definitiv. El întrebuințează o soluție care conservă și hematiile.

Iată: Soluția A:

Clorur de Sodiu	4	gr.
Acid fenic	3	"
Formalină	1	"
Borax	0,10	"
Apă destilată	1000	"

Soluia B: (*Löffler*)

Albastru de metilen 10/0 100 gr. căruia i se adaugă

KOH 0.10/0 1.10/0 1 cmc.

se amestecă înainte de întrebuințare, 10 cmc. din A, cu una sau două picături din B.

Plăcuțele sanghine, globulinele autorilor francezi, piastrinele autorilor italieni, așa numiții hematoblaști de *Hayem*, trombocitele autorilor germani. Au fost văzute întâi de *Dorné*, dar nu li s'a dat multă atenție; mulți autori în urmă demonstau că sunt porțiuni desprinse, fie din hematii, fie din leucocite. *Bizzozzero* le-a descris, numindu-le plăcuțe sanghine, ca un al treilea element figurat al

¹ La pag. 49. Fig. 27 bis.: să se citească: Un pătrat mare 1 : 25 în loc de 1 : 125 mm².

sângelui; el le-a văzut „in vivo”, în venele mezenterice. *Hayem* le-a numit *hematoblaști* și a fondat teoria derivărei hematiilor din aceste plăcuțe. Astăzi această opinie este îndepărtată cu totul, cunoscându-se bine, cari sunt elementele din cari derivă hematiile. Cât privește denumirea lor, este de discutat; desigur că trebuie părăsit termenul eronat de hematoblaști în primul rând; „plăcuțele lui *Bizzozero*” ar fi bine, dar este lung și nu corespunde unei bune nomenclaturi științifice. Autorii francezi le numesc „globulins”, (*Aynaud*) cuvânt, care nu s'a încetățenit la noi. Trombocitele, cum le numesc acum autorii germani, prejudiciă prea mult asupra funcțiunei: convine deci să ne oprim la „plăcuțe sanghine” sau plastrine, ca italienii.

Plăcuțele sanghine, sunt incolore, se găsește în ori ce sânge, și sunt identice cu plăcuțele tuturor mamiferelor. Au o dimensiune de 2—3, 6 micra; în sânge apar de cele mai multe ori aglutinate mai multe la un loc; în sânge necolorat se vede bine, că au o formă lungăreată, omogenă (*Aynaud*). În centrul lor, după unii autori, se vede o substanță mai granulară, care este interpretată de unii, ca substanță nucleară, ceea ce nu corespunde adevărului, ne având nici-o calitate de a nucleului; această substanță se colorează vital (nefixat) cu coloranți bazici; în colorația *Giemsa*, se văd la mijloc puncte colorate intens violet, iar pe margine o culoare roză-albastră. Forma este aproape totdeauna ovală. Numărul plăcuțelor este între 250.000—600.000 pe 1 mm. c.

Rolul lor în organism a dat mult de lucru: în prezent se cunoaște rolul lor în coagularea sângelui; este un paralelism între coagulare și numărul plăcuțelor sanghine. Se găsește în splină și în măduva osoasă, se găsește și la embrion. Desvoltarea lor este iarăși discutată; s'a susținut derivarea lor din centrul hematiilor (nucleoidul unor autori); alții au susținut derivarea lor din leucocite și în sfârșit teoria cea mai acceptată, este astăzi aceea a lui *Wright* care le derivă din (Fig. 41, 42) megacariocitele măduvei, putând să aducă probe morfologice. Se pot vedea în preparate imagini foarte doveditoare. După cercetările lui *Ferrata*, rezultă că în adevăr, plăcuțele derivă din megacariocite, desprinzându-se din protoplasmă, iar granațiile ce se găsește în plăcuțe, sunt granații azurofile, ce provin din masa megacariocitului. Aceste plăcuțe, pot pătrunde prin peretele venei în sângele circulant, pentru că megacariocitul are contact cu peretele venos pe care îl pătrunde; încetul cu încetul masele de plăcuțe, se desprind și devin libere, confirmând cercetările lui *Wright*. Acești autori împreună cu alții, admit că nu numai megacariocitele, dar și alte celule, monocitele și celulele endoteliale, ar fi capabile să dea plăcuțe. După *Ferrata* plăcuțele s'ar desvolta din hemohistioblaști; iată schema lui: Hemoistioblaști-Hemocitoblaști-Megacarioblaști-Plăcuțe sanghine.

Este încă mare deosebire de păreri în ceea ce privește rolul acestor plăcuțe. Trebuie să spunem că deși *Aynaud*, care a consacrat multe studii acestor elemente, neagă rolul lor în coagulare, totuși grație cercetărilor mai vechi ale lui *Hayem*, confirmate în timpul din urmă, se știe că aceste plăcuțe au un rol din cele mai însemnate în coagulare.

Hayem a arătat rolul plăcuțelor în retractibilitatea chiagului. *Duke* a arătat rolul acestor plăcuțe în ceea ce privește timpul de sângerare. În adevăr, se observă că atunci când în sânge sunt puține plăcuțe, timpul de sângerare este prelungit în special cum se întâmplă în sindromele de trombocitopenie, sau distrofie endotelioplasmatică.

Pentru *Kaznelson* splina este locul de distrugere a plăcuțelor, unde se face în anumite împrejurări o trombocitoliză puternică, cu consecințe grave pentru coagulabilitatea sângelui. Și în alte splenomegalii, se observă o diminuare a numărului de plăcuțe; după splenectomie numărul plăcuțelor crește enorm, odată cu simptomele de vindecare ale stărei hemoragipare.

Plăcuțele dispar dacă se injectează omului un ser antiplastrinic. După cercetările lui *Le Sourd* și *Pagniez*, plasma acestor animale pierde proprietatea de retractibilitate, deci se dovedește rolul esențial al plăcuțelor în retractibilitatea chiagului.

Aynaud, demonstrează că anticoagulantele, anume citratul de sodiu, oxalatul de sodiu, în soluție de 5 la mie, nu au acțiune nocivă asupra plăcuțelor, putând fi chiar lichide conservatoare.

Numărarea plăcuțelor sanghine. Cea mai bună metodă este a lui *Aynaud*, pe principiul enunțat mai sus, adică evitarea contactului cu suculele țesutului.

Se face punctia venoasă cu o seringă de 5 cm. parafinată și care conține doi trei cm. c. citrat de sodiu 10 la mie. Se diluiază acum sângele acesta citratat din seringă, cu o soluție astfel compusă:

Citrat de sodiu 10 gr.

Clorur de sodiu 5 „

Apă distilată 500 „

Formol pur 10 cm. c.

Se ia 4 cm. c. din soluția aceasta citratată și formolată și se pune într'un pahar parafinat; se lasă din seringă cu sânge citratat să curgă o picătură; se anestecă bine și se numără cu ajutorul unei lame *Thoma* sau alta, atât hematiile cât și plăcuțele. Cum diluția nu s'a făcut aci precis ca în metodele întrebuințate, se vede care este raportul între hematii și plăcuțe; adică $G/Pl = K$. Se numără printr'o metodă cunoscută hematiile și numărul găsit se împarte la K —raportul dintre hematii și plăcuțe.

O altă metodă (*Nageli*), este mai simplă evitând puncția venoasă, care face să nu se poată repeta ușor numărarea, este următoarea: se impunge degetul, se șterge cu eter; se pune pe suprafața impunsăturii o picătură de soluție 140% sulfat de magneziu; această picătură păstrează forma ei sferică; se apasă puțin pe deget și atunci o picătură de sânge pătrunde în picătură; se aspiră cu o pipetă subțire, care a fost prealabil spălată cu o soluție de sulfat de magneziu; se atinge suprafața unei lamele, lăsând să cază o picătură; se întinde pe o altă lamelă și se colorează cu *Giemsa*. Se numără cu un diafragm pătrat 1 mie hematii și plăcuțele cari se găsesc pe aceeași suprafață și se deduce numărul plăcuțelor: $\text{Plăcuțe}/1000 = X/N$.

Numărătoarea directă a plăcuțelor *Pagniez-Mouzon*. Se introduce degetul care s'a înțâpat pentru a lua sânge, în câțiva cm. c. de lichid *Marcano*, se lasă plaga să sângereze, agitând lichidul. Se numără în hematimetru hematiile și plăcuțele; se numără și hematiile deosebit; se calculează plăcuțele printr-o regulă de trei simplă.

Plăcuțele în lichidul lui *Marcano*, conservă perfect forma lor.

Lichidul *Marcano*, se compune astfel: Sulfat de sodiu 5 gr.: apa distilată 100 cm.²; Formol 40% 4 cm.

O altă metodă directă o dă *Van Herwerden (Utrecht)*. O soluție de uree 10% amestecată cu clorur de sodiu 9 la mie, punând 25 părți din prima și 9 din a doua. Se ia sânge și se amestecă cu câteva picături din soluția dată; se numără leucocitele și plăcuțele; hematiile sunt hemolizate.

2. Metode pentru studiul morfologic al elementelor sanghine.

Luarea sângelui și prepararea lamelor. Pentru studiul morfologic al elementelor sanghine se cunosc diferite metode. Sângele se poate examina fără nici o preparație, așa cum este, punând o picătură pe o lamă și observându-se la microscop. Aceasta constituie un preparat nativ. Pentru a obține mai multe amănunte, se recurge la fixarea sângelui și colorarea lui cu diferiți coloranți. Metodele de colorare sunt și ele de mai multe feluri. Unele sunt așa numitele metode vitale, care caută să coloreze elementele fără să le omoare prin fixatori iar altele după fixare. *Pappenheim* numește metoda vitală metoda supravitală, unde numai o parte din elemente se colorează.

Vom începe studiul acesta prin luarea sângelui și prepararea lui pe lame, în vederea lamelor colorate supravital sau fixate.

Luarea sângelui. Pentru luarea sângelui este de ajuns o înțepătură făcută în pulpă sau în matricea unghiei. Se dezinfectează cu

tinctură de iod sau alcool eter, se lasă să se usuce bine și apoi se face o înțepătură cu un ac obișnuit sau mult mai bine cu un ac cu resort, (Fig. 21) anume construit.

Cu acest din urmă ac, tăetura este lunguită și destul de profundă, pentru a obține sânge suficient, fără să fie nevoie, să strângem degetul, operație care trebuie evitată. Se șterge prima picătură și se operează la fel cu celelalte. Tot în acest mod se ia sânge și pentru numărătoarea hematiilor și leucocitelor, constatarea hemoglobinei și alte cercetări, unde câteva picături sunt de ajuns pentru examen.

Se recomandă facerea unei băi calde de mână, înainte de luarea sângelui.

Sângele pentru a fi colorat, se întinde pe lamă sau pe lamele.

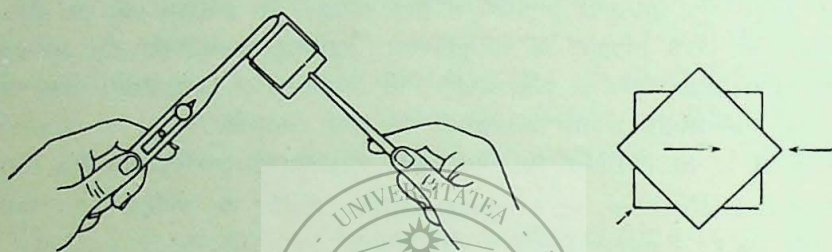


FIG. 30.

Modul de a întinde sânge pe lamele.

Pe lamele se întinde în modul următor: (Fig. 30) se atinge suprafața foarte curată a unei lamele de picătura mică de sânge; se ține lamela luată în pensă cu mâna stângă, iar cu dreapta se ia tot cu o pensă, o altă lamelă curată, care se aplică peste lamela din mână, care are picătura privind în sus; se lasă se cadă lamela peste picătură, dându-i drumu din pensa dreaptă și imediat se apucă cu pensa din alt colț al lamelei, trăgându-se paralel și ușor până ce lamelele se desprind. Avem două lamele acoperite cu un strat subțire de sânge. Se poate face și cu vârful degetului.

Cele mai obișnuite preparațiuni de lame de sânge, se fac pe l a m e, dar se întrebuintează mai mult material de colorat. Sunt foarte multe procedee de a întinde sângele pe lamă; de această operație care pare simplă, depinde foarte mult reușita preparației în general. Metoda care mi s'a părut mai sigură, este următoarea: se înpunge degetul cum am văzut, se lasă acul (având lame suficiente preparate, fierse cu acid sulfuric, ținute în alcool și șterse cu cârpe uscate); se ia cu două degete ale mâinei drepte o lamă curată; ținând-o de marginile extreme și se apleacă extremitatea liberă peste picătura de sânge, care se ia pe suprafața lamei, cât mai aproape de marginea liberă (Fig. 31). Se trece acuma lama din mâna dreaptă în pensa mâinei stângi, așa fel ca pică-

tura de sânge se rămâne pe suprafața ce privește în sus și la marginea dinspre dreapta. Luăm o lamă de preferință cu marginile roase, cu mâna dreaptă, tot în pensă, (între degetul mare și arătător) și punem marginea liberă pe lama din mâna stângă ce trebuie să fie ținută orizontal; marginea liberă și mică a lamei drepte, trebuie să cadă pe picătura de sânge, care se întinde dealungul acestei margini, pe fața ei inferioară; lama din mâna dreaptă, trebuie să aibă o înclinație de 45 grade (Fig. 31) față de lama orizontală.

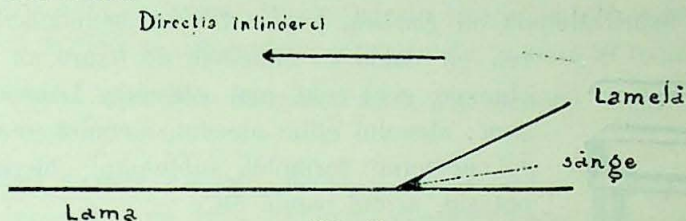


FIG. 31.

Modul de a întinde o lamă de sânge.

Sângele trebuie să fie întins egal și subțire, cum se vede în fig. 32. Să dă ușor drumul pencei drepte, susținându-se lama aplicată numai cu pulpa degetului arătător și cu o viteză potrivită (atât cât se numără până la 3), se împinge lama dreaptă cu marginea în sânge, peste lama orizontală, întinzând astfel pe suprafața acestei din urmă, un strat uniform și subțire de sânge, care se usucă imediat (Fig. 32, 1, 2, 3 4)

Sângele nu trebuie se ungă toată lama până la margine. Pentru a reuși o lamă (Fig. 1), trebuie știut cât trebuie să fie de mari picăturile de sânge luate, de la cari depinde totul.

Executând în felul acesta, se obțin cele mai frumoase lame. Nu insist asupra explicării superiorității acestui procedeu, practica dând celui ce-l execută întotdeauna satisfacție deplină. Pentru că de obicei, se întinde foarte rău sângele, am dat aceste amănunte tehnice; o tehnică greșită de luat sânge, descurajează pe începător.

Fixarea lamelor uscate. Sunt diferite procedee; de modul de fixare al sângelui, depinde foarte mult reușita reacției; o anumită colorație, reușește mai bine cu o anumită fixare. Fixarea se face cu substanțe chimice sau se poate face la căldură. Fixarea la căldură, se poate face în etuve cu regula-

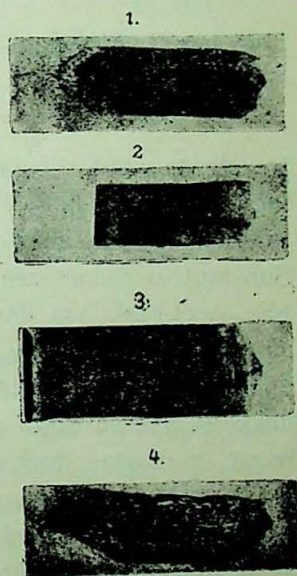


FIG. 32.

Lame întinse cu sânge. 1. O lamă bine întinsă 2, 3, 4 lame care nu sunt bine întinse.

în etuve cu regula-

toare, unde lamele sunt ținute la o temperatură fixă de 115—125 grade; în câteva minute lama este fixată. Este o metodă excelentă. Un alt procedeu pentru a fixa la căldură, fără etuvă, este placa de metal îndoită (Fig. 33).

Se pune lama de fixat deasupra și se încălzește cu un bec de gaz mai în depărtare, către capătul liber: se încearcă temperatura, vărsând o picătură de apă și câte una de xylol și se observă unde se face calefacțiunea: între aceste două locuri, avem tocmai temperatura necesară unei bune fixări. Metoda lui *Ehrlich*, pentru triacid, beneficiază de fixa-

rea cu căldură. Metodele de fixare cu substanțe chimice, sunt cele mai obișnuite. Acești fixatori sunt: alcoolul etilic absolut, alcoolul metilic, eterul, acetonul, formolul, sublimatul, bicromatul de potasiu, acidul osmic etc.

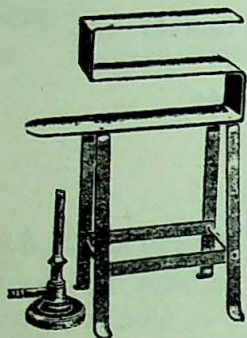


FIG. 33.

Placa îndoită *Ehrlich* pentru fixarea lamelor de sânge.

Aceste substanțe fixatoare sunt în parte acizi și multă vreme s'a crezut că proprietatea fixatoare se datorește acidității. În urmă s'a constatat, că aceste acide, au alte proprietăți, cari le fac să fie fixatori buni, adică să omoare coagulând și precipitând cât mai complet albuminele țesuturilor, conservându-le cât mai mult forma pe care o aveau în timpul vieții. Aceste calități țin la proprietățile oxidante sau reductoare ale fixatorilor.

În adevăr, sunt substanțe oxidante, adică bogate în oxigen, cari în contact cu țesuturile — anumite țesuturi, — absorb hidrogenul, cedând oxigenul. Printre aceste sunt: acidul osmic, cromic, picric, bicromatul etc. Substanțele reductoare absorb oxigenul. Așa sunt: formolul, alcoolul metilic, acetonul. Așa dar fenomenele de fixare, sunt fenomene de oxidație și reducție. Țesuturile fixate în anume substanțe, pierd calitățile lor reductoare sau oxidante și atunci afinitatea lor coloristică, este modificată și așa se obțin anumite efecte de colorație. Nucleul este el însuși bogat în oxigen, deci nu va avea afinitate pentru fixatorii oxidanți ci din contra, citoplasma care este reductoare, săracă în oxigen se va combina cu substanțele oxidante ca acidul osmic, picric etc.

Aceste proprietăți sunt mai importante de cât combinațiile de acizi și baze ce ar interveni în procesele de fixare. Substanțele oxidante, au efect puternic asupra citoplasmei, distrugând-o sau transformând-o total. Fixatorii reductori se pot întrebuința cu succes și pentru citoplasmă.

Alcoolul absolut, este un fixator foarte bun, numai dacă este în adevăr absolut; combinat cu eterul, formează un fixator foarte întrebuințat; se acopere lama cu alcool, se pune un clopot de sticlă dea-

supra ei, sau se pune lama într-o cutie de sticlă cu șanțuri și capace anume făcute, plină cu alcool absolut; 10—20. minute sunt necesare pentru o fixare.

Se spală lama cu apă distilată și se colorează. Fixarea cu alcool etilic absolut dă colorații bune cu *Giemsa* și *Romanowsky* vechiu.

Alcoolul metilic. Astăzi foarte întrebuințat, trebuie asemenea să fie anhidric; se fixează la fel ca și cu alcool etilic, 3 minute sunt suficiente pentru o bună fixare. După această fixare, se colorează bine cu hematoxină eozină și colorații cu albastru de metilen și azur.

Acetonul pur sau în părți egale cu alcoolul metilic, este un foarte bun fixator.

Acidul osmic fixează, dacă se expune lama întinsă cu sânge la vaporii lui, timpul de $1/2$ —1 minut. Metoda *Giemsa* dă bune rezultate cu acest excelent fixator.

O metodă care dă rezultate frumoase, este metoda preparatelor umede. Se întinde lama cu sângele de examinat și imediat înainte de a se fi uscat, se scufundă într'un fixator: *Helly*, alcool sublimat, formol 20% sau se expune la acid osmic.

Un amestec bun fixator care încă a dat bune rezultate cu lame ne uscate, este soluția lui Schaudinn:

Alcool absolut 1 vol.

Soluția aposă saturată de sublimat 2 vol.

Cu această metodă se obțin frumoase colorații cu *Giemsa*, *May-Giemsa*.

3. Metodele de colorație.

Principii generale de tehnica colorației. Imaginele date de elementele microscopice colorate, sunt obținute prin absorbție, iar cele necolorate, dau imagini prin difracție: cele dintâi sunt cu mult mai precise și ușor de interpretat. Reacțiunile chimice specifice ale elementelor, sunt și colorații specifice. Ceea ce înlesnește mult recunoașterea elementelor; iată nevoia de a colora în microscopie.

Colorarea este o absorbție de raze colorate și apariția ei nu e altceva decât razele complementare neabsorbite. Care este mecanismul colorării? Este lipirea substanței colorante însăși, de elementul de colorat. Sunt mai multe teorii ale colorației. Teoria chimică, crede că este o adevărată combinație de bază și acid între colorare și element: elementele acestea albuminoase, conțin grupuri acide și grupuri bazice, cari nu au fost modificate de fixatori de cât în parte. La acest mecanism se

adaugă acțiunea oxigenului, care modifică puterea reductoare a unor elemente. Alte teorii precum cea fizică, vede numai un fenomen de concentrare fizică a coloarei. În ori ce caz, mecanismul colorației este complex, în cât probabil că intervin atât fenomene chimice cât și fizice.

Coloranții sunt naturali și artificiali și se clasifică după grupurile de cromofori, cari pot fi nitrici, azoici, quinonici etc.

Coloranții naturali sunt: hematoxilina, carminul, orceina, turnesolul.

Metodele de colorație sunt numeroase. O colorație poate fi difuză și selectivă. Cea din urmă are loc, când fiecare element nu prinde decât un anumit colorant, pe care îl reține; aceste colorațiuni sunt citologice, când colorează anume părți din protoplasmă sau din nucleu.

Colorația este directă, când o culoare se prinde fără intermediar al altei substanțe și indirectă, când este nevoie de o preparare, dând elementelor ce voim să le colorăm, o transformare, prin ajutorul unei substanțe, care se numește mordant. O colorație poate fi progresivă sau regresivă. Progresivă este atunci când elementele prind din ce în ce mai mult culoarea, oprindu-se atunci când sunt bine colorate. Metoda regresivă este atunci când elementele se supracolorează și apoi cu substanțe anumite — diferențiatore — se scoate excesul de culoare.

Sunt colorații simple și combinate; simple când și nucleul și protoplasma se colorează cu aceeași culoare. Colorația este monocromatică, sau metacromatică, după cum cu aceeași culoare unele elemente se colorează la fel, sau unele iau o altă nuanță. Această proprietate de metacromazie, este importantă, chiar în colorarea sângelui. Sunt mai mulți coloranți metacromatici: violetul de dahlia, care colorează țesutul în albastru iar granulațiile celulelor mastzellen în roșu violet; asemenea albastrul de metilen, albastrul de toluidină, violetul de crezyl și safranina. Nu este o deplină înțelegere pentru explicarea fenomenului. Unii pretind că metacromatismul s'ar datori impurității colorantului, adică, dacă o soluție de albastru de metilen, colorează unele elemente în violet, conțin urme de violet de metilen. Totuși cercetările cu coloranți chimic puri, au arătat existența acestui fenomen al metacromaziei.

Alta explicație, este că diferența de colorație a aceluiași substanțe, ține la modificările tautomerice a substanței colorante (modificări în aranjamentul molecular).

Coloranții cei mai întrebuințați în hematologie, sunt coloranții bazi: albastrul de metilen, violetul de metilen, tionina,

albastrul de toluidină, verdele de metilen și coloranții acizi: eozină, orange, eritrozina.

Albastrul de metilen, este poate colorantul cel mai întrebuițat în tehnica sângelui; el este clorhidratul de tetrametilitionină. Sub acest nume în practică, sunt înglobate multe fabricate, cari pe lângă albastru de metilen pur, conțin o mulțime de alte substanțe. Albastrul chiar pur, conține totuși în el și altă o culoare și anume: azurul de metilen, care este tot o culoare bazică și albastră; acest din urmă corp, se formează singur în soluțiile vechi de albastru de metilen, în prezența unor corpuri alcaline.

Trebue să nu se creadă că albastru de metilen este tot una cu albastru de metil (colorant acid).

Albastru de metilen dă foarte frumoase colorațiuni vitale: injectat subcutanat, produce colorarea electivă a nervilor și a o mulțime de substanțe incluse în protoplasma diferitelor celule. Acest colorant, este întrecut de alte albastruri mai electiv, zăroa li se datorese proprietățile atribuite unor soluții de albastru de metilen, cu care albastrul de metilen se găsește combinat.

Azurul de metilen, am văzut că este un colorant ce se găsește amestecat în soluțiile de albastru de metilen. Acest colorant a fost întrebuițat fără să se știe de existența lui, în combinația colorației *Romanowsky*; astăzi se extrage cu ușurință și întrebuițarea lui este sigură, dând un ajutor enorm în tehnica modernă.

În colorația *Romanowsky*, care constă dintr'un amestec de albastru de metilen cu eozină, se constată că reușita colorației depinde de proporțiile întrebuițate și de felul fabricatului. Cu această metodă, se colorează în roșu intens și precis, cromatina hematozoarului palustru; mai târziu (*Noehl*) a văzut că această colorație se datora unui element străin, care se punea în libertate, prin prezența eozinei. Acest element s'a numit roșu de albastru de metilen. Acest roșu de albastru de metilen după unii, ar li însuși azurul de metilen, care ar avea proprietatea de a colora metacromatic unele elemente, precum cromatina parazitului malaric. În colorațiile vitale, elementele ce se colorează cu azurul, sunt albastre, deci azurul nu este metacromatic; atunci când unele elemente se colorează cu roșu, de exemplu cromatina hematozoarului, azurul nu este singur, ci trebue să fie combinat cu o substanță acidă, de exemplu cu eozina. Corpuri numiți azurofili precum granulațiile unor leucocite, se colorează în purpuriu prin azurul combinat cu eozină. În comerț (*Grübner*) se vinde azur I și azur II. Azur I este clorhidratul de azur de metilen. Azur II este un amestec de clorhidrat de azur și clorhidrat de albastru de metilen. Sunt mai multe metode, de a prepara un albastru de metilen bogat în azur.

Credem că astăzi când se găsesse la îndemână coloranți gata preparați, ca *Giemsa*, *Leishmann*, *Jenner*, importanța de a putea prepara singuri albastruri azurate, este mai mică. Unul din cei mai întrebuințați coloranți de aceștia, este azurul II. Acest colorant se cumpără gata (*Grübler Holborn Leipzig*), se face o soluție 1% cu 0,5 fenol; se pune într'un pahar *Borrel* apă distilată și se varsă câteva picături din acest colorant, până când se obține o culoare încă transparentă și se adaugă și câteva picături (una până la zece), de carbonat de sodiu 1%.

Orange G. Un colorant azoic, acid, plasmatic; se amestecă cu cozină în părți egale.

Eozinele, sunt coloranți azoici, derivați din fluoresceină: sunt numeroase feluri de eozine. Eozinele bromate, sunt cele obișnuite, au o culoare gălbuc sau albastră și sunt solubile în apă; alte eozine sunt solubile în alcool; sunt eozine metilate sau etilate. Nu sunt preferabile celor bromate.

Sunt și coloranți albaștri acizi: albastrul de metil, albastrul de anilină, albastrul de apă; după cum sunt și coloranți bazici roșii: safranină, fuxina bazică etc.

Coloranți neutri. Am văzut că sunt câțiva coloranți acizi și bazici: coloranți, propriu-ziși neutri nu există, ei sunt numai combinații de coloranți acizi și bazici, cari dau coloranți ce sunt ca niște săruri neutre, cu reacție neutră, colorând cu o culoare intermediară între cele două culori, sau mai bine cu rezultanta optică a celor două culori. *Ehrlich* a introdus anume în tehnica sângelui, întrebuințarea acestor coloranți și anume combinând verdele de metilen, colorant bazic, cu trei valențe, cu o moleculă de fuxină acidă și una de orange, satisfăcând astfel toate cele trei valențe acide, ale verdei; a numit colorantul: *Triacid*. Acest colorant după cum am văzut la granulațiile leucocitelor, colorează granulațiile neutrofile, în roșu violet.

S'au încercat foarte multe combinații neutre; sunt însă dificil de maniat, pentru că acești coloranți nu sunt solubili în apă, trebuind să fie dizolvați într'un exces de colorant acid sau bazic, sau într'o substanță indiferentă cum este alcoolul metilic. În felul din urmă s'a reușit să se prepare coloranți neutri, derivați din albastruri bazice și cozină; acești coloranți sunt eozinate de albastru de metilen, de toluidină, de azur, de violet de metilen. Acești coloranți sunt sau numai eozinate, sau amestecuri de eozinate cu însăși albastrele, cum este amestecul *Romanowsky*. Acest din urmă amestec, colorează cromatina protozoarelor în roșu violaceu; eozinatele nu o colorează. Colorantul *Jenner*, *May-Grünwald*, *Leishmann*, *Tribondeau*, sunt numai eozinate de albastru de metilen. *Giemsa*, este un amestec în felul celui al lui *Romanowsky*, dar lucrat pe o formulă chimică precisă.

Albastru de metilen + cozină.

Metoda Romanowsky originală, este părăsită, dând rezultate de multe ori nesigure; constă într'un amestec de soluție de albastru de metilen cu o soluție de cozină, în anumite proporțiuni, greu de apreciat; lamele erau fixate prealabil. În acest amestec se forma cozinatul de azur și de albastru de metilen, în prezența cozinei libere.

Astăzi se întrebuințează amestecul *Giemsa* cu diferitele formule. *Giemsa* conține; azur II cozină, azur II, glicerină și alcool metilic.

Metoda Giemsa. Lamele întinse cu sângele de examinat, se fixează la căldură sau cu alcool metilic ori etilic absolut. Se spală lama cu apă distilată și se acopere cu soluție diluată de *Giemsa*. Pentru acest timp al colorației, sunt diferite metode:

1. Cea mai simplă de care mă servesc cu rezultate foarte bune, constă în a pune lama pe o placă groasă de sticlă, așezată orizontal și se acopere cu soluția *Giemsa* diluată.

2. Sunt cutii de sticlă anume făcute, pentru a putea pune lama cu fața cu sânge în jos, peste colorare.

3. Se poate pune în păhărele *Borrel* sau *Jolly*; lama șade vertical, înconjurată de colorant. Ambele aceste două procedee din urmă, cheltuieste mai mult material.

Diluția *Giemsa* trebuie făcută cu precauțiune: nu trebuie agitată!

1. Apa trebuie să fie distilată perfect și cu o ușoară reacție alcalină. Pentru a încerca reacția apei, se pune un centimetru cub din ea într'o eprubetă și se toarnă o picătură de soluție alcoolică de hematoxină: amestecul trebuie să nu fie roșu ci foarte ușor albăstrui. Se poate corecta o apă ușor acidă adăugându-i o picătură sau două de carbonat de sodiu 10%. Amestecul nu se agită; se toarnă ușor cu o pipetă deasupra lamei, sau se pune pe fundul cutiei de sticlă, pe care se așează lama cu sângele în jos. Pipeta cu care se ia apa, ca și toate instrumentele ce vin în contact cu soluția, trebuie să fie perfect uscate și să nu conțină urme de acid sau bază.

Este bine ca soluția întrebuințată să fie caldă de 38 grade; pentru aceasta se încălzește întâi apa.

Soluția trebuie preparată în momentul întrebuințării; dacă amestecul se prefăce în granule, trebuie asvârlit, pierzând puterea colorantă.

Să nu se agite cu instrumente de metal. Se ține 20 minute în soluția *Giemsa* astfel diluată; se spală lama repede în apă de curent; se usucă cu hârtie de filtru.

Metoda Panoptică Pappenheim. Această metodă constă în a întrebuința ambii coloranți *Maj-Grünicäd*: cozinat de albastru de metilen în alcool absolut metilic și soluția *Giemsa*. Prima substanță servește în același timp ca fixator prin alcoolul metilic ce conține, toto-

dată colorând bine elementele eozinofile și neutrofile; cel de al doilea colorant colorează nucleii, precum și elementele azurofile și bazofile.

Diluția de *Giemsa* trebuie făcută îndată ce avem lama gata de colorat și nu în timpul colorației; se pun 15 picături de *Giemsa* în 10 cm. de apă sau 2,5 mm. c. (cu o pipetă de Wassermann de 1 cmc. divizată în 100 părți, se ia 0,25).

Iată cum se procedează :

1. Se acopere lama de sânge cu 1—2 cm. c. de *May-Grünwald*; lama este pusă pe o placă de sticlă și acoperită cu un clopot mic sau cu o cutie *Petri*, pentru ca să nu se evaporeze alcoolul și să se precipite colorantul. Se lasă 3 minute.

2. Se adaugă tot atâta apă destilată, câtă soluție a fost de *May-Grünwald* (exact același număr de picături).

3. Se varsă coloratul de pe lamă și fără spălare, se acopere lama cu soluție diluată de *Giemsa*, pe care am preparat-o.

4. Se lasă 15 minute.

5. Se spală la robinet.

6. Se lasă să se usuce lent, mișcând lama cu mâna.

7. Se acopere cu lamela cu Balsam de Canada neutru sau cu oleu de cedru.

O altă modificare a acestei metode „Panoptice“ consistă în a întrebuința în locul soluției *Giemsa*, soluția *Panecom*, a lui *Pappenheim*. Acest amestec este mai complex conținând mai multe substanțe colorante de cât albastrul de metilen, și anume în plus violetul de metilen și albastru de toluidină. Un panecom și mai complet este acel al lui *Ionescu Mihăești*. (*Comptes R. Biol.*)

Sunt și procedee rapide pentru această colorație. Procedul *Nazim*: Se amestecă :

Soluție *May-Grünwald* 2 vol.

„ *Giemsa rapid* ” 1 vol.

Acest amestec fixează și colorează; se acopere lama cu acest amestec 1 minut. Se adaugă tot atâtea picături de apă distilată, câte au fost de colorant și se lasă 2—3 minute; se spală și se usucă.

Iată rezultatul când metoda „panoptică“ a reușit perfect:

Structura nucleară este roșu violet; protoplasma celulelor limfoide: albastru deschis; granulațiile azurofile ale elementelor limfatice, roșu-purpurii; granulațiile azurofile ale celulelor mieloides au o nuanță brună-violacee ca și substanța centrală a plăcuțelor sanghine.

Se poate colora și pe lamele.

Metoda lui *Leishmann*, este simplă, dar dă rezultate mult inferioare metodei „panoptice“, pe care am descris-o. Acest colorant se vinde în pulbere sau în

comprimare, cari se dizolvă în alcool absolut metilic: 1 gr. la una sută cm. c. alcool. Soluția aceasta se întrebuințează ca și *May-Grünwald*: fixează iar pe urmă colorează, după ce i se adaugă apa necesară. Aceste metode sunt suficiente pentru cea mai mare parte din cercetări. Trebuie să se facă și colorații simple, precum colorația cu albastru de metilen sau azur de metilen. Un albastru bun de metilen, este albastrul boraxat al lui *Manson*, albastrul lui *Sakli*, al lui *Löffler*. Toate aceste albastre pot fi înlocuite cu succes, de azurul II în soluția carbonată cum am arătat mai sus.

Nu trebuie uitată colorația cu hematoxină-eozină care dă în anumite împrejurări rezultate foarte bune. Se fixează în alcool metilic sau la căldură. Se întrebuințează hemalaunul *Meyer* sau *Böhrer*. Se colorează cu hematoxină sau hemalaun 5 minute, se spală 10—15 minute cu apă de conductă, se colorează într-o soluție slabă de eozină W. G. 0.10%. (Se diluiază soluția de eozină 10% de 10 ori;) se colorează până când lama capătă o culoare frumoasă roză destul de intensă. Se spală cu apă și se usucă.

Colorația lui Ehrlich. Metoda cu Triacidul lui Ehrlich.

Acest colorant a deschis drumul colorațiilor neutre și a reușit să evidențieze granulațiile neutrofile; este și astăzi o metodă indispensabilă pentru tehnica hematologică. Totdeauna trebuie întrebuințată paralel cu colorațiile panoptice, din cauza avantajului mare ce-l au, de a colora admirabil de bine granulațiile, linere neutrofile care nu se colorează destul de bine cu metodele albastru-eozină *Romanowsky*. Technica este foarte simplă și rezultatele totdeauna bune. Sângele cel puțin 1/2 oră după ce s'a întins pe lamă, se fixează de preferință cu căldură la 125—135 grade, pe placa încălzită (Fig. 33). Se acopere stratul de sânge cu colorantul triacid. Se lasă 10 minute; se recomandă cu insistență ca sticla cu colorant să nu fie agitată; colorantul se va lua cu o pipetă curată și uscată, de la suprafața lichidului. Este bine ca lama, să se pună cu fața în jos, într-o sticlă de ceasornic peste colorant, pentru a evita precipitatele ce se fac câteodată. Colorantul să fie proaspăt; durează totuși luni de zile. Se spală cu apă bine, la conductă, se usucă și se examinează.

Granulațiile, neutrofile linere și adulte, se colorează foarte bine în roșu violaceu: eritrocitele în orange, nucleii în verde palid; granulațiile eozinofilele roșu arămiu, granulațiile bazofile nu se colorează*.

*) Acest colorant trebuie să fie gata făcut, de preferință de la casa *Holborn-Leipzig* (fost *Grübler*). Deamintrelea toate combinațiile de coloranți și coloranții în pulbere și cristale, întrebuințați în tehnica histologică și hematologică, trebuie să fie originale și casa cea mai cunoscută este *Dr. G. Grübler*-deținător *Dr. Holborn*. Tot în Leipzig există o a doua casă cu numele *Dr. Grübler & Comp.* pe care *Dr. Holborn* o consideră ca falsificatoare. Sunt și alte fabrici precum *Meister Lucius, Höchst a/M*, care are coloranți neîntrebuințați pentru microscopie. De notat sunt produsele franceze pentru microtehnica *R. A. L. S. O. F.*; a se adresa casei *Poulenc Fr. Paris* și *Cogit Paris*.

Pappenheim, a făcut o modificare acestei colorațiuni, dar care nu s'a răspândit prea mult, ne dând rezultate superioare. El a înlocuit verdele de metil cu albastru de metilen. *Naegeli* și *Sahl*, corectează colorația insuficientă a triacidului, colorând lama după triacid, cu o soluție slabă 1/400 de albastru metilen.

Metoda Jenner. Se găsește în comerț (*Holborn*) pulberea gata, care se dizolvă: 0,5 grame în 100 grame alcool metilic absolut pur și se obține soluția fixatoare și colorantă.

Se poate obține această pulbere în modul următor:

Se ia o soluție de eozină H. G. (*Grübler*) și se face o soluție de 1.2—1,5 grame la sută; se face o soluție de albastru metilen pur medicinal de 10%; se pune într-un pahar deschis soluția de albastru și se toarnă soluția de eozină în cantitate egală: se formează un precipitat gros; se lasă 24 ore și apoi se filtrează. Filtrul plin de precipitat se usucă la termostat; se ia depe filtru colorarea, se pulverizează și se spală cu apă distilată până când apa de spălat iese curată. Se usucă din nou și colorantul este gata de întrebuințat. Am văzut că efectul este hipoptic; se poate întrebuința în locul lui *May-Grünwald*, dizolvat în alcool metilic.

Este un alt colorant panoptic al lui *S. Klein* care se obține de la *Holborn*. Se colorează ca și cu *May-Grünwald*. Se acopere lama de sânge cu colorant, și fără să se acopere, se ține 5—10 minute; se adaugă câțiva cm. c. de apă distilată, căreia i s'a pus o picătură de carbonat de potasiu 10%. Se ține 20 de minute. Efectele obținute sunt aproape aceleași ce se obțin cu *May-Giemsa* cu deosebire că nucleii sunt mai puțin intens colorați. Autorul pretinde că ar fi o diferențiere între granulațiunile tinere neutrofile și cele azurofile, pe care nu am putut-o obține.

Metoda Verde de metil-Pironină-Pappenheim. Aceasta metodă este destinată pentru colorația specifică bazofilă a unor celule și în special a celulelor plasmazelle. Colorantul se compune din verde metil, colorant bazic și totodată cu afinitate pentru cromatină, plus pironina, colorant roșu tot bazic, care colorează protoplasma basofilă. Amestecul îl poți prepara singur, dar este mai bine să fie comandat gata. Se fixează preparatul la căldură sau alcool metilic și acoperim lama cu colorant gata preparat ținându-se 5—10 minute. Se colorează mai bine la termostat. Se spală, se usucă și se montează în balsam.

Metode speciale.

Metoda de colorare a granulațiunilor fuxinofile din limfocite Schridde. Această metodă este o modificare a metodei vechi a lui *Altmann*:

1. Se fixează imediat după întinderea sângelui pe lamă, cu o soluție Müller cu formol, timp de 12 ore.
2. Se schimbă lichidul fixator și se ține încă 12 ore.
3. Se spală cu apă.
4. Se ține într-o soluție de acid osmic 10/0 30—60 minute,
5. Se spală cu apă distilată.
6. Se colorează cu o soluție de fuxină: 20 grame fuxină S. la 100 cm. c. de apă anilinată. Se încălzește lama deasupra flăcării, câteva clipe, până când se formează aburi subțiri.
7. Se diferențiază cu o soluție saturată de acid picric diluată, 1 la 7 părți.
8. Spălare cu alcool absolut.
9. Xilol, balsam.

Cu această metodă granulațiile fuxinofile, apar ca granule sau bastonașe galbene roșii; granulațiile cozinofile, roșii negre; granulațiile neutrofile roșii brune.

Colorația granulațiilor Iodofile. În leucocite sunt granulații ce se colorează cu iod, considerate de *Ehrlich* ca glicogen. Se colorează cu vapori de iod, punându-se lama nefixată într-un pahar închis, cu câteva cristale de iod. Peste câteva minute, lama este colorată; se pune o picătură de levuloză și se examinează.

Se colorează și cu metoda *Best*: preparatele fixate, se acopăr cu soluția *Best*, se spală și se montează în balsam.

Colorații vitale (supravitale sau postvitale). Elementele celulei nu se colorează atâta timp cât sunt încă vii, de aceea colorațiile despre care vom vorbi, punându-le în opoziție cu cele despre care am vorbit, nu sunt propriu zis vitale, ci colorații ce au loc în timpul când celula moare; au fost numite postvitale, sau premortale sau supravitale. Colorațiile vitale adevărate, se fac prin injecțiuni în corpul animalelor vii.

Colorații postvitale. Am văzut la tehnica numărătoarei leucocitelor, că se pot colora leucocitele în camera de numărat.

Coloranții ce se întrebuințază pentru această tehnică sunt: roșu neutru, azurul de metilen I, albastrul de naftol, și brillanterezilblau (albastrul de brillant crezil.)

Iată tehnica:

Se face o soluție în alcool absolut de albastru de crezil brillant; se ia o picătură din ea și se pună pe o lamă; se întinde bine pe lamă și se agită lama pentru a se usca coloarea (nu deasupra flăcării!). Se pune o picătură de sânge peste stratul de coloare și se acopere cu o lamelă: se parafinează lamela și se examinează cu imersiunea.

Albastrul de brillant crezil, colorează în hematii, granulațiuni roșii metacromatice.

Metoda lui Sabrazès (C. R. S. B. 1923). Se face o soluție de 0,5 gr. albastru de toluidină în 10 gr. alcool 95% cu 50 cm. 3% acid fenic și 30 cm. apă distilată. Se ia sânge pe lame; se lasă să se usuce și fără a fixa, se acopere cu o lamelă, pe care s'a pus o picătură de colorant. Imediat se poate observa la microscop cu imersia. Colorația nu este durabilă, dar ține 2 ore.

Metoda vitală a lui Widal, Abrami, Brulé. Această metodă pune cu înlesnire în evidență granulațiile bazofile ale hematiilor, precum și substanțele filamentoase. Iată cum se procedează :

Se face următoarea soluție :

NaCl. 1%	1 cm.
Oxalat de Potasiu 2%	1 cm.
Policrom Unna	20 picături.

Se face o împunsătură la deget și se lasă să cadă o picătură într-o eprubetă, ce conține soluția de mai sus; se centrifughează și din sediment se întind mai multe lame cu procedeul descris. Lamele se usucă imediat și se pot examina direct cu imersia la microscop.

Ferrata colorează vital cu albastrul de brillant crezil și pe urmă fixează și colorează cu *May-Giemsa*.

Cesaris-Demel, colorează granulațiile grăsoase. Face următoarea soluție :

Albastru de brillant crezil	2 cgr.
Sudan III	4 cgr.
Alcool absolut	15 gr.

Se procedează ca și pentru celelalte colorații vitale. Granulațiile grăsoase, se colorează în roșu.

Tot între colorațiile zise vitale, intră și reacția oxidazelor.

Reacția oxidazelor. Fermentii oxidanți se pot pune în evidență prin anumite reacțiuni. Aceste reacțiuni constau în producerea unei colorii caracteristică albastră, prin întrebuintarea unei substanțe anumite, cari se albăstresc prin acțiunea oxidazelor, această reacție este: sinteza albastrului de Indol descoperită de *Winckler*.

Reacția lui Schultze. Lama întinsă cu sânge ca pentru colorat; se fixează în formol 4%; preparatele vechi nu au nevoie de fixare.

Se face o soluție de dimetilparafenilendiamină 1%. Substanța vine în ampule astupate la flacără, conținând cantități mici 0,1—0,5—1 gr.; soluția nu ține de cât câteva zile. Se face o a doua soluție de Naftol α în modul următor: Se ia 1 gr. naftol α (cristale albe frumoase) și se pun într-un vas de Boemia cu 100 cm. c. apă distilată; se încălzește

pe pânză cu becul Bunzen, până se topește naftolul; se adaugă cu picătura dintr-o soluție de KOH cu o concentrație 40%, până când picătura lichidă de naftol topit, se dizolvă.

Se amestecă în părți egale, imediat înainte de întrebuințare, ambele soluțiuni filtrate și se acopere lama cu sânge; se ține 10 minute și se spală. Se poate colora cu o soluție slabă de pironină 0,2%; se montează în glicerină și se observă la microscop.

Schultze a făcut o altă metodă pentru colorarea oxidazelor și anume întrebuințând în locul dimetilparafenilendiaminei bazică, clorhidrat de dimetilparafenilendiamină, care este mult mai eficient; în loc de naftol α se întrebuințează β -naftolnatrium sau „Microzidin” Merck. Se face o soluție de microcidină 2% în apă, care se amestecă în părți egale cu o soluție 1% natriumnaftol- β ; se formează un precipitat, se filtrează iar filtratul se întrebuințează pentru colorare; fermenții oxidanți iau o culoare verde, care după spălare cu apă, se face neagră intens.

Reacția peroxidazelor. Se face cu o soluție de benzidin monosulfat de sodiu 0,1—0,2 la 10 cm.; se adaugă tot atâta bezidină, se agită eprubeta și se adaugă câteva picături de apă oxigenată foarte diluată; se filtrează și se acopere lama: granulațiile ce conțin peroxidaze, se colorează în albastru.

B) ORGANELE HEMATOFORMATOARE.

I. MORFOLOGIE, FIZIOLOGIE, EMBRIOLOGIE ȘI CITOLOGIE.

Splina:

Note anatomice. Organ unic așezat în cavitatea abdominală de partea stângă, sub diafragm. Are o greutate în medie de 120—150 gr.; la noul născut are 9—11 gr.; în primul an 20 gr.; la 7—8 ani 60 gr. Are un diametru de 12 cm. și altul mai mic de 7—8 cm.; grosimea 3 cm.

Histologia este cu mult mai interesantă, fără a fi o unitate de vederi în ceea ce privește structura fină și în special structura vaselor splinei. Splina este învălită într-o capsulă, care normal trebuie să fie transparentă; histologic capsula este formată din fibre conjunctive și fibre musculare netede și elastice. Din capsulă se desprind trabeculi fibroși, cari merg în interiorul splinei, formând o rețea în ochiurile căreia se găsesc celulele proprii ale splinei; în trabeculi circulă și vasele sanghine mai mari ale splinei. Aceste trabecule subțindu-se mereu, se pierd în reticulul pulpei. Parenchimul splinei se compune din două feluri

de formațiuni: a) foliculii sau corpusculii lui *Malpighi* sau pulpa cenușie și b) pulpa roșie, pulpa sau cordonele lui *Billroth*. Foliculul este format din o aglomerație de celule limfatice rotunde, asemănător foliculilor ganglionilor; la copii se observă un centru germinativ foarte distinct; elementele acestui centru sunt mult mai mari, cu o protoplasmă mai abundentă; protoplasma bazofilă; nucleul mai puțin regulat. Aceste celule sunt limfoblaști; sunt așezate în ochiurile reticulului adenoid, foarte fin constituit din fibrile conjunctive, acoperite cu celule endoteliale, reticulo-endoteliale, sau chiar formate din însăși prelungirile acestor celule. Celulele acestea se numesc celule reticulare; sunt elemente de aceeași natură cu celulele endoteliale, asupra cărora vom reveni adeseori. În folicul se găsesc și capilarele arterei splenice, care trece prin însuși foliculul; în secțiuni, se observă lumenul arteriolei la mijlocul foliculului, sau puțin excentric. Pulpa roșie este formată dintr'o rețea adenoidă, ceva mai grosolană decât aceea a foliculului; această rețea este formată tot din prelungirile celulelor reticulare, ea și în folicul, celule cu nucleu ovoid și de aceeași natură; în ochiurile ei sunt celulele (proprii) splinei; aceste celule sunt mononucleare mari, numite de unii autori *splenoците*; asupra naturei limfocitare sau mieloide, nu este un acord perfect. Aceste celule posedă și proprietăți fagocitare. Printre cordoane, circulă rețeaua vasculară, formată de capilarele venoase ale splinei: sinurile venoase, asupra structurii cărora, vom reveni imediat. Pulpa face adevărate cordoane celulare, numite cordoanele lui *Billroth*, printre cari circulă sângele în sinurile venoase.

Circulația în splină. Arterele venite prin trabeculi, se divid și formează arterele centrale ale foliculilor. Foliculii formează manșoane în jurul lor. Aceste artere se capilarizează în interiorul foliculului. (Fig. 39).

Artera inițială merge mai departe în pulpă. Prima porțiune este învălăită într'un manșon de celule limfatice și peretele este mai gros, de aceea se numește arteră cu teacă (*Hülsenarterie*) sau artera lui *Schweigger-Seidel* (Fig. 35, 36); mai departe aceste artere cu teacă, se capilarizează; în peretele acestor capilare se desting două strate celulare. Artera pulpei, după *Weidenreich*, este prima porțiune a arterei centrale, după ce iese din folicul, în pulpă; ea se continuă cu artera cu teacă, a lui *Schweigger-Seidel*. Artera cu teacă, se termină într'un capilar arterial (Fig. 36).

Mai departe, cum se termină aceste capilare? După *Weidenreich* se termină în două feluri: o parte se continuă cu sinurile venoase și o

alta se termină în reticulul pulpei. După *Weidenreich*, sinul ar avea următoarea structură; endoteliul este format din celule ca bastonașe, longitudinale, cu nucleul proeminent; între ele este o membrană cu stomate iar transversal fibre inelare. (Fig. 34).

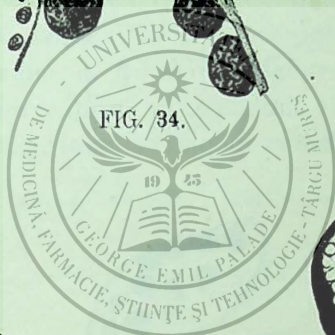
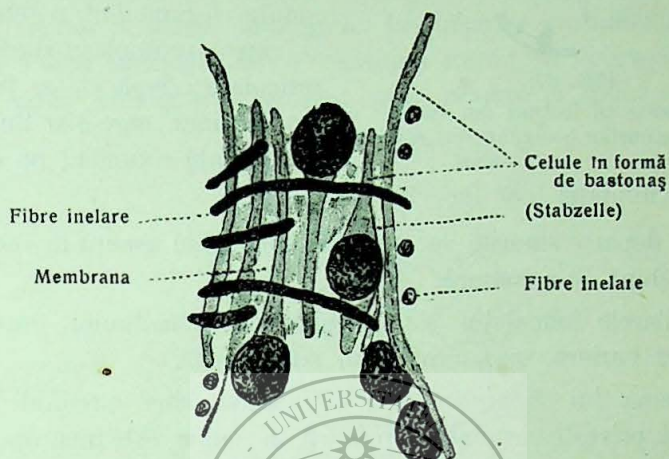


FIG. 34.

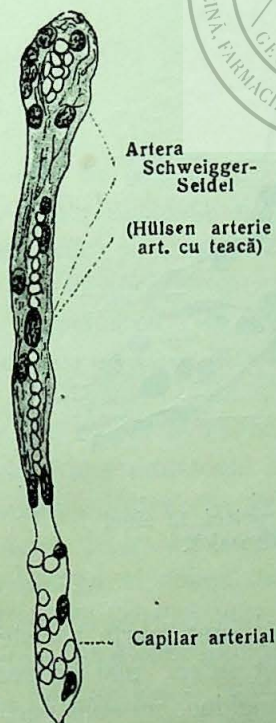


FIG. 35.

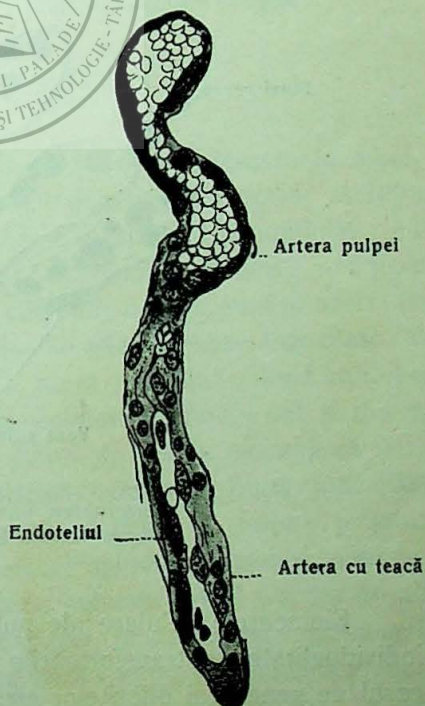


FIG. 36.

Celulele acestea în formă de bastonașe, au o structură caracteristică (Fig. 37) se văd foarte bine în frotiuri proaspete, necolorate.



FIG. 37.

Celule văzute în frotiuri din splină.
Celule ale sinurilor sangline din splină.

brană și circulația s'ar face în mod liber.

Mai departe sinurile se continuă în unghiu ascuțit în venele splinei. (Fig. 38) după *Weidenreich*.

Capilarele foliculului s'ar termina și ele la limita între folicul și pulpă, fără barieră, în parenchimul pulpei roșii.

Schema lui *Eppinger* (Fig. 39) arată bine circuitul sângelui în splină. Cât privește circulația limfatică în splină este încă discutată. Unii autori admit că vasele limfatice, ar însoți vasele sanghine; alții neagă existența vaselor limfatice, în parenchimul splinei, (Fig. 40).



FIG. 38.

Terminarea unei vene a pulpei, în sinul venos. După *Weidenreich*.

Elementele celulare ale pulpei roșii, sunt foarte variate și a căror individualitate, cu transformările ce le pot suferi, mai cu seamă în procesul de geneză al diferitelor elemente sanghine, nu sunt perfect stabilite. Sunt următoarele categorii de celule în splină:

Limfocite mici și mari (limfoblaști), leucocite polinucleare, **granulocite**, **hematii cu nucleu**, **hematii adulte**, **fagocite** și **megacario-cite**. Eritrofagele, sunt celule în cari se găsește pigment ferice și cărora li-se atribue un rol în descompunerea hematiilor și transformarea pigmentului ferice.

Elemente roșii nucleate, se găsesc multe în splina embrionară; la adult numai în stare patologică. Elementele granulocitare se găsesc chiar în splina normală, într-o cantitate mică; în epoca embrionară se găsesc multe elemente mieloide; prin urmare și splina ca și măduva

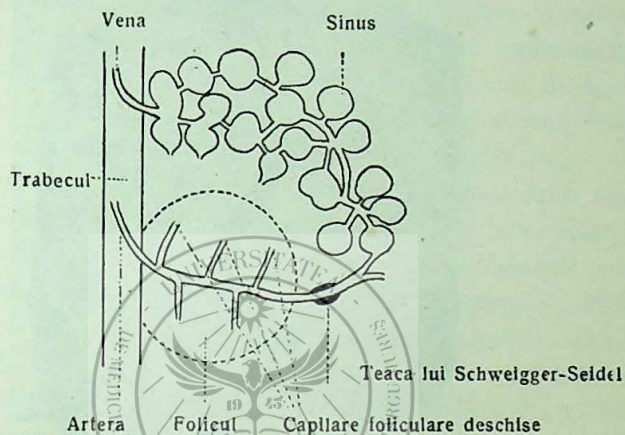


FIG. 39.
Schema lui Eppinger pentru
circulația în splină.

osoasă, este un organ, care a suferit un fel de degenerare la adult, dar care ar putea recăpăta proprietatea citogenetică din epoca embrionară, în anumite stări patologice. Se mai găsesc în splină așa numitele celule ale pulpei (*Schridde*), splenocite, numite de alții; mononucleare, asemănătoare cu monocitele sângelui; acestea sunt în același timp și celule macrofage; în interiorul lor se găsesc celule fagocitate. Aceste elemente se găsesc și în alte organe, afară de splină; după unii, *Aschoff*, *Vigono*, ele derivă în splină atât din celulele limfoide, cât și din mononucleare. După unii toate diferitele feluri de celule ale splinei, au legături genetice între ele, având o origină comună. După alții (dualiști) sunt două feluri de țesuturi în splină: foliculii și pulpa; primul este țesutul limfoid al doilea țesut propriu al splinei, deosebite unul de altul.

Celulele acestea mari, splenocitele, celulele pulpei numite de alții, ar da naștere după concepția unor cercetători, la monocitele din sângele circulant. *Ferrata* are o soluție intermediară: pentru el celulele pulpei, conservă încă în condiții normale, din funcțiunea granulocitică, cu alte cu-

vinte, că toate celulele splinei, atât limfocitii foliculari cât și mononuclearele pulpei, ca și celulele măduvei osoase, au aceleași proprietăți genetice, sunt hemocitoblaștii lui, cari însă au o activitate de diferite grade; pe când hemocitoblaștul foliculului, dă numai elemente limfoide, hemocitoblaștii măduvei, dau toate formele celulare sanghine; hemocitoblaștul pulpei, nu are în stare normală o funcție eritrocitogenă dar are una granulocitogenă.

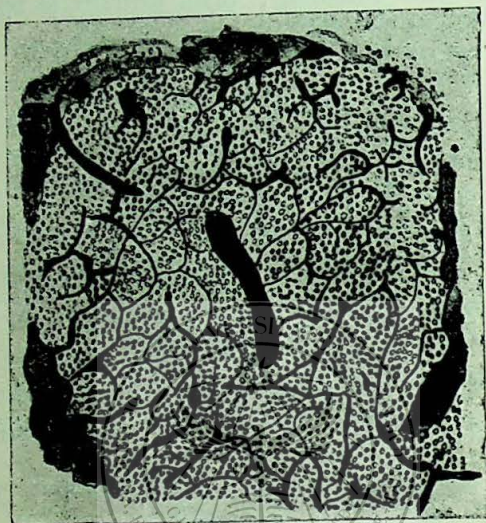


FIG. 40.

Vasele splinei injectate după Jan ösik.

Este o splină cu vasele injectate cu albastru de Berlin. Se observă că sângele nu trece direct din artera centrală în sinuri, ci prin capilare fine.

În splină ce găsim megacariocite și plăcuțe sanghine; este admisă azi părerea, că plăcuțele derivă din megacariocite în măduva osoasă. Foa susține formarea plăcuțelor în splină; *Cesaris Demel*, arată că apariția plăcuțelor în splină, are loc înainte de apariția megacariocitelor.

Embriologia. Splina se dezvoltă la sfârșitul primei luni embrionare, din peretele dorsal al pungei bursei omentale, (arrière cavité des épiploons), lângă curbura mare a stomacului; în a doua lună, începe dezvoltarea citologică; în luna a treia la început, splina se individualizează; tot în acest timp încep să se formeze șanțuri, cari pot da spline izolate; aceste incizuri, dispar mai târziu. La sfârșitul celei de a 2-a lună, splina are forma ei definitivă.

Funcția splinei. Splina nu este un organ esențial, mai cu seamă indispensabil, încât scoaterea ei să nu fie compatibilă cu viața, totuși cei splenectomizați, se comportă în mod diferit; nu prezintă tulburări importante.

La animalele splenectomizate, nu se schimbă formula leucocitară; unele suportă mai bine intoxicațiile și infecțiunile. Splina conține probabil și hormoni, cari au o influență inhibitoare asupra eritrogenezei medulare. Ca organ hematoformator, pune în circulație limfocite prin foliculii ei; după unii ar produce exclusiv monocitii sanghinei, prin celulele speciale splenice. După alții am văzut că ar fi capabilă, ca în diferite împrejurări, să reia rolul granulocitogenic, pe care îl are în epoca embrionară. În splină, se face transformarea pigmentului seric provenit din desagregarea hematiilor, pentru a-l face din nou întrebuințabil; transformă ferul în hemoglobină și probabil că are un rol în formarea bilirubinei.

Studiile lui *Eppinger* în direcția rolului splinei în regenerarea sângelui, tind să dovedească rolul distructiv al splinei, asupra hematiilor și transformarea hemosiderinei în bilirubină. Constatarea lui *Hijmans van der Bergh*, a unei cantități mai mari de bilirubină în vena splenică, decât în sângele arterial, confirmă acest rol al splinei. După extirparea splinei și cercetarea cantității de bilirubină prin o fistulă a vesiceii biliare. *Pugliese*, a arătat o diminuare a pigmentilor, la jumătatea cantității lor. Aceste experiențe au fost confirmate. Această producție de bilirubină se face prin acțiunea hemolitică a splinei, asupra hematiilor. Asupra mecanismului hemolitic al splinei, se va vedea la diferite capitole de hematopatii, însă se poate afirma că acest proces nu este complet elucidat, acest rol al splinei este atribuit de cei mai mulți cercetători, aparatului reticulo-endotelial al splinei.

În timpul din urmă, oarecare cercetători (*Kaznelson*) atribue splinei un rol important în distrugerea plăcuțelor sanguine. În felul acesta splina ar avea un rol activ pe lângă rolul de „filtrare“ al sângelui de toate impuritățile și fragmentele provenite din uzarea fiziologică a sângelui și din procesele patologice. Această activitate, aduce mărirea splinei și constituie ceea ce s'a numit rolul spodogen al splinei.

Probabil că splina ia parte în diferite boale toxice și infecțioase, la apărarea organismului, prin activitatea ei antitoxică; se observă cum se va vedea mai la vale, sensibilitatea splinei în foarte multe boale generale și proprii ale organelor hematopoietice. În splină se găsesc foarte multe plăcuțe sanghine, cari probabil sufăr și ele o transformare; de asemenea este probabilă o distrugere și o transformare a leucocitelor, devenite inutile în organism. *Banti* a arătat că lipsa splinei, face globulele roșii mai rezistente, I se atribue și un rol leucolitic.

Ganglionii limfatici și foliculii limfatici.

Se poate vorbi de țesut limfatic, care se găsește răspândit în tot organismul și nu numai în ganglionii limfatici; este un sistem limfatic, precum este și un sistem mieloid; acesta din urmă format din celule cu potențial mieloid (hemohistioblastii lui *Ferrata*), răspândiți în diferite organe și în special în țesutul limfatic și țesutul conjunctiv. Vom reveni asupra diversității sau unității acestor două țesuturi, limfatic și mieloid.

Ganglionii limfatici sunt formați dintr-o capsulă și din țesutul propriu zis al ganglionului; acest țesut este format de un reticul de țesut adenoid și elemente celulare. (Fig. 41 și 42.) Reticulul este format din fibre conjunctive foarte fine și cu ramificațiuni și mai fine numite de autorii

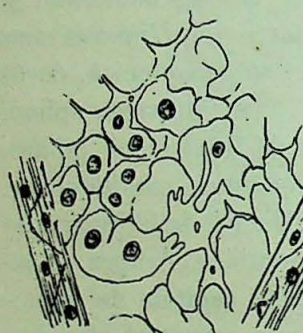


FIG. 41.

• Tăesut adenoid. (După Kaufmann).

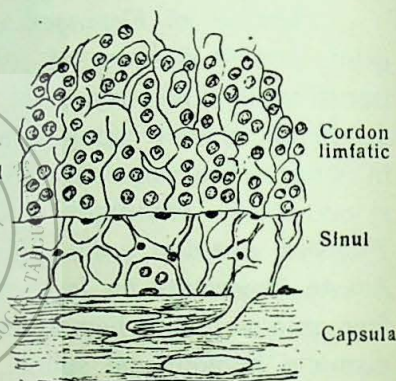


FIG. 42.

Structura unui ganglion; reticulul endotelial. Se vede capsula (C) și sinul limfatic și reticulul folicular. (După Kaufmann).

germani „*Gitterfassern*“, „tramula“ autorilor francezi ce se pune în evidență prin impregnare cu argint: (Metoda *Bielschowski*); aceste prelungiri sunt probabil prelungirile celulelor reticulare, celule de natură mezenchimatoasă, de aceeași origină ca și celulele endoteliale și ca și celulele hemohistioblastice ale țesutului conjunctiv. (*Ferrata*.)

În ganglioni sunt foliculi și sunt cordoane limfatice; foliculii sunt așezați la periferie sub capsulă, iar cordoanele în centru, formând substanța medulară; printre foliculi și cordoane, sunt spații căptușite cu endotelii în întregime: sinurile limfatice, cari se continuă atât cu reticulul foliculului și cu vasele limfatice. Foliculul are aceeași structură ca și foliculul lui *Malpighi*; cordoanele sunt formate din celule cu același caracter ca și foliculul: toate celulele parenchimului ganglionar, sunt,

limfociți adulți și limfociți tineri: limfociți și limfoblaști; au aceleaș caractere ca și limfociții din sângele circulant. Limfoblaștii morfologic seamănă cu hemocitoblaștii și aproape toți hematologii admit identitatea lor. Nu se poate nega că în stare normală, elementele ganglionilor sunt diferențiate, pentru producerea numai a elementelor limfoide; cu totul altfel se petrece în stările patologice. *Ferrata* arată că se mai găsește și monoblaști și monociti: monoblastul, ar fi o celulă mononucleară, din care derivă monocitul sanghin. Se mai găsește în sinuri mastzellen (*Ferrata*) și plasmazellen, ambele de origină hemohistioblastică.

Rolul acestor ganglioni în organism, este de a produce limfocite; tot odată aceste organe filtrează unele substanțe streine vătămătoare organismului, fie substanțe figurate ca pigmenți, substanțe colorante, bacterii, precum și substanțe toxice. Acest rol îl au și celulele endoteliale ale sinurilor.

Foliculii limfatici izolați se deosebesc ca structură de ganglionii limfatici, prin lipsa sinurilor limfatice. Ganglionii limfatici, se dezvoltă târziu la embrion; abia în a 8-a lună embrionară, se pot vedea cu ochiul liber și sunt complet dezvoltați.

Ganglionii hemolinfatici. Aceste organe au fost găsite întâi la animale fără splină, totuși se găsește și la om destul de des. Deosebirea structurală, este că nu au vase limfatice ci numai sanghine; arterele vin ca și în splină în trabeculi și se capilarizează în interiorul ganglionului; sunt foliculii ca și în ganglionii limfatici; în locul sinurilor limfatice, sunt sinuri venoase. Macroscopic acești ganglioni sunt roșii.

Măduva osoasă.

Măduva osoasă, (Pl. III fig. 30) constituie organul cel mai important. Măduva osoasă a oaselor lungi, este transformată la adult în grăsime, măduva grasă, mai cu seamă în diafize, rămânând măduvă roșie numai în epifize. Organul activ al măduvei îl formează oasele late. Măduva are o culoare roșie; aspectul este gelatinos în unele boale generale cașectice, constituind măduva gelatinoasă. Structura histologică a măduvei, constă dintr'un reticul, foarte asemănător cu reticulul endotelial al splinei și al ganglionilor, ceva mai lax și cu elemente celulare proprii ale măduvei.

Celulele reticulo-endoteliale, sunt de aceeași natură ce celulele reticulului splinei și ale ganglionilor. Aceste celule sunt mezenchimatoase și au un rol important în organism; sunt de aceeași origină ca și celulele primordiale ale elementelor leucocitare și asemenea celule

se găsească și în alte organe, afară de organele hematoformatoare și în special în țesutul conjunctiv. În stare normală, aceste celule nu produc, de cât cel mult monocitii sângelui, dar în diverse stări și în urma diferitelor acțiuni asupra lor, devin capabile să-și reia funcția hematopoietică. Aceste elemente așezate în diferite organe, formează un sistem, care ajută și completează sistemul specializat al organelor hematopoietice. *Ferrata* îl numește țesut hemohistioblastic, adică un țesut, care în opoziție cu sistemul hemocitoblastic, este un țesut difuz, cu celule nespecificate pentru funcțiunea generatoare, numai a leucocitelor. Vom reveni asupra lui.

Elementele celulare ale măduvei osoase.

1. **Hemocitoblaștii.** (*Ferrata*), (Pl. II. fig. 10 și 11) limfocitii lui *Pappenheim*, (Pl. II. fig. 9) mieloblaștii (*Naegeli* și *Schridde*), hematogonia *Sabrazès*, mielocitii bazofili ai lui *Dominici*, mielogonia *Benda* și *Klein*. (Pl. II fig. 12 și 13). Cellule indiferente. Cellule primitive. Celulă-mată, (cellule-souche) ortobazofilă. Macrolimfocite. (Weil-Bloch)

Acestea sunt celulele primordiale diferențiate pentru producerea tuturor celulelor hematice: eritrocite, granulocite și limfocite.

Structura lor este următoarea: Volumul lor este diferit, dar în mare majoritate, sunt de mărimea monocitelor, deci mai mari ca limfocitii și chiar ca granulocitele; sunt totuși și forme mici. Nucleul are o structură cu totul specială: este format dintr'o rețea de bazicromatină fină, ce lasă ochiuri foarte mici, pline cu oxicromatină mai rozată, în colorația cu metoda *Giemsa*; se găsesc mai mulți nucleoli; nucleul se colorează intens în albastru violet. (Pl. II fig. 1, 2, 3, 4, 5, 14, 15, 16, 17, 18, 26, 27, 28). Se deosebește de limfocit foarte bine, prin nucleul său: limfocitul are cromatina în grunji, bulgărași mari și rareori nucleoli; de limfoblast de asemenea se deosebește, deși seamănă foarte mult, limfoblaștii fiind și ei forme tinere, hemocitoblastice; protoplasma limfoblastului este mai abondentă și mai puțin bazofilă de cât a hemocitoblastului. Protoplasma este rotundă, destul de abondentă, ca un cerc bine pronunțat în jurul nucleului, fără proliferație, bazofilă. Nu se găsește granulații azurofile în protoplasmă. Aceste celule numite în atâtea chipuri, sunt astăzi recunoscute de toți hematologii, și cunoscute mai mult sub numele de Limfoidociti dat de *Pappenheim* sau de mieloblaști de *Naegeli*. Credem că numele Hemocitoblast. (*Ferrata*) este mult mai bun și ar trebui încetățenit în hematologie. Dacă toată lumea recunoaște forma aceasta ca existentă și bine definită, nu toți sunt de acord asupra interpretării rangului ei genetic. *Naegeli* și *Schridde* o numesc

mieloblast și îi atribue numai posibilitatea de a forma elemente mioide granulocite: mielocite, polinucleare. *Klein* crede că această formă este în adevăr numai un leucoblast și că adevăratul hemocitoblast este o celulă descoperită și numită de el mielogonie; totuși din descrierea sa, se deduce că mielogonia lui, ar fi egală cu hemohistoblastul lui *Ferrata*¹.

2. Mielociții eozinofili, neutrofili și bazofili. (Pl II 29, 30, 31, 32, 33.) Aceste celule sunt mononucleare, ceva mai mari de cât granulocitele, putând fi și forme mai mici. Nucleul este oval, rotund și deseori puțin incurbat, reniform. (Fig. 43).

Structura este caracteristică: bazicromatina este așezată în cilindri neregulați, intens colorați, separați prin bande de oxicromatină; nu sunt nucleoli. (Planșa II No. 30). Protoplasma este acidofilă cu granulațiuni specifice acidofile, neutrofile și bazofile. Aceste granulațiuni corespund granulațiilor descrise la leucocitele polinucleare în sângele circulant. Nucleul diferă la aceste trei feluri, de mielociți. Nucleul eozinofilelor este mai mic, se colorează cu greu, este acoperit cu granulațiuni. Nucleul însă a mastmielocitelor sau granulocitelor bazofile, este mai deosebit: este mai mic și diferit dela o celulă

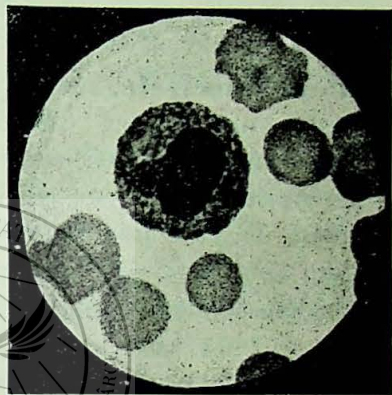


FIG. 43.

Mielocit neutrofil. (Microfotografie Orig. Obj. Imm. 2 mm. Oc. Comp. 15 X Zeiss). Se observă nucleul caracteristic, granulațiunile par mai mari din cauza efectului fotografic.

la alta; (polimorf); stuctura lor este mai omogenă decât a celorlalți mielociți. Asupra granulațiunilor bazofile, nu este înțelegere deplină, dar cercetări embriologice arată, că și mastmielocitele sunt din aceeași categorie ca și ceilalți mielociți. Toate aceste mielocite dau reacția indofenolului.

Din formele mielocitare derivă: granulocitele eozinofile, neutrofile și bazofile, cari au aceeași structură ca și elementele din sângele circulant. Din seria roșie entrocitară, sunt următoarele categorii de celule:

3. Eritrocite, Hematii nucleate: normoblastii mici și mari; eritroblaști ortocromatici adică cu protoplasma plină cu hemoglobină; **hematoblastii bazofili și policromatofili**, din cari derivă eritrocitele; (Pl. III 27. 28.)

¹ Acest cuvânt este acceptat în Franța de *Sabrazès*, în Spania de *Pittaluga* (*Enferm. de la Sangre* 1922). *Naegeli* și școala lui (*Alder*) au adoptat acest cuvânt, recunoscând că denumește în chipul corespunzător celula matcă.

4. **Megacariocitele**, celule gigante, mieloplaxele lui Robin. Aceste celule sunt mari, cu mai mulți nuclei, sau un nucleu mare, cu aspect neregulat, ca o coroană sau chiar ca un inel; protoplasma foarte abundentă, cu contur neregulat, ușor bazofilă; câteodată sunt mai mici și structura nucleului seamănă cu cea a hemocitoblastului. Derivă tot din hemocitoblast prin intermediul unui megacarioblast. Din protoplasma lui se desprind plăcuțele sanghine. În multe megacariocite se găsesc (Fig. 41 și 42) granulațiuni fine asemănătoare cu acele ale plăcuțelor.

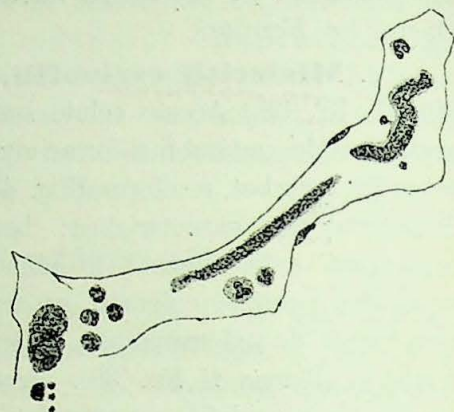


FIG. 44.

Formarea plăcuțelor. Megacariocite din care se desprind plăcuțele. (După Wright).

Policariocitele, sunt tot celule gigante din măduvă, caracterizate printr'un număr mai mare de nuclei. Policariocitele sunt elementele tinere, din care prin contopirea nucleilor, dau megacariocitele. Este un aparat megacarioblastic în măduvă: policariocit, megacarioblast, megacariocit.

Pentru completarea tabloului celular trebuie să amintim: 1. Osteoblastele și 2. Osteoclastele măduvei osoase. Aceste elemente celulare au funcțiunea de a forma lamelele osoase și a distruge o parte din ele prin reabsorbție. Aceste celule derivă tot din țesutul mezenchimatos și au aceeași origină ca megacariocitele; pe când unele, osteoclastele sau policariocitele, sunt destinate refacerii osului, megacariocitele vor da naștere la plăcuțele sanghine.

Afară de aceste elemente trebuie să amintim limfocitele. Unii autori descriu foliuli limfatici în măduva normală dar mai cu seamă în stări patologice ca în: rachitism (*Oehme*); foliculii au centru germinativ după unii și nu au, după alții. Pentru unii patologii formațiunile foliculare ar fi numai patologice. (*Schridde*). *Hed-*



FIG. 45.

Formarea plăcuțelor. Megacariocite din care se desprind, pătrunzând în interiorul vaselor. (După Wright).

dinger descrie formarea acestor foliculi, ca un caracter în statul timicolimfatic.

5. Celule plasmatic, Plasmazellen, sunt celule cu tip limfoid, cu nucleul caracteristic (Pl. II. Fig. 23).

Nu toți autorii admit prezența celulelor plasmatic în măduva normală; în stare patologică, sunt foarte numeroase. *Ferrata* admite origina acestor celule direct din hemocitoblast.

6. Mastzellen,

7. Celule macrofage.

În rezumat în măduvă sunt celule mature și imature sanghine, precum și celule proprii ale țesutului medular, ce nu iau parte la formarea sângelui: megacariociții, plasmazellen, mastzellen, endoteliile vasculare, macrofage și fibroblaste. Deci măduva este un țesut hemocitoblastic și hemohistioblastic, complet, de altminterlea ea și celelalte organe hematoformatoare descrise.

Circulația în măduvă se face prin arterele osoase nutritive, care intră în măduvă și se capilarizează, formând o rețea închisă capilară ce trece în vene cu un perete foarte subțire, cu lumenul larg deschis.

Funcțiunea măduvei osoase constă în formarea însăși a elementelor sanghine de care am vorbit, iar prin aparatul reticulo-endotelial-hemohistioblastic are un rol fagocitar. După unii cercetători germani (*Eppinger, Kaznelson, Frank*) ar avea un rol mare chiar în producerea de substanțe hemolitice în anumite stări patologice (Vezi Partea III-a).

Dezvoltarea embriologică a măduvei se face târziu, în a doua jumătate a vieții embrionare; apare ceva înainte de osificare și are loc în diferite oase.

✕ ✕ Sistemul Hemohistioblastic.

În afară de organele hematoformatoare, hemocitoblastice, formate din celule ce au specialitatea genezei elementelor sanghine, într-o măsură sau alta, trebuie dată atențiune și celulelor răspândite în diferite țesuturi ale organismului, provenite tot din aceleași celule mezenchimatoase ca și hemocitoblastii organelor hemocitoblastice și care au un potențial de hemocitogeneză, dar care nu are loc de cât în diferite împrejurări. Aceste celule le numește *Ferrata* țesutul hematopoietic difuz sau țesut hemohistioblastic. Adaog că este bine să-l numim sistem, pentru că nu formează un organ, ci se găsește răspândit în țesuturi. Acest sistem celular se găsește atât în organele hematopoietice cât și în alte organe și în special în țesutul conjunctiv, al cărui rol tocmai datorită acestor elemente, este din ce în ce mai bine cunoscut, dovedindu-se de o importanță fundamentală. Tot din acest sistem face parte și aparatul

sau sistemul reticulo-endotelial numit de unii, (*Eppinger*) și aparatul metabolic reticulo-endotelial (*Stoffwechselapparat*), de alții. Acest aparat, este format din celulele rețelei de susținere a organelor hematoformatoare: splină, ganglioni, măduvă. cât și din celulele endoteliale ale ficatului, așa numitele celule stelate ale lui *Kupffer*, din celulele endoteliale ale capsulei suprarenale, și probabil în general toate endoteliile limfaticelor și ale capilarelor sanghine. Aceste celule au un rol fagocitar și unul metabolic. Aceste celule numite de *Aschoff* și *Kiyono* histiocite dau în sângele circulant elementele monocitare. *Ferrata* a arătat prezența acestei celule în sânge și în splină, lucru pe care l'am putut confirma și noi (C. R. S. B. 1923 și *Haematologica*).

Celulele cari fac parte din acest sistem, sunt destul de numeroase și anume sunt formate din plasmazellen, din clasmaticocitele lui *Ranvier*, din celulele mastzellen ale lui *Waldeyer*, din celulele migrante în repaus ale lui *Maximow*, din celulele adventițiale *Marchand*, din fibroblastele și poliblastele (*Maximow*), din celule eozinofile și din celule grăsoase.

Datorită cercetărilor lui *Waldeyer*, țesutul conjunctiv capătă o importanță deosebită, ridicându-se la rangul unui țesut cu funcțiuni speciale; concepția acestui autor se apropie mult de cea actuală. Acest autor, a descris cel dintâi niște celule din țesutul conjunctiv, pe care le-a numit plasmazellen, celule bogate în protoplasmă, cu granulațiuni în protoplasmă. Mai târziu *Ehrlich*, a arătat că unele din aceste celule au proprietatea de a se colora metacromatic, cu violet de Dahlia, dar nu toate; le-a numit pe cele dintâi mastzellen. În urmă, *Unna* și *Marschalko*, au diferențiat dintre acestea, un grup cu caractere particulare, pe care le-au numit plasmazellen, sau celule plasmaticice. Trebuie deci să nu se confunde aceste două feluri de celule: mastzellen și plasmazellen, cari se ascund câteodată sub același nume de celule plasmaticice. Clasmaticocitele lui *Ranvier*, sunt tot celule cu protoplasma abundentă și neregulată, cu prelungiri, foarte polimorfe, cu granulațiuni în protoplasmă: unele corespund celulelor „mastzellen“ ale lui *Ehrlich*, cari la mamifere sunt puțin distincte. Celulele adventițiale ale lui *Marchand*, sunt identice cu celulele plasmaticice ale lui *Waldeyer* și cu clasmaticocitele lui *Ranvier* și cu celulele migrante în repaus ale lui *Maximow*, cari după el ar fi provenite tot din limfociții lui primitivi, ieșiți din vase și deveniți celule fixate. Celule grăsoase, nu sunt de cât tot celulele din grupa aceasta a clasmaticocitelor, dar cu infiltrație grăsoasă. Celulele eozinofile, sunt tot celule cu protoplasma abundentă, din grupul celulelor, „plasmazellen“, *Waldeyer*. Celule stromaticice, se numesc celulele cu protoplasma puțin abundentă și sunt repre-

zenlate prin fibroblaste. Aceste celule considerate de unii hematologi ca teoretice, astăzi în urma cercetărilor lui *Ferrata* și ale școlii lui, au devenit concrete, găsindu-se în splină cât și în sângele periferic, arătând importanța lor în producerea stărilor leucemice.

Goldmann a descoperit o metodă foarte interesantă pentru studiul acestor celule. Injectând animalelor vii, albastru de izamină, sau pirrolblau, și pe urmă fixând și examinând la microscop, se observă că unele celule rețin în protoplasma lor granulațiuni de culoare, iar altele nu rețin. Celulele hemocitoblastice nu rețin culoarea; dintre celulele hemohistioblastice, unele rețin, unele nu rețin. *Ferrata* prin aceste experiențe, caută să dea o clasificare a elementelor. El le împarte în:

1. Celule hemohistioblastice propriu zise (cromofile cu metoda *Goldmann* sau pirrolofile).

2. Celule de origină hemohistioblastică (Cromofobe cu metoda *Goldmann*: pirrolofobe.

Dintre celulele dinții, fac parte: a) hemohistioblastii lui *Ferrata*, sau histiohematogonia lui *Sabrazès*, corespunzătoare clasmatoцитelor lui *Ranvier* sau celulelor adventițiale ale lui *Marchand* și celulelor raggiocrine ale lui *Renaut*, b) celulele grăsoase, c) celulele endoteliale și vasculare și d) fibroblaștii.

a) **Hemohistioblastul**, corespunde noțiunii de clasmatoцит, sau celulă migrantă în repaus; după *Maximow* și *Weidenreich*, fibroblastul s'ar transforma în unele împrejurări în celulă migrantă. Poliblaștii lui *Maximow* sunt tot celule de ale țesutului conjunctiv, afară de fibroblaste. Cuvântul introdus de *Ferrata* este mai bun, pentru că cuprinde înțelesul diferitelor numiri ce dădeau naștere la confuzii și pentru că cuprinsul lui arată că aceste elemente, pot da naștere la elemente conjunctive fixe și migrante-histio, cât și la elemente sanghine — *hemo*.

Aceste elemente sunt numite de *Aschoff* și *Kiyono* histiociți. *Herzog* dovedește că celulele adventițiale, ar fi celule endoteliale ale capilarelor. După cercetările lui *Ferrata*, acești hemohistioblaști, ar fi celule primitive mezenchimatoase embrionale, din acelea, ce au dat naștere celulelor primitive sanghine și endotelului vascular.

b) Celulele endoteliale vasale sunt și ele pirrolofile în unele vase dar nu în toate; sunt foarte activ colorate în ficat, splină și capilarele limfatice. Am văzut rolul ce li se atribue actualmente. Aceste celule au caractere foarte asemănătoare cu hemohistioblaștii și au și același potențial formativ, așa că este de înțeles, de ce este bine, să se grupeze la un loc, în acel aparat reticulo-endotelial.

c) **Fibroblaștii**, sunt celulele fixe, cu nucleul oval și protoplasma mică și fibrilară cu prelungiri. Pentru *Ranvier* se disting precis de clasmatoците, neputând deveni niciodată mobili; *Maximow* crede că și fibroblastele s'ar transforma în unele condiții în poliblaști

Cu metoda *Goldmann*, se deosebesc de celelalte celule, prin depunerea în protoplasmă a unor bastonașe colorate, în loc de granulațiuni; aceste elemente sunt niște condriozome. *Weidenreich* și *Marchand*, susțin posibilitatea elaborării fibroblaștilor, și transformarea lor în celule poliblastice.

Celulele „Plasmazellen“ Am văzut că acest tip, trebuie înțeles în cadrul stabilit de ~~*Umma-Jadasohn-Märschalko*~~, nu în acela al lui *Waldayer*. Aceste celule au un nucleu rotund, cu bazicromatina așezată în grunji, ce iau dispoziția unor spițe de roată; acești bulgărași de cromatină, sunt așezați imediat sub membrana nucleară. Protoplasma este bogată și neegal așezată, lăsând nucleul excentric. Protoplasma se colorează intens cu colorile bazofile; cu albastru de metilen polierom, se colorează în albastru omogen; cu pironină și verde de metil (*Pappenheim-Umma*) se colorează roșu intens omogen, (nucleul în albastru verzui): protoplasma nu este omogenă, ci prezintă îngrămădiri prin multe părți, cu spații clare între ele. Această celulă, este considerată de mulți patologi, ca celulă patologică; este totuși demonstrat că se găsește în țesutul normal. Caracterele esențiale ale celulelor plasmazellen le dă nucleul; unii autori au tendința să pună în grupul acesta toate celulele ce au protoplasma colorată în roșu cu verdele de metil-pironină. Aceste elemente sunt celule de tip limfoid, cu protoplasma pulverulentă. *Umma* admite, că se formează în țesutul conjunctiv din fibroblaste; alții susțin contrariul: că celulele plasmaticе, se pot transforma în fibroblaste, ceea ce este mai probabil. Unii autori consideră aceste celule, că formează transitorii, formate din diferite celule limfoide, în urma unei acțiuni patologice. *Ferrata* este de părere, că celula formează un element deosebit, specific, diferențiat prin caracterele nucleare, care sunt singurele decizive: bazofilia protoplasmei nu este un criteriu suficient. S'au descris mai multe categorii de plasmazellen: plasmazellen limfoblastice, adică cu protoplasma abundentă și mai mare; mieloblastice, cări ar fi același lucru cu celulele *Türk*. Toate aceste clasificări sunt făcute numai după bazofilia protoplasmei. Celula plasmatică este o celulă care se găsește și în țesuturile normale, atât în organele hematoformatoare cât și în celelalte organe: ficat, uter, ovar și interstițiul glandelor. Originea acestor celule, este foarte discutată: unii admit că se formează din limfocite, alții din fibroblaste; în general hematologii cred, că se formează în țesutul histioid (*Ferrata* și școala lui) alții cred că provin din

limfocitii emigrați din sânge, alți cercetători admit o origină mixtă. Funcțiunea lor este nelămurită, unii autori cred că este o celulă secretorie, alții o consideră ca o formă degenerată, iar alții ca conținând substanțe nutritive.

Celulele „Mastzellen“, descoperite de *Ehrlich*, ca elemente cu granulațiuni metacromatice prin colorațiile cu albastru de metilen. Le-a numit mastzellen, considerându-le ca niște celule fixe conjunctive îngrășate; se găsește atât în sângele circulant cât și în țesuturi; cele dintâi se numesc mastleucocite spre a le deosebi de cele din urmă. Nucleul este monocitar, de diverse mărimi, central sau periferic; protoplasma variabilă ca mărime și formă. Aceste celule sunt în general ovale sau rotunde, poligonale sau piriforme, câteodată prezintă pseudopode; ca origine este litigios; cei mai mulți admitând că ac. celulă este derivată din hematoblastii; sunt deosebiri de formă între mastleucocite și mastzellen propriu zise, de aceea nu poate fi admisă trecerea în sânge a celulelor mastzellen pentru a da mastleucocite. *Maximov* admite că aceste celule pot deriva din limfocite.

Celulele eozinofile, sunt elemente cu granulațiuni mari, colorate în roșu prin eozină, ca și elementele din sângele circulant. În țesutul conjunctiv al multor animale, se găsește izolate sau în focare eozinofile. La om în țesutul conjunctiv normal, se găsește foarte rar eozinofile și *Schridde* le consideră ca elemente patologice. Mai toți autorii, admit originea locală în țesuturi a eozinofililor, deși *Ehrlich* și *Naegeli* nu admit de cât măduva, ca organ unde se produce eozinofilele. Sunt și eozinofile cu un singur nucleu, ceea ce probează originea conjunctivă.

Limfocitii au caractere identice celor din sânge; se găsește în țesutul conjunctiv normal; părerile sunt împărțire asupra originii acestor celule: origină hematică, sau hemohistioblastică.

În resumat se vede că sunt celule ce aparțin exclusiv țesutului hemohistioblastic: fibroblastii, hemocitoblastii și endoteliile vasculare; mastzellen și plasmazellen, sunt celule se aparțin și sângelui și țesutului hemohistioblastic. Leucocitele eozinofile, limfocitii și celulele monocitoide, și în fine celule ce aparțin numai sângelui: eritrocitele, leucocitele neutrofile. Hemohistioblastul lui *Ferrata*, este o celulă primitivă migrantă a lui *Saxer*, care rămâne în repaus în parenchimul hematopoietic, în țesutul conjunctiv și în alte organe, pe când hemocitoblastul sau mieloblastul dualiștilor, mielogonia lui *Klein*, hematogonia *Sabrazès*, limfoidocitul *Pappenheim*, este o celulă diferențiată cu funcțiune, citohematogenă, formând organele hematopoetice. Nu se poate afirma geneza hemocitoblastului din hemohistioblast la animalul adult.

Pappenheim consideră limfoidocitul ca o celulă indiferentă care ar avea un potențial mult mai mare, corespunzător celulei migrante. X

2. Technica histologică a organelor hematopoetice.

Recoltarea și fixarea materialului.

Organele trebuie să fie cât mai proaspete, deci cât mai aproape de moarte; în ceea ce privesc organele de la cadavre omenești, se poate face autopsia după o jumătate până la oră după moarte. La animale, se vor lua în momentul sacrificării. La om biopsiile făcute în timpul vieții sunt foarte avantajoase; în cazuri de operație se pot lua probe chiar din ficat, fără dăunare pentru bolnav. Piese de autopsie trebuie tăiate cu îngrijire, fără a fi zdrobite cătuși de puțin; în unele împrejurări se pot injecta organele înainte de a fi scoase. Fixatorul obișnuit este Formolul 15%. Pentru cercetările fine ale acestor organe, fixatorul cel mai bun este amestecul lui *Helly*:

Bicromat de Potasiu	2,5
Sulfat de Sodiu	1,0
Sublimat	5,0
Apă distilată	100,0
Formol pur	5 gr.

Formolul se adaugă imediat înainte de întrebuintare. Piese puse în *Helly*, trebuie să fie mici de 2 mm. grosime cel mult; se țin 4—6 ore; se țin apoi în alcool de 75°, alcool 90° câte 24 ore; se poate scoate sublimatul adăogându-se câteva picături de tinctură de iod, deși nu este indispensabil.

Un fixator recomandat de autorii francezi, este lichidul lui *Dominici*. Iată compoziția lui: 100 cm. cubi dintr'o soluție saturată la cald cu sublimat; se pun 15 cm. c. de formol de concentrația 40%, se amestecă bine și se adăogă picătură cu picătură, tinctură de iod, până când amestecul ia o culoare galbenă-orange; se adăogă 10—15 cmc. dintr'o soluție saturată de acid picric, apoasă; excesul de iod strică. Se fixează piese foarte subțiri de la 20 minute până la 4 ore. Este bine ca fragmentele de splină, să fie tăiate mai groase, 0,5 cm. și puse astfel în fixator; după o oră se taie în bucăți mai mici și se mai fixează maximum 4 ore. Din fixatori se pun în alcool și se includ. Odată întinse pe lamă, se poate scoate cristalele de iodoclorur de mercur, prin T-ră. de iod și apoi o soluție 10% de hiposulfid de sodiu.

Sunt și alți fixatori ca: alcoolul, lichidul Carnoy, lucidolul lui *Hermann*, *Flemming*, *Zenker*, cunoscuți în tehnica generală, asupra cărora nu insistăm cele mai bune fiind cele descrise. Un fixator excelent după *Schridde* este *Muller-formol* (Orth) 9-1; se pun piesele în acest lichid, încălzit la 40°; se țin la termostat 4, 6, până la 24 ore; se schimbă odată fixatorul după 12 ore.

Se pot face și preparate native cu sucul organelor sau lame întinse ca și sângele, pe care le colorăm și fixăm cu procedurile descrise la sânge.

Porțiunile din oase pentru măduvă, trebuiesc decalcificate prealabil. Cel mai bun decalcifiant, care alterează mai puțin este acidul azotic. Se face o soluție de 2—10%; se pun piese foarte mici, pentru ca decalcificarea să se facă iute; piesa se spală în apă și se pune pentru 24 de ore într-o soluție de 1% sulfat de sodiu sau potasiu. Iată încă o formulă bună pentru decalcificare: după fixarea în *Helly* sau *Müller*, se spală piesele și se pun în soluția:

Formol 10 cme.

Apă distilată 90 cme.

Acid azotic 20 cme.

Se pun la termostat și în 2—24—48 ore, decalcificarea este terminată; se procedează ca mai sus. Technica incluziei nu prezintă nimic deosebit; se poate include în parafină sau în celoidină. *Maximow* recomandă numai celoidina, cu care, întrebuițând tehnica dată de elevul lui (*Rubatchkin*), se obțin secțiuni în serie, ca și la parafină și incomparabil mai puțin alterate.

Iată tehnica lui *Rubatschkin* modificată de *W. Dantschacoff*. Blocurile de celoidină se păstrează în alcool de 75%; se taie în alcool de 55—60% și secțiunile se desfac cu pensula chiar pe lama briciului. Secțiunile rămân pe cuțit în ordine, până când se adună un număr mai mare; se iau pe o spatulă flexibilă una câte una și se pun pe lame unse cu glicerină albuminată; se îndepărtează excesul de alcool și se netezesc secțiunile cu hârtie de filtru îndoită în patru. Se picură pe secțiune amestecul de două părți oleu de cuișoare și o parte oleu de anilină și se lasă 1—2 minute, până când secțiunea este clarificată. În acest timp se taie mai departe. După clarificare, se varsă oleul, se usucă cu hârtie de filtru și se pun lamele în alcool de 96% care se schimbă de trei ori: alcool absolut, alcool eter. și când celoidina s'a dizolvat, se trec prin alcool de 96%, 75% și apoi în apă, după care se colorează. Această metodă pe care școala lui *Maximow*, o crede superioară și căreia îi datorește rezultatele obținute, se întrebuițează de preferință în embriologie; pentru lucrările curente hematologice aproape toți cercetătorii lucrează cu parafină.

Technica cu microtomul de gheață este mult mai restrânsă la aceste organe; este indispensabilă pentru reacția oxidazelor.

Schridde recomandă pentru includere următoarele precauțiuni: Să nu se țină piesele după fixare decât 12 ore în apă distilată, alcool de 50%, 24 ore, apoi 4—5 alcooli succesive câte 20 minute, sau maximum 1/2 oră; în alcool absolut 1/2—2 ore, oleu de cedru, apoi toluol

sau xylol (credem că nu este indispensabil). A) 20 minute până la 1/2 oră la termostat; parafină moale 15—20 minute pentru piesele mici; o parafină intermediară de 50 gr. apoi o ultimă parafină în care se toarnă.

Colorații.

Metoda eozină-hemateină. Trebuie totdeauna făcută. Hemalaunul *Mayer* este recomandabil; el se prepară în modul următor: se dizolvă un gram hematoxină într'un litru apă distilată; se adaugă 0,2 gr. iodat de sodiu și 50 gr. alaun de potasiu, și se amestecă bine; este bine de întrebuințat imediat sau peste 1 sau 2 zile. Se poate întrebuința și altă hematoxină: *Böhmer*, *Delafield*. Se colorează câteva minute 5—10; se spală 20 minute, până la 1/2 oră în apă de conductă, se diferențiază într'o soluție de 1% acid clorhidric (5 picături la o sută cmc. de apă.) Se spală în apă, până când se obține o culoare albastră pură; acest punct este foarte important; se poate trece și într'o soluție de 1% carbonat de litiu. Se spală bine. Se colorează 1 minut cu eozină sau eozină-orange 0,50%; se trece în alcool de 70° și 90°, până când nu mai curge roșu; se scurge lama de alcool cu hârtie sugătoare; se toarnă cu o pipetă sau sticlă picătoare alcool absolut conservat pe sulfat de cupru anhidru; cu 1—2 cm. c. se obține o deshidratare. Se clarifică în xylol; se montează în balsam de Canada.

Colorațiuni speciale. Colorația van *Gieson* pentru fibre elastice sau Colorația *Mallory*.

O colorație ce dă servicii importante în cercetarea acestor organe este metoda lui **Bielschowsky-Maresch**: este o metodă de impregnare a țesutului conjunctiv și a tramulei (*Gitterfasser*).

Se fixează în formol 10%; se poate include și la paralină, dar se pot face și secțiuni la gheață.

1. Secțiunile se pun într'o soluție de 2% nitrat de argint unde se țin 12—24 ore.

2. Se spală în apă distilată.

3. Se pun într'o soluție proaspăt preparată de nitrat de argint, făcută astfel: se ia 10 cm. c. dintr'o soluție 10% nitrat de argint și se pune 5 picături de sodă caustică 40%; se formează un precipitat de oxid de argint; acesta se dizolvă în amoniac, care se adaugă picătură cu picătură, lăsând și o mică cantitate de acid nedizolvat și se filtrează. Se umple până la 20 cm. c. cu apă distilată. În această soluție se pun preparatele și se țin 5—30 minute.

4. Se spală în apă.

5. Se reduce argintul cu o soluție de pirogalul 20%; unde se țin până capătă o culoare cenușie.

6. Se trec apoi piesele într'o baie de aur: 2 picături clorur de aur 1%; în 10 cm. apă distilată, cu 2—3 picături de acid acetic.

7. Se spală într'o soluție de 5% hiposulfid de sodiu.

8. Alcool, xylol, balsam.

Pot fi întrebuințate și alte metode de histologie patologică: colorația pentru grăsimi și lipoizi; *Sudan III*, *Scharlach* și *Nilblau*; colorația pentru fibrină și fibre elastice, pentru glicogen, pentru pigmenti ferici. Dăm metoda lui *Hueck* pentru punerea în evidență a ferului, care ne-a dat rezultate foarte bune. Piesele din alcool, se taie cu microtomul de ghiță; se trec din apă distilată într'o soluție de sulfură de amoniu și se țin 1—24 ore. Se spală în apă distilată și se țin într'o soluție proaspătă 20% de fericianur de potasiu, cu 1% acid clorhidric. Se țin 15 minute și se spală cu apă distilată. Se colorează cu carmin și se montează în balsam.

Colorații proprii pentru granulațiile leucocitelor.

Colorația cu triacidul Ehrlich. Piesele fixate în *Helly* sau *Muller-Formol*, se includ la parafină și se colorează cu soluția de Triacid diluată sau nediluată timp de 1 minut. Se spală cu acid acetic 1‰ până la 1‰, apoi cu apă distilată; se usucă cu hârtie de filtru; se apasă cu hârtia, se trec în alcool absolut. xylol și balsam. Această colorație reușește bine, deși nu totdeauna. Granulațiile neutrofile, sunt colorate violet palid.

Metoda cu albastru de azur.

Metoda Giemsa. Piesele fixate în *Schaudinn*, *Helly* sau *Dominici*, se trec în alcooluri succesive; se includ în parafină.

Pentru scoaterea sublimatului, piesa lipită pe lamă și deparafinată:

1. Se trece într'o soluție de iod iodurat diluat de două ori, 10 minute; se poate întrebuința chiar tinctură de iod diluată.

2. Se spală în apă și se trece printr'o soluție de 0,5% hiposulfid de sodiu.

3. Se colorează într'o soluție de *Giemsa*, o picătură la 1 cm. c. sau chiar una la 2 cm. c. și se țin 2—12 ore; după 1/2 oră se schimbă colorantul. Se poate colora și la cald: se încălzește soluția de colorant la 40 grade și se pun lamele în pahar, unde se țin la termostat 2—12 ore.

4. Se spală în apă distilată.

5. Se deshidratează în modul următor:

Se face următorul amestec:

- | | | | | | |
|----|-----------|---------|---|-------|--------|
| a) | Aceton | 95 cmc. | + | Xilol | 5 cmc. |
| b) | " | 70 " | + | " | 30 " |
| c) | " | 70 " | + | " | 30 " |
| d) | Xilol pur | | | | |

Se trece lama în aceste amestecuri până se obține diferențierea voită; se montează în oleu de cedru ori balsam neutru. Această metodă colorează granulațiile neutrofile, însă nu constant și nu destul de bine.

Schridde evită alcoolul și acidul acetic întrebuintat în alte metode ca diferențiator și se servește numai de aceton. *Klein* totuși pretinde că obține tot atât de bune rezultate și cu acid acetic, *Schridde* colorează 20 minute într-o soluție cu 2 picături *Giemsa* la un cm. c.; spală cu apă distilată; usucă cu hârtie de filtru și deshidratează cu aceton pur (fără acid) ținut pe sulfat de cupru anhidru. Piesa nu trebuie să se decoloreze aici. Xylol, balsam neutru.

Schridde dă o metodă pentru piese la gheață. Fixează în formalină 10% sau *Muller-Formol*, nu mai mult de 24 oare. Face secțiuni de 10, 15 micra la microtomul de gheață. Secțiunile se țin în alcool 20% 5 minute și apoi din nou în apă. Soluția colorantă se face astfel: 15 cm. c. apă de conductă sau distilată se pune într-o sticlă de ceasornic și se adaugă 30 picături azur II eozină. Se ține 20—30 minute, se spală în apă maximum 5 minute. se pune pe lamă și se usucă cu hârtie de filtru, apăsându-se bine pe lamă. Se cufundă cu precauție într'un alcool absolut de câteva ori și apoi în altul curat; apă, xilol, balsam neutru.

Metoda Pappenheim cu May-Giemsa. Piese fixate în *Helly*, trecute în alcool iodat și apoi deshidratate și incluse în parafină.

Piesele fixate pe lame se deparafinează și se trec apoi într-o soluție de 2% hiposulfid de sodiu, pentru a scoate iodul. Se colorează într-o soluție *May-Giemsa* diluat pe jumătate cu apă distilată, (soluția se încălzește prealabil la 40 grade, și se ține la termostat). Fără să se spele lama, se trece într-o soluție de *Giemsa*, (15 picături la 10 cmc. apă distilată; deasemenea soluția caldă și ținută la termostat) se ține 20—40 minute. Se spală în apă, se diferențiază într-o soluție de 4 picături acid acetic la 100 cmc. apă distilată. Se spală din nou în apă distilată, se usucă cu hârtie de filtru, se trece într'un amestec de 90 alcool plus 10 aceton; alcool absolut, xilol, balsam. În loc de soluția de acid acetic, se poate întrebuinta și eter glicerinat: *Unna* (*Holborn Leipzig*) 5—10 picături eter glicerinat la 20 cm. de soluție 8% de acetat de aluminiu,

Metoda cu Pancrom, (*Pappenheim*) este aceeași ca precedenta cu deosebire că în loc de soluția de *Giemsa*, se face o soluție de 15 picături la 10 cmc. de apă distilată de *Pancrom* (*Holborn*) *Pappenheim*.

Metoda Schridde pentru granulațiile Altmann-Schride.

Piese proaspete, încă calde, se fixează în *Müller-Formol* 9 : 1, timp de 24 ore; piese foarte mici; piesele fixate întâi numai în formol, trebuie trecute în *Müller-Formol*. Soluția *Müller-Formol* se face cu apă distilată și tot așa și spălarea; 24 ore sunt necesare, pentru o bună spălare. Se trec în alcool de 70 grade; dacă piesele sunt mai măricele, se taie din nou bucăți de 2—3 mm. Se trec în alcoolurile necesare și se includ la parafină. Se taie secțiuni de 1—2 microni, se lipesc pe lame; se deparafinează și se pun în apă distilată. (Dacă piesele au fost fixate numai în formol, se țin acum 6 ore în *Müller-Formol*; după aceasta se spală bine cu apă distilată). Piesele spălate, se pun în soluție 1% acid osmic, pentru 30 minute. Se spală cu apă distilată. Se colorează cu soluția *Altmann*, de fuxină acidă în apă anilinată:

Această soluție se face dizolvând 20 grame fuxină acidă, în 100 cm. c. apă saturată la rece cu oleu de anilină, și apoi filtrată. Soluția de fuxină în apă anilinată se filtrează din nou. Iată tehnica colorației: Se ține lama într-o pensă Cornet și se acopere preparatul cu soluția de mai sus; se încălzește lama deasupra unei flăcări domoale (ca pentru colorarea bacilului lui *Koch*), până când es aburi; se ține 15 minute; se aruncă coloarea și se șterge lama în jurul preparatului. Se diferențiază în următorul fel: se toarnă peste preparat un amestec de alcool picrinat, format din 1 parte soluție concentrată de acid picric în alcool de 90 grade, plus 7 părți alcool de 20%. Se toarnă cu picătura alcool picrinat, până când nu mai scoate roșu din piesă; piesa capătă o culoare roșie gălbue; se spală cu alcool de 90%, alcool absolut, se clarifică cu cloroform și se montează în balsam.

Granulațiile limfocitelor se colorează în roșu cu diferite nuanțe; granulațiile neutrofile apar brunatre (cafenii); eozinofilele roșu negru, granulațiile celulelor mastzellen nu se colorează; protoplasma galben deschis, nucleul și nucleolii roșii.

Kiyono întrebuințează în loc de acid osmic următoarea soluție:

Biocromat de potasiu	5
Cromalaun	2
Apă distilată	100

Piese după ce es din fixatori (formol sau formol-*Müller*) trec 2—4 zile în acest mordant la rece, sau 1—2 zile la termostat; se colorează după metoda originală a lui *Altmann*, adică cu soluția indicată la cald și se diferențiază în alcool picric.

Modificarea lui *Kull*.

Fixează 24 de ore cu :

Acid osmic	1%	7 părți
Bicromat de potasiu	3%	7 „
Acid cromic	2%	4 „

Se spală cu apă distilată; se ține într'un amestec de acid acetic pirolignos 1 parte, acid cromic 1% 2 părți. Aici stau 24 ore; se spală 1/2 oră cu apă distilată; se țin trei zile în bicromat de potasiu 3%; se spală în apă curgătoare și se include.

Colorația :

1. Se colorează ca în metoda Altmann, cu o soluție de fuxină în apă anilinată
2. Se răcește și se spală cu apă distilată.
3. Se colorează 1—2 minute cu o soluție saturată de tionină, (0,5 tionină în 100 cm. c. apă) sau tot așa de bine, cu albastru de toluidină 0,5%.
4. Se spală cu apă distilată.
5. Se diferențiază cu o soluție de 0,5% auranția, în alcool de 70% timp de 20—40 secunde.
6. Deshidratare în alcool de 96 grade.
7. Xylol, Balsam.

Colorația celulelor plasmatică și mastzellen. Metoda cu verde de metil-pironină fenicată. (*Pappenheim*.) Soluția se găsește gata la *Grübler (Holborn)*. Se lixează cu alcool în primul rând sau cu clorur de zinc 2% timp de 24 ore. Piese din formalină, pot da rezultate bune, dar trebuie bine spălate cu apă curgătoare timp de 24 de ore.

Se taie în parafină, celoidină sau ghiață.

1. Piese din apă distilată, se trec în soluția *Pappenheim-Unna*, de preferință la cald, la 40 grade; se țin 10—15 minute; se răcește preparatul sau chiar paharul în care este lama punându-l cu totul într'un vas cu apă rece.

2. Se spală piesa cu apă de robinet.

3. Se diferențiază într'un amestec de alcool, cu acetonă sau numai cu alcool de 75%. Deshidratare, montare. O colorație reușită, arată nucleii colorați în verde sau verde-albastru: protoplasma celulelor plasmatică este roșie intens, omogen. Limfocitele mai puțin intens în roșu, ca și mieloblastele; granulațiile celulelor mastzellen într'un ton orange.

Metoda Dominici cu eozină-albastru de toluidină.

O colorație foarte simplă și cu rezultate foarte frumoase, se obține prin metoda lui *Dominici*,

Fixarea în *Dominici* sau *Helly*.

Piese la parafină, secțiuni, deparafinare.

Colorantul se prepară astfel:

Eozina se obține dizolvând la rece un gram de eozină galbenă și 1 gr. de orange G. în 100 cm. c. apă distilată.

Albastrul de toluidină se obține dizolvând 1 gr. de albastru, în 10 gr. de apă distilată; se poate întrebuința în loc de albastru de toluidină, violetul de metil 6 B.

Langeron, recomandă un amestec de eritrozină 20 ctgr. și orange 1 gr. la 100 cm. c. de apă, pentru piesele fixate în *Helly* și *Dominici*.

Colorația: Se scoate mercurul cu iod și hiposulfid de K.

1. Se pune piesa într-o soluție de eozină orange și se ține câteva minute. *Rubens Duval* colorează în soluția:

Eozină W. G.

Orange G. a a. 1 gr.

Tanin 1‰ 100 cmc.

Se ține 10 secunde, până la câteva minute. Se spală.

2. Se colorează cu albastru de toluidină 1‰; dacă soluția a avut tanin, se colorează foarte intens și o decolorare este indispensabilă. Se trece piesa într-o soluție de 1‰ gr. acid acetic; se deshidratează și se montează. Nucleii sunt albaştri, cu multă finețe de structură; protoplasma roșie; granulațiile neutrofile roșii; eozinofilele orange ca și hematiile.

Metode pentru colorarea fermenților oxidanți. Trebuie să lucrăm cu piese proaspete, nefixate sau fixate în formol 10‰; secțiuni la gheață.

Metoda Schultze:

1. Secțiunile se trec într-o soluție de naftol α , preparată după modul cum s'a arătat la metoda pentru lame de sânge, și amestecată în părți egale cu soluția 1‰ de dimetilparafenilendiamină.

2. Se ține 10—15 minute în colorant.

3. Se spală, și se montează în glicerină sau levuloză; se poate colora câteva secunde într-o soluție de 20 ctgr. la sută de pironină, sau într-o soluție de carmin. Granulațiile cu oxidaze sunt colorate în albastru. Este bine, ca înainte de a introduce piesa în colorant, să fie trecută în alcool diluat, câteva secunde.

Modificarea lui *Gräff-Giercke* constă în a trece piesele după ce au stat în colorant, în lugol diluat 1—2—3 minute. Se spală bine

într'o apă, în care s'au pus câteva picături de carbonat de litiu; apă curată carmin, glicerină. Sunt metode pentru peroxidaze cu Benzidin monosulfat de sodiu.

C. FORMAREA CELULELOR SANGHINE

Hematiile și leucocitele sanghine la animalul adult, se dezvoltă din organele studiate și numite hematoformatoare sau sanghinoformatoare. În epoca embrionară, formarea acestor elemente diferă de aceea din viața extraembrionară. Pentru că studiul formării în epoca embrionară, prezintă un interes, nu numai pur speculativ și descriptiv, ci servește ca metodă de cercetare și comparație în multe fe-

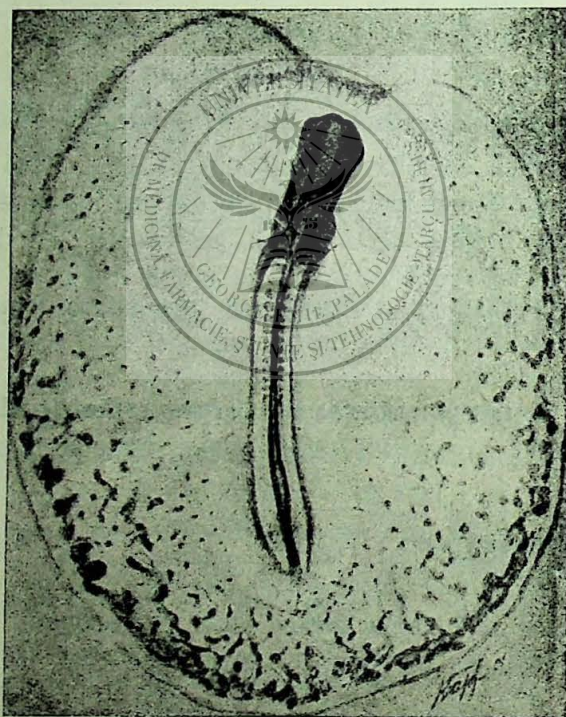


Fig. 46 Blastoderm gaină 14 seg.

nomene de morfologie, fiziologie și patologie, credem important de a insista asupra primei geneze a celulelor sanghine. Formarea sângelui în viața intrauterină, diferă în diferitele faze ale dezvoltării embrionare. Se deosebesc trei faze deosebite; 1. Perioda prehepatică, 2. Perioda hepatosplenică, 3. Perioda medulară.

Perioada prehepatică.

Sângele și vasele la om se dezvoltă în primele zile ale vieții intrauterine și anume în aria embrionară, deci extraembrionar. Aici se dezvoltă în mezoblastul ariei, primele insule sanghine descrise de *Wolf* și *Pander*. Organul hematopoietic în această epocă, este **aria embrionară**. La celelalte animale procesul se petrece în același mod. La păsări după cercetările *Werei Dantschakoff*, după 16 ore, începe să se desvolte în aria opacă vasculară, primele elemente sanghine; la vertebrate după cercetările lui *Maximow*, apare între a 8^a—9^a zi de incubatie. Tesutul în care se dezvoltă, este tot mezoblastul extraembrionar. (Fig. 46.)

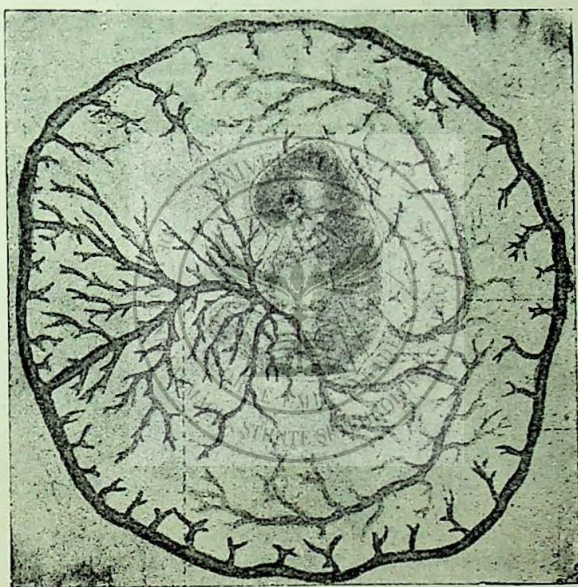


FIG. 47.

Aria vasculară, epură 11 zile.

Acest mezoblast este format din celule mezenchimatoase, ascuțite, cu prelungiri ameboide; aceste celule încep să se grupeze unele lângă altele, făcând cuiburi mici izolate, sau cu cordoane de unire între ele; celulele se rotunjesc din ce în ce; structura celulei rămâne însă neschimbată; nucleii se multiplică prin mitoză; celulele din spre periferie sunt lungărețe, fuziforme și înconjoară celulele rotunde, unindu-se cu prelungirile altor celule. Aceste celule periferice sunt celulele endoteliale ale vasului ce se formează, iar celulele dinăuntru, sunt viitoarele celule sanghine. (Fig. 47).

Celulele din interior care formează la început o masă compactă, se desprind unele de altele, plutind în plasma sanghină. Aceste celule sunt numite de *Maximow* celule sanghine primitive. Toți autorii aproape până la el, au considerat aceste celule ca eritroblaști sau celule hemoglobinifere. După caracterele morfologice, prin faptul că nu conțin

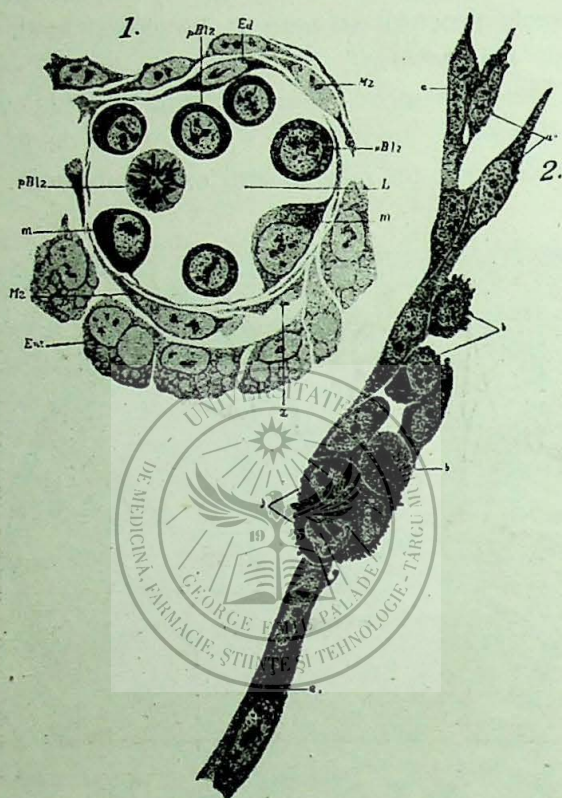


FIG. 48.

Aria vasculară- cobai. (*Maximow*).

1. Vas primitiv din arie.

p.Bz = Celulă primitivă sanghină.

Ed = Celulă endotelială.

L = Lumen.

m = Celulă vasculară derivată din celula endot.

2. Perete vascular.

hemoglobină, *Maximow* le consideră ca celule puțin deosebite de celulele limfatice. Aceste celule sunt rotunde, mai mari ca o hematie, nucleul mare, ocupând aproape întreaga celulă, (Fig. 48. p. B. Z.) rotund sau puțin scobit; cromatina este palidă cu structură de rețea, cu unul sau mai mulți nucleoli. Aceste celule sunt surorile celulelor endoteliale, deși ele pot lua naștere și din celulele endoteliale. Celulele mezenchimatoase

embrionare sunt așa dar polivalente și dau naștere atât la endotelii cât și la celule primitive. *Ferrata* numește foarte bine aceste celule mezenchimatice : prohemohistioblaști. Aceste celule vor da prin diferențiere toate celulele specializate, numai în sensul producerii elementelor diverse sanghine, cât și celule cari vor rămânea nediferențiate, răspândite în diverse țesuturi, cu aceeași potențialitate primitivă, deci tot hemohistioblaști, și cari în diferite împrejurări, vor relua, funcțiunea lor hemocitogenetică. Vom continua să arătăm mai departe, cercetările lui *Maximow* în privința desvoltărei în această epocă, a celulelor sanghine și pe urmă vom reveni, căutând să facem acordul diferitelor fapte și concluziuni.

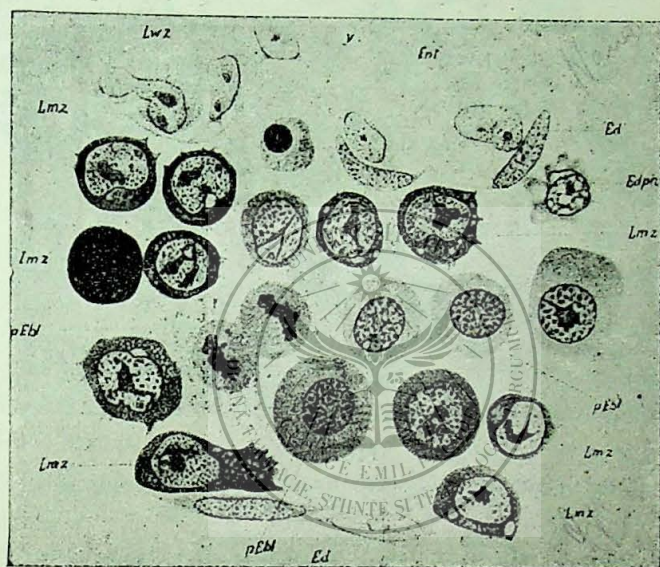


FIG. 49.

Aria vasculară epure 11 zile (*Maximow*).

Ent = celule din endoderm

pEbl = eritroblaști primitivi

Lmz = limfociti

Ed = celulă endotelială

Maximow arată că ceva mai târziu (la epure în a 11 zi), în vasele ariei, se găsesc două feluri de celule distincte, în loc de o singură formă a celulelor primitive. Unele din ele și cele mai mari, sufăr o transformare a protoplasmei, prin depunere de hemoglobină; colorarea protoplasmei în colorațiile azur II-eozină, *Giemsa*, *Dominici*, protoplasma este roșie intens și omogenă. Aceste celule sunt eritroblaștii primitivi; o altă parte mai mică, rămân fără hemoglobină și *Maximow* le numește limfociti, (Fig. 49) însă nu identici cu limfocitiții sângelui ci mai mult în sensul limfoidociților lui *Pappenheim*, adică cu ideea unei celule nespecializate complet, capabilă să se transforme și să dea toate elementele sanghine: limfociti, eritrociti și granulocite.

Foarte curând la epure (11 — 12 zi) începe o nouă fază în dezvoltarea elementelor sanghine; în a 12^a zi este în plină dezvoltare, iar în a 13^a zi aspectul microscopic este schimbat. În acest moment eritroblaștii primitivi, se văd încă pretutindeni în aria vasculară, dar au apărut și alte forme nouă. Eritroblaștii primitivi, sunt din ce în ce mai puțini și forma lor este modificată, nu mai sunt așa de mari, sunt ușor neregulați ca

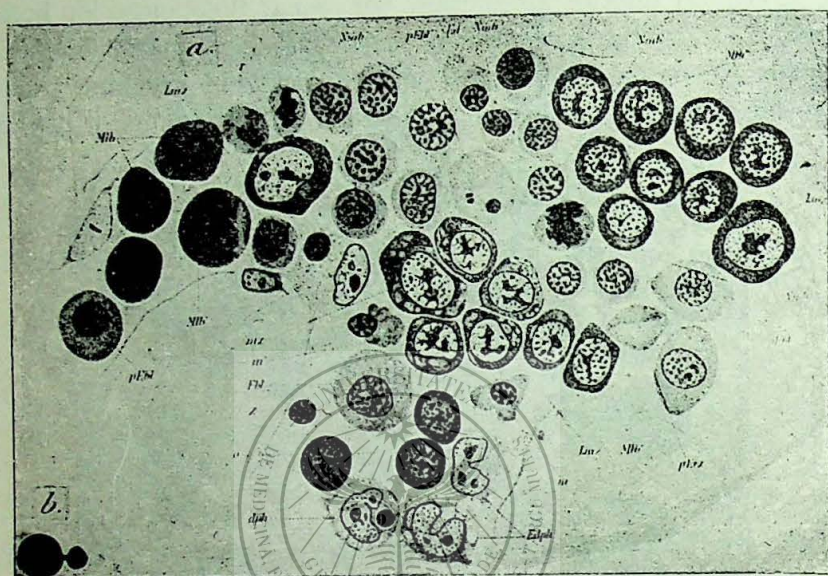


FIG. 50.

Capilar în sacul vitelin, aria vasculară. Embrion de epure de 1 1/2 zile.

Col. Dominici. Phot. ortocer. orig.

p. Ep = eritroblaști primitivi;

p. Ez = eritrociti primitivi;

Lmz. = limfociți.

Mlb. cu Mlb. = megaloblaști;

Nmb. și Nmb = normoblaști;

m. = hematie nucleată;

Z. - nucleu de eritroblast eșit din celulă.

Edph. celulă fagocitară;

Ed. endoteliu. După Maximow.

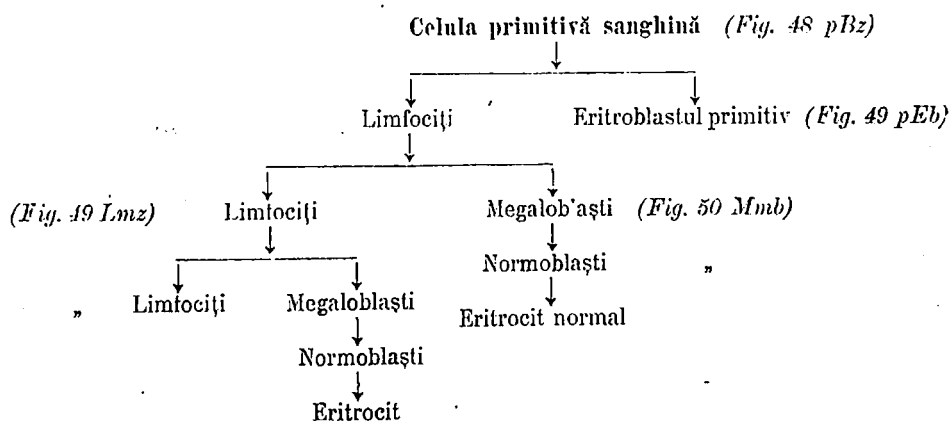
formă, conțin mai multă hemoglobină; mitozele sunt din ce în ce mai rare. Aceste forme primitive, nu mai au putere de înmulțire și dispar încetul cu încetul. După cum se vede, eritroblaștii primitivi, sunt de două feluri: unii mai tineri și mai mari, alții mai mici și adulți.

Engel a numit aceste 2 categorii: metrociți de I-a și a II-a generație. Pappenheim numește aceste două forme megaloblaști tineri și adulți. Ehrlich numește formele din această generație, megaloblaști. Vom vedea că Maximow, denumește cu termenul de megaloblaști alte celule.

În tot acest timp, pe când eritroblaștii primitivi evoluează precum am văzut, limfociții lui Maximow rămân aceiași, prezentând doar oare

cari prelungiri pseudopodice mai pronunțate sunt de diferite mărimi, au dimensiuni foarte mari; numărul lor este încă foarte mare. Pe lângă acești limfociți, apare o specie nouă de celule, de care am amintit. (Aceasta în a 11^a 1/2 zi; la epure). Aceste celule provin din transformarea limfocitelor (Fig. 49) și sunt așezate în grămezi, rezultate prin diviziunea activă a limfocitelor; sunt de mărimea unui limfocit, rotunzi, fără prelungiri pseudopodice, protoplasma ca o bandă bazofilă, nucleul rotund, ușor excentric; structura cromatică mai grosolană și mai intens colorată; cromatina este așezată în formă de bastonașe; nucleolii tind să dispară. Aceste forme le numește *Maximow* megaloblaști; protoplasma pierde din ce în ce bazofilia și devine oxifilă, deci hemoglobiferă. Aceste forme la rândul lor se divid activ, prin mitoză și produc forme ce sunt hemalii nucleate, ceva mai mici, adevărate forme eritroblastice sau normoblaști; (vezi schema). Acestea sunt formele cari rămân pentru toată viața, fie în circulație, fie în organele hematopoietice. Aceste forme, se pot numi eritroblaști sau eritroblaști definitivi; din ele, prin expulzia nucleului, se formează hematia. Acest eritroblast definitiv, (secundar), este deosebit ca structură de eritroblaști primitivi și anume, are nucleul mai puțin intens colorat; (amblicromatic *Pappenheim*); protoplasma mai mică în raport cu nucleul. Normoblaștii au structura caracteristică, nucleul mai mic, și cu cromatina radiară tipică (Fig. 50 Nmb); conțin hemoglobină multă în protoplasmă și nucleolii au dispărut complet; nucleul intens colorat. Aceste două serii de celule: megaloblastice și normoblastice, nu sunt separate, ci derivă unele din celelalte (*Maximow* și *Weidenreich*).

Între normoblaști și megaloblaști nu sunt de cât deosebiri treptate și s'ar putea spune mai bine: normoblaști tineri și adulți. Iată schema lui *Maximow*, pentru dezvoltarea acestor elemente, în a doua fază a activității ariei embronare:



Megaloblaști (*Ehrlich, Schridde*), = eritroblaști primitivi = (*Maximow, Jolly*), metrociți de I și II generație (*Engel*), = celule primordiale (*Jolly*). Eritroblaști definitivi (*Maximow*), = normoblaști = eritroblaști, macroblaști (*Naegeli, Schridde*).

Maximow, admite prezența formelor limfocitare, globule albe, în stadiul prehepatic. *Schridde*, admite existența numai a elementelor eritroblastice, în această fază.

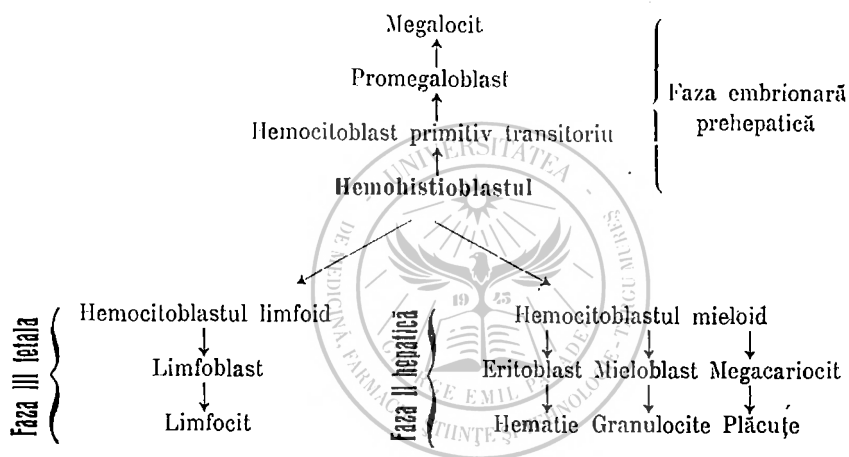
Ferrata, confirmă lucrările lui *Maximow*, și constată elemente cu protoblasma bazofilă, fără hemoglobină, însă se deosebesc în apreciere: el consideră aceste elemente limfocitare, numite de *Maximow*: limfociți, nu ca forme hemocitoblastice, adică capabile să dea și elemente leucocitare, ci ca celule cari nu se vor transforma decât în celule tot hematice și anume dând promegaloblaști și apoi megaloblaști și megalociți. Tot el numește celula primitivă sanghină a lui *Maximow*, hemocitoblast primordial sau transitoriu făcând această deosebire între hemocitoblastul primitiv și hemocitoblastul propriu zis, pentru că cel dintâi, nu ar avea capacitatea polivalentă, de a da toate felurile de elemente, granulocitare și limfoide, pe care o are hemocitoblastul său definitiv. Iată schema de geneză a lui *Ferrata*: Hemocitoblastul primordial, (*Ferrata*). — Promegaloblast — Megaloblast basofil, policromatofil — ortocromatofil, megalocit. Promegaloblaștii sunt după acest autor forme ce derivă din hemocitoblaștii provizorii și se caracterizează prin structura nucleului: cromatina a început să prezinte rupturi, sunt încă nucleoli iar protoplasma e bazofilă. Aceste forme ar fi corespunzătoare limfocitului lui *Maximow*.

Pentru *Ferrata*, eritroblaștii definitivi sau secundari, apar mai târziu, în epoca ficatului, plecând de la celula-tulpină: hemocitoblastul său, care este tot o celulă nediferențiată, dar specializată pentru a da elemente sanghine. Aceasta este celula care formează parenchimul organelor hematopoetice, fiind ea însăși provenită, prin diferențierea celulei mezenchimatice-hemohistioblastice. *Schridde* și *Ferrata* arată că această a două generație, apare odată cu funcțiunea ficatului.

Cercetările lui *Ferrata*, corespund cu ale lui *Schridde*, în acest punct, adică în această epocă nu sunt limfociți comparabili cu limfociții adulți și toate elementele sunt în funcție eritroblastică. În preparatele lui *Maximow*, se vede celula aceea bazofilă mononucleară, numită limfocit de el, dar pe care *Ferrata*, o interpretează tot în funcție exclusiv eritroblastică. *Maximow*, arată că în vasele ariei embrionare, sunt mulți limfociți, pe când în sângele circulant sunt foarte puțini, de aceea mulți citologi, nu admit prezența acestor forme leucocitare în această epocă. După el există și o formație extravasculară; în sacul vitelin apar și elemente

definitive; generația prematură dispare, pentru a da naștere la cea definitivă, care are loc tot în aria vasculară, dar se continuă în ficat și măduvă. În acest mezenchim primitiv, nu sunt celule migrante (Wanderzellen). Această celulă apare odată cu limfocitul, în interiorul vaselor. Mai târziu, în mezenchim, există două feluri de celule embrionare: celula fixă și celula migrantă. Celulele migrante capătă granulațiuni, iar nucleul începe să fie polimorf și așa se formează granulocitele. Aceste celule migrante, provenite din țesutul polivalent embrionar, păstrează toată viața această facultate; *Ferrata* le numește hemohistioblaști. În capilarele diverselor organe, se găsesc și celule gigante: megacariocitele.

Iată schema completă a dezvoltării celulelor, după *Ferrata*:



Schridde, prin cercetările făcute la embrionul de om, de 1—13 mm. și apoi pe embrionul de 2,4 mm., ajunge la concluziile următoare: la un embrion de 1 mm. găsește în sacul vitelin și în peduncul, vase limitate de celule fuziforme, pe care le numește celule ale peretelui vascular (*Geffäss-Wandzelle*), cari celule nu sunt decât endotelii diferențiate. În lumenul acestor vase, sunt elemente rotunde, cu un nucleu mare, cu structura fină, ce conține unul sau mai mulți nucleoli; protoplasma conține hemoglobină, deși este câteodată ușor bazofilă. Nu găsește celule fără hemoglobină în protoplasmă. Aceste celule sunt de două, trei, sau patru ori mai mari de cât o hematie normală. Le numește eritroblaști primitivi, și sunt echivalente megaloblaștilor lui *Ehrlich*. A putut constata desprinderea elementelor acestora, din celulele peretelui vascular. La un embrion de 2.5 mm., nu găsește în vase, de cât eritroblaști primitivi. La 4 mm. de asemenea nu găsește alte elemente; nu găsește eritrocite formate și adulte.

La un embrion de 8 mm. găsește primele cordoane ale ficatului, iar între cordoane și între vasele ficatului, găsește cuiburi de eritroblaști. În ficatul uman, este o formație extravasculară și în același timp constată și mieloblaști și celule gigante, tot în afara vaselor. Eritroblaștii aceștia, sunt mai mici de cât eritroblaștii primitivi și sunt asemănători cu cei din măduva adultă: sunt eritroblaști secundari. În rezumat după el, sunt două stadii: 1. Unul intravascular, până la embrionul de 8 mm., când se dezvoltă ficatul. 2. Extravascular, în ficat și apoi în măduvă.

Celulele peretelui vascular, sunt celule-tulpine ale acestor elemente. Limfocitele se dezvoltă mult mai târziu. După el în această epocă, este o deosebire completă de rasă, între seria celulelor leucocitare și limfocitare. În prima fază apare numai eritroblastul primitiv, în a doua fază apar mieloblaștii, eritroblaștii secundari și celulele gigante. Tot după cercetările sale, rezultă că în primele stadii, până la embrionul de 13 mm. nu se găsesc elemente mezenchimatoase. Neagă existența celulei primitive migrante a lui *Saxer* și *Maximow*.

Pappenheim, ca și *Maximow*, arată că această celulă indiferentă numită de ei limfoidocit, și limfocit, apare în primele stadii. După *Maximow*, limfocitul părăsește vasul și trece în țesutul perivascular, unde dă naștere la elemente sanghine de diferite feluri.

Epoca hepatică.

În luna a treia, ficatul începe activitatea sanghiformatoare, care continuă concomitent cu activitatea ariei vasculare, așa că în sânge sunt la un moment dat, ambele generații de hematii: eritroblaști primitivi și eritroblaști secundari, mai mici, cu nucleul mai mare, în raport cu protoplasma. După cum am văzut, pentru *Maximow* această generație apare tot în aria vasculară. Tot după el în ficat (embrion de 10 zile, epură), celulele ficatului pătrund în mezenchimul septului transvers, (Fig. 51) în acest mezenchim sunt celule migrante (*Wanderzellen*): cordoanele de celule hepatice, se înconjoară de celule mezenchimatice, cari pătrund în însăși cordoanele hepatice; capilarele se înmulțesc, se măresc, și se formează spații între capilare și cordoanele ficatului; în aceste spații celulele migrante, se transformă în limfociți, iar mai departe limfociții se transformă în eritroblaști, de același aspect ca și eritroblaștii definitiv, despre cari am vorbit. După unii (*Ferrata Schridde*) odată cu intrarea ficatului în joc, începe generația eritroblastică definitivă, cu formele lor megaloblastice și eritroblastice. Formația deci chiar după *Maximow*, ca și după *v. der Stricht*, *Schridde*, *Saxer*, *Mollier* este extra-

vasculară; în fine *Maximow* arată, că multe celule endoteliale se măresc, proliferază, producând elemente sanghine, extravasculare; alte ori aceste celule ar eși în afară de vas, devenind adevărați limfociți (*Mar*) capabili să producă mai departe eritroblaști; în acelaș timp, în interiorul vaselor, limfociții și eritroblaștii definitivi, formați pe loc, continuă să se

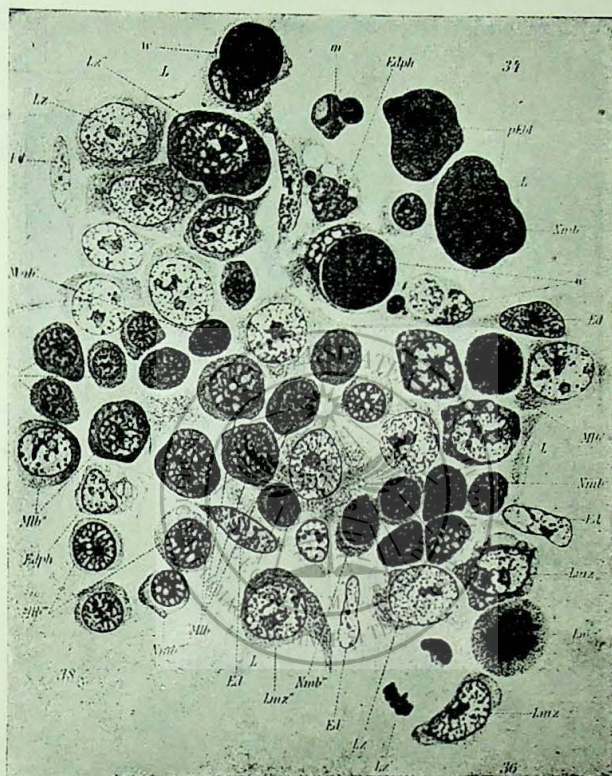


FIG. 51.

Epure 14 zile; Ficat.

Mlb = Megaloblaști.

pEbl = Eritroblaști primitivi.

Nmb = Normoblaști.

L = Lumenul vasului.

Lz = Celulele ficatului.

Lmz" și Lmz = Limfocite în proliferatie.

n = Normoblaști intravasculari.

m = Celulă tagocitară. (După *Maximow*)

Asociația Prietenilor Universității
BOLYAI
 Tudomán, egysége a Bar. Lmz. Eg. Csü.
 Târgu-Mureș — Marosvásárhely

înmulțească sub cele două forme: megaloblastice și normoblastice. Elementele formate extravascular, pătrund în vase. Din elementele limfocitare extravasculare, formate fie din celule mezenchimatice, fie din endoteliu, fie eșite din vase, este posibil să ia naștere toate celelalte elemente leucocitare.

Mollier, în studiile sale embriologice la om, arată că la embrionii de 7—8 mm. ficatul se dezvoltă într-o rețea celulară, iar reticulul ar stă în raport cu capilarele sanghine; celulele hepatice sunt acoperite cu aceste celule. În acest reticul se formează spații, unde iau naștere elementele sanghine. *Mollier*, distinge între aceste celule, una mai mare cu nucleul rotund și colorat destul de palid, cu protoplasma basofilă, și pe care o numește hemogonie. (Fig. 52).

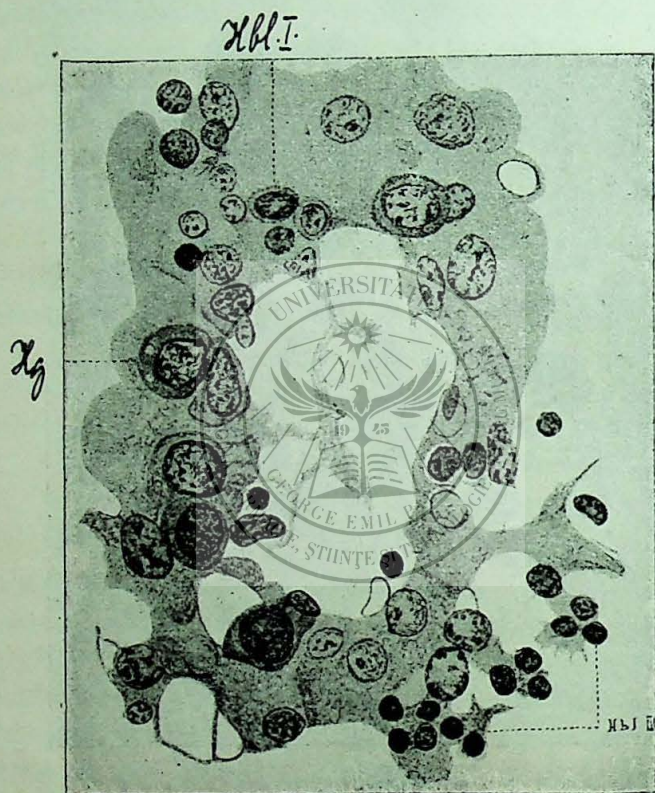
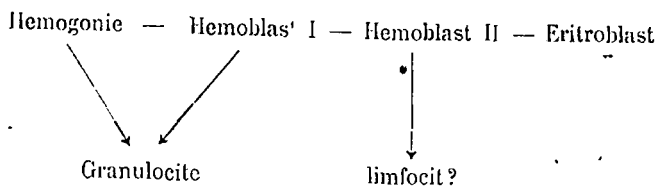


FIG. 52.

Secțiune în ficat; arată așezarea celulelor sanghine.

Hbl I = Hemoblast I.
Hg = Hemogonie.
Hbl II = Hemoblast II.

Aceste hemogonii, se transformă în două feluri de celule: unele hemoblaștii I, cu protoplasma bazofilă, nucleul rotund, ceva mai intens colorat, fără structură specifică, eritroblastică; altele hemoblaștii II, care au structura nucleară eritroblastică și dau prin mitoză eritroblaști. Hemogonia, este celula nediferențiată, din care derivă eritroblaștii, leucocitele și limfocii: Iată schema lui *Mollier*:



Din cele expuse la formația hepatică, se vede că mai toți embriologii sunt de acord, că formația sanghină este extravasculară și că eritroblaștii definitivi, sunt asemănători cu cei ce se vor produce în măduvă.

Hemogonia lui Mollier, corespunde hemohistioblastului lui *Ferrata*, care corespunde mielogoniei lui *Klein*. Această din urmă formă, după descrierea autorului, ar fi o formă premergătoare limfoidocitului lui *Pappenheim*, care după el nu ar fi morfologic de cât un leucoblast. În schimb aceste forme inițiale: hemogonia lui *Mollier* și mielogonia lui *Klein*, corespund foarte bine hemohistioblastului lui *Ferrata*. Pentru o înțelegere mai bună, voi da toate numele echivalente ale diferiților cercetători, deși în dezvoltarea ulterioară a ideilor, ne vom ține de doctrina lui *Ferrata*, care este cea mai logică și cea mai conformă cu toate cercetările autorilor.

Epoca mădulară.

Această epocă începe cam la începutul lunii a 4-a, odată cu începuturile de osificare. Acelaș proces din ficat, are loc și în măduvă; acțiunea măduvei, are loc încă concomitent cu activitatea ficatului și până în a 7-a lună, se adaugă și acțiunea splinei. Activitatea hematopoetică a măduvei, continuă toată viața cel puțin în oasele late.

Măduva osoasă, se formează în periost sau în cartilagii, prin pătrunderea elementelor conjunctive mezenchimatice. Acest țesut conjunctiv este un reticul, cu celule cu prelungiri (*Jakson*). Celulele acestui țesut, sunt indiferente și formează osteoblastele și osteoclastele (polycariocite). În acest țesut, se formează o cantitate de celule migrante, desprinzându-se din țesutul mezenchimatic, rotunzindu-se și izolându-se. (fig. 53.)

Aceste celule migrante, au aspectul limfocitar, în sensul denumirii lui *Maximow*, și de aceea el numește măduva primitivă, măduvă limfoidă; mai târziu măduva devine mieloidă, atunci când încep să se formeze elemente tipice granulocitare, sau mai bine medulare. Activitatea sanghiformativă, este în măduvă extravasculară; se văd cuiburi de eritroblaști și granulociți, mielociți și leucociți polimorfi. Elementele sanghine trec în vase; leucocitele trec prin acțiunea pseudopodică, iar eritrocitele printr-o acțiune de distrugere a peretelui vascular. Pentru

Maximow, celulele ce dau naștere tuturor elementelor sanghine, granulo-cite și eritroblaști, sunt elemente cu caracter limfoid, limfocite, numite de el, deși cuvântul limfocit al lui *Pappenheim* ar fi mai bun, după părerea însuși a lui *Maximow*. (Fig. 54). Prin diferențierea acestor ele-

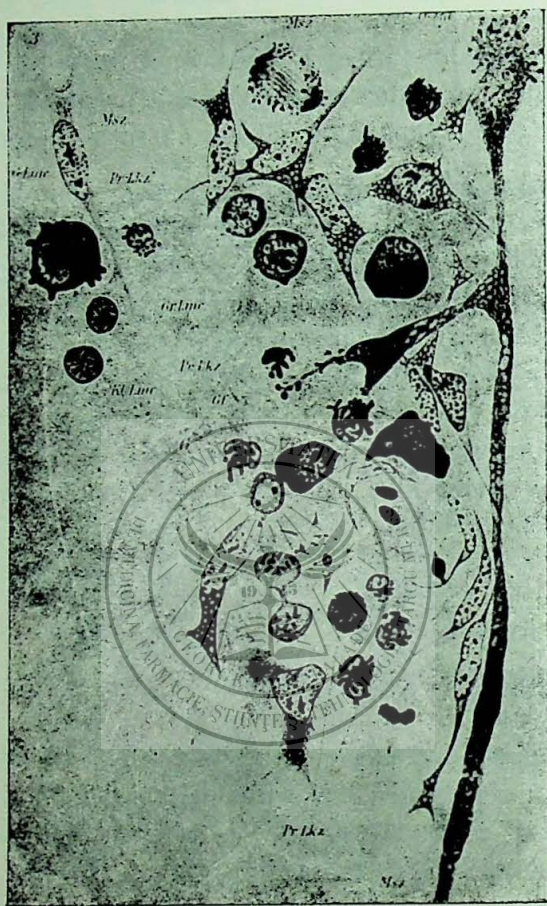


FIG. 53.

Măduva osoasă a 10-a zi de incubație (găină).

- gf. = vase sanghine;
 - Ostkl = osteoclaste;
 - Plkz = leucocit primitiv;
 - Kl. Kmc = limfocit mic;
 - GLmk = limfocit grațular.
- (După W. *Dantschakoff*.)

mente polimorfe, iau naștere toate elementele mieloid; nu s'a putut constata nici odată formarea unui mieloblast, eritroblast sau megacariocit; direct din celulele endoteliale și deasemenea nu s'a putut constata formarea limfocitelor, din celulele endoteliale, lucrul pe care l'a constatat în aria embrionară și chiar în aorta embrionară; afirmă deci că în măduva

limfoidă, are loc formarea de elemente sanghine. În schimb în capilarele foarte dilatate ale acestei măduve, se văd limfociți (*Max*) și chiar grupe de normoblaști și eritroblaști; în timpul acesta, în sângele circulant, nu sunt mulți limfociți și eritroblaști. Observă o pătrundere activă a elementelor perivascularare limfocitare, în interiorul vaselor.



FIG. 54.

Măduva osoasă la embrionul de găină.

Mlz = Mielocit.

Lkz = Leucocit.

Plz = Plasmazelle.

A = Leucociți mari mononucleari.

Hematii și plăcuțe — (după Dantschakoff)

Apariția elementelor sanghine, se face în mod diferit la diverse animale; se observă extravascular printre vase, grăniezi de celule migrante, cari se transformă în eritroblaști. Este mare asemănare, cu ceea ce se petrece în ficat; și aici sunt două generații de eritroblaști: megaloblaștii și eritroblaștii. Ateste focare de eritroblaști sunt în imediata vecinătate a capilarelor; peretele capilarelor se subțiază, vine în contact

cu elementele hematice formate, enucleate; peretele suferă o întrerupere și elementele gata, pătrund în vas; odată cu elementele adulte fără nucleu, pătrund și hematii cu nucleul în formă de frunză, cu corpusculi Jolly și foarte rare elemente normoblastice și chiar megaloblastice.

Celulele granulocitare, se formează prin diferențierea celulelor indifferente din țesutul medular și tot așa megacariocitele, celulele mastzellen și mastleucocitele, se dezvoltă tot din celule migrante și din limfocitele lui *Maximow*.

Formarea elementelor sanghine în viața extrauterină.

Odată cu nașterea, deabia se mai găsesc în sânge câțiva normoblaști; funcția hematoformatoare a ficatului încetează și ea complet. Elementele sângelui se vor forma în splină, ganglioni, foliculi și timus, atâta timp cât persistă, în măduva osoasă și în țesutul conjunctiv. Am studiat toate aceste organe și am văzut cum se formează o parte din elemente și anume, am spus că măduva osoasă dă globulele roșii, plăcuțele sanghine și celulele cu granulații; splina și ganglionii dau cea mai mare parte a monocitelor și a limfocitelor. Despre monocite am vorbit deasemenea, arătând diversitatea părerilor, dar totuși marea majoritate fiind de acord, a admis formarea lor, din forme speciale hemohistioblastice sau histiocitare. Pentru *Naegeli*, și dualiști în general, monociti, ar fi forme de trecere între formele mieloblastice și polinucleare și s'ar dezvolta din mieloblaști în măduvă, fără să ajungă la forma definitiv mielocitară.

Globulele roșii se formează în măduva osoasă și anume din celule cu caracter limfoid, cu caractere nediferențiate, deci din limfocitul lui Pappenheim sau hemocitoblastul *Ferrata*, hematogonia *Sabrazès*, sau limfocitul *Maximow*. Această celulă se transformă imediat, protoplasma făcându-se mai intens bazofilă, (fenomenul paradoxal al lui *Ferrata*) nucleul prezintă nucleoli, este mai intens colorat, fără a avea încă structura eritroblastică tipică; are un început de segmentație în cromatină. Această formă este proeritroblastul lui *Ferrata*. Din proeritroblast se face eritroblastul basofil, policromatofil, eritrocitul cu Jolly și eritrocitul adult.

După *Schridde*, *Naegeli*, eritroblastul basofil, derivă direct din celula endotelială. Celulele leucocitare, am văzut că după cercetările lui *Maximow*, derivă din celula migrantă, pe care o numește limfocit. Denumirea este improprie și dă naștere la confuzie, nici însuși autorul nu susține identitatea limfocitului lui cu limfocitul circulant adult; precum nu susține că elementul adult limfocitar, produce prin diferențieri cele-

lalte celule; pentru el celulele granulare odată formate, nu mai pot să se transforme în celule mononucleare, fără granulațiuni. *Maximow*, este unicist, monofiletic, împreună cu *Dominici*, *Ferrata*, *Jolly*, *Pappenheim*, etc. pe când altă dată *Ehrlich*, iar acum *Schridde* și *Naegeli*, sunt reprezentanții școalei dualistice sau polifiletice. Unicismul extrem vechiu pretindea, că **limfocitul** din sângele circulant, este celula de origine care se transformă în toate celelalte forme: eritrocite, granulocite etc. Unicismul mai nou „moderat”. are o altă concepție. *Maximow*, din cercetările embriologice, crede a demonstra că toate elementele celulare sanghine, au o origină comună, o celulă comună nediferențiată, care dă naștere la toate celelalte. Această celulă este pentru el celula migrantă, celula de aceeași origină cu celula mezenchimatice și de aceeași generație: limfocitul lui *Maximow* care este derivat imediat din celula migrantă, și are încă capacitatea de a produce toate elementele. Acest limfocit corespunde ca potențial limfoidocitului lui *Pappenheim*, și încă mai bine hemohistioblastului lui *Ferrata*. *Ferrata*, se deosebește puțin de opinia lui *Maximow*, întrucât face mai mare deosebire funcțională între elementele limfoblastice și mieloblastice și întrucât remarcă o deosebire structurală, între limfocitul circulant și limfocitul mare al lui *Maximow*, probând acest fapt printr-o cantitate de forme de trecere, între ambele forme. Pentru *Maximow*, nu este deosebire fundamentală, între țesuturile limfoide și medulare; și unele și altele sunt provenite din aceleași celule mezenchimatice, cu aceleași proprietăți, însă din cauza condițiilor înconjurătoare și-au schimbat funcțiunea, unele rămânând cu potențial mai mic, țesutul limfoid, față de țesutul mieloid. *Maximow*, arată că măduva osoasă la început este limfoidă și pe urmă mieloidă, și ganglionii rămân la funcția limfoidă.

Dualiștii văd o deosibire totală între ambele țesuturi. Pentru ei elementele limfocitare. limfocitul sanghin, derivă din țesutul limfatic, pe când elementele granulare, din măduva osoasă și anume din mieloblast. (Fig. 55) Mieloblastul descris de *Naegeli*, este o celulă mononucleară comună, dând naștere tuturor granulocitelor. dar deosebită de formele tinere normoblastice și fără nici o legătură genetică cu ele. Mieloblastul are protoplasma bazofilă. fără granulațiuni. Această celulă se găsește în măduva osoasă, în număr destul de mare și nu trece în circulație în stare normală. Mieloblastul dualiștilor, cunoscut de *Dominici* sub numele de mielocit bazofil. este forma tânără mădulară a elementelor granulocitare. cât și a megacariocitelor; *Schridde* îi atribue și rolul producător al normoblaștilor. Dualiștii au descris suficient această formă; morfologie corespunde limfoidocitului lui *Pappenheim*, dar fără să i se atribue și rolul de a produce elemente limfocitare.

Tot după doctrina dualiștilor: limfocitul se dezvoltă din limfoblast; (Fig. 56) ca structură limfoblastul este identic cu mieloblastul; dualiștii găsesc o serie de caractere diferențiale între aceste forme, contestate de ceilalți hematologi. Aceste deosebiri sunt următoarele: limfoblastul are granulații *Altmann-Schridde* (*Klein* le-a găsit și în mieloblaști). Mielo-

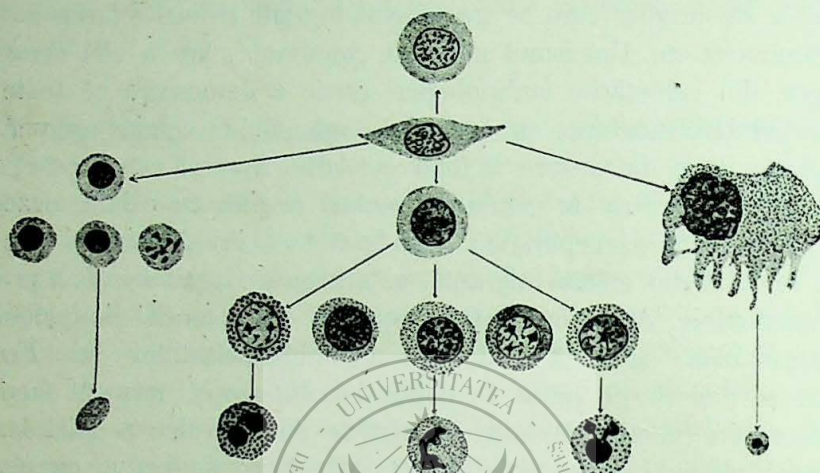
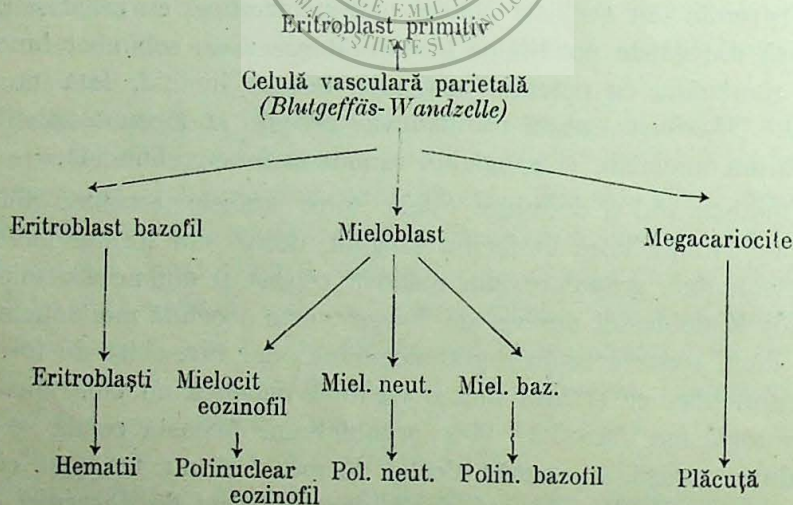


FIG. 55.

Schema lui *Schidde* arătând generația leucocitelor. Eritroblast primitiv.
Celulă vasculară (*Blutgefäß-Wandzelle*).



blastul are mai mulți nucleoli, pe când limfoblastul, numai unul singur. *Ferrata* găsește o morfologie identică, dar o funcție deosebită, în cât admite că sunt hemocitoblaști limfoizi și hemocitoblaști mieoizi, cu caractere morfologice identice (vezi schema lui *Ferrata*).

Parenchimele organelor hematoformatoare sunt făcute din celule fixe, specializate ale mezenchimului, pentru producerea celulelor sanghine. Interfolicular în aceste organe, se găsesc răspândite celule migrante, pe cari *Ferrata* le-a numit hemohistioblaști și cari păstrează un potențial de a forma toate celulele limfoide sau mieloide. Aceste celule hemohistioblastice, corespund celulei migrante a lui *Maximow*, celulei migrante *Saxer*, mielogoniei lui *Klein* și poate celulei adventițiale *Marchand*, limfoidocitului lui *Pappenheim*. Aceste elemente ce se găsesc și în țesutul limfatic, pot da naștere în anumite împrejurări la hiperplazii mieloide (leucemiile).

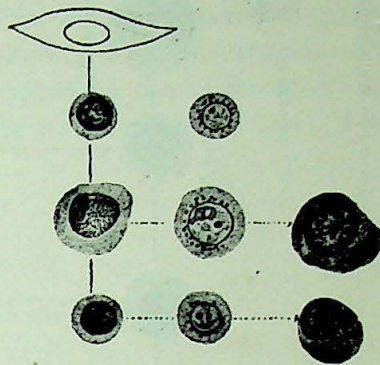


FIG. 56.

Desvoltarea elementelor limfatice după *Schriddle*. Celulă endot. vas. limfatic.

Pappenheim cu un unicist „moderat” susținând o origină comună a celulelor, care ar fi limfoidocitul; am văzut că morfologia limfoidocitului este aceeași cu a hemocitoblastului și că această celulă nu poate explica prin forme succesive derivarea tuturor celulelor: eritrocite, monocite, limfocite și granulocite. *Klein* remarcă cu drept cuvânt, că limfoidocitul lui *Pappenheim*, este un leucoblast, adică o celulă originară numai a granulocitelor, echivalentă cu mieloblastul lui *Naegeli*. *Pappenheim*, (Schema Fig. 57) descrie sub numele de leucoblast, o celulă cu nucleul unitar, ușor strangulat, cu o tendință a cromatinei de a deveni mielocitară, fără granulații specifice în protoplasmă, având numai granulații azurofile, fără că el să le considere ca de natură neutrofilă, ‘mieloidă’. Limfoidocitul conține după *Pappenheim* câte odată și el granulații azurofile (Pl. II. 26, 27.), cari pentru *Naegeli* și *Klein* sunt granulații neutrofile tinere.

Prin urmare *Pappenheim* admite o celulă tulpină (Stammzelle) care ar fi limfoidocitul său, dar descrierea dată elementului nu dovedește că această formă produce toate elementele leucocitare; de aceea vom vedea, că acest limfoidocit, este dacă nu un leucoblast, dar este cel mult un hemocitoblast mieloid, sau un mieloblast al dualiștilor.

Ferrata, consideră granulațiile fine din mieloblaști ca azurofile, complect deosebite de neutrofile, însă pentru el prezența acestor granulațiuni, este dovada că celula a început să se îndrepte către un mielocit; în felul acesta contestă limfoidocitului lui *Pappenheim*, posibilitatea de a da atât eritroblaști cât și mieloblaști, deci limfoidocitul ar fi un adevărat mieloblast, în sensul că se diferențiază numai în mielo-

Mieloleucogeneza

Eritrogeneza

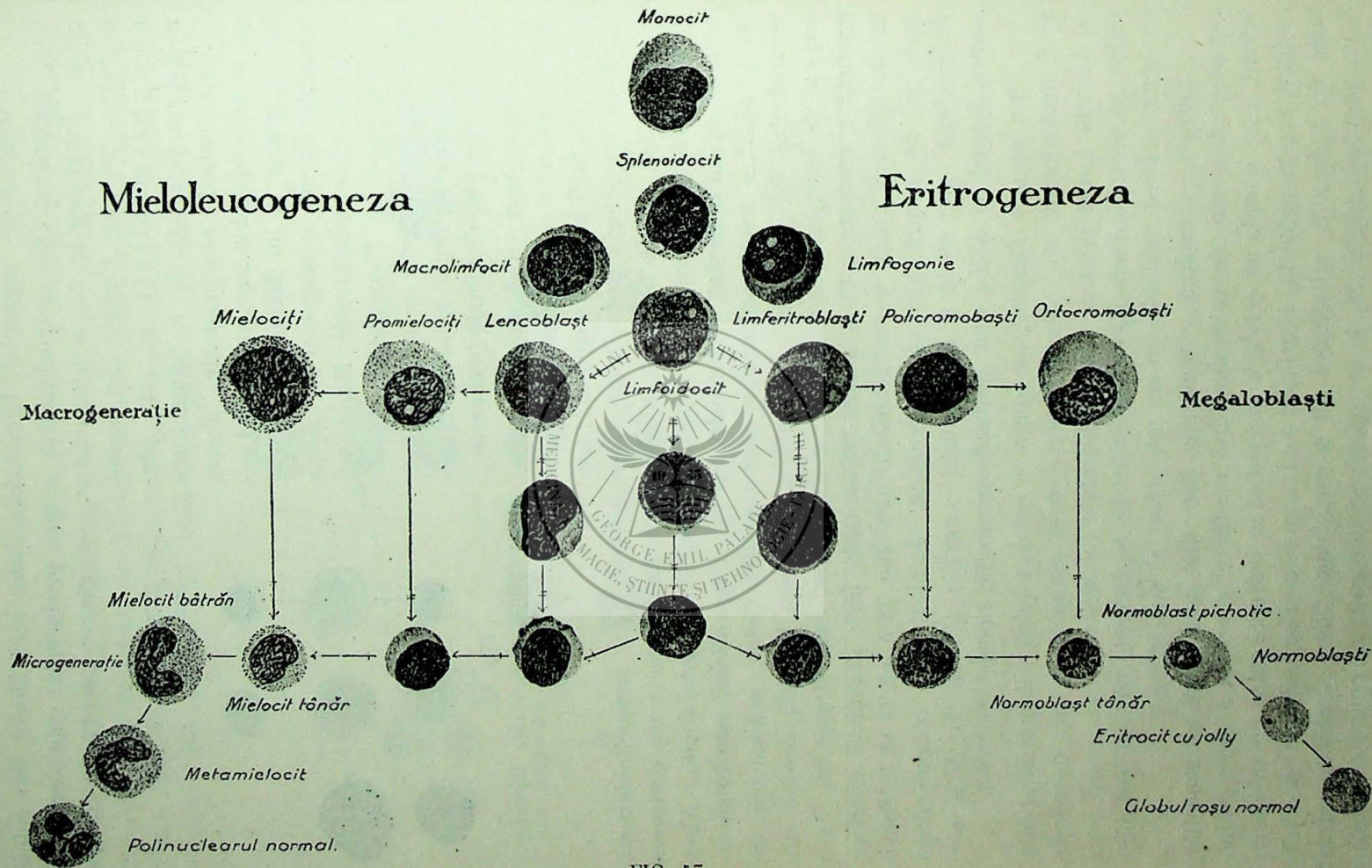
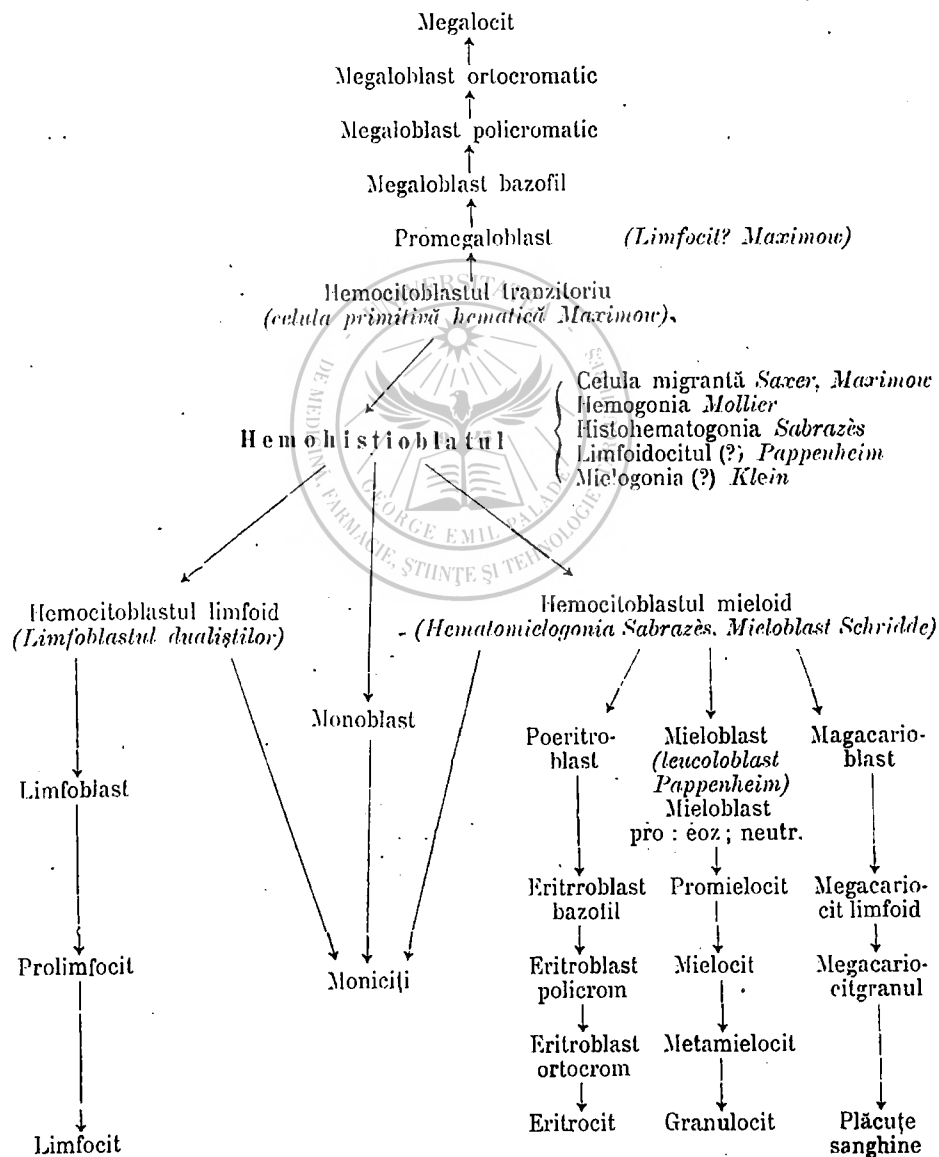


FIG. 57.

Schema lui Pappenheim pentru derivarea celulelor sanghine. (După Pappenheim: „Bestimmung's Taffeln“.)

ciți; deasemenea termenul de leucoblast, nu crede că e mai bun ca mieloblast, de oare ce cuvântul ar arăta posibilitatea de a da orice leucocite și între leucocite se numără și limfocitele : deci limfoidocitul lui *Pappenheim*, este egal cu mieloblastul lui *Ferrata*. Pentru *Pappenheim*, leucoblastul, are nucleul mielocitic, pentru *Ferrata*, mieloblastul se caracterizează prin granulații azurofile. Hemocitoblastul lui *Ferrata*, nu are granulațiuni, focmai fiind o celulă încă capabilă să dea și forme eritroblastice, cari nu au granulațiuni. așa numiții proeritroblaști. *Ferrata*, dă următoarea schemă :



Ce este scris cu cursiv și în paranteză sau acoladă este adăugat de autor.

Se vede că *Ferrata*, admite că hemocitoblastul este o celulă polivalentă, dar diferențiată funcțional, specializată spre două categorii după cum va forma parenchimul limfatic sau parenchimul medular: hemocitoblastul limfoid și hemocitoblastul mieloid. Hemocitoblastul lui *Ferrata*, ar avea aceeași polivalență cu limfoidocitul lui *Pappenheim*, sau celula migrantă și limfocitul lui *Maximow*. Morfologic însă limfoidocitul lui *Pappenheim* nu corespunde, după cum am arătat, de cât la mieloblastul dualiștilor, sau hemocitoblastul mieloid al lui *Ferrata*. Granulațiile azurofile după *Ferrata*, ar fi de două feluri: mici și mari; cele dintâi ar da granulații neutrofile, cele de al doilea, ar da eozinofile; după el mieloblaștii conțin una sau alta din cele două feluri de granulații și le numește: mieloblaști proneutrofili și mieloblaști proeozinofili. Aceste forme ar corespunde la promielociții lui *Pappenheim*, sau mai bine ar precede promielociților.

Am vorbit de derivarea monocitelor și am văzut că *Aschoff* și *Kiyono* sunt cei dintâi, cari au arătat proveniența lor din celulele histioide ale diferitelor organe și țesutul conjunctiv, în special; monociii au în parte proprietatea, de a fi cromofili prin injecții intravitale. Pentru *Ferrata*, monocitul derivă din hemocitoblast, care printr-o formă intermediară monoblastul, ar da monocitul. Monoblastul ar avea structura mononucleară a hemocitoblastului, modificată către monocit, cu nucleoli. Limfociții sângelui circulant după *Ferrata*, derivă din hemocitoblaștii limfoizi, celule specificate deci morfologic, având o structură identică cu hemocitoblaștii mieloizi. Forma intermediară, este limfoblastul, care are protoplasma basofilă și mai mulți nucleoli în nucleu. Am văzut că dualiștii, găsesc deosebiri între limfoblast și mieloblast. Pro limfociții lui *Ferrata*, sunt celule diferențiate ale organului limfoid, gata a trece în vasele limfatice și în urmă în cele sanghine.

Am văzut principiile celor două doctrine cu modificările lor: doctrina dualistă întemeiată pe cercetările și descoperirile lui *Ehrlich*, urmată de *Naegeli*, *Schridde*, *Helly*, *Banti*, *Ziegler*, *P. Foa*, susține deosebirea esențială și profundă a celor două feluri de țesuturi: limfoid și mieloid și deci separația morfologică și funcțională a diferitelor celule limfatice și mieloide. Pentru acești cercetători, celulele limfatice nu sunt numai celule mononucleare, dar celule ce au caractere precise și funcțiuni deosebite. Această deosebire o bazează pe argumente de diferite ordine: de ordin histogenetic, morfologic, chimic, biologic, embriologic, de anatomie comparată și patologie.

Argumente embriologice. *Schridde* prin cercetări la om, arată că în epoca primitivă embrionară, nu apar elemente albe, și că nu găsește limfocitul lui *Maximow*; după el elementele limfoide se des-

voltă mai târziu, odată cu formarea splinei și a ganglionilor limfatici; în splină foliculii lui *Malpighi*, se dezvoltă mai târziu și sunt separați de pulpă, care la această epocă este un organ mieloid. După *Minot*, elementele limfatice, apar în luna 6^a. Elementele limfatice se dezvoltă în legătură cu vasele limfatice, iar cele mioide în raport cu vasele sanghine. *Maximow*, *Dominici*, *Dantschakoff* și *Weidenreich*, arată însă prezența de la început a unui element necolorat numit limfocit, care are întrecaga polivalență și care poate rămânea în organe cu aceste posibilități. *Mollier* arată și el că hemogonia lui din ficat, are posibilitatea de a da toate celulele sanghine. Argumentul embriologic este un sprijin în favoarea uniciștilor și este cel mai puternic. Am putut să ne convingem despre persistența elementelor primitive în anumite afecțiuni ale sângelui și anume prezența formelor hemohistioblastice.

Argumentele morfologice le-am văzut. Granulațiunile *Allmann Schridde*, sunt contestate de *Klein*. Trebuie să recunoaștem că formele acestea, nu se pot deosebi unele de altele și că sunt identice. Ori cine s'a ocupat, a putut vedea, greutatea de a spune, că este mieloblast sau limfoblast.

Argumentele chimice. Reacțiunea oxidazelor, deși pare că pledează în favoarea dualiștilor, credem totuși că nu este suficientă, pentru a caracteriza cele două categorii și sunt citate de foarte mulți dualiști cazuri, în cari mieloblaștii nu dau reacția oxidazelor, mai cu seamă formele tinere. În acest caz nu se poate distinge ce sunt aceste forme? Nici un criteriu morfologic nu le poate distinge. Această reacție desigur că apare, când hemocitoblastul a dobândit funcția mioică. Neuniciștii cu *Ferrata*, nu contestă diferențierea funcțiunilor acestor două feluri de elemente, și anume specializarea de a da numai unele din formele adulte sanghine.

Argumentele de ordin histogenetic, se bazează pe legătura elementelor cu vasele limfatice și sanghine și structura deosebită a organelor hematopoetice: foliculul are o altă structură decât pulpa sau măduvă osoasă. La acest argument desigur că se răspunde, că este o specializare, dar potențialul îl păstrează ori ce celulă. *Dominici* găsește elemente medulare în organe limfoide și noduli limfatici în măduvă la feți de mamifere. La aceasta dualiștii spun că elementele străine pot fi ca o compensare a lipsei și distrugerii unor elemente în alte părți, dar totdeauna sunt bine separate.

Pentru dualiști granulațiile constituie un caracter mieloid; pentru uniciști granulațiile se pot dezvolta în celulele limfoide.

Argumentele de ordin patologic, dezvoltarea fără limită a unor elemente leucocitare în stările leucemice, va fi interpretată după sau odată cu descrierea acestor boale. În rezumat se poate spune că cei mai numeroși cercetători embriologi și hematologi, sunt de opinia unicistă și anume neunicistă, adică nu acel unicism extrem, cu care s'a început. Există o specializare funcțională, dar rămâne potențialitatea în anumite celule, de a se transforma la un moment dat în împrejurări și sub influențe, cari ne scapă nouă până în prezent, și a produce toate categoriile de elemente sanghine.

Privire rezumativă asupra formației sângelui. Dezvoltarea embriologică a elementelor sângelui, se face în viața intrauterină în mod diferit, după epoca de dezvoltare a embrionului și se pot considera trei epoce și anume: epoca prehepatică, hepatică și medulară. În prima epocă, sângele se dezvoltă în aria embrionară a sacului vitelin și în pedunculul ventral. Sunt 2 generații eritroblastice distincte perfect una de alta: una este o generație de eritroblaști primitivi, megaloblaștii lui *Ehrlich*, forme mai mari, cu protoplasma mai bogată și nucleul reticular. Acești mieloblaști dau naștere la prima generație de hematii, megaloците, sau eritrocitele primitive, cari sunt din ce în ce mai puține, sfârșind prin a dispărea complet. La începutul activității ficatului, sau chiar în epoca prehepatică (*Maximow*) apare a doua generație de eritroblaști: eritroblaștii definitivi, sau secundari, cari rămân în tot timpul vieții embrionare și la omul adult. Toți eritroblaștii se divid prin cariochineză, producând elemente nouă. Cuvântul de megaloblast, atât de întrebuițat în hematologia clinică, nu are aceeași semnificație pentru toți hematologii. În general însă prin megaloblast, se înțelege de către toată lumea, prima generație eritroblastică, în sensul lui *Ehrlich*.

Eritroblaștii primitivi, sunt produși de celula primitivă sanghină, soră celulei endoteliale primitive a vaselor; această generațiune de celule sanghine, este intravasculară, după majoritatea cercetătorilor embriologiști. Această celulă mezenchimatoasă, ce dă naștere eritroblaștilor primitivi, este numită de *Ferrata* hemocitoblastul transitoriu, sau primitiv, deosebindu-l de hemocitoblastul definitiv, care apare odată cu epoca hepatică și se găsește în tot timpul vieții de mai târziu. Tot această formă a fost numită mezocitoblast de *Mas y Magro*¹. În epoca ficatului, cât și în aceea a măduvei osoase, geneza celulelor sanghine, se face extravascular, pe când *Schridde* admite

¹ *Di Guglielmo*, într'un studiu recent, ajunge la concluzia că acest hemocitoblast tranzitoriu, este tot hemohistioblastul.

ca celulă malcă, o celulă a peretului vascular (*Gefäss Wandzelle*). *Maximow* arată, că celula aceasta, se dezvoltă tot din celula mezenchimatoasă primitivă, prin intermediul unui „limfocit“ în sensul lui, pe care *Naegeli* îl consideră ca un mieloblast. Ficatul se dezvoltă la embrionul de om de 2 1/2 cm. când splina și măduva nu sunt încă formate. După *Naegeli*, în această epocă a ficatului, eritroblaștii sunt din seria definitivă, dar totuși au o structură particulară a nucleului, cu cromatina separată prin bande clare și conținând mai mulți nucleoli. Această formă de eritroblaști tineri, apare și mai târziu, în epoca medulară, cât și în măduva osoasă, în diferite anemii și iritațiuni și pe care acest autor o numește **macroblast**. Acest macroblast al lui *Naegeli* corespunde formeii proeritroblastice a lui *Ferrata*, denumire pe care o credem mai potrivită.

Splina începe rolul ei generativ la embrionul uman de 15 cm. dar acest rol încetează curând. Măduva osoasă începe citogeneza la sfârșitul lunii a 3-a și produce elemente sanghine, eritrocite și granulocite, concomitent cu ficatul și splina, cel puțin pentru un timp. La naștere, ficatul încetează și el activitatea hematoformatoare. Activitatea intensivă a măduvei, începe abia în jumătatea a doua, a vieții intrauterine. (*Naegeli*).

Nu este un acord perfect în privința ordinii apariției la embrion, a diferitelor elemente sanghine. Dualiștii pretind că la început, apare seria hematică, eritroblastică și în urmă în epoca ficatului, seria granulocitară, mieloidă. *Maximow*, *Weidenreich* *Dominici*, susțin că prima generație este limfocitară, *Maximow*, consideră **limfociții** lui, ca elemente limfocitare, deși recunoaște, că nu sunt identici cu formele limfocitare adulte, din sângele circulant. *Naegeli*, crede, că această formă limfocitară nu este altceva, decât mieloblastul său. *Naegeli* aduce o serie de argumente și cercetări, pentru a demonstra că prima apariție este eritroblastică și în urmă mieloidă, iar mult mai târziu, apar limfociții, odată cu dezvoltarea ganglionilor limfatici. *Ferrata*, și școala lui, sunt de aceeași părere cu *Naegeli* și *Schridde*, în această privință.

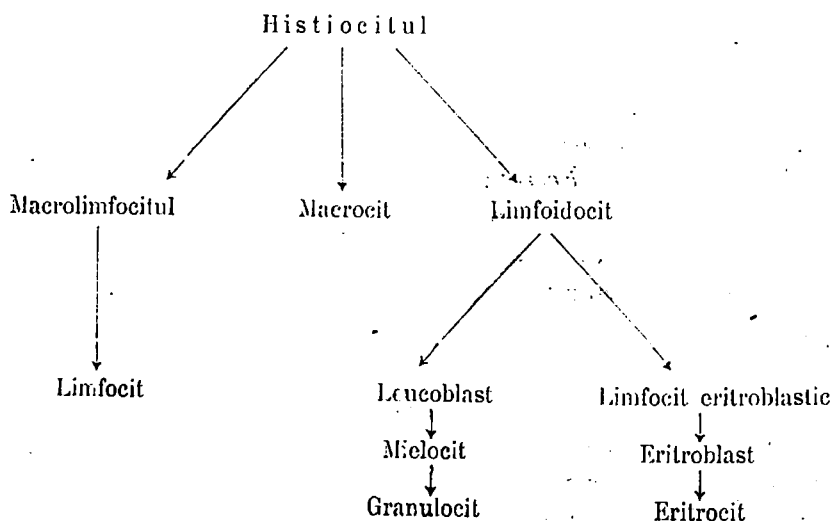
Unicismul lui *Ferrata* rămâne însă bine fundat, din cauza elementului unic și comun tuturor celulelor sanghine, hemohistioblastul, care este după el echivalent celulei mezechimatoase primitive, care rămâne răspândită difuz în toate organele, capabil să producă toate elementele sanghine. Această activitate genetică, este potențială și nu are loc în stare normală, ci numai în stări patologice; în stare normală hemohistioblastul, s'a transformat în hemocitoblastul organelor hematopoietice din măduvă, splină, și ganglioni. În același timp hemohistioblastul, se transformă în elemente, stromatice, conjunctive și în monocii sângelui. Organele hematopoietice sunt formate din hemo-

citoblaști specializați după opinia lui *Ferrata*, în hemocitoblaști limfatici și hemocitoblaști mieloizi, după cum se găsește în ganglionii limfatici sau în măduva osoasă. Hemocitoblaștii limfatici, sunt echivalenți cu limfoblaștii dualiștilor. Hemocitoblaștii au o structură identică, atât în ganglioni cât și în măduva osoasă. Dualiștii au căutat să dea o serie de caractere diferențiatore între mieloblaști și între limfoblaști, cari caractere nu au fost confirmate de cercetările ulterioare. Hemocitoblastul are diferite alte denumiri, între cari cea mai apropiată este limfoidocitul lui *Pappenheim*, cu care are o analogie completă structurală, cu singura deosebire, că *Pappenheim*, descrie în limfoidocitul său și granulații azorofile, pe cari *Ferrata*, le neagă cu desăvârșire, în forma de hemocitoblast adevărat; după el granulațiunile acestea azorofile, sunt un semn de diferențiere către seria mieloidă, deci caracterizează un mieloblast tânăr. *Klein* crede, că poate pune în locul limfoidocitului lui *Pappenheim* **mielogonia** descrisă de el. În adevăr mielogonia lui *Klein*, este o formă mai tânără decât limfoidocitul și corespunde perfect hemocitoblastului lui *Ferrata*.

Hemohistioblaștii sunt celule ce se găsește în organele hematoformatoare, printre hemocitoblaști, deasemenea și în alte organe în jurul vaselor, precum în special în țesutul conjunctiv. Celulele ce se dezvoltă dintr'ânșii precum sunt monocitii, au fost numiți **hemohistiociți** (*Pittaluga*).

În rezumat nu se poate stabili o identitate perfectă, între diferitele denumiri, cari au intenția să arate tipuri celulare diferite, în cecace privește, atributele fiziologice și în special cele generative.

Iată schema lui *Pappenheim*:



Concepția lui *Ferrata*, este asemănătoare cu concepția din urmă a lui *Pappenheim*, în care acest autor, a înlocuit în ierarchia lui, limfocitul cu celula histiocitară a lui *Aschoff*, care nu este decât echivalenta hemohistioblastului lui *Ferrata*. În organismul normal, numai **monociții** sunt celule ce provin din hemohistioblaști.

Această concepție a lui *Ferrata*, a găsit aprobarea multor hematologi; complect de aceeași părere este școala spaniolă cu *Pittaluga* și *Mas y Magro* și o parte din școala franceză, *Sabrazès*. În timpul din urmă, câteva fapte descoperite de *Ferrata* și școala lui, confirmate de *Sabrazès* și de noi, aduc o confirmare strălucită a acestor opinii, deschizând orizonturi nouă, în interpretarea diferitelor stări patologice. Aceste fapte constau în găsirea în sângele circulant al leucemicilor, cât și în sucul splenic, în leucemii și în malarie, cât și la embrion, a unor forme hemohistoblastice, putându-se demonstra și transformarea acestor forme direct în elemente eritroblastice. *Ferrata* și *Di Guglielmo*, au arătat, că aceste forme, recunoscute acum și de *Naegeli* (Tratat ed. IV) cari conțin granulații în protoplasmă, se transformă în adevărate mielocite. Aceste celule mielocitare au fost numite de *Ferrata* mielocite neutrofile și cozinofile hemohistioblastice.

Am putut observa trecerea acestor forme în proeritroblaști în sângele unui copil cu o anemie gravă pseudoleucemică și purpură (Pl. I. Fig. 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 și 32).

Credem, că tot acestea sunt celulele ce dau naștere celulelor megacariocitare și deci piastriemiei și piastriinozei.

Pentru ușurarea înțelgerii ori cărei lucrări de hematologie dau un tablou de semnificațiile date de diferiți autori diferiților termeni introduși în Hematologie :

Hemoblast = Celulă matcă (teoretic).

Hematoblast = Plăcuță sanghină (*Hayem*).

Hemoblast I și II = două forme succesive derivate după *Mollier* din Hemogonie.

Celula matcă a tuturor celulelor sanghine.

Hematogonie (*Pappenheim*) *Sabrazès* = hemocitoblast (*Ferrata*) limfocit (*Pappenheim*).

Hemogonie = Celulă matcă (teoretic).

Mollier numește astfel celula mezechimatoasă embrionară din care ese Hemoblastul I și II. Ar fi corespunzătoare celei primitive sanghine *Maximow* = Hemohistioblastul *Ferrata*. = Celulă primitivă mezechimatoasă, echivalent cu Limfocitul *Pappenheim* deși nu este identic și morfologic.

Hemohistioblast *Ferrata* = *Histohematogonia Sabrazès*.

Celulă care dă naștere la toate elementele sanghine și conjunctive.

Celulă migrantă primitivă.

Hemocitoblast *Ferrata* = Mielocit bazofil *Dominici*.

Mielogonie *Benda*, *Klein*.

Celulă nediferențiată.

Macrolimtocit.

Mieloblast *Naegeli Schridde*.

Morfologic, toate aceste denumiri sunt identice; teoretic, nu au toate aceeași capacitate formativă.

Histohematogonia *Sabrazès* = *Hemohistioblast Ferrata*.

Celulă primitivă mezenchimatoasă.

Celula adventițială *Marchand*.

Clasmatocite *Ranvier*.

Celule raggiocrine *Renaut*.

Celule hystioide *Aschoff*, *Kijono*.

Klasmatocit = Celulă adventițială (*Marchand*).

Celulă migrantă în repaus (*Marimow*).

Celulă raggiocrină (*Renaut*).

Leucoblast *Pappenheim* = Mieloblast *Naegeli*, *Schridde*.

Formă intermediară între leucoblast și mielocit.

Limfogonie *Benda* = Celulă matcă a elementelor limfatice.

Limfoblast (teoretic).

Hemocitoblast—limfoid, (teoretic) (*Ferrata*).

Limfoidocitul *Pappenheim* = Celulă indiferentă, matca tuturor celulelor (*Stammzelle*).

Hemocitoblastul *Ferrata* (morfologic).

Hemohistioblastul *Ferrata* (teoretic).

Haematogonia *Sabrazès* (morfologic).

Celula indiferentă (teoretic).

Celula primitivă.

Celula macrolimtocitară.

Mieloblastul *Naegeli* (morfologic).

Morfologic limfoidocitul este egal cu mieloblastul și hemocitoblastul. Când am pus cuvântul „teoretic“, am înțeles că autorul denu-

mirei din stânga, îi atribue un potențial ce ar fi echivalent cu acel al formeî notată cu „teoretic“.

Macroblast Naegeli = Normoblast tânăr cu nucleoli.
= Proeritroblaști *Ferrata*.

Megaloblast Ehrlich = Hematie nucleată embrionară, epoca prehepatică
Megaloblastul *Maximow* și *Dantschacoff*.
Mielocitul de I și II generație (*Engel*).

Megacariocite = O parte din celulele gigante ale măduvei osoase.

Mieloblast proeozinofil = Forma de hemocitoblast sau în care se văd
„ proneutrofil = un început de granulațiuni proneutrofile, pro-
zincofile și bazofile.

Mieloblast Naegeli = Celulă medulară limfoidă (*Türk*).
Megalocit bazofil (*Dominici*).
Limfocite medulare (unicești).
Celule medulare hialine (*Cornil*).

Mielocit bazofil Dominici = Mieloblast.

Mielogonie Benda-Klein = Celula primitivă a sistemului medular.

Monociții = Celule de trecere. (Übergangsformen).
Celule mari mononucleare (Mono mari *Ehrlich*).

Poliblast Maximow = Celula mezenchimatoasă capabilă să dea și ele-
mente hematice conjunctive = hemohistioblastul
Ferrata.

Proeritroblast = Formă ce precede eritroblaștii bazofili, cu nucleoli,
Ferrata, derivate din hemocitoblast: Hemocitoblast—
proeritroblast—eritroblast bazofil.

Promegaloblast = Forme de hematii nucleate megaloblastice, cu proto-
plazma bazofilă, nucleul cu nucleoli. Promegaloblast
—megaloblast bazofil—poliromatofil—megalocit.

Reizungsformen = Forme atipice limfocitare cu protoplasma bazofilă.

Riederformen = Celule anormale cu nucleul lobat; mieloblaști, probabil
și leucoblaști.

Splenociți = Celule speciale ale splinei cari ar da monociții (*Pappenheim*).

Wanderzelle = Celule migrante *Saxer*, = Celula primitivă mezenchi-
natoasă,

PARTEA II.

ANATOMIA ȘI FIZIOLOGIA PATOLOGICĂ SPECIALĂ ȘI GENERALĂ; SIMPTOME SIMPLE SANGHINE; CORPI STREINI; PARAZIȚI, BACTERII, SUBSTANȚE CHIMICE PATOLOGICE, SUBSTANȚE SPECIFICE BIOLOGICE.

A. SÂNGELE.

I. MODIFICĂRILE PATOLOGICE ALE PROPRIETĂȚILOR CHIMICE ȘI FIZICE ALE SÂNGELUI.

Anomalii ale coagulabilității și ale timpului de sângere-rare. Timpul de coagulare al sângelui este micșorat în stazele sanghine, precum și în urma perderilor de sânge traumatiche și în toate boalele cașectizante. În hemofilie *Sahli* găsește timpul de coagulare mărit în intervalele dintre hemoragii, ceea ce constituie o caracteristică a acestei boale. Unii autori au găsit o prelungire a timpului de coagulare în febra tifoidă și în boala lui *Basedow*. Timpul de sângere este câte odată prelungit fără ca timpul de coagulare să fie mărit; aceasta se întâmplă în unele hemopatii, (*Duke*), precum și în distrofia vasculo-endotelială (Boala lui *P. E. Weil*), (vezi partea III-a). Acest proces înseamnă că factorii speciali, cari iau parte la formarea de trombiuri, sunt independenți față de posibilitatea de coagulare a sângelui în vitro: După *Sahli* ar fi lipsa trombochinazei cauza acestui fenomen; insuficiența trombochinazei ar proveni din cauza unei alterări a celulelor endoteliale, sau după alte cercetări ar fi în legătură cu numărul plăcuțelor foarte diminuat. Plăcuțele sanghine nu sunt diminuate în hemofilie.

O altă calitate fizică a sângelui, în raport cu coagulabilitatea, este aspectul chiagului sanghin. Lăsând sângele să coaguleze, într'un tub, la temperatura camerei, după 1—2 ore, serul se desprinde de chiag. După 12—18 ore chiagul se retractă mai mult sau mai puțin complet. Unele chiaguri sunt neretractibile. Acest fenomen este patologic, și sub dependența diminuării numărului plăcuțelor sanghine, constituind câte odată singura anomalie hematologică (*Hayem*). Alte ori retractibilitatea chiagului este numai întârziată.

Câteodată sângele se coagulează încet și atunci globulele roșii se sedimentează la fund, iar deasupra rămâne un lichid plasmatic. Acest fenomen se numește sedimentație sau coagulare plasmatică. (Vezi timpul de sedimentare).

Altădată se face coagulul și apoi se redizolvă: este o fibrinoliză.

Fenomenul iretractibilității chiagului, constituie un fenomen patologic mai constant. Fenomenul întârzierii coagulării, nu e totdeauna o probă de hipocoagulabilitate, întâlnindu-se și în boale hiperinozice, precum în pneumonie. După cercetările lui *Hayem*, se datorește lipsei plăcuțelor.

Variațiile patologice ale densității sângelui. În anumite stări cașectice și în cele mai multe anemii, densitatea este scăzută.

Densitatea crește după pierderi mari de sânge și după absorbții de substanțe hipertonică; vom avea densități mărite la diaree, choleră precum și după sudații abundente. În boalele cu o diminuare a hematiilor, vom avea o scădere a densității.

Viscozitatea sângelui. Viscositatea este în raport cu regimul alimentar. În anemii, viscozitatea este diminuată, în policitemii crescută; crescută este și în boalele ce aduc o pierdere abundantă de lichide: diaree, sudații; în leucemii viscozitatea este mărită. S'a constatat că băile reci și electrice măresc viscozitatea; băile calde din contră; după un regim vegetarian, viscozitatea este diminuată. S'a susținut de unii autori producerea insuficienței cardiace, prin mărirea viscozității, precum ar fi în nefrite. S'a încercat să se determine chiar funcțiunea inimii, numai prin constatarea viscozității, în urma unei probe de oboseală (*Bachmann*). La oamenii sănătoși, viscozitatea crește cu 0,2, pe când la cardiaci crește cu 0,4 sau mai mult. Iată datele găsite, asupra viscozității, în limitele normale: 4,57 cu aparatul *Hess*, valoarea mijlocie și anume 4,3—5,3 bărbați, 3,9—4,9 femei; se însemnează cu η viscozitatea sângelui integral.

Presiunea osmotică și concentrarea moleculară. Concentrarea moleculară se măsoară prin punctul de înghețare al serului. Punctul de înghețare al sângelui, este — 0,56 corespunzând unei soluții fiziologice de 0,9%.

Stabilirea punctului de congelare al sângelui, este importantă în determinarea funcției eliminării substanțelor, ce se elimină prin rinichi. În uremie, punctul de congelare, se găsește urecat până la — 0,65—0,7. Aceste fapte nu s'au constatat. O ridicare anumită a punctului crioscopic al sângelui, cu toate acestea, nu contraindică totdeauna o extirpare parțială a rinichiului.

În diabet se petrec aceleași fenomene crioscopice; o ridicare mare are loc în boalele inimii, cu staze sanghine.

O scădere a punctului crioscopic, are loc în stările de retenție prin filtrul renal, a apei.

Rezistența globulară. Am văzut că hematiile puse în apă distilată, difuzează hemoglobina în apă și am văzut limitele concentrației saline, la care începe hemoliza. Aceasta este o hemoliză, făcută prin osmoză: osmoactivitate. În diferite stări patologice ale sângelui, se întâlnesc grade diferite de rezistență ale hematiilor, față de diferite concentrări saline. O mărire a rezistenței, are loc în icterele prin retenție; această rezistență, merge până la 0,40 % și până la 0,30 %. Această rezistență, este datorită probabil, acțiunii sărurilor biliare asupra hematiilor. Mărirea rezistenței a fost găsită pozitivă, în unele cancere și în anemia pernicioasă. Rezistența este scăzută în unele sindrome icterice, cari au fost numite **ictere hemolitice**; în aceste cazuri hemoliza începe la 0,50% și chiar la 0,60%; se citează cazuri unde hemoliza a început la 0,7 și excepțional la 0,9 %. O diminuare a rezistenței se găsește în timpul accesului de hemoglobinurie paroxistică; în cazul de anemie pernicioasă *Biermer*, în anemii posthemoragice, în unele intoxicațiuni, de ex. în intoxicația cu cloroform. Vom reveni asupra altor hemolizine, la capitolul substanțelor imunizante, din serurile sanghine. (Partea II-a.)

Mecanismul acestei rezistențe, nu este complet elucidat, în cât este greu de înțeles semnificația, ce o au modificările rezistenței.

În afară de rezistența hematiilor față de soluții hipotonice, se dovedește, că sunt variații în ceea ce privește rezistența hematiilor față de alți factori. În special rezistență față de substanța numită saponină, este interesantă. Unii autori au obținut adevărate imunizări, contra unor substanțe toxice hemolizante. S'a numit *Pachidermia hematiilor*, o astfel de stare a hematiilor, față de apa distilată cât și față de cloroform, eter, saponină și scruri hemolitice.

Cantitatea sângelui. Masa sanghină. În unele împrejurări, se poate deduce cantitatea de sânge, prin determinarea hemoglobinei și a albuminelor sângelui, cari vor fi diminuate în retenții hidremice. În stările anemice, mai cu seamă în urma pierderilor mari de sânge, este cel puțin un timp după traumatism, o scădere a cantității de sânge. Această scădere a cantității de sânge, se numește: **oligemie**. Această scădere a cantității, pe care o arată și cuvântul însuși, ca etimologie, nu este simptomul cel mai constant. În anemia pernicioasă, cantitatea de sânge este diminuată; în cloroză este mărită. (Partea III-a.)

Se numește *pletora vera*, o cantitate mai mare de sânge; *olighemie* o cantitate mai mică. Vom vedea diferitele forme speciale ale acestor stări.

Reacția sângelui. În anemiile pernicioase, se găsește o scădere a gradului de alcalinitate, pe când în cloroză, alcalinitatea nu este scăzută. Deasemenea alcalinitatea este scăzută în febre, în acidoze și în cașecsie. În holeră reacția ar fi acidă.

Am văzut că există un raport anumit între plasmă și elementele figurate, cât și între cantitatea de substanțe dizolvate în ser, față de cantitatea de apă a serului. *Hidremie*, se numește un ser, care conține mai multă apă, decât în stare normală. După hemoragii, sângele este mai hidroinic, apa fiind cea dintâi, care înlocuește masa sanghină diminuată. *Anhidremia*, este o diminuare a apei din sânge; acest sânge va avea o cantitate de substanțe albuminoase mai mare; sângele și serul chiar vor fi mai groase. *Hipoalbuminoza*, este o diminuare a albuminelor, fără o micșorare a cantității de apă, deci tot o hidremie fără retenție de apă. *Hiperinoza*, este o mărire a albuminelor, ce aduce coagulare ceca ce se întâmplă în unele boale infecțioase, ca pneumonia. *Hipinoza*, o diminuare a coagulabilității, precum se întâmplă cu sângele în intoxicația cu oxid de carbon, în toate asfixiile și în hemofilie.

Vom vedea cum se prezintă *hemoglobinemia*, adică trecerea hemoglobinei, în serul sanghin. (Partea III-a.)

Compoziția chimică. Albumina serului sanghin. Concentrația albuminei este după *Reiss*, prin met. refractometrică, de 7, 6—9, 2%; la copii 5, 6—6, 6%. În diferite boale, sunt oscilări importante. În nefritele cronice, cu edeme, este o scădere a cantității de albumină; se observă scăderi și în nefritele fără edem. În stările uremice, prin metoda refractometriei, nu se obțin rezultate sigure.

În afecțiunile compensate ale inimei, valorile refractometrice sunt cele normale; în staze este o scădere a valorii refractometrice, ca și în nefrite. Această scădere, arată o stare de hidremie. Sunt cazuri de edeme generalizate, fără hidremie. În boalele infecțioase, valoarea refractometrică a albuminelor, scade; o scădere mare, are loc în cașecsie, anemia pernicioasă și în tumori.

Acidul uric este mărit în nefrite și arterioscleroză ca și în gută. *Hiperuricemia* are drept cauză, fie o diminuare a permeabilității renale, fie turburări de metabolism.

Glucosa. Cantitatea de glucoză este constantă în timpul repausului și din contra crește după exerciții grele musculare și chiar în

urma unor sângerări mai însemnate. Temperatura externă, influențează deasemenea cantitatea de glucoză din sânge. Glucoza crește după câteva ore de la ingerarea alimentelor. Această cantitate, este cam de 0,25 gr. la litru, la omul sănătos.

O parte din glucoză se depune în țesuturi, iar o parte se distruge în sângele însuși, prin fenomenul de glicoliză, prin acțiunea fermentului glicolitic.

Hiperglicemii și hipoglicemii, se numesc variațiile patologice ale cantității de glucoză din sânge. Hiperglicemiile pot fi trecătoare sau durabile. Cele trecătoare, se întâlnesc în bolile infecțioase și anume în pneumonie; această hiperglicemie, s'a constatat că ține la febră. Alteori, se întâlnesc hiperglicemii trecătoare la nefretici, în coma și la canceroși. Când cantitatea de glucoză trece de 1.30 la litru, putem considera că avem o hiperglicemie.

Hiperglicemiile permanente, caracterizează boala numită diabet, cu toate că sunt diabetici fără hiperglicemie, cum este în diabetul renal. În general o glicemie, însoțește o glicozurie, deși *Claude Bernard*, crede că este nevoie de o glicemie de 30/100, pentru ca să apară glicozuria.

Grăsimile și lipoizii sângelui; colesterinemia. Hipocolesterinemia are loc în perioadele febrile, pentru a crește imediat în perioada de defervescentă. Hipercolesterinemia se observă foarte frecvent în primele luni de sarcină și totdeauna în cele două luni din urmă. O creștere mare a colesterolului în sânge, are loc la hipertensivi și uremici, ajungând până la 5,8 gr. la litru.

Colesterina joacă un rol în arterioscleroză și ateromatoză, cât și în formarea calculilor biliari.

Tot în diabet, se găsesc și alte substanțe grase; se citează un caz unde s'a dozat 254 gr. de grăsimi la litru. Aceste grăsimi, sunt oleuri și lecitine.

Colemia este prezența elementelor biliare în sânge, sau prezența numai a unora din elementele bilei, a pigmentilor sau numai a sărurilor biliare în sânge. Prezența în sânge a acestor elemente biliare, se face sau prin retenția bilei, sau prin transformarea în sânge, a hemoglobinei hematiilor. Acest din urmă proces, constituie **icterul hemaftic** al autorilor mai vechi. Amândouă aceste ictere, sunt produse de prezența pigmentilor biliari în sânge.

Colemia poate fi pigmentară și salină. Colemia pigmentară este datorită pigmentilor biliari: bilirubina și urobilina în primul rând. Am văzut că în toate serurile sanghine, se găsesc cantități de luteină, și chiar hemoglobină, dar adevărata materie colorantă a serului,

este bilirubina. În mod fiziologic avem o cantitate de pigment ce variază de la 1 gr. bilirubină la 40.000 cm. c. de ser, la 1 gr. la 28.000 cmc. ser, adică media este de 2,7 ctgr. pe litru de sânge. În viața intrauterină colemia pigmentară este superioară celei din viața extrauterină; colemia fetală este superioară celei a mamei.

Colemia patologică propriu zisă, se caracterizează fie printr'o diminuare a cantității de pigment, fie prin augmentarea lor: hipo și hipercholemie. (Vezi colemia familială a lui *Gilbert* Partea III-a).

O diminuare a pigmentilor, se întâlnește în anemiile grave, în cancer, în boala lui *Addison* și în tuberculoză.

Hipercolemia se întâlnește în unele boale: pleurezia serofibrinosă, nefrita interstițială, în colemia simplă familială, (*Gilbert*) în ciroza biliară, în icterul comun simplu, în icterul noilor născuți, în obstrucția coledocului, icterul cataral, icterul grav. Colemia în aceste afecțiuni este cuprinsă între 1/36.000 și 1 la 9.000. De remarcat este că se observă grade mari de colemie, de 1 la 9.000, nu numai în obstrucții ale bilei, ci și fără aceste obstrucții ale canalelor biliare.

Biligenia. Icterul hemolitic. *Gruber* a numit hemaleină, un pigment, sau un grup nedefinit de pigmenti, cari s'ar forma în sânge, prin transformarea hemoglobinei. Chiar înaintea lui, au fost cercetători, cari admiteau posibilitatea transformării în pigment a hemoglobinei. Mai târziu *Virchow*, a arătat formarea pe loc, în focarele vechi de hemoragii, a pigmentilor biliari.

Primele experiențe cu legarea coledocului și extirparea ficatului, păreau a fi în favoarea teoriei unice a formării bilei în ficat, teoria hepatogenă. Școala franceză mai târziu probează, că în anumite împrejurări, hemoglobina se transformă în pigment și totodată se observă un paralelism între hemoliza globulelor, lipsa lor de rezistență și apariția bilirubinei în sânge.

Un fapt important adus în susținerea teoriei hematice, este și disociația icterului (*Brullé, Vidal*). Se observă în adevăr, că în ser, se găsesc numai pigmenti sau numai săruri biliare și atunci partizanii teoriei hematice, nu-și pot explica de ce s'ar disocia aceste două elemente, dacă ar fi vorba de o simplă retenție: ar trebui să fie reținute sau ambele sau nici unul din cele 2 elemente ale bilei.

Experiențele făcute pe animale, cu fistulele coledocului, cărora li s'a injectat hemoglobină, au arătat după foarte puțin timp de la injecție, o creștere bruscă și consecutivă a cantității de pigment, care se scurgea prin fistulă, coledocului. În timpul acestei biligenii exagerate, în serul

sanghin nu s'a constatat o creștere a bilirubinei: reacțiile *Hayem* cât și *Grimbert*, rămânând negative. (În serul câinelui, nu se găsește bilirubină).

Se poate rezuma, că funcția ficatului, în formarea bilei, nu poate fi contestată. Splenectomia aduce o diminuare la jumătate a cantității de pigmenti, deci splina furnizează material hemoglobinic.

Un fapt necontestat este biligenia locală.

Substanțe anorganice. Fierul în sânge nu este proporțional cu intensitatea colorării roșii, a sângelui. În cloroză fierul este micșorat, în tuberculoză însă nu; în pelagră este mărit de două ori. Fierul este fixat și în alți compuși albuminoși și chiar în combinații cu lipoizii.

Clorurii sunt măriți în anemie, în intoxicația cu plumb; sunt micșorați în pneumonie.

Fosfații, sunt măriți în leucemie; scăzuți în tuberculoză.

Gazele sângelui. **Oxygenul** este combinat cu hemoglobina; restul este dizolvat în plasmă. Cantitatea maximă de oxygen, fixat de sânge, este 26 cmc. la 100 grame de sânge.

Acidul carbonic este dizolvat sau combinat cu carbonații alcalini ai sângelui.

Hemoglobina. Variațiile patologice cantitative. Cantitatea totală de hemoglobină, poate fi mai mare sau mai mică ca 14 grame la 100 grame de sânge, constituind variațiile individuale. O alimentație cu mulți hidrați de carbon, reduce cantitatea de hemoglobină; la noii născuți, este mai multă hemoglobină. Înălțimile provoacă o creștere a hemoglobinei, chiar în afară de mărirea numărului hematiilor. În stările anemice, hemoglobina este scăzută sau alterată. Scăderea hemoglobinei, se face și independent de numărul hematiilor. Vom vedea diferitele variante. S'a constatat, că hemoglobina în aceste stări, păstrează aceeași putere funcțională. Pentru clinică, este foarte important de cunoscut, cantitatea de hemoglobină din fiecare globulă = valoarea globulară sau indicele de colorație. Sunt boale cum e cloroza, unde cantitatea de hemoglobină este diminuată: *oligocromemie*. După hemoragii, avem o valoare globulară scăzută, deși hemoglobina a crescut în acelaș timp cu numărul hematiilor: hematiile se regenerează mai repede, de cât compoziția chimică a globulei. În sindromul anemiei pernicioase, boala lui *Biermer*, valoarea globulară este mărită, constituind o *hipercromie* globulară; în leucemie, este o diminuare atât a hemoglobinei, cât și a hematiilor, dar nu ajunge la o *hipercromie*.

Hemoglobina are o serie de derivate, care sunt patologice. Hemoglobina fixează oxygenul, transformându-se în oxihemoglobină,

adevărata substanță oxidantă din organism; oxihemoglobina pierde oxigenul, se reduce, constituind hemoglobina redusă, sau pe scurt metemoglobina. Această funcțiune, este datorită grupului de fier din compoziția sa. Derivatele patologice, sunt făcute prin alte combinații ale acestui grup, derivați improprii hematozei și cari se numesc: metemoglobină, carboxihemoglobină, sulfhemoglobină. Tot hemoglobina suferă o serie de desintegrări, constituind hematina, hemina, hemocromogenul, hematoporfirina. (Vezi planșa de Spectroscopia sângelui).

Metemoglobina este un izomer al hemoglobinei, impropriu hematozei, format prin substituirea unor atomi mobili cu grupe stabile și inactive. Agenții cari produc aceste transformări sunt: căldura, uscare, agenți oxidanți, și reductori, acizi, baze etc. Metemoglobina are caracterul ei spectroscopic bine definit. (Planșa Spectroscopiei).

Dintre agenții chimici ce au un rol metemoglobinizant, sunt cloratul de potasiu, acidul cromic, nitriții minerali și organici ca nitritul de amil; deasemenea nitro-benzenul și nitro-glicerina. Fenolftaleina este un reductor foarte metemoglobinizant.

Carboxihemoglobina este combinația hemoglobinei, cu oxidul de carbon, o combinație destul de stabilă și deci nerespirabilă. Combinația bioxidului de carbon, este mult mai puțin stabilă, deci mai reductibilă.

Hematina este o parte din complexul constitutiv al oxihemoglobinei și anume partea „cromoforă”. Se obține făcând să lucreze acizii asupra oxihemoglobinei. Are spectrul său de absorbție. (Vezi planșa Spectroscopiei sângelui).

Hemina este un clorhidrat de hematină. Hemina se pune în evidență prin reactivul lui *Teichmann*. (Partea II B). Are reacția spectroscopică a ei. (Planșa Spectroscopiei).

Hematoidina este un pigment care se prezintă în cristale sau tablete rombice. Derivă din hemoglobină și este identică cu bilirubina.

Hematoporfirina este un fragment din hematină, care a pierdut elementul metalic, fierul; este impropriu hematozei. Se găsește în unele seruri. Această hematină, fără fer, are asemănare cu derivatele clorofilei. Hematoporfirina are proprietatea de a sensibiliza hematiile față de lumină. Injectând șoarecelui cantități mici și scoțându-l la lumină, apar fenomene de hemoliză.

Oxihemoglobina se transformă în bilirubină în vitro și în vivo. Această transformare, se face în ficat, dar s'a dovedit că poate avea loc și în alte țesuturi: biligenia locală. *Brugsch*, a dovedit

experimental transformarea in vivo a clorhidratului de hematină, — hemina, în bilirubină.

Sulfhemoglobinemia. Prezența acestei substanțe este rară; *v. der Bergh*, a arătat că se găsește în unele forme de pseudocianoză, provenită prin absorbție intestinală. Aceste afecțiuni fac parte din grupul numit parahemoglobinemii autotoxice, și se pot distinge sulfhemoglobinemii, fără hemoliză și cu hemoliză.

Sunt cazuri fruste, unde numai cu spectroscopul, se poate distinge sulfhemoglobina în serul sanghin.

După *v. der Bergh*, prezența sulfhemoglobinei este datorită prezenței prelungite de H_2S în sânge; nu se poate dovedi totdeauna prezența H_2S în sânge, chiar când se dovedește sulfhemoglobina.

Constipația cronică și prezența în fecale de materii putride, ar fi cauza primă în cele mai multe cazuri. Cianoză este mare, făcând să se creadă la o boală de inimă. Sunt și alți factori cari intervin.

Snapper descrie alte două cazuri de sulfhemoglobinemie, ambele femeii constipate, ambele au luat senacetină mai multe luni, cianoză. Probabil senacetina a sensibilizat hematiile pentru H_2S .

Masson și *Carnoy*, semnalează cazuri de cianoză, datorite sulfhemoglobinei.

Accelerarea sedimentării hematiilor. Această metodă aplicată întâi în sânge la sifilis, de *Fahraeus*, s'a aplicat mai în toate boalele.

S'a găsit pozitivă în anemia pernicioasă și icter hemolitic, în tuberculoză, în cloroză, în graviditate *Paulian*, și *Tomovici*, în tabes și paralizie generală.

Unii cred că viteza sedimentării, este în raport și cu durata retențiunii albuminelor în plasmă și în raport cu viscozitatea.

Katz, făcând această probă pe 109 bolnavi, 2/3 sex masculin, de tuberculoză pulmonară repetând proba la fiecare 10 zile; iuteala timpului de sedimentare, indică un proces activ tuberculos; întoarcerea la normal a timpului de sedimentare, pare a indica o trecere în forma latentă. La tuberculoase gravide, timpul scurtat al sedimentării, arată mai mult graviditatea, de cât tuberculeza.

Luzenmaier, la femeii cu afecțiuni genitale, găsește o diminuare a timpului de sedimentare, indicând procese acute. *Aréssu* o găsește grăbită, în sângele paludic. Pentru *Puxedu*, plasma joacă cel mai mare rol. *Payre* stabilește un raport între volumul depozitului sedimentat și numărul hematiilor; $R = v/n$ R. L.

Moral, crede că sedimentarea denotă o afecție organică; în tuberculoza incipientă, dă indicații foarte bune. Nu crede că dă indicații pentru diagnosticul inflamațiilor și tumorilor.

II. MODIFICĂRILE PATOLOGICE ALE ELEMENTELOR FIGURATE ALE SÂNGELUI.

X Hematiile.

Numărul hematiilor constituie un element din cele mai variabile și mai importante în aprecierea afecțiunilor sângelui.

Numărul poate fi mărit sau micșorat; mărirea numărului, se numește policitemie, hiperglobulie, poliglobulie. Diminuarea numărului constituie oligocitemia.

Policitemia poate fi relativă, când corespunde unei pierderi de lichid, deci o îngroșare a sângelui, care se întâmplă, în mod fiziologic după transpirații, exerciții mari musculare; patologic, după purgative sau în enterite acute. Poliglobulia poate fi absolută, păstrându-se raportul între plasmă și elemente figurate; în acest din urmă caz, corespunde și o **plethora vera**, adică o mărire a întregii mase sanghine. La noii născuți, există o poliglobulie absolută, care dispare. Poliglobulia este secundară, de cele mai multe ori și trecătoare, provocată de boli generale, formând un simptom în infecții și intoxicații generale. Acest simptom a fost bine numit: eritrocitoză, corespondentul leucocitozei, simptom leucocitar.

Eritrocitozele pot fi fiziologice și patologice. Dintre cele fiziologice, fac parte eritrocitozele ce se formează după petrecerea unui timp anumit pe înălțimi, în localități muntoase înalte, sau chiar în ascensiuni făcute cu balonul. Din cauza rarefiecției oxigenului, organismul caută să compenseze lipsa, prin o înmulțire a numărului de hematii. După scoborâre pe pământ, această eritrocitoză scade, mai iute sau mai încet. Valoarea terapeutică, stă numai într-o excitare a măduvei osoase, pentru producerea hematiilor. Experimental se poate produce o eritrocitoză, prin o mască numită masca lui *Kuhn*, care rarefiază aerul de respirat. În camere cu presiune, aer comprimat, numărul globulelor roșii diminuează.

Eritrocitozele patologice, sunt secundare sau simptomatice în anumite boale generale sau respiratorii.

Eritrocitozele toxice, au loc după o intoxicare cu fosfor, benzol, oxid de carbon. Explicația s'a dat prin o producere mai mare reacțională, în urma iritației măduvei osoase, prin hematiile distruse prin toxic. Arsenicul și fierul, dau deasemenea o ușoară eritrocitoză,

poate stimulând direct organul formator. Adrenalina, strofantul, cafeina, produc o ușoară ridicare a eritrocitozei, fără a cunoaște mecanismul producerii.

După splenectomie, urmează o ușoară eritrocitoză, care se produce și la animale, după această operație și acelaș fenomen are loc la unii oameni spenectomizați; starea este trecătoare. Eritrocitoza trecătoare, după splenectomie, s'ar explica prin dispariția substanțelor distrugătoare ale hematiilor din splină, formate de aparatul reticulo-endotelial. După câțva timp, eritrocitoza dispare, pentru că funcțiunea distructivă, este făcută de alte organe, ca ficatul și ganglionii, în care țesutul reticulo-endotelial, se desvoltă și compensează lipsa splinei. Unii autori explică astfel, insuccesul spenectomiei.

Eritrocitoza durabilă la om, s'ar explica prin acțiunea pe care o are splina, prin substanțele sale asupra măduvei osoase, inhibându-i producția; lipsa splinei, reduce această inhibiție funcțională.

Eritrocitozele simptomatice, se întâlnesc de preferință în boli ale aparatului respirator, precum și în alte stări dispneice, pneumonii cronice; asemenea în boli de inimă, insuficiențe valvulare, bol congenitale de inimă.

Explicația ar fi tot prin un proces de compensare, o neoformație prin iritația provocată de lipsa de oxigen.

Oligocitemia, se confundă de multe ori cu însăși anemia, pe care o caracterizează, mai cu seamă din punct de vedere microscopic; oligocitemia este simptomul, care domină pe celelalte în anumite anemii și poate ajunge câteodată așa de mare, în cât este incompatibil cu viața. Se citează cazuri când numărul hematiilor a ajuns la 100.000 pe 1 mm. c. Sindromul anemiei pernicioase, este caracterizat prin o oligocitemie importantă. Scăzând numărul, scade și cantitatea de hemoglobină; de multe ori hemoglobina scade în aceeași măsură cu numărul, valoarea globulară rămânând aceeași.

Volumul eritrocitelor, se poate modifica; această frecventă modificare a hematiilor constituie anizocitoza, adică o variație mare, o neregularitate de volum, a diferitelor elemente. Elementele mici se numesc, microcite, altele mai mari macrocite, iar altele și mai mari gigantocite. Microcitoza, se întâlnește în cloroză; microcitele sunt seninul unei insuficiențe a măduvei osoase, deci constatarea lor este importantă; apariția lor precede de multe ori, alte modificări ale hematiilor. Macrocitoza se întâlnește în anemia pernicioasă. Anizocitoza se întâlnește în leucemii, icter hemolitic, cancer, tuberculoză, sifilis. Anizocitoza, reprezintă un simptom puțin grav, care se

întâlnește în toate anemiile ușoare și grave. Aceste forme arată o iritație și o insuficiență a măduvei osoase.

Megalocitele, se produc din celule tinere nucleate, megaloblastice; unele se produc prin o imbibitie, în anumite condiții ale plasmiei. Megalocitele, hematii mari, au caracterul embrionar, și deci indică o regenerare în organele hematopoietice; probabil să fie elemente, ce apar, când trebuințele sunt maxime; ele ar avea un rol regenerativ, putând aduce câteodată, o remisiune însemnată a boalei, care nu poate însă dura. Nu tot aceeași părere a avut-o *Pappenheim*, care considera aceste megalocite hiperchrome, ca fenomene degenerative și anume, făcute prin o transformare a oxihemoglobinei în metemoglobină și deci cu o valoare funcțională inferioară.

Forma. Modificările de formă constituie poichilocitoza, care se caracterizează prin prezența unor forme cu totul deosebite: globule în formă de pară, rachetă, biscuit, de fus, forme ovalare, sau cu marginile dantelate (Fig. 16 Pl I). Această transformare, s'ar face prin un proces de fragmentare (schizocitoză). Caracterele fizico-chimice ale plasmiei joacă de sigur, un rol important. Importanța poichilocitozei, nu este mare și nu însemnează anemie gravă; din contra, poate lipsi, în anemiile grave. Poichilocitoza, este un fenomen alterativ al hematiilor, care poate să aibă loc în sângele periferic, dar denotă o friabilitate a lor.

Sunt hematii în formă de pessar; aceste sunt hematii, a căror contur nu s'a colorat bine, hematia fiind redusă la un inel: marginile sunt umflute prin imbibitie de plasmă; această imbibitie, se face, fie în sânge, în stările de hidremie, fie în măduva osoasă. *Naegeli* arată că în aceste cazuri și în măduvă, eritrocitele dau astfel de forme, deci și aici ar fi tot o insuficiență formativă.

Modificările afinității tinctoriale.

Coloranții sunt în același timp adevărați reactivi și modificările atât în cantitatea de colorare, pe care o prinde hematia, cât și în nuanța pe care o dă, constituie semne diverse de alterațiuni ale hematiei.

Anizocromia, este fenomenul neegalității colorării hematiilor, datorită neegalității distribuției hemoglobinei.

Polieromatofilia, polieromazia este o modificare (Pl I. Fig. 17) a afinității tinctoriale; hematiile în loc de a se colora prin metodele *Giemsa*, în roșu orange, se colorează în violet și chiar albastru, probând deci o afinitate pentru colori bazice, cel puțin în parte. **Bazofilie**, se numește atunci, când hematiile sunt colorate intens, cu colori bazice, prin metodele *Giemsa* (Pl I Fig. 17).

Hipercromia, am văzut că este un simptom grav, mai cu seamă pentru acei ce nu admit că este o mărire a cantității de hemoglobină propriu zisă, ci transformarea ei în metehemoglobină (*Pappenheim*). *Naegeli*, din contra, crede că apariția acestor celule hipercrome, este un semn de hiperactivitate regenerativă a măduvei.

Hipocromia (forme de pessar), este o diminuare a hemoglobinei; cauzele acestor alterații sunt în măduva osoasă și chiar într-o regenerare grăbită, în urma unor pierderi mari de sânge.

Policromatofilia, este foarte des întâlnită în organele hematopoietice, prezentându-se și în hematiile nucleate. Acest fenomen desigur că nu este un fenomen de degenerescență a hematiei, ci este un semn de regenerare, un semn de tinerețe a hematiei. Aceiași semnificație trebuie dată și bazofilei.

Corpii lui Ehrlich-Heinz. În unele intoxicații experimentale *Heinz*, a observat în hematii în partea centrală și câteodată liberi, niște corpusculi mai intens colorați (Pl. I. Fig. 21); când se întrebuintează o metodă *Giemsa*, corpusculii apar de o culoare orange brun, fața de restul hematiilor. Întrebuintând o soluție de violet de metilen, se colorează în albastru, pentru care lucru, au fost numiți și corpi albaștri. *Ehrlich* îi considera ca transformări ale hemoglobinei în metemoglobină.

Granulații bazofile în hematii, colorate în roșu cu metoda Giemsa. În hematii în diferite stări patologice, se văd elemente de diferite mărimi, cari se colorează cu coloranți bazici; prin metoda *Giemsa*, aceste granulațiuni se colorează roșu violet-albastru (Pl. I. Fig. 20). Aceste substanțe, pot proveni din cromatina nucleară al nucleului normoblastic în picnoză, fie din paracromatina nucleară, fie din substanța bazofilă a protoplasmei bazofile. Aceste elemente descrise de *Naegeli*, au fost contestate de *Ferrata* și *Pappenheim*.

Trebuie se admiten deci mai multe categorii: Fragmente nucleare, provenite prin procese de cariorexis ale nucleilor: porțiuni (bucăți) nucleare; corpusculii lui *Jolly*, sau *Howel-Jolly*, inelele lui *Cabot*, granulații bazofile, granulații auzorofile.

Corpusculi lui Jolly (Pl. I. Fig. 18 stânga) sunt granulații rotunde, bine conturate, mici, cari se colorează întocmai ca și nucleul. Acești corpusculi, se găsesc după hemoragii mari, cât și după splenectomie; experimental se dovedește apariția acestor corpusculi, după splenectomie. Acești corpusculi sunt rămășițe nucleare. Semnificația lor patologică, este tinerețca celulelor și fenomene de regenerare. Aceste elemente, se găsesc în organele hematopoietice și în măduva osoasă în

special; la omul adult, s'au putut demonstra treceri neîntrerupte între nucleu și corpusculul *Jolly*.

Inelele lui Cabot, sunt niște formații în forma unui fir învârtit, de cele mai multe ori în formă de cerc, (Pl. I. Fig. 18 dr.) așezat concentric, fața de cercul extern al hematiei; poate prezenta și alte forme, dar totdeauna este o formație filamentoasă, care se colorează cu roșu sau roșu violaceu, prin metoda *Giemsa*; se observă ca aceste filamente, sunt formate din granulații fine, în șirag. Acești corpi, se găsesc atât în megaloцитi cât și în normoblaști; se întâlnesc în elementele policromatofile, cât și în cele bazofile. Mai cu seamă, se găsesc în hematiile policromatofile. (Pl. I. Fig. 20). Mai toți autorii le consideră, ca artefacte, însă *Juspa*, a putut demonstra toate trecerile posibile între formele cele mai curioase ale nucleilor eritroblastici cu vacuolizații, în inelele lui *Cabot*. În acest mod și aceste formațiuni, ar avea un înțeles regenerativ. Aceste figuri nu se găsesc în elementele normale tinere din măduva hematoformatoare, ci numai în hematiile tinere, formate în procese, patologice.

Aceste forme se găsesc în anemii grave, anemia pernicioasă, leucemii, intoxicații cu plumb. Este semnul uncii anemii destul de grave. fără a avea o semnificație specială.

Fragmentația nucleară a megaloblaștilor. Nucleul megaloblaștilor se segmentează și se găsesc fragmente nucleare, așezate în grămezi mici. S'au găsit în sângele de embrion uman și de alte animale; mai rar, au fost găsite în anemia pernicioasă.

Bastonase cromatinice, au fost descrise de *Weidenreich*, colorate cu *Giemsa*, în roșu palid. Se găsesc în anemii și chiar în condiții normale. Aceste elemente, sunt ultimele resturi ale cromatinei nucleare.

Pete și striatii azurofile, descrise de *Naegeli*, sunt granulațiuni fine, colorate în roșu cu *Giemsa*; se găsesc și în hematii policromatofile, și alte ori împreună cu granulațiile bazofile. Ar proveni după cei mai mulți autori, din resturi nucleare; prezența lor nu arată de cât o imaturitate a hematiilor, de natură patologică. Se observă tot în anemii grave.

Policromatofilia azurofilă, a fost descrisă de *Ferrata* și *Viglioli*: o formează colorația roșie violacee a unor hematii, în unele afecțiuni. După acești autori această colorație, ar proveni din cromatina nucleară, care se transformă în granulații fine azurofile și apoi prin disociație în plasmă, dă azurofilele.

Granulații bazofile. (Pl. I. 19). În afară de granulațiile bazofile colorate în roșu, sunt și alte granulații colorate în albastru prin metoda *Romanowski* sau chiar cu albastru de metilen simplu (1/500 *Sabrazès*). Aceste granulațiuni nu se văd, decât pe lame fixate și colorate; sunt deosebite de granulațiunile bazofile, filamentoase ce apar în sângele nefixat și colorat cu o metodă vitală. Aceste granulațiuni, au fost găsite și descrise de *Ehrlich* și confirmate ulterior, de marea majoritate a autorilor. Unii autori le considerau, ca fenomene de alterațiune degenerativă ale hematiilor (*Gravitz*); cei mai mulți însă le consideră, ca semne ale unei regenerări sanghine. Aceste considerațiuni, cât și originea acestor granulațiuni, au dat naștere la o serie mare de lucrări.

Asupra genezei lor, unii autori cred, că aceste granulații provin din resturi nucleare: *Sabrazès*, *Naegeli*, *Ferrata*, *Pappenheim* la început, și anume acești din urmă doi autori, susțin originea nu cromatică, ci paracromatică. Prin colorația cu pironină-verde de metil, granulațiile aceste, se colorează în roșu, ca și unele resturi nucleare și corpi *Jolly*; cu colorația *Giemsa*, s'a observat în de rare ori, că și alte fragmente nucleare, se colorează în albastru, ceea ce ar dovedi că și granulațiile acestea, sunt de origine nucleară. La embrionii de animale mamifere, se găsesc, atât în sânge, cât și în organele hematopoietice, aceste granulațiuni. Acest fapt face, să se înlăture accețiunea, că aceste granulații ar fi de natură degenerativă; tot la embrioni, *Ferrata* constată în jurul corpurilor *Jolly*, astfel de granulațiuni, ceea ce îl face să admită originea paracromatică nucleară.

În intoxicații experimentale, cu săruri de plumb, se găsesc aceste granulații în hematii, pe lângă normoblaști; în unele cazuri, aceste granulații, se găsesc numai în măduva osoasă, fără a se găsi și în sânge, ceea ce arată iarăși o acțiune regenerativă a măduvei. Alți autori consideră aceste granulații, ca porțiuni din protoplasma bazofilă tânără. În urma cercetărilor lui *De Falco* și *Ferrata*, cari arată, că aceste granulații se găsesc și la animale cu hematii nucleate permanent, *Ferrata* exclude chiar originea și paracromatică și acceptă părerea lui *Sabrazès*, a provenienței prin condensarea protoplasmei bazofile, în celulele tinere inițiale.

La om se găsesc aceste granulații, în anemii secundare și în anemia pernicioasă, în anemii leucemice și în anemii toxice cu plumb. Aceste granulații lipsesc după constatarea lui *Naegeli*, fapt confirmat și de alți autori, în anemia pernicioasă aplastică.

Granulațiile bazofile, se găsesc și în embrionii de om și se găsesc și în normoblaștii în mitoză.

Granulațiile bazofile se găsesc în anemii dar se găsesc și în boale fără anemii și chiar, deși rar, la oamenii sănătoși. În același timp lipsesc câteodată chiar la cazuri grave.

Se întâlnește în anemii posthemoragice. În cloroză se găsește puține sau de loc în cursul boalei, apărând după tratamentul cu fier. În intoxicații cu plumb, se găsește frecvent, mai cu seamă în formele grave. În anemiile aregeneratoare, nu se găsește; sunt cazuri citate unde în hematii, nu existau granulațiuni, iar în măduvă erau destul de numeroase. În anemii toxice experimentale, se găsește atât în măduvă cât și în sânge.

Toate aceste fapte dovedesc că procesul este regenerativ și un degenerativ. Aceste granulații, reprezintă o fază de maturare normală a hematiei normale, în viața embrionară și anormală la adult. Valoarea lor clinică, este în arătarea unei stări anemice, mai mult sau mai puțin profunde, unde mecanismul de regenerare al eritrocitului, este asemănător cu cel din stadiul embrionar.

Pentru *Naegeli*, aceste granulațiuni demonstrează hotărât fenomenul de reacțiune al măduvei, care singură, este în stare, în calitatea ei de „organ“, să reacționeze astfel, cum nu poate să o facă hematia, care nu este un organ.

Hematii nucleate.

Normoblaștii și Megaloblaștii. În multe feluri de anemii, sunt hematii nucleate, dar numai normoblaști; megaloblaștii sau eritroblaști embrionari, caracterizează anumite forme anemice periculoase (*Naegeli*).

Normoblaștii, se întâlnesc în toate formele de dezvoltare, pe care le-am văzut în măduva osoasă și în epoca embrionară și anume: pro-eritroblaști, eritroblaști bazofili, policromatofili și ortocromatici, (Pl. III. fig. 29). (Fig. 58).

Megaloblaștii sunt nu numai forme mai mari, dar au și o structură nucleară specifică; grunții de cromatină nu au dispoziția radiară, ci mai mult reticulară (Pl. I. 28, 30, 32). Reamintim, că sub numele de megaloblast *Ehrlich* înțelege prima generație de hematii, din epoca dezvoltării sângelui în vezica ombilicală. Cu toată divergența ce există între embriologi, față de denumirea de megaloblast, când este vorba de sângele omului adult, prin megaloblast ce înțelege forma lui *Ehrlich*, din prima fază embrionară.

Disparația nucleului, în condiții patologice, se face deosebit de felul cum se efectuează în hemopoieza normală. Am văzut o serie de transformări ale nucleului, cari rămân în hematie, fragmente, corpi Jolly, cariochineze etc. Fenomene de cariochineză (Pl. I. fig. 30, 31) au loc frecvent în sânge, cât și în organele hematopoietice; în anemia periculoasă. Formele de nucleu în cariochineză se întâlnesc des: aceste forme, au loc atât în megaloblaști cât și în normoblaști.

Se poate spune că în condiții patologice, nucleul dispare sau părăsind globula, fie prin fenomenul de cariorexis, fie transformându-se în inelele Cabot, granulații azurofile, policromatofile-azurofile.

Granulațiuni colorate vital. Am văzut la tehnică, că prin colorații vitale cu violet cresyl și cu albastru de toluidină, se pun în evidență în icterul hemolitic, niște filamente colorate în albastru, cât și niște granulații, de acelaș aspect. Intrebarea care se pune, este dacă această substanță filamentoasă, este tot una cu granulațiile bazofile, ceea ce pretind unii hematologi, sau este o substanță deosebită. *Ferrata* a

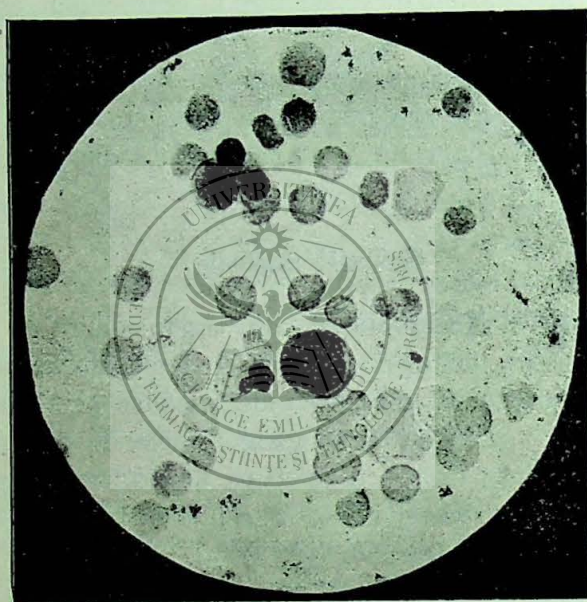


FIG. 58.

Eritroblast mare bazofil și normoblaști în pienoză. Microfot Orig.

demonstrat, că nu au nici un raport între ele; acest autor colorând vital cu toluidină sau albastru de metilen, reușește să coloreze pe aceeași lamă, atât substanțele granulo-filamentoase cât și granulațiile bazofile. Autorii francezi, au arătat prezența substanței granulo-filamentoase în hematii, în icterul hemolitic, unde granulațiile bazofile lipsesc. Și această substanță, este un semn de imaturitate a elementelor. La omul adult normal, se găsesc deasemeni astfel de elemente, în hematiile tinere. S'a căutat să se vadă dacă este o legătură între substanța policromatofilă a hematiilor și substanța granulo-filamentoasă; unii au ajuns la concluzii pozitive, dar alții neagă această legătură. *Ferrata* spune că este doar vorba pentru ambele substanțe, de celule tinere, imature, bazându-se pe faptul că la

embrion în epoca megaloblaștilor, când protoplasma este ortocromatică, în toate aceste forme se găsește substanța grañulofilamentoasă; se găsește deasemenea în sângele unor animale, ce au o cantitate mai mare de eritrociti policromatofili, ca și în anemiile experimentale și chiar în unele anemii grave aplastice.

Patologia generală a globulelor roșii.

Am văzut cari sunt alterațiunile hematiilor și care este explicația lor și semnificația patologică. Aceste alterațiuni, simptome simple morfologice, reprezintă însă efectele unei acțiuni multiple asupra hematiilor însăși și asupra organelor hematopoietice și în special asupra măduvei. Aceste alterațiuni ale hematiilor, sunt simptome anemice, atunci când se prezintă în minus ca număr și funcțiune. În general substanțele nocive, pot lucra direct asupra hematici, distrugând-o în parte sau total, sau pot lucra asupra formării ei în măduvă sau lucrând în ambele părți deodată. O celulă roșie provenită prin turburări ale formației, este mult mai puțin rezistentă. Cele mai multe din simptomele enumerate, sunt însă nu forme degenerative, petrecute în sânge, ci forme de regenerare, datorite iritației măduvei. Împiedecarea neoformației hematiilor, prin cauze mecanice, tumori, arterioscleroză, este privită de unii hematologi, ca o cauză importantă de anemie. Tot aici intră și atrofia măduvei osoase, măduva aplastică, sau măduva osoasă aregeneratoare, cauzată de acțiuni toxice ale sau prin hiperfuncție.

Sindroamele anemice sunt sau **hemopatii esențiale**, sau sindroame secundare (Partea III). Ne vom ocupa de anemiile secundare în acest capitol, intru cât aceste sindroame, sunt numai o repercutare asupra sângelui și organelor hematopoietice, ale diferitelor boale generale sau unui alt organ.

Anemiile posthemoragice. După hemoragii, din cauza rapidității cu care se regenerează plasma, față de elementele citologice, avem o hidremie, cantitatea de hemoglobină este micșorată, și o oligocitemie. În acest moment, începe o reacțiune a măduvei, care din cauza lipsei sângelui, dă o hiperproducție și trimite în sânge o cantitate de elemente tinere, încă incomplet dezvoltate: eritroblaști și hematii cu semne regenerative; totodată apare și un număr mai mare de leucocite și chiar forme tinere, mielocite. Numărul hematiilor câțva timp, poate fi ridicat peste normal; hemoglobina este diminuată, din cauza formației grăbite a hematiilor. Atunci când hemoragiile durează, regenerarea se face din ce în ce mai încet și incomplet, în cât nu se pot compensa pierderile

și avem o oligocitemie pronunțată și o ologocromemie gravă. Caracterul grav, poate să se prezinte și în aceste anemii secundare.

Boalele infecțioase se însoțesc mai totdeauna de anemii; boalele cronice ca tuberculoza și sifilisul, tumorile maligne, intoxicațiile cu plumb, arsenic, mercur; asemeni în boale cu tendința la casexie.

Anemia experimentală. Cercetările experimentale, au lămurit multe chestiuni din domeniul anemiilor. S'au încercat mai multe substanțe ca: piridina, fenil-hidrazina, toluilendiamina, saponina. Regenerările sunt mult mai rezezi, de cât în anemiile prin sângerare. S'au putut obține toate simptomele simple ale hematiilor, dar nu s'au putut obține tabloul complet al Boalei lui *Biermer*. Animalele tinere reacționează mult mai puternic, de cât cele bătrâne. *Hertz* a putut produce o poliglobulie experimentală.

Este interesant, că atât sângerările, cât și intoxicațiile, produc în splină și în gâglionii limfatici, reacțiuni mieloide, metaplastice. Am văzut cum trebuiesc interpretate aceste reacțiuni; date fiind cercetările embriologilor și anatomistilor, se poate afirma, că este vorba de o metaplastie, deci de formarea pe loc prin potențialul celular mezenchimatos. (Vezi mai departe capitolul Metaplastie mieloidă).

Leucocitele.

Funcțiunea. Am văzut la capitolul rezumativ al anatomiei și fiziologiei normale, rolul ce-l au în organism fiecare din grupele de leucocite în parte. Aceste funcțiuni sunt caracterizate prin fermentii pe cari îi posedă, putând aduce fie lichifierea țesuturilor, precum este fermentul proteolitic al neutrofilelor, fie o separare a unor grăsimi, ca lipaza din limfocite, iar monocitii numiți și macrofagi, ca și eozinofilele, sunt mobile și execută un rol fagocitar descoperit de *Metschnikoff*. Toate aceste funcțiuni au un rol vădit în apărarea organismului.

Leucocitele prezintă și ele o serie de modificări patologice, caracterizate prin schimbări ale formei, cât și prin prezența de substanțe străine. În neutrofile, se găsesc substanțe grăsoase, glicogen în diabet precum și în urma unor tratamente cu iod; să găsesc deasemeni forme curioase de celule, cu un singur nucleu, cu granulațiuni neutrofile, ce au fost numite **pseudo-limfocite**. Aceste forme, se găsesc în variolă, în anemii toxice. Câteodată se întâlnesc polinucleare fără granulațiuni. *Sabrazès*, a descris incluziuni bazofile în leucocite. (Vezi cap. Leucocite alterate).

Numărul leucocitelor, am văzut că variază în dilerite împrejurări fiziologice, iar în stările patologice generale, cât și locale, prezintă oscilațiuni foarte însemnate și importante pentru patologie.

Când numărul global al leucocitelor este mărit, vorbim de **leucocitoze**, sau **hiperleucitoze**, iar când acest număr scade, de : **leucopenie**, sau **hipoleucocitoză**. Înmulțirea unui singur fel de leucocite, se numește **neutrofilie**, **cozinofilie**, **bazofilie**, **monocitoză**, **mononucleoză**, **limfocitoza**. Când se ridică numai numărul parțial al unui fel de leucocite, de obicei și numărul global al globulelor este mărit : leucocitoză generală cu neutrofilie, etc. Alteori însă avem o cozinofilie sau limfocitoză cu leucopenie.

Pröducerea acestor variațiuni ale numărului leucocitelor, se explică în primul rând, prin acțiunea substanțelor active, antigene, ce atrag leucocitele din organele formatoare, prin *chimiotaxia* lor pozitivă, iar în al doilea rând, prin acțiunea directă a toxicului, asupra organelor hematofomatoare. Diferitele substanțe, vor avea efecte diverse asupra ganglionilor, splinei, țesutului conjunctiv și măduvei; va distruge sau excita unul din formele leucocitare, după substanțele pe care le conține și ca rezultat va fi o diminuare sau o înmulțire a numărului leucocitelor de acel fel, din circulație. Se poate, ca atunci când acțiunea unei toxine, este prea violentă, asupra unui fel de leucocite, aceste elemente să fie paralizate sau epuizate și consecința, va fi înpușinarea lor; când acțiunea toxicului este moderată, distrugerea are loc asupra unei părți din elemente aducând prin un fenomen de compensație, o înmulțire a numărului lor. În unele boale există o distrugere ale organelor însăși, a ganglionilor de exemplu, care poate explica imposibilitatea ca aceste organe, să mai dea numărul necesar din acel grup de elemente; în acest caz ar fi o hipofuncțiune, prin distrugerea organului hematofomator. Acelaș lucru pentru hiperleucocitoze : ea poate fi dată de o mărire a organelor însăși cât și funcțional, de o excitațiune proliferativă; la copii, organele hematopoietice, sunt mai active și numărul leucocitelor mai mari.

Leucocitoza și leucopenia, sunt în funcție de virulența cu care toxicul atacă și de puterea de reacțiune a organului producător de elemente leucocitare.

Leucocitozele.

Numărul global de leucocite, poate întrece cu mult numărul considerat ca normal, care variază de altmintrelea după diferiți cercetători. Limitele sunt între 5.000, 8.000 de leucocite pe lmm. c.; 10.000 de leucocite, reprezintă un grad de leucocitoză. Sigur, că sunt variații individuale și vom vedea variațiile fiziologice, cari ne împiedică să putem stabili prin cifre, limita între diferite simptome. Tot așa de greu este să putem stabili limita superioară a leucocitozei, adică punctul unde încep stările leucemice și chiar putem afirma, că nu cifra globală poate hotărâ granița.

Înmulțirea celulelor se face în organele hematopoietice, specializate pentru fiecare fel de leucocite, opinie admisă chiar de uniceștii moderni (*Ferrata*). Neutrofilele și eozinofilele se formează la adult în măduva osoasă, limfocii în ganglioni și splină, iar monocii în splină, ganglioni și în țesutul conjunctiv, din care trec în sânge. Sunt elemente, ce au origina numai în țesutul hemohistioblastic, ca și celulele mastzellen, iar altele au o origină comună hemocitoblastică și hemohistioblastică, ca limfocii, eozinofilele și monocii.

Stabilirea leucocitozei, dă măsura funcțională a aparatului leucocitar: aceiaș toxină poate da reacții variate, în raport cu cantitatea întrebuințată și cu puterea organelor hematopoietice de a reacționa.

Naegeli, este mai exclusivist și arată, că numai măduva osoasă, are un rol în leucocitozele neutrofile și eozinofile, ca singură fiind organul reacției leucocitare neutrofile și eozinofile.

Este bine a înțelege prin leucocitoză, procesele caracterizate prin înmulțirea ori căror elemente leucocitare. Aceste procese pot fi globale sau parțiale, precum sunt fiziologice sau patologice.

Este bine de lămurit, că mulți înțeleg prin leucocite, nu toate felurile de globule albe, ci numai pe cele polinucleare. Trebuie lăsat termenul de leucocit, pentru ori ce globulă albă.

Leucocitozele fiziologice. În mai toate cazurile de leucocitoze fiziologice, predomină neutrofilele. Cele mai importante leucocitoze fiziologice sunt:

1. Leucocitoza noilor născuți, 2. leucocitoza digestivă, 3. leucocitoza gravidică și 4. leucocitoza produsă de căldură și exerciții musculare.

Leucocitoza noilor născuți. La noii născuți numărul leucocitelor oscilează între 10—20.000 pe mm. c.; leucocitoza este neutrofilă. Formula leucocitară la copii de 1—2 ani, este deosebită de aceia a omului adult și anume, este o **limfocitoză**: 60% limfocite; nu sunt eozinofile și mastleucocite. Cauza neutrofiliei la noii născuți, este interpretată în mod diferit: unii admit traumatismul nașterii, alții schimbarea felului de alimentație, schimbarea nutriției, prin intrarea în joc al tubului digestiv.

Leucocitoza gravidității. Aceaste leucocitoze ar fi constante, după unii numai la primipare, iar după alții ar fi numai o leucocitoză normală maximă. Această leucocitoză, are caracter neutrofil. Variațiile zilnice și imperfecțiunea tehnice, au contribuit a exagera această înmulțire a leucocitelor. În cursul nașterii, este o înmulțire constantă a leucocitelor, care se poate atribui și hemoragiei. În timpul leuziei, totul vine la normal, iar leucocitozele ce s'au constatat, pot fi datorite compli-

caștilor. *Arneth* atribuie această leucocitoză, unei supraactivități a măduvei osoase, bazându-se pe forma de polinucleare tinere, cu unul și doi nuclei.

Leucocitoza digestivă. Acest fel de leucocitoză nu este încă bine stabilită. A fost descrisă de *Nasse* și *Virchow* și combătută de mulți autori. Unii autori au descris o formă neutrofilă, alții limfocitară. Trebuie ținut seamă în primul rând, de variațiile fiziologice, descrise în afară de digestie. Iată un tablou dat de cercetările lui *Ellermann* și *Erlandsen*:

6 ore	7,400	leucocite
10 "	8,800	"
3 "	9,200	"
7 "	10,000	"

După cercetările lui *Hoffmeister*, ar rezulta, că în timpul digestiei, se produce o infiltrație a țesutului adenoid intestinal, prezentând multe limfocite în cariochineză; această infiltrație, ar fi produsă prin ingestia substanțelor proteice alimentare. Aceste elemente ce conțin substanțe nutritive, proteice în special, s'ar duce apoi pe vene și pe limfatice, în diferite țesuturi. Această ipoteză, aduce contribuții nouă la studiul leucocitozelor digestive. Experimental la câine, nu s'a putut produce o leucocitoză experimentală.

Ritmul leucocitar. În afară de aceste variațiuni normale ale numărului leucocitelor și în afară de influența poziției corpului, a mișcărilor bruște, a mișcărilor respiratorii etc., și căutând să reducă aceste influențe, *Nișescu* și *Cadariu*, făcând zilnic numărătoarea leucocitelor — din două în două ore — au constatat, că numărul leucocitelor, prezintă o variație ritmică diurnă și anume un minim dimineața și un maxim spre seară.

S'a observat o deosebire în numărul de leucocite după diferite feluri de alimentații.

În inaniție, lipsește complet eozinofilele. Sunt autori cari au descris o mărire și o metaplasie mieloidă a foliculilor limfatici și a splinei în digestie; chiar măduva osoasă, ar prezenta modificări. *Naegeli* contestă existența și producerea pe loc, de polinucleare eozinofile și neutrofile, așa cum afirmă alți autori. Se observă că nu există o concordanță în rezultatele obținute, asupra leucocitozei digestive.

Leucocitoza în urma exercițiilor musculare și sub influența căldurei. Examinându-se sângele, după diferite exerciții, s'a constatat o înmulțire a leucocitelor. *Gravitz* numește această leucocitoză: *mioгенă*, provenind prin o iritație a organelor formatoare, prin substanțele toxice, provenite din acțiunea musculară.

S'a constatat o leucocitoză la copii, după ce țipă mult; o leucocitoză de asfixie, o leucocitoză la alienați și la epileptici. La tetanus nu s'a putut constata.

După o injecție cu adrenalină, s'a constatat o leucocitoză aparentă, pe care *Naegeli*, o consideră ca o pătrundere în sânge, a elementelor hematice gata.

Căldura dă variații ale numărului. *Rovighi* a putut constata experimental, că scăzând temperatura la epure cu 3 grade, leucocitele cresc dublu; urcând temperatura cu 3 grade, leucocitele scad cu două treimi. Cercetările lui *Bürker*, care numără elementele în aceleaș timp, atât în sângele capilar cât și în venă, constată, că în anemie, leucocitele se înmulțesc în capilare și scad în vene; după un ceas, se restabilește echilibrul. Conchide, că este vorba de o leucocitoză aparentă, prin reținerea leucocitelor în capilare, sub acțiunea frigului, din cauza alinierii lor la peretele vasului.

După unii autori, băile de aburi și aer cald, ar da o leucocitoză. După băile de soare, ar fi o leucocitoză, cu înmulțirea limfocitelor.

Consecința practică, este că examenul leucocitar, să se facă dimineața și evitându-se ori ce efortare sau exercițiu înainte de examen.

Leucocitozele Patologice.

Adevăratele leucocitoze, au loc în boalele generale și mai cu seamă în boalele infecțioase, ca rezultat al acțiunii toxinelor microbiene, asupra aparatului hemiopoietic. Leucocitozele nu sunt, de cât simptome sanghine, simptome simple hematologice, în diferitele boli și chiar în afecțiuni.

Am spus, în „afecțiuni“, pentru că vom vedea leucocitoze cu diferite caractere, în speecial eozinofile, cari însoțesc simple afecțiuni ale pielii și ale altor organe, afecțiuni, ce nu sunt la rândul lor, decât numai o acțiune locală, ale unor boale generale: câteodată însă aceste afecțiuni sunt adevărate „boale“, cantonate la un singur organ, caracterizate numai prin simptome datorite alterației acelu organ. Eritemele pielii, urticariile, sunt afecțiuni, ale pielii în boli generale, de cele mai multe ori.

Leucocitozele se mai întâlnesc în boalele infecțioase, în diferite intoxicațiuni, în urma hemoragiilor mari și în tumori maligne și cașexie.

Leucocitozele în boalele infecțioase, sunt de diferite grade; se întâlnesc în marea majoritate a acestor boale, cu excepția febrei tifoide și rușeola. Experimental s'a putut proba, că leucocitoza este provocată de toxinele microbiene și nu de prezența bacteriei; înmulțirea leucocitelor

este în raport cu cantitatea de toxină microbiană; dozele mici nu o produc; dozele prea mari deasemenea. *Naegeli*, crede, că chimiotaxia nu poate explica complet, procesul de leucocitoză, ne putând fi de cât un fenomen secundar.

În boalele infecțioase, leucocitoza este în cea mai mare parte neutrofilă. În toate boalele infecțioase, numărul parțial al diferitelor feluri de leucocite, suferă o mare variațiune, încât nu se pot stabili curbe precise; durata leucocitozei este foarte diferită individual.

Trebue de notat, că sunt cazuri, unde avem focare de supurație și unde lipsește leucocitoza. Ar trebui să se admită aici o altă proveniență a neutrofilelor de cât măduva osoasă. Totuși producerea histioidă a neutrofilelor, nu este admisă nici chiar de unicii cei mai extremi. Probabil că mecanismul în producerea focarelor supurative, nu este identic cu acela al leucocitozei în general.

Iată cum se comportă leucocitoza, în diferite boli infecțioase:

Pneumonia. Este o leucocitoză neutrofilă ridicată, în aproape toate cazurile: 15—30.000 leucocite. Nu există un paralelism între mersul bolii și gradul leucocitozei; leucocitoza cade aproape simultan cu temperatura; eozinofilele scad sau dispar, pentru a reapărea când boala a trecut peste punctul culminant. O leucocitoză moderată, cu o înmulțire parțială a neutrofilelor, se întâlnește în formele grave; leucopenia, indică un mers foarte rău.

Reumatismul poliarticular: o ușoară leucocitoză neutrofilă (15.000); se observă o înmulțire ușoară a eozinofilelor.

Tifosul exantematic: prezintă o leucocitoză neutrofilă. Se găsește multe plasmazelle.

Meningita epidemică: leucocitoză neutrofilă pronunțată, cu dispariția eozinofilelor, cari apar spre vindecare. Lipsa leucocitozei vorbește cele mai dese ori, pentru meningita tuberculoasă. *Rusca* a stabilit o curbă, a acestor variații, căutând să conchidă asupra prognozei.

Difteria. Leucocitoză neutrofilă, mai cu seamă în cazurile grave; eozinofilele dispar. Unii autori au găsit mielocite, într'un caz grav letal.

Septicemia și endocarditele, prezintă o polinucleoză neutrofilă, asociată cu o înmulțire a eozinofilelor. Rare ori mielocite și normoblaste; plăcuțele înmulțite. În ca urile grave, leucocitoza lipsește. Este de notat scăderea hemoglobinei, în infecțiile cu streptococi.

Erizipelul. Există o polinucleoză neutrofilă, moderată; eozinofilele sunt înmulțite în perioada de stare a boalei; ele apar spre vindecare.

Scarlatina. se prezintă cu o polinucleoză neutrofilă, care ține câteva săptămâni după dispariția febrei și a exantemului. După infecție, este o limfocitoză importantă. O leucocitoză, care durează după ce temperatura a încetat, ar denota o complicație renală; o astfel de leucocitoză, ar corespunde după *Sahli* și unei mențineri a temperaturii cu câteva zecimi de grad deasupra lui 37 grade, neobservate de multe ori.

Variola. Leucocitoza ar fi maximă la a 6-a zi de boală, când ajunge la 40.000. Forma sub care s'ar prezenta, ar fi mononucleoza; se găsesc și câteva mielocite, forme de iritație *Türk*, și eozinofile. În formele ușoare de variolă, formula leucocitară, este tot aceeași. Neutrofilele sunt relativ mai puține, dar numărul lor total, ajunge pe cel normal. Formula leucocitară, nu poate servi la diferențiere, între variolă și varioloid. În variolă este dese ori o leucopenie.

Varicela. Prezintă o înmulțire relativă a mononuclearelor și o ușoară înmulțire a eozinofilelor.

Influența. În această afecțiune, este greu de precizat formula, pentru că nici cadrul boalei nu este precis.

Rugeola: în stadiul prodromal, ar fi o tendință de leucocitoză, care se retrage foarte curând, imediat ce încep manifestațiunile clinice, dând loc unei leucopenii, care ține tot timpul erupției. Neutrofilele nu sunt diminuate procentual. Când exantemul începe să treacă, numărul leucocitelor se ridică, iar al mononuclearelor crește. Eozinofilele la început sunt înmulțite, pentru a dispărea mai târziu, ajungând după trecerea infecției, la un grad de eozinofilie. Totuși o ridicare mare a eozinofilelor, mergând alături de o leucocitoză, pledează pentru scarlatină. Leucocitoza după stadiul exantematic, indică o complicație. Se găsesc și celule mari mononucleare.

Rubeola. Se găsește o leucocitoză în stadiul erupției.

Febra tifoidă. În această infecțiune este leucopenia cea mai caracteristică. Numărul leucocitelor depinde de stadiul boalei. În stadiul ridicării temperaturii este o ușoară leucocitoză neutrofilă, cu dispariția eozinofilelor. Această leucocitoză, dispăre după primele zile, pentru a ceda locul unei leucopenii, care ține tot timpul, cât temperatura se menține în platou. Limfocitele sunt împuținată, dar încep să crească spre perioada de remisiune, trecând peste numărul normal; neutrofilele scad continuu; eozinofilele încep să se înmulțească. Neutrofilele ajung un minim în timpul „lizei” temperaturii, pe când limfocitele, ajung la un maximum, în acest timp. După scăderea temperaturii, neutrofilele încep să se înmulțească, ca și eozinofilele. În acest timp a convales-

cenței, este o adevărată limfocitoză, ușoară eozinofilie, iar neutrofilele aproape ca în stare normală.

La copii variațiile acestea sunt mai repezi și rar se observă la copii o neutropenie așa de mare ca la adulți. În stadiul de limfocitoză se găsesc în sânge și elemente patologice, precum mielocite, normoblaști. Este de remarcă că limfocitoza din ultima perioadă a boalei, continuă un timp oare care după complecta vindecare.

Tusea convulsivă. O înmulțire a limfocitelor și câteodată și a polinuclearelor neutrofile.

Oreillon. Nu există leucocitoză.

Febra recurentă. O puternică leucocitoză neutrofilă.

Tetanos. Se citează o leucocitoză moderată.

Turbare. Leucocitoză neutrofilă.

Cărbune. Leucocitoză neutrofilă, cu dispariția eozinofilelor.

Holera. Leucocitoza câteodată foarte pronunțată.

Malaria. În cazurile ușoare avem o ușoară scădere a numărului leucocitelor; în timpul accesului, cresc neutrofilele și scad limfocitele și eozinofilele. Tot în timpul accesului, după unii cercetători, ar fi o ușoară limfocitoză și o înmulțire a monocitelor. Polinuclearele sunt diminuate scăzând la 30—20%. Eozinofilele dispar în perioada febrilă și reapar în perioada apiretică. În unele forme de malarie, sunt forme anormale, mielocite și plasmazellen.

Chinina are influență asupra leucocitozei și *Billett* arată, că chinina exagerează formula leucocitară din acces, manifestată printr'o hiperleucocitoză, cu caracter mononuclear. Chinina ar favoriza mononucleoza.

Actinomicoza de multe ori este însoțită de leucocitoză.

Poliomielita (Heine-Medin). De cele mai multe ori leucopenie; se citează cazuri de leucocitoză.

Sifilisul. În stadiile inițiale, s'a constatat o mononucleoză și limfocitoză; în perioada secundară, polinucleoză neutrofilă și înmulțirea monocitelor. Trebuie notată influența anemizantă a sifilisului, în stadiile secundar și terțiar; de multe ori dă sângelui un caracter de anemie pernicioasă.

Tuberculoza miliară. Câteodată este o leucopenie, alte ori numărul este normal. Leucopenia nu poate servi ca mijloc de diferențiere clinic. Lipsește eozinofilia ca și în febra tifoidă.

Supurațiuni: în general se observă o leucocitoză neutrofilă.

Leucocitoze în alte stări morbide.

Boala lui Basedow. Unii cercetători au găsit limfocitoză și leucopenie; în unele cazuri se observă o urcare a eozinofilelor.

Intoxicațiuni cu medicamente: Ușoară leucocitoză în urma unor medicamente toxice ale sângelui, precum cloratul de potasiu, clorofomul etc. Antipirina, dă o polinucleoză neutrofilă. Pilocarpina o limfocitoză.

Leucocitoza cașectică este o leucocitoză polinucleară neutrofilă.

Leucocitoza agoniilor, este polinucleară neutrofilă. *Ehrlich* o consideră ca provenită din slăbirea circulației și nu ca o adevărată polinucleoză.

Boala serului, În timpul incubației se observă o ridicare a numărului polinuclearelor, care se reduce la apariția simptomelor, dând o leucopenie, cu micșorarea numărului neutrofilelor. Se observă monociti.

Efectele razelor Röntgen. Razele X, au efectul de a face să diminue numărul leucocitelor. Care este mecanismul? În primul rând, este o distrugere a elementelor preformate, dar afară de acest mecanism, trebuie să fie și o substanță ce s'a numit „toxină röntgeniană”, care se formează în sânge și circulă în organism.

Tumori maligne. Se întâlnește uneori leucocitoze, în carcinome, dar de obicei aceste leucocitoze, se explică prin complicații supurative ale tumorii.

Metastazele tumorale în măduva osoasă, produc de multe ori leucocitoze importante, cari se însoțesc câteodată de apariția de forme foarte tinere.

Leucocitozele post hemoragice. Paralel cu eritroblaștii și hematiile tinere, policromatofile, granulații bazofile, după hemoragii, se întâlnește și o leucocitoză care dispare în câteva zile. Leucocitoza este neutrofilă; se întâlnesc și forme leucocitare tinere.

Leucocitoza eozinofilă.

Eozinofilia. Am văzut că o parte din hematologi, cred că polinuclearele eozinofile, se dezvoltă numai în măduva osoasă, pe când alții aduc probe histologice și embriologice, că acest fel de celule se dezvoltă și în țesutul conjunctiv.

O ușoară urcare a eozinofilelor, eozinofilia relativă, am văzut că are loc în foarte multe boale, ce se prezintă cu o leucocitoză neutrofilă, mai cu seamă când procesul morbid, merge spre vindecare.

Prezența leucocitelor eozinofile, este considerată ca un semn de prognostic bun.

O eozinofilie ușoară merge de multe ori mână în mână, cu o limfocitoză și monocitoză. La omul sănătos se găsesc 2—4% eozinofile. Aceste cifre pot fi considerate ca un maximum. De obicei am găsit cifre mai mici, 0,5—1%. Numărul lor global ar fi de 100—140 pe 1 mmc. In eozinofilie, numărul lor se poate ridica până la 5.000.

Inmulțirea acestor leucocite, are loc într'o serie de boale și afecțiuni ale aparatului respirator. In astm, eozinofilele ajung un procent de 10—15%. Astmul nu are o etiologie și nici patogeneză complet lămurită, în cât se poate considera ca o tulburare respiratorie, un sindrom respirator în legătură cu cauze mai generale, ce se petrec în alte organe. Școala germană îl pune în legătură cu o vagotonie intensă. Cercetările nouă ale școalei franceze, îl consideră ca un dezechilibru coloidal, un fenomen de coloidoclazie.

Eozinofilia se întâlnește în emfizemul pulmonar, în vegetațiile adenoide, în tusea convulsivă, în febra de fân.

Pemfigus. O eozinofilie foarte ridicată; în **Dermatita buloasă** (*During*) o eozinofilie mult mai pronunțată, servind la stabilirea diagnosticului.

Afecțiuni cutanate: urticaria, prurigo, eczem, exanteme serice și medicamentoase, în **Colite mucomembranoase**, în **Blastomicoze**, în **Vermi intestinali** și **vermi ai diferitelor organe: echinococoza, trichinoza, filaria, cisticercosa, distomiaza.** Eozinofilia este mult mai ridicată în aceste din urmă helmintiaze, de cât în cele intestinale. S'a constatat că moartea vermelui aduce dispariția eozinofiliei; după operații de chist hidatic, prezența mai de parte a eozinofiliei, însemnează existența altor focare verminoase. In paraziții intestinali, cari dau simptome de anemie, eozinofilia este aproape dispărută, deși nu în mod absolut.

In **trichinoză**, constatarea eozinofiliei, este de mult interes; prezența ei exclude o febră tifoidă; către a 14-a zi de boală, eozinofilia atinge maximul de 45%; numărul global al leucocitelor, poate să nu fie mărit, deși în cazuri grave, s'a constatat o hiperleucocitoză. Limfocitele întâi se împuținează și apoi se înmulțesc. In cazurile grave, eozinofilia lipsește.

Tumori maligne. Se constată câteodată o eozinofilie mai ales la cele cu mers cașectic.

După splenectomie, apare o înmulțire a leucocitelor eozinofile.

Se întâlnește o eozinofilie în neuroze, în urma injecțiilor de seruri curative, în urma intoxicațiilor și chiar după infecțiuni generale în eritremii

și policitemii, în afecțiuni ale rectului (*Stänbli*) în afecțiuni avute ale mușchilor de natură reumatică și în sfârșit în stările anafilactice și diatezele exudative.

Eozinofilia în alte stări numite anafilactice, s'a putut produce și experimental (*Schlecht*). *Naegeli* o privește ca un fenomen chimiotactic iar alți autori ca fiind provocată prin o vagotonie.

Pe lângă această eozinofilie sanghină, se găsește atât în aceste stări cât și în altele fără eozinofilie sanghină, o înmulțire a eozinofilelor în țesuturi. O înpuținare a eozinofilelor, se întâlnește în boalele infecțioase acute, la începutul unor intoxicațiuni, după operațiuni chirurgicale, în anemia pemicoasă.

Origina eozinofilelor. Felul cum se colorează granulațiile eozinofile, asemănător cu hematiile și anume cu hemoglobina, cât și alte caractere, a făcut pe unii hematologi (*Weidenreich. Klein*) să interpreteze aceste formațiuni, ca fiind formate din hemoglobină, provenind din fragmente de hemoglobină, fagocitată. *Ehrlich* a susținut, că aceste granulațiuni sunt elemente de desagregație, un produs al însăși activității celulare a acestor polinucleare, cum este pigmentul sau glicogenul în alte celule.

Schlecht, a putut în mod experimental, injectând la cobai albumine străine, să producă eozinofilia. Aceste experiențe, precum și faptul, că în boala serului, în astm, urticarie etc., se constată eozinofilie, a făcut pe autori, să facă legătură între eozinofilie și „schokul“ anafilactic, deslănțuit de albumine străine.

În ultimul timp, cercetările lui *Liebreich*, tind să probeze o altă concepție. Acest autor prin experiențe făcute cu sânge „in vitro“, a reușit să producă o eozinofilie „in vitro“, precum și cristalele lui *Charcot*, independent de proporția de eozinofile, ce se află în acel sânge. Pentru el substanțele granulațiilor eozinofile, sunt substanțe „Cristaloide“, ce provin din cristalizarea imediată și complectă, a unei substanțe pe care o numește α , care ia parte și la constituția fibrinei și care ar proveni din substanțele secretate în timpul coagulării sângelui, de către leucocite, după extravazare.

Până în prezent nu este încă o unitate de vederi asupra formării celulelor și granulațiilor eozinofile. *Naegeli*, combate cu argumente morfologice și biologice formarea eozinofilelor din transformarea limfocitelor prin fagocitarea fragmentelor de hemoglobină. În acest mod deci, acești autori combat cu energie formarea histiogenă a eozinofilelor. Cei mai mulți susținători ai formării leucocitelor eozinofile în alte țesuturi decât în măduva osoasă, sunt embriologiști și histologiști.

Monocitoza.

Am văzut, că aproape toți hematologii sunt de acord a recunoaște că monociti sunt o specie a parte de celule, deși asupra provenienței lor sunt încă divergențe. Mai toți unicii, sunt de părerea mai multor izvoare de producere și nu numai splina cum voia *Pappenheim*. O înmulțire a monocitelor are loc în malarie ajungând până la 10—15%; în unele cazuri *Ferrata* a găsit 21%. În malarie monociti conțin mult pigment malaric.

Monocitoza se întâlnește în variolă, deși unii cercetători dau cifre prea mari de monociti în această boală, socotind la un loc și alte forme leucocitare. În sfârșit numărul monocitelor, este înmulțit în limfogranulomatoză, boala lui *Banti*, și *Bassedow*; unii autori o pun în legătură cu excitația sistemului simpatic: simpaticotonie.

Limfocitoza.

Această formă de leucocitoză, este mai rară și se stabilește bine numai prin studierea formulei leucocitare, pe lângă numărătoarea leucocitelor. Numai rare ori o limfocitoză, poate provoca o urcare a numărului global de leucocite, la 30.000. Cele mai dese ori, este o limfocitoză relativă. S'a stabilit în tuberculoză, rachitism, sifilis și sacrome ale pielei, apoi în febra tifoidă, *Bassedow*, inanție.

Limfocitoză relativă, se întâlnește în anemii cu tipul pernicios, în cloroză și în malarie. După cercetările lui *Bergel*, limfocitoza se produce în infecțiuni cu germeni ce conțin lipoizi, ca bacilul tuberculei, prin fermentii lipazici, pe care îi conțin aceste limfocite.

Se mai citează în cașexia strumiprivă, în diabet și stări astenice, la gravide cu hipertiroidism.

Mastleucocitoza.

La om s'a observat o înmulțire a acestor elemente, după tratamentul cu ser și albumine străine și în urma tratamentului antirabic. S'a constatat o ridicare a numărului lor în poliglobulii și în mieloze.

Leucopenia.

Acest simptom este mai puțin frecvent de cât leucocitoza; este de cele mai multe ori parțial. Leucopenia, se explică printr'o distrugere exagerată a unor leucocite, printr'o perturbare a formației lor, — forma aplastică, — prin lipsa de chimiotactism, prin efecte mecanice și printr'o diferență de distribuție în diferite vase.

Se întâlnește constant în boala lui *Banti*, în Febra de Malta, unde leucocitele neutrofile sunt scăzute. Limfopenia este și mai rară: s'ar găsi în malarie câteodată. Am văzut că razele Röntgen, au acțiune leucopenizantă. Benzolul are o acțiune vădit leucotoxică; astfel lucrează și metalele radioactive: toriul și mezotoriul.

Leucemii.

Tot un simptom sanghin caracterizat printr'o creștere mai mare sau mai mică a numărului leucocitelor, se întâlnește în stările leucemice sau leucemii. Cuvântul leucocitemie creat de *Bennet* era destinat să arate simptomul sanghin, adică o leucocitoză sanghină. Mai târziu când s'au constatat și forme clinico-anatomice identice acestora, însă fără ca sângele să prezinte o leucocitoză, cuvântul leucemie, a trebuit să-și lărgască cadrul și să cuprindă un număr mai mare de sindrome, cari nu mai aveau comun între ele simptomul „leucemici” în sensul adevărat al cuvântului, adică al leucocitozei, ci alte caractere mai esențiale. (Vezi Partea III-a Leucemii).

Astăzi cuvântul leucemie, nu înseamnă pentru patologia modernă numai simptomul leucocitozei. Totuși pentru că cuvântul a fost întrebuințat de așa de multă vreme, îl menținem și astăzi, câteodată însă modificat precum: „stări leucemice”, „sindrom leucemice”; însemnând tot grupul acestor sindrome, cu caracterele pe care le vom descrie atât la organele hematopoietice cât și la capitolul sintetic al sindromului leucemic. (Partea III-a). S'au dat deseori alte numiri acestui grup, dar cari nu au avut darul să pătrundă și să se generalizeze, calitate pe care a avut-o cuvântul vechi de leucemie. În momentul de față, ne interesează numai raportul simptomului leucemie, cu leucocitozele. Leucemia este o leucocitoză cu caractere variate, atât ca număr cât și ca fel de leucocite în sânge. Numărul leucocitelor în leucemie, ajunge cifre pe cari nu le atinge nici odată ori care alt proces leucocitozic, deși în unele forme leucemice numărul poate fi moderat, obișnuit leucocitozic sau chiar leucopenic.

„Leucemia” sau numărul înmulțit a leucocitelor, este un simptom neconstant în stările leucemice, care poate și lipsi. Când există în gradul obișnuit al unor forme, atunci este patognomonic. În privința patogenezei acestei leucemii, se deosebește iarăși de alte leucocitoze prin faptul că nu este vorba de o hiperproducție reactivă și secundară a organelor hematopoietice, ci de o proliferație „tumultoasă” a celulelor încă nemature și în cantitate deosebit de mare; „leucemic” — simptomul — este o manifestare sanghină a unei perturbațiuni mari a între-

gului aparat hematopoetic prin alterații primitive ale acestor organe. Cercetările lui *Ferrata* și ale școalei sale, adaogă un semn mai mult de deosebire, între procesul leucemiei și leucocitoză; apariția unor forme histioide hemohistioblastice, de care m'am ocupat în capitolul precedent, cari provin din celulele mezenchimatice embrionare fixe, ceea ce nu se întâmplă în leucocitozele obișnuite. Am văzut clasificția și descrierea lor făcută de *Ferrata* de justuța căreia m'am convins, iar deducțiunile sunt importante, arătând că aceste celule hemohistioblastice, ale țesutului conjunctiv, vor da naștere elementelor granulocitare ale leucemiei. Aceste celule hemohistioblastice, trec fie prin faza hemocitoblastică sau direct în granulocite eozinofile, neutrofile. În acest mod se demonstrează și rolul pe care îl are țesutul conjunctiv, în producerea stărilor leucemice.

Plăcuțele sanghine. — Piastrinele. — Globulinele.

Plăcuțele pot fi înmulțite în sânge; se găsesc și se formează în organele hematopoietice, în măduva osoasă în special și după unii și în splină. Numărul plăcuțelor poate să întrecă numărul normal, sau să fie mai mic, și atunci avem o piastrinoză sau o piastrinopenie sau trombocitoză și trombocitopenie sau trombopenie. *Di Guglielmo*, distinge piastrinoza de piastrinemie. **Piastrinoza** este după el, o înmulțire în sânge a plăcuțelor, pe când **piastrinemia**, este o înmulțirea a lor, asociată cu prezența în sânge elementelor formatoare, a megacariocitelor. Acest simptom este mai grav. Autorilor italieni, le revine meritul, de a fi diferențiat mai bine megacariocitele de simplii hemohistioblaști din sângele leucemiei mielogene.

Asociația Prietenilor Universității
BOLYAI

Hemoconiile.

În sânge se observă mai cu seamă pe câmp, niște mici, neegale mișcătoare în massa de ser, pe lângă elementele celulare, câteodată așezate în lanțuri fine. Au fost interpretate ca granulații desprinse din leucocite; în urmă, aceste hemoconii, s'au dovedit a fi granule grăsoase, ce apar în special după dejunuri.

Elementele leucocitare patologice din sânge.

Variațiile în ceea ce privește forma elementelor leucocitare, întrec în importanță pe acelea ale numărului. Descriind diferitele feluri de leucocitoze s'a văzut, că în unele leucocitoze, se semnalau forme tinere leucocitare. Aceste forme tinere nu sunt forme patologice, ci forme, cari se găsesc numai în organele hematopoietice, fără a trece în sânge: pre-

zența lor în sânge, este un simptom patologic. Afară de prezența acestor celule tinere, imature, în sângele bolnav, apar și forme cu adevărat patologice, adică forme care nu se găsesc nici în organele hematopoietice în stare normală. Afară de aceste două categorii, putem face un grup aparte celei „plasmazelle“, celula plasmatică, pe care unii o consideră ca o formă patologică, iar alții, ca celulă normală de iritație. *Türk* a constatat-o cel dintâi, în procesele inflamatorii.

Această celulă derivă din limfocite și limfoblaști. Sunt forme de trecere la infinit între unele și altele, *Naegeli* descrie mai multe forme: celula plasmatică limfocitară, limfoblastică și „cu nucleul având cromatina așezată ca spițele de roată“, *Radkernplasmazellen*. Se găsesc (*Naegeli*) și în sângele normal, în proporții foarte mici, fapt ne admis de cei mai mulți. Sunt unele boale, unde sunt înmulțite: o leucocitoză plasmacelulară, precum în limfadenoză, tifus exantimatic, difterie, rușeola. Pentru *Naegeli*, celula lui *Türk*, nu este de cât o celulă plasmatică mieloblastică; vom vedea imediat și alte păreri.

Celulele plasmaticе, pot forma adevărate tumori locale și generalizate. Limfomul plasmacelular, precum și stările leucemice, cu celulele plasmaticе.

Celulele „Rieder“. Aceste forme fac parte tot din celulele limfoide, cu un singur nucleu, mai mare, sau mai mic. Protoplasma subțire, sau câteodată mai mare, bazofilă; în jurul nucleului au un cerc necolorat și vacuole. Se găsesc des granulațiuni azurofile. Nu dau reacția oxidazelor. Sunt de diferite mărimi, unele mici ca limfocitele, altele cât mieloblaștii. Nucleul formează caracteristica celei, prin neregularitățile și îndoiturile sale, luând caracterele unor polinucleare, de care se deosebesc prin bazofilia protoplasmei. Structura nucleară seamănă cu a monocitelor. Pentru unii autori, sunt celule atipice, cu caracter sarcomatos (*Sternberg*). Pentru *Naegeli*, este un limfocit patologic, ce apare în special în limfadenozе aleucemice. *Ferrata* a arătat, că se găsesc și în mieloze și deci le interpretează ca forme de maturatie atipice ale hemocitoblaștilor.

Celula de iritație Türk. Aceste celule pe cari le-a descris *Türk*, sub numele de „Reizungsformen“, se caracterizează prin bazofilia mare a protoplasmei; se găsesc și vacuole în protoplasmă; celulele acestea sunt de mărimi variabile, de obicei mai mari de cât hemocitoblaștii; structura nucleară seamănă cu a hemocitoblaștilor, (pl. II, fig. 17 și 18) având câteodată și nucleoli; alte ori structura se asemănă cu a limfocitelor. Se deosebesc de celulele plasmaticе prin, structura nucleului.

Aceste celule seamănă cu proeritroblaștii. După cercetările unor autori, s'a putut produce experimental aceste forme și s'a putut constata, că derivă din hemocitoblaști.

Pappenheim crede, că nu formează două tipuri deosebite de celule, celulele plasmatice și celulele de iritație, ci unul și același tip.

Leucocite alterate. Pe lângă formele anormale, sigur că leucocitele suferă modificări și alterațiuni caracterizate prin formele anormale pe care le îmbracă. Înbătrânind se maturează, modificându-se. Iată cele mai importante alterațiuni:

a) Inpuținarea granulațiilor neutrofile și eozinofile; alte ori aceste granulații, nu se mai colorează bine.

b) Nucleul poate fi palid și umflat, alte ori nelobulat, sau mult prea lobulat. *Arneth* a cercetat importanța patologică a acestor forme, trăgând consecințe importante pe cari le vom rezuma imediat.

c) Granulații de substanțe grăsoase și prezența de forme cu totul atipice, cu nucleul unitar, limfocitar, cu granulații în protoplasmă. Aceste forme au fost numite *Pseudolinfocite*; se găsesc în variolă și mai rar, chiar și în alte boale infecțioase.

Teoria lui Arneth. Acest autor studiind formele nucleare ale neutrofilelor în diferite boli, găsește un polimorfism mare nuclear, și anume nucleul prezintă o serie de lobulațiuni dela 1—5 lobi. Pentru el aceste lobulațiuni reprezintă diverse grade de alterațiuni în diferite boale infecțioase; nucleii fără lobulații, limfocitari, sunt tineri și reprezintă o trecere la stânga, a tabloului neutrofil. Această trecere s'ar face din cauza consumului mare de neutrofile adulte și atunci necesitatea de a fi înlocuite repede cu forme tinere. Alte ori s'ar fi găsit această trecere la stânga, fără o leucocitoză, ceea ce ar arăta un proces destul de important, fără semnele găsite de celelalte analize. Mulți autori au combătut concluziunile multiple, pe care le trăgea *Arneth* asupra diagnosticului și prognosticului, cât și a terapeuticei. Nu se vorbește, de cât de două clase: 1-a și a 5-a; clasa I, reprezintă forme tinere, însă poate conține și forme bătrâne degenerate.

Incluziuni bazofile (Sabrazès). *Sabrazès*, a descris în polinuclearele neutrofile în diferite boli, dar mai cu seamă în boalele infecțioase (7 cazuri de turbare, scarlatină, erizipel, difterie, tuberculoză, meningită cerebrospinală), niște formațiuni, incluziuni, cari se colorează bazofil. Aceste incluziuni, nu trebuie confundate cu fragmente nucleare, cari se găsesc câteodată în jurul nucleului; aceste fragmente au reacția colorantă a nucleului, se găsesc una sau două. Incluziunile lui *Sabrazès* sunt neregulate ca formă, câteodată spiralate; după el ar fi rămășițe din bazofilia protoplasmei tinere a polinuclearelor, ca și granulațiile bazofile în hematii; ar apărea în proliferațiuni, însemnând un proces de regene-

rare. Se colorează bine cu metoda lui *Sabrazès* (albastru de metilen 1/500, sau albastru de toluidină cu fenol (Partea I). †

III. CORPI STRĂINI ÎN SÂNGE.

În sânge pe lângă elementele figurate, normale și patologice, pe cari le-am descris până acuma, se găsesc în mod accidental și alți corpi străini figurați și nefigurați. Dintre cei dintâi fac parte corpii mici străini, ca **pigmenții**, formați în organism sau veniți din afară; sunt și corpi mai mari, solizi, cari pătrund în sânge accidental și cari circulă temporar sau intermitent. Acești corpi străini, sunt de mică importanță, față de corpii reprezentați de **bacterii** și **animale**. Acești corpi sunt **paraziții** sângelui. În afară de corpii aceștia figurați, se găsesc o serie de corpi solubili, nefigurați, asemănători cu substanțele, pe cari le-am întâlnit în plasma normală, sau în serul sângelui, cu o compoziție complexă și nedefinită chimic și fizic în întregime, a căror acțiune bazată pe procese chimico-fizicale, constituie așa numiți **anticorpi specifici**, ce joacă un rol însemnat în apărarea organismului.

Paraziții vegetali : Bacteriile sângelui.

Sunt bacterii cari circulă în sânge, în mod constant și altele cari cel puțin în anumite momente, se pot găsi în sânge. Cea dintâi grupă, dă naștere la bacteriemii, adică boale infecțioase, în cari microbi patogeni sunt în sânge, sau mai bine se pot cultiva din sânge. Astăzi se cunoște mult mai mulți microbi, cari circulă în sânge, numai prin faptul că s'au căutat mai des și cu metode mai bune. În același timp, s'a constatat că mai toți microbii, deși sunt oaspeți ai sângelui, nu stau absolut constant în sânge, ci în mod intermitent. Sângele este un mediu neprielnic microbilor în general, sau este chiar vătămător pentru unele specii și puțin prielnic pentru altele. Acțiunea microbilor, am mai spus, se face prin **toxinele proprii lor**, cari lucrează, unele din ele asupra hematiilor, **hipoteză contestată**, cât și mai cu seamă asupra organelor hematoformatoare, unde se găsesc în cele mai multe cazuri și în splină în special. Acțiunea acestor toxine, se exercitează mai mult asupra acestor organe hematoformatoare, de cât direct asupra elementelor sângelui, de aceea și rezultatul este manifestat prin reacții, precum sunt leucocitozele, leucopeniile și simptomele anemice degenerative și regenerative ale hematiilor. Prezența diferiților microbi în sânge, sau în organele hematopoitice, se pune în evidență prin metodele bacteriologice de care dispunem, fie prin metoda directă a cultivării din sânge sau din organele

hematopoietice ale bacteriei, fie prin inoculări la animale. Culturile se fac în medii lichide în general, bulion simplu sau amestecat cu diferite substanțe potrivite fiecărui caz, precum bilă pentru bacilul f. tifoide, glicerină pentru bacilul tuberculozei etc. Se face o puncție într-o venă, cu acul unei seringi sterilizate prealabil la autoclav și după luarea tuturor precauțiilor de aseptice, fără înăbușirea nici unei substanțe antiseptice. Se preferă după împrejurări, cantități mari de mediu de cultură și cantități mari de sânge, chiar 100 cm. c., iar altă dată cantități mici de 1—2 cm. c. de sânge. Metoda sângelui din deget, nu este recomandabilă pentru culturi. Se fac mai rare ori culturi pe medii solide (streptococi).

Septicemie, piemie. Prin septicemie se înțelege o boală cu fenomene generale, produsă de agenți bacterieni, ce au pătruns și s'au răspândit prin sânge. Pîemia, este tot o boală cu fenomene generale, însă unde microbul cu caracter supurativ, face focare purulente localizate în diferite organe. În ambele forme, microbul circulă în sânge, mai mult sau mai puțin intermitent. Se obișnuște a se numi septicemie, ori ce fel de boală microbială al cărui agent se găsește în sânge, chiar atunci când nu produce caractere generale septice sau piemice, deși în aceste cazuri este mai mult o bacteriemie; septicemie, înseamnă ansamblul de fenomene generale de reacție la boli cu microbi circulanți în sânge, nu numai idea de bacterii în sânge. Pneumonia de exemplu, este o boală cu determinări pulmonare, însă cu fenomene generale, iar în sânge se găsește foarte de multe ori microbul patogen, de aceea se consideră astăzi ca o boală septicemică; asemenea febra tifoidă și paratifosul. Bacteriemia, poate să fie și fără septicemie, adică cazuri unde sunt microbi în sânge și nu sunt manifestații generale de intoxicație. Deci pot fi bacteriemii și septicemii sau piemii și numai bacteriemii simple, precum și septicemii fără bacteriemii, unde microbii nu sunt în sânge, dar toxinele produc același fenomene toxice generale, septicemice.

Septicemiile sunt produse de streptococi și de diferite feluri de alte bacterii: stafilococul, pneumococul, colibacilul, proteul, piocianul, bacilul gazos, meningococul, gonococul, bacilul febrei tifoide, *b. Friedländer*, enterococul, bacilul pestei, al gripei, probabil și multe din virusurile filtrabile, bacilul tuberculos, al tetanosului, al cărbunelui. Toți acești microbi au și tendința de a produce inflamații purulente.

Pe unde pătrund microbii în sânge și căile de răspândire. Microbii pătrund prin mucoase și piele, cu soluții sau fără soluții de continuitate. Amigdalele formează o poartă foarte prielnică pentru pătrunderea microbilor, foarte dese ori luată, de mulți microbi. Tubul

digestiv constituie o suprafață întinsă de pătrundere a microorganismelor. Odată pătrunși în țesut, ajung în capilare și de acolo trec mai departe; pătrund pe cale venoasă sau limfatică. Calea venoasă, este importantă, dând loc la tromboze, cari servesc ca focare de plecare ale septicemiei. Mai rar se răspândesc microbii prin limfatice, acestea din urmă fiind destinate la infecțiuni locale și regionale.

Microbii nu ajung în sânge de cât în câteva boale în cantități considerabile, precum în cărbune și pestă, când sigur că joacă un rol patogen chiar în mod meșcanic. De cele mai multe ori microbii se dezvoltă puțin în sânge, fiind omorâți atât de substanțele imunizante, cât și prin chimismul sângelui; microbii sunt distruși în organele hematopoietice; în sfârșit microbii sunt eliminați prin secreții și prin urină în primul rând și apoi prin bilă, salivă, sudoare, expectorație.

Paraziții animali.

Paraziții din regnul animal au fost cei dintâi observați, fiind mult mai ușor de văzut, necesitând aparate mai puțin perfecționate și măriri mult mai puțin puternice, de cât trebuiau pentru paraziții vegetali: bacteriile. Dintre acești paraziți, viermii au fost cei dintâi semnalati în sânge. Aceste descoperiri s'au făcut fără colorații, prin observația directă sub microscop al materialului, care în specie era sângele însuși. Mișcările violente ale acestor fel de paraziți, a ușurat mult descoperirea lor, de aceea unul din cei dintâi paraziți descoperiți ai sângelui, a fost și spirocheta *Obermeier*.

În sânge circulă paraziți din regnul animal, producând diferite boale. Prezența unor paraziți în sânge, nu implică totdeauna fenomene patologice cauzate de acești paraziți, ei putând să fie numai oaspeți trecători ai sângelui, fără să cauzeze turburări directe asupra elementelor sanghine. Dintre cei dintâi paraziți, unii sunt endoglobulari iar alții extraglobulari. Plasmodiul malariei, este un parazit endoglobular; tripanozoma extraglobulară. Larvele de filarii, de trichine, de tenii, pot trece în sânge de multe ori, fără să cauzeze fenomene locale sanghine.

Paraziții sângelui fac parte din mai multe categorii ale regnului animal și anume dintre: protozoare, protiste și viermi. Protistele, sunt o grupă de viețuitoare, intermediare între regnul vegetal și cel animal. Dintre aceste protiste, fac parte spirochetele, al căror loc, nu este poate încă destul de bine fixat. Unii zoologi le consideră ca protozoare, dar de cari se deosebesc prin mai multe însușiri. Protozoarele din sânge sunt de mai multe clase și ordine. Iată o veche clasificare a paraziților sanghini;

	Clasa	Ordinul	Genul	Specia
Protozoare	Rizopode			
	Sporozoare	Hemosporidee	Plasmodide	Plasmodium malariae, vivax, immaculatum
	Flagelate	Tripanozomidee Cercomonadide	(Tripanosoma) (Leishmania) Prowazekia	
Protiste	Spirochitoidee	Spirocheta	Spirocheta (plicatilis)	
		Treponema	Treponema pallidum	
		Spirozoma (Spironema)	" pertenuis etc. Spirozoma recurentis	

Sub. ord.

Viermi	Platelminți	Cestozii	Teniade	Taenia	Taenia Solium
					" Saginata
					" Echinococcus
		Botriocefalide	Dibotriocefalus		Dibotriocefalus latus
		Trematode	Schistosomum		Schistosomum japonicum
	Nematelminți	Nematode	(Filaria)		Filaria Bancrofti
			(Onchocerca)		

Hartmann-Prowacek au adus o altă clasificare bazată pe descoperirile lor asupra tripanozomelor, cari pe lângă nucleu posedă un blefaroplast, din care pleacă flagele sau cili. Unele protozoare au doi blefaroplaști. *Hartmann* face reunirea într-un grup a hemosporidiilor și a Tripanozomelor, numindu-le **Binucleate**. Iată cum împart acești autori:

Protozoarele (6 clase)	Sarcodinele	
	Cnidosporidiile	
	Mastigophorele cu subclasa	Haemoprotozoare Haemocitozoare Haemosporide Haemoflagelate
	Binucleatelor, sinonim cu: vechile numiri	
	Teleosporide	
	Trichonymphide	
	Infuzorii	

Clasa Mastigophorelor are 6 ordine, din care face parte și ordinul sau subclasa Binucleatelor.

Clasa Mastigophore sau Flagelate	Sub clasa Euflagelate	Ordinul Binucleatelor
	" Dinoflagelate	

Ordinul (Subclasa) **Binucleatelor** are 7 familii și anume:

Familia	Genul
1. Tripanoplasmide	{ Leptomonas Herpetomonas Trypanosoma Schizotrypanum
2. Tripanozomide	
3. Halteridee	
4. Leucocitozoide	
5. Haemogregarine	{ Leishmania Babesia Toxoplasma
6. Piroplasmide	
7. Plasmodide	
	{ Acromaticus Proteosoma Policromatophilus Plasmodium Plasmodium Vivax " Precox " Inmaculatum etc.

Hemosporidiile au fost trecute din clasa Sporozoarelor, între Flagelate, împreună cu Tripanozomele.

Clasa Teleosporidelor 3 ordine:	{ Gregaridinele Cocceideele Hemogregarinidele sau Haemosporidie
Clasa Cnidosporidiilor 4 ordine:	{ Microsporidele Sarcosporidele Myxosporidele Actinomixidele Haplosporidele

Parazitul febrei palustre. Malaria.

Malaria, paludismul, febra palustră, este o boală cunoscută de multă vreme și care formează și la noi în țară endemii atât de dăunătoare. Această boală cunoscută de poporul nostru, cu numele de friguri, este produsă de un protozoar sanghicol, descoperit de *Laveran*, la anul 1890. Grație studiilor lui *Marchiafava*, *Celli*, *R. Rossi*, *Golgi*, *Manson*, *Grassi*, *Felletti*, *Bignami*, *Koch*, *Schaudinn*, *Ruge*, *Marchkoox*

etc., cunoștințele asupra malariei, sunt foarte avansate. Studiul epidemiologic al malariei, este atât de strâns legat de cunoștințele morfologice și biologice ale parazitului și ale gazdei intermediare, în cât credem că insistând asupra lor, nu putem fi de cât folositori.

Parazitul malariei, după cum se vede, după tabloul alăturat, este un plasmodiu din familia Plasmodidelor și ordinul Binucleatelor, clasa Mastigophorelor, sub regnul Protozoarelor.

Sunt cunoscute mai multe specii de plasmodii și anume: Plasmodium Vivax, Plasmodium Malariae, Plasmodium Immaculatum. Fiecare din aceste specii, produce o formă clinică deosebită de malarie și anume: primul forma terță, terțiană, al doilea forma quartă sau quartana, și al treilea o formă numită estivo—autumnală, tropică sau cotidiană. Unii autori italieni, cred că forma din urmă, forma cotidiană, este cauzată de mai multe specii de plasmodii. Plasmodiul este endoglobular, alipindu-se de globula roșie prin pseudopode. Acest parazit are două feluri de dezvoltări; o dezvoltare sexuată și una asexuată; cea dintâi se numește sporogonie, cea de a doua este schizogonie; cea dintâi se urmează în gazda intermediară, țânțarul anofel, iar cea de a doua, în globula roșie.

Schizogonia. Un element tânăr (Pl. III 1—15 in) provenit fie din diviziunea nesexuată, dintr'un merozoid (Pl. III fig. 4) sau prin diviziunea sexuată — un sporozoid, — intră în globulă și continuă să se desvolte. Toate formele ce rezultă sunt schizonti. Schizontul tânăr este format dintr'un punct cromatic și o mică masă cromatică cu aspectul unui inel cu piatră; piatra, este punctul cromatic, iar proto-plasma, inelul (Pl. III fig. 1). Protoplasma crește din ce în ce, iar când ajunge la jumătatea evoluției sale, care variază după specia plasmodiului, capătă o formă neregulată ameboidală (Pl. III fig. 2); în acelaș timp s'a produs o cantitate de pigment melanic, care se răspândește în tot corpul parazitar. Punctele și granulele verzi din planșe, corespund pigmentului malaric (fig. 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10). Mai departe se prepară diviziunea parazitului; parazitul a crescut, ajungând de mărimea unei hematii, după specii, sau mai mare; corpul său este rotund sau ovoid, cu conturul destul de regulat; umple toată hematia (Pl. III fig. 4); marginile încep să prezinte o dantelare, iar substanța cromatică, se divide în mulți bulgărași, cari se răspândesc în toată masa protoplasmei. Numărul acestor bulgărași de cromatină, variază dela specie la specie. Către sfârșitul timpului de evoluție, diviziunea este completă, segmentele protoplasmice sunt tăiate, iar pigmentul depus la centru. Se divide într'un număr de 6—16—24, de particule, după specie, cari se desprind și

invadează alte hematii. Aceste elemente sunt merozoizi; (Fig. 59) ei pătrund în globulă, încep din nou procesul schizogoniei. În momentul diviziunii, se produc și fenomenele clinice caracteristice de acces malaric: febră, frison și transpirație.

Tot în cursul schizogoniei, la un moment dat, unele forme schizogonice până atunci, încep să capete caractere deosebite; se transformă în elemente sexuate. Aceste elemente se numesc macrogametocit (Fig. 60) și microgametocit sau elemente sexuale femele și masculine.

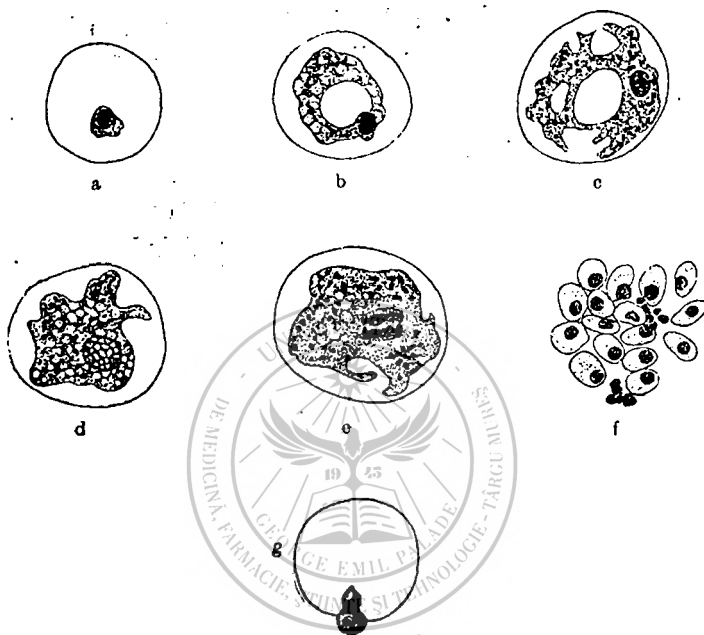


FIG. 59.

Plasmodium vivax. (După Schaudinn).

- a) Schizont de terță Stadiul I.
- b) " " " " II.
- c) " " " " III.
- d) schizont "adull."
- e) divizia în merozoizi.
- f) " " " " "
- g) pătrunderea merozoidului în globula roșie.

(Pl. III fig. 5, 9, 10, 14, 15). Aceste forme nu se mai dezvoltă în sânge, unde nu mai sufăr nici o transformare, ci rămân până când vor fi luate de gazda intermediară, de anofel, pentru a-și face evoluția sexuată în interiorul tubului digestiv, al țânțarului. Dacă se pune sânge pe o lamă, și se observă, examinând pe o platină de microscop încălzită, cum microgametocitul, emite prelungiri, cari sunt spermatozoizi sau microgameții și cari sunt elementele, cari vor fecunda macrogametocitul.

Sporogonia. Anofelul este o insectă dipteră, (Fig. 61) care prin înțepături făcute cu trompa, (Fig. 60) absoarbe sânge și lasă totodată în rană, material din glandele salivare. În felul acesta infectează pe cel mușcat și ia material infecțios. În sângele absorbit, se găsesc pe lângă schizonti, cari dispar imediat în stomacul anofelului și gameti (Fig. 62),

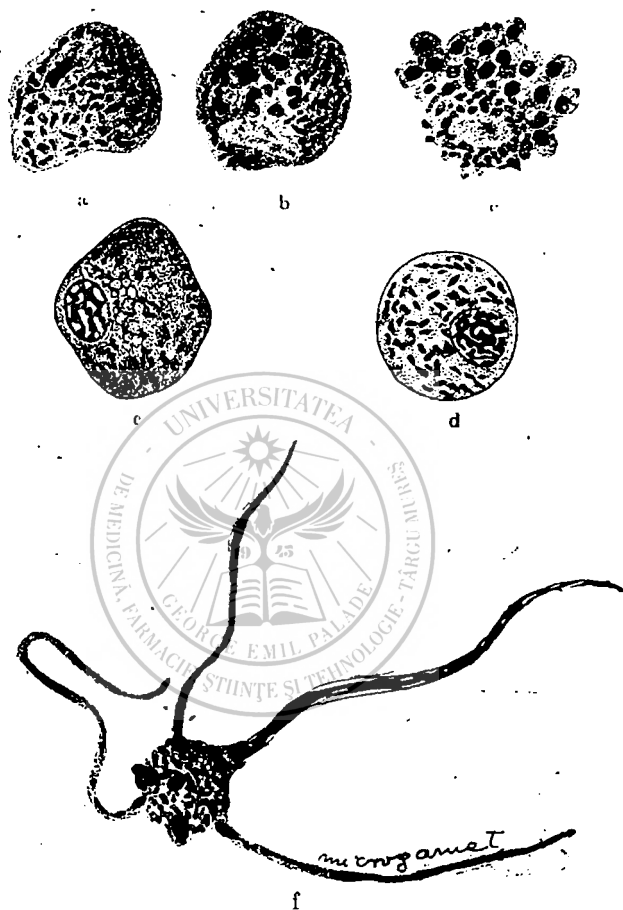


FIG. 60.

Plasmodium vivax. (După *Schaudinn*).

a, b, c, macrogametocit în partenogeneză.

e, macrogametocit.

d, microgametocit.

f, formația microgameților.

cari se dezvoltă mai departe. Microgametociții dezvoltă imediat spermatozoizi sau microgameți, cari fecundază macrogametocitul și se formează oul sau oochinetul, care este mobil și pătrunde în peretele stomacului, până sub seroasă și se transformă într'un chist, oochistul; în interi-

orul oochistului, cromatina se divide în mai multe pungi, sporoblaști, iar în sporoblaști se formează sporozoizii. (Fig. 63). Sporozoizii pătrund prin înțepare în sânge și infectează globulele roșii.

Partenogeneza. În anumite împrejurări macrogametocitul poate fără a fi fecundat, să expulzeze o parte din cromatină și să se dividă partenogenetic, producând recidive, fără o nouă infecție.

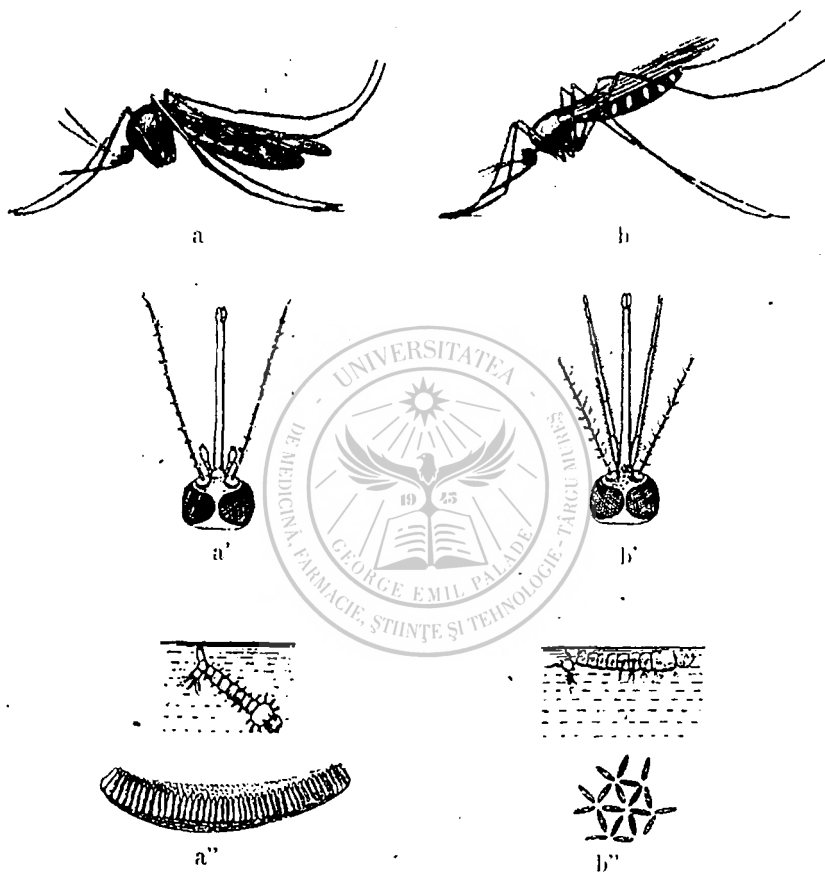


FIG. 61.

Culex pipiens.

a=profil.

a'=capul.

a''=larva.

Anopheles maculipens.

b=profil.

b'=capul.

b''=larva.

Morfologia plasmodiului în diferitele lui stadii și diagnosticul microscopic al felului infecției.

Desvoltarea parazitului este asemănătoare la toate cele trei specii de plasmodii, cu mici deosebiri de formă dela unul la altul. Este interesant de cunoscut cu ce caractere se prezintă fiecare fel de plasmodiu:

Plasmodium Vivax. Schizontii inelari ajung destul de mari; în 24 ore umplu globula până la trei sferturi, pigmentul este des. (Pl. III fig. 1, 2, 3). Hematia este mare și palidă. În globulă apar o serie de

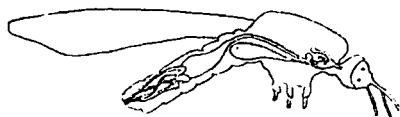


FIG. 62.
Secțiune sagitală prin anofel.
(După Grassi).

granule numite granulațiile lui Schüffner, (Pl. III fig. 2) colorate în roșu deschis, prin metoda Giemsa; sunt produse prin acțiunea toxinei parazitului, asupra eritrocitului. (Fig. 64). Formele mature, se divid în 16—25 merozoizi. (Pl. III fig. 4), Gameții se fac mari, 12—16 microni, rotunzi; microgametocitul are mai multă cromatină. (Pl. III fig. 5.)

Plasmodium malariae. Schizontii mai mari de 24 ore, se prelungește (Pl. III fig. 6, 7) luând o formă de bandă ecuatorială a globulei. Se divide în mai puțini merozoizi. (Pl. III. fig. 8.)

Plasmodium inmaculatum.

Schizontii inelari sunt mici, cu două puncte cromatice. (Pl. III fig. 11, 12). Acești schizontii se găsesc numai la început în sângele periferic, în urmă retrăgându-se și în capilarele organelor, interne; creierul, ficatul, splina etc., unde se face diviziunea mai departe. În hematiile parazitare, se găsesc pete roșii închise (granulațiile lui Maurer), caracteristice pentru estivo-automnală. Gameții de estivo-automnală, se alungesc luând o formă (Pl. III fig. 14, 15), caracteristică și patognomonică, de semilună; pigmentul se depune la mijloc, amestecat cu cromatină. Microgametociții au protoplasma deschis colorată și bogată.

Plasmodiu s'a putut cultiva pe medii anumite cu sânge și cu dextroză.

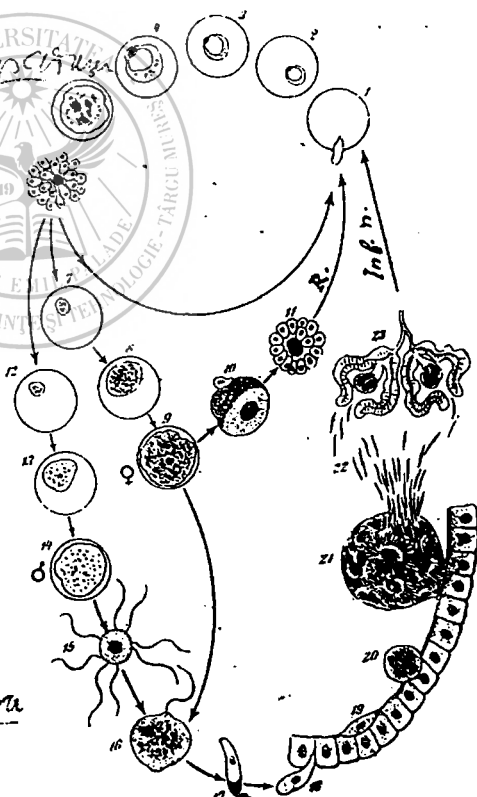


FIG. 63.

Cele două cicluri de dezvoltare ale plasmodiului malariei.

Transmiterea se face numai prin anofeli; (Fig. 61 b, b', b'') culexul (Fig. 61 a, a' a'') transmite un plasmodiu la vrăbii. Aceste insecte sunt foarte bine studiate și sunt clasice deosebiri între anofel și culex (Fig. 61). Nu înceapă de cât femela.

Patogeneza. Plasmodiul în timpul diviziunii asexuate, probabil prin distrugeră parazitului, ar pune în circulație o toxină care nu s'a putut evidenția până acuma; această toxină ar lucra printr'un proces anafilactic; (*Rosenau*) fenomenele clinice sunt în primul rând cerebrale iar în al doilea rând degenerative, toxice asupra hematiilor. Distrugerea enormă a hematiilor, are ca consecință o anemie caracteristică.

Pigmentul este de două feluri: fără fier, acel numit malarie sau melanie pe nedrept, și hemosiderină.

În sânge nu s'au putut pune în evidență anticorpi specifici.

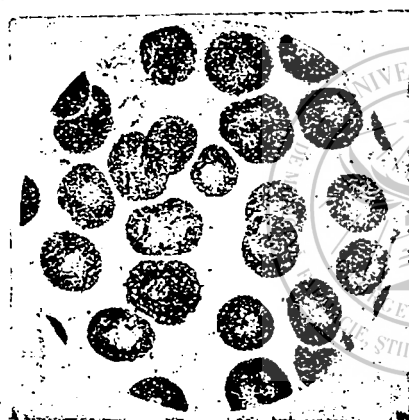


FIG. 64.

Paraziți de malarie (Microfotografie).
Forme ameboidale de terță.

Incubația în malarie. Timpul de incubație depinde de felul plasmodiului și de felul înțepăturii: cu cât sunt mai multe înțepături, cu atât incubația va fi mai scurtă. La terțiană, incubația este de 11 zile, la quartă de 13 zile, la tropică, cea mai scurtă, 5 - 10 zile. Acest timp bine înțeles, este mai scurt de cât timpul pe care-l pune plasmodiul în dezvoltarea lui din anofel, care este în raport cu condițiile exterioare, de căldură și umezeală: acest timp este de 8 - 20 zile.

Recidive. Foștii bolnavi recidivează prin o nouă infecție. Pot fi și recidive prin partenogeneză, fără o nouă infecție. Nu există un paralelism între numărul paraziților și gravitatea boalei; sunt cazuri grave cu pușini paraziți în sânge, mai cu seamă în tropică deși sunt și unele cercetări ce ar dovedi contrariul.

Tabloul sanghin în malarie, este destul de caracteristic (vezi pap. 145) prin mononucleoza cu celule mari. Se găsește și pigment și câte odată macrofage, pline cu pigment malaric. Sunt multe poichilocite, palide, anizocromice, tumefiate, mai cu seamă în terță: granulații și formațiuni anormale; *Stephens* a descris niște forme bizare semilunare provenite prin întumescența hematiilor. *Thomson*, a descris o leucocitoză după un

timp oare care de la încetarea acceselor, constituind un fel de pseudo-recidivă.

Anatomia patologica este descrisă mai departe. (Part. II).

Imunitate. Malaria dă o imunitate relativă și mai cu seamă acolo unde recidivele au fost multiple; în țările bântuite de malarie, adulții nu mai reacționează la infecții, dar toți copiii au fost bolnavi. Această imunitate, este numai pentru anumite specii, rămânând sensibili pentru altele nouă.

Noțiuni de epidemiologie, profilaxie și terapeutică.

Credem că chiar cu riscul de a eși puțin din limitele impuse acestui tratat, trebuie să dăm, fie numai în rezumat, câteva noțiuni de epidemiologie, de profilaxie și tratament, în special aceste chestiuni interesând pe medicii din țara noastră, unde avem încă atâta malarie. Țara noastră este bântuită de malarie, unde este endemică, mai cu seamă în anumite regiuni, cum este delta Dunării, și tot ținutul riveran, totuși cazuri sporadice, se întâlnesc aproape în toate regiunile, chiar în localitățile muntoase. Această boală este o boală socială, nu prin cazurile grave și acute, ci prin extinderea pe care o ia: durata ei, cât și prin scăderea capacității de lucru și influența pe care o are asupra organismului, pe care îl debilitază și-l predispune pentru alte boli, făcând astfel o populație slabă, fără vlagă și putere de producție.

În general malaria, nu se poate desvolta, de cât în anumite latitudini, unde condițiile de viață ale intermediarului, ale țânțarului transmitător, sunt prielnice; în regiunile sub polare, malaria lipsește ca și în stepele mari fără apă. Malaria, este tot din cauza felului de viață a parazitului, o boală de anotimp; este legată, de prezența anofelului și anume de a celui fel de anofel, care transmite malaria, pentru că nu toate speciile de anofel, o transmit.

Infecțiozitatea unui ținut depinde în acelaș timp de numărul purtătorilor de paraziți, bolnavi cu febră sau fără febră. S'a căutat să se deducă un „index“ al malariei, prin cercetarea splinei: cea mai mare parte din cei cu splina mare, sunt purtători de paraziți, deci infecțioși capabili să transmită anofelului paraziți, pentru dezvoltarea mai departe.

În locurile cu malarie endemică, oamenii adulți se îmbolnăvesc puțin, pe când copiii sunt bolnavi; aceasta din cauză, că adulții au avut malarie în copilărie și au dobândit o imunitate relativă, care se observă în parazitismele cronice, pentru că o adevărată imunitate, nu există în malarie.

Malignitatea malariei este diferită dela o regiune la alta; asupra mersului boalei, influențează și felul de infecțiune al anofelului: țânțari

cu mulți paraziți în glande, dau forme mai grave. Caracterul endemic este în raport cu starea alimentației și a igienei acelei populațiuni.

Profilaxia se face ținând socoteală de cauzele și împrejurările, cari determină infecția cu malarie, ținând la următoarele scopuri:

1. Distrugerea anofelilor, 2. Distrugerea cuiburilor de infecție, prin tratamentul rațional al bolnavilor de malarie.

Pentru distrugerea anofelilor, s'a căutat să se împiedice larvele de a se desvolta. Cum aceste larve se desvoltă în ape stătătoare, în bălți și în mlaștine, s'a încercat să se împiedice desvoltarea larvelor astfel: ouăle sunt depuse toamna de femelele anofelului, așa că dacă se toarnă petrol brut cu ajutorul unor cisterne cu pompe deasupra bălților, atunci petrolul de la suprafața apei, împiedică respirația larvei, care moare. S'au preconizat și substanțe larvicide (fenol diluat) cu care să se stropească locurile infectate, în felul cum se face astăzi cu via sau pomii fructiferi. Măsuri de asanare a terenurilor: brăzdare și întoarcerea brazdelor, nivelarea acestor locuri, facerea de șanțuri de scurgere ale apei stagnante, etc. au fost întrebunțate cu succes. Totuși toate aceste mijloace, erau dificile și costisitoare altă dată, astăzi sunt cu totul impracticabile. La noi în țară nu au fost aplicate.

Celelalte măsuri îndreptate contra protozoarului, par mai eficace, mai cu seamă prin introducerea profilaxiei cu chinină, — chininizarea preventivă — descoperită de *R. Koch*. Chinina introdusă în organism, împiedică desvoltarea parazitului. Dacă un om ia chinină de 2 ori pe săptămână, atunci acel om este refractar infecțiunii. *Koch*, *Plehn*, *Nocht* și alții, au determinat modul cel mai bun al acestei profilaxii. *Koch*, dădea un gram de chinină a 8-a și a 9-a zi (la timpul incubatiei); s'au ajuns mai târziu la alte doze: 1/2 gram la a 4-a și a 5-a zi. În felul acesta, acești oameni, devin refractari; dacă în același timp se caută bolnavii de malarie, care sunt cuiburi de infecție și se tratează sistematic cu chinină, cercetând cu microscopul dispariția paraziților din sânge, se face operă completă. Nici vorbă, că această campanie profilactică, trebuie făcută pe regiuni întinse, pentru că altfel prin circulația dintr'o parte în alta, oamenii dintr'o regiune curățată, se îmbolnăvesc în alte părți vecine și aduc din nou malarie în acea regiune, infectând și alți țânțari. La noi s'a făcut în câțiva ani o campanie antimalarică, prin echipe de tineri bacteriologi, cari depistau în regiunile bântuite, cu microscopul, cazurile de boală și le tratau, stingând focarele.

Profilaxia cu chininizare, nu s'a dovedit însă perfectă, de unde și necesitatea de a li modificată; s'a constatat, că parazitul se obișnuiește cu chinina și că de multe ori trebuiesc doze mai mari, pentru profilaxie,

Hartmann, recomandă un gram de chinină la a 6-a zi, a 7-a zi, trebuind atunci, să se ia chinina în aceleași zile ale săptămânei, cecace face să nu se uite zilele de cură.

Profilaxia aceasta cu chinină, este mai bună ca profilaxia individuală: poate fi întrebuințată și ca metodă de profilaxie generală, cum am văzut, combinată cu tratarea bolnavilor. Cauza insuccesului acestei profilaxii, de multe ori este o rezistență a parazitului la chinină.

Profilaxia individuală se face și prin mijloace de apărare directă contra înțepăturii țânțarilor.

Terapia. Fără a intra în detalii tehnice, vom spune că terapia malariei, este foarte cunoscută dar fără ca totdeauna să fie bine aplicată și deci fără succesul ce ar fi putut fi obținut. Substanțele antimalarice, cele mai eroice sunt: în primul rând chinina, sub diferitele ei forme farmaceutice. Pe lângă chinină, este albastrul de metelen și salvarsanul. Chinina lucrează ca o terapie „magna sterilisans“, totuși acest ideal, este greu de ajuns de multe ori. Chinina lucrează asupra schizontilor; cea mai activă formă, este chinina muriatică și cea tanică; injecția cu tanat de chinină, este foarte eficientă și puțin dureroasă. Chinina împiedică mai cu seamă înmulțirea parazitilor, deaceia trebuie dată așa fel, ca să se găsească în sânge în timpul diviziunii rozetelor, când se produc merozoizii. Dozele de chinină ce se obișnuiesc la noi, sunt prea mici; în războiul actual, s'a putut vedea necesitatea de a se da doze mai mari: 1, 2, până la 3 grame pe zi, sunt necesare în formele mai grave. Chinina trebuie dată, după ce s'a examinat sângele și s'a constatat specia plasmodiului și deci timpul de diviziune. Chinina se va da în injecții, sau pe gură, cu 5—6 ore înainte de timpul stabilit al accesului, într'o doză puternică de 1 gram. *Nocht* dă 0,2 grame la fiecare 2 ore, dând 1—2 gr. pe zi, obținând rezultate bune. El procedează astfel: 8 zile această doză de 1 gram zilnic distribuită la 2 ore câte 0.2 gr.; 3 zile pauză și apoi 3 zile chinină; 6 zile pauză (până la 10 zile) și apoi trei de chinină. În total 84 zile. Chinina este în general bine suportată și poate fi luată luni de rând.

Pentru a distruge totuși gameții, este nevoie și de arsenic, deci nu se va neglija și întrebuințarea preparatelor de arsenic, pe lângă chinină. În afară de chinină, în terță dă rezultate bune și salvarsanul.

Albastrul de metelen, se va da în doze de 0,1—0,2 pe capsulă câte 5—10 capsule pe zi. Lucrează numai asupra merozoizilor tineri. Și albastru de metelen poate da febra bilioasă.

Noțiuni generale asupra clinicei malariei.

Această boală a fost cunoscută din antichitate, tocmai prin febra și mersul ei caracteristic, caractere cărora se datorește și numele de friguri, de febră palustră, febră intermitentă, febră rece, sub care este cunoscută. Cuvântul de malaria, (mal- a- ria) dat de italieni, este izvorât din teoriile patogene ale timpului, când se credea, că această boală este cauzată de emanațiuni ale solului mlăștinos: miasme, cum se numeau atunci. După introducerea coajei de china (1746). (Contesa *del Chinchon* a importat din America coaja de china, numită astfel de atunci după numele ei), boala a început să fie mai bine studiată. Descoperirea agentului patogen de către *Laveran* 1880 și cercetările lui *Marchiafava*

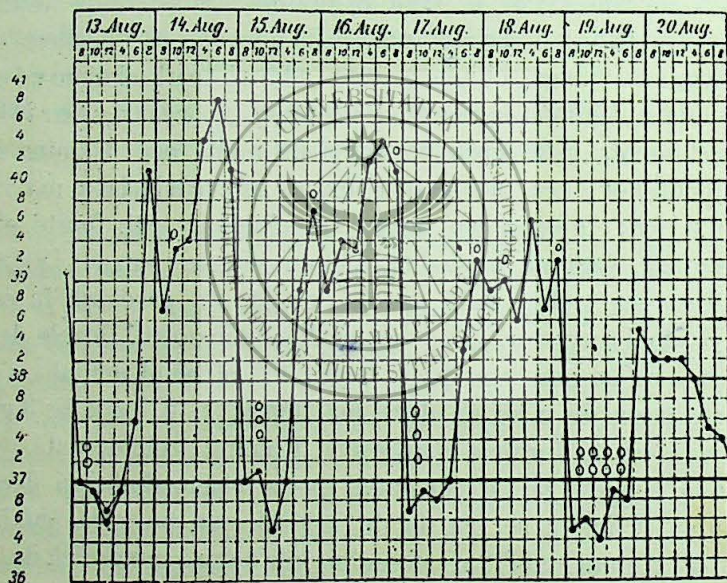


FIG. 65.

Tipul febrei în tropică, (după Koch).

și *Celli* și apoi ale lui *Grassi*, *Golgi*, *Manson*, *Ross*, cari au lămurit complet infecțiozitatea și transmisibilitatea printr-o gazdă intermediară, completează și precizează tabloul acestei boale, așa de răspândite.

Grație acestor cercetări rămâne stabilit că sunt mai multe specii de plasmodii, cari dau naștere la forme clinice cu caractere și mers diferit, bine deosebite unele de altele. Caracterul dominant al boalei, febra, păstrează în linii generale, forma ei intermitentă, dar diferind simțitor de la un fel la altul, al parazitului. În intervalul afebril, bolnavul se simt bine, având impresia chiar că s'au însănătoșit,

Se disting trei forme clinice de malarie în general, după speciile paraziților și caracterul curbăi termice: febra terță, febra cuartă și febra tropică, numită și diurnă sau estivoautumnală, sau malignă.

Accesul febril. După ce omul a fost infectat cu malarie, prin înțepătura unui anofel infectat, printr'o sugere anterioară, de la un individ bolnav, ce conținea gameți, urmează perioada de incubatie, ca la ori și ce boală infecțioasă. Această perioadă este variabilă după forma parazitului. Pentru terțiană, este de 11—19 zile, pentru quartă 12—14 zile, iar pentru tropică de 3—9½ zile, deci cea mai scurtă. Invazia este violentă și se caracterizează prin ridicarea bruscă a temperaturii și fiori puternici de frig. De multe ori este și un stadiu prodromal de câteva zile, sau mai scurt, manifestat prin dureri de cap, oboseală, dureri musculare. De cele mai multe ori, fără nici un prodrom, apare un fior violent, scuturături puternice de frig, așa de puternice în cât se traduc cu tremu-

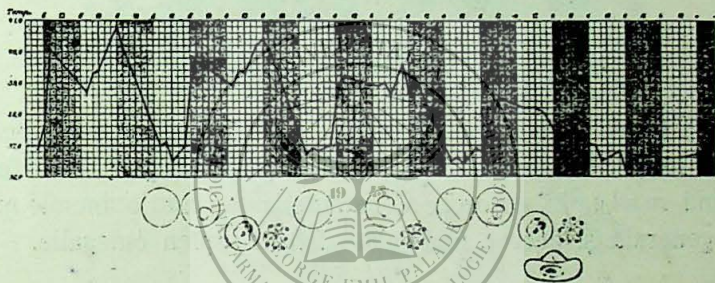


FIG. 66.

Tipul febrei în tropică, (după Hartmann).

rarea maxilarului și clănțănirea puternică a dinților, un puls frecvent; temperatura se ridică chiar odată cu începutul fiorilor de frig, fața este palidă, tegumentele reci. Temperatura continuă să se ridice, bolnavul începe să simtă căldură, fața din palidă se face roșie, respirația se accelerează; dureri de cap, dureri în membre, sete, vărsături. Acest atac febril, se termină după câteva ore, alteori chiar după 24 de ore, cu transpirații abundente; bolnavul se simte bine, mult ușurat. După un interval anumit, după fiecare formă, acest atac începe din nou. Splina la primul atac nu este mărită, dar după săteva atacuri consecutive, se mărește simțitor. Aceste caractere ale atacului febril, se întâlnesc în toate felurile de malarie, dar durata, timpul apariției și gravitatea fenomenelor, sunt deosebite la fiecare fel de malarie. Fără tratament, atacurile se repetă timp de 2 sau 3 săptămâni, din ce în ce sunt mai puțin puternice, mai puțin regulate și mai puțin tipice.

Malaria terță, se caracterizează prin atacuri, ce vin la interval de o zi, adică după 48 ore; forma quartă, la intervalul de 2 zile, adică 72 ore: para-

ziții rămân mult timp în sânge, fără a pierde puterea de reproducere; altele rămân ani de zile. În cazurile netratate, după ce accesul se încetă, revin din nou, constituind așa numitele recidive. *Brevil* a observat recidive după 7 ani! Febra în recidivă se aseamănă cu febra din primul acces, dar nu mai are regularitatea de atunci. Aceste recidive,

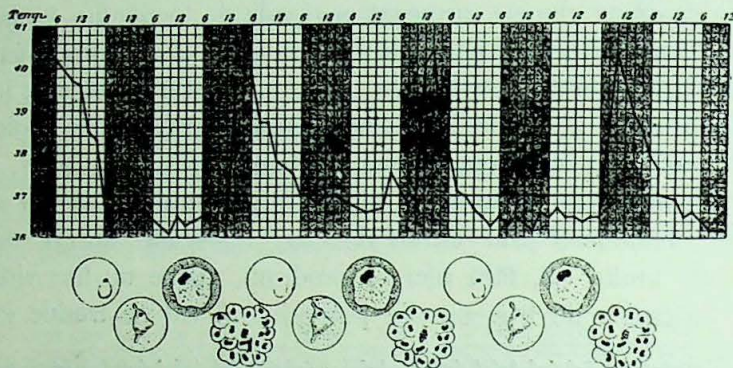


FIG. 67.

Tipul febrei în tertiana, (după Hartmann).

se explică printr-o diviziune partenogenetică a macrogametocitelor, ce rămân în sânge. Formele de malarie relatate, conduc la forme cașectice, constituind malaria cronică, caracterizată printr-o anemie mare, slăbiciune generală și accese neregulate febrile, splenomegalie.



FIG. 68.

Tipul de febră cuartană (după Hartmann).

Forma tropicală, numită de italieni, estivo-automnală, din cauza timpului când izbucnește epidemia. Aceasta nu înseamnă, că nu sunt cazuri de această infecțiune și în alte anotimpuri, mai cu seamă, sub forma de recidive. Această formă se mai numește și pernicioasă, din cauza simptomelor grave, ce le produce. Accesul țin mult mai mult, cu fenomene subiective mai intense, cu remisiuni scurte și neregulate. Uneori apar accese zilnice — febră zilnică — altele două accese pe zi.

Alteori din cauza acceselor repetate, febra are un caracter continuu, febră în platou. Accesele se însoțesc câteodată de vărsături bilioase (*Biliary fever*); anemia progresează repede, bolnavul este somnolent. Câte odată mersul este mai grav, bolnavul cade în comă și sucombă în câteva zile. Aceasta este forma comatoasă acută, despre care vom vorbi într'un capitol special.

Sunt și forme intestinale, datorite localizării paraziților în mucoasa intestinală.

Alte simptome în malarie, sunt date de diferite localizări ale parazitului: parăplegii, hemiplegii, neuralgii, nevrite. Sunt și forme tifoide. Nefrite, hemoragie, avorturi sunt întâlnite destul de des în această formă tropică.

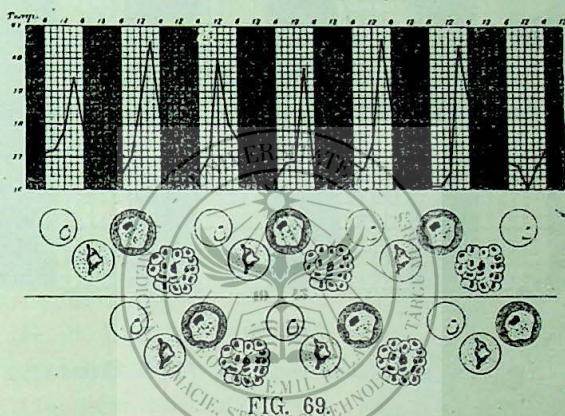


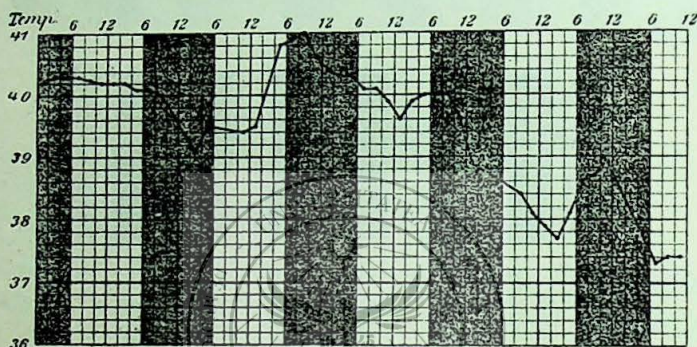
FIG. 69.
Tipul febrei în infecție dublă de terță (după Hartmann).

O complicație a malariei foarte gravă, este forma amintită bilioasă, febra hemoglobinurică, sau „Schwarzwasserfieber“ a auto-rilor germani.

Orice fel de malarie, deci ori care din paraziți, pot produce această formă. Se manifestă clinic printr'un icter, care apare înainte de acces; temperatura se ridică repede după fior, la 40 grade, vărsături; sensoriu bun până la moarte. Urina se colorează în negru și la analiză se constată hemoglobină, methemoglobină și urobilină; alteori aceste fenomene urinare, sunt foarte reduse și trec nebăgate în seamă. Această hemoglobinurie, este datorită distrugerii exagerate a hematiilor. (Partea 3-a). Aceste fenomene apar de cele mai multe ori, în urma administrației chininei, și dispar după suprimarea acestui medicament. Cauza acestui simptom a fost atribuit chininei, dar desigur că chinina nu poate servi, de cât ca declanșator al fenomenului, cauza fiind constituțională. Dovadă este că cea mai mare parte din malarie fără tratament, cât și bolnavii

tratați, nu fac această formă hemoglobinurică, bilioasă. În sânge apar forme de hematii granulate, policromatofile, sau de regenerare. Câte odată aceste forme de regenerare lipsesc, ceea ce denotă o acțiune toxică asupra măduvei osoase, dovedindu-se că atacul hematiilor se face, nu în sângele periferic, ci în măduvă. În serul acestor bolnavi, nu s'au găsit substanțe hemolizante. Se deduce, că unele substanțe, ca chinina, activează puterea distructivă a splinei și a altor organe reticulo-endoteliale.

Malaria cronică. După atacuri repetate, paraziții diminuează și atacurile se repetă mai rar; această este malaria cronică. Această formă cronică sau latentă, se explică în mai multe chipuri: sau prin parteno-



Tipul febrei în febra continuă, (după *Ziemann*).

geneză, sau prin conjugăția directă a schizontilor rămași, sau printr-o reactivare a schizogoniei unor schizonti rămași. Este o formă cronică, dar accesul este identic cu acel al malariei acute. Această malarie cronică, are simptome anemice; splina mare.

Cașexia malarică, este o stare generală de slăbiciune făcută atât de infecțiunea malarică, cât și de complicațiuni (Fig. 71).

În formele cronice paraziții sunt rari; prin puncția în splină, se găsește cu mai multă ușurință.

Diagnosticul malariei se face prin lame de sânge întinse subțire, sau cu „picătură groasă”, colorate cu metoda Giemsa (Partea I pag. 53 și 61).

Infecțiuni mixte. Sunt forme în malarie provocate de o dublă sau triplă infecție, dând un aspect foarte încurcat: două terțe, o triplă quartă mai rar, sau asociația între Plasmodium vivax și Immaculatum sau Plasmodium malariae și immaculatum. Chestiunea pluralității sau uni cității plasmodiului, pare a fi hotărâtă definitiv, în favoarea pluralității.

Malaria acută, forma comatoasă. Dintre toți paraziții malariei, plasmodium immaculatum, agentul tropice, produce forma clinică cu mersul acut și o grav, ce duce la moarte. În țara noastră este multă malarie produsă de plasmodiul tropice, dar cu toate acestea, de abea cunoaștem forma comatoasă. În Macedonia se observă această formă, dând ocazia să fie mai bine cunoscută și precizată anatomo-patologic. În timpul războiului au fost epidemii de malarie, cu foarte multe forme de acestea comatoase și probabil că bolnavii infectați în diferite localități din sud de România, au adus și la noi la reîntoarcere, această formă parazitara. Profesorul Babeș a avut ocazia să studieze la București 4 cazuri de malarie comatoasă, fixând o mulțime de detalii asupra dezvoltării parazitului în capilarele creierului; patologii germani și englezi au studiat de asemenea în Macedonia această formă. În clinicele noastre s-au ivit rare ori forme grave (*Jancsó*). Am avut ocazia să studiez un caz anatomo-patologic de acest fel în Cluj în luna Iulie 1923, când se prezentă la Institut, un caz dintr'un serviciu medical, cu diagnosticul de febră tifoidă. A venit cu o stare generală febrilă, cu sensoriu obnubilat, slăbit, tegumentele palide, gălbui, sub icterice; leucocite 6000 pe 1 mmc.; splina întrecând coastele false ca și ficatul; a stat câteva ore. La autopsie s'a constatat următoarele: Splina 750 grame, tumefiată, mare, capsula cenușie ardoazată. (ca placa de scris) foarte îngroșată, lăsând să se vadă o neregularitate a suprafeței, făcută din ridicături rotunde; secțiunea făcută, se observă că marginea se rotunjesce imediat. substanța este difluentă, și se rade ușor; colorarea secțiunii este cenușie neagră, cu o nuanță mai închisă decât placa de ardezie; suprafața de secțiune neregulată, cu proeminențele amintite, separate printr'o rețea de fibre conjunctive; nu se văd foliculi. Ficatul mărit 1700 grame, destul de dur, capsula îngroșată, cenușie, suprafața de secțiune, este de aceeași colorare uniformă neagră; desemnul lobular se observă bine. Măduva osoasă a femurului în parte mică numai galbenă, restul este roșie hemo-

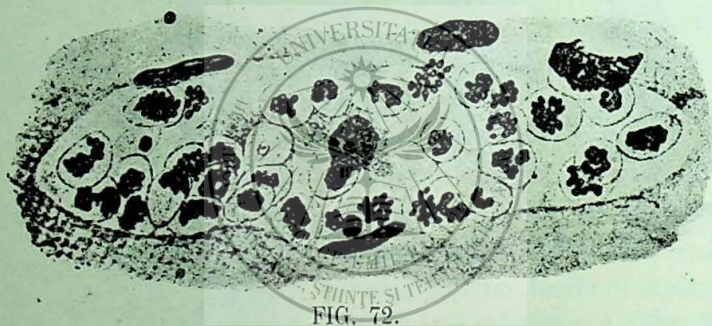


FIG. 71.

Malarie cronică: cașexie, splenomegalie.

ragică. Aspectul măduvei osoase, este așa de caracteristic, încât de multe ori poate să dea singur diagnosticul; acolo unde câte odată nu sunt alte semne, cercetarea simplă a măduvei poate conduce la diagnostic. Măduva este dură și neagră; unii o numesc șocolatie; alte ori nu toată măduva este transformată ci numai porțiuni din ea. Creerul are meningele edemate; mult lichid în cavitatea subarahnoidiană și piamater; meningele este mai edematizat și mai îngroșat; în însăși meningele, se observă niște puncte cenușii, situate chiar în interiorul lor. Substanța corticală, are o culoare cenușie neagră pronunțată, încât nu ar putea scăpa neobservată; în substanța albă, sunt puncte roșii vasculare, care persistă încă după radere: hemoragii.

Microscopia arată o dilatare a vaselor tuturor organelor și umplerea lor cu paraziți ai malariei și cu celule endoteliale descumate, pline de pigment. (Fig. 72). Creerul este foarte interesant pentru explicațiile ce le dă asupra mecanismului morții în malarie. Moartea în malarie este prin creer;



Capilar din creier în malarie tropicală.

simptomele clinice sunt acelea ale unor alterațiuni cerebrale, cortico-meningeale. Efectele acestea sunt explicabile atât prin fenomenele mecanice produse de dilatarea și tromboza vasculară, cât și de fenomenele inflamatorii pe cari le cauzează paraziții în vase; aceste din urmă alterațiuni, nu sunt absolut caracteristice parazitului malariei, ci sunt fenomene inflamatorii obișnuite, totuși ansamblul leziunelor, formează un tablou caracteristic pentru malarie. Aceste alterațiuni inflamatorii ale creierului în malarie, se manifestă atât asupra părților mezodermale, vase și meninge cât și asupra celulelor nervoase și nevroglice. Malaria poate da meningite purulente pe comptul ei propriu și fără intervenția unui alt agent; infiltrația limfocitară se observă și dealungul „bandelor piale”; vasele sunt pline cu paraziți, se rup și în jurul lor se face o hemoragie concentrică; de multe ori ies și paraziți din vase, cari trec în unele țesuturi, ceea ce nu se întâmplă decât în creier; celulele endoteliale se înmulțesc și proliferază, se desprind de vase și formează tromboze vasculare: Endoteliul

vascular, se transformă în macrofage, care fagocitează paraziții. Peretele vascular suferă de multe ori degenerescențe calcaroase; s'a observat și o proliferatie a vaselor capilare. În sfârșit se observă într'un grad foarte pronunțat și un alt fenomen care se întâlnește și în alte procese inflamatorii și degenerative: o proliferare a nevroglii perivasculară. Se observă o neuronofagie destul de intensă. Mai caracteristice sunt formațiile nodulare. Acești noduli sunt perivasculari și sunt formați din celule nevroglice sau derivate de ale lor; la un moment dat, aceste celule i-au forma de bastonașe, au o dispoziție perfect radiară în jurul vasului. Acești noduli sunt asemănători cu formațiile granulomatoase din tuberculoză și sifilis

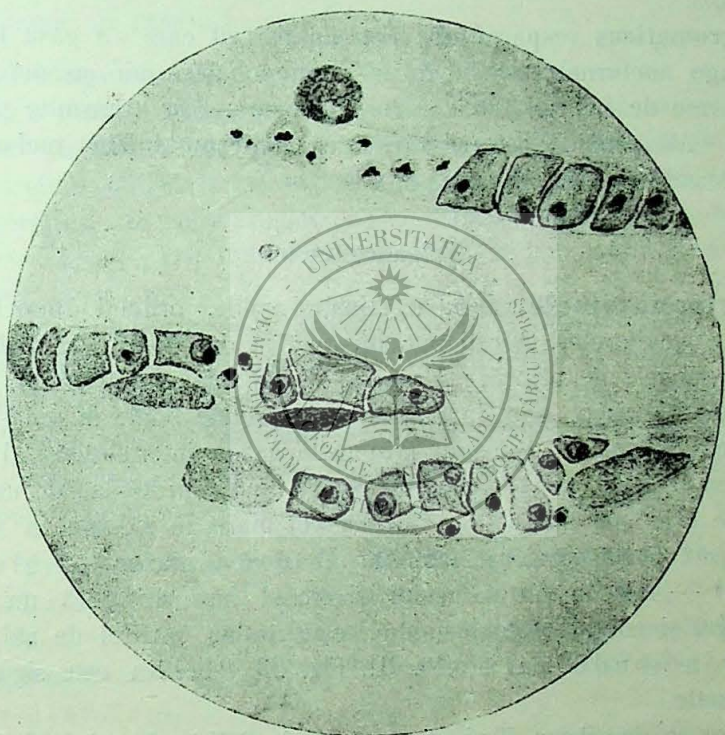


FIG. 73.

Capilare din creier. Malaria comatoasă. (Orig).

cu deosebirea, că în aceste două afecțiuni, este mult țesut conjunctiv. *Dürk* numește aceste formații nodulare: *granulome malarice*; fibrele nervoase sunt întrerupte în aceste locuri; ele explică starea comatoasă în stadiile acute și simptomele de scleroză multiplă.

În afară de cele 3 specii de plasmodii, cari produc febra palustră la om, sunt și alți plasmodii la animale: **Proteozoma**, sau **plasmodium praecox** produce o malarie la pasări, care este răspândită pretutindeni, transmitându-se prin **Culex pipiens**, și prin alte insecte.

La maimuțe se găsește în sânge:

Plasmodium Kochi, Plasmodium Pitechi, Plasmodium inui, Plasmodium cynomolgi, Plasmodium brasilianum. Nu se știe cu siguranță, care din culicidree, transmit malaria la maimuțe.

Afară de aceste plasmodii, s'au mai descris și alte forme, deci protozoari, cari face parte din aceleași familii și anume: **Anaplasma marginata**, niște formațiuni punctiforme ce s'ar găsi în eritrocite împreună cu Babesiozele. *Theiler*, care a crezut la început, că este o formă evolutivă a babesiozelor, s'a putut convinge, că este agentul unei epizootii speciale, asemănătoare cu piroplasmozele. S'ar transmite de către ixozi.

Acromaticus vesperuginis. Este un parazit care s'a găsit la lilieci (*Vesperugo nocturna*); este extra și intraglobular, mic, asemănător cu multe forme de Babesii; sunt și forme inelare. S'ar transmite printr'un anofeles. Asemănător este și varietatea **Policromatofilus melaniferus**, tot în sângele acestor animale.

Tripanozomele.

Tripanozomele, familia *Tripanosomide*, ordinul *Binucleatelor*, clasa *Mastigophorelor*. Acești paraziti au fost descoperiți de *Valentin* la 1841, în sângele de păstrăv; *Evans* și *Lewis*, mai târziu *Brun*, au studiat și au descris o serie de flagelate, ce produc boale la om și la animale. Aceste boale se transmit prin niște gazde intermediare și anume diptere, ca *Glossinele*. Parazitul constă dintr'o protoplasmă fuziformă, turtită de cele mai multe ori; nucleul cel mare se găsește la mijlocul masei protoplasmice, iar cel de al doilea nucleu — blefaroplastul — este în vârful fusului și din el iese în afară un flagel; între flagel și corpul protoplasmatic, este întins un fel de vâl, numit membrană ondulantă. (Pl. III. Fig. 23, 24). Nu este sigur, dacă sunt sexuate.

Cum se deosebesc *Tripanozomele*? Este destul de dificil, deși interesant din punct de vedere practic.

Iată cele mai principale tripanozome, ce produc boale la om și la animale.

Tripanosoma Lewis, se găsește la șoarecele comun (*Mus decumanus*); aproape nu este patogen. Ușor de studiat.

Tripanosoma Gambiense, Duttoni, Boala somnului (Pl. III. Fig. 23). Parazitul lungăreț 13--33 microni lungime, 2,5 până la 3 lățime. Nucleul și blefaroplastul, se colorează cu roșu carmin cu metodele *Giemsa*. S'a descris și o altă varietate de *Tripanozomă* numită

Tripanosoma Rodenziense. Gazda intermediară este pentru *Tripanosoma gambiense* musca *Glossina Palpalis*.

Sunt și alte muște, cari transmit tripanozomiaza. Incubația în muscă, durează 27—53 zile. Inoculația la animale, dă rezultate pozitive la mai-muște, șoareci, guzganii, oi, etc.

Diagnosticul se face prin lame de sânge cu colorațiile cunoscute și din lichidul cefalo-rachidian. În sânge se găsește rare ori, iar în cazurile vechi sunt și mai puține. Metoda ce trebuie întrebuințată pentru a-i găsi mai ușor, este metoda picăturii groase. (Vezi: Technica P. I) În cazurile cu tumefacții ganglionare, se face cu succes puncția ganglionilor, unde se găsesse paraziți.

Patogeneza. În această boală, *Tripanozoma* nu se găsește în cantitate mare în sânge de cât în timpul febrei. Pare a se dovedi, că este o endotoxină, produsă de tripanozomă, care ar da febra. Se dovedește o vădită acțiune toxică asupra sistemului nervos, denotând un neurotropism. În serul sângelui, s'au constatat aglutinine; serul este fără acțiune asupra parazitului. S'a observat o imunitate experimentală la șoareci, contra recidivelor.

Asupra terapiei și epidemiologiei, ar fi prea mult să ne extindem. Asupra profilaxiei se poate aminti, că individual se poate cineva destul de ușor păzi, mai cu seamă europenii; hainele albe resping glossinele; să se evite ținuturile bătute de glossină; substanțele medicamentoase, ca atoxilul, dat ca substanță profilactică, pare a da rezultate bune; se va lupta contra muștelor în locuințe, tren, vapor, etc.

Tripanosoma brucei. Boala Nagana sau Țe-țe. Este o boală a animalelor: cai, măgari, bovidee, zebre, oi, capre, etc. Febră, slăbire, anemie, edeme. Anemia este mare; hidremie. Se poate transmite la câini, șoareci, maimuțe, păsări. Se transmite printr'o glossină: *Glossina morsitans*.

Tripanosoma evansi. Surra. Boală animală, cai, bovidee asemănătoare cu nagana până la un punct. Se transmite la toate vertebratele. Nu se cunoaște gazda intermediară.

Tripanosoma equiperdum. Durina (Pl. III. Fig. 25). O boală, care se întâlnește și în Europa; în țara noastră există regiuni infectate cu durină. Este o boală spontană a cailor, contractată prin coit. Această boală seamănă cu sifilisul uman, în multe manifestări cutanate și generale. Fenomenele încep la organele genitale.

Punerea în evidență a tripanozomelor se face de multe ori foarte greu; în sângele periferic sunt foarte rare; mai ușor prin înțepătura unei

papule. Un mijloc mai sigur, este prin inocularea la câine a unei cantități de 20 cm. c. de sânge, deși nici cu această metodă nu reușește totdeauna. Reacția de fixare a complementului, dă rezultate satisfăcătoare.

Tripanosoma equinum. Boala Caderas. Boală cu caractere asemănătoare naganei: anemie, slăbiciune, febră. Boala cailor și a cățarilor. Nu se știe cum se transmite. Se poate transmite experimental. Paraziții sunt pușini în sânge.

Sunt și alte tripanozome, cari produc boale la animale în Africa, cari sunt în parte varietăți de nagana.

Tripanosoma Theileri, este un parazit răspândit pe toată suprafața, ne patogen; se găsește la bovine.

Tripanosoma (Schizotrypanum) Cruzi (Chagas). Boala lui Chagas. Thyroiditis parasitaria. Acest parazit face parte tot din familia Tripanozomide, ordinul binucleatelor; este foarte aproape ca formă de Tripanozome. Boala s'a descris până acuma numai în Brazilia. Boala debutează brusc, febră continuă, splina se mărește ca și ganglionii și tiroida, dând un aspect de hipotiroidism iar tulburările sunt de alterație a tiroidei; sunt și fenomene de encefalo-meningită. Paraziții se adună cu predilecție atât în sistemul nervos, în tiroidă și în mușchiul cardiac. Boala se transmite prin intermediul unei muște Conoshtinus megistus. Sunt tripanozome și în sângele animalelor cu sânge rece (Pl. III. Fig. 24).

Babesiozele.

Acești protozoari fac parte din familia Piroplasmidelor, ordinul Binucleatelor, clasa Mastigoforelor. Acești paraziți se găsesc aproape exclusiv în sângele animalelor. Au fost găsiți întâia oară de Babeș, la 1888. Sunt multe specii producând multe boale.

Parazitul (Pl. III. Fig. 16, 17) este endoglobular; are o protoplasmă mică, colorată în albastru *Giemsa*, iar nucleul în violet; în jurul nucleului o zonă cromatică; forma parazitului este ovalară „piriformă” (piroplasma), este mult mai mic de cât globula roșie, deși mărimea variază dela specie la specie.

Se divide prin segmentarea nucleului. Se transmit prin diferite insecte parazite, mai cu seamă insecte din ordinul Ixodidelor; lucrează prin distrugerea hematiilor, producând hemoliză.

Iată cele mai importante boale provocate de piroplasma la animale:

Hemoglobinuria bovină, produsă de *Piroplasma bigeminum*, transmisă de *Boophilus*.

Babesia câinelui, *Babesia canis*.

Babesia calului, *Babesia equis*.

Babesia oilor, *Babesia ovis*.

Febra de țarm (Küsterfieber) *Theileria parva*.

Leishmaniozele.

Tot din Binucleate familia Piroplasmidelor, fac parte Leishmaniile ca și Babeziile.

Sunt mai mulți paraziți dând mai cu seamă două boale: 1. Kala-Azar și alte splenomegalii și 2. Buba orientală (Bouton d'Orient).

Leishmania Donovanii și Leishmania infantum, Kala-Azar sau Dum-dum-fever sau Boala neagră s-a numit o boală din India, asemănătoare cu malaria grea. *Leishmann* a descoperit Parazitul. *Pianese* a găsit-o în Neapoli și alți autori în Roma.

Parazitul — *Leishmania donovani* și *infantum*, are forma ușor piriformă (Pl. III. fig. 21, 22) mult mai mare ca o globulă roșie; protoplasma albastră roșietică, are doi nuclei, unul rotund și altul mic ca un punct. *Leishmania* se găsește în mononucleare și celulele endoteliale; se multiplică prin schizogonie. Pentru diagnostic se face o puncție în splină și se colorează cu metoda Giemsa; se caută la periferia lamei cu leucocite.

Timpu de incubație este de 3 zile; febra ține câteva săptămâni: anemie, tumefierea splinei, tendință la hemoragii. Este o boală a copilăriei mai mult: nu dă imunitate. Se transmite prin purici (*Ctenocephalus serati* ceps, *irritans*).

Leishmania tropica. Buba orientală. Este o boală ce se întâlnește în Asia din sud-vest, în Africa din nord și foarte rar în Europa, în orașele mării Mediterane. Totuși cazuri sporadice, aduse din coloniile Orientale se întâlnesc destul de des.

Parazitul seamănă cu *Leishmania Donovanii* (Pl. III. fig. 22). Incubația foarte lungă, câteodată de luni de zile; se face un nodul cât un bob de mazăre; alte ori se face o pustulă, care poate ajunge cât o alună și nu se ulcerază curând; în urmă din cauze mecanice mai mult, se exulcerează, formând un crater adânc. Câteodată după ce ulcerul trece, apar alte ulcerări pe mucoase, semănând cu sifilisul. Notez, că în Spania și Brazilia această boală se numește „Buba” încât traducerea în românește a termenului de „Bouton d'Orient, în Buba orientală, este aproape naturală.

Se transmite direct prin obiecte intermediare. Unii autori cred că se transmite și prin insecte, prin ploșnițe. S'a găsit și în carne. S'a transmis experimental la animale, la șoareci, la maimuțe. Diagnosticul se face luând lichid din marginea infiltrațiilor și din secreția ulcerului.

Spirochetele și Spirochetozele. Locul care se cuvine acestor paraziți, nu este prea bine hotărât. Au fost considerați la început, ca vegetale (Protofite), iar mai târziu au fost trecuți în subdespărțământul Protozoarelor, deci în regnul animal. *Brumpt* le consideră tot acolo și anume în clasa Flagelatelor, alături de Tripanozome. Autorii germani le pun în grupul Protistelor, adică un grup intermediar, între vegetalele inferioare Protofite și Protozoare. Am văzut clasificarea lui *Hartmann*. Iată cele mai principale spirochete sanghicele :

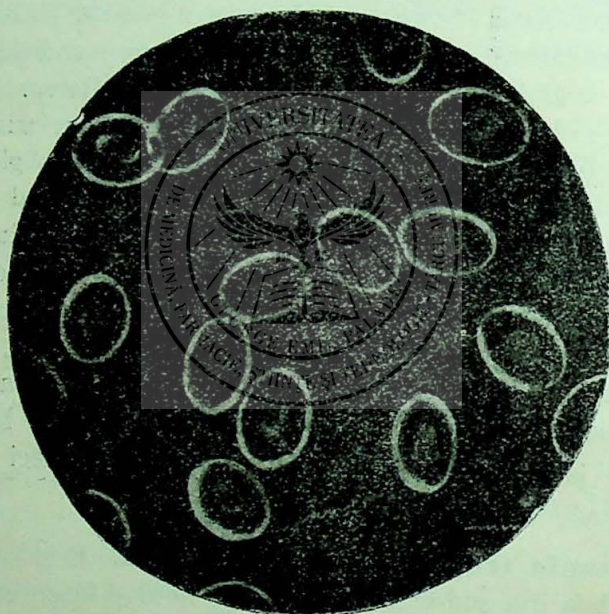


FIG. 74.

Spirocheta lui Obermeier. (Febr. recurentă) în câmp întunecat.

Spirosoma recurrentis, dă Febra recurentă cu varietățile ei.

Spirosoma Obermeieri, produce Febra recurentă europeană, transmisă de purici și ploșnițe. (Pl. III. fig. 19). (Fig. 74.)

Spirosoma duttoni, febra „Tiques” (Tick-fever) sau febra recurentă, africană; „Tiques” sau „ticele” sunt o familie de acarieni ce transmit boala. *Ornitodoros maubata* este tot o astfel de „tică”.

Spirosoma novyi, produce Febra recurentă americană.

Spirosoma berbera, produce Febra recurentă din Africa de sud.

Spirosoma cartensi, produce Febra recurentă a Indiei.

Sunt și alte spirozome ce dau febre recurente. Există foarte multe spirozome la diferite paseri.

Spirosoma galinarum, spirochetoza sau spirozomoza găinilor, (Pl. III fig. 18) cu o mulțime de specii: specia anserina, nepveunsi, nicollei, minor, muris, theileri, equi, etc., etc.

Cele mai importante ar fi ale păsărilor, găinilor și găștelor. Diagnosticul se face prin frotiu din sânge cu colorațiile obișnuite sau la ultra microscop. (Fig. 75) Această din urmă metodă, este excelentă pentru toate aceste spirozome sanghicele. Se iau câțiva centimetri cubi de sânge, se lasă să se depue serul care se examinează cu condensorul paraboloid.

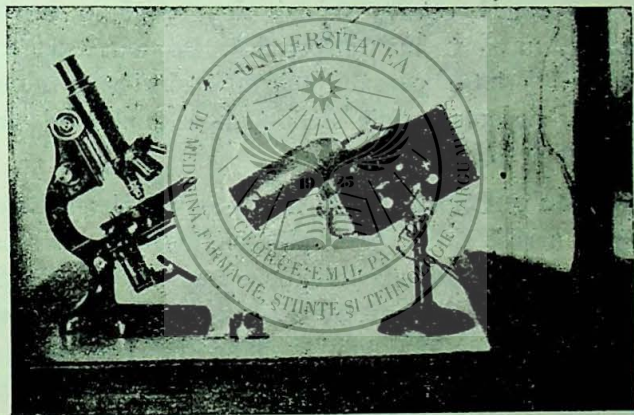


FIG. 75.

Instalație pentru observarea în câmp întunecat. (Dunkelfeldbeleuchtung). Lampă cu cărbune de 4 Amp; Condensor paraboloid Zeiss; Microscop obișnuit Zeiss.

Odată serul ales limpede, se ia cu o ansă de platină, sau cu o pipetă *Pasteur*, o picătură din el, și se pune pe o lamelă; se răstoarnă lamela încet pe o lamă, serul rămânând între lamă și lamelă. Se pune o picătură de apă (mai bine decât de oleu de cedru, cum se recomandă în tehnici), între fața superioară a condensoului și între fața inferioară a lamei de examinat. Această operație este absolut necesară. Se examinează la o lampă ca cea din fig. 75, cu un obiectiv uscat D și un ocular compensator 12 sau 15× *Zeiss*. O lentilă bună este $\frac{1}{7}$ imersibil *Zeiss*. Pentru imersie, este absolută nevoie de diafragm în interiorul obiectivului.

Spirozoma ictero-hemoragica. *Inada* și *Ido*.

Treponemele. Acești paraziți formează un gen din Spirochetoide. **Treponema palidum**, agentul sifilisului și **Treponema pertenue**. (Pl. III fig. 20 frotiu).

Treponema pallidum, este cea mai interesantă pentru patologia umană. A fost descoperită de *Schaudinn* în 1905. Parazitul are forma spirală, se aseamănă cu alte spirozome. Are o lungime dela 6 mm. la 16—24 mm. Caracteristice sunt indoiturile ei, cari sunt în număr de 10—26; aceste indoituri se fac în unghiuri ascuțit și sunt regulate. Se pune în evidență în secțiuni pe lame colorate cu Giemsa, sau cu tuș de China sau mai ușor pe câmp întunecat. (Fig. 75). Foarte bune sunt metodele lui *Fontana* și *Tribondeau*.

Treponema este strict anaerobă. S'au obținut culturi pure pe medii de cultură și aceste culturi au putut transmite sifilisul la maimuțe, însă cu material provenit dela om.

Treponema palidă, este un parazit de suprafață, dar totuși merge și în profunzime. În sânge nu prosperează. De aceea acest parazit, nu se poate număra printre paraziții sângelui, deși sunt momente, când circulă în sânge, aspectul clinic denotând de multe ori un aspect de răspândire sanghină (*Hoffmann*).

Treponema pertenue. (*Castelani*) produce **Framboesia**. **Jaws** (englezește), **Pianul**. În țările tropice bătute o boală numită **Jaws** sau **Pian**, care se prezintă cu caracterele asemănătoare sifilisului: **treponema** ce o produce, este și ea absolut identică cu **Treponema palidă**. **Treponema pertenue**, se găsește în papule, în nodulii ulcerați, în splină, ganglioni și măduvă. Deasemenea s'a putut dovedi în sânge, prin inoculări la animale. Se transmite prin contact direct. Aceste afecțiuni nu dau imunitate încrucișată; bolnavii de **Pian** putând fi inoculați cu sifilis și sifiliticii cu **framboezia**.

Pentru a avea un tablou general, al protozoarelor paraziți ai sângelui, complectăm lista cu alți paraziți din celelalte familii din **Mastigophore**:

Din familia **Haemoproteid**elor: **Haemoproteus nocturnae** (Fig. 70 și 213) sinonim cu **Halteridium Danielewsky**. Sunt cunoscute zeci de specii de **Haemoproteus** la păsări în special.

Din **Leucocitozoide** un singur gen: **Leucocitozoon Danielewsky** (Fig. 76. 5, 6), sinonim cu **Haemamoeba** (*Laveran*). Sunt zeci de specii de **Leucocitozoare**.

Histoplasma Capsulatum produce o boală splenomegalică care diferă de **Kala-Azar**. Parazitul este ceva diferit de **Leishmania**.

Haemogregarina muris, **Haemogregarina canis**, **Haemogregarina bovis**, **Haemogregarina rati**, **Felis** etc. sunt protozoare ce se găsesc la toate animalele mamifere, reptile, amfibii, pești. (Fig. 70, 4).

Din **Mixosporide** (clasa **Cnidosporidiilor**) sunt diferite specii, ce se găsesc în sângele dieritelor animale. În sfârșit afară de aceste specii, cari au locul fixat în clasificatie, sunt încă o serie de paraziți, cari sunt după toate caracterele tot Protozoari; ei s'au găsit în diferite celule și în sânge. Unii din acești paraziți, au fost grupați de *Prowazek* în „**Clamidozoe**“, o serie de corpusculi endocelulari, cari se găsesc în turbare, moluscum contagiosum, scarlatină etc, cari însă nu ar fi adevărați



FIG. 76.

(1, 2, 3.) *Hemoproteus Mahsoni*. (Sanbon).

4 *Hemogregarina mirabilis*.

5—6 *Hemoproteus columbae* (Celli et Sanfelice).

agenți. ci mai mult reacții celulare contra parazitului invizibil. (Babeș). Iată încă câțiva din acei „corpusculi străini“, găsiți în sânge și neclasificați:

Corpusculii descriși de Castelani: corpusculii descriși de frații **Sergent**, **Corpusculii descriși de Castelani la boul indic.**

Viermii.

Schistosomum haematobium sau **Distomum haematobium**, **Bilharzia haematobia**.

Este un platelmint trematod, de aspectul unui oxiur, lung de 10—15 mm. și lat de 1 mm. Femela este cilindrică, mai mare. Masculul ține în șanțul format de corpul lui pe femelă.

Trăiește în sistemul venos al omului și a fost găsit în canalele mari biliare, și în vena portă. Are un tactism de predilecție pentru vezica urinară. Unii autori cred, că stă numai temporal în venă, iar ouăle trec în urină. Acest parazit pătrunde după unii și prin piele.

Parazitul se introduce în cele mai multe cazuri pe calea bucală. Modul de transmitere, nu este perfect elucidat, unii autori pretind că se face printr-o gazdă intermediară, un melc, după unii,

Această boală este endemică în Egipt, unde a fost descoperit și parazitul, de *Bilharz* în 1851; s'a găsit și în mumii (*Ruffer*). Sunt localități unde se găsește 80% din populația masculină, contaminată. Nu există nici un mijloc terapeutic specific.

Desvoltarea parazitului, este complicată: se face trecând prin stadiul de larvă, miricidiu și apoi în sporocist; miricidiu, pătrunde prin piele, ajunge în ficat prin vena portă, de unde se răspândește în ramificațiile venei porte; locul de predilecție sunt venele hemoroidale și vezicale; pătrunde în țesutul conjunctiv, unde își depune oule, dând loc la inflamații puternice. O parte din aceste ouă sunt eliminate prin urină.

Boala produsă se numește Bilharzioză egipteană, caracterizată prin afecțiuni vezicale hematurice, ureterale, ale basinetului ale rinichiului și ale altor organe și țesuturi. Hematologic. este o eozinofilie și o anemie pronunțată. Boala evoluează spre eșec, mers cronic; în unele cazuri se vindecă.

Nu există un agent terapeutic specific.

Paragonimus Westernmanni. este un parazit apropiat de schistozom, este hermafrodit, produce o boală în Japonia și China, cu caractere foarte variate, dar de predilecție dând localizări în plămâni: parazitul nu se găsește în sânge.

Schistosomum Mansoni. o altă specie ce s'a găsit tot în sângele omului.

Schistosomum japonicum (*Katsurada*). O specie mai mică mult ca celelalte; trăiește tot în sistemul venos al omului, la pisică la câine, și la bou.

Infecția se face prin piele: ouăle se elimină prin materiile fecale. Acest parazit provoacă o boală numită bilharzioza arterio-venoasă, boala numită în Japonia *Katayama*.

În Japonia există o boală cu ciroză hipertrofică, a ficatului, cu ascită, hipertrofia splinei în legătură cu acest parazit.

Nematozi.

Sunt un număr foarte mare de nematozi cari se găsesc în sângele omului și al animalelor.

Filaria Bancrofti, din familia Filaridelor (Pl. III. f. 26), se mai numește *Filaria sanguinis hominis*; este un vierme lung de 40 mm. și 0, 1 mm. lat; masculul are extremitatea caudală răsucită. Filariele adulte, trăiesc în vasele limfatice; embrionii Filariei -- microfilariele -- trec în sânge în mod permanent sau trecător,

Filaria Bancrofti a fost găsită în abcese limfatice, de *Bancroft*; *Lewis* a găsit microfiliariile în sânge. *Filaria Bancrofti*, produce boala numită Elefantiaza arabilor (Fig. 77), caracterizată prin tumefacția extraordinară a pielei și țesutului conjunctiv subjacent al membrelor inferioare, al scrotului, penisului, membrelor superioare și mai rar a organelor feței. Această tumefacție este cauzată de inflamația limfaticelor. Alte manifestări produse de *Filaria*, sunt abcese, varice și adenite.

Microfiliariile se găsesc și în sângele indigenilor fără elefantiază.

Filaria Bancrofti, este agentul elefantiazei, dar nu se știe dacă este singurul agent și nu sunt și alte filarii, care produc această boală. Această filarie, este răspândită pe tot pământul, în regiunile mai căldu-

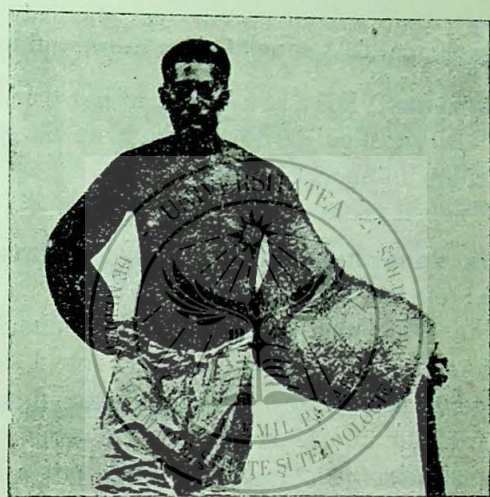


FIG. 77.
Elefantiază a bratului (V. Schilling).

roase. În Europa se găsește numai în sud. În Italia în ultimii ani s'au descoperit focare de filaria, în sudul țării, la oameni cari nu fuseră nicăieri afară de țara lor și nu veniseră nici în contact cu streini suspecti. Este răspândită în Asia, în China, Japonia și puțin în Indo-China; se găsește în Africa, în unele insule și în Egiptul de sud.

Transmiterea Filariozei. *Filaria* este transmisă de o mulțime de insecte, anofelide și culicide. Larvele de *filaria* — microfiliariile — suferă o evoluție în insecte din 6—20 zile; modul de inoculare este același ca și la malarie, prin trompa animalului sugător.

Sunt și alte Filarii, precum:

Filaria Loa, care stă în țesutul subcutan. Microfiliariile pătrund în sânge ziua: *Filaria diurna*. Apariția lor în sânge, este deci perio-

dică, apărând numai dimineața pentru a dispărea noaptea. Altă dată periodicitatea aceasta, nu este așa de caracteristică.

Filaria perstans (*Acanthocheilonema perstans*).

Onchocerca *Volvus* sau *Microfilaria volvus*; *Filaria romanorum* etc.

Dracunculus medinensis. La animale se cunosc o sumă de Filarii, la câini și cai mai cu seamă. Sunt și în latitudinea noastră, dar aduse prin animale din alte părți.

La câini avem mai multe feluri de Filarii în sânge.

Microfilaria (Filaria) immitis, repens; se transmite prin culicidee.

La cai deasemenea s'a semnalat și în Europa în latitudinea noastră:

Filaria equium, *Filaria sanguis equis*, transmisă prin muște și țânțari. Diagnosticul se face prin lame de sânge, colorate cu Giemsa, sau pe câmp întunecat.

Sunt și alți nematozi în sângele animalelor, din Strongelide.

Strongilus vasorum; Strongilus sublatus; Spiroptera sanghinolenta; etc.

În afară de acești nematozi sanghicoli, trebuie să amintim și alți paraziți cari deși nu trăiesc în sânge, produc totuși anemii importante. Din această categorie face parte: **Anchilostoma duodenale** și **Necator americanus**. Acesta din urmă, se găsește în țările tropice. Boala se cunoaște de mult și Perroncito la 1880 a descris-o la lucrătorii de la tunelul Saint-Gothard, sub numele de „Anemia de tunel”; se mai numește anemia minerilor, cloroza egiptiană. Vermele este un nematod de 1—15 cm. de lung, filiform, cilindric; la extremitatea cefalică prezintă un aparat de supt chilinos, este sexuat și femela mult mai mică. Oule sunt caracteristice prin faptul că se vede în interior larva dezvoltată; capsula subțire, transparentă, ovală. Transmiterea se face prin pielea intactă, de unde larva trece în limfatice și apoi în vene; unele rămân în ganglionii, altele trec în plămâni, în alte țesuturi și în intestin. Totuși infecția cea mai frecventă, este prin apa de băut infectată, cum s'a probat și experimental.

Anemia este cauzată prin hemoragii repetate intestinale, produse de parazit, nu atât pentru a se hrăni cu sânge, cât pentru a se menține în intestin. Pe lângă acest moment mecanic, sunt și acțiuni toxice, asupra măduvei osoase probabil. Anemia începe cu scăderea hemoglobinei, ca și în cloroză, iar în urmă numărul hematiilor scade simțitor; semne regeneratoare puține.

Apropiat de acest parazit este și *Strongyloides stercoralis* ce trăiește în intestin, dând o boală asemănătoare anchilostomiaziei.

Alți paraziți intestinali ca ascarizii, oxiurii, produc și ei în anumite cazuri anemie și eozinofilie; acești paraziți nu sunt în nici un moment oaspeții sângelui.

Mai interesant din punctul de vedere sanghin, este vermele nematod *Trichina spiralis*, unde eozinofilia este una din cele mai mari constatare în hematologie și foarte constantă; în această boală lipsa sau diminuarea eozinofilelor, arată un proces foarte grav și un sfârșit letal. Câte odată se pot găsi și larvele trichinei, — trichinelele, — în sânge, după centrifugare.

Un alt parazit ale cărui forme intermediare trec prin sânge sau cel puțin prin vasele limfatice, este larva *Echinococului* producând deasemenea o eozinofilie însemnată. Cisticercul își găsește drumul prin vasele limfatice, deși în unele cazuri probabil că trece și pe calea venoasă, cu toate că nu s'a semnalat niciodată prezența lui în sânge.

În raport cu viermii ce produc anemii, trebuie amintit *Botriocelatul*, care deși un parazit intestinal, produce anemii grave, cu tipul pernicios. *Botriocefalus latus*, face parte din Teniade, clasa Cestodelor. (Vezi Partea III-a).

Elemente nefigurate: substanțe biologice.

În afară de substanțele chimice definite, cari constituiesc serul sanghin și elementele figurate, se găsesc în sângele omului o cantitate mare de substanțe, a căror formulă chimică nu este definită, a căror proprietăți biologice însă, sunt cunoscute. Dintre aceste substanțe, fac parte și fermenții sângelui, substanțe hormonale, despre cari s'a amintit la partea generală. În afară de aceste substanțe însă, sunt și alte complexe albuminoide, cari au în special un rol în apărarea organismului. Aceste elemente au acțiune asupra bacteriilor și asupra toxinelor bacteriene. S'a dovedit, că în serul normal, există astfel de complexe, cari au calități, antibacteriene, precum este alexina sau complementul. Chiar substanțe mai specifice, se găsesc probabil în serul normal, de aceea nu putem vorbi de „substanțe patologice“; însă fiind substanțe cari se formează în procesele patologice, locul lor este tot în cadrul acestui capitol. Studiul lor nu poate fi amănunțit aici, ci ne vom mulțumi numai într-o scurtă recapitulare, insistând numai asupra punctelor interesante, atât pentru diagnostic, cât și pentru înțelegerea complexului sanghin.

Iată cele mai principale substanțe:

Bacteriolizinele, Citolizinele. Se cunoaște fenomenul clasic al lui *Pfeiffer*, adică transformarea granuloasă a unor bacili introduși în peritoneul unui cobai imunizat pentru acel bacil, precum vibriionul holeric. Grație lucrărilor lui *Bordet* și *Ehrlich* s'a constatat, că acest proces de distrugere al microbilor, este cauzat de anticorpi și anume de bacteriolizine și un fapt mai important, s'a dovedit că acești anticorpi, sunt formați din două elemente: o parte specifică și care rezistă la 56 grade, care se numește sensibilizatoare și o alta, labilă, care dispare prin încălzirea serului la 56 grade, și care s'a numit alexină, identică cu alexina descoperită de *Büchner*. Inoculând unui epure sau cobai diverse bacterii, se obțin acești anticorpi. Aceste fapte au deschis o eră nouă și foarte fructuoasă de cercetări, cari au lămurit foarte multe probleme de imunitate și au stabilit o cantitate de metode de cercetare în privința infecției și a imunității. Cercetările lui *Ehrlich*, constituiesc un aport considerabil, punând bazele teoriei humorale a imunității, care pe lângă teoria fagocitară a lui *Metschnikoff*, dă o idee de reacțiile de apărare ale organismului.

Prin introducerea parenteral, de elemente figurate, bacterii, celule de la specii de animale, chiar străine, sau de la aceeași specie (hetero și izo-vaccinare), se produce în serul animalului inoculat, substanțele sensibilizatoare, numite și amboceptori. Serul acestor animale preparate, pus în contact cu elementele inoculate, va produce un efect nociv asupra acestor elemente, tinzând, să le distrugă, să le topească, să le „lizeze” cum se spune. Aceste substanțe sensibilizatoare, sunt substanțe litice, însă pentru această operație este nevoie de ajutorul alexinei. Anticorpii aceștia se formează în mod artificial, prin inocularea substanțelor străine în organism, dar se găsesc și în mod spontan, în serurile diferitelor animale.

Punându-se ser de câine în contact cu globulele de cobai, globulele roșii, se vor hemoliza. Dacă se încălzește serul de câine la 56 de grade o 1/2 ora și se amestecă apoi cu hemaliile de cobai, nu se mai produce hemoliza; adăogând o picătură de ser proaspăt, hemoliza se produce din nou! Dealmintrelea, am văzut, că în serul omului, se găsesc antifermenți, ce au cam acelaș rol. Nu toată lumea admite însă identitatea anticorpilor naturali cu cei specifici. Leucotoxine și spermatoxine au fost produse de diferiți cercetători; citolizinele se numesc toate acele substanțe specifice, îndreptate contra unor anumite celule.

Kenotoxine au fost numite de *Weichard*, substanțe provenite din anumite transformări ale musculaturii prin obșoală, cari prin antrenament, dau produse antikenotoxice.

Antitoxinele sunt cei mai clasici anticorpi. apoi precipitinele, aglutininele, opsoninele și agresinele.

Antitoxinele au fost găsite de *Roux*, lucrând cu toxina difterică. Se produce, dacă se injectează anumite toxine bacteriene, unor specii de animale, cari sunt mai rezistente, cum este calul pentru difterie, tetanos și alte multe toxine; se caută să se dea la început cantități foarte mici de toxină, subcutan. Primele injecții trebuie făcute, cu toxină atenuată prin substanțe chimice. La început s'a întrebuințat soluția de iod iodurat. *Babeș* a avut ideea de a întrebuința ca contrabalansare a toxinei, însăși antitoxina. Această descoperire a fost acceptată pretutindeni și a fost izvorul unor progrese frumoase în problema sero-terapiei. Urmând a face apoi injecții repetite, de trei ori pe săptămână, se obține în serul calului injectat, cantități mari de antitoxină. Puterea antitoxinei depinde de virulența, de toxicitatea toxinei întrebuințată; nu toate bacteriile, chiar de aceeași specie, produc o toxină bună și puternică. Doza minimă mortală (D. L. M.) sau T. este cantitatea de toxină, care omoră un cobai de 250 grame în 4 sau 5 zile. Antitoxina se măsoară prin unități antitoxice A. E. (*Ehrlich*); dacă o cantitate de 0,005 grame ser, este capabil să neutralizeze 100 doze mortale de toxină, atunci un cm. c. conține 200 A. E.; în 10 cm. se găsește 2000 A. E., doză, care s'a considerat multă vreme, suficientă pentru a trata un copil bolnav. Astăzi s'a văzut, că este bine a se da un număr de trei ori și de 10 ori mai mare de unități, sau mai bine zis de ser, chiar dacă serul are o putere mare antitoxică.

Fiecare ser are o valoare antitoxică variabilă; se titrează totdeauna prin ajutorul unei antitoxine etalon, preparată în laboratoarele mari.

Afară de antitoxina difterică, se produce antitoxină tetanică, botulinică, pestoasă, dizenterică. Sunt antitoxine de origină animală: contra șerpilor, vespilor (*Callmette*) contra serului de anghilulă, contra toxinei de anumiți păianjeni, albine etc. Antitoxine contra toxinelor vegetale, precum ricina, abrina, crotina, etc.; toate aceste seruri ce conțin antitoxine, au putere curativă și preventivă.

Care este origina antitoxinelor? Origina este celulară. Printr'o excitație celulară, se produc aceste substanțe. *Metschnikoff* le atribuie numai leucocitelor, pe când adepții teoriei umorale (*Ehrlich*), atribuie tuturor celulelor, această proprietate. Cum lucrează antitoxina? *Ehrlich* a admis procesul chimic, al neutralizării in vivo ca și in vitro, a toxinei prin antitoxină. Unele fapte de experiență însă, nu concordă cu această opinie. Așa de exemplu faptul, că trebuie cantități foarte mici de antitoxină pentru a neutraliza cantități mari de toxină, nu se explică

chimicește. Încălzind complexul toxină-antitoxină la 62 grade, antitoxina pierde puterea sa; antitoxina e mai labilă; punând acest complex toxină-antitoxină în contact cu diferite substanțe chimice: toxina se distruge; filtrând prin o lumânare de porțelan, complexul se poate desface. Iată dar, că aceste fapte, ar arăta, că antitoxina nu distruge toxina, ci formează cu ea, combinațiuni indiferente pentru celule. S'au dat atunci o mulțime de explicații și de combinații chimice (*Arrhenius*). Autorii moderni încearcă a explica acțiunea antitoxică, prin fenomene fizico-chimice. Foarte de curând o serie de fapte noi în domeniul serologiei, tind să adeverească această opinie, arătând, că tot acest complex de toxină-antitoxină, ar fi un proces coloidal. o chestiune de echilibru coloidal, sabotând astfel puțin ideea specificității. Injectându-se diferite substanțe albuminoase, parenteral, se produc o serie de fenomene, precum căderea presiunii arteriale, leucopenie, frisson, febră, hiperemie, convulsii. Aceste fenomene s'au numit de școală franceză „Criza hemoclastică” sau „Shok coloidoclastic”, atribuindu-se unor perturbări în echilibrul coloidal al serului. Aceste fenomene au fost explicate printr-o „Flocație” a serului (*Lummière*), o transformare în mici globule, cari ar produce astuparea vaselor capilare, sau excitarea endoteliului vascular. Procesul în sine este un proces coloidal, fizico-chimic.

Reacții asemănătoare au fost descrise în fenomenul de anafilaxie, adică de hipersensibilitate pentru un corp albuminos strein. A anafilaxia se explică printr-o sensibilitate provocată, specifică. Dacă se injectează o cantitate mică de toxină și după 10—12 zile se injectează din nou o altă cantitate mai mică chiar de 10 ori de cât cea dintâi, (*Richet*) se produce un „șoc (shok) anafilatic”. Explicația dată: era o preparare, sau o sensibilizare pentru acel corp, a organismului. Se vede asemănarea între fenomenele anafilactice, și shokul din criza hemoclastică, deci lipsa de specificitate, în unele procese asemănătoare.

Ehrlich a căutat să-și explice fenomenele de imunitate prin așa numita teorie a catenelor laterale. Presupune că fiecare celulă are ca și fiecare atom, o serie de valențe, numite catene laterale, sau receptori, cari vor răspunde la ori ce iritație din afară. La ori ce atingere a celulei, aceste brațe vor suferi o alterare și se vor distruge, iar celula va reface brațele pierdute și mai mult, va forma o supraproducție de brațe, mai cu seamă când iritația este potrivită și nu așa de mare ca să paralizazeze funcția celulei. Într'un moment dat brațele nouă vor fi așa de numeroase, încât vor trebui să părăsească celula, să se verse în serul curgător. Toxinele cari atacă, vor întâlni atunci aceste brațe ale celulelor, cari au menirea să se opue lor, departe de celulă, în ser: este serul antitoxic plin de antitoxine sau ce nu-s de cât brațele, catenele funcțio-

nale ale celulei, cu proprietățile lor antitoxice. După *Ehrlich* sunt mai multe feluri de brațe, de mai multe categorii, unele simple cu un singur capăt fixator, haptofor, care se prinde de toxină. Din aceste fac parte antitoxinele simple. A doua categorie le formează brațele cu două capete, unul haptofor și altul toxofor: agresinele, aglutininele etc.

Al treilea fel de brațe sunt compuse din două elemente, unul amboceptorul: braț cu două capete haptofore, care prinde cu unul antigenul iar cel de al doilea alexina, care atacă. Din această categorie fac parte bacteriolizinele și citolizinele.

Această explicație este o teorie imaginativă, bazată pe teoria chimică a corpurilor organice cu valențe în lanț. *Bordet* nu vrea să admită explicația aceasta chimică, a fenomenului, iar pentru el sunt fenomene fizice de atracție și adsorpție moleculară; combinația antigen-anticorp, ar fi numai complexe nouă moleculare, putând fixa alexina. Proprietățile coloidale joacă un rol important în producerea fenomenelor, ce se petrec între antigen și anticorp; echilibru coloidal, are un rol important; reacția organismului ar fi provocată de ruptura acestui echilibru.

Pentru *Nicolle*, care se apropie de *Bordet*, sunt două feluri de anticorpi: coagulanți și litici. Anticorpii litici, sunt de cele mai multe ori vătămători, distrugând bacteria și punând în libertate endotoxina. Când se introduce antigenul încet și în doze mici, se produc corpi litici; când se dau doze mari, se produc anticorpi coagulanți, ce nu dau imunitate; cei coagulanți, lucrează singuri iar cei litici au nevoie de alexină. În sfârșit teoria lui *Traube*, numită a rezonanței, din cauza comparației cu fenomenul acustic de rezonanță, ar fi tot o explicație fizică; el explică transformarea toxinei în prezența antitoxinei, prin transformarea particulelor coloidale ale toxinei, prin un fenomen de adsorpție, în agregate mai voluminoase, cu calitate nouă. Ar interveni și fenomene de transformare a electroliților coloidelor, cari ar explica specificitatea.

Bacteriotropinele. Sunt substanțe cari favorizează fagocitoza. Aceste substanțe ar fi diferite de aglutinine, opsonine, și de alți fixatori; ar avea caractere speciale. *Neuffeld* s'a ocupat cu studiul acestora în special.

Agresine, antifagine. Agresinele ar fi niște substanțe cari ar avea un rol paralizant al fagocitozei, prin un chimiotactism negativ.

Antifagine, a numit *Ustovici*, substanțe cari s'ar opune fagocitozei; aceste substanțe ar înconjura microbul. În serul normal se găsesse alexine, opsonine, rari aglutinine; pe când în serul bolnavului există și ceilalți anticorpi.

Opsoninele. Am văzut că asupra leucocitei lucrează mediul humoral. Sunt și substanțe cari prepară microorganismul, aceste substanțe sunt opsoninele. *Levaditi*, admite că unele opsonine, sunt asimilabile cu complementul, iar opsoninele specifice sunt echivalente cu sensibilizatoarele. Unde se formează aceste opsonine? În leucocite, în splină și organele hematopoietice, și în aparatul endotelial al vaselor. Toate aceste ipoteze, nu au putut fi verificate satisfăcător.

Găsirea opsoninelor a condus la aplicații terapeutice, cari au dat rezultate foarte favorabile. S'a întrebuințat vaccinurile (*Wright*). Aplicarea terapeutică a vaccinurilor nu este cu totul nouă: s'au aplicat vaccinuri în diferite infecțiuni. În infecțiunile cu stafilococ s'au obținut rezultate mai bune; mai puțin bune la streptococi și numai în formele localizate; au dat rezultate bune în multe infecțiuni blenoragice, reumatismale, colibacilare, variabile și tuberculoză.

Hemolizinele. Sunt o serie de substanțe specifice cari se găsesc în seruri normale sau preparate, ce posedă proprietatea de a hemoliza anumite hematii. Aceste seruri se numesc seruri hemolitice; substanțele ce produc acest efect sunt numite hemolizine. Sunt seruri cari fără nici o preparație, spontan, sunt hemolitice, pentru mai multe sau mai puține feluri de hematii. Așa este serul de anghilulă. Inoculând unui animal, hematii de la un alt animal, de o specie sau clasă mai mult sau mai puțin îndepărtată, se produce în serul animalului injectat, hemolizine specifice, pentru hematiile injectate. Hematia de oaie produce la epure hemolizine pentru hematiile de oaie. Aceste hemolizine sunt anticorpi. Serul hemolitic încălzit la 56 grade, pierde proprietatea hemolizantă, din cauză că se distruge partea nespecifică din anticorp, și anume complementul. Adăogând o picătură de ser normal, proaspăt, serul hemolitic recapătă puterea hemolizantă, pentru că partea specifică, numită sensibilizator a rezistat la căldură. Acest sensibilizator este termostabil.

Se poate obține și seruri antihemolitice, injectând în cantități mici seruri hemolitice. Serul hemolitic de epure pentru oaie, injectat în doze mici animalului cu hematiile căruia s'a făcut, obținem ser antihemolitic un "antiser". **Izohemolizinele.** Sunt substanțe hemolitice ce se produc la animale de aceeași specie: hematii de bou la un alt bou. Producția lor este dificilă, dar e un fapt probat. **Autohemolizinele** sunt substanțe hemolitice ale unui ser cu acțiune asupra hematiilor aceluiași individ. Experimental nu s'au putut produce. Aceste substanțe, există și în mod spontan, în unele afecțiuni ale sângelui, așa de exemplu în scarlatină, rușeolă, tuberculoză, malarie, cancer.

Tot între substanțele imunizante, produse în serul animalelor, trebuie să amintim *antitripsina*; adică facultatea unor seruri, de a împiedica acțiunea fermentilor, precum tripsina, pepsina și lab-fermentul, asupra substanțelor proteice. S'a văzut că și leucocitele polinucleare, produc o substanță triptică; *von Dungern* a observat că serul unui bolnav de osteomielită, oprește acțiunea proteolitică a fermentului stafilococic, într-o proporție de 20 de ori mai mare, ca serul normal. Este discutabilă natura acestor substanțe: pentru unii ar fi niște anticorpi. Pentru *Weinberg* aceste substanțe ar veni din plăcuțe. Apariția lor și mai cu seamă înmulțirea lor, s'ar explica prin rezorbția tripsinei proprii din organism.

Acțiunea și prezența deci a acestei substanțe antitriptice, se determină prin ajutorul caseinei, (*Fuld*) sau prin plăcile lui *Löffler*. Metoda constă în a lua caseină și a face o soluție în acid clorhidric slab, care se fierbe și se neutralizează; în urmă se sterilizează. Se pune o cantitate de tripsină și se verifică puterea ei triptică. Se amestecă în anumite proporții serul de examinat cu tripsina și în urmă se lasă să lucreze asupra caseinei și se constată puterea antitriptică. Acelaș lucru cu serul lui *Löffler*; se ia ser de bou cu bulion, care se distribue în plăci Petri; se amestecă serul de examinat cu tripsina și se pun picături de amestec deasupra serului din plăcile Petri.

În stările patologice puterea antitriptică variază. Puterea antitriptică a fost găsită mai mare în supurațiuni, în pneumonie, mai cu seamă acolo unde este o distrucție leucocitară; asemenea în neoplazii, în afecțiunile nervoase gastro-intestinale.

Este ridicată în broncopneumonie, în febra puerperală; în tuberculoze indicele antitriptic este variabil. Ridicarea indicelui antitriptic, este iar considerat de unii ca o reacție de cașexie; ridicarea și menținerea lui, indică prognosticul; scăderea, convalescența.

Metode de diagnostic bazate pe prezența anticorpilor.

Prezența anticorpilor aglutinanți, precipitanți, bacteriolizanți, ne conduc la instituirea unor metode de constatare indirectă, a existenței unei infecțiuni a organismului. *Widal* a descoperit seroreacția pentru febra tifoidă, adică prezența de aglutinine în serul tificilor. Ori care ar fi explicațiile acestor fenomene de formare ale anticorpilor, punerea lor în evidență, sunt fapte intrate astăzi în domeniul practicei. Vom stărui asupra reacțiilor cele mai importante, întrebuițate astăzi și bazate pe căutarea anticorpilor și a fermentilor amintiți.

Reacția de aglutinare. Prin introducerea în organism de microorganisme sau chiar simple elemente celulare, serul sanghin dobân-

dește proprietăți aglutinative. Aceste proprietăți se manifestă printr-o acțiune ce are ca efect, să strângă la un loc bacilii sau celulele când sunt puse în contact cu acel ser. Aceste proprietăți au fost constatate de mult de *Gruber*, *Bordet*, *Pfeiffer*, având loc în cantitate mică chiar în sângele normal.

Aceste aglutinine sunt produse după unii cercetători, de leucocite după alții în ganglioni și splină sau în celulele endoteliale. Anglutininele sunt substanțe albuminoase, proteice, filtrabile și cu compoziție chimică nedefinită ca și celelalte albumine. În același timp pe lângă aglutinine, se găsesc în aceleași seruri și alte feluri de anticorpi. Aglutinarea se face în două faze: prima, aglutinina se leagă de microbi și a doua, aceste elemente se aglutinează printr'un fenomen electrolitic (*Bordet*). Puterea aglutinativă a serurilor este variabilă; cu cât se imunizează mai puternic un animal, cu atât crește și cantitatea de aglutinine. Această reacție trece drept o reacție absolut specifică, totuși cercetările mai nouă au probat că nu este chiar așa. Rămân totuși o serie de fapte și în anumite condițiuni, cari au o constanță precisă și pe care se bazează metodele de cercetări serologice.

Reacția de aglutinare în febra tifoidă. *Widal* la 1896, a propus întrebuințarea fenomenului de aglutinare, pentru diagnosticul febrei tifoide și de atunci a devenit metoda cea mai practică și sigură pentru diagnosticarea acestei boale. În sângele bolnavilor de febră tifoasă, se produce aglutinine față de agentul infecțios și aceste aglutinine nu apar numai în convalescență ci destul de curând în cursul boalei, anume la sfârșitul primului septenar.

Pentru practica reacției, este nevoie de acest ser de la bolnav. Se ia ser din deget, câteva picături până la 1 cm.; se poate lua și prin puncția unei vene, sau prin ventuză. Multă vreme s'a întrebuințat de predilecție, luarea sângelui din deget. Este mai bine să dispunem de o cantitate mai mare, de 3—4 cm. de sânge, pentru a lucra mai ușor și mai precis și a stabili gradul de aglutinare. Se lasă sângele să se coaguleze; se desprinde chiagul și se lasă să se depue serul limpede sau se centrifughează. Serul nu pierde aglutininele prin simpla păstrare a sângelui sau a serului câteva zile sau săptămâni și nici chiar prin infectare. Pentru a efectua reacția, este nevoie de antigen, care este dat de o cultură de bacili tifici. Bacilii pot fi vii sau pot fi morți, aglutinarea nedepinzând de facultatea bacililor de a se mișca. După cum se întrebuințează un procedeu sau altul, vom avea diferite feluri de a prepara antigenul.

Cu bacilii vii, se fac culturi proaspete în bulion de 16—24 ore; această cultură se întrebuințează ca reactiv. Se face emulsii de pe agar în ser fiziologic, care se poate întrebuința astfel mai multă vreme. Cu

bacili omorâți, se procedează astfel: se încălzește emulsia de bacili de pe un tub de agar (10 cm. ser la un tub de agar) la 60 grade; se feni-chează în proporție de 5 la mie și se păstrează mai multă vreme. Acest procedeu dă emulsiuni mai omogene, lucru important pentru o bună reacție de aglutinare.

Procedee.

Procedeu rapid de „orientere“. Să ia o picătură sau o fracțiune de cm. c. de ser și se face prealabil o diluție de $\frac{1}{10}$, $\frac{1}{50}$, $\frac{1}{100}$, adică se pune o picătură de ser, plus nouă picături apă distilată într'o sticlă de ceasornic: avem o diluție $\frac{1}{10}$; de aici se ia o picătură și se amestecă cu 4 picături apă, obținând o diluție de $\frac{1}{50}$; o picătură din $\frac{1}{10}$, și 9 picături de apă dă o diluție de $\frac{1}{100}$.

Se pune pe o lamă câte o picătură din fiecare din aceste trei diluții, începând de la dreapta lamei spre stânga, de la soluția mai slabă la cea mai concentrată. Se ia cu acul de platină o cantitate mică de cultură de pe un tub cu agar, însămânțat cu tifci puri și se amestecă cu fiecare picătură în parte, arzând acul după fiecare picătură, de pe lamă. Trebuie o cantitate mică numai și nu tot conținutul vârfului acului; restul ce rămâne pe ac se arde la flacără. Se face în fiecare picătură de ser diluat, o emulsie slabă, nu prea lăptoasă de bacili. Se lasă lama 5 minute pe masă sau în termostaț, băgând de seamă să nu se usuce picătura. Se examinează cu ochiul liber, ținând lama în jos, în gol, pentru a avea fondul puțin întunecat. Dacă sunt aglutinine, atunci picătura se face grunzoasă, ca și când ar fi un amestec de nisip cu apă: massa picăturii este limpedă, iar în ea, sunt granule fine albicioase: grupuri de bacili aglutinați.

Se observă în care picătură se face aglutinarea; se notează gradul. Este procedeu rapid, care ne dă indicații preliminare și de cele mai multe ori, facem după aceasta o analiză mai precisă și mai completă.

Procedeu microscopic. Acest procedeu întrebuintat foarte mult în clinicile franceze, este un procedeu foarte bun, dar care cere precauțiuni mai mari și o instalație mai bună. Bacili întrebuintați, sunt culturi proaspete de bacili tifci în bulion. Se controlează prealabil dacă cultura este pură, operație ce cere o obișnuință bacteriologică. Se ia serul, se face o diluție directă a bacililor cu ser, adică se pune într'o sticlă de ceasornic o picătură de ser cu 9 picături de bulion cu bacili, obținând o diluție de $\frac{1}{10}$; se ia din această diluție o picătură și se pune în a doua sticlă de ceasornic și se amestecă cu 9 picături sau 4 de cultură, obținând astfel o diluție de $\frac{1}{100}$ sau $\frac{1}{50}$. Se pune din fiecare din

aceste diluții cu ansa de platină, câte o picătură pe o lamă (lamă escavată sau neescavată); se acopere cu o lamelă și se observă la microscop; este bine ca lamela cu picătura, să rămână 15—20 minute la termostat. Se examinează la microscop cu obiectivul D (Zeiss) 7 (Reichert și Leitz) și se observă închizând diafragma. Când aglutinarea este pozitivă, se observă la microscop grupuri de bacili strânși la un loc, iar alții gravitând în jurul grămezilor formate.

Metoda macroscopică. Este cea mai precisă. Se fac emulsii de bacili de pe agar, cu ser fiziologic; se încălzește la 60 grade. și se feni-chează; se iau tuburi mici, anume pentru aglutinare și se înșiră pe stelaj; punem atâtea tuburi cât de departe vrem să mergem în cercetarea puterei de aglutinare. Se pune în fiecare tub, câte 1/2 cm. c. de ser fiziologic steril. Se pune apoi în primul tub 1/2 cm. c. din serul de examinat: în primul tub avem astfel o diluție de ser de 1/2; din tubul I se ia o 1/2 cme. și se pune în tubul II: aici avem o diluție 1/4; din II se pune 1/2 cme. în III și avem aici o diluție de 1/8; din III apoi în IV tot așa, obținând în IV o diluție 1/16, în V 1/32 etc.; din ultimul tub se ia 1/2 cme. de amestec și se asvârle. pentru a rămânea în tub numai 1/2 cme. de lichid.

Se ia diluția făcută deosebit, prin emulsionarea unui tub de cultură pe agar de 18 ore, omorată prealabil și se distribuie câte o 1/2 cme. din această emulsie, în fiecare eprubetă, ce conține diluții de ser. Am obținut atunci următoarele diluții: 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64, 1/128 etc. Putem varia diluția incipientă din primul tub și a obține astfel diluții mai mari. Se lasă tuburile la termostat 6—10 ore și se citește rezultatul. Observăm unde a apărut aglutinarea. Aglutinarea se observă ușor. Tuburile la început sunt ușor lactescente, emulsia fiind omogenă; acolo unde s'a produs aglutinarea, se produc grupuri microbiene iar lichidul rămâne limpede, văzându-se cu ochii granule fine în toată masa lichidă: dacă se lasă mai mult timp (20 ore) sau se centrifughează, atunci în tuburile unde s'a produs aglutinare, se depun în fund bacilii, iar lichidul rămâne limpede deasupra; agitând tubul în cele pozitive, se face o emulsie granuloasă, iar în cele negative o emulsie lactescentă. Se poate observa și cu lupa sau la microscop, cu o lentilă puțin măritoare (35 mm. 16 mm. sau obj. No. 3 Reichert).

Rezultate obținute; judecarea rezultatelor. Am văzut că aglutininele, apar în sânge cam la sfârșitul primului septenar, deci rezultatul negativ găsit la începutul boalei, nu îndepărtează existența infecțiunei; este bine să se facă cât de curând, chiar în primele zile, pentru că *Widal* citează un caz în care aglutininele au fost prezente

în ziua a treia și alți autori au găsit-o a 2 zi. Alteori reacția este tardivă și aici iarăși negativitatea, nu exclude infecțiunea. Nu este un paralelism între precocitatea reacției și gravitatea boalei. Aglutinarea ține în tot timpul boalei și se atenuează în convalescență; câteodată dispare după câțva timp, alteori se menține ani de zile sau toată viața. Reacția poate avea loc în formele fruste, ce au evoluat chiar fără temperatură.

În recidive îndepărtate de febră tifoidă, aglutinarea trebuie judecată cu precauție; se poate întâmpla ca reacția pozitivă, să fie datorită vechei infecțiuni, de aceea trebuie repetată reacția; în cazul când este în adevăr o nouă infecție, procentul de aglutinare va crește, câteodată mult, întrecând cu mult procentul ce se găsește de obicei în infecțiunile cele dintâi. S'a observat că în boalele infecțioase, ce au loc la foștii tifici, procentul de aglutinare cu bacilii tifici crește puțin în timpul acestor pîrexii străine de f. tifoidă.

Seroreacția Widal la vaccinați. Vaccinații prezintă un procent de aglutinare, care descrește în mod variabil de la caz la caz. Am constatat în timpul războiului, că după vaccinare, serul păstrează cel mult un an, un procent sensibil de aglutinare, de $1/50$, $1/80$. O aglutinare de 1 la sută, nu se poate socoti valabilă, în primele trei luni de la vaccinare; în acelaș timp un vaccinat cu tifici, bolnav de f. tifoidă, dă o reacție cu un procent mult mai ridicat $1/300$, $1/400$, de cât bolnavii ce nu au fost vaccinați.

Reacția de grup. Sunt bacili foarte apropiați prin proprietățile lor biologice, cât și morfologice; serul, care aglutinează unul din ei aglutinează și pe ceilalți toți, sau o parte din acest grup. Între bacilul febrei tifoide și bacilul coli, sunt o serie de „intermediari” (*Babeș*), cari au unele proprietăți asemănătoare. în multe puncte cu bacilii tifici și cu coli. Serul bolnavilor de febră tifoidă, aglutinează puțin unii din acești intermediari. Trebuie dar cercetată aglutinarea serului bolnavului și stabilită limita maximă de aglutinare a serului, față de fiecare din speciile capabile de a da o infecție pe contul lor propriu: paratifici A. B.; *Gärtner*, etc. Metoda lui *Castellani* dă rezultate bune:

Metodă saturației, a lui Castellani. Se aglutinează serul bolnavului cu un bacil și apoi se centrifugiază. Aglutininele specifice acelui bacil, sunt târâte de bacilul respectiv; serul rămas deasupra, se aglutinează cu alt microb din grup; se centrifughează din nou și serul se aglutinează cu al 3-lea microb. Se stabilește unde este maximum de aglutinare; bacilul care a produs infecția, dă un procent cu mult mai mare de aglutinare, de cât microbii ceilalți din grup.

Reacția de aglutinare în alte infecțiuni. Aglutinarea în febra tifoidă a conservat toată importanța, deși metoda cultivării bacililor din sânge, la începutul boalei, a luat un loc important în diagnosticul boalei. În infecțiile paratifice, se întrebuintează reacția *Widal*, însă este mai dificilă, fiind multe specii de acești paratifici, cari nu dau emulsii omogene, având proprietatea de a fi foarte aglutinabili. Pentru a fixa diagnosticul, trebuie un procent de aglutinare cu paratifici mai ridicat de cât la febra tifoidă. S'a încercat o aglutinare în colibaciloză și pseudocolibaciloză. Trebuie făcută cu precauțiune și constatări multiple; se va ține seamă numai de procente ridicate; se va căuta maximul aglutinabilității.

S'au găsit aglutinine în serul tuberculoșilor pentru bacilul lui *Koch*, *Courmont* și *Arloing* au încercat să aplice metoda pentru diagnostic. Rezultatele au fost însă nu perfect concordante și mai cu seamă greutatea de a face emulsii omogene de bacili de tuberculoză, împiedică mult aplicarea metodei. Aglutinarea se practică în dizenterie cu toți bacilii, cari produc forme de dizenterie. Toate felurile de dizenterie, chiar vindecate, dau reacția de aglutinare. Se mai face aglutinarea în febra de malta și în ciumă etc., dar cu mai puțin satisfăcătoare rezultate. S'a mai încercat sero-reacțiunea aglutinativă în infecțiuni streptococice, în pneumonie. Cu streptococi, se obțin greu emulsii omogene; rezultatele sunt inconstante. În pneumococie și pneumonie, asemeni este foarte nesigură și cu multe dificultăți.

Aglutinarea în tifosul exantematic (*R. Weil-Felix*). Se cultivă bacilul proteic X/19 din urina bolnavului. Acest bacil nu este aglutinat de serurile normale sau provenite de la indivizi bolnavi, de cât cel mult 1/50. Cu serul bolnavului de tifus exantematic, dă o aglutinare pe 1/100 și câteodată procente și mai ridicate. E o metoda bună de întrebuintat.

Aglutinarea în tifosul recurent. *Gabritschevsky* pune la un loc o picătură de ser de la bolnavul bănuț, cu o picătură de ser cu spirili și produce o aglutinare a spirililor. Spirili pot fi cultivați în ser uman foarte multă vreme.

Aglutinarea în lepră. S'a încercat întrebuintând un triturat de noduli leproși; totuși metoda nu are o valoare practică.

Aglutinarea în cărbune, inconstantă, nepractică.

Aglutinarea în morvă se poate practica; s'au constatat la animale procente ridicate 1/400, de aglutinare totuși sunt seruri normale, cari aglutinează și ele cu bacilul morvei. Are o valoare relativă,

Aglutinarea în micoze. În sporotrichoză, se face aglutinarea unor emulsii de sporotricum, cu sângele bolnavului. Trebuie precauțiuni numeroase, pentru a face o emulsie bună, miceliile, fiind aglutinate de la sine. Valoarea este relativă: este de multe ori negativă, în cazul de boală sigură. Reacția dă câteodată indicații bune.

Reacțiile de precipitare.

Precipitinele se găsesc în serul sanghin alături de aglutinine. Reacția se face cu extrase de bacterii în dizenterie, holeră, febra tifoidă.

O aplicație a acestei metode a făcut pe *Uhlenhut*, să poată determina genul animalelor, după albumina lor, care produce precipitine specifice. Această metodă întrebuințată curent în medicina legală, constă în a precipita extrase de pete, cărnuri, organe, a căror proveniența animală sau umană, nu se cunoaște, printr'un ser precipitant gata preparat, pentru fiecare animal în parte. Acest ser se prepară la epuri prin injecții de albumine (extrase albuminoase) de om, pasări sau alte animale. Diferite specii din acelaș gen, produc reacția de grup; cu cât sunt mai îndepărtate în seria animală două animale, cu atât se diferențiază mai ușor. Serul precipitant preparat, se ține în fiole și se întrebuințează, amestecându-se cu o diluție obținută din materialul suspect. Dacă se face o precipitare, o floculație a lichidului de amestec, reacția este pozitivă.

Metode bazate pe precipitare în tuberculoză. Se fac extrase din bacili *Koch*: Test precipitine; se amestecă aceste extrase cu picături de ser suspect de tuberculoză. Rezultatele sunt contradictorii de la un autor la altul.

Metoda precipitinelor, s'a mai întrebuințat cu rezultate variate în boale ca *Morva* și *Cărbunele*. S'au mai încercat precipitinele în *Sarcină* și în *Cancer*.

În sarcină s'a constatat că se precipită serul de gravidă, cu extract de placenta, fără însă a obține rezultate precise.

În cancer s'a injectat ser de canceroși la cai și apoi cu acest ser de cal preparat, se încearcă în prezența serului de oameni suspecti de cancer, precipitarerea. Rezultatele nu's destul de concludente.

Reacția de fixare, a alexinei. Reacția Bordet-Gengou.

Reacția Wassermann.

Bazat pe experiențele sale asupra hemolizinelor și bacteriolizinelor, *Bordet* (1859---1898) a putut stabili că hemolizinele și bacteriolizinele sunt compuse din două elemente, din care unul stabil la căldură de 56 grade și altul labil: senzibilizatorul și alexina; tot el a stabilit

că dacă alexina a fost distrusă de căldură, puterea bacteriolitică se reactivează, adăugându-se ser proaspăt, care conține alexină sau complement. Pe această reactivare *Bordet* și *Gengou*, fondează metoda clasică astăzi, a fixării complementului. El arată că bacteriile sau hematiile sunt prinse de senzibilizator și atunci alexina poate ataca acel antigen, bacterie sau hematie. Alexina este comună tuturor senzibilizatorilor. Senzibilizatorul — amboceptorul lui *Ehrlich*, senzibilizează antigenul. Punând într'un tub antigen cu serul unui animal, care conține anticorpi, adică senzibilizatori, acest senzibilizator se fixează de antigen și-l face apt de a prinde alexina. Punem apoi și alexina; se lasă câțva timp la un loc, timpul necesar ca alexina să se consume prin fixare, de complexul antigen-senzibilizator. Dacă acum se pune în tub un amestec de senzibilizator (amboceptor) hemolitic oarecare, de ex. ser (încălzit) de epure, preparat, cu hematii de oaie, (în serul de oaie sunt amboceptori pentru hematiile de oaie). cu hematii spălate de oac, acest „sistem hemolitic“, ser + hematii, va sta fără nici o transformare, dacă în tubul în care îl punem nu va fi alexină.

Acest amestec, sau sistem, îl punem în tubul ce conține antigen, ser încălzit și alexină. După o oră de termostat, privim ce s'a petrecut. Dacă hematiile au fost distruse, adică dacă s'a făcut hemoliza, atunci a existat alexină în tub. De unde? Alexina care a fost pusă în tub, nu a fost consumată de sistemul I: antigen plus senzibilizator specific și nu a fost consumată, pentru că nu a existat senzibilizator specific (?) adică serul cercetat, nu era de la un individ bolnav de acea boală, produsă de antigenul întrebuintat în reacție. Dacă din contră, în serul întrebuintat ar fi existat această sensibilizină, ea ar fi lucrat asupra antigenului și alexina ar fi fost atrasă de sistemul I și consumată. Aceste experiențe *Bordet* le-a făcut cu emulsie de bacili pestoși și ser imunizant. În acelaș fel, a lucrat cu hematii și hemolizine, aceste cercetări conducând la întrebuintarea acestui fenomen, în diagnosticul unor infecțiuni, cât și în studiul antigenului și indentității antigenelor. Această reacție a servit la descoperirea bacilului *Tusei convulsive*, autorii putând confirma specificitatea acestei bacterii găsite de ei. Toate explicațiile, ce au fost găsite mai târziu, se bazează pe aceste descoperiri. S'a înlocuit mai târziu emulsia de bacterii cu extracte de microbi și s'a aplicat în sifilis de către *Wassermann*, în Chistul hidatic și chiar la microbii invizibili, luându-se în locul microbului, substanțe organice, în care se presupune o cantitate mare de microbi. S'a aplicat această metodă în febra tifoidă, dizenterie, meningita cerebro-spinală și sifilis.

Reacția Wassermann. *Wassermann* în 1906 a aplicat fenomenul stabilit de *Bordet* și *Gengou*, la sifilis, dând metoda așa de răs-

pândită astăzi, pentru diagnosticul sifilis, în toate stadiile lui. *Wassermann* pleacă de la ideea, că în locul unei emulsii sau extract de microbi cultivați, acolo unde nu se poate face, cum se întâmplă cu spirocheții, se poate întrebuința un extract de ficat de eredosifilitic, în care sunt mulți spirocheți. În adevăr încercările făcute cu aceste extracte, au dat rezultate bune, iar autorul continuă să considere acest antigen ca specific și legătura, extract + anticorp, ca un fenomen biologic asemănător cu legătura, extract de bacili + ser imunizant. Mecanismul intim al fixării complimentului, este tot un fenomen fizico-chimic de adsorbțiune, care se face prin o precipitare. Mai târziu s'a constatat că extractul de făt sifilitic, se poate înlocui cu extract de ficat normal; alți autori au arătat că antigenul poate fi înlocuit cu lecitină și alți lipoizi, și o mulțime de alte substanțe ca: taurocolatul de sodiu colina etc. Reacția *Wassermann*, dă rezultate pozitive și în alte boale, deci nu este strict specifică. Pentru *Noguchi*, fixarea complementului ar consta într-o modificare a antigenului, prin serul sifilitic, o lipoliză. Pentru reacția *Wassermann*, este nevoie de: 1. Serul omului suspect de sifilis, care se încălzește la 56 grade, inactivându-se. 2. Un extract apos de ficat sifilitic. 3. Alexină. 4. Sistem hemolitic.

Serurile proaspete inactivate, au proprietatea de a fixa alexina în prezența unor anumite substanțe proteice, deci cu serurile proaspete nu se pot utiliza, decât antigene fără substanțe proteice, prin urmare nu se pot întrebuința extracte alcoolice. Alexina cea mai bună ca funcțiune fixatoare, este serul de cobai, fiind cea mai constantă. Încălzirea la 56° grade, provoacă dezvoltarea de substanțe anticomplementare, cari falsifică reacția. Toate aceste substanțe trebuie titrate cantitativ. Serul normal conține cantități de hemolizină naturale, pentru diferite specii de hematii și aceste hemolizine trebuie titrate; alexina este variabilă de la specie la specie și chiar la același individ.

Iată cum se prepară aceste substanțe necesare reacției:

Antigenul sifilitic. Se prepară de preferință din ficat de eredosifilis în care s'au căutat prealabil spirocheții la ultramicroscop; bucăți de ficat cu spirocheți, se zdrobesc bine în aparate speciale, sau în mojar. În mojar se triturează cu nisip spălat și sterilizat; această magmă de organ, se usucă s'au se extrage cu acetone, eter, alcool. etc. *Levaditi* întrebuințează ficat uscat, din care ia 1 gram și l dizolvă în 25 grame apă distilată; se lasă câteva ore la ghețar și se decantează lichidul, care poate servi drept antigen.

Se fac și extracte cu eter, amestecându-se magma triturată cu eter, care se pune la zguduitor 10 ore; eterul extrage substanțele necesare; se decantează într-un balon cu perle, se lasă să se evaporeze eterul și

o căldură de 40° ; iar perlele pline de substanțele extrase în eter, se diluiază cu apă fiziologică sterilă, în proporție de 1 gram ficat la 25 apă. Acest antigen, extract etero-apos, este un lichid alb lăptos; se întrebuintează în reacții așa cum este.

Serul bolnavului, se ia din venă, se decantează după coagulare și se inactivează la 56° grade, exact în baie marină. o jumătate de oră.

Complementul. Se ia sânge de cobai înainte de întrebuintare cu câteva ore; se lasă să se depuie serul și apoi se decantează cu precauție, așa că nici o hematie să nu rămâie în ser.

Sistemul hemolitic.

Serul hemolitic pentru globule de oaie se face la iepuri; se poate obține și din comerț de la anumite laboratoare, care îl fabrică în cantitate mai mare. Se produce injectând la iepuri globule defibrinate de oaie și bine spălate; Se ia sânge de oaie într'un balon cu perle, așa ca să se defibrineze imediat; după agitare se spală de două ori cu ser fiziologic 90%, prin centrifugare până ce toată plasma se spală de pe globule. Din aceste globule, se iau 5 cme. și se pun la 100 cme. ser fiziologic, obținând o emulsie de 50%, care se întrebuintează în reacție.

Pentru obținerea serului hemolizant, se întrebuintează hematiile spălate, fără a fi diluate cu ser. Se injectează în vena auriculară a unui iepure 1 cme de hematii. Se poate injecta și 2—5 centimetri cubi, intra peritoneal. După 5 zile se injectează 2—5 cme sau tot 1 cme și după alte 5 zile altă injecție. După 3 injecții se obține de obicei un ser destul de puternic hemolitic, 1/4000 sau și mai puternic; de obicei într'o lună, se obține un ser hemolitic destul de bun.

Titrajul Elementelor. Titrajul este o reacție mai complexă cu seruri martore normale și seruri sigure sifilitice. După ce vom expune reacția însăși, se va înțelege ușor titrarea care nu este decât o reacție cu cantități variate, tocmai pentru a stabili dozele de reactiv față de elemente cunoscute. Se vor titra toate elementele: antigen, alexina, hemolizina.

Reacția de fixare. Se pun tuburi curate pe stelaj; de preferat tuburi mai mici; sunt construite forme speciale. În tubul 1, 2, 3 se pune serul bolnavului, inactivat și antigen în trei cantități variabile; în urmă alexina. Pentru alexină se întrebuintează diluție de ser de cobai proaspăt de 1 la zece, 1 cme. (deci 0.1 ser. de cobai). Se completează cu ser fiziologic, astfel pentru ca în fiecare tub la sfârșitul reacției, să fie o masă de 5 centimetri cubi lichid. Deci 0, 1 — 0, 3 = antigen; 0.2—0.3 ser. 1 cme alexină, plus 1 cme ser hemolizant, plus 1 cme emulsie de hematii. Se adaugă de la început 1, 7, 1, 5 ser fiziologic.

Tuburile 1, 2, 3, au ser plus antigen plus alexină.

În tubul 4 se pune ser plus alexină plus ser fiziologic.

În tubul 5, 6 se pune antigen plus alexină plus ser fiziologic.

În tubul 7 antigen plus ser fiziologic.

În tubul 8 alexină plus ser fiziologic.

În tubul 9 ser fiziologic.

În tubul 10 alexină plus ser fiziologic.

Se pune la termostat o oră; după o oră se pune sistemul hemolitic: o diluție 5% hematii și o diluție de ser hemolitic. Soluția de ser hemolitic, este făcută așa fel, ca să fie de 4 ori mai concentrată decât titlul ei maxim de hemoliză; dacă hemoliza se face într-o diluție de 1‰, atunci se diluază 1 la 250 și se pune 1 centimetru cub din această diluție, în toate tuburile afară de tubul 10.

Se agită tuburile și se lasă din nou la termostat, o oră. Se scot și se lasă 10 ore la ghețar și apoi se citește rezultatul. Hemoliza = lipsă de fixare: reacția este negativă; hemoliză 0 = fixare, reacția pozitivă
Iată tabloul:

No. tub	Ser fiziologic 9‰	Antigen	Seruri	Alexină 1 : 10	Hemoliză 1 : 150	Hematii 5%	Rezultatul	Observații
1	1.8	0.1	0.1	1 emc.	1 emc.	1 emc.	Hemoliză 0	++
2	1.7	0.2	0.1	1 emc.	1 emc.	1 emc.	Hemoliză 0	++++
3	1.6	0.2	0.2	1 emc.	1 emc.	1 emc.	Hemoliză 0	++++
4	1.8	—	0.2	1 emc.	1 emc.	1 emc.	Hemoliză	
5	1.8	0.2	—	1 emc.	1 emc.	1 emc.	Hemoliză	
6	1.6	0.4	—	1 emc.	1 emc.	1 emc.	Hemoliză	
7	2.8	0.2	—	—	1 emc.	1 emc.	Hemoliză 0	++++
8	2 emc.	—	—	1 emc.	1 emc.	1 emc.	Hemoliză	
9	m c.	—	—	—	1 emc.	1 emc.	Hemoliză 0	
10	3 emc.	—	—	1 emc.	—	1 emc.	Hemoliză 0	

Rezultat: pozitiv (intens) +++

Tubul 1, 2, 3, fixare sau hemoliză. În toate tuburile 4, 5, 6, 7, 8, trebuie să fie hemoliză; tubul 9 și 10 hemoliza 0. În aceste condiții, se poate pune bază, pe tuburile de reacție 1, 2, 3.

Pentru a titra hemolizina, se pune în tuburi aceiaș cantitate de alexină, un centimetru diluție 1/10; 1 centimetru emulsie de hematii, 1 centimetru de diferite diluții de hemolizină 1/1000; 1/500—1/50.

Se observă unde începe hemoliza: acolo este titlul maxim.

Pentru antigen, se fac încercări cu diferite cantități, 0,05; 0,01; 0,2; 0,3; dacă este prea concentrat, se diluiază până când se obține un antigen, care să fixeze bine în cantitate de 0,2 sau 0,3, cu un ser sigur sifilitic. Se pune antigenul în prezența mai multor seruri sifilitice, precum și sigur normale. Se pune și tuburi cu antigene cunoscute și seruri cunoscute. În toate reacțiile, este bine să punem tuburi de reacție cu mai multe antigene.

Modificările Reacției Wassermann. S'a făcut multe modificări, mai cu seamă cu seruri neîncălzite, care conțin încă alexină normală. (*Levaditi, Bușilă, Tschernobugoff*, metoda cu hematii umane *Noguchi, Dungen* etc.). Alte modificări, constau în faptul, că s'a încercat ca în locul antigenului, să se întrebuinteze lecitrine: *Porges, Klausner, Noguchi*; acid butiric *Sachs-Georgi, Meinicke*.

Valoarea Reacției Wassermann în clinică. Este o literatură considerabilă în această privință: s'au făcut cercetări foarte numeroase și concluziile, care rămân totuși în picioare, se pot rezuma: Reacția *Bordet-Wassermann*, este o reacție indispensabilă cu toate scăderile ei; numai pozitivitatea, formează un simptom puternic în sprijinul sifilisului și necesită repetiția sau activarea ei în cazuri dubioase.

Această reacție deși nespecifică, este o excepție rară în afară de sifilis. Negativitatea nu exclude nici odată sifilisul. Reacția *Bordet-Wassermann*, descopere mulți sifilitici, acolo unde clinica nu ar fi avut semne suficiente pentru punerea diagnosticului.

Reacția de precipitare fizico-chimică în sifilis, Reacția Meinicke. Ca principiu constă în o precipitare sau o floclulație, a serurilor sifilitice, prin extracte cu lipoide, în prezența unor cantități de clorur de sodiu.

Prepararea extractului: Se ia carne de cal și se curăță de tendoane și vase; se taie cu mașina; se întinde pe o placă de sticlă și se lasă să se usuce la 50—55 grade; se pune în mojar și se reduce în pulbere fină. Se ia un gram de această pulbere și se amestecă cu 9 volume de eter pur; se agită o oră, se decantează eterul, se filtrează,

iar ceiace rămâne, se amestecă cu alcool; se lasă 24 ore, apoi se filtrează alcoolul, ce conține extractul.

Acestui extract alcoolic, i se adaugă cantități din ce în ce mai mari de alcool: 0,04 cm. c. extract + 0,01 alcool; 0,03 cm. c. extract, + 0,02 alcool. Aceste diluții sunt lăptoase și sunt de diferite concentrații.

Reacția. Se ia extract cu alcool și se pune tot atâta apă distilată; se lasă să stea câteva ore și se adaugă de 7 ori cantitatea, de o soluție 2% Cl Na. La 0,2 ser de examinat, inactivat, se adaugă 0,8 extract alcoolic, se agită tuburile și se lasă la termostat 24 ore. Se observă cu ochiul sau cu lupa unde este flocculație și unde nu este. Aceasta este ceea ce a treia modificare, a lui *Meinicke* care dă rezultatele cele mai sensibile.

În alte reacțiuni modificarea consistă în a întrebuița drept antigen, substanțe definite ca taurocolatul, lecitina, colesterolina.

Reacția cu colesterolină și cu taurocolatul de sodiu. (*Hermann*). În loc de antigen se pune o suspensiune de colesterolină în alcool; se amestecă cantități diferite de aceste emulsii și ser bănuț și se pune la termostat. Când se produce o flocculație, reacția este pozitivă.

Reacția cu Iod (Landau). Se ia ulei de vasilină iodată sau după metoda din urmă, metanol tetrabromat, în care se dizolvă iodul. Se amestecă cu serul de examinat. Serul sifilitic dă o culoare galbenă transparentă; serul normal, una albă cenușie opacă.

Reacția lui Sachs-Georgi. După celelalte reacțiuni în care avea loc o precipitare sau o flocculație, între serul sifilitic și lecitine sau lipoide, *Sachs* și *Georgi* întrebuițează următoarea reacție: Antigenul constă din extract alcoolic de inimă de bou, la care se adaugă și colesterolină și anume: Extractul de inimă se diluiază de 2, 3, 4, 5 ori în alcool de 90°, și la fiecare diluție, se adaugă mai multă colesterolină 0,25, 0,5, 1,0 etc., așa că fiecare diluție conține mai mult alcool și mai multă colesterolină. Se probează care din diluții flocculează serurile sifilitice și nu schimbă pe cele normale. Pentru reacție, se diluiază extractul găsit bun, cu de 6 ori volumul de ser fiziologic.

Reacția se face amestecând în tuburi 0,1 cm. c. ser inactivat de cercetat, cu 0,9 ser fiziologic și 0,5 extract alcoolic. Se fac tuburi de control, cu seruri pozitive și negative precum și controlul serului singur și al extractului singur. Serurile pozitive dau o flocculație evidentă; restul tuburilor rămân opalescente.

Reacția de „gelificare” Papacostas-Gâté: Acești doi autori au publicat în 1920, un fenomen fizico-chimic, necunoscut până atunci, la serurile sifilitice. Dacă se amestecă câteva picături de formol

(III pic.), cu serurile cari dădeau reacția *Wassermann*, pozitivă, atunci serul în timp de 24—48 ore se „gelifică”, adică se transformă într-o masă gelatinoasă, încât răsturnând tubul, conținutul nu cade. După autori această reacțiune de „formol gelificație” cum o numea, nu se produce cu serurile normale. *Salkind* constată însă că această gelificare are loc la aproape toate serurile, nu numai la cele sifilitice, după un timp oare care și că numai puține seruri sifilitice, dau gelificarea. În schimb după cercetările lui, serul tuberculoșilor, prezintă în 74% din cazuri această reacțiune.

Diagnosticul chistului hidatic. Reacția de fixare a complementului. Metoda lui *Ghedini*, *Weinberg*. Acești autori au aplicat metoda *Bordet* la chistul hidatic. Antigenul întrebuințat, este lichidul chistului hidatic de la animale, sau de la om; s'au întrebuințat și extrase de capsula chistului. Rezultatele sunt foarte satisfăcătoare. Este drept că s'a obținut reacții pozitive și în alte afecțiuni dar excepțional; alte tenii pot da și ele o reacție de grup.

Altă aplicație a reacției de fixare este în Tusa convulsivă, în Micosis fungoid, în Sporotricoză, în Tumori canceroase

Reacția lui Abderhalden. Am vorbit despre antifermenți și fermenți de apărare, cari se găsesc în serul sanghin, provocați de anumite albumine parenterale.

Abderhalden, a constituit o metodă pentru determinarea lor, în modul următor. În sarcină s'a observat apariția în sânge de astfel de fermenți, provocați de trecerea în țesutul parenteral, de celule coriale (fetale), celule deci străine corpului femeesc. Acești fermenți au proprietatea de a transforma elementele albuminoase străine, în albumose și acizi. Originea acestor fermenți nu este precizată, *Abderhalden* o crede în ficat.

Pentru a aplica reacțiunea, avem nevoie de serul bolnavului și de antigen. Antigenul pentru reacția în sarcină, este placenta. Se iau bucățele de placenta, se taie mărunț și se spală foarte bine de sânge; apoi se fierbe în apă sterilă cu câteva picături de acid acetic; se reîncepe fierberea, până când reacția cu ninhidrină este negativă. Ninhidrina arată prezența peptonelor. Ne servim de dializori, cari se fac din tuburi de colodiu; trebuie să fie buni și să nu prezinte fisuri, ca să lase albuminele să iasă afară. Prin saci dializează numai peptonele. Acești dializori se verifică, punându-se la fiert în apă, după ce li s'a pus în interior câteva centimetri cubi de o soluție de albumină: dacă în apa înconjurătoare, a trecut albumini, atunci cu ninhidrină, obținem colorația albastră, caracteristică.

Pentru reacție se pune serul bolnavului cu placenta preparată în saci de colodiu (dializori): acești saci se pun în sticle *Erlenmayer*, ce conțin, toluol; se toarnă deasupra sacului toluol, pentru a împiedeca evaporarea; sacul se pune la etuvă la 37°. După 20 ore, se ia o cantitate de dializat și se face reacția cu ninhidrină 1%; dacă reacția este pozitivă, atunci se produce o colorație violacee cu ninhidrină. Prezența peptonelor înseamnă transformarea albuminelor placentare, prin fermentul ce conține serul acelei femei.

Valoarea ca diagnostic în sarcină. Dă indicații interesante atunci când celelalte sunt nesigure. Poate fi totuși pozitivă și în afară de sarcină.

În cancer rezultatele nu-s concordante.

Reacția de precipitare: Chist hidatic, Tuberculoză Sifilis.

Reacția Meistagminei. (Ascoli).

Se bazează pe tensiunea superficială; numărul de picături este invers proporțional cu tensiunea superficială; cu cât tensiunea superficială este mai mare, cu atât numărul de picături în același volum este mai mic. Pe de altă parte orice substanță produsă în organism, are proprietatea de a mări sau micșora tensiunea superficială.

Autorul a construit un aparat: Stalagmometru pentru determinarea numărului de picături pe 1 cme. Aplicația s'a făcut în multe boale: cancer, tuberculoză, febră tifoidă. Se prepară antigenul ca și în reacția de fixare a complementului; extracte organice; se diluiază serul bolnavului 1/10; se amestecă diluția de ser cu antigenul și se pune la etuvă. Înainte de amestec s'a determinat cu aparatul, numărul picăturilor în volumul de ser, și se determină apoi acest număr și în amestec, după ce a stat la etuvă mai multe ore. În cazul când reacția este pozitivă, amestecul ser-antigen conține mai multe picături.

Reacția de anafilaxie în chistul hidatic. Weinberg-Ciucă. Se injectează 2—3 cme de ser de bolnav sub pielea unui cobai; 2 zile în urmă se inoculează intravenos 2—3 cu lichid hidatic; cobaii au fenomene de choc anafilatic și în 4—6 ore mor, când în adevăr serul inoculat provenea de la un purtător de chist hidatic.

Diagnosticul sângelui.

În **Medicina legală** este de multe ori nevoie de a ști dacă unele pete sau substanțe, ce au imbibat, sau murdărit unele obiecte, sunt sau nu făcute cu sânge.

Aceste pete, conțin sânge foarte alterat de multe ori, ce nu se poate recunoaște cu ochiul liber sau chiar cu microscopul. Iată cele mai întrebuințate metode pentru a dovedi existența sângelui.

Se disolvă cu ser fiziologic și se obține o soluție, care are de multe ori culoarea roșie. Se examinează la microscop sau la spectroscop. (Vezi capitolul spectroscopiei și tabloul).

Reacția Van Deen. Se disolvă pata în apă distilată; se adaugă câteva picături de tinctură de gaiac, se amestecă bine și se se adaugă o picătură de esență de terebentină ozonizată, (lăsată destupată la aer); dacă se produce o culoare ușor verzue, care se transformă în albastru, reacția este pozitivă. Reactivii trebuie să fie buni. Reacția este foarte sensibilă, sau chiar prea sensibilă, de aceea trebuie luate precauțiuni și anume, să nu se amestece cu salivă sau mucus nazal, cari să producă reacția pozitivă, din cauza urmărilor de sânge ce ar conține.

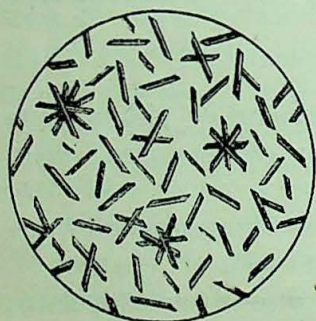


FIG. 78.

Cristale de hemină. Reacția Teichmann.

Altă metodă este aceea a Cristalelor de hemină.

Această metodă numită și metoda lui Teichmann, este o probă de siguranță. Se bazează pe transformarea hemoglobinei în clorhidrat de hamateină=hemină. Cristalele de hemină sunt caracteristice, lungărețe, în formă de paralelogram, de culoare galbenă deschisă, prezintă diferite variații de formă. (Fig. 78).

Reacția: Se face o diluție a petei de sânge; se pune o picătură din acest lichid pe o lamă și se adaugă o picătură de clorur de sodiu 10%; se încălzește deasupra flăcării, trecând lama de 2—3 ori, până când dosul lamei pus pe pielea mâinei, începe să frigă (ca și la colorația Ziehl). Lichidul s'a evaporat; nu trebuie să se producă cristalizarea clorurului, deși aceasta are loc de multe ori, când este în exces; dacă sunt multe cristale, se reîncepe operația. Se acopere preparatul cu o lamelă și se pune la marginea lamei o picătură de acid acetic cristalizabil; se încălzește, acidul fierbe; se oprește operația, se examinează la microscop și se văd cristalele, atunci când sunt.

O modificare importantă, este aceea a lui Strygowsky, care pune în loc de acid acetic, un reactiv cu acid acetic, cu alcool și acid clorhidric. Reacția este mai sensibilă.

Diagnosticul sângelui în materiile fecale.

Sunt foarte multe procedee pentru a pune în evidență sângele în cantități mici, invizibile cu ochiul liber, în materiile fecale. Este foarte important de cunoscut dacă sunt hemoragii „oculte“ sau nu.

Reacția lui Meyer, Reactivul este compus din:

Potasa anhidră	20 gr.
Apă distilată	100 „
Fenolfaleină	2 „
Pulbere de zinc	10 „

Se amestecă aceste substanțe, se fierbe agitând; lichidul care este roșu la început, se decolorează. Odată decolorat, se filtrează. Lichidul e de o culoare gălbue; trebuie ferit de aer.

Reacția: Se face o diluție de materii fecale în apă distilată. Se pun 2 cmc. de lichid într-o eprubetă și se adaugă 1 cmc. de reactiv și 4 cmc. de apă oxigenată. Dacă se obține o colorație roșie, reacția este pozitivă. Această reacție este prea sensibilă. Permite să se diagnosticheze sângele până la o diluție 1/20.000. Sunt și alte substanțe care dau această reacție, provenite din insuficiența funcțională a celulelor ficatului.

Reacțiunea cu tinctură de Gaiac și Benzidină.

Se prepară o tinctură de Gaiac, dizolvând bucăți de rășină de gaiac în alcool, până la saturație. Se prepară totdeauna proaspătă.

Reacția. Se face o diluție de materii fecale și se pun 2 cm. c. într-o eprubetă; se toarnă tot atâta cantitate de acid acetic glacial, se amestecă bine cu bagheta. Se adaugă aceeași cantitate de eter; se agită ușor, astupând eprubeta, dar nu cu degetul, ci cu un dop de cauciuc sau plută, potrivit. Se decantează eterul, care a extras hemoglobina. Se ia 2 cm. c. și se adaugă câteva picături de tinctură de gaiac și apă oxigenată cu picătura. Dacă lichidul se colorează în verde, reacția e pozitivă. Această reacție este mai puțin sensibilă decât reacția lui Meyer; din cercetările făcute, am observat că e prea puțin sensibilă. S-au dat multe alte modificări ale acestei reacții și în special metoda cu benzidină și acid acetic, dar care sunt prea sensibile.

Metoda lui Gregersen: se fac frotiuri pe lamă din materiile fecale. Se dizolvă o cantitate din benzidină (0,028 benzidină și 0,10 peroxid de bariu) în 5 cm. c. acid acetic 50%. Soluția este bine să fie totdeauna proaspătă. Se pune 2—4 picături din reactiv peste lamele întinse cu materii fecale; când reacția este pozitivă, frotiul se colorează

în albastru mai mult sau mai puțin intens, cu puțină obișnuință se poate vedea imediat și chiar spune cantitatea de sânge. Iată schema autorului pentru notarea reacției: $++$ când colorarea albastră apare în câteva secunde, ar corespunde la 5% sânge. $++$ când colorarea apare la 3 secunde, ar corespunde la 1—5%; $+$ când nu apare de cât după 90 secunde.

Diazo-reacția lui Ehrlich și Aldehidoreacția în serul ictericilor.

Ehrlich a compus reacția numită „diazo”, pentru a descoperi în urină corpuri necunoscute, cari s’ar găsi în diverse stări patologice. Reactivul lui *Ehrlich*, constă din: acidul sulfanilic, acidul clorhidric și nitrat de sodiu. *Hijmans van der Bergh* întrebuințează aceleaș substanțe, pentru a pune în evidență pigmentii biliari din serul sanghin, lucru perfect probat de *Böscher*. Această reacție servește în acelaș timp pentru a deosebi luteina din ser, de bilirubină. *Hijmans van der Bergh* constată în acelaș timp următorul fapt: bilirubina câteodată se poate pune în evidență prin reactivul lui *Ehrlich*, în prezența alcoolului, iar altă dată și fără alcool; el spune deci că reacția este indirectă și directă: directă când apare fără prezența alcoolului și indirectă când apare în prezența lui. Autorul nu știe cari sunt pigmentii ce dau reacția fără alcool sau dacă nu este vorba de modificări ale pigmentului însuși. Totodată, în icterile prin retenție (obstrucție) în serul bolnavilor, s’a găsit pigmenti ce se obțin prin reacția directă; în icterile cari nu sînt produse prin retenție, așa numite nehepatogene sau anhepatogene, în care intră icterile hemolitice, în serul bolnavilor se produce numai o reacție indirectă.

Iată cum se face această reacție: se ia sângele, se decantează serul, se diluiază de 2—3 ori. La 1 cm. c. din el și se pun încă 2 cm. c. de apă distilată. Se ia 2 cm. c. din serul diluat și se pune 1/2 cm. c. din reactivul lui *Ehrlich*:

B. Nitrit de sodiu	0.5 gr.
Apă distilată	1000 „
A. Acid sulfanilic	1 „
Acid clorhidric	10 „
Apă distilată	200 cmc.

O picătură din B la 3 cmc. din A.

Se amestecă: dacă reacția este direct pozitivă, în câteva secunde se face colorarea lichidului din galbenă roșie. Punând câteva picături de hidrat de sodiu sau potasiu concentrat, colorarea se face gălbuc verde

sau verde albastră. Dacă această reacție devine pozitivă, după 2—3 minute nu are nici o valoare. Când reacția este negativă, se încearcă reacția indirectă, adăugându-se alcool. După ce s'a pus alcool, se filtrează și se face reacția cu restul serului. Serul în anemia pernicioasă, conține bilirubină, dar nu dă nici odată reacția directă; deasemene serul în hemoglobinuria paroxistică. Reacția directă este negativă în icterile cardiace la început, pentru a fi pozitivă în stadiul ulterior, chiar în colicele hepatice, reacția este negativă la început, pentru a deveni pozitivă mai târziu. Explicația pe care o dă autorul acestei reacții, este următoarea: reacția este datorită unei substanțe necunoscute, care se găsește în bilă și care dă reacția directă: în cazurile când nu apare reacția, este că această substanță nu a apărut în pigmentii biliari. (Fig. 79).



FIG. 79.

Cristale Charcot-Leyden în sângele leucemic.

Reacția Benzaldehidei, se face ca și (Diazo), cu un reactiv compus din: Dimetilamidoazobenzaldehidă 1 gr.; acid clorhidric 25 gr.; apă distilată 25 gr. Reacția pozitivă dă o culoare roșie.

Cristalele Charcot-Leyden. Aceste cristale (Fig. 79) de formă octaedrică, se găsesc în măduva oaselor la autopsia tuturor cadavrelor, dar în cantitate foarte mică. La leucemii mieloice în special, sunt foarte numeroase. Se găsesc și în sânge la leucemii, dar tot după moarte. Se colorează în roșu cu eozină, la fel cu granulațiile eozinofile, de aceea au fost considerate ca cristale eozinofilice. Se văd și în frotiuri necolorate.

Relațiuni între glandele endocrine și alte organe asemănătoare și compoziția și funcțiunea sângelui.

Studiul glandelor cu secreție internă, a fost urmărit cu asiduitate în timpul din urmă și rezultatele au fost numeroase și importante. S'a căutat să se stabilească și raportul, ce există între funcțiunea diferitelor glande cu secreții interne și alterațiuni ale sângelui, în compoziția plasmăi în special, cât și raportul dintre elementele figurate și plasmă și chiar alterațiile morfologice, ce ar putea fi datorite acestor turburări de secreție internă. *Noorden, Pittaluga, Fatta, Bauer, Naegeli, etc.* pun în legătură unele afecțiuni ale sângelui, unele simptome hematice, cu turburările unor glande cu secreție internă, precum ar fi cloroza, care ar fi cauzată de o insuficiență ovariană. S'a arătat legătură între turburări de secreție tiroidiană și sânge. Multe din cercetările făcute, arată o relație între limfocitoză și secreția exagerată a glandei tiroide, însă din cauza unui număr mare de diferite alte cazuri, în cari apare o limfocitoză marcată, în afară de orice legătură cu tiroida, o asemenea relație, este pusă la îndoială. Unii autori contestă limfocitoza (*Naegeli*) din *Basedow*, considerând-o ca o limfocitoză relativă, prin diminuarea neutrofililor. *Naegeli* în schimb, face o clasă aparte a anemiilor cauzate de turburările secreției interne. Cloroza în primul rând, este cauzată după el de turburări ale glandei ovariene și anume o insuficiență a glandei interstițiale ovariene. Argumentele lui sunt bazate pe adipozitatea cloroticelor, ceea ce denotă o stare constituțională, legată de funcția unor glande cu secreție internă; pe lipsa de pigmentare a cloroticelor ce stau la soare, care ar denota tot o hiperfuncție a organului producător de adrenalină: capsula suprarenală, după cercetările nouă ale lui *Bloch*. Apoi dezvoltarea scheletului la clorotice, oare care caractere bărbătești, ca hipertrichoza, puful după buza superioară etc. După el cloroza este o boală constituțională și moștenită, pe care o consideră ca o mutație a genului omenesc, dar în nici un caz, nu admite ideea unei degenerări, cum o consideră *Bauer* și *Martius*. Această boală, *Pittaluga* o pune între hemodistrofii, asemănându-se cu concepția lui *Martius* și *Bauer*.

Alte influențe ale glandelor endocrine, se observă în **anemia gravidică**, concomitentă cu osteomalacia, care dispare și ea după un tratament cu arsenic și fier, ceea ce probează legătura ei cu anemia. Anemia din **Boala lui Addison**, este iarăși de origină endocrină. Osteomalacia, anemiile în hipotiroidism, în cretinism, sunt tot pe bază endocrină.

Naegeli este partizanul influenței glandelor cu secreție internă asupra eritro, cât și leucopoezei; după el glandele cu secreție internă, joacă un rol în producerea directă a clorozei, în leucopoeză, în

mieloză și limfadenoză; (vezi Partea III) experimental s'a constatat o serie de influențe a secrețiilor interne, asupra compoziției sângelui. *Antonelli*, castrând câini, constată o leucopenie, câteodată și o limfocitoză relativă; în același timp o scădere a hemoglobinei și a globulelor roșii. *Hermann*, după scoaterea ovarelor, constată o creștere a limfocitelor; după injecție cu extract ovarian, observă o scădere a limfocitelor. Acest autor conchide asupra unui antagonism în efectul produs de ovariectomie și tiroidectomie. *Guggenheimer* și *Falta*, constată mononucleoză la eunochoizi; *Naegeli* din contra, la un asemenea caz constată o scădere importantă a leucocitelor.

Chvostek, consideră unele anemii ca: **primitive pancreatice**. La tiroidism, constată o limfocitoză. În **Boala lui Addison**, *Steiger* găsește ușoară eozinofilie. În sfârșit aproape în toate boalele cu turburări endocrine, sunt și modificări ale sângelui.

Sunt interesante cercetările lui *Perrin* și *Hans*, asupra influenței organelor endocrine, asupra plasmiei sanguine, mai cu seamă în ceea ce privește proprietatea coagulării sângelui și a fenomenelor hemolitice.

Acești autori, făcând extracte de diferite organe endocrine, determină efectele obținute asupra coagulabilității sângelui. Constată, că aceste extracte, au proprietăți, atât coagulante, cât și anticoagulante. Cercetările le face în cea mai mare parte, punând direct extractul sau suc, în contact cu sângele. În același timp, trebuie remarcat, că în afară de glandele propriu zis endocrine, sunt multe alte organe ca plămânul, ficatul, a căror efecte constante asupra sângelui, au fost cunoscute de mult, deși discutate încă; alte cercetări recente dovedesc, că aceste organe exercită o adevărată funcțiune coagulantă sau anticoagulantă. Efectul glandelor endocrine propriu zise, asupra coagulării sângelui, este și mai puțin cunoscut. Rezultatele cercetărilor acestor doi autori, sunt interesante și trebuie cunoscute:

Măduva osoasă, ar conține prototrombină, pe care *Dunker* a constatat-o în apa de spălat, care a circulat prin vasele măduvei.

Timusul, suc de timus proaspăt, diminuează timpul de coagulare; unii au găsit, că posedă proprietăți anticoagulante. *Doyon* a arătat, că proprietatea anticoagulantă a unor substanțe, „antitrombină“, cum o numește el, este produsă de nucleoproteidele conținute în nucleul celulelor și anume de acidul nucleinic. Acțiunea anticoagulantă a extratului de timus, ar fi datorită acidului nucleinic.

Splina. Amestecând suc de splină (*Pagniez* și *Lesourd*) cu plasmă oxalatată, au constatat, că chiagul se retractă repede. S'a preconizat suc de splină ca coagulant. Sub numele de „Stagnin“ s'a pus un

astfel de preparat în comert. *Neuffer* a constatat în urma aplicărilor razelor pe splină, o accelerare a coagulabilității. *Weil* a constatat, că după splenectomie, se accentuează oare cari simptome hemoragipare. *Kaznelson* și *Frank* prin splenectomie, au obținut dispariția fenomenelor hemoragipare, în sindromul descris de *Kaznelson*, ca Purpura trombolică splenomegalică. Tot acești autori și în special *Frank*, încearcă se dovedească acțiunea splinei în anumite împrejurări, asupra leuco și eritropoezei, punând în legătură cu alterațiunile splinei, diminuarea leucoblastozei a măduvei, producând alenciile splenice mielotoxice, despre care vorbește el. Splina ar produce, după el, substanțe toxice mielotoxice prin cari lucrează asupra măduvei osoase.

Pentru *Kaznelson* acțiunea distructivă a plăcuțelor s'ar, găsi în splina însăși. O probă pentru acest proces, este faptul, că măduva osoasă în aceste cazuri, era în plină activitate, conținând multe megacariocite și nu este aplastică cum ar trebui să fie, după teoria lui *Frank*.

În boala lui *Vaquez*, eritremia, *Laubry* și *Doummer* au constatat turburări de coagulare și anume întârzieri în coagulare, hiperviscozitate și o prelungire a timpului de sângerare (*Weil*), dar consideră aceste fapte ca datorite diminuării plăcuțelor, ce are loc în eritremie. Întrebarea care se pune, este dacă joacă splina un rol în acele turburări de coagulare, în eritremie? Acțiunea splinei este complexă și conține atât substanțe coagulante cât și anti-coagulante.

Ficat. După cercetările lui *Doyon*, ficatul ar produce fibrinogenul. Întrebuințând un ser hepatotoxic, se produce o diminuare a fibrinogenului și o întârziere a coagulării. Ablația ficatului, face ca sângele să devie necoagulabil. *Doyon* a extras o substanță din ficat, exact asemănătoare cu fibrinogenul. *Nolf* a arătat, că după extirparea ficatului sângele este necoagulabil.

Doyon, admite, că ficatul secretă și o substanță anticoagulantă, o antitrombină, care ar fi depozitată în ficat. Bila ar avea o acțiune anticoagulantă, atât în vivo cât și în vitro. Faptele clinice întăresc aceste rezultate. Este cunoscută tendința la hemoragie în boalele ficatului; opoterapia în unele ciroze hemoragice, a dat rezultate bune. În hemofilie *Carrière*, a obținut rezultate bune cu suc hepatic; *Weil* a obținut rezultate bune cu astfel de opoterapie, în stări hemoragice cronice. *Perrin* a arătat un paralelism între anemie și insuficiența hepatică.

Corpul tiroid, Am văzut ideile lui *Kocher*, *Kothmann* și *Naegeli* asupra acestei glande influenței, asupra coagulării sângelui: rezultatele sunt puțin contradictorii. Clinic se observă mai cu seamă o tendință la hemoragii, atât la mixedematoși cât și la hipertiroidism. Opoterapia tiroidiană, a fost

întrebuințată în metroragii și menoragii, ca și în hemofilie. *Weil* arată acțiunea puternică a serului eltiroidat (de la animale tiroidectomizate), aducând o diminuare a timpului de sângerare. În vitro *Weil* și *Boydé*, au constatat o întârziere a coagulării sângelui, prin prezența extractului tiroidian. În rezumat sunt rezultate contradictorii, în ceea ce privește efectele tiroidei asupra coagulabilității sângelui; sunt efecte și coagulante și anticoagulante.

Hipofiza are o acțiune antagonistă în cei doi lobi, anterior și posterior. *Weil* constată, că extractul de hipofiză, accelerează coagularea sângelui la epurc. Sângele incoagulabil al hemofilicilor, se modifică în vitro, cu extract de lob posterior. În ultimul timp se întrebuintează injecțiile de extract de lob posterior, în hemoptizii (*Rist* și *Pissavy*) cu efecte bune, în majoritatea cazurilor.

Extractul de **rinichi** ar accelera coagularea în vitro (*Mills*).

Extractul de **piele** are o reacțiune coagulantă.

Plămân. Extractul de plămân face sângele incoagulabil (*Doyon*). Acest fenomen însă nu este constant. *Mills* arată, că extractul de plămân prezintă o putere coagulantă foarte energetică. *Roger* a arătat, că injectând intravenos 0,06 grame, dintr-un extract de plămân, se produce moartea animalului, printr-o coagulare în masă a sângelui. Pulberea de plămân aplicată pe răni, aduce o coagulare. Extirparea plămânilor la broască (compatibil cu viața la broască), aduce o diminuare a coagulabilității. În rezumat se vede din experiențele citate, că în plămân sunt substanțe coagulante și anticoagulante. Modul cum lucrează aceste extracte, este foarte diferit de la caz la caz. Se poate spune, că este o acțiune de contact al extractului în vitro, o acțiune clinică și terapeutică.

Se observă că aproape toate organele, conțin substanțe coagulante, deci aceste proprietăți sunt comune tuturor elementelor organismului, fără specificitate. Este probabil proprietatea generală de a produce citozimul, care unit cu plasma, va da trombina. Probabil unele din aceste proprietăți coagulante, sunt mai accentuate în unele organe, cari capătă o specializare funcțională, devenind pentru unele adevărate secreții interne. Aceste secreții, ar stimula celelalte țesuturi, lucrând ca adevărate secreții interne, hormoni. Așa este tiroida.

În ceea ce privește acțiunea anticoagulantă la diferitele organe endocrine sau analoage, este o proprietate comună tuturor țesuturilor, deși aici ca și la acțiunea coagulantă, sunt unele specializări, o activitate mai mare directă a unor substanțe deosebite de acele comune: o adevărată funcțiune anticoagulantă. Pentru *Doyon*, acțiunea anticoagulantă e datorită acidului nucleic, *Perrin* și *Hanns* atribue și altor substanțe proprietățile anticoagulante.

Sistemul nervos vegetativ.

În afară de efectul exercitat de secrețiile interne ale glandelor endocrine și chiar a celorlalte țesuturi, asupra compoziției sângelui, asupra eritropoiezei și leucopoiezei, nu trebuie să uităm a arăta, care este stadiul actual al cunoștințelor, în ceea ce privește efectul pe care îl exercită sistemul nervos asupra compoziției și proprietăților fiziologice și patologice, ale sângelui. Este cunoscută variabilitatea formulei sanghine în raport cu atâtea împrejurări fiziologice, despre care am vorbit (leucocitoză pag. 139). În afară de aceste variațiuni, zise fiziologice, în afară de ritmul leucocitar, s'a constatat, că în acelaș moment compoziția sângelui este diferită după locul de unde s'a luat sângele: din deget, din lobul urechei, s'au din venă. Se cunoaște, că este o deosebire mare între constituția sângelui periferic și cel central. Acest lucru s'a constatat în șocul coloidoclastic, unde caracterele principale, hiperglobulia, leucopenia și limfocitoza, apar numai în sângele periferic, pe când nimic din toate acestea, nu se observă în sângele din inimă (*Achard, Vidal*). *Vidal* a numit acest fenomen: „**Exod leucocitar**“.

Aceste modificări au drept cauză o acțiune vazomotorie. Aceleaș mecanism lucrează în emoții și senzații dureroase asupra formulei sanghine; am amintit (pag. 142) leucocitoza copiilor cari țipă. Toate aceste fenomene vazomotoare, pot fi sub dependența sistemului nervos central și periferic. *Tinel*, studiind aceste efecte, constată o diferență între formulele sanghine, la o mână paralizată și o mână sănătoasă; în hemiplegie, între brațul paralizat și cel sănătos.

Aceste influențe a fenomenelor excitomotoare, se datoresc acțiunii pe care o exercită în organism **sistemul vegetativ**. În timpul din urmă (1910) cercetările interesante ale lui *Eppinger* și *Hess*, au adus în stimă studiul acestui sistem bine definit, anatomic cel puțin și a cărui fiziologie se completează tocmai prin aceste cercetări. Sistemul nervos se poate diviza în **Sistemul de relație**, sensibilitate și motricitate generală, compus din sistemul nervos central și periferic, și în **Sistemul vegetativ**, format din simpatic, cu un înțeles lărgit cu cunoștințele noi ce s'au obținut, care-i adaugă și alte elemente, numite parasimpatice, și glandele endocrine. Fiziologia simpaticului, este de dată recentă, cel puțin în forma această complexă, diferind mult de noțiunile învechite ce-și mai găsesc locul în multe tratate. A fost un domeniu neglijat cu desăvârșire și e de mirare, că pe lângă studiul așa de amănunțit al sistemului nervos „animalic“ sau de relație, medicina să fi lăsat așa de obscur sistemul care întreține organele și țesuturile și face relația între toate aceste organe. Cuvântul de vegetativ, a fost dat de *Higier*,

cu ideea, că acest complex nervos de fibre și ganglioni ale organelor interne, servește la funcția de întreținere a organului, adică la menținerea funcțiunei acelu organ, atât cât fac și plantele. Comparația nu e perfectă, pentru că în plante nu e nimic comparabil cu sistemul nervos. A fost numit „autonom“ de *Langley*, cu ideea, că acest sistem independent, conduce funcțiunea organelor în afară de sistemul nervos central, lucru care s'a văzut de multă vreme că nu corespunde exact realității. *Gaskell*, l'a numit sistem „involuntar“, adică a cărui funcțiune, este în afară de voința noastră; sunt însă și alte acte involuntare, ce nu țin de sistemul acesta vegetativ. *Guillaume*, propune denumirea de **Sistem organo-vegetativ**. Ori care din numiri, când se precizează conținutul, este bună. Acest sistem nervos vegetativ, este compus din simpaticul propriu zis, lanțurile ganglionare nervoase și din glande cu funcția endocrină, deci din influx nervos și hormoni glandulari. Acest sistem nervos este foarte complex și trebuie conceput nu numai morfologic, dar morfo-fiziologic. Pe lângă sistemul propriu zis simpatic, există un sistem parasimpatic; Acest sistem compus din glande și din ganglionii diferitelor organe, constituie ansamblul simpaticului. Se poate diviza în trei secțiuni: simpaticul cranian sau parasimpaticul cranian, simpaticul toracic sau simpaticul propriu zis și segmentul pelvian sau parasimpaticul pelvian (*Guillaume*).

Se dezvoltă din aceleași celule primordiale ca sistemul nervos central. Fără a face o descripție amănunțită a acestui sistem vegetativ, să arătăm părțile din care se compune. În general se compune: *a*) din ganglioni axiali, adică cari se găsesc în sistemul nervos central, unii sunt în nucleii optici striati, în capsula internă; *b*) apoi din lanțul ganglionilor laterali, așezat dealungul coloanei vertebrale, simpaticul propriu zis, și din ganglionii splancnici răspândiți în viscere; *c*) și în fine din ganglioni așezați în pereții viscerelor: ganglionii parenchimatoși. Dintre ganglionii cranieni vegetativi fac parte: ganglionul oftalmic, ganglionul sfenopalatin, ganglionul otic, ganglionul submaxilar, ganglionul lui *Langley*. Tot din acest sistem fac parte unii nervi cranieni, cu anexele lor ganglionare. Dintre acești nervi sunt: perechea III, oculo motorul comun, nucleii facialului și al intermediarului *Wrisberg*, nucleul lacrimal, aparatul glosso-faringianului, pneumogastricul, (vagul, a VII-a pereche) a IX pereche, cari fac parte din acest sistem vegetativ numit și parasimpatic.

Fiziologia vagului se poate rezuma (*Guillaume*) astfel: nerv excitomotor al musculaturei digestive, până la originea intestinului gros exclusiv, al glandelor digestive și glandelor anexe ale tubului digestiv, în aceleași regiuni; nerv excitomotor al musculaturei netede respiratorii și al glandelor anexe, nerv motor (inhibitor al inimii), nerv sensibil organo-

vegetativ, al tuturor acestor teritorii. În pelvis parasimpaticul, este format din nervii pelvienii, nervii erigenți și nervii erectorii, cari se divizează fiecare în două ramuri, formând două plexurii: plexul vezical, și plexul colo-rectal. Simpaticul propriu zis, guvernează secrețiunea sudorală, lacrimală, glandele tubului digestiv, excrețiunea renală. Tot simpaticul s'a dovedit, că ar avea un rol în producerea glicogenului.

Sistemul nervos vegetativ se compune deci din parasimpatic și din simpatie; exercitează asupra organelor pe care le inervează, un „tonus” neurogen în afară de starea de tensiune autoctonă, în care se găsesc aceste organe. Acest „tonus” este echilibrul între două acțiuni antagoniste, între cele două sisteme vegetative: parasimpatic și simpatie.

Lucrând asupra simpaticei excitându-l se produc sau fenomene de iritație; secționându-l, fenomene de paralizie. Excitarea simpaticei dă anumite fenomene:

1. Fenomene oculo-pupulare: tensiune perioculară exoftalmie (ochiul eșit în afară); pleoapa rămâne întredeschisă. Midriază (dilatarea pupilei).
2. Fenomene vasculare: vasoconstricția glandelor salivare
3. Fenomene pilomotoare, creșterea firului de păr
4. Fenomene secretorii asupra glandelor sudoripare, salivare și mucoase.

Prin paralizia simpaticei prin compresiune forte, sau secțiune, se observă:

1. Fenomenul oculo-pupilar: enoftalmie (înfundarea globului ocular) închiderea pleoapelor (pleoapele se pot însă ridica, deci nu e o ptoză) Miozis (micșorarea pupilei)
2. Fenomene vasculare
3. Fenomene secretorii, secreția sudorală abolită, pielea uscată.

Din toate aceste cercetări fiziologice rezultă, că între aceste două sisteme, simpaticul este în primul rând vegetativ pe când parasimpaticul este organic și că aceste două sisteme, au între ele un antagonism imediat. Sistemul parasimpatic cranian, este în legătură și lucrează împreună cu sistemul parasimpatic pelvian. *Guillaume* conchide, că simpaticul adevărat, adică segmentul toraco-lombar al sistemului organo-vegetativ, este un sistem vegetativ, pe când sistemul parasimpatic, adică porțiunea craniană și pelviană a sistemului general axial, este un sistem visceral, un sistem organic, (cuvântul vegetativ, înseamnă, că guvernează țesuturile și celulele, pe când cel organic, organele întregi, viscerele). În funcțiunea tubului digestiv, se poate vedea deasemenea acest antagonism, parasimpaticul tinde la evacuare, iar simpaticul la menținerea conținutului.

Acest antagonism fiziologic, a fost complectat prin demonstrațiuni de antagonism farmacologic. Cei cari au introdus aceste studii, sunt câțiva autori vienezi și anume: *Eppinger*, și *Hess*. În adevăr acești autori au arătat, că experimental anumite toxice au o acțiune selectivă asupra sistemului vegetativ, așa fel, încât funcțiunea organelor este diferită după cum toxicul lucrează asupra simpaticului sau asupra parasimpaticului. Așa au demonstrat, că adrenalina, este un excitant al simpaticului, iar pilocarpina, un excitant al parasimpaticului. Atropina este un paralizant al parasimpaticului. Acțiunea uncia din cele două părți ale celor două sisteme, va lucra fie prin stimulare, fie prin inhibare. Substanțele farmacologice, vor lucra selectiv asupra sistemelor parasimpatic și simpatic, în mod neegal și rezultatul va fi o reacție predominantă, produsă de rezultanta celor două acțiuni antagoniste. Substanțele cari lucrează asupra sistemelor, sunt de următoarele categorii:

Substanțe Metabolice, Hormoni și Ioni. Substanțele hormonale intervin în cea mai mare parte în regularea funcțiilor organo-vegetative. Iată o parte din aceste substanțe, din cele mai importante:

Adrenalina este o substanță simpaticotonică prin excelență. Introducerea ei în organism, produce aceleași efecte, pe care le produce o excitare a simpaticului, afară de acțiunea asupra glandelor sudoripare. Această substanță, pare că nu lucrează constant asupra simpaticului ci în răstimpuri, în diferite împrejurări, în eforturi fiziologice: exemple ar fi emoțiile. Acești hormoni, joacă un rol important în funcționarea aparatului nervos vegetativ, normală și patologică.

Afară de adrenalină, sunt și alte substanțe hormonale de acest tip: colina suprarenală, iodotirina, hipofizina și secreția pancreasului.

Adrenalina se găsește în substanța mădulară a capsulei suprarenale: colina se găsește în corticală. Colina este o substanță parasimpaticotonică.

Iodotirina este hormonul tiroidei, este simpaticotonică, deși are în parte și o acțiune parasimpaticotonică. Partea simpaticotonică, produce tachicardie, deschiderea pleoapelor, emaciație, transpirații.

Pituitrina este hormonul hipofizei; este simpaticotonică în cea mai mare parte, producând o vasoconstricție arterială și o ridicare a presiunii sanghine.

Secreția pancreatică, este în cea mai mare parte, parasimpaticotonică, comparabilă cu colina, lucrând asupra metabolismului.

Secreția glandelor genitale, produce un hormon ce a fost numit gonodină, ce are un rol în metabolism, în fenomenele de creștere și de

osificare, psihism și în stabilirea caracterelor sexuale. Acțiunea asupra sistemului vegetativ nu este cunoscută precis.

În rezumat se cunoaște, 1. o substanță simpaticotonică, 2. două substanțe mixte simpaticotonice și parasimpaticotonice, iodotirina și hipofizina și două substanțe parasimpaticotonice dar numai parțial: colina suprarenală și secreția pancreasului.

Eppinger și *Hess* în studiile lor au arătat acest antagonism farmacologic, corespunzător perfect antagonismului fiziologic. Ei au numit **Vagotonie**, excitabilitatea vagului (pneumogastricului) adică parasimpaticul în sens mai restrâns. Acești autori arată, că tonicitatea, *tonusul*, este în raport cu echilibrul inervațiilor antagoniste, a celor două sisteme. Au aplicat aceste cercetări în clinică și au stabilit că la unii oameni, este o ridicare sau o scoborâre a tonicității organismului, după cum predomină o hipertonicitate a unuia sau altuia din cele două sisteme; oamenii sunt după ei: simpaticotonici și vagotonici; este o excitabilitate a simpaticului, sau a vagului, care se poate pune clinic în evidență prin substanțe farmacologice, electiv vago sau simpaticotropice, după cum am vorbit. *Eppinger* și *Hess*, definesc vagotonia, ca o excitabilitate crescută, constituțională, a unui organism, fenomen care se arată prin funcția aceluia organism cât și prin reacția mărită la pilocarpină. În același timp vagotonicul, ar fi aproape insensibil la acțiunea adrenalinei. Lucrurile s'ar petrece în mod contrar cu simpaticotonicii. Autorii vienezi, au dat caracterele vagotonismului și al simpaticotonismului astfel: vagotonicul are (tipul, habitul) astenic, descris de *Stiller* sau înfățișarea (tipul-habitul) limfatică, prezentând și anomalii: asimetric facială, lobulii urechilor lipite, sistemul pilos dezvoltat, palatul ogival.

Manifestațiile vagotonice, se arată prin pleoapele întredeschise, pupilele mici (miotice) lacrimație abundantă, secreții și sudații abundente, pigmentație, oscilații în tensiunea arterială, edeme fugitive, dermatografism, bradicardie, aritmie, scăderea tensiunii arteriale, crampe bronșiale, (vagul lucrează asupra bronșilor, producând o constricție a mușchilor bronșiali), o **leucopenie**, o **leucocitoză** și **eozinofilie**; o hipersecreție și hiperaciditate cu hiperexcitabilitate, cardiospasm și piloruspasm (vagul face contractiunea cardiei și a pilorului); hipermotilitate intestinală (funcțiunea vagului este evacuatoare); instabilitate și ciudățenie de caracter. Simpaticotonicul este o fire vioaă, iritabilă; ochii sunt exoftalmici, pupilele dilatate, midriază. Pielea uscată și caldă, tegumentele feței colorate. Toate secrețiunile diminuate, funcțiunea tubului digestiv greoaie, mișcările peristaltice puține, sfincterile contractate; constipație. Tensiunea arterială crescută, uratele imputinate. În sânge este o înmulțire a leucocitelor neutrofile și o **aeozinofilie**. Ca diagnostic acești autori, între-

buintează cantități mici de substanțe vago și simpaticotonice: pilocarpină, atropină, adrenalină; se dă în injecții subcutanate, de câte 5—10 miligrame, pentru pilocarpină, de 1/2 —1 miligram atropină, și tot atâta adrenalină. Dând aceste injecții de pilocarpină unui vagotonic, se produce o transpirație abundentă, peristaltism intestinal, eozinofilie și limfocitoză, bradicardie. Dând atropină, se produce o accelerare a pulsului, prin paralizarea vagului, — simpaticul dând accelerarea pulsului). Dând vagotonicului adrenalină, se observă că este aproape insensibil, pe când simpaticotonicul este foarte sensibil în schimb.

Toate aceste cercetări au deschis un orizont nou, fiind acceptate de cei mai mulți clinicieni și cercetători. Vom vedea, că mulți autori interpretează pe aceste baze, unele sindrome sanghine, considerându-le ca constituționale, datorite constituțiunei vago sau simpaticotonice. Mai în urmă, au venit cercetări nouă, cari au arătat multe nepotriviri și mai cu seamă au arătat exagerarea în privința antagonismului farmacologic perfect. S'a ajuns la concluzia, că este imposibil de a menține separația așa de precisă, între cele două feluri de sindrome. Tot *Eppinger* și *Pötlz*, au arătat, că sunt boale și faze ale boalei, unde se observă reacțiuni tot așa de puternice, ale ambelor sisteme și că la vagotonici, sunt aproape totdeauna și semne de simpaticotonie, așa că tabloul clinic, este de multe ori puțin precis și cu caractere amestecate. S'a ajuns la concluzia, de a privi aceste sindrome, ca boli constituționale vegetative. Acest antagonism, nu s'a putut menține, nici la cercetările farmacologice; foarte mulți cercetători, au arătat, că sensibilitatea la adrenalină, este legată cu sensibilitatea la pilocarpină și viceversa.

În urmă s'a constatat că și nepotrivirea între excitabilitatea fiziologică și farmacologică, este mai cu seamă în ceea ce privește funcțiunea glandelor sudoripare. Aceste glande au fost considerate ca făcând parte din domeniul parasimpaticului, dar cercetările anatomice și fiziologice au arătat că sunt excitabile prin simpatic; s'a constatat o nepotrivire între acțiunea pilocarpinei la animale de exemplu și acțiunea ei la om.

S'au arătat (*Friedberg*), contradicții asupra efectului în ceea ce privește sângele: s'a constatat polinucleoză neutrofilă, în excitații ale vagului. Cercetările lui *R. Schmidt*, arătând existența unei tonicități autoctone, autotonus, — celular plasmatic, fără intervenția nervilor, sdruncină și mai mult concepția lui *Eppinger* și a lui *Hess*. În timpul din urmă unii autori consideră, că toată teoria nu stă în picioare și că cercetările farmacologice pot îndreptăți doar un *s t a t u s f a r m a c o l o g i c*, ce trebuie interpretat cu multă prudență. *Guillaume* consideră că aceste două feluri de sindrome, simpatic și parasimpatic, merg împreună și propune să fie numite cu termenul de **Neurotonie**, corespunzător sindro-

mului descris de *Eppinger* și *Hess* sub numele de vagotonie; neurotonicul va înlocui pe vagotonie; acest autor consideră pe neurotonici, ca infirmi, ca invalizi ai sistemului nervos, făcând deosebire între starea neurotonică ca temperament și starea neurotonică, ca boală.

Acestui sindrom se opune simptomul de **Hipotonie** totală, cu caractere contrarii celor descrise la neurotonie.

Sângele în Avitaminoze. Puținele cercetări cari s'au făcut în avitaminoze, arată influența pe care o are dieta deficientă, asupra compoziției sângelui. *Thomson* și *Carr*, găsesc la găini hrănite cu orez fiert, o creștere a acidului uric și a creatininei în sânge.

Nănescu la porumbeii hrăniți cu grăunțe autoclavate, constată o scădere a numărului hematiilor, o scădere a hemoglobinei, o ușoară scădere a rezistenței globulare și semnalază o ridicare a colesterolinei însemnată, arătând efectul pe care îl are probabil capsula suprarenală.

E. Weil, *Arloing*, *Dufourt*, cercetând hematologia la porumbelul sănătos și apoi la porumbei în carență, hrăniți cu orez decortical, găsesc o scădere a hematiilor, a hemoglobinei și o ușoară tendință la leucocitoză.

B. ORGANELE HEMATOPOIETICE.

I. ANATOMIA PATOLOGICĂ A ORGANELOR HEMATOFORMATOARE.

1. SPLINA.

Anomalii, traumatisme. Splina lipsește foarte rar, deși s'a găsit alienii, la oameni cari au trăit mult, fără fenomene patologice. De multe ori se găsesc spline accesorii (succenturiate), ce sunt mici și rotunde, putând fi și mai îndepărtate de splina mare; *Sneath* a descris o astfel de splină, aberantă, legată printr'un filament și situată în scrot. Numărul acestor spline, poate fi mare (se citează 400 de astfel de spline în peritoneu); după extirparea splinei în urma unei împușcături în abdomen, s'au găsit la o distanță de câțiva ani, o cantitate enormă de spline mici. Aceste spline accesorii, participă ca și splina, la toate procesele patologice.

Splina lobulată, este o splină, care prezintă strangulațiuni; este un viciu în dezvoltare. Ectopia splinei este o situație a splinei în altă parte, de cât în cavitatea abdominală; s'au găsit în cavitatea

pleurală, sau în sacurile herniare, diafragmatice și ombilicale. Deplasările în cavitatea abdominală, sunt mai frecvente, cauzate de greutatea splinei, sau de cauze mecanice intraabdominale: ascită, graviditate, tumori, hidronefroză sau de slăbire a ligamentelor.

Splina mobilă, este o splină care poate părăsi locul ei, ocupând diferite poziții, ajungând până în basinel mic, între uter și vezică.

Tulburări de asimilație (metabolism).

În splină se depun aproape toate elementele streine, sau rezultate din transformări de asimilare, a elementelor ce se găsesc în sânge.

Hematiile se descompun în splină în mod normal, cât și în simptomele hemolitice și de hemocaterază patologică și se depun în splină în celulele reticulare sau endoteliale; când acest proces hemolitic este mare, ca în anemii, depunerea de hemoglobină este însemnată; se văd și celule pline cu hematii (Fig. 80). Splina se mărește, ia o culoare roșie

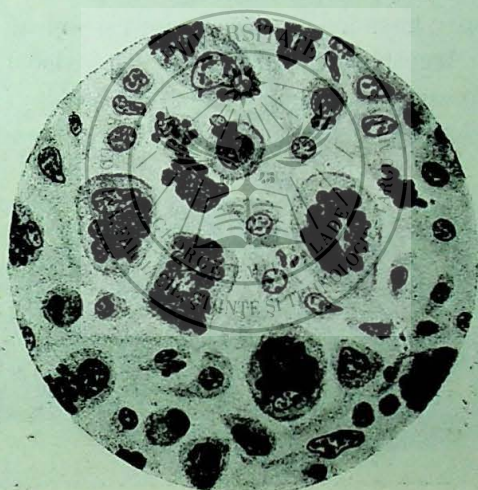


FIG. 80.

Hematii fagocitate. Splină. (Fou), Macrophage.

ruginie, când depunerea este foarte abundantă, pigmentul hemoglobinic se găsește și în celulele pulpei, nu numai în celulele endoteliale (Fig. 80).

Pigment de cărbune, antracoza, trece din sânge în splină; în sânge, vine de la ganglionii antracozici; acest proces are loc în regiunile, unde să găsește cărbune mult în aer.

Malaria, care produce un pigment special, melanină — impropriu numit astfel — prin transformarea hemoglobinei, se depune în abundență în splină, ca corp amorf, galben ocru, mai cu seamă în celulele

reticulo-endoteliale. Acest pigment nu are fier și deci nu dă reacția *Perls*. Pe lângă acest pigment fără fier, se mai găsește și hemosiderină în pigmentul malaric.

Bilirubina se găsește în arterele noilor născuți, la icterele adulților și această bilirubină infiltrează organele în mod difus. În tumori melanice, melanosarcome, se găsește o infiltrație de acest pigment și în splină.

Lipoizii infiltrează celulele splinei în diabet.

În sfârșit în splină se depun toate bacteriile patogene; în septicemii depozitul de microbi se face în splină, unde inoculările au totdeauna mai multă probabilitate să se facă.

Produce de distrucție provenite din diferite procese inflamatorii, pătrund în splină, producând mărirea ei.

Degenerescențele Splinei.

Degenerescența amiloidă, are loc și în splină, în urma proceselor supurative anemice, ca tuberculoza și sifilisul și în limfogranulomatoză descori. Această degenerare nu este decât o transformare a albuminelor, într-o substanță cu proprietăți deosebite. Probabil, că sub influența boalei, sunt albumine în stare coloidală, cari circulă în sânge



FIG. 81.

Amiloid în splină (*Sagomilz*).

Porțiunile mai închis colorate, reprezintă părțile cu amiloid.

și cari se precipită sub influența acidului sulfuric neeliminat, ce se găsește în anumite elemente din vase și țesutul conjunctiv. Degenerescența amiloidă, cuprinde în primul rând peretele vaselor, a arterelor splinei și reticulul endotelial; fascicolul reticulului, se îngroașă formând o rețea de tuburi neregulate.

Metoda cu violet de metil (Partea I-a) dă o colorație violetă roșie-tică, acolo unde este amiloid; restul se colorează în albastru, Macroscopic,

se văd granulații translucide proeminente. Reacția cu iod iodurat și acid sulfuric, dă granulațiilor de amiloid o culoare brună negricioasă.

Amiloidul dă două aspecte splinei:

Splina cu boabe de sagu și splina slăninuoasă traducând expresiile patologiei germane.

Splina cu (boabe de) sagu (Fig. 81 și 82) se prezintă presărată cu niște noduli mici, cu aspectul boabelor fierte de sagu, iar splina slăninuoasă, unde amiloidul este răspândit așa fel, că toată suprafața capătă un aspect lucios, slăninos.

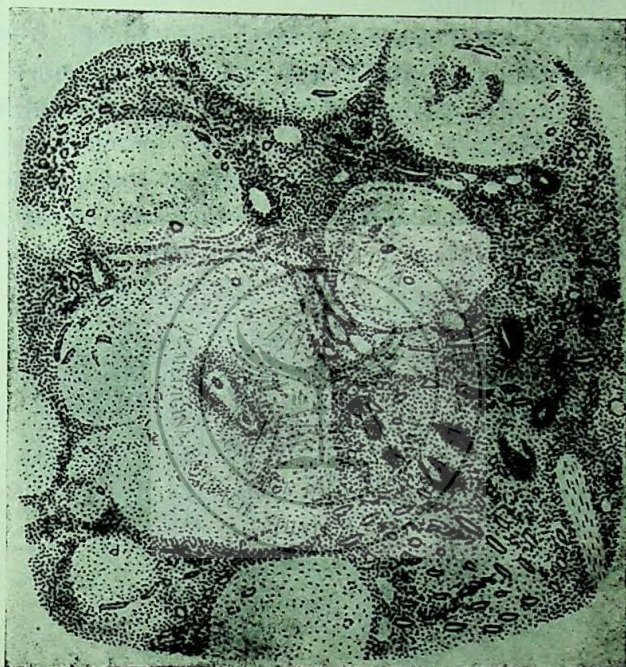


FIG. 82.

Splină cu amiloid (*Sagomilz*). Foliculii sunt distruși și înlocuiți prin o masă omogenă de amiloid (după *Borst*). Se văd mici foliculi cu necroză și în centru se vede artera centrală a foliculului.

Splina este dură și mărită în aceste din urmă cazuri, marginele translucide; dacă se face o secțiune subțire se observă, că este aproape transparentă. Consistența este deosebită, dură și plastică, lăsând urme când se apasă cu degetul; alteori este foarte dură de o consistență lemnoasă. Culoarea este sau roșie brună sau câteodată mai mult gălbui. Microscopic se vede o transformare generală, foliculii sunt atrofici; se mai văd resturi de elemente limfatice și în jurul lui se găsesc câteodată celule gigante. (Fig. 81 și 82).

Atrofia Splinei.

La bătrâni splina se micșorează, este moale, friabilă: culoarea secțiunii este cenușie brună. În boale cașectice, deasemenea se atrofiază dar nu în totdeauna. În splina atrofică, trabeculii sunt măriți și pulpa este atrofică, plină de pigmenti. Splina se poate scoborâ sub 20 grame ca greutate.

Turburări de circulație.

Anemii ale splinei se întâlnesc în anemii posthemoragice: sunt anemii unde splina e mărită.

Hiperemia se întâlnește în toate boalele infecțioase, întovărășită de mărirea splinei „întumescența” splinei; capsula este întinsă, la secțiune pulpa roșie, se scurge mai mult sânge și se rade cu ușurință. Este o hiperemie activă. Această formă, este un pas premergător inflamației acute. O hiperemie mai importantă, caracterizată și prin o tumefacție mai mare a splinei, se întâlnește în staze, cauzate fie de slăbiciunea inimii, fie direct, de o stază în vena portă, cari la rândul ei poate fi



FIG. 83.

Infarcte și noduli limfogranulomatoși în splină. (Orig.)

făcută de tumori ce comprimă vena, ori de tromboze, sau de boale ale ficatului, precum sunt cirozele atrofice ale ficatului, sifilisul ficatului etc. În splinele cianotice vechi, peretele venelor se îngroașă, trabeculul de asemenea, împreună cu capsula; splina se face din ce în ce mai dură, la secțiune este roșie vânătă; se văd trabeculii măriți. În urmă splina suferă fenomene de atrofie și se micșorează: atrofia cianotică.

Mărirea splinei în ciroza ficatului, este considerată aproape de toți patologii, ca un efect al stazei. Splina ajunge la dimensiuni foarte mari,

1200—1500 grame: nu este așa de dură ca în stazele cardiace. Microscopic, se constată o hiperplazie a celulelor pulpei. Este o deosebire deci între splina cirozei și splina de stază, probabil că este și un proces activ parenchimos în splină, concomitent cu cel din ficat.

Infarcte. Embolii, Tromboze. Vena splenică se poate tromboza prin emboli circulanți; embolii vin din afecțiunile ulcerose ale endocardului. Embolul dă naștere la infarcte. Dacă embolul nu este infecțios, se formează infarcte simple: galbene, anemice, cari la urmă se cicatrizează, producând șanțuri adânci și deformări (Eig. 83 și 84.)

Acesta este infartul anemic. Altă dată infartul poate să se transforme în infarct hemoragic. Microscopic se observă cum țesutul se impregnează de serozitatea ce iese din capilare și se necrozează; nucleii nu se mai colorează; totul se transformă într-o masă de fibrină; foliulii nu se mai recunosc, în jurul infartului se depune un val de leucocite, ce conțin granulațiuni de grăsime; alte ori substanța aceasta se ramolește, lichifiindu-se.

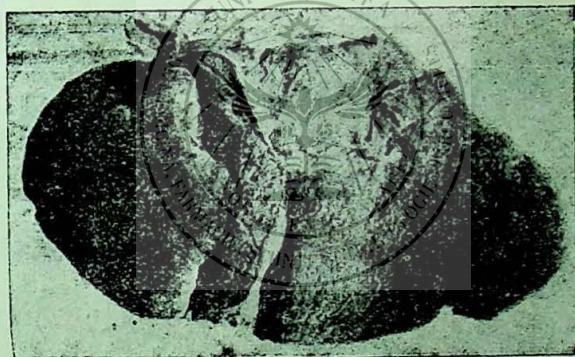


FIG. 84.

Infarcte cicatrizate. Șanțuri adânci. (Orig).

Infartul poate fi hemoragic, prin ruperea colateralelor; acest infarct are diferite colori: roșu, roșu-brun, apoi galben, semănând cu infartul anemic. Infarctele pot fi infectate în mod secundar și transformate în abscese.

Când embolul a fost infect, plin de microbi, atunci infartul prezintă o zonă de demarcație purulentă sau se transformă totul într'un absces.

Hemoragii, au loc în boale infecțioase, în febra tifoidă sau în traumatisme; sunt greu de deosebit de hiperemiile de stază.

Anevrisme, ale arterei splenice, sunt destul de frecvente, dând loc la hemoragii.

Trombozele venei splenice autochtone, sunt foarte rare și de obicei sunt în legătură cu abscesele splinei. Se întâmplă, că infarctele splinei, să se asocieze cu tromboze ale venei splenice. Asupra tromboflebitelor cronice, primitive (vezi sindrome spleno-megalice).

În vene se găsește câteodată **fleboliți**, de mărimea unui bob de porumb sau mai mari.

Arterioscleroza splinei. Câțiva autori italieni (*Barbaci, Barta*) au studiat arterioscleroza în splină. Se demonstrează că aceste alterațiuni provin din fibrilele trabeculare, (tramuță, Gitterfasern) a reticolului, adică acele fibrile, fine, de precolagen și cari se transformă în fibre colagene, (conjonctive). Splina se mărește la început, pentru a diminua în urmă sub 50 grame. Artera centrală se îngroșă, iar reticolul din jurul foliculului, se strânge tot mai compact de jur împrejur; elementele celulare ale pulpei diminuează. Încetul cu încetul această proliferatie perifoliculară, pătrunde în interiorul foliculului, înlocuindu-l cu țesut conjunctiv.

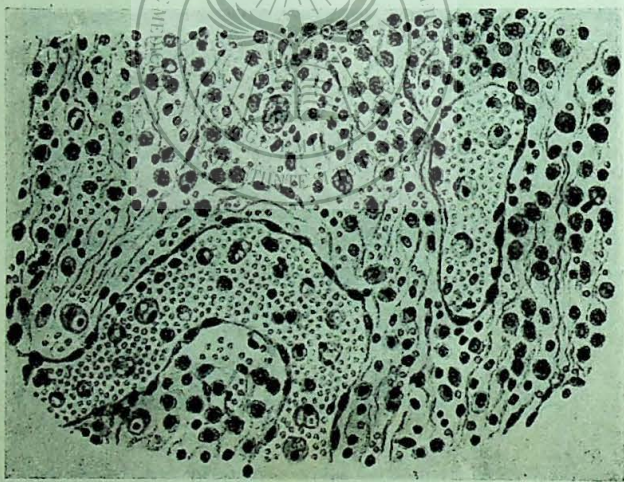


FIG. 85.

Splenită acută (după *Borst*). Vasele splinei sunt dilatate și pline cu sânge.

Splina în ciroza ficatului. În cirozele ficatului splina este mărită, ajungând de multe ori dimensiuni importante, trecând de 1000 grame. Acest sindrom hepatosplenic, este produs prin tulburările de circulație și anume greutatea în circulația portală. Splina are capsula îngroșată, cenușie, iar la secțiune, pulpa este roșie și moale, răzându-se

cu destulă ușurință. Microscopic este deasemenea o deosebire între splina cardiacilor și splina ciroticilor; la splina cirotică, este o îngroșare a reticulului, dar este și o înmulțire a celulelor splenice, celule cu protoplasma bogată, denotând un factor iritativ, ce produce staza, care poate fi tot agentul ce lucrează și asupra ficatului. În timpul din urmă se adaogă și staza.

Inflamațiile Splinei.

Am văzut la hiperemia acută în boalele infecțioase, că splina se tumefiază și pulpa e moale, difluentă. Aici este totodată și un proces inflamatoriu propriu zis, o adevărată splenită. Microorganisme se pătrund în splină, din cauza felului de circulație în splină, și dau loc la reacții inflamatorii; Tumefacția se face și mai mare, din cauza hiperplaziei inflamatorii a pulpei în special. Splina foarte moale, friabilă, se rade ușor, câteodată este ca un terciu, roșie cu pete vinete, hemoragice. Microscopic (Fig. 85) vasele dilatate; cavitățile pulpei sunt pline cu hematii și



FIG. 86.

Splenomegalii malarice (după Schilling).

leucocite. Printre leucocite se găsește limfocite, multe neutrofile ieșite din vase, plasmazelle și plăcuțe foarte numeroase; celulele pulpei, sunt înmulțite și mari; unele în plină fagocitoză de hematii, sau fragmente; multe celule și în special endoteliul vaselor, sunt granulare, grăsoase. Se observă în multe infecțiuni, o transformare mieloidă a splinei, mielociți, mieloblaști, celule gigante, eritoblaști.

Mărimea splinei variază după infecțiune. Una din cele mai însemnate tumefacțiuni acute, se întâlnește în febra tifoidă (5—600 grame); În

pneumonie, în tuberculoza miliară, în tifus exantematic, în septicemii, în scarlatină, splina este ușor mărită; foarte mare în cărbune și de o culoare neagră. În difterie, puțin mărită, foliculii măriți. Microscopic acești foliculi, sunt formați din o rețea de celule mari, cu caracter endotelial; aceste celule sunt însăși celulele reticulare, după unii cari au caractere fagocitare. Acest fenomen s'a numit necroza nodulară sau în focare.

Abscese în Splină. Infarctele dau abscese când sunt făcute cu material infecțios. Sunt abscese atât venite prin contactul cu organele vecine precum în cancerele stomacale, sau pe calea sanghină. Câteodată

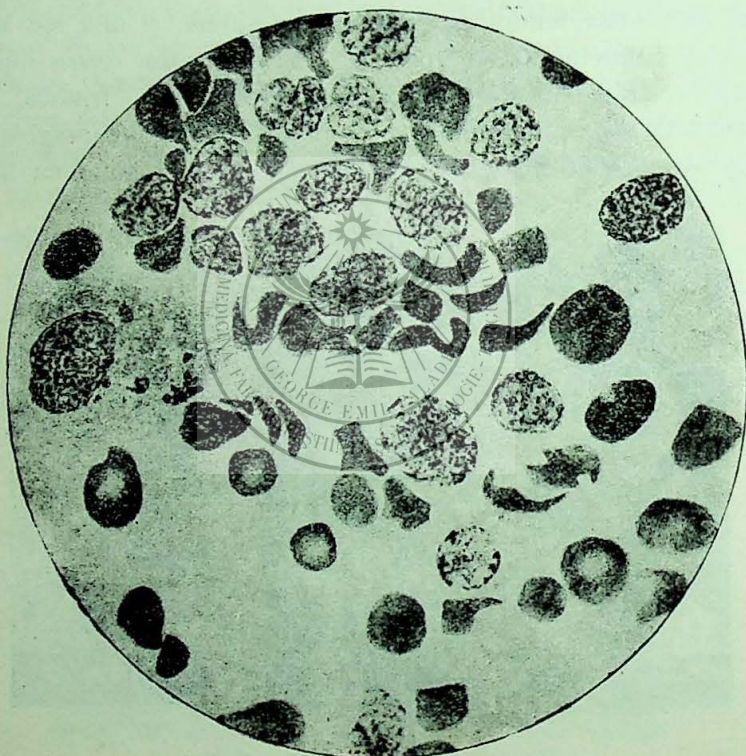


FIG. 87.

Malaria comatoasă. Frotiuri din splină. (*Orig*). Aceste frotiuri sunt făcute dintr'un caz autopsiat în Institut, unde s'a diagnosticat malaria acută comatoasă. Splina neagră; se văd doi gameți semilunari.

sunt mai multe abscese, cari comunică între ele. Abscesele acestea pot comunica cu peritoneul sau cu pleura, în care pot să se reverse.

Alte ori abscesele se localizează în jurul splinei; abscese perisplenice.

Se găsește și abscese foliculare, în febra recurentă mai cu seamă.

Inflamații cronice.

Splina malarică se prezintă cu toate caracterele unei inflamații cronice: organul este mărit, dur, de o culoare roșie brună, din cauza pigmentului; aspectul suprafeței este trabecular și capsula îngroșată. Poate ajunge la dimensiuni mari, 500—1000 grame și mai mari în formele cașectice. În formele acute de malarie, splina este tumefiată dar moale: se deosebește de alte infecții, prin culoarea mai negricioasă a organului; se găsește și paraziți atât în hematii cât și în celule reticulare. În malarie cronică, sunt splenomegalii considerabile; în aceste cazuri consistența splinei foarte dură. Tot între aceste inflamațiuni cronice, intră și splenomegaliile tropice, Kala-Azar. Splina mărită cu multe celule



FIG. 88.

Tuberculoză nodulară a splinei (original). Noduli mari semănând mult cu nodulii tuberculoși. Histologia este doreditoare.

trabeculii nu-s măriți. Sunt tripanosome în splină, celulele splinei sunt macrofage, cari conțin paraziți, ce dau boala: *Leishmania Donovan* (Pl. III. f. 21).

Sunt și alte splenomegalii, pe cari le vom descrie într'un singur capitol, și cari nu au caracterul acestor inflamații cronice.

Splina în malarie acută comatoasă.

În malarie gravă, produsă de plasmodiul tropice (Pl. III. fig. 11, 12, 13 și 14) — singura malarie, care dă formele acute — splina are un aspect așa de caracteristic, încât numai o observare rapidă a organului, conduce la diagnostic. Splina este mărită, putând ajunge la dimensiuni de 32 cm. pe 18 cm., sau în medie 20 pe 11 cm.; greutatea ajunge până la 800 grame sau și mai mult. Capsula foarte întinsă; traumatismele produc rupturi ale capsulei și atunci peritoneul poate conține cantități de 2—4 litri sânge.

La secțiune pulpa este moale și difluentă, roșie neagră, răzându-se cu foarte multă ușurință. Această culoare este caracteristică și nu ar putea aminti decât splina din antrax, unde încă este tot o splină neagră,

dar unde nu are nuanța de ardezie (fumurie) pe care o are în malarie acută. Folicii nu se văd, fiind acoperiți de intumescența pulpei. În fro-turi, se găsește foarte mulți paraziți. În cazurile când boala a durat mai mult, splina începe să-și schimbe consistența, făcându-se mai dură, din cauza țesutului conjunctiv din interior.

Histologie. La microscop cu mărime mică, nu se deosebește de o splină hemoragică; pete mari de sânge, în care se văd rari foliciuli; în masele aceste de sânge, se observă chiar cu numere mici, o cantitate de pigment; în piesele colorate cu hematoxină, eozină la primul aspect, nimic nu ar face să ne gândim la malarie; cu numere mai mari, tabloul este caracteristic: vasele pulpei sunt pline cu paraziți și pigmenti; în hematii sunt unele forme parazitare fără pigment și

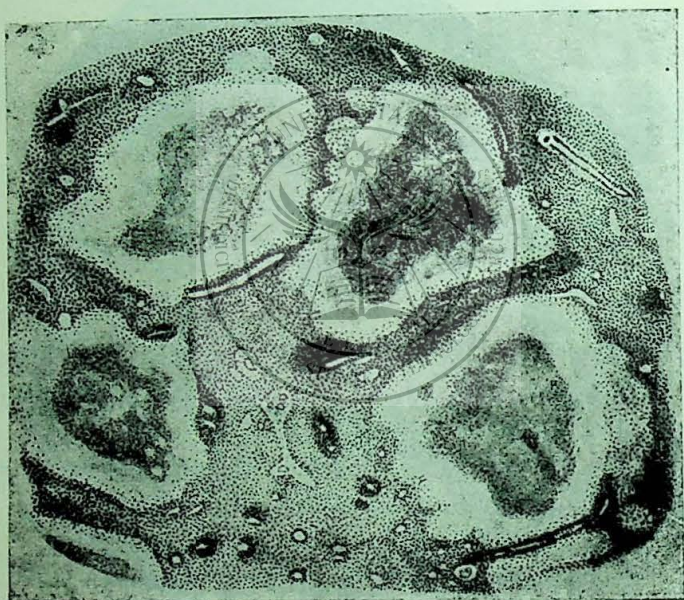


FIG. 89.

Tuberculoză nodulară. Splină. (după Borst). Se văd patru noduli cazeoși.

forme cu pigment. Pigmentul se găsește atât în afară de celule, sub formă de grunji, cât și în celule și mai cu seamă în celulele mari veziculare; aceste celule au fost probabil endoteliale, dar nu este exclusă și probabilitatea să fi fost celule histioide, provenite din reticulul endotelial sau chiar să fie celule leucocitare. Vasele sunt pline cu endoteliu des-cuamate și pline cu pigment. Folliculul nu este bine limitat; reticulul este hiperplaziat și se văd și bande de țesut conjunctiv cu fibroblaste.

Tuberculoza Splinei.

Tuberculoza afectează splina foarte frecvent, luând aspecte diverse. În tuberculozele generalizate, așa numite miliare, se găsesc foarte dese ori tuberculi miliari; organul este mărit de multe ori simțitor, cu o consistență variabilă: câteodată mai dură, alte ori destul de moale. La secțiune, culoarea generală este roșie închisă, iar tuberculi mici, cenușii albicioși, duri și bine limitați, diseminați în mod neregulat. Câteodată nodulii sunt mai marișori și au un contur mai neregulat (fig. 88, 89 și 90).

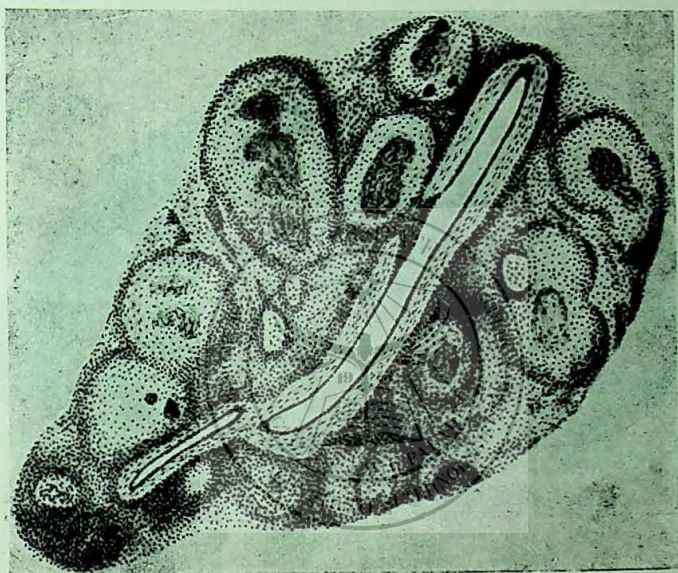


FIG. 90.

Tuberculoză în splină. Tuberculi miliari. (după Borst). Se observă un trabecul cu vasul său; în jurul trabeculului se văd tuberculi miliari.

Noduli tuberculoși, mai mici sau mai mari, pot să se găsească în splină, fără existența unei generalizări a tuberculozei; în acest caz tuberculi au un contur neregulat, sunt mai galbeni și cu substanță cazeoasă mai multă.

Este foarte greu de distins macroscopic, o diseminare miliară de tuberculi, de însăși foliculii splinei, mai cu seamă, că o mărire a foliculilor, are loc în multe infecțiuni generale acute. Foliculii sunt mai regulați, sunt de cele mai multe ori mai mari, decât tuberculi miliari, au un contur mai rotund, și mai regulat. Tuberculi miliari sunt mai reliefați și prin palpație se simt ușor, pe când foliculii nu se simt la palpație; în același timp, tuberculi sunt mai translucizi și mai numeroși

având o zonă roșie împrejur. Microscopic, structura este caracteristică, stabilind ușor diagnosticul; sunt noduli mici de celule limfoide, cu celule epitelioides și cu celule gigante, tip. *Langhans*. Aceste din urmă lipsesc de multe ori; în interiorul nodulului se găsește o cantitate de necroză, care de obicei și mai cu seamă în formele acute, este foarte redusă; câteodată însă necroza, este mai abundentă, ca și în tuberculoza experimentală.

Se știe, că una din caracteristicile foliculului tuberculos, este lipsa de vase, care lipsă ar da naștere necrozei în tuberculi. Unii autori au constatat o cantitate de hematii în mijlocul nodulului tuberculos și mai cu seamă în tuberculi din splină.



Tuberculi mari în splină.

Tuberculoza nodulară. Câteodată în splină sunt noduli neregulați, de diferite mărimi, ajungând până la mărimea unui bob de mazăre, de fasole sau cât o alună sau chiar tuberculi mari, cât o nucă; organul este totdeauna mărit, fără a ajunge la dimensiuni importante. Acești noduli se ramolesc dând, adevărate caverne, deși acest fenomen se întâmplă destul de rar. Tuberculi, acei mari, se întâlnesc mai cu seamă la copii. (Fig. 91).

Aceste forme de tuberculoză a splinei, sunt secundare. Se întâlnesc forme de tuberculoză a splinei, de aceasta nodulară, însoțită de tuberculoză nodulară a ficatului; aceste tuberculoze hepato-lienale constituiesc aproape o entitate morbidă aparte, cum am putut să constatăm în două cazuri, unde tuberculoza în celelalte organe era puțin însemnată și pe al doilea plan.

Se vorbește și de o tuberculoză primitivă a splinei, dar cazurile prezentate nu sunt fără obiecțiuni.

Sunt forme de **Splenomegalii tuberculoase**, când splina este foarte mare, cu o tendință la scleroză, însoțită de ciroza ficatului, care au fost considerate drept boala lui *Banti*. (Partea III-a). Sunt cazuri de splenomegalii tuberculoase cu hiperglobulie.

Formele acestea, cu tuberculoză mare cazeoasă în splină, întovărite de hiperplazia ganglionilor, dau un aspect clinico-anatomic de pseudoleucemie. (Partea III-a).

Banti, descrie forme de tuberculoză primitivă, ca forme a) cazeoase, b) miliare, c) necrotice.

Alte inflamațiuni cronice, sunt produse de lepră, morvă și actinomicoză.

Sifilisul. Această boală produce sau hiperplazii difuze, cum se prezintă și la noul născut heredo-sifilitic, sau se prezintă sub forma de gome, retractive. În epoca secundară, unii autori au descris o tume-



FIG. 92.

Linfogranulomatoză. Splina din profil. (Orig). Splina foarte neregulată și mărită semănând cu o splină de leucemie.

facție acută a splinei, dând o mărire a ei. În perioada terțiară, se găsește o splenomegalie, uneori o splenomegalie cu anemie; alți patologi contestă această splenomegalie.

La noii născuți sifilitici, se găsesc câteodată noduli miliari, iar alteori microscopic se observă o infiltrație a foliculilor, a pulpei și a pereților vaselor, o îngroșare a reticulului și o îngroșare a țesutului conjunctiv, în jurul foliculului. Mai toți autorii descriu o mărire a splinei la sifilisul congenital; la microscop se constată o hiperplazie mieloidă caracteristică a splinei. *Schridde*, descrie o boală la noii născuți, numită de el Hidropizia universală congenitală, unde este o hiperplazie mieloidă și mai importantă a splinei cu o eritroblastoză însemnată: această afecțiune, se poate confunda cu afecțiunea sifilitică a noului născut.

Limfogranulomatoza, Paltanuf-Sternberg. În sfârșit una din afecțiunile cele mai importante, ale splinei, este limfogranulomatoza splinei. Această afecțiune sigur că a fost multă vreme confundată și descrisă, fie ca tuberculoză a splinei, fie ca afecțiune de natură leucemică și mai cu seamă aleucemică sau pseudoleucemică. Splina mărită și cu noduli așa cum se prezintă în limfogranulomatoză, face caracteristica pseudoleucemiei. Cu acest nume s'au etichetat ani de-a rândul, splenomegaliile limfogranulomatoase. Se cunoaște astăzi perfect de bine, anatomia patologică a splinei limfogranulomatoase, deosebind-o de celelalte multiple splenomegalii și așa zise pseudoleucemii.

Limfogranulomatoza nu are încă o etiologie și patogenie definitivă. (Partea III-a Haematologia). Splina, sau ia o parte dominantă în sindromul clinicoanatomic, sau este numai coafectată, sau nu este de loc alterată, mai cu seamă în limfogranulomatoza localizată la unele grupuri ganglionare. Acolo unde splina este pe primul plan, se poate vorbi de o formă lienală a limfogranulomatozei.

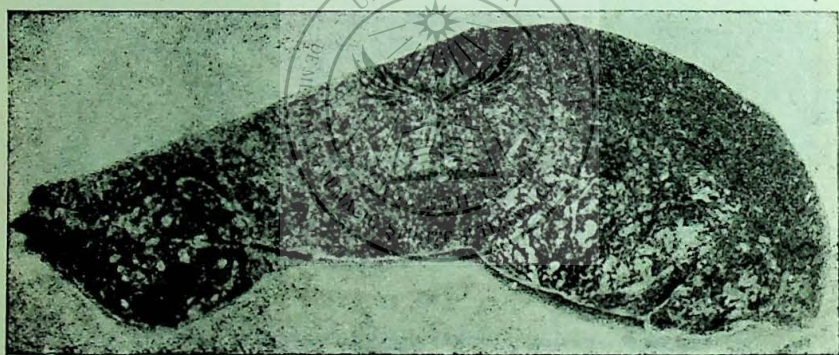


FIG. 93.

Noduli limfogranulomatoși în splină. (Orig). Noduli neregulați și infarcte mici ale splinei

Splina în această boală este mărită, câteodată foarte mult, alteori numai moderat. Sunt spline ce ajung la 1500 grame și mai mult, fără a ajunge la dimensiunile și cifrele splinei malarice și leucemice; (Fig. 92) forma este alterată, suprafața de cele mai multe ori este neregulată cu proeminențe, sau chiar cu tumori, ce ajung la suprafață; capsula îngroșată, deseori acoperită cu membrane conjunctive false. La secțiune, culoarea generală este roșie închisă, negricioasă, rareori mai roșietică, cenușie; o diseminare de noduli de diferite mărimi și forme. (Fig. 93, 94 și 95).

Uneori nodulii sunt mici, cât bobul de mei, neregulați ca formă, galbeni cenușii la culoare; sunt alți noduli mari, sămănând cu nodulii

mari de tuberculoză, deși substanța nu are consistența și aspectul cazeos al tuberculozei, ci este mai elastică și mai albicioasă. Am întâlnit un astfel de caz cu noduli mari. (Fig. 96 și 97).

Patologii germani, compară secțiunea în această splină, cu o secțiune într'un salam, sau cu suprafața unei pietre de porfir. (Porphyrmitz).

Macroscopic se poate diagnostica o astfel de splină, mai cu seamă când nodulii sunt mari, formele unde nodulii sunt aproape uniformi, răspândiți în toată splina, se confundă cu tuberculoza nodulară.

Microscopia, este foarte caracteristică: este aceeași pe care o descriem la ganglionii limfatici (vezi ganglionii). Aceleași celule gigante *Sternberg*, cari se găsesc în număr foarte mare; o hiperplazie de celule limfatice, limfocite și limfoblaști; plasmazelle foarte numeroase, ca și eozinofilele. Se observă și aici același polimorfism celular și lipsa de uniformitate celulară.



Limfogranulomatoză în splină. (Orig.) O splină cu aspect clasic, de limfogranulomatoză. Aspectul macroscopic este destul de asemănător cu tuberculoza splinei.

Schistosomiază Japonică: am văzut că parazitul este *Schistosomum japonicum*, un trematod, care se găsește în sânge și produce alterațiuni hepatice și splenice; boala are un cadru asemănător boalei lui *Banti*. Splina diferă ca mărime; este o splenomegalie formată din o hiperplazie inflamatorie și o îngroșare a reticulului.

Toate aceste forme descrise, sunt splenomegalii, datorite unui proces inflamator, de aceea se pot grupa, anatomo-patologic, sub denumirea de splenite cronice. Aceste splenite cronice sunt produse prin două procese. Unele prin o îngroșare a pulpei splenice, prin o proliferare celulară, o dilatare vasculară, și o hiperplazie foliculară; capsula este de multe ori, puțin îngroșată. Cel de al doilea proces, consecutiv; este o hiperplazie a stromei și anume a reticulului, numită de unii autori splenite indurative. Incepe prin o hiperplazie în jurul vase-

lor, a trabeculilor, a fibrelor reticulare: în cel cu în celălalt acest aparat de susținere, se îngroașă, comprimă elementele celulare, splina se reduce, se atrofiază. Afară de aceste forme de splenomegalii de natură inflamatorie, sunt și alte multe forme de splenomegalii, a căror patogenie și etiologie sunt cu totul necunoscute, dar a căror structură ia în unele cazuri, caracterele hiperplaziilor leucemice, iar în alt cazuri caracterul infiltrant al neoplasmelor. Sunt și forme cu o structură particulară. Unele din aceste splenomegalii, însoțesc afecțiuni ale altor organe, unul sau mai numeroase. Vom vedea gruparea lor la capitolul sindromelor; acum vom da o descriere anatomo-patologică, macro și microscopică, a splinelor splenomegalice, fie ele simptome proprii, fie cosimptome în diferitele sindrome clinice.



Noduli limfogranulomatoși în splină. (Porphyrmilz (după Sternberg).
Aspect tipic de „porphyrmilz” al germanilor.

Iată tabloul splenomegaliilor, fie primitive, fie secundare, a căror patogenie și etiologie sunt necunoscute și a căror morfologie este diferită de aceea pe care o prezintă splenomegaliile de natură inflamatorie, circulatorie și degenerativă.

Se pot face trei categorii:

1. Splenomegaliile hiperplazice: leucemice
2. Splenomegalii primitive: Boala lui *Banti* (Fibroadenia) și Anemia splenică a adulților a lui *Banti*
3. Splenomegalii ce nu pot intra în cadrele de mai sus: boala lui *Gaucher*, Splenomegalia lipoidă, Splenomegaliile hemolitice, Splenomegalia în Eritremie; Splenomegalia în tromboflebite etc. (Vezi Partea III-a).

Splenomegaliile hiperplazice.

Splina a fost totdeauna privită, ca organul dominant al stărilor leucemice și aleucemice, prezentând în toate aceste forme o mărire mai mare sau mai mică. În cadrul pseudoleucemiilor, tot mărirea splinei,

constituia un caracter esențial anatomo-clinic, care a contribuit să dea nota entității morbide descrisă de *Cohnheim*, iar acum grupului de sindrome în care se desparte pseudoleucemia, sau mai bine stările pseudo-leucemice.

Mieloza leucemică cronică. În această boală, splina atinge dimensiunile cele mai considerabile cunoscute: greutatea ajunge la 4, 6, până la 10 kgm. Forma este modificată, splina având un aspect mai rotund, marginile rotunde. Capsula prezintă îngroșări parțiale, sub forma de plăci albicioase și dure, câteodată cicatriciale, aderente de diafragm și de peritoneu. Organul este mai greu, și mai dur, deși acest caracter este variabil după durata boalei; la început este mai moale, iar mai târziu este mai dur. Suprafața de secțiune, este netedă, de o culoare roșie palidă, culoarea cărnei; nu se văd foliculii; structura este mai omogenă. Se găsește



FIG. 96.

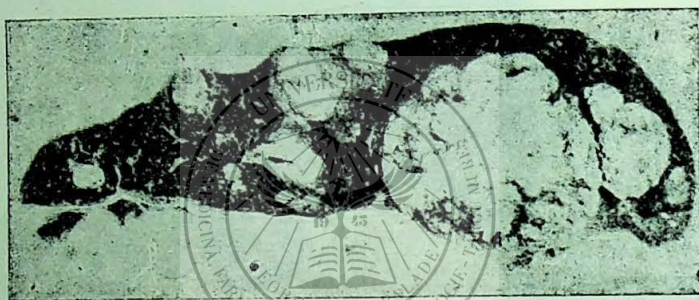
Linfogranulomatoză în splină (Orig.) Noduli neobișnuiți de mari de limfogramulom, aspect cu totul asemănător în noduli tuberculoși ai splinei.

infarcte de culoare galbenă lutoasă; aspectul este de multe ori marmorat. Aspectul macroscopic al splinei leucemice, nu este caracteristic pentru a permite să se afirme totdeauna existența unei leucemii sau felul leucemiei, pe masa de autopsie.

Histologia. Arhitectura splinei pe piese privite cu un obiectiv de ansamblu (3), este cu totul schimbată: foliculii lipsesc cu desăvârșire și toată secțiunea apare ca o masă omogenă, formată din elemente celulare rotunde, de dimensiuni destul de variate. Celulele sunt mai mari, decât celulele proprii ale pulpei și mai cu seamă decât acele ale foliculului; se observă o vădită asemănare a structurii pulpei, cu aceea a măduvei osoase. Cu obiectivul mai puternic, 2 mm. Imersie, homog. se observă, că tot acest complex celular este format din elemente așa numite mie-
loide, adică celule cari se găsesc numai în măduva osoasă la adult: și

anume: mieloblaști, mielociți, hematii nucleate, polinucleare și în special eozinofile. În colorațiile simple, făcute cu hematoxină eozină, se văd bine mielocitele eozinofile, dar se disting și forme mai tinere cu protoplasma mică omogenă: celule din cari derivă mielociții, prin mieloblaști (limfoidociți, sau hemocitoblaști). În leucocitele neutrofile, nu se colorează granulațiile, dar se disting prin o protoplasmă abondentă și de culoare roză palidă, pe care o ia; protoplasma nu este omogen colorată. În colorațiile cu May-Giemsa, se văd foarte bine granulațiile aceste neutrofile. Această constatare, arată dezvoltarea în splină a unui țesut mieloid: o metaplazie mieloidă a splinei, care este caracteristică în stările leucemice, deși are loc și în alte procese (vezi partea III).

De unde vine acest țesut? *Ehrlich*, a interpretat acest țesut ca metastaze, adică provenit prin transportul de elemente din măduvă, cari se localizează în splină și cari produc acolo țesut mieloid prin



Limfogranulomatoză. Secțiune splină (Orig.) Secțiuni prin splina Fig. 92, nodul considerabil format din o masă albă cenușie. Toate asemănătoare cu tuberculoza nodulară.

înmulțirea elementelor. Astăzi însă după cercetările lui *Dominici*, și *Maximow*, se constată în multe alte procese inflamatorii, fie chiar mecanice, că pierderile de sânge, atât în ganglioni cât și în splină, aduc formarea unui țesut mieloid. Este deci o metaplazie a elementelor acelor organe, cauzată de motive necunoscute. Este probabil că elementele organelor hematopoietice, au un potențial primitiv de dezvoltare, care se pune în activitate în acele împrejurări; hemohistioblaștiile acestor organe, derivând tot din celulele primitive mezenchimatoase, sunt aceiași în toate organele hematopoietice, doar diferențiate funcțional, producând numai elemente mădule în măduvă și numai limfociți în ganglioni și splină. (*Ferrata-Jolly*). Astăzi aproape toți autorii sunt de acord, că nu este o metastază mieloidă ci o metaplazie.

În limfadenoză cronică, splina este mare, dar nu ajunge acele dimensiuni din mieleză; numai câteodată splina este considerabil

mărită; organul este mai greu: consistența este mai dură, culoarea este mai cenușie de cât în mieloză.

Histologia. Arhitectura este complet alterată, întrucât nu se observă o deosebire între foliculi și pulpă; pulpa este transformată într-o masă de celule mici, limfocitare, dând pulpei aspectul aproape pe care îl are foliculul ganglionar. Câteodată foliculii sunt bine separați; capsula este de multe ori pătrunsă de limfocite, ca și țesuturile învecinate (Fig. 98, 99 și 100).

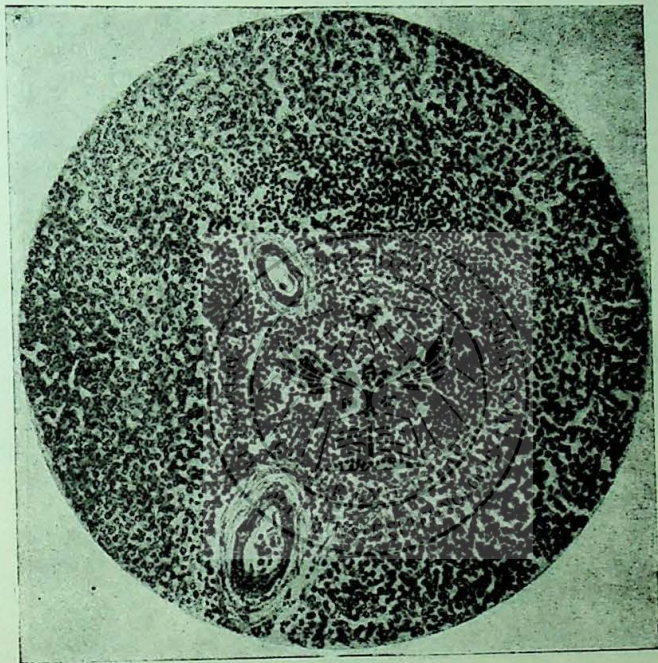


FIG. 98.

Ficat. Limfadenoză cronică leucemică (Wood-Delafield). Noduli limitați, de celule mici limfatice, mai cu seamă în spațiul portal.

În stările **leucemice acute**, splina nu ajunge dimensiunile din formele cronice; câteodată splina abia este mărită; consistența de multe ori foarte moale, asemănătoare cu splinele din boalele infecțioase. Macroscopic nu sunt criterii de a diferenția forma mieloidă de cea limfatică.

În formele **cloromatoase**, splina are aceleași caractere, ca și în leucemiile necolorate; mărirea în general nu este exagerată și câteodată lipsește. De notat, că nu prezintă culoarea verde, pe care o iau celelalte organe; se găsesc câteodată noduli izolați de culoare verde.

În **Eritremia Vaquez**, (vezi Partea III-a) splina este aproape totdeauna mărită și câteodată considerabil mărită; ajungând până sub ombilic; este dură la palpat, capsula îngroșată cu perisplenită și infarcte anemice. La secțiune are o culoare roșie, vânăată; la secțiune se scurge sânge mult; foliculii se văd, dar nu sunt bine delimitați de restul pulpei. La microscop se vede o dilatațiune a sinurilor venoase, pline cu sânge. Citologic se constată următoarele forme celulare: 1. Limfocite mari și mai mici fără granulațiuni. 2. Mononucleare cu protoplasma bazofilă; aceste

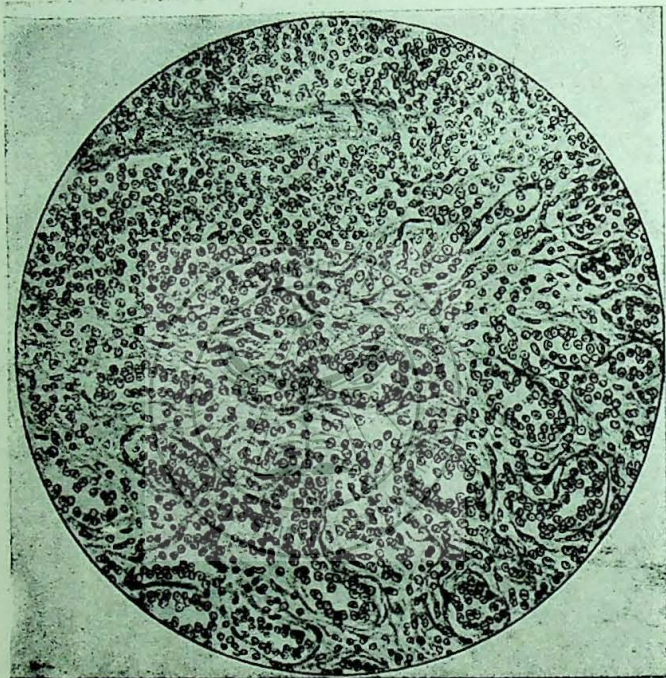


FIG. 99.

Splină. Limfadenoză cronică leucemică (după Wood-Delafield). Se observă o infiltrație de celule mici rotunde limfatice. Cu o mărire mai mare (D. Zeiss) se vede o transformare limfoidă a pulpei.

celule numite de *Dominici* mielocite bazofile, sunt forme tinere de mielocite și anume mieloblaști sau forme și mai tinere corespunzând formelor numite de *Sabrazès* hematogonii sau mielogoniilor lui *Klein*. 3. Polinucleare neutrofile numeroase. 4. Sunt focare de eritroblaști însă puțin numeroși. 5. Eozinofile mono și polinucleare: megacariocite, 6. celule epitelioide și hemocitoblaștii lui *Ferrata*. Se înțelege, că este o activare, care dacă nu se poate numi eritroblastică este totuși vădit mieloidă.

Anemia pseudoleucemica infantum (Boala lui v. Jaksch-Luzet-Hayem): Pseudoleucemia splenică Cardarelli, Banti.

Splina este mult mărită: 300 grame, deci de 10 ori mult, la acea vârstă; capsula subțire, organul este mai dur, roșu la secțiune; capsula este netedă și de o culoare omogenă; pulpa nu se rade ușor cu cuțitul. Microscopic se observă o scleroză a foliculilor, caractere de fibroadenie; câteodată se văd fascicule conjunctive mari, cu fibroblaste, având un carac-



FIG. 100.

Splină considerabilă de limfadenoză (Leucosarcomatoza-Sternberg. Muzeu Institut) Această piesă aparține Muzeului. A fost autopsiată în 1992. și diagnosticat limfadenoză. La un nou examen microscopic, s-a observat o structură mieloidă mononucleară (Sternberg).

ter granulomatos; pulpa are de asemenea o ușoară îngroșare a reticulului în jurul vasului penicilar; se observă și o însemnată eritroblastoză cu multe figuri kariokinetice; această eritroblastoză are loc și în ficat.

Splenomegalii primitive.

Banti și Foà admit aceste forme de splenomegalii cronice a căror etiologie nu e bine lămurită și cari au până la un punct tot caracterul unor procese inflamatorii cronice, în cât și acestea s'ar putea alipi la grupul splenomegaliiilor, cu caracter de splenite cronice, de cât, că aceste forme, ar fi primitive ale splinei. Vom reveni cu considerații mai ample la partea specială a sindromelor (Partea a III-a).

Bola lui Banti și splenomegalia la adulți a lui Banti. Pentru Banti, aceste două forme sunt fibroadenii și tot în acest grup pune și anemia pseudoleucemică, despre care am vorbit.

Fibroadeniile (*Banti*):

Boala lui Banti și Splenomegalia la adulți. *Banti* denumește fibroadenii, alterațiile splinei caracterizate prin mărirea organului și printr'o înmulțire a țesutului conjunctiv perivascular și intrafolicular; în special reticolul splinei, este f. îngroșat. O anemie post splenomegalică însoțește această boală. Iată aceste două sindrome.

Splenomegalia la adulți, corespunde vechii Anemii splenice a lui *Griesinger*. Iată după *Banti* anatomia-patologică a splinei în această boală: Splina mare, 2—3 kgr. forma conservată. Capsula de cele mai multe ori îngroșată; la secțiune are o culoare roșie: se văd corpusculii lui *Malpighi*.

Microscopie. Trabeculii și capsula îngroșate. În foliculii în jurul arterei, este o îngroșare a țesutului conjunctiv, care invadează foliculul cu desăvârșire; în jurul vasului, țesutul conjunctiv este mai gros; în urmă foliculul este transformat într'un nodul conjunctiv; nu sunt transformați toți foliculii; arterele mari nu sunt arterio-scleroase.

Pulpa prezintă reticulul îngroșat; filamentele lui sunt îngroșate enorm, dând un aspect fasciculat: în rețea sunt celule mari poligonale: se văd și celule gigante câteodată.

Boala lui Banti. Splenomegalia cu ciroză. Splina este mărită, ajungând până la 2—3 kgr, capsula îngroșată. La secțiune se văd noduli, ce sunt corpusculii lui *Malpighi*.

Microscopie. Corpusculii lui *Malpighi* prezintă toate alterațiile de fibroadenie, asemănătoare cu cele descrise la anemia splenică. În pulpă, se observă o dilatare a sinurilor venose; cordoanele intervasculare sunt mai groase; se găsește celule mari turtite, sferice neregulate și cu un nucleu mare; sunt și celule endoteliale fuziforme. Vena splenică prezintă în multe părți o îngroșare, cronică sclerozantă, cu focare de diferite mărimi.

Banti descrie între splenomegalii primitive o Splenomegalie cu limfocitoză și Splenomegalii produse de *Leishmania* (Kala Azar), cât și Boala lui *Gaucher*.

Gamna, un elev al lui *Foa*, descrie în ultimul timp o Splenomegalie cronică primitivă (sideroasă).

După *Gamna*, histologic această splenomegalie, este făcută dintr'un țesut granulomatos al pulpei, iar foliculii sunt atrofiați; țesutul granulomatos, conține pigment feruginos; țesutul acesta se dicotomizează, se fragmentează, până se reduce în pulbere fină. După autori această formă; este diferită de celelalte forme primitive.

Boala lui Gaucher. Splenomegalie endotelioidă. (*Banti*). Splina este foarte mărită, ajungând la 8 kgr., de o duritate relativă, mai plastică; la secțiune are o colorare roșie uniformă; se observă la suprafața de secțiune un desen reticular, format de bande subțiri albicioase; nu se rade. (Fig. 101).

Microscopic, structura este cu totul caracteristică, neputându-se confunda cu alte afecțiuni. Se găsesc celule mari epitelioide, rotunde sau mai poligonale; aceste celule au o aranjare particulară tot epitelioidă; celulele sunt puse una lângă alta, fără substanță intermediară, formând lanțuri. Această dispoziție, a făcut să se creadă, că sunt adevărate epitelioame. Celulele conțin o substanță lipoidă, ce le face omogene. Aceste cordoane celulare, ocupă locul reticulului pulpei. În ficat se găsesc aceleași celule, denotând o afecțiune de sistem. În cazuri de lipemie diabe-

(celule Kupfer)

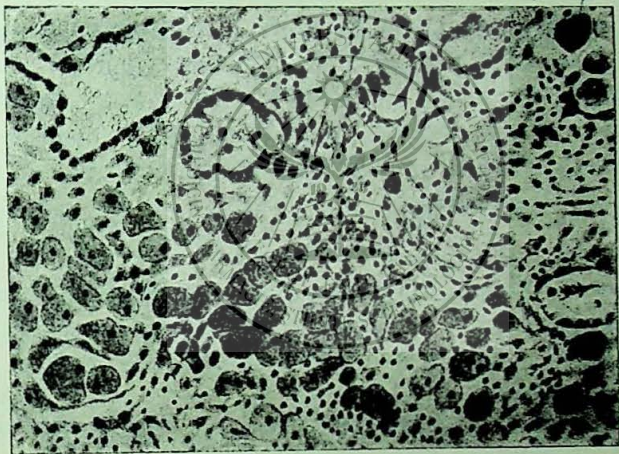


FIG. 101.

Boala lui Gaucher. (După *Hirschfeld*). Se văd cordoane de celule mari, cu protoplasma abundentă și nucleul mic, celulele lui Gaucher (celule lipoide).

tică, *Schultze* a găsit substanțe lipoide în celulele reticulului splinei. Celulele, cari sunt identice cu celulele din tipul *Gaucher*. S'au putut produce și la animale astfel de spline lipoide, prin injecții cu colesterol. Câteodată se observă o hemocromatoză a splinei.

Splina în Anemii grave.

În sfârșit trebuie menționat, că în unele anemii grave, se întâlnește o hipertrofie câteodată considerabilă a splinei, destul de asemănătoare cu hipertrofiile din stările leucemice, în unele cazuri însoțite cu metaplazii și în

alte organe, cari s'ar explica printr'un proces de compensație. S'a dovedit, că focarele mieloide, se formează extramedular, printr'o proliferație activă extra și intravasculară, în tocmăi ca în măduvă. În rachitism, se observă de multe ori o tumefiere a splinei. Nu toate cazurile de rachitism, se însoțesc de splenomegalii, prin urmare nu rachitismul este cauza splenomegaliei, ci este o predispoziție.

Anemia pernicioasă.

În splină atât în secțiune, cât și în frotiuri, se observă eritroblaști și eritrociti, mielociti și megalociti: se găsește și aici forme limfoide cu protoplasmă bazofilă, ca cele din măduvă pe care unii le iau drept eritrogonii alții drept mieloblaști. Excepțional și găsește megacariocite; sunt multe mielocite.

Ne-am mulțumit, să dăm numai caracterele anatomo-patologice ale diferitelor splenomegalii, fără a intra în considerațiuni de clasificare și încadrare patologică, pe care o vom face la capitolul sindromelor și al hemopatiilor.

Perisplenite.

În inflamațiile din jurul splinei, capsula este contaminată, și se produce un exudat la suprafața peritoneului, care învălește capsula. La suprafață sunt membrane fibrinoase, cari se transformă în ea urile când evoluează spre vindecare, în aderențe groase, așa numitele perisplenite adezive. Alte ori, din granulațiile acestea, se fac niște noduli conjunctivi, sau chiar cartilaginoși, cari învelesc splina cu o coajă groasă, cartilaginoasă; splina se tumefiază în interiorul carapacei.

Sunt și inflamații, ce pleacă din interiorul splinei, din abcesele splinei în special, sau inflamații tuberculoase, din nodulii tuberculoși ai splinei.

Parasplenita este o inflamație frecventă, ce are loc în țesuturile înconjurătoare ale splinei, plecând dela splină sau din jurul splinei. Când această inflamațiune, este situată sub diafragm și splină, constituie abcesul subfrenic.

Tumori ale splinei.

Tumori primitive ale splinei sunt rare, totuși se cunosc fibrome, condrome, sarcome, osteome, limfangiome. Aceste tumori pleacă fie de la țesutul conjunctiv de susținere, dând sarcomele, fibromele, cât și dela vasele splinei, din celulele endoteliale: endoteliomele și hemangiomele. Multe din aceste tumori, nu dau

simptome ei se găsesse numai la autopsii Carcinome (primitive) nu sunt în splină, deși în literatura veche au fost descrise. Fibrome, sunt de diferite mărini: cât o alună sau mai mici, înconjurate de o capsulă fibroasă; sunt formate din bande conjunctive cu celulele alungite și nucleul fuziform.

Sarcomele. Aceste tumori sunt extrem de rare în splină; sunt constituite din celule rotunde sau fuziforme; De obicei rămân necunoscute în timpul vieții. Mărimea acestor tumori, este deosebită: pot fi cât o alună sau mai mari; alte ori se prezintă ca noduli de mărimi variate, roșii cenușii. Splina este mărită și de o culoare mai închisă la secțiune. Se descriu și limfosarcome ale splinei, dar cari trebuiesc primite cu rezervă, de multe ori deosebirea între celulele splinei cu acel caracter limfoid și celulele rotunde ale sarcomului, este greu de făcut. Sunt descrise sarcome foarte mari de 5.000 grame. La secțiune, tumora are culoarea cenușie, cu strii mici, dură, bine limitată de parenchimul splinei.

Splenom. Unii autori vorbesc de o tumoră primitivă plecată de la celulele splinei, cu aspectul unui sarcom, însă sarcom cu celule proprii ale splinei. Școala franceză admite această tumoră, desigur că trebuie interpretată cu multă atenție, deosebind-o de limfosarcom sau de sarcomul cu celule rotunde.

Limfangiomele. Au caracter chistic; pot fi cât un pumn; din ele se scurge un lichid gălbui; cavitatea este acoperită cu un endoteliu turtit.

Hemangiomele sau **Cavernomele**, sunt tumori mici cât o cireasă; de multe ori sunt multiple. Se poate întâmpla ca să se găsească în acelaș timp și hemangiome în ficat, ceea ce a făcut pe unii să vorbească de hemangiomatoză. Câteodată sunt hiperplazii de celule endoteliale, cari formează masse asemănătoare cu sarcomele; ar fi o insuficiență în dezvoltarea mezenchimului, în cordoanele vasculare.

Chistele Splinei.

Se întâlnesc în splină chiste mici, fără importanță; chistele mari, sunt extrem de rare, dar totuși mai dese ca în măduvă și ganglionii limfatici. (Fig. 102). Aceste chiste pot totuși intra în socoteală, la diagnosticul afecțiunilor splinei și în indicațiile chirurgicale, ce ar trebui să se facă.

Sunt două feluri de chiste: parazitare și neparazitare.

Chiste neparazitare. Aceste chiste, sunt în primul rând limfangiomele și hemangiomele. Afară de aceste formații, se găsesc frecvent chiste mici, pline cu lichid, căptușite cu endoteliu; aceste chiste sunt situate aproape de suprafață. Aceste chiste sunt interpretate ca dilatații ale limfaticelor și mai totdeauna sunt împreunate cu rupturi ale capsulei, pe unde herniază pulpa. Aproape toți patologii, sunt de acord, că aceste chiste, se fac din peritoneul care pătrunde în interiorul splinei, formând învelișul chistului.

S'au mai descris și **Chiste dermoide.**

Mai important este chistul mare, seros sau sero-purulent, deși se întâlnește foarte rar. Aceste chiste sunt unice, de cele mai multe ori, prezintă diferite dimensiuni, cât un cap de făt, altele chiar mai mari. Așa *Coenen* a operat o femeie de 30 ani, cu un chist de 33 cm. lung

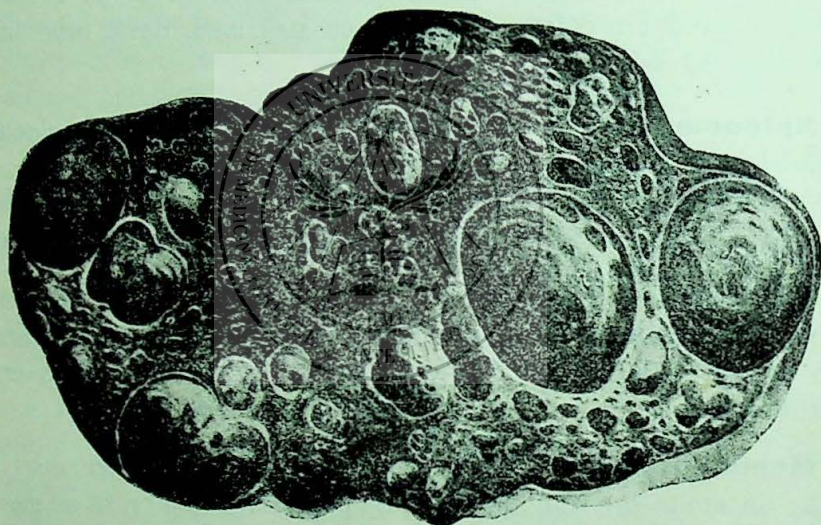


FIG. 102.

Chiste ale splinei după *Coenen*.

și 20 cm. lat; suprafața chistului era formată dintr-o mulțime de mici baloane; membrana subțire, în interior lichid și microscopic s'au constatat foarte puține resturi din țesutul splenic, și resturi numai de înveliș. Cauza acestor chiste, trebuie să fie anomalii, lipsuri (*H a m a r t o m*); traumatismele joacă desigur un rol în producerea lor.

Chistele parazitare, sunt date de *Pentastom*, de *Cisticerc* și de *Echinococ*. Cel mai frecvent, este chistul hidatic (0,7%—3,4%) în cazurile de echinococoză; sunt uniloculare sau multiloculare. Chistul are un lichid ca apa limpede de stăncă; compoziția lichidului este cea cunoscută, cu clorur de sodiu și acid succinic.

Tumori secundare.

Nici aceste tumori nu sunt frecvente deși mai frecvente, ca tumorile primitive. Dintre aceste tumori se citează metastaze sarcomatoase, limfosarcome, sarcome melanice, carcinome, corioepiteliome (obs. person). Carcinomele vin de la organele genitale, de la viziula biliară; corioepiteliomul dă metastaze de foarte multe ori în splină. S'a observat că microscopic, se găsesc de multe ori noduli metastatici; se deduce că splina, nu este un teren bun pentru dezvoltarea carcinomului.

2. GANGLIONII LIMFATICI.

Anomalii, generalități. Lipsa totală a ganglionilor nu se citează și ar fi foarte greu de controlat; lipse parțiale se găsesc. Anomaliile principale, constau în hiperplazia elementelor limfatice.

Afecțiunile ganglionilor limfatici sunt sau primitive, sau secundare; pe când afecțiunile secundare, sunt lămurite ca etiologie, pe atât cele primitive sunt încă obscure.

Atrofii, Degenerescențe și Pigmentație. La bătrâni ganglionii se micșorează; prin hilul organului, pătrunde grăsime în locul parenchimului dispărut: în stările de obezitate, ganglioni sunt complect, înlocuiți cu grăsime.

Degenerescența amiloidă atinge ganglionii, cuprinzând perețele capilarelor și al arterelor; are loc în amiloidoza generalizată, și în afecțiunile proprii ale ganglionilor, precum și în unele limfadenoze.

Degenerescența hialină, este mai frecventă, înlocuind în procesele inflamatorii cronice, țesutul fibros; reticulul este în multe astfel de afecțiuni, îngroșat și hialinizat; acest proces se petrece în cancere și în tuberculoză.

Calcificarea urmează celorlalte degenerescențe, mai cu seamă după necroză. Lângă masele de calciu, se găsesc celule endotelioide și celule gigantice. Formații osoase, se întâlnesc în procesele tuberculoase vechi.

Pigmenți. În ganglioni se depun tot felul de pigmenți și detrituri organice, pentru că ganglionii sunt niște filtre; acești corpusculi vin pe calea limfatică, drumul cel mai obișnuit al invaziunii ganglionilor.

Anumiți ganglioni precum sunt ganglionii tracheobronșici și medias-tinali, conțin aproape totdeauna, de la o vârstă oarecare, fragmente de cărbune care a fost inhalat în plămâni și apoi filtrat prin ganglioni. Celulele cari conțin acest pigment, se atrofiază, nucleul dispare, iar

tesutul din prejur, se mărește și în urmă se transformă în țesut fibros; Ganglionul antracozic. este un ganglion dur și negru.

Alte ori se poate ca părțile atinse de antracoză, să se ramolească; dacă se găsește în apropierea unei vene, se poate să o perfereze și pigmentul pătrunde în circulația generală, prin care merge și se depune în toate organele. Sunt și alte particule ce pot pătrunde din afară în ganglion: praf de piatră, de fier, cu aceleași consecințe.

In tatuaj. prin introducerea de praf de pușcă, tuș, și alte substanțe în dermul pielei, ganglionii se umplu de pigment, care se depune în șirurile limfatice și chiar în foliculii; mai târziu se găsesc granule chiar în celulele reticulo-endoteliale.

După homoragii, o parte din pigmenți se formează din hemoglobină, sub formă de hemosiderină sau hematoidină; sunt fixate în ganglioni, în celulele fagocitare și în celulele reticulo-endoteliale.

Tulburări de circulație.

Ganglionii pot prezenta hiperemii active și pasive: cele dintâi însoțesc inflamațiile, despre cari vom vorbi imediat. În hemoragii, sângele pătrunde în sinurile limfatice. Stazele limfatice sunt mai greu de efectuat, pentru că sunt multe vase limfatice colaterale, totuși au loc în obliterarea canalului toracic.

Inflamațiuni.

Limfadenitele acute (simple). Ganglionii sunt tumefiați, capsula înlinsă; la secțiune este de o culoare roză, vasele injectate; răzând cu cuțitul, se obține un lichid gros roșietic; mai târziu acest suc este albicios, și lăptos. Microscopic se observă o dilatare a vaselor capilare și o hiperplazie a elementelor limfatice, a celulelor foliculului, cât și a celulelor endoteliale, ale sinurilor limfatice; aceste sinuri, sunt pline de celule desquamate: un adevărat catar al sinului (Fig. 103 și 104); celulele acestea mari tumefiate, constituind fagocitii. Se găsesc și leucocite, fibrină și chiar o necroză destul de întinsă. În unele infecții, ca febra tifoidă, ganglionii sunt foarte mari, cât alunele și sunt difluenți. În acești ganglioni se găsesc și bacili de febră tifoidă. După ce fenomenele acute trec, hiperemia dispare cu totul, și o parte din elementele distruse, sunt luate și îndepărtate de leucocite, ganglionii revenind la mărirea normală.

Limfangita purulentă, nu este de cât o variantă a limfangitei catarale, produsă de microorganisme ce au tendință la supurație,

cum sunt coci diverși sau bacilul *Ducrey*, al ulcerului moale, etc.; acești microbi să găsească regulat în masa ganglionară, plină cu polinucleare neutrofile, ce umplu sinurile împreună cu endotelile descuamate și cu fibrină; de multe ori se asociază hemoragii, prin erodarea vaselor ganglionului. Inflamațiile pot avea loc și în jurul ganglionilor, dând o peria denită, de unde se propagă infecția și la organele din jur, producându-se flegmoane și abscese.

Aceste inflamațiuni acute ale ganglionilor, se pot prezenta sub forma unor mici abscese, cari se pot rezorbi și inchista, totul transformându-se într-o cicatrice. Tot o variație de proces inflamatoriu, este și forma putridă, care are loc în scarlatină și în pestă; țesutul dinprejur este foarte infiltrat.



FIG. 103.

Ganglion limfatic. Limfadenită acută. (După *Borst*). (Obj. 16 mm. Oc. 4). Se văd vasele limfatice dilatate și pline cu celule mari, înșirate cu oare care regularitate în lumenul vasului; detrituri celulare.

Limfadenite cronice. Toate felurile de inflamații despre cari am vorbit, pot retroceda, însă câteodată procesul inflamator continuă ceva mai atenuat, fie prin o hiperplazie a elementelor limfocitare cât și printr-o mărire a țesutului conjunctiv. Pigmenții, substanțele chimice sau câteodată chiar bacteriile, cari continuă să trăiască în ganglionii inflamați, produc o continuă iritație, care lucrează ca o stare moderată de inflamație, caracterizată printr-o mărire și de obicei o duritate a ganglionilor. (Fig. 105 și 106). Aceste hiperplazii cronice simple, se grupează la un loc, formând grupul „limfomelor” numite și limfadenite

simple. Aceste hiperplazii sunt produse atât de înmulțirea elementelor limfatice, sau de o supraproducție a țesutului conjunctiv.

Tuberculoza ganglionilor.

Ganglionii limfatici sunt afectați de tuberculoză în toate regiunile corpului, prezentând însă aspecte anatomice și histologice destul de deosebite; tuberculoza ganglionilor se întâlnește la toate vârstele. Cunoașterea precisă a acestei boale, polimorfe, este necesară cu atât mai mult cu cât câteodată este greu de deosebit de alte afecțiuni, de altă natură, precum sunt stările hiperplazice și neoplazice. Tuberculoza se răspândește în ganglionii limfatici, pe calea limfatică, venind din țesuturile

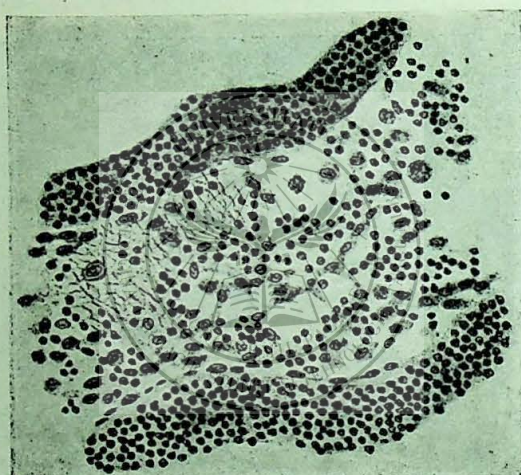


FIG. 104.

Ganglionii limfatici. (După Borst). Limfadenită acută. (Obj. 4 mm. Oc. 4). În lumenul sinului se văd celulele reticulo-endoteliale și limfociți mai mulți.

învecinate; alte ori vine pe calea sanghină (*Baumgarten*); unii cercetători cred calea limfatică mai importantă, alții ca *Baumgarten* din contra calea sanghină; tuberculoza limfatică, ar da forme cazeoase pe când cea hematică forme nodulare. Tuberculoza ganglionilor poate înbrăca forma nodulară, miliară, forma cazeoasă și o formă difuză, hiperplastică, câte o dată generalizată, pseudoleucemică.

Forma miliară se întâlnește în generalizări tuberculoase sau chiar în tuberculoze localizate, cum se întâmplă în tuberculoza pulmonară cronică, unde în ganglionii regionali, se pot constata de multe ori tuberculi miliari. Ganglionul este mărit, mai moale, la secțiune este pulpos, cenușiu rozat, prezentând puncte proeminente, cenușii, dure, stră-

lucitoare; la microscop, se văd celule epitelioides și chiar celule gigante, cu bacili lui *Koch*; acest tubercol, se distinge ușor, fiind palid colorat alături de țesutul propriu al ganglionilor, hiperemic, colorat în roșu intens. Tubercolii pot să conflueze, formând un conglomerat de tubercoli.

Forma difuză a tuberculozei este foarte interesantă, ganglionii sunt măriți, la secțiune pulpoși, cu aspect sarcomatos. Nici o pată și nici un nodul. În secțiune microscopică, se observă o hiperplazie de

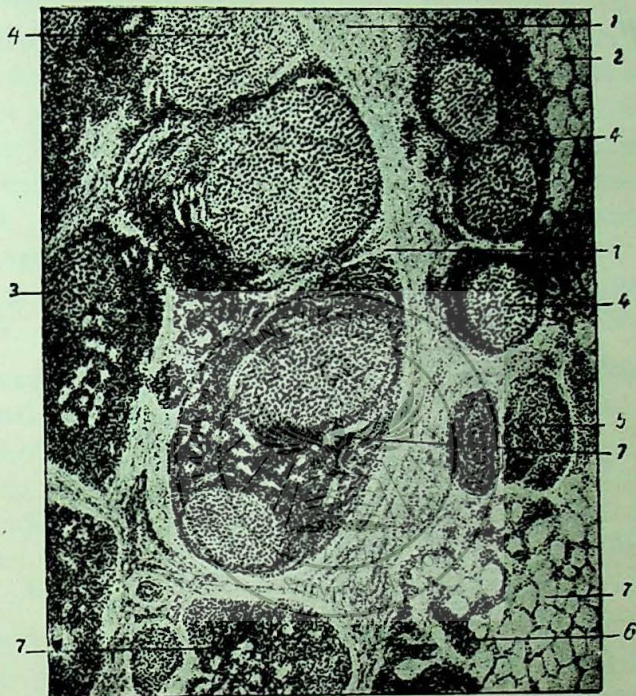


FIG. 105.

Hiperplazie ganglionară.

1. Țesut conjunctiv.
2. Țesut grăsos.
3. Resturi de folicul.
4. Folicul cu centrul germinativ.
5. Resturi de foliculi. (după Rubens Duval).
6. Se observă o hiperplazie a foliculilor și în special a centrelor germinative
- 7.

Se observă o hiperplazie a foliculilor și în special a centrelor germinative

celule mai mici la început și mai mari în stările cronice, chiar fibroblaste; celule gigante se găsesc foarte rar. *E. Ziegler* a descris o formă de aceasta difuză, sub numele de hiperplazie tuberculoasă cu celule mari. Experimental la animale, unii autori au observat că după hrănirea animalelor cu material tuberculos, se produce o hiper-

plazie, care la început este pur limfoidă. Aceasta ar fi o formă latentă de baciloză a ganglionilor.

Forma cazeoasă. Această formă foarte frecventă, are loc în toți ganglionii, și care se face foarte repede; aspectul ganglionilor este omogen, galben cazeos; la microscop, este o masă necrotică și numai pe margini se găsesc celule mari gigante și o proliferare mică celulară; Această formă cuprinde pachete întregi ganglionare, de obicei ganglionii din regiunea cervicală, cei peribronșici și mezenterici. Capsula se păstrează chiar când ganglionul este complet distrus, totuși este infiltrată

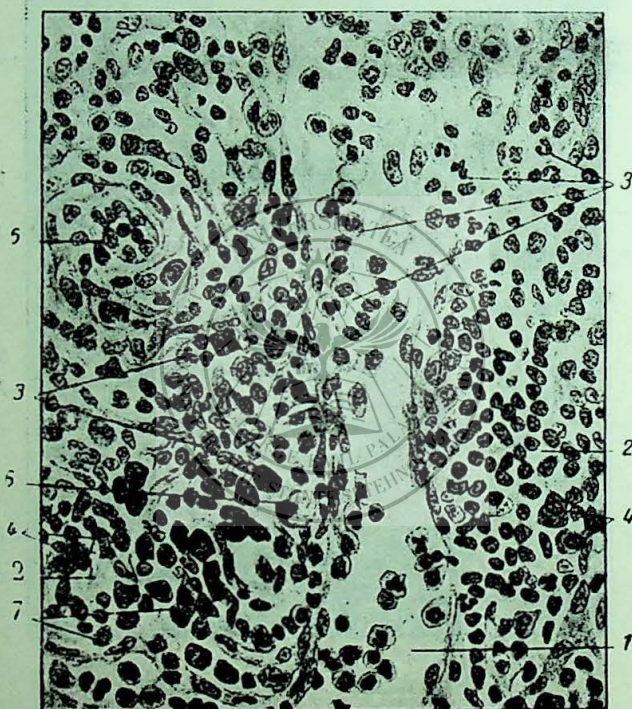


FIG. 106.

Inflamație cronică a ganglionului.

1. Sinul limfatic.
2. Celule endoteliale descuamate.
3. Celule leucocitare. (după *Rubens Duval*).

și se fac aderențe cu pachetele dimprejur, putând pătrunde în țesuturile învecinate, dând complicațiuni, ulcerații, fistule și comunicațiuni cu organele învecinate.

Tuberculoza difuză, poate evolua fie în spre forma cazeoasă, masivă, fie în o formă cu puțină necroză și unde se păstrează încă o proliferare de celule mari; totdeauna se observă o hialinizare a reticolului; bacilii

În această tuberculoză, sunt rari și se pun în evidență cu greu, se găsesc foarte puțini în tuberculi. Este forma ușor de diagnosticat. Acest ganglion cazeos sau se ramolește complet, prin pătrunderea germenilor infecțioși, secundari dând acum o tuberculoză cazeoasă și purulentă, ce se escavează, formând fistule sau ulcere; aceste leziuni se pot închide, lăsând cicatrice mari; alteori ganglionii cazeoși se transformă în masse calcareose, prin depunerea sărurilor de calciu; în jurul acestor masse se face o capsulă groasă cicatricială.

Scrofuloza. Altă dată în clinică se considera ca un cadru patologic, o afecțiune deosebită a ganglionilor limfatici, care constă dintr'o tumefacție a unor pachete ganglionare, neregulate, cari infiltrau și alterau pielea pe deasupra, lăcând fistule și ulcerări. Această formă clinică, astăzi nu poate fi menținută, decât cu rezerva de a se înțelege o formă clinică de tuberculoză, cu un mers cronic în spre vindecare de foarte multe ori, cum este lupusul pe piele, produs tot de bacilii tuberculozei. Este cunoscută tendința acestei forme, de a produce afecțiuni ale diferitelor seroase, conjunctiva, cornea, faringele, tracheia medie, nasul și pielea.

Diferitele grupe ganglionare afectate de tuberculoză.

Ganglionii cervicali. atât superficiali cât și profunzi, sunt foarte deseori tuberculoși, formând pachete dealungul jugularei. Tuberculoza acestui grup vine sau din tuberculoza amigdaliană sau din o periodontită tuberculoasă sau din o tuberculoză a pielii din prejur. *Babeș* a dovedit că tuberculoza poate pătrunde prin pielea intactă, fără ca să lase leziuni în acel loc.

Ganglionii tracheobronșici și mediastinali. Foarte deseori afectați, se prezintă sau sub o formă cazeoasă, se observă mai cu seamă la bifurcația trahei; alteori prezintă o hiperplazie difuză cu tuberculi miliari. Bacilii tuberculozei, pătrund în plămâni, unde fac leziuni și apoi secundar trec în ganglioni sau trec prin ganglioni sau prin piele fără a face alterări și apoi se fixează în alți ganglioni. Sunt ganglioni mari la hilul plămânului; altă dată acești ganglioni, însoțesc tuberculozele osoase locale claviculare sau sternale.

Ganglionii mezenterici. La copii tumefacția ganglionilor mezenterici de natură tuberculoasă, formează aproape o afecțiune specială, foarte importantă. Toți ganglionii mezenterici și peritoneali, formează pachete mari de ganglioni măriți, cât niște ouă de găină sau și mai mari; pe secțiuni au o culoare albă cenușie palidă, cu pete galbene cazeoase; secțiunea seamănă cu cea făcută într'un cartof (*Virchow*). Alte ori ganglionii sunt în total cazeoși. Această afecțiune se numește Tuberculoză mezenterică. Se asociază cu o slăbiciune, care merge la cașecsie, diaree puternice,

dilatarea abdomenului și în urmă moartei, cu toată pofta de mâncare exagerată persistentă. Această tuberculoză se face în o jumătate din cazuri, prin penetrația bacililor de tuberculoză bovină în intestin, prin laptele de la vaci tuberculoase; alteleori infecția pleacă de la ulcerările tuberculoase intestinale, cari de multe ori nu se mai pot constata la autopsie, cicatrizându-se în cursul timpului. Multe din aceste leziuni intestinale s'au putut vindeca fără urme, infectându-se numai ganglionii mezenteriali; se poate ca bacilii tuberculozei, să pătrundă direct în chilifere, fără să ulcereze intestinul. Este și aici o tuberculoză primitivă a intestinului; această formă mezenterică se întâlnește la adulți dar mai rar.

Tuberculoza generalizată a ganglionilor. (Forma pseudoleucemică). Această formă are o asemănare anatomo-clinică cu celelalte pseudo-leucemii (Vezi Sindroamele). Desigur că în această formă au intrat cazurile descrise și etichetate ca boala lui *Trousseau*, numită „*Adenie*” și în *Pseudoleucemia (Cohnheim)* și boala lui *Hodgkin*. Astăzi este destul de bine definită anatomo-histologic și etiologic, și de aceia de multe ori la copii, se poate face diagnosticul din timpul vieții, deși încă câteodată, nici histologia nu este decizivă, deoarece multe din hiperplaziile ganglionilor sunt asemănătoare între ele în stadiul incipient al acestor multiple boli. Această afecțiune constă într-o mărire a ganglionilor de pretutindeni; axilari, cervicali, mediastinali, inghinali și abdominali. Histologic sunt caracterile descrise la formele localizate: nu toți ganglionii sunt alterați în acelaș grad și deci caracteristici; de notat că și această formă hiperplazică, este limfoidă, aproape fără caracterile anatomo-patologice ale tuberculozei, și cu toate acestea, acești ganglioni pot da o generalizare a tuberculozei, o meningită tub. de ex; la copii, dau o pneumonie cazeoasă. Experimental se tuberculizează cobaii cu ușurință.

Sifilisul.

Ganglionii sunt afectați de sifilis în toate stadiile acestei boale. În stadiul primar ganglionii regionali se tumefiază, sunt duri, nedure-roși, aderenți; la secțiune sunt roșii cenuși. Se găsește treponeme palide cu ușurință. Histologic se prezintă, ca o hiperplazie a țesutului limfoid; reticulul este îngroșat și cordoanele conțin o cantitate de celule luziforme, conjunctive; endoteliul sinusurilor sunt mărite; fibrilele transversale, tramula (*gitterfassern*) sunt îngroșate; cu un cuvânt, atât o înmulțire a limfocitelor, cât și o îngroșare și înmulțire a elementelor conjunctive de susținere; este o fibroză apreciabilă și o transformare a arhitecturii ganglionare.

În sifilisul congenital ganglionii nu sunt modificați în mod simțitor.

În sifilisul secundar, aceeași structură histologică, ca și în sifilisul primar.

Gome sifilitice. Această formă este rară; este regională. S'a descris la ganglionii hilului ficatului, la ganglionii cervicali. Ganglionii pot fi de mărimi deosebite; la secțiune se văd noduli proeminenți, duri elastici, neregulați ca contur, albicioși cenușii, iar nu cazeificați. Histologic se vede o necroză cariolică, cu infiltrație mare limfocitară, fără celule *Langhans*, cu îngroșarea peretelui vascular; este necesar pentru sifilis a face colorația pentru fibrele elastice, pentru a constata persistența acestor fibre în peretele vascular, aproape complet distrus de necroza sifilitică. Elementele fibrilare sunt singurele cari rezistă mai mult.

Diagnosticul diferențial cu tuberculoza, este de multe ori dificil și este nevoie de căutarea treponemei, care se găsește rar în aceste forme; inocularea la animale, este necesară: căutarea bacililor *Koch* cu antiformină idem.

Lepra, Morva, Actinomicoza.

În **lepră** sunt tumefacții ganglionare cu bacili mulți; ganglionii duri, albi gălbui.

Morva se manifestă în ganglioni printr-o proliferare de celule mici rotunde.

Actinomicoza în ganglion nu se cunoaște, decât la animale.

Linfogranulomatoza. Boala Palttauf-Sternberg.

Nu este multă vreme de când se vorbește de această boală, care a fost cunoscută de multă vreme, dar a fost pusă la un loc cu alte afecțiuni, mai mult sau mai puțin generalizate și cu un tablou anatomo-clinic asemănător. Vom reveni asupra acestor considerații și asupra clasificării în cadrul nozografic.

Boala lui Hodgkin era considerată, ca o boală a ganglionilor limfatici, asemenea ca și Adenia lui Trousseau, după cum arată și numele ei. Chiar după ce s'a separat bine această boală din cadrul altor „pseudoleucemii“, după cercetările lui *Palttauf* și *Sternberg*, această boală încă era pusă la un loc cu boalele ganglionilor limfatici, din cauza predominanței, ce au aceste organe, în tabloul anatomic al boalei acesteia. Ambele aceste numiri, le considerăm sinonime cu limfogranulomatoza.

Sternberg, a descris această boală, ca o tuberculoză specială — „eine eigenartige Lymphdrüsen Tuberculose“, a ganglionilor

limfatici, evoluând, ca o pseudoleucemie, conchizând din cercetările făcute, că etiologia limfogranulomului este tot tuberculoza (Sindrome).

Această boală se știe astăzi, că nu este o boală numai a ganglionilor limfatici, ci este tot o boală de sistem, deci o boală, care se dezvoltă în tot organismul, probabil pornind tot de la elementele limfoide. Cum aceste elemente se găsesc pretutindeni, chiar în afară de ganglioni și foliculi limfatici izolați, această boală nu o mai putem considera astăzi și studia, ca pe o afecțiune a ganglionilor sau a foliculilor limfatici. Să vedem care este forma anatomo-patologică și histologică a ganglionilor în limfogranulomatoză. Ganglionii sunt tumefiați făcând de obicei pachete mari neregulate, formate din ganglioni izolați măriți cât o nucă, sau cât un ou, sau chiar și mai mari; (Fig. 107) câteodată

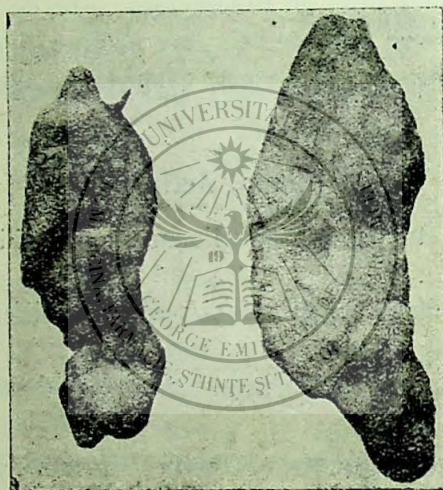


FIG. 107.

Ganglioni limfogranulomatoși. Secțiune (Orig).
Culoare albă, cenușie, pulpoși.

acești ganglioni nu-s izolați, ci contopiți într'un pachet unic neregulat, la secțiunea căruia, se văd capsulele despărțitoare ale ganglionilor conglomerati. Acești ganglioni și mase ganglionare, sunt sau moi, sau dure, după stadiul în care se găsește boala; la secțiune prezintă aspecte destul de variate. Uneori sunt cenușii, ușor rozați, iar substanța dinprejur albicioasă, iar centrul lor mai rozat; alte ori secțiunea prezintă în total o culoare omogenă albă, cenușie ușor gălbuie. Ganglionii se tumefiază unii după alții, în sensul curentului limfatic și formează șiraguri (Fig. 108). Pachetele ganglionare sunt sub piele, fără a fi aderente de ea. În regiunea cervicală, ganglionii sunt prinși de cele mai dese ori, și anume în triunghiul posterior al gâtului, formând lanțuri în profunzime, ce merg

de la mijlocul mastoidei, iar în jos, în regiunea supraclaviculară și vârful pulmonului; câteodată sunt hipertrofiați numai ganglionii profunzi, neputându-se palpa, la suprafață, această masă considerabilă, profundă cervicală, iar alte ori pachetele trec în partea opusă, făcând un cerc de jur împrejurul gâtului, de la un unghiu la altul al maxilarului inferior (Fig. 108). Cu aceste pachete se leagă de multe ori pachetele axilare de ambele părți și cele mediastinale. Mediastinul de multe ori domină tabloul, aici fiind situată cea mai mare tumoare (Fig. 109). Alte grupe ganglionare sunt cele inghinale, prevertebrale și mezenterice și în special cele prevertebrale. În hilul ficatului, se observă deseori tumori de acestea limfogranulomatoase foarte mari, cât un cap de lăt, făcând să se creadă o adevărată tumoră; cancer sau sarcom. Aceste tumori ganglionare sunt aderente de multe ori de punctul, pe care se razemă; acest lucru l-am întâlnit mai cu seamă la claviculă și stern.



FIG. 108.

Șirag de ganglioni cervicali în Limfogranulomatoză.
(Orig.) În triunghiul anterior al gâtului, mergând până la mastoidă.

Microscopia. Numai după ce *Sternberg* a descris histologia în aceste cazuri, s'a putut separa limfogranulomatoza de celelalte afecțiuni asemănătoare; mai greu este separarea ei de tuberculoza generalizată, cu care seamănă foarte bine (Partea III).

Aspectul histologic este destul de variat, încât nu totdeauna se poate afirma prezența sigură a unui limfogranulom. Depinde de stadiul în care se găsește boala. Totuși în general se poate spune, că sunt caracterile unei inflamațiuni cronice. Se spune, că limfogranulomatoza se caracterizează prin eozinofile, prin o proliferare celulară de reacție conjunctivă și celule gigantice *Sternberg*. Vom vedea cum prezența unora din aceste elemente, precizează sau nu diagnosticul. *Ziegler* împarte tabloul histologic în trei tipuri: Un tip comun, cel mai frecvent și celelalte două mai rare. Tipul obișnuit ar avea leucocite polinucleare,

foarte multe celule Sternberg și o proliferatie a celulelor reticulare hiperplaziate, cu disparitia mai mult sau mai puțin completă a limfocitelor; al doilea tip ar fi fără prezența leucocitelor și al treilea tip când predomină hiperplazia limfocitelor. La începutul boalei, ganglionii suferă numai o hiperplazie, pentru unii puțin specifică, stadiu în care este greu de diagnosticat și de afirmat procesul limfogranulomatos; chiar în acest stadiu însă limfocitele nu mai sunt cele obișnuite ale foliculului și sunt mai rari, cu nucleul mai palid; reticulul este și el mărit și hiperplazic.



FIG. 109.

Mase ganglionare limfogranulomatoase, deasupra coloanei vertebrale (Orig).

Arhitectura ganglionului este distrusă; nu se mai face nici o separare între foliculi și cordoane și se vede o hiperplazie a celulelor reticulare, fără forme de celule gigigante *Sternberg*; în acest stadiu și vasele limfatice sunt dilatate, adevărate „sinuzite”. Variația mare de celule și aranjarea lor fără ordine, dă aspectul, chiar în acest stadiu de o formă de țesut de granulație.

Stadiu caracteristic este cel de al doilea, numit de unii, care are loc în plină evoluție a boalei, când ganglionii sunt mai duri și pachetele destul de mari. Histologia în acest stadiu, este caracteristică și nu se poate confunda cu alte afecțiuni. Nu se mai văd foliculi limitați de restul cordoanelor; celulele predominante sunt limfocitele de diferite mărimi, dar nici unele nu sunt indentice cu limfocitele foliculului limfatic normal; nucleul este mai palid colorat, mai mare, protoplasma mai abundentă. Ceeace izbește ochiul este neregularitatea formelor celulare; se

observă și prezența unor celule cu nucleul caracteristic pentru plasmazellen, cu protoplasma bazofilă. În această masă de celule mici, neregulate, se văd nuclei alungiți palizi, veziculoși neregulați cu protoplasmă mică și neregulată ca contur, când se distinge; sunt celule reticulare și endoteliale ale capilarelor tumefiate, dând câteodată nodulii clari, palizi. Se văd foarte multe polinucleare eozinofile, dar nu constant; sunt și neutrofile; câteodată este izbitoare mulțimea acestor celule, care trebuie considerate ca elemente inflamatorii, dovadă că se prezintă și în foarte multe inflamații și hiperplazii, produse de inflamații cronice: tuberculoza, sifilis, cancer. Pe lângă aceste elemente, se văd acele celule descrise de *Sternberg*, și care se cunosc astăzi, sub numele de celulele lui *Sternberg*.

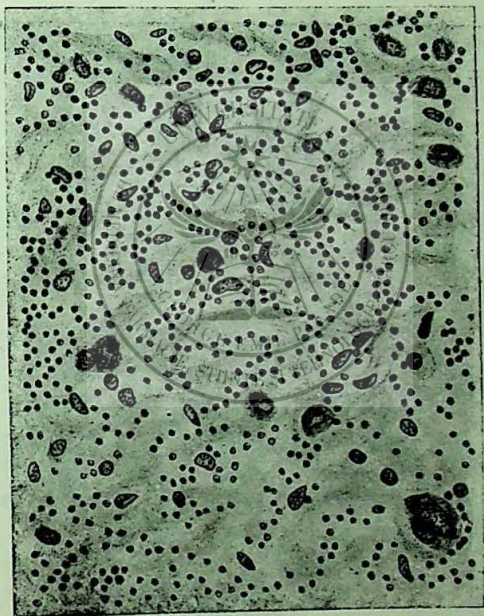


FIG. 110.

Linfogranulomatoză (original ganglion limf.)
Celule gigante, limfocite țesut hialin.

Morfologia celulelor lui Sternberg. Aceste celule pe care le-a descris *Sternberg*, în Institutul lui Paltauf, se prezintă ca niște celule gigante, asemănătoare cu megacariocitele câteodată, deși prezintă o variabilitate de formă mai mare; aceste celule se deosebesc ca formă de celulele lui *Langhans*. Celulele *Sternberg* sunt de diferite mărimi și nu au o coroană de nuclei uniformi ca la celulele lui *Langhans*; nu au protoplasmă necrotică ci o protoplasmă bazofilă; nucleul este așezat în

mijlocul protoplasmei celulare, nucleul este câteodată lobat, semănând cu al megacariocitelor; alte ori adevărat polinuclear. Nu s'a găsit bacilii tuberculozei nici odată în aceste celule gigante. Aceste celule sunt câteodată foarte numeroase, zeci de celule pe un câmp microscopic, alte ori mai puține; sunt treceri multiple între celulele cu nucleu fuziformi, alungiți, neregulați ai celulelor reticulare și aceste forme gigantice, deaceia este probabil, că ele derivă din celulele reticulare, cum admite și *Sternberg*. În cazurile tipice, cu obiectivul 16 mm. *Zeiss*, se văd aceste celule destul de distinct; cu numărul mare se vede structura celulară, în toate amănuntele ei. Alte ori aceste celule au un caracter asemănător cu celulele tumorale, sarcomatoase: nucleul mare, ovoid, neregulat, cromatina distribuită în mai mulți bulgărași, protoplasma alungită.

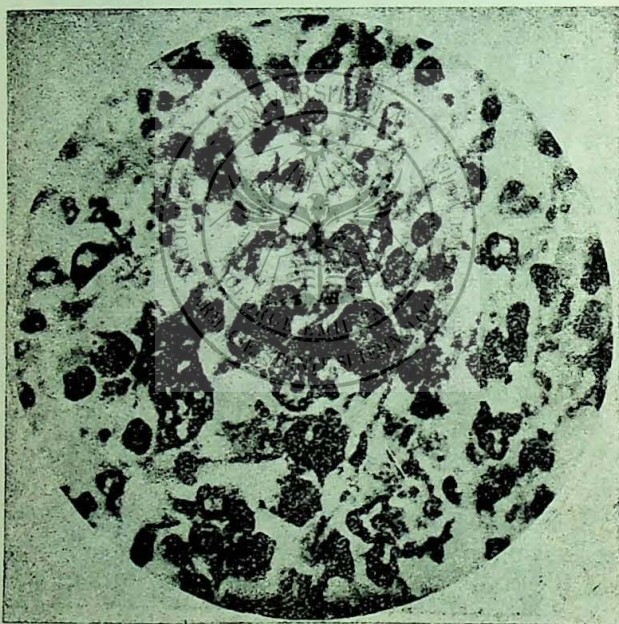


FIG. 111.

Limfogranulomatoză, ganglion (microfotografie, Original).
Obj. 4 mm. *Zeiss*, Occ. proj. 4, Filtru *Zettinow*. Celule *Sternberg*.

Pe lângă celulele lui *Sternberg*, celulele reticulare și hiperplazia limfocitelor, se recunosc o mulțime de celule plasmatică: plasmazellen. Aceste celule derivă, după cum au dovedit aproape toți hematologii, din celulele limfatice; la început în stadiul hiperplaziei celulare chiar când celulele *Sternberg*, sunt mai puține, se găsesc foarte multe plasmazellen. Aceste celule dau un caracter inflamatoriu tabloului limfogranulomatos. Polinucleare eozinofile se găsesc mai cu seamă în acest stadiu, care revine

destul de abundente. Se observă un inceput de necroză a țesutului, elementele celulare înpuținate și o înmulțire a țesutului conjunctiv, cu tendință la fibrozare și hialinizare în aceste focare. Necroza seamănă cu cea din tuberculoză. După acest stadiu are loc regresiunea din ce în ce mai importantă, a celulelor proliferate și o proliferație tot mai mare de fibre conjunctive; ganglionii sunt duri, formați mai mult de țesut scleros, care prezintă însă focare bogate în celule. Limfogranulomul se prezintă tot ca o infiltrație nodulară, în mîljlocul țesutului, încă normal, ca și tuberculoza. Am văzut, că în limfogranulomatoză, sunt afectate diferite regiuni ganglionare, prezentându-se câteodată și generalizări la toate

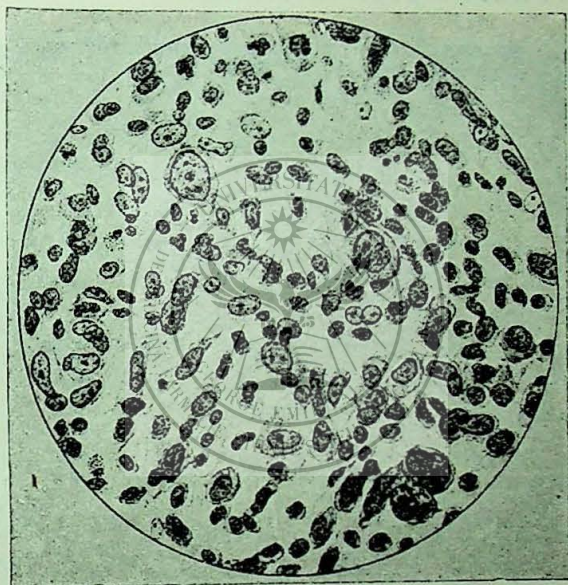


FIG. 112.

Limfogranulom. Celule Sternberg și celule alungite (reticulare); limfocite eozinofile (după Delafield-Wood). Celule cu mai mulți nuclei, clari, veziculoși.

grupele ganglionare. Formele localizate, pot face să se creadă și la alte afecțiuni ganglionare, sarcome mai cu seamă. Localizarea lor, numai în mediastin, face să se confunde cu sarcome, limfosarcomul sau alte tumori mediastinale. Am studiat un asemenea caz, unde diagnosticul s'a făcut la autopsie.

Țesutul limfogranulomatos, pătrunde și în țesuturile vecine, în plămâni, lăcând mari masse tumorale compacte, ce distrug o parte însemnată din plămâni, pătrunzând în bronșii și în pleură, transformându-o în niște plăci groase dure. Ingroșările limfogranulomatoase, pătrund în

periost și în os; pătrund în musculatură și în piele, în meninge și creier; ficatul este afectat adesea de noduli în spațiile portale, distrugând elementele ficatului; Am autopsiat o tumoare mare compactă, cu aspectul unui sârcom al ficatului.

Limfogranulomul în stomac și intestine, se poate confunda cu afecțiuni tuberculoase și este greu de diagnosticat (Part. III); în orice caz, sunt diagnostice, ce se pun cu microscopul; s'au întâlnit cazuri de astfel de localizări, fără tumefacția ganglionilor. Pe lângă aceste forme sunt cazuri unde histologia, este făcută din celule plasmatiche, pe lângă celule limfatice; aceste forme au fost numite și plasmocitome sau limfogranulom plasmacelular.

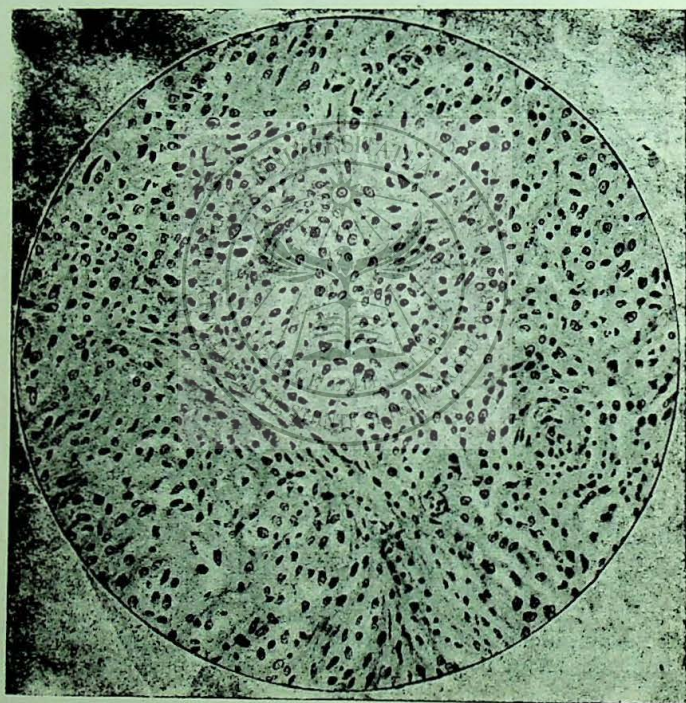


FIG. 113.

Limfogranulomatoză gangl. (Orig). (Obj. 16 mm. Oc. 6·4). Cu mărime mică se observă, că nu mai este structura obișnuită a ganglionului: este un țesut cu celule mai mari și mai neregulate, limfogranulomatos.

Se citează și cazuri incipiente, unde este numai o hiperplazie limfatică. Aceste afecțiuni pot fi generalizate, sau pot fi localizate. Sunt descrise mai multe cazuri în literatură de astfel de limfogranulome; au predilecția pentru mucoasa nasofaringiană, amigdale, laringe. Un capitol special formează plasmocitomul medular, asupra căruia vom reveni. (Partea. III și cap. măduvei osoase).

Limfogranulomul, se poate confunda, fie cu tumori maligne localizate sau generalizate: Sarcomul cu celule rotunde, limfosarcomul, limfosarcomatoza; se poate confunda cu tuberculoza și afecțiunile ganglionare leucemice. Se deosebește de tumori, prin faptul, că nu face metastaze, în alte organe ci se comportă vădit ca o proliferatie, ca o granulație pe loc a elementelor conjunctive. Cât privește caracterul agresiv, de pătrundere, pe care l'am constatat la limfogranulom, nu este în gradul pe care îl au tumorile maligne, ci este în limitele agresivității pe care o prezintă atât toate inflamațiile granulomatoase cât și stările hiperplazice, leucemice.

Limfogranulomatoza inghinală. Boala lui Nicolas și Farre.

Nicolas și Farre la 1914, au putut individualiza o afecțiune deosebită a ganglionilor inghinali, din grupul așa de numeros al acestor afecțiuni ganglionare, de care ne-am ocupat până acum. Etiologia nu s'a stabilit încă. Autorii au observat, că locul de plecare a afecțiunii ganglionare, este o ulceratie herpetiformă pe organele genitale, preput, gland sau pielea penisului, iar câteodată pe uretră, traducându-se printr'o scurgere uretrală, în care nu sunt gonococi; după câte-va zile se înstalează o adenită inghinală, cu ganglionii măriti mai adesea ori, unul singur, cât o nucă sau mai mare; ganglionii sunt duri și cu tendință la ulceratie și fistulizatie; după ganglionii inghinali, se prind și ganglionii iliaci profunzi. Afecțiunea nu înaintează, nu dă generalizări, mersul este benign.

Ganglionii sunt la început rozati pe secțiune, dar mai târziu apar noduli de diferite mărimi; unele din aceste mase abcedează, escavându-se, și fistulizându-se, producând și inflamații de peria denită, cari străbat prin piele la suprafață.

Ganglionii iliaci se tumefiază și ei; dar nu fac abcese ci se rezorb, după ce au fost extirpați ganglionii inghinali, cari întrețineau supurația.

Microscopic, secțiunile la nivelul ulceratiei ganglionului, arată o necroză a epidermului și o infiltrație fibrocelulară a dermului, făcută de celule limfatice și plasmatice; vasele din derm, sunt proliferate. Nu sunt polinucleare.

Histologic, se aseamănă foarte bine, cu ganglionii tuberculoși, deosebindu-se, prin formarea abceselor.

Am spus, că agentul patogen nu se cunoaște.

Ravaut, a găsit niște formații chistice, asemănătoare cu chistele amoebice și a obținut rezultate bune, tratând bolnavii cu emetină, ca și în boalele amoebice.

Trebue observat, că se face deseori confuzie de termeni; tot limfogranulomatoză se numește și boala aceea pe care am descris-o mai sus sau așa numită Boala lui *Nicolas-Favre*. Nu este nici o legătură între aceste două boale, una inghinală benignă, o boală genitală și cealaltă generalizată, totdeauna malignă. *Favre* a propus, ca limfogranulomatoza *Hodgkin* să fie numită adenită eozinofilă prurigică. Credem, că mai bine ar fi ca să se păstreze pentru cea dintâi termenul de Boala lui *Hodgkin*, cu înțelesul care trebue, sau mai bine să se numească Limfogranulomatoza *Hodgkin-Sternberg*, spre deosebire de Limfogranulomatoza inghinală *Nicolas-Favre*.

Splina în stările hiperplastice.

Stările leucemice: Mieloze și limfadenoze, leucemice aleucemice, cloromatoase și necolorate, acute și cronice.

Procesele hiperplastice se caracterizează prin o creștere a unui număr de organe, prin o proliferație celulară care se deosebește atât de inflamație cât și de neoplazii.

Toate aceste boale, se caracterizează prin faptul, că nu sunt alecțiuni ale unui singur organ ci sunt alterațiuni ale unui sistem celular răspândit în toate organele. Nu este încă un acord complet între opiniunile diferiților cercetători, asupra originii acestor celule și modului lor de reproducere; faptele însă sunt evidente, pentru a arăta diferite tablouri citologice, singurele criterii, cari servesc astăzi să dividă această grupă de sindrome. Vom studia deci aceste caractere ale ganglionilor limfatici ale diferitelor grupe.

Limfadenoză leucemică cronică. Sângele conține o înmulțire de obicei considerabilă de leucocite, limfocitare, limfociti și limfoblaști.

Ganglionii aproape în totalitate cât și foliculii din toate organele, intestine și mucoase în primul rând, măduva osoasă și mai cu seamă splina, pe care am descris-o, sunt mărite de volum. Nu numai atât, dar țesutul conjunctiv de pretutindeni, din toate organele, conține o proliferație considerabilă de celule limfatice, formând focare limfoide leucemice. Macroscopic, atât ganglionii superficiali și vizibili, cât și ganglionii profunzi, mediastinali, cervicali, retroperitoniali etc., sunt tumefiați, ajungând la mărimea unor nuci sau chiar cât oaule de găină; forma pachetelor este neregulată, dar ganglionii rămân izolați unul de altul, capsula nefiind pătrunsă nici îngroșată; la pipăit aceste pachete au consistență mijlocie, mai mult moi și departe de a prezenta duritatea pe care o au

ganglionii tuberculoși sau limfogranulomatoși. Pielea de deasupra ganglionilor liberă, fără nici un semn de inflamație. La secțiune suprafața omogenă, albă cenușie, umedă, pulpa nu se rade cu cuțitul, și nu se ulcerează; nu prezintă caractere cu tendințe agresive.

Microscopia. Arhitectura este complet alterată; nu se disting foliculii și toată suprafața este formată în mod omogen de limfociți, cu nucleul ceva mai palid colorat față de cel al limfocitelor adulte ale foliculilor, denotând că sunt mai tineri, deci limfoblaști; centrul germinativ al foliculului a dispărut, resturi de țesut limfatic normal se mai văd către periferie, sub capsulă.

Diagnosticul diferențial microscopic. Este de multe ori dificil de a face un diagnostic histologic diferențial, între limfadenoză și între limfosarcomatoză; vom vedea structura limfosarcomului imediat în urmă. În limfadenoză aleucemică, tabloul histologic este absolut același ca și cel descris la forma leucemică, însă cu deosebirea, că în vasele sanghine nu se găsește acea înmulțire limfocitară. Aspectul microscopic este și el asemănător în totul. Greu este de multe ori a judeca, după o secțiune microscopică din ganglion, dacă este o limfadenoză sau o hiperplazie simplă, sau de natură inflamatorie: simplă sau un limfadenom, numită cu atâtea nume diferite: limfom, limfadenom, limfocitom, limfoblastom.

Înainte de a vedea aceste deosebiri histologice între diferitele hiperplazii ale ganglionilor, să căutăm, să punem puțină ordine în nomenclatura acestor afecțiuni, pe cât de bogată, pe atât de încurcată. Vom defini toate numirile date și vom stabili sinonimia: în orice caz, se va putea înțelege atunci ce a vrut să înțeleagă fiecare autor, prin termenul întrebuințat, și cu ce alte numiri sunt sinonime.

Limfom (Kaufmann). Pentru acest autor „limfom“, este sau un nodul leucemic și atunci se zice limfom leucemic, sau aleucemic. Dar afară de această însemnare, limfom, este pentru el și o hiperplazie inflamatorie, sau cu cauză necunoscută, care aduce o mărire a ganglionului, fără caractere atipice, neoplazice. Este echivalent după el, cu limfadenomul.

Limfom malign a numit *Billroth*, o tumefacție ganglionară, care nu era altceva, decât Boala lui *Hodgkin*, sau astăzi mai precis: Limfogranulomatoza *Hodgkin-Strenberg*.

Limfocitom, limfoblastom, limfadenom, după *Masson*, sunt proliferații simple, deosebite de neoplaziile adevărate.

Limfocitom tipic numește *Ménétrier*, o hiperplazie cu caracter neoplazic, însă fără caracter de malignitate. După el este echivalent cu limfadenomul malign, al unor autori francezi.

Limfocitom atipic numește *Ménétrier*, un sarcom cu celule rotunde, al ganglionilor. Această proliferație, are caractere destul de maligne, deci este un sarcom adevărat.

Limfoblastom, limfocitom, după *Masson*, sunt hiperplazii deosebite de leucemii, dar nu cu caracterul neoplazic.

Limfosarcom atipic, a fost numit limfogranulomatoza *Sternberg*. Unii autori francezi numesc limfadenom, o proliferație inflamatorie iar ca limfom, o hiperplazie pură, fără caractere neoplazice și nici inflamatorii. Greu este de stabilit, în unele cazuri, dacă hiperplazia nu este de natură inflamatorie, de aceea această separație nu se face de cei mai mulți.

Limfosareomatoză (*Virchow, Kundrat*), este o hiperplazie, ce păstrează caracterele țesutului adenoid, cu semne de infiltrație și agresivitate însemnată. În școala germană, este admisă de toți patologii, afară de *Ribbert*, care o pune între limfocitome, cari cuprind mai multe grupe. Autorii francezi nu admit acest grup, dar limfocitomul tipic a lui *Ménétrier*, corespunde acestei forme, mai cu seamă celei localizate.

Căutând să le grupăm, avem următorul tablou:

Limfom Kaufmann = limfocitom, limfadenom, limfoblastom.

Limfosarcom(atizat) și Lim- = limfocitom tipic, (autorii francezi).

fosarcomatoza Kundrat limfadenom malign.

Limfocitom metatipic (*Bezançon, Labbé*).

Limfosarcom atipic.

Limfom malign (*Billroth*).

Limfogranulomatoza = Polilimfomatoza fibroepitelioidă (*Banti*).

Hodgkin-Sternberg Granulom malign (*Benda*).

Adenie (*Trousseau*).

Cașecisie fără leucemie (*Bonfils*).

Pseudoleucemie.

Adenia prurigenă eosinofilă (*Farre*).

Sarcom cu celule rotunde = limfocitom atipic, (*Ménétrier*).

Kaufmann sarcom limfoblastic (*Masson*).

În rezumat, sunt patru feluri de proliferații a țesutului adenoid:

1. Leucemice, aleucemice.

2. Hiperplastice benigne, inflamatorii, sau fără cauză cunoscută.

3. Neoplazice.

4. Granulomatoase propriu zise.

Din grupul întâi fac parte: limfomul, limfocitomul, limfadenomul, limfoblastomul.

Din grupul al doilea: limfosarcomul și limfosarcomatoza (*Kundrat, Virchow*); limfocitomul atipic (*Ménétrier*) sarcomele limfoblastice (*Masson*) sarcomele cu celule rotunde ale autorilor germani.

Din grupul al patrulea: limfogranulomatoza (*Sternberg, Hodgkin*) granulomele infecțioase, limfogranulomul inghinal (*Favre*), granulomatozele infecțioase, tuberculoase și cronice.

Naegeli împarte grupul pseudoleucemiilor, pe care îl mai păstrează ca numire de grup, în:

1. Limfocitome, limfadenoză aleucemică, limfosarcomatoză și limfosarcomul localizat (*Virchow*).

2. Mieloze aleucemice.

3. Granulomele, limfogranulomatoza, granulomul sifilitic, tuberculos și leproso. (Vezi Partea a III-a).

Histologie este foarte greu a deosebi aceste forme de limfosarcomele aleucemice; este greu în special de deosebit limfomul simplu de limfosarcom. Numai caracterul macroscopic și clinic, precum și semnele de agresivitate și malignitate prin formare de tumori, mari, circumscrise, cu metastaze, conduc la diagnostic.

Linfadenoză aleucemică. Această boală, pe care a cunoscut-o *Cohnheim*, descriind-o sub numele de pseudoleucemie, se prezintă anatomic clinic cu aspectul limfadenozei leucemice; sângele nu prezintă modificările caracteristice leucemiei. Ganglionii sunt tumefiați, formând pachete asemănătoare în totul ganglionilor din forma leucemică, aceeași structură histologică.

Linfadenoză aleucemică este capul seriei, se poate spune prototipul pseudoleucemiilor, care a dat caracterul grupului, din care astăzi s-au desprins toate rând pe rând (Vezi partea III-a).

Mielozele cronice leucemice și aleucemice. Hiperplazia ganglionilor limfatici este de cele mai multe ori moderată, trecând pe al doilea plan, totuși în mieloza cronică, de multe ori ganglionii sunt măriți simțitor, în tot corpul, la gât, în axilă, în regiunea inghinală, axilară, cât și la toate pachetele profunde. Sunt forme însă chiar de mieloze subacute, cu caracter agresiv în cece privește infiltrația, prezentându-se cu tumefacții foarte mari și generalizate ale ganglionilor: un astfel de caz, am putut observa atât în timpul războiului cât și în anul acesta (Part. III-a).

În mieloze hiperplazia ganglionilor, este caracterizată prin pachete ganglionare, făcute din ganglioni măriți, izolați și moi la pipăit; nu supurează și nu se observă nici o aderență cu pielea ce-i acoperă (Fig. 114). Mărimea variază de la o alună la o nucă, ajungând și mai mari; de

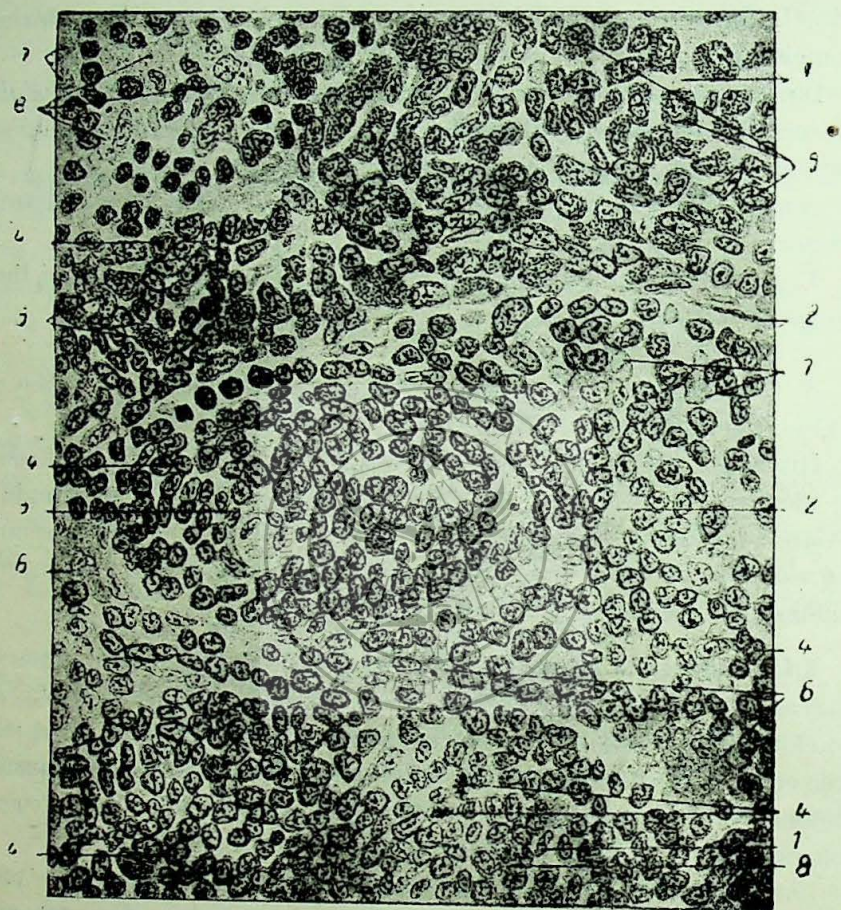


FIG. 115.

Leucemie mielogenă (după *Rubens Duval*).

1. Cordon folicular
2. Sinul cavernos
3. Capilar sanghin
4. Hemocitoblaști în cariochineză
5. Mielocit, neutrofil
6. Celule reticulo-enduleliale
7. Hematii

obicei ganglionii inghinali sunt măriți. Alte ori această tumefiere poate lipsi. La microscop se observă prezența celulelor mieloide: mieloblaști, mielociți, cu toate granulațiile, rari leucocite polinucleare, în special

eozinofile. Aceste celule se înmulțesc în pulpa splinii, care încetul cu încetul comprimă foliculul și lînde a-l suprima cu totul; la un moment dat, ganglionul se prezintă ca structură foarte asemănătoare măduvei osoase active; secțiunea se rade, dând o masă celulară neregulată, cu fibre foarte fine reticulare. printre ele; celulele sunt mai des. sau mai rar așezate; forma lor este neregulată, nucleii de diferite mărimi; printre ele foarte puține limfocite; cu numărul mai mare, se observă caracterele protoplasmei celulelor mieloblastice: bazofilă, poligonală; mielociții se disting prin granulațiile lor neutrofile și eozinofile. Colorația cu *Dominici* și *Giemsa* este indispensabilă. Tabloul histologic este doveditor și foarte ușor de recunoscut. chiar la privirea generală, cu un obiectiv mic.

Mieloza aleucemică. Alterațiile ganglionare nu se deosebesc întru nimic de acele din mieloza leucemică. Cazurile de mieloză aleucemică, sunt încă puține, cele descrise și interpretarea lor este de multe ori dubioasă.

Mieloza cronică eritroleucemică. În această afecțiune deasemenea ganglionii au aceleași modificări ca și în mielozele celelalte descrise, ca și în eritremii. Ganglionii limfatici prezintă o metaplasie mieloidă, dar cazurile descrise, sunt încă foarte puține, încât nu se poate vorbi în mod concret. asupra felului cum se comportă ganglionii în acest sindrom.

Leucemiile acute. În formele acute leucemice sau aleucemice toți ganglionii externi sunt măriți; în special cei cervicali, axilari, epitrocleeni, inghinali. Nu ajung la dimensiuni prea mari, volumul lor variază între un bob de fasole și un ou de găină. Alte ori ganglionii foarte puțin tumefiați. (Vezi. Partea a III-a) Ganglionii rămân izolați, mobili, totuși câteodată formează pachete compacte regionale, ajungând la mărimea unui cap de copil. Astfel de conglomerate au fost observate și în mediastin, având punctul de plecare, fie în ganglionii mediastinali, fie în timus, sau în țesutul retrofaringian. Ganglionii sunt duri, elastici; la secțiune roșii, cenușii și câteodată roșii bruni. Trebuie observat, că în leucemiile acute, sunt ulceratiuni întinse, câteodată aceste hipertrofii ale ganglionilor regionali, pot fi adenite acute în legătură cu acele ulceratiuni. Histologic este un tablou exact asemănător celor din stările cronice. Cum în formele acestea acute, nu se poate totdeauna face o deosebire între formele mieloice și cele limfatice, nici structura citologică a ganglionilor, nu va fi bine determinată. Este o omogenitate mare a structurii ganglionare; se pot întâlni forme citoblastice și nediferențiate mielocitare sau limfoide. Câteodată foliculii sunt măriți, pre-

zentând centre germinative, sunt mult hipertrofiați și formați din limfoconi și limfoblaști.

În leucemiile acute mieloide, granulocitice, în stroma ganglionilor se observă o proliferație de țesut mieloid, însoțită de o atrofie a elementelor limfatice. În sfârșit sunt formele hemocitoblastice, (*Ferrata*) unde țesutul proliferativ este nediferențiat.

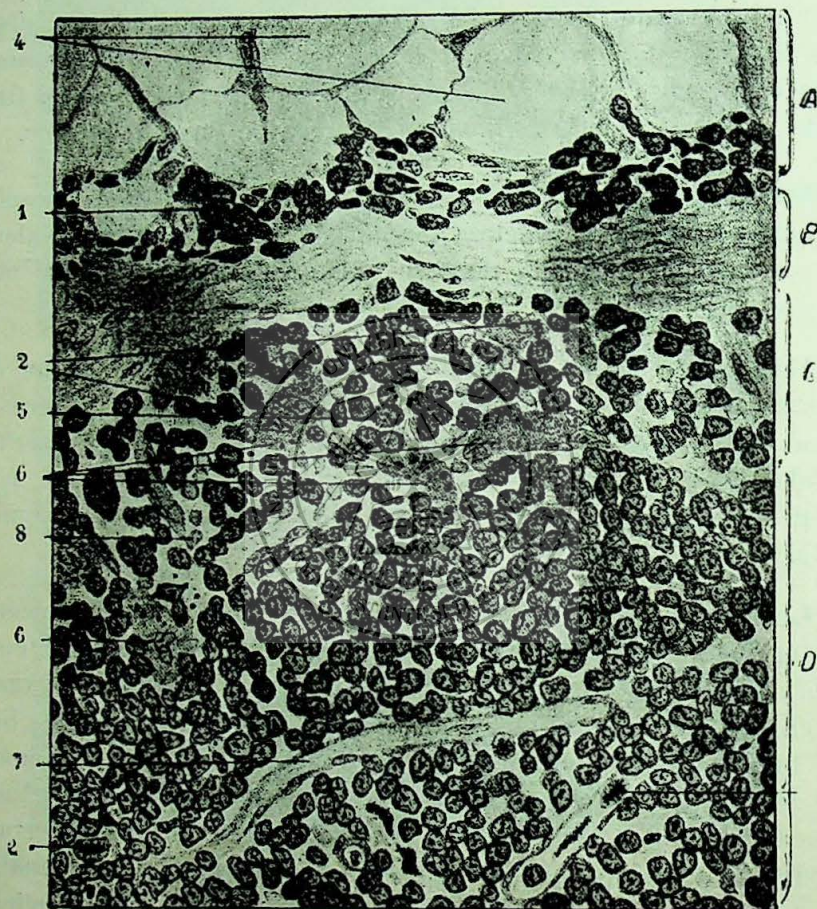


FIG. 115.

Leucemie acută. (după *Rubens Duval*).

- A. Țesut adipos pericapsular
- B. Capsulă
- C. Țesut subcapsular
- D. Folliculi și cordoane
- 1. Celule nediferențiate: hematoblaști
- 2. Cariochineze
- 5. Mielocit
- 6. Macrofage
- 7. Capilar sanghin.

Aceste forme sunt cele care au o asemănare histologică cu boala lui *Kundrat* și pe care *Sternberg* le numește leucosarcomatoze, (Partea III) sau sarcoleucozele lui *Hirschfeld*. Aceste forme sunt mai agresive decât stările leucemice obișnuite fie ele aleucemice, fie leucemice. Ele denotă o adevărată predilecție și ar putea spune, pentru ganglionii limfatici. În formele acute limfatice, se prezintă mai totdeauna o tumefacție însemnată ganglionară.

Histologic, este o distrugere a arhitecturii printr-o hiperplazie a hemocitoblaștilor cu caracter limfoid.

Sunt și forme mieloice agresive; mielosarcomatozele lui *Sternberg*.

Aceste forme au o afinitate pentru periost ca și formele verzi, cloromatoase.

Formele cloromatoase. mieloidă și limfatice. aleucemice și leucemice, au un caracter asemănător formelor agresive sarcomatoase necolorate; ganglionii sunt mari prezentând culoarea verde la secțiune. Anatomoclinic, se poate spune că în cloromul limfatic, ganglionii sunt mai măriți ca în cloromul mieloid.

Histologic nu există o deosebire între formele cloromatoase și leucemiile propriu zise: în formele mieloidă, structura este aceea a mielozelor, iar în cele limfoide, structura este a leucemiei limfatice.

Stări leucemoide. Aceste forme sunt asemănătoare anatomoclinic cu stările leucemice (Part. III) însă deosebindu-se prin evoluția boalei și mai cu seamă prin retrocedarea tumefacțiilor ganglionilor limfatici cari la începutul boalei se tumefiază simțitor asemănându-se cu aspectul din leucemii, în special din cele limfatice.

Histologic este o metaplasie mieloidă.

În stările timicolimfatice caracterizate printr-o hiperplazie a aparatului limfatic, caracterele histologice sunt acelea ale limfadenozii aleucemice.

În leucanemie desigur că vor putea fi cazuri, cu o tumefacție ganglionară, însă de obicei aceste tumefacții, trec pe al doilea plan. Întrucât leucanemia nu este o boală aparte, ci o formă combinată, nu putem judeca alterațiile, în raport cu cadrele speciale ale sindromului (Partea III-a).

Limfosarcomul.

Această denumire a fost creată de *Virchow*. Acest cadru însă desigur, că a cuprins mai multe forme de hiperplazii limfocitare. În concepția actuală însă, limfosarcomul se deosebește atât de hiperplaziile

aleucemice, cât și de hiperplaziile inflamatorii și de tumorile propriu zise. Este o formă specială histologică a hiperplaziilor (Partea III).

Microscopic este tabloul unei „adenii“, adică o tumefacție a unor grupe ganglionare, formând pachete. Aceste tumori, pot fi localizate, — adevăratul limfosarcom al lui *Virchow*, — cât și generalizate: Limfosarcomatoza *Kundrat-Paltauf* (Partea III-a).

Forma din urmă se prezintă până la un punct cu o înfățișare a unei așa zise „Pseudoleucemii“. Limfosarcomul este, dur, la secțiune prezintă dungi scleroase, de o culoare cenușie albicioasă. Tumorile nu ulcereză pielea, nu aderă de ea; ganglionii sunt aderenti între ei, formând pachete destul de mari.

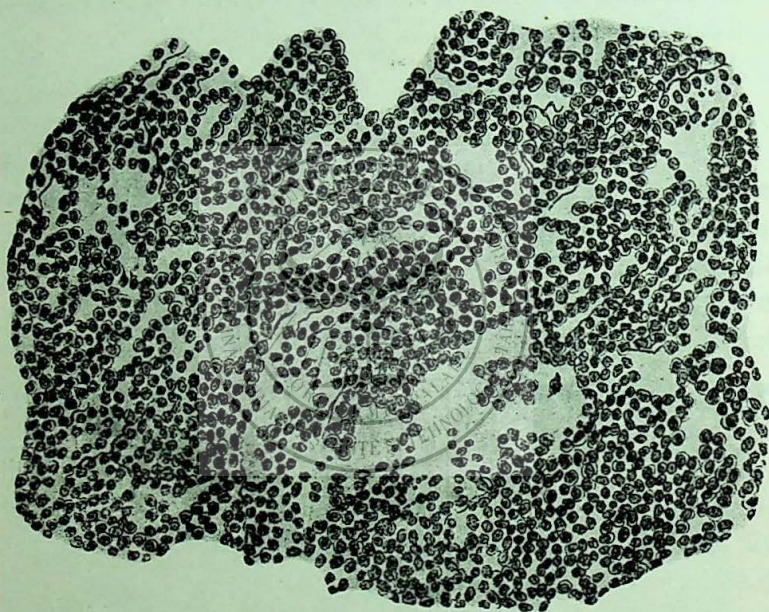


FIG. 116.

Limfosarcomatoză (*Kundrat*). Secțiune într'un ganglion. Se vede structura adenoidă cu reticulul păstrat. (după *Sternberg*). Se vede reticulul și celulele cu caracter limfatic.

Microscopic. Numai la microscop se poate hotărâ diagnosticul. Este o hiperplazie de elemente rotunde, limfoide asemănătoare cu hiperplaziile limfadenozice (Fig. 116).

Se deosebește printr'o înmulțire mai mare a elementelor celulare și o îngroșare a țesutului reticular; în limfosarcom, nu sunt multe capilare; acestea sunt mult mai dezvoltate în hiperplaziile limfoide leucemice. Limfosarcomul crește indefinit ajungând la mărimi necunoscute în leucemii. Caracterul principal al limfosarcomului, este în dezvoltarea reticulului adenoid, format dintr'o rețea fină, fibrilară cu ochiurile largi, în

care sunt celule limfoide foarte asemănătoare limfocitelor. Se deosebesc prin faptul, că protoplasma este mai abundentă și se colorează mai acidofil, nucleul mai puțin intens colorat, decât nucleul limfocitelor.

Se găsește rar celule gigante, cu mai mulți nuclei. În formele vechi se dezvoltă din ce în ce mai mult țesut fibros. Structura histologică a limfosarcomului, nu ne îndreptățește să vorbim de malignitate, care se poate deduce după heteroplazie, adică după prezența elementelor limfosarcomatoase, în locuri străine de țesutul limfoid și adenoid. Lipsesc fenomenele de agresiune, adică de infiltrare distructivă în țesuturile învecinate.

Această formă ar corespunde mai bine grupei de hiperplazii cu caractere neoplazice, denumită de francezi (*Ménétrier*): limfocitome tipice, sau de alții, limfadenom malign.

Structura în general este asemănătoare mult cu structura limfomelor leucemice. Celulele sunt de două categorii: unele sunt limfociți cu nucleul slab colorat și altele cu nucleul intens colorat, reticulul este abundent, luând un caracter fibros de multe ori. Tumoarea crește prin multiplicarea limfocitelor. Dezvoltarea celulelor este după *Ménétrier*, o formație secundară, nefăcând parte din neoplazii, cum cred și alții; elementul limfocitar ar fi singurul element neoplazic; menținerea reticulului este o probă de conservarea proprietăților fiziologice ale țesutului adenoid.

Macroscopic aceste tumori ganglionare, sunt encefaloide, moi, cenușii, cu insule roșii, corespunzând dilatațiilor vasculare. Limfosarcomul localizat, are diferite sedii de predilecție. Vom studia întâi formele localizate și în urmă formele generalizate, Limfosarcomatoza (*Kundrat, Palttauf*).

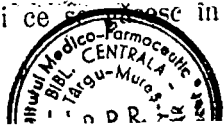
Limfosarcome localizate. (*Virchow*).

Aceste tumori se găsește în mediastin, la gât, în mezenter și intestine. Limfosarcomul mediastinal, formează una din formele tumorilor mediastinale, care pot fi și de alte naturi, de care trebuie diferențiate, precum ar fi: limfogranulomatoza, sarcomul și cancerul.

Limfosarcomul mediastinal, pleacă sau de la ganglioni sau de la timus; pătrunde în bronșii, plămâni, pleură, pericard, inimă, musculatură, vase, coloană vertebrală, stern.

Această formă de tumoră, poate da metastaze la distanță.

Limfosarcomul gâtului. De obicei asimetric, punctul de plecare, poate fi în foliculii ce se găsesc în faringe.



Limfosarcomul mezenteric, destul de frecvent, cuprinde toți ganglionii mezenterici și retroperitoneali, pe care îi transformă într-o masă neregulată tumorală.

Intestinul subțire prezintă de asemenea câteodată tumori limfosarcomatoase, cari învelesc tuburile intestinale, ca niște manșoane; proliferăția neoplazică, pleacă de la țesutul adenoid al mucoasei intestinale. Este o formă localizată la intestin, fără să fie însoțită de o generalizare la ceilalți ganglioni abdominali. Structura histologică, este singura care dă nota caracteristică, diferențindu-l.

Forma generalizată. Limfosarcomatoza Kundrat.

Kundrat, a descris la 1893 tendința unor limfosarcoame de a se întinde prin foliculi în ganglionii vecini, dând astfel un aspect particular anatomo-clinic, care a fost numit *limfosarcomatoză*. Această formă se dezvoltă din ganglioni și din mucoase. Se cunosc cazuri descrise de limfosarcomatoză, unde pe lângă tumora intestinală, ce cuprindea 20 cm. din lungimea intestinului, se observă tumori în piele, pericard, pleură, plămân, măduva osoasă. Personal am autopsiat un caz, unde pericardul era transformat într-o carapace, tumora pătrunzând în miocard, în pleură în plămâni, unde tumora făcea blocuri mari. Histologic structura era tipică pentru limfosarcom.

Histologic nu este nimic de adăugat la cele descrise la forma localizată, decât doar a repeta că limfosarcomul este histologic foarte asemănător cu sarcomul rotundo-celular, iar tumorile mai vechi unde este o masă fibroasă, se pot confunda cu un fibro-sarcom. Caracterele ce diferențiază după autorii germani, limfosarcomul față de sarcomul obișnuit, ar consta numai în distrucția și în agresivitatea mai mare a sarcomului. Răspândirea limfosarcomului, se face mai cu seamă pe limfatic, deși sunt cazuri când metastazele nu se explică, decât pe cale venoasă. Sarcomul face infiltrații nodulare, pe când limfosarcomul se întinde prin continuitate. Limfosarcomul de multe ori se găsește simultan în mai multe regiuni deodată, în mediastin și în mezenter.

Francezii neagă necesitatea de a despărți sarcomul de limfosarcomatoză; *Masson* îl pune între sarcomele limfoblastice.

În sfârșit tumorile numite **Schneeberger Lungenkrebse**, cancerale pulmonare din *Schneeberger* (Saxonia) sunt în cea mai mare parte limfosarcome ca structură histologică. Aceste tumori pulmonare, cari se întâlnesc foarte frecvent la muntenii din Saxonia, au fost descrise de multă vreme, însă structura histologică, nu a fost precizată. Printre aceste tumori numite **Schneeberger Lungenkrebs**, au fost descrise mai multe

feluri de tumori, încât această numire generică, nu corespunde unei anumite grupe histologice de tumori: unele în adevăr, sunt cancere adevărate. Tumorile pulmonare sunt mari, albe cenușii, identice cu limfosarcomul..

Endoteliomul ganglionar. Este o formă tumorală foarte rară; de obicei aceste tumori pot fi multiple, simultan, deși se admite și posibilitatea de a se produce prin metastaze. Această formă care se confundă desigur la un examen puțin amănunțit cu formele limfosarcomatoase sau cu formele leucemice și chiar cu cele epiteliale, nu este în destul de cunoscută, iar clinicianul trece ușor asupra ei, pentru că pentru el aceste detalii histologice sunt de puțină importanță. Nu tot așa se prezintă lucrul din punct de vedere al patologiei generale. Deosebirea între o formă de sarcom cu celulele rotunde, de formă endoteliomatoasă, aste de multe ori greu de făcut. Este bine însă să vorbim de această formă, cu atât mai mult, cu cât poate îmbrăca haina unei așa zise pseudoleucemii. (Partea III-a).

Am studiat un asemenea caz în 1920. Bolnavul din clinica medicală Cluj (Prof. Dr. Hațieganu) a stat în serviciu o lună și jumătate; era bolnav de 6 luni cu cefalei, ganglionii măriți iar tegumentele anemice; dureri mari în toate oasele, dar mai cu seamă în coapse și gambe. Hematologic se constată următoarele: 2,960,000 globule roșii, 8100 globule albe; hemoglobină 41% R. W. negativ; formula leucocetară: eozinofile 2,1 %, limf 22 %, polinucleare neutrofile 48 %, forme de trecere 8,3 %, monocitii 18 %.

Diagnosticul clinic a fost de mielom. La autopsie se constată o tumoră mediastinală, cât o chitră, având pe secțiune o culoare albă cenușie, cu aspect pe carne de pește; nu se rade suc lăptos. Această tumoră este în legătură cu tumorile sternului; în cavitatea craniană, se constată o tumoare care perforează calota și cuprinde duramater pe care o transformă într-o masă dură, tumorală care pătrunde în substanța creierului.

Măduva osoasă a femurului și tibiei era roșie brună, aproape total transformată în măduvă activă; se vedeau foarte bine în masa galbenă medulară, noduli cât un bob de porumb, unii roșii iar alții albicioși.

Diagnosticul pe masa de autopsie, a fost de tumoră — limfosarcom al mediastinului —, cu metastaze în oase, măduvă și ganglioni. Histologia arată o structură cu totul aparte. Atât tumorile propriu zise cât și metastazele, prezintă același aspect. Cu obiectivul mic, se vede o structură alveolară, formată din celule mici rotunde, așezate neregulat: deși nu prezintă densitatea și regularitatea din limfosarcom, sau a unei infiltrații leucemice, totuși impresia nu este departe.

Cu obiectiv mai mare (Fig. 117), și cu imersie, se vede însă, că celulele cari umplu rețeaua conjunctivă, sunt de diferite mărimi; sunt celule rotunde poligonale cu protoplasma foarte bogată, formând șiruri de celule unite, epitelioides; unele sunt izolate, dar nu se văd nicăieri fibrile conjunctive, între aceste celule; se observă foarte multe celule lipite strâns de peretele alveolelor. In ganglion, nu se mai văd decât resturi din structura lui și numai către periferie; porțiunea centrală a ganglionului,



FIG. 117.

Endotelioza ganglionilor și măduvei osoase. (Orig). Se observă vase limfatice pline cu celule mari epitelioides. Alveole cu endotelii.

este pe neobservate, transformată într'o altă structură: se observă cu obiectivul 16 mm., alveolele neregulate, trabeculele în formă de canale șerpuitoare, în cari se găsesc elemente rotunde celulare; acest aspect seamănă la prima vedere, cu un aspect ganglionar hiperplazic; cu atenție și cu un obiectiv mai puternic, se observă însă, că aceste canale, nu sunt decât alveole endoteliomatoase.

Aceste endoteliome primitive ale ganglionilor, au fost descrise la început drept cancere primitive ale țesutului ganglionar, a căror inter-

pretare, era greu de făcut; în urmă s'au numit cancere endoteliale, sarcome alveolare epitelioidale și în sfârșit endoteliome (*Ravena*).

Sunt publicate câteva cazuri de aceste tumori, printre tumorile primitive ale ganglionilor, în diferite regiuni; dintre ele sunt unele cari au dat metastaze în mușchi (*Gallina*), în stomac (*Cignozzi*) în ficat (*Azzurini*).

Nu am întâlnit în literatură nici un caz, cu metastaze în oase și măduva osoasă. Aceste forme epitelioidale, au fost puse alături de Boala lui *Gaucher*, caracterizate tot prin celule epitelioidale și unde s'au găsit și ganglionii măriți în unele cazuri. Totuși, din cercetările din urmă, dovedindu-se natura lipoidă a celulelor din boala *Gaucher*, această analogie nu se mai poate susține.

Sarcomele ganglionilor.

Afară de formele de limfosarcome și endoteliome, sunt și sarcome obișnuite, fie cu celule rotunde fie cu celule fuziforme.

Sarcomele primitive ale ganglionilor sunt rare; ele produc metastaze pe căile sanghine, la distanță și sunt de cele mai multe ori localizate, pătrunzând capsula și mergând în țesutul și organele înconjurătoare. Sunt și sarcome primitive generalizate. Un astfel de caz, descrie *Baumgarten*, unde sarcomul era format din celule fuziforme. Am studiat un caz interesant, în serviciu Prof. *Nanu Muscel* din București. Aspectul clinico-anatomic era pseudoleucemic, întrucât ganglionii submaxilari de la unghiul maxilarului inferior, ai gâtului pe partea dreaptă, axilari, inghinali, erau mari cât oule de găină (Part. III-a). Splina nu era mărită: sub piele, erau diseminate în mai multe regiuni, tumori mici, mobile cu o ușoară colorație albăstruie. Diagnosticul clinic înclina către limfogranulomatoză. Biopsia din țesuturile pielii, a arătat însă că e vorba de un melanosarcom generalizat.

Deosebirea dintre limfosarcom și sarcomul obișnuit cu celule rotunde, este de multe ori foarte dificil. Limfosarcomul este agresiv, dar nu erodează, ca sarcomul obișnuit; în limfosarcom, distrugerea țesuturilor invadate se face prin atrofie, nu prin distrugere directă. Limfosarcomul metastazează prin limfatice, așa cum se petrece și în cazul pe care l-am descris. Sarcomele sunt nodulare și localizate, și numai excepțional sunt și sarcome generalizate. *Kundrat* arată că metastazele în limfosarcom, sunt în organele, cari de obicei nu sunt atinse de metastaze sarcomatoase, sau canceroase, precum sunt intestinele.

Limfosarcomul poate fi primitiv multiplu. În limfosarcom se citează o regresie spontană, ceea ce nu se cunoaște în sarcomul obișnuit (*Kaufmann*).

Histologic se deosebește prin structura caracteristic limfocitară, cu rețicul fin interstițial, care se pune în evidență, mai cu seamă în piese

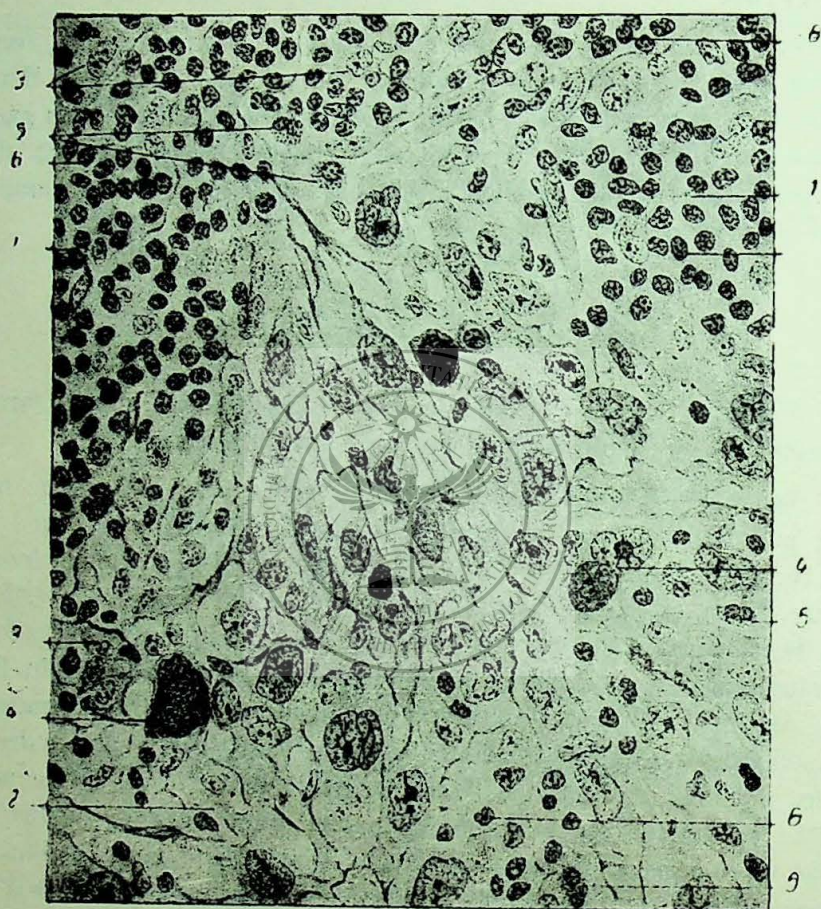


FIG. 118.

Sarcom ganglionar (după *Rubens Duval*)

1. Cordoane foliculare
4. Celule monstruoase tumorale
5. Celule eozinofile
6. Limfocite

fine la parafină (Fig. 118); acest rețicul lipsește cu totul în sarcomul cu celule rotunde.

Sarcomele pot fi numai ca metastaze în ganglioni și nu primitive, și mai cu seamă acele forme cu celule mici și celule melanice,

Carcinomele.

Am văzut, că sub numele de carcinome primitive ale ganglionilor, au fost descrise formele endoteliale: cancere primitive nu există în ganglioni, în schimb ganglionul este cel dintâi organ unde se fac metastazele canceroase, plecate de la diverse alte organe, pentru că cancerul se răspândește pe calea limfatică în sensul curentului limfatic, aproape totdeauna și foarte rar în mod retrôgrad, când curentul nu este prea puternic. Elementele epiteliale pătrund în sinurile superficiale ale ganglionilor, merg în rețelele ganglionului, formând insule înconjugate de septe de țesut conjunctiv.



FIG. 119.

Ganglion limfatic (Orig). Metastază canceroasă. Cancer uterin. Se văd tuburi epiteliale cilindrice și masa limfatică a ganglionului.

Ganglionul prezintă la început numai insule de țesut epitelial, iar în urmă întreg ganglionul este transformat în țesut canceros. Diagnosticul histologic este ușor de făcut, pentru că este vorba de un țesut străin de țesutul adenoid, încât nu se poate confunda cu alte formațiuni benigne.

Cancerile metastatice, ajung la dimensiuni mari, fără nici un raport cu tumora primitivă (Fig. 119); la secțiune prezintă o culoare albă, sub-

stanța se rade foarte ușor, dând un suc lăptos, caracteristic; consistența este mijlocie, mai dese ori cancerul este dur, mai rar friabil și moale. Structura histologică a metastazei, corespunde celulelor de la care a plecat, de multe ori prezentând forme mai caracteristice, decât tumora primitivă; desigur, că această asemănare, este numai până la un punct; este bine să se cerceteze totdeauna și ganglionii, acolo chiar unde tumora primitivă este dubioasă, precum în cancerile uterului și ale pilorului.

Se întâlnesc în gaglioni și formații asemănătoare glandelor, cu caractere chistice, care sunt de natură endotelială și nu sunt adevărate carcinome, dar care au fost considerate drept atare.

Chistadenome și branchiome. *Albrecht* a descris formațiuni epiteliale în gaglioni, ca consecință a dezvoltării unor germeni celulari aderenți; aceste formații au aspectul papilar și adenomatos; ele au fost numite chistadenolimfome și branchiome.

Un caz interesant de metastaze, este cel reprodus prin (Partea III), unde este o metastază de la un cancer testicular.

Paraziții ganglionilor: Foarte rari; se găsește *Cisticercul*, *Trichina* și *Echinococul*.

3. MĂDUVA OSOASA.

Elementele celulare ale măduvei și circulația. Am expus în partea întâia, citologia și citogeneza elementelor normale ale măduvei osoase și am văzut, că mai cu seamă în interpretarea prezenței limfocitelor și ale celulelor plasmatice, există deosebire de vederi. Compoziția celulară, este destul de variată, chiar în limitele fiziologice și foarte deosebită în diferitele boale generale și speciale ale măduvei (Fig. 120).

Arterele măduvei vin din arterele nutritive ale osului, se divid într-o rețea de capilare, care se termină prin îmbucătură cu capilarele venoase. Calibrul acestor vene, este neregulat, iar peretele redus la un singur strat endotelial, susținut de reticulul măduvei; elementele leucocitare, pătrund prin peretele venei în circulație și anume prin spațiile, ce lasă celulele endoteliale între ele. După *Naegeli*, elementele leucocitare, continuă maturarea în însăși aceste capilare venoase.

Variații în aspectul și constituția măduvei osoase. Măduva oaselor lungi la copil, este încă activă în viața extra uterină, iar încetul cu încetul se transformă în grăsime, pentru ca de la 15 ani, să fie aproape complet transformată în substanță grăsoasă. Măduva activă rămâne numai în oasele late și cele scurte. Măduva roșie, nu indică totdeauna activitatea ei, putând fi vorba și de hiperemii și hemoragii.

Aspectul măduvei este foarte variat. Măduva roșie, care se numea altă dată limfoidă, este măduva activă. Microscopic, este o măduvă eritroblastică, unde predomină formația eritrocitelor; se găsesc mulți mielociți și mieloblaști.

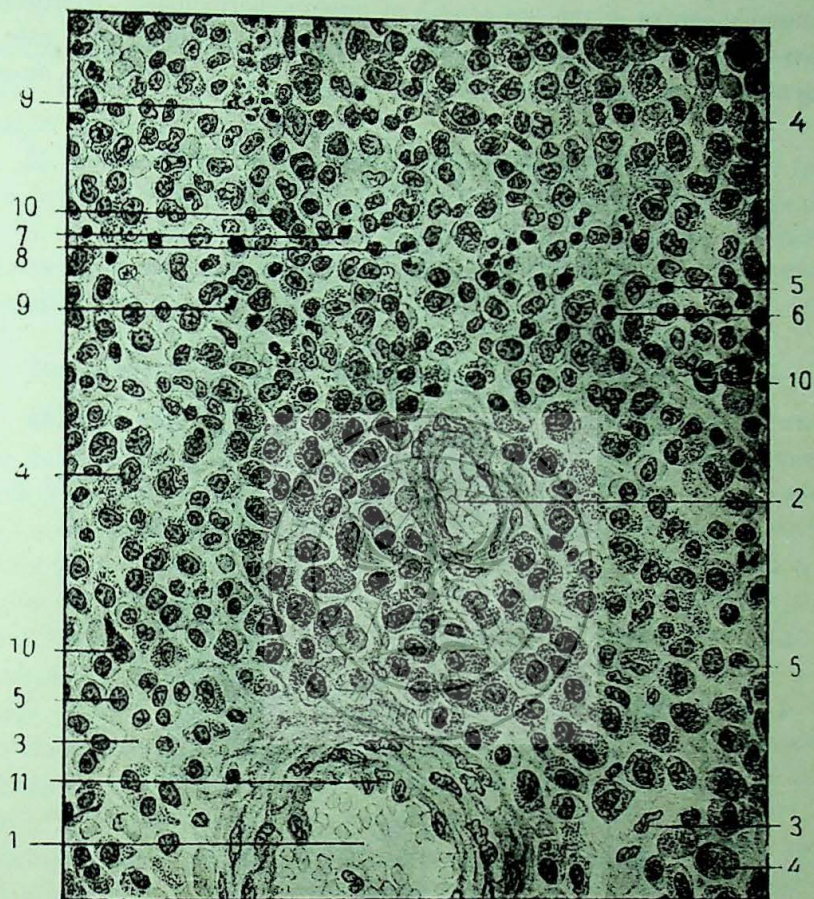


FIG. 120.

Măduva osoasă, femur, copil de 7 luni, rachitism. (După *Rubens-Dural*)

Mielocite :

- 1, 2. Lumen vascular.
3. Reticulul conjunctiv.
4. Mielociți.
- 6, 7, 8, 9. Normoblaști.
10. Plasmazelle.

Măduva galbenă, ia acest aspect din cauza transformării în grăsime a celulelor conjunctive. Microscopic se poate vorbi de o măduvă mielocitară, unde predomină mielocitele și de o măduvă mieloblastică sau hemocitoblastică, unde predomină formele negranulare: he-

mocitoblaști. Câteodată măduva ia un aspect gelatinos, gălbui mai închis; microscopic se observă, că predomină mielocitele.

Regenerarea măduvei. În multe împrejurări patologice măduva galbenă se transformă din nou în măduvă roșie activă. Așa se întâmplă în anemiile grave și mai cu seamă în anemia pernicioasă. Microscopic, se observă o cantitate mare de mieloblaști. Megaloblastul nu este un element, care se găsește în măduva normală, ci el apare în anumite

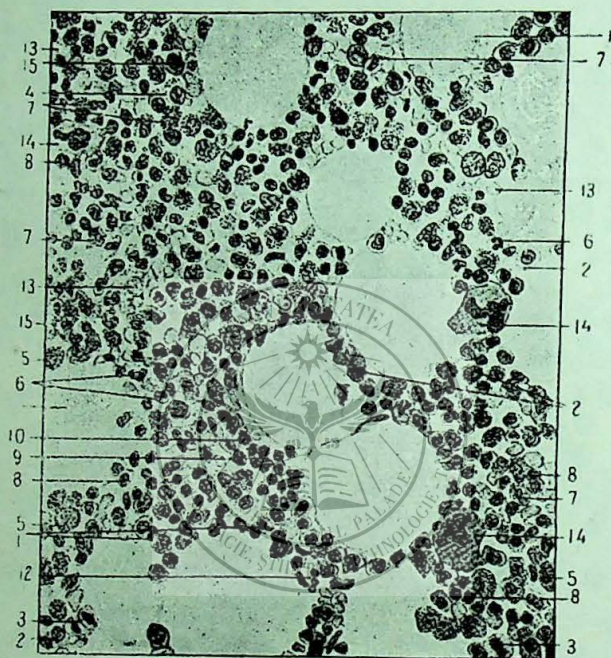


FIG. 121.

Măduvă osoasă. Oc. 4. (după Rubens-Duval).

1. Vesiculă grăsoasă.
2. Mieloblaști
- 4, 5. Mielociți.
- 6, 8. Normoblaști.
14. Megacariociți.

momente patologice. Măduva caută să răspundă prin regenerare la o acțiune distructivă asupra hematiilor, compensând pierderile. Când măduva nu mai poate produce elemente nouă, atunci este o aplazie a măduvei sau o măduvă a regenerativă.

Boli infecțioase. În aceste boale generale, măduva oaselor este transformată de multe ori, în măduvă roșie; la microscop se văd foarte multe mielocite.

Agenții patogeni microbieni, se găsesc și ei în măduvă; se văd focare cu fibrină și necroză; așa se petrece în febra tifoidă, în streptococii, în pneumonie, erizipel, etc.; de multe ori s'au semnalat aceste focare în infecții localizate. Bacteriile rămân câteodată multă vreme cantonate în măduvă.

În tuberculoza măduvei, se formează noduli tuberculoși, ca și în alte organe; în limfogranulomatoză sunt de asemenea noduli caracteristici, chiar când nu se observă cu ochiul liber; în acelaș timp se poate constata o regenerare a măduvei.

În malariea terță și quartă, măduva este roșie brună iar în forma gravă acută, măduva este roșie hemoragică, cu capilarele pline cu paraziți. În febra recurentă, s'au descris alterațiuni ale vaselor măduvei diafizare și focare ramolite. În variolă s'au descris focare necrotice de osteomielita varioloasă (*Chiari*).

Procese hiperplastice: leucemiile și anemia pernicioasă.

Mielozele cronice. Măduva este modificată simțitor aproape în toate cazurile de mieloză. Sunt anumite cazuri unde deși a fost mieloză sigură după caracterele sanghine și histologice ale organelor, — postmortem, — măduva a rămas nemodificată; aceste cazuri sunt excepțiuni. Leucemia mieloidă, — mieloză leucemică cronică, — la început a fost considerată ca o boală a măduvei osoase, tocmai prin caracterele anatomopatologice ale măduvei în această boală. Măduva oaselor lungi este transformată în măduvă activă, prezentând o culoare roșie, sau cenușie rozată, sau roză gălbuie, cu un aspect câteodată purulent, piod. Câteodată măduva este difluentă, pe când alte ori destul de consistentă, putându-se tăia în bucățele. Histologic se observă o înmulțire a mielocitelor, și atunci măduva are o culoare cenușie gălbuie, iar atunci când predomină mieloblaștii, culoarea este ceva mai roșietică. Când are loc și o hiperplazie a eritoblaștilor, atunci culoarea măduvei este roșie până la roșu brunatru.

Sunt forme de mieloză numite eritroleucemice, unde este în acelaș timp și o activitate eritroblastică pe lângă cea leucoblastică, măduva prezentând o culoare roșie intensă. Microscopic, se observă toate formele de maturare — înbătrânire — a normoblaștilor: hematii cu granulații bazofile, hematii policromatofile, hematii cu corpul lui Jolly, cu nucleu picnotic etc. Eritoblaștii formează focare; se văd și multe megacariocite, care explică piastrinemia și piastrionoza sângelui periferic. Se observă în unele cazuri și o înmulțire a formelor leucocitare, iar în altele numai a eritoblaștilor, iar în forma eritroleucemică este o combinație a ambelor procese: leucoblastic și eritroblastic.

În formele mieloice cloromatoase măduva are o culoare cenușie verde caracteristică. Țesutul adipos dispare aproape cu totul.

Se mai găsește în măduvă cristalele Charcot-Leyden. (Fig. 79). Aceste cristale care nu se găsește în limfadenoză sunt niște formațiuni octoedrice galbene brunatre, cari se găsește și în sângele leucemic după moarte. Natura acestor cristale a provocat multe discuții, fără să se fi ajuns la o unitate, de vederi asupra originii și modului lor de producere. S'a constatat însă că se însoțesc întotdeauna de o eozinofilie însemnată și că există o relațiune de genereză între ele și eozinofile, provenind poate chiar din aceste granulațiuni. Ca și pentru granulațiunile eozinofile *Liebreich*, le consideră în raport cu fibrinogeneza.

Măduva în mieloză, dă reacția pozitivă cu gaiac; la microscop mieloblaștii dau reacția oxidazelor pozitivă, cu toate că mieloblaștii mai tineri, nu dau de multe ori reacția oxidazelor pozitive.

S'au observat și infarcte hemoragice în măduvă, în aceste stări leucemice.

Limfadenozele leucemice și aleucemice. Măduva este roșie închisă, roșie palidă, sau chiar cenușie; culoarea nu poate face diagnosticul. În ceea ce privește consistența, măduva este ceva mai dură, putându-se scoate ca un cilindru, din cavitatea oaselor lungi. Câteodată se observă cu ochiul liber, puncte și focare albicioase gălbui, datorite infiltrației limfocitare; microscopic se observă pe lângă limfocite, resturi de elemente mieloidă, dar cari de multe ori lipsesc complet.

În limfadenoză acută, măduva are o culoare roșie intensă și este mult mai consistentă; conține încă grăsime, se văd mulți foliclei cenușii limfatici. La microscop, se observă pe lângă limfocite mici și celule mari mononucleare; formele mielocitare, megacariocitele lipsesc aproape cu desăvârșire; se găsește încă alte forme mădulare, înconjurate de elemente limfatice. Măduva în aceste forme, a fost numită măduvă limfadenoidă sau limfoidă, deși reticulul propriu țesutului limfatic, lipsește de multe ori.

Mieloza leucemică acută. O formă care a fost contestată crezând că forma acută nu există decât sub forma limfoidă. (Partea III-a). Nu se contestă astăzi existența acestei forme acute mieloice, care nu constituie decât o subclasă histologică și hematologică. Măduva osoasă în această formă, este de asemeni modificată, semănând cu măduva leucemiei în general și în special cu cea din mieloză. Microscopic se observă celule mononucleare mari, rare granulocite, mulți hemocitoblaști, sau limfoidociți tineri, ce nu se pot clasa în nici una din cele 2 grupe. Dualiștii consideră aceste forme ca mieloblastice, leucemia fiind mielo-

genă; se găsește puțini eritoblaști și hematii tinere; în jurul vaselor se văd focare de limfocite. În multe cazuri citate, măduva este puțin modificată sau nu este de loc. Este o întrebare, dacă negativitatea alterațiilor mădulare, o poate deosebi de forma cronică.

Histologia măduvei nu poate servi să deosebim mieloza de limfadenoză, de cât în cazurile când separația este precisă. Tocmai în cazurile de leucemii hemocitoblastice, cari sunt cele mai frecvente, această deosebire nu se poate face în măduvă. De remarcat că în aceste cazuri în măduvă, predomină o singură formă în mod monoton, formă care este hemocitoblastul sau celula nediferențiată.

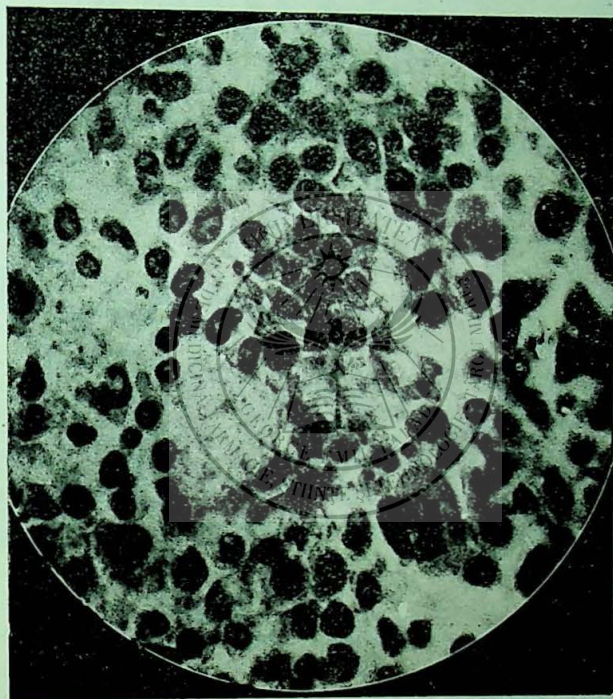


FIG. 122.

Măduvă osoasă în mieloza leucemică. (Microfotografie, Original). Se vede o megacariocită și o infiltrație cu mielocite.

Aleucemii sau pseudoleucemii (în înțelesul restrâns).

Vom vedea la partea specială, cadrul pseudoleucemiilor: acest cuvânt are singura calitate de a descrie stările leucémice fără modificări în formula sanguină așa că formează un contra balans cuvântului generic de leucemii. Aleucemiile, pseudoleucemii în sensul restrâns (aleucemii) pot fi mieloides și limfatice, deci mai bine mielozes aleucemice și limfadenozes aleucemice.

Mieloza aleucemică. Măduva osoasă se prezintă cu același aspect ca și la forma leucemică. Acest caracter era considerat ca cel mai important, constituind însăși boala, de oare ce miozoa era o boală a măduvei osoase. Se constată însă și cazuri unde măduva osoasă nu este caracteristică.

Limfadenoză aleucemică. Aceleași modificări ca și la forma leucemică; infiltrația limfocitară poate lipsi cu desăvârșire în unele cazuri.

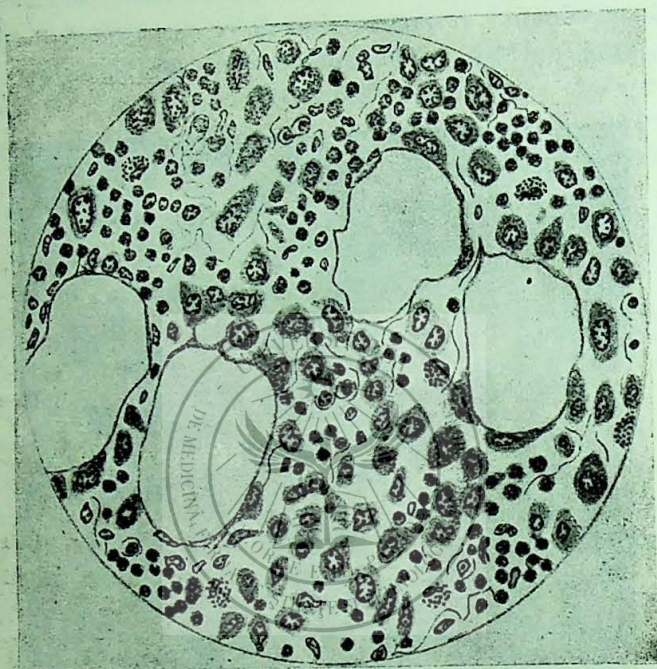


FIG. 123.

Măduvă în anemie pernicioasă. (După Foù). Mielociți, normoblaști numeroși, eozinofile și mieloblaști.

Formele atipice de leucemie: Forma plasmacelulară forma monocitică, eozinofilică, nu sunt în deajuns de bine studiate, pentru ca să fie stabilit caracterul histologic al măduvei și al altor organe hematopoetice.

Anemia pernicioasă. Măduva oaselor lungi este renovată, fiind complet transformată în măduvă roșie. Macroscopic se prezintă ca un cilindru roșu, alte ori sunt numai puncte roșii, iar restul este galben.

Histologie. În frotiurile colorate fie vital, fie cu Giemsa, se constată o cantitate mare de megaloblaști ortocromatici și policromatici; se văd acele forme ce se pot confunda cu celulele lui Türk, dacă nu ar avea nucleul caracteristic (Pl. I. fig. 25, 27, 28, Pl. II, fig. 5). Mega-

cariocite puține; mulți hemohistioblaști. Sunt și noduli limfoizi. *Ellermann* consideră toate celulele limfoide cu protoplasma bazofilă, ca fiind forme eritrocitare tinere „eritrogonii“ și nu hemocitoblaști sau mieloblaști, cum le consideră și *Naegeli*. În ori ce caz, toți recunosc că este foarte greu de deosebit, unele forme tinere eritroblastice sau megaloblastice, de mieloblaști și chiar de formele limfatice. În rezumat măduva osoasă la anemia pernicioasă, este o măduvă roșie ca la o proliferatie eritroblastică. Sunt formele plastice, unde această proliferatie eritroblastică, este aproape nulă. (Vezi Partea III-a).

Eritremia Vaquez. Măduva oaselor lungi, este totdeauna activă, prezentând o colorare roșie, deosebindu-se și de aspectul puriform sau piod al măduvei în leucemii. Câteodată nu toată măduva în întregime, este roșie, ci sunt numai focare roșii.

Cea dintâi autopsie, care s'a făcut în eritremie, a fost publicată de *Parkes Weber* și a două de *Müller*. Microscopic, celulele grăsoase sunt dispărute cu desăvârșire; vasele sunt dilatate și pline cu hematii.

Se găsesc următoarele feluri de celule:

1. Celule limfoide cu protoplasma bazofilă și nucleul mare, mai puțin intens colorat: mielocite bazofile, așa le-a numit *Müller*, și *Parkes Weber*. Aceste forme sunt celule mai tinere decât mieloblaștii; puține dintre ele, au nucleoli în nucleu, cromatina nuleară, având o structură reticulară fină, deosebită de cea a mieloblastului. Această celulă corespunde exact mielogoniei lui *Klein* ca structură, iar ca potențialitate, corespunde hemocitoblastului lui *Ferrata* și hemogoniei lui *Sabrazès*. Aceste celule tinere limfoide, au protoplasma bazofilă. Sunt o serie de celule tinere, între hemocitoblast și mieloblast; se găsesc megacariociti și eritroblaști.

2. Eritroblaștii, formează cuiburi, însă în număr mic.

3. Rari limfocite, puține plasmazellen;

4. Multe polinucleare eozinofile și neutrofile. Sunt celule cu nucleul lobat și celule cu nucleul picnotic, divizat în mai multe porțiuni. În



FIG. 124.

Tumori ale măduvei osoase.
Sarcome metastatice.
(*Kraus-Brugsch VII*).

rezumat este o reactivare a măduvei și o proliferare de celule granulocitare și eritroblastice, cât și de celule nediferențiate.

Tumoriile Măduvei.

Tumoriile întâlnite în măduvă sunt de diferite naturi și clasificarea lor, nu este încă perfect elucidată.

Tumoriile măduvei pot fi primitive și secundare.

Tumoriile primitive ale substanței mădulare sunt, sarcomele și mielomele.

Sarcomele primitive ale măduvei. Sarcomele pot pleca din țesutul de susținere al măduvei, reticulo-endotelial, endotelul vaselor, țesutul conjunctiv al vaselor și din elementele osului și anume din endost. Aceste forme de tumori sunt numeroase.

1. Sarcomele periostale. Aceste tumori sunt localizate de preferință la epifizele oaselor lungi; sunt moi sau dure; histologic sunt formate din celule fuziforme sau rotunde; au o dispoziție alveolară, conțin și celule gigante. Aceste tumori sunt generalizate asupra tuturor oaselor, subperiostale; *M. B. Schmidt*, descrie un caz la un copil de 2 ani cu o generalizare în toate oasele, cu tumefacții ganglionare, deci cu aspect pseudoleucemic; caracterul microscopic, era acela al unui sarcom cu celule rotunde. *Nasse* descrie un asemenea caz, cu celule fuziforme. Este greu de diagnosticat, dacă acest sarcom, pleacă de la periost sau din măduvă, din țesutul de susținere.

2. Sarcomele endogene, sau mielogene, pleacă din stroma mădulară. Histologic aceste sarcome, pot fi cu celule rotunde, cu celule fuzicelulare, sau cu celule gigante; unele au un caracter alveolar. Sunt forme vasculare, Hemangiosarcome, sau sarcome perivasculare și Hemangioendotelionice.

Mielomul sau Mielocitomul. Aceste sunt tumori, pleacă din celulele sanghine ale măduvei. Au caracterul de a fi multiple, de aceea au fost numite Mielome multiple. (*Kahler, Rustisky*)

Aceste tumori dau un sindrom clinic, pe care l-a descris *Kahler* la 1889 și care a rămas cunoscut în patologie, sub denumirea de Boala lui *Kahler*. Aceste tumori sunt multiple, și explicația acestei apariții simultane, în mai multe sau în toate oasele, se face sau prin o răspândire plecată dintr'un punct, în celelalte oase: metastaze, sau prin o apariție simultană, în diferite regiuni.

Osul însuși, este câteodată neatins, iar alte ori este redus la dimensiunile unei foițe de hârtie; oasele sunt friabile și îndoit. Alte ori osul

este ramolit și complet distrus, macerat; craniul prezintă o serie de găuri (Fig. 164). Câteodată aceste tumori evoluează fără simptome și se constată numai la autopsie. Osul este însă de obicei alterat, mărit, tumefiat și neregulat. Cazul descris de *v. Rustitzky* (Fig. 163), este primul caz de mielom multiplu, unde histiologia a arătat, că tumora este formată din celule rotunde, asemănătoare celulelor mădule; tumorele erau multiple, dar limitate numai la oase, ceea ce îl deosebește de sarcomele obișnuite.



FIG. 125.

Mielocitom (măduvă după *Foà*). Celulele mari sunt mieloblaști și mielociți.

Cazul descris de *Kahler* s'a dovedit mai târziu de către *Chiari*, că nu a fost un mielom sau mielocitom, mai bine zis, ci un endoteliom, plecat dela endost. Aceste tumori sunt de natură mieloidă; ca formă, prin limitarea lor, se apropie de tumorile adevărate; unii le consideră sa hiperplazii pseudoleucemice. Pentru *Masson* aceste tumori plecate de la elementele sanghine ale măduvi osoase, sunt sarcome mieloblastice.

Sub numele generic de mielome, s'a grupat aproape toate tumorile ce se găsesc în măduvă, fie primare fie secundare. Acest fel de a înțe-

lege, este însă greșit, cuvântul mielom. trebuind să rămâie numai acolor tumori mădulare, constituite din elemente sanghine ale măduvei (Fig. 125). Aceste tumori multiple, de obicei rotunde, bine conturate, de culoare roșie palidă sau roșie intensă, se observă foarte distinct în masa mădulară și tot așa bine în substanța osoasă, pe care o distruge. S'au descris cazuri unde asemenea tumori, se găseau și în alte organe, prezentând o histologie asemănătoare. Dacă acești noduli sunt adevărate metastaze, sau numai metaplazii, ca în leucemii, nu este încă hotărât. Unii patologi consideră aceste tumori, ca o pseudoleucemie, adică o boală de

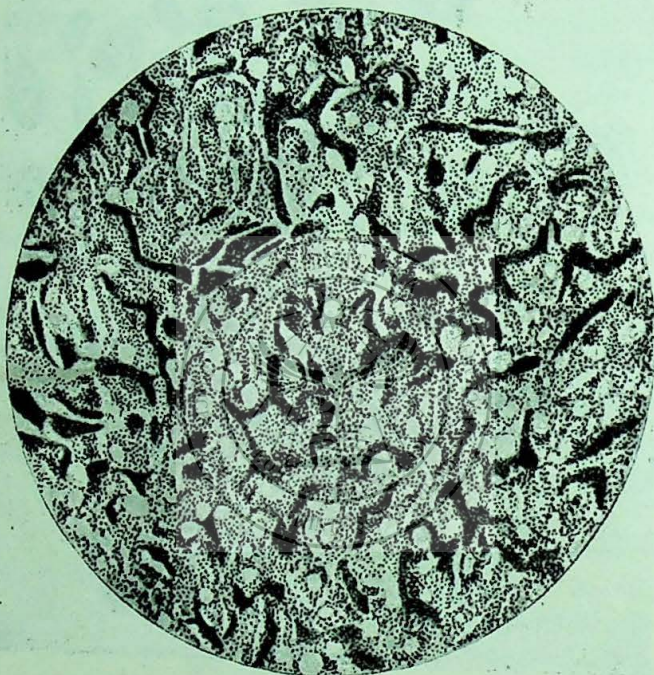


FIG. 126.

Măduvă osoasă. Femur, limfosarcomatoză. Obj. 16 mm. Oc. 4. (Orig). Dungele negre, sunt capilare sanghine, restul este țesut mădular. Este o măduvă reactivată,

„sistem“ și anume a sistemului mieleic; alții le consideră ca adevărate tumori ale măduvei, cu metastaze, numindu-le *Miolo sarcome*. (Masson).

Histologie. *r. Rustitszky* a descris la 1873 primul caz (Fig. 163), cu tumori mădulare, pe care le-a numit Mielom multiplu; microscopic le descrie ca formate din celule asemănătoare cu celulele limfatice; Este după el o hiperplazie a măduvei. Celulele acestor noduli, seamănă cu celulele mari ale măduvei, cu mielocitele (Fig. 125) și de aceea acestor

forme li s-a dat numele de mielocitom; unele tumori prezintă celule asemănătoare cu mielocitele, fără granulațiuni: sunt mieloblaști; tumora se poate numi Mieloblastom. Coloarea pe secțiune a acestor tumori, este roșie închisă, din cauza vascularizației bogate. S-a descris o formă diseminată și generalizată, care s'a numit Mielomatoză.

Eritroblastome. S'au descris cazuri de asemenea tumori mădu-lare, formate din elemente eritoblastice.

Leucocitom, s'a numit tumori mădu-lare, formate de leucocite asemănătoare celor sanghine.

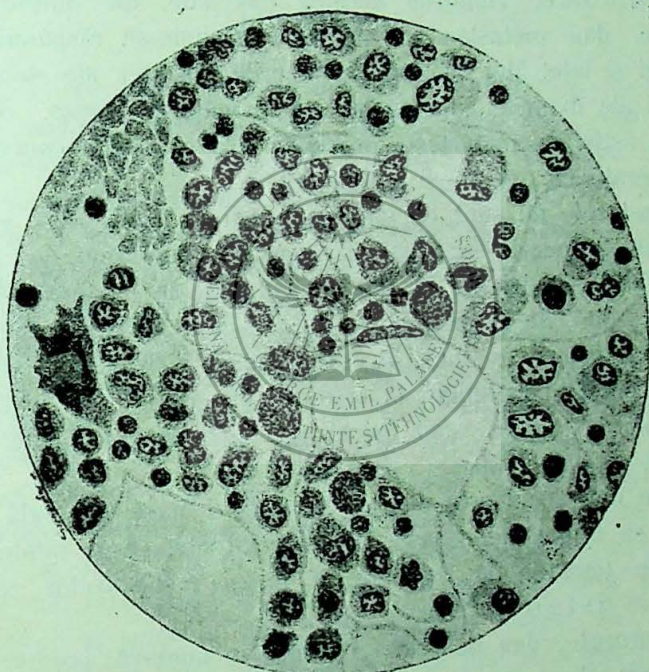


FIG. 127.

Măduvă osoasă a cazului Limfosarcomatoză. Acelaș caz. Fig. 126.
Imm. 2 mm. Ap. Oc. 4. Orig) Mielociți eozinofili și neutrofili.
Mieloblaști. Normoblaști. Megacariociți,

Plazmocitom, plasmom, sunt tumori mădu-lare cu celule plasmaticе.

Limfocitom, este un mielom cu celule limfocitare. Aceste tumori au o structură limfadenoidă, încât ar putea fi înțepretate ca limfome aleucemice. Toate aceste forme celulare, cari nu sunt totdeauna perfect distincte, sunt forme mie-loide și de aceea s'ar putea numi după unii „celule de mielom”.

Aceste tumori, nu pleacă de la tumori proprii ale măduvei, putându-se găsi și în ganglioni mai cu seamă, unde le-am întâlnit mai înainte.

Tumori secundare ale măduvei. Una din localizările multor tumori ale diferitelor organe și țesuturi, este și măduva osoasă. Aceste metastaze tumorale mădule, sunt mai frecvente cu mult, decât tumorile primitive. Simptomele pricinuite de unele forme și localizări ale metastazelor în oase și măduvă, sunt de multe ori asemănătoare acelor produse de tumorile primitive, constituind un simptom foarte asemănător celui descris de *Kahler*. Tumorile, cari dau metastaze în măduvă, pot fi: *Carcinome* și *Sarcome*.

Carcinome. Tumorile acestea epiteliale, ale diferitelor organe glandulare, dau metastaze în măduvă, găsiindu-se răspândite în unele oase lungi și late. Mai cu seamă cancerile prostatei, ale stomacului, ale tiroidei și ale mamelei, dau metastaze în măduva osoasă. S'a observat cazuri de astfel de metastaze, provenite dela o mamă canceroasă, care fusese operată cu ani (5—6 ani), înainte.

Metastazele nu sunt de obicei numai în oase, ci se găsesse și în alte organe, în special, în ganglioni. Aceste tumori ajung în măduvă prin calea limfatică și aici fie, că rămân cantonate în măduvă, fără să atace compacta osului, fie că pătrund în os, pe care îl distrug, subțindu-l și preparându-l pentru fractură, la ce mai mică rezistență. Nodulii metastatici, se prezintă bine limitați în măduvă, înconjurați de măduvă roșie; uneori tumorile acestea, sunt foarte mici și difuz diseminate, încât nu se observă cu ochiul liber.

Acolo unde osul este distrus, se vede o masă tumorală neregulată necrotică, cu fragmente osoase. () particulatitate, ce se întâlnește câteodată, este tendința la osificare, a însăși metastazelor canceroase: *Carcinom osteoblastic*.

Sarcomele, dau mai rar metastaze în măduvă; produc simptome asemănătoare. (Vezi mai departe la „Sindroamele pseudoleucemice“).



PARTEA III.

HEMATOLOGIA CLINICĂ. BOALELE ȘI SINDROMELE SÂNGELUI ȘI ALE ORGANELOR HEMATOPOIETICE.

Introducere.

Sângele, organ a cărui importanță pentru organism, nu a scăpat celor dintâi medici. a făcut obiectul studiilor patologice, din cea mai veche antichitate. Studiul patologic al acestui țesut, a fost considerat izolat, iar descrierea cea mai atentă a stării lui aparente și în urmă microscopică, a contribuit mult la cunoașterea calităților lui. Totuși aceste studii descriptive, calitative și cantitative, nu au putut aduce explicarea producerei proceselor morbide, atâta timp, cât ele se adresau numai sângelui format și circulant. Studiul embriologiei a desăvârșit cunoștințele și a explicat o cantitate de fapte morfologice, din domeniul patologiei sângelui, învederând necesitatea de a studia sângele în evoluția lui și de a vedea în sânge un organ mai puțin independent și stabil. o continuare morfologică, cu o fiziologie specială, a însăși organelor hematopoietice. Sângele se renovează continuu, mai mult ca ori ce alt organ; este un organ sau un „țesut“, al cărui elemente, au o independență mult mai mare, ca alte elemente celulare din corp. Din aceste motive, medicii și patologii din vechime încă, vorbesc de „Boalele sângelui“; mai în toată lumea și în toate limbile, avem echivalentul cuvântului: Boală a sângelui Hémopathie. Emopatia, Blutkrankheit, Blood disease. Popular este cunoscut, că sângele se „înbolnăvește“, „se strică“ sau cu o expresie mai modernă, se poate intoxica. Cu ideile mai nouă, după ce s'a văzut legătura cu organele formatoare, s'a căzut de multe ori în exagerarea contrară: sângele a fost considerat, ca un element excretat, comparându-l cu urina; nu există boale ale sângelui, ci numai boale ale organelor hematoformatoare, ce se traduc prin diferite modificări calitative și cantitative ale sângelui, întocmai cum urina traduce diferite turburări în funcția rinichiului, sau chiar ale altor organe. De la început trebuie protestat contra acestei concepții; sângele nu este comparabil, nu numai cu urina, care este un produs

excremențial, dăunător organismului, dar nu se poate compara nici cu o secreție importantă, a unei glande cu secreție internă, sau externă, cu o funcțiune determinată, a cărei acțiune depinde de celulele organului ce o produce; nu se poate vorbi de boale ale sucului pancreatic, ci de boale ale pancreasului; acțiunea lor este limitată și chiar dacă astăzi se cunosc substanțe, ce au acțiune directă asupra sucului secretat, aceste acțiuni sunt puțin importante și nu pot îndreptăți să se vorbească de patologia lor. Sângele are însă o morfologie și un chimism complicat, independent; hematiile funcționează, îndeplinind un rol complicat și ne putem imagina foarte multe acțiuni nocive directe asupra lui: paraziți, toxine, jigniri mecanice, acțiuni, cari dau o serie de afecțiuni proprii ale sângelui. Sângele este în raport cu plasma interstițială a organelor, prin intermediul endoteliului vascular, iar plasma prin concentrarea diferitelor substanțe, prin prezența acestor diferite substanțe, i-și modifică continuu compoziția sa. Leucocitele reacționează asupra elementelor străine și execută o acțiune activă asupra lor. Hematiile poartă și dau oxigenul în tot organismul. Iată de ce sângele nu este un element excretat, ci un complex de elemente histologice și chimice în activitate, prelungind acțiunea fiziologică a organelor hematoformatoare însăși. În felul acesta de a înțelege, trebuie să se recunoască, că cele mai multe modificări patologice ale sângelui, sunt cauzate prin acțiuni nocive asupra organelor ce-l produc și că mult mai puține sunt acele produse cari lucrează direct asupra sângelui. O consecință imediată, este necesitatea, ca sângele să fie studiat împreună cu organele hematoformatoare, ca un tot și nu separat: de aci ideea, de a nu face concesie nici didactismului și a nu-l despărți de organele, cu cari natura l-a legat, mai cu seamă când e vorba de a-l studia funcțional, dinamic.

Hematologii păstrează totuși încă cuvintele așa de întrate în uz: „Boale ale sângelui”; autorii italieni *Banti* și *Ferrata* vorbesc tot de *Emopatie*, punând toate felurile de alterații ale sângelui și ale organelor hematopoietice la un loc, sub această denumire: *Emopatii*, Boalele sângelui. Altă dată se zicea „Anemie” la toate aceste boale, ceea ce nu corespunde de loc realității. Cuvântul de Boală a sângelui, în înțelesul, că sângele este o parte din țesutul total sanghin și că cuprinde toate alterațiile lui și ale organelor sanghiformatoare, se poate menține, pentru că este intrat în limbajul medical. Etimologiceste, trebuie recunoscut, că termenul de „Boale ale sângelui”, ar face să ne gândim numai la alterațiile exclusive ale sângelui adult circulant. Pentru nomenclatura noastră, am putea menține, pentru scurtimea și concizia lui, cuvântul de *hemopatie*, *hemopatii*, cu înțelesul larg, de boale ale sângelui și ale organelor hematopoietice.

Hemopatii esențiale, simptomatice, protopatice și deuteropatice.

Ehrlich și Grawitz, numeau boale de sânge primitive și boale de sânge simptomatice. Cele primitive, erau considerate ca afecțiuni ale elementelor sângelui. Pentru acești autori, boalele primitive, erau datorite la cauze ce luerau direct asupra sângelui, sau chiar ca boale constituționale, deci în sensul de „idiopatice sau esențiale”. Boalele așa zise simptomatice, erau acele alterațiuni ale sângelui, simptome simple sanghine, cauzate de boale generale, sau localizate, cari se repercutau și asupra organelor hematopoietice și asupra sângelui. O anemie în urma unei hemoragii, este o anemie „secundară” pierderii de sânge; anemia dată de botriocefal, este secundară și simptomatică, ea și toate modificările pe care le prezintă sângele și organele formatoare, în boalele infecțioase cronice și acute, sau în tumori. Termenul de secundar și simptomatic, se întrebuința ca sinonime, deși se făcea distincție: secundar erau acele modificări, cari rezultau din cauze externe directe, asupra organelor hematoformatoare: de ex. acțiunea razelor X, asupra măduvei, aduce o diminuare a leucocitelor neutrofile; cele simptomatice, erau produse printr-o acțiune asupra altor organe, acțiune ce se repercuta și asupra sângelui și organelor formatoare. Pappenheim împarte hemopatiile în: protopatice și deuteropatice. În cele protopatice, acțiunea este de obicei exogenă, cunoscută sau „criptogenetică” (ascunsă), lucrând însă direct asupra sângelui și organelor hematopoietice. De exemplu în boala lui Biermer, agentul este necunoscut, lucrând asupra organelor hematoformatoare și a sângelui însuși; anemia botriocefalică, este produsă de un agent exogen, extern cunoscut, lucrând direct asupra organelor hematopoietice. Leucemiile sunt boale protopatice, cu agentul necunoscut. Afecțiunile deuteropatice, sunt produse de agenți ce lucrează indirect asupra organelor hematoformatoare. De exemplu, în infecțiuni, în tuberculoză, simptomele anemice ale sângelui, sunt date de acțiunea infecției asupra nutriției, circulației și până la un punct și asupra organelor hematopoietice și a sângelui. Pappenheim, numește boalele simptomatice, indirect secundare, iar pe cele protopatice direct secundare; pentru el toate boalele sunt în fond secundare, deci fără motiv, să fie numite primitive, toate aceste boale fiind boale primitive, ale organelor hematopoietice, nu a sângelui. Sunt deuteropatice, pentru el, sau indirect secundare, formele secundare și simptomatice. Idiopatie, înseamnă o boală produsă de o cauză internă, care nu se cunoaște, și care rezultă din constituția însuși a organului: o slăbiciune constituțională; astfel cloroza, face partea din grupul acestei idiopatie. Pentru Pappenheim, nu există propriu zis boale primitive ale sângelui și cu drept cuvânt, toate acestea sunt boale pri-

mitive, ale organelor hematopoietice; toate aceste boale sunt pentru el sindrome sanghine. În starea actuală a cunoștințelor, putem accepta diviziunea în Hemopatii esențiale și Hemopatii simptomatice cu înțelesul dat mai sus, cuvântului de hemopatie. Cele dintâi sunt boale ale sângelui și ale organelor hematopoietice, au cauze necunoscute sau criptogenetice, fie idiopatice sau nu, iar cele simptomatice, sunt afecțiuni ale sângelui și ale organelor hematopoietice, secundare unor boale extrahematice generale, infecțiuni, tumori, intoxicațiuni etc.

Afecțiune și boală. Dacă înainte în patologie, se făcea confuzie, între aceste două noțiuni, întrebându-se una în locul alteia, astăzi înțelesul lor, este lămurit și aplicarea justă a lor, aduce o exprimare precisă a procesului morbid. Boala, este o noțiune generală, complexă și abstractă: ea coprinde toate fenomenele morbide cu cauzele și mecanismul producerii precum și evoluția ei. Așa de exemplu când spunem: febră tifoidă, reumatism poliarticular, cancer al ficatului, am denumit trei boale, înțelegând agentul patogen, intrarea lui în organism, modul lui de a lucra și de a produce diversele simptome, reacțiunea organismului, lupta, mersul, substanțele produse, terminarea boalei. Ori cari fenomen din acest complex, face parte din una din acest boale. În cancer este același lucru, deși aici nu se cunoaște cauza, dar evoluția, anatomia patologică, mersul etc., sunt caractere speciale pentru această boală, care rămâne cantonală într-un organ, sau dă metastaze, produce anemii, cașecsie etc. și conduce la moarte. Febra tifoidă produce în evoluția ei ulceratii intestinale, degenerescența inimii, întumescența splinei. Cancerul produce și el anemii, degenerescența inimii și a rinichilor; reumatismul produce inflamația diferitelor articulații etc.: toate aceste alterațiuni ale diferitelor organe, produse în cadrul acelei boale, sunt Afecțiuni sau Patii.

Afecțiune este determinarea morbidă a unui organ, sau țesut într-o boală. Nu vom vorbi de boale ale inimii, ci de afecțiuni ale inimii, ale pulmonului etc.: cardiopatii, pulmonopatii, splenopatii. Boalele sunt în general specifice, patile, nu sunt de cât localizări pe organe, de multe ori nespecifice și fără posibilitatea de a deosebi căror proces aparțin. Afecțiunile sunt alterații produse de boale.

Aceste noțiuni, se aplică și în judecarea boalelor și sindromelor sanghine, a Hemopatiilor. Boale propriu zise, ale organelor hematopoietice, nu se pot numi de cât foarte puține forme, pentru că trebuie să avem o cauză care lucrează primitiv asupra acestor organe, alterându-le și producând consecutiv, simptome sanghine, simptome simple sau fascicule de simptome morfologice, ce se traduc clinic, prin o serie de tulburări a funcției lor, adică sindrome clinice. Au fost considerate ca

hemopatii esențiale, protopatică, Cloroza și Anemia pernicioasă; în urmă unii autori au urătat că aceste sindrome, pot fi considerate ca „boale”, în sensul de mai sus, dar boale ale aparatului hematoformator și a nu a sângelui. *Ferrata* contestă clorozei, calitatea de hemopatie esențială, considerând-o ca simptomatică, dată de turburări endocrine, ovariene.

Sindrom este un complex clinic, funcțional, în legătură cu afecțiunea unui sau mai multor organe hematopoietice. Ori ce anemie, este un sindrom. Sunt mai multe feluri de sindrome, fiecare având cadrul lui. În baza cunoștințelor actuale, mulți autori, sunt dispuși să nu atribue cadrelor patologice sanghine, de cât cuvântul „Sindrom” și nu boale. Leucemiile, cari sunt considerate de cei mai mulți ca adevărate boale primitive, esențiale, ar fi sindrome clinice, pentru că dacă se face dovada unei etiologii multiple, atunci va trebui să renunțăm la unitatea nozologică. Totuși aceste sindrome se ridică prin caracterile lor până la rangul de „boale”, și nu putem să punem toate hemopatiile la un loc numindu-le „sindrome” și considerându-le ca provocate de cauze generale directe sau indirecte, asupra organelor hematopoietice. Astfel de hemopatii le vom numi „Boale” și deși etiologia nu se cunoaște, constanța caracterelor anatomopatologice și simptomatologice, ne impune a le privi ca boale primitive sau esențiale. Deaceia vom împărți toate cadrele morbide ale sângelui și organelor hematopoietice în Boale și Sindrome sanghine.

Privire generală asupra tuturor afecțiunilor sângelui și organelor hematopoietice. Încercare de clasificare.

Toți hematologii au căutat să facă câte o clasificare, a tuturor acestor boale și sindrome ale sângelui și organelor hematopoietice, însă din cauza lipsei până în prezent a cunoștințelor precise asupra etiologiei și a patogeniei, această clasificare este empirică și provizorie. Aceste diferite clasificări, sunt făcute unele după afecțiunile diferitelor organe, metodă anatomică, cu oare cari modificări, sau după un caracter dominant al producerii sindromelor. Nici una din aceste clasificări, nu este unitară ca principiu, ci conține mai multe criterii. Voi da câteva din clasificările cele mai cunoscute, pentru că fiecare din acestea, cuprinde vederi sugestive. Pe lângă aceste clasificări, voi căuta ca în conformitate cu cercetările și opiniile diverse, pe care le posedăm astăzi, să grupăm la un loc, toate aceste „cadre” patologice, numai pentru a înlesni o vedere de ansamblu a lor, fără pretenția de a introduce o clasificare definitivă, ceea ce am spus că nu se poate în prezent.

Hirschfeld, divide Boalele sângelui în: Anemii, Hemoblastoze, Afecțiuni ale splinei, protozoari ai sângelui, Diateze hemoragice. În Hemo-

blastoze, pune toate afecțiunile generalizate de sistem, cu aspect tumoral și anume, divizându-le în două grupe: Leucoblastoze și Eritroblastoze.

Leucoblastoze	Leucemie	Mieloză	Cronice	Leucemie	Sarcoleucemie	Verzi
	Leucemie	Linfadenoză	Acute	Aleucemie	Hiperplastice, simple	Necolorate

Iată tabloul de clasificare după *Banti*:

I. Anemii	Cloroza	secundare	acute	metemoragice	
	Anemii simple		cronice	prin hemoragii repetate toxice (endogene (exogene	
			criptogenetice	parazitare: anchilostoma, prin boale precedente. prin neoplazii.	
	Anemii pernicioase	secundare	criptogenetică	lui a <i>Biermer</i>	
	parazitare infecțioase neoplazice				
II. Hiperglobulii					
III. Limfoadenia	Linfoadenia simplă		(leucemică (Leucemia linfoadenoidă) (aleucemică (Pseudoleucemia linfoadenoidă)		
	Linfoadenia sarcomatoasă		(leucemică (aleucemică		
	Linfosarcomatoza	neoplazică	linică	leucemice	
			glandulară		
		nodulară	osoasă	aleucemice	
			mucoasă cutanată		
IV. Mieloadenia	Mieloadenia simplă		(leucemică (Leucemia mieloidă) (aleucemică (Pseudoleucemia mieloidă)		
	Mielosarcomatoza		(neoplazică (nodulară (Mielom mieloid)	(leucemică (aleucemică	
	V. Fibroadenia				
VI. Splenomegalii primitive	Anemia splenică				
	Splenomegalia cu ciroza hepatică (<i>Banti</i>)				
	Anemia splenică (<i>Banti</i>)				
VII. Hemopatii sistematice	limfatice		infecțioase		
	nodulare		neoplazice		
			criptogenetice		

VIII. Hemopatii cu auto-nomie dubioasă

Leucanemia
Splenomegalia cu
mielocitemie

IX. Diatezele hemoragice

Scorbut
Hemofilia
Purpure:
Werthoff
Winkel
Barlow

Asociația Prietenilor Universității
BOLYAI
Îndrumătorii: *Bakalowski* *Erjeslute*
Târgu-Mureș — *Marosvásárhely*

X. Paraziții animali

Este interesantă concepția lui *Pittaluga*, în ceea ce privește unele sindrome hematice. Acest autor face o grupă aparte, numită Hemodistrofii. Numește hemodistrofii, boale caracterizate prin: a) predominanța alterațiilor biochimice plasmatiche, asupra modificărilor histopatologice; b) prin cooperarea unei stări nervoase, neuropatice, cu turburări de secreție internă, și c) caracterul ereditar ce-l prezintă. În acest grup, autorul pune diatezele hemoragice, Poliglobulia, Cloroza și o parte din leterile hemolitice. Pentru toate aceste sindrome, este nevoie și de intervenția unui factor extern, dar producerea sindromului are loc din cauza terenului, este vorba de o „tară hemopatică”, de o distrofie sau de un proces degenerativ preexistent, moștenit. *Bauer* și *Martius* susțin deasemenea că Cloroza este o boală constituțională și pe o bază degenerativă, în raport cu organele cu secreție internă — glandele genitale, în cazul de față. *Naegeli*, admite că Cloroza, este o boală constituțională, dar nu și distrofică, aducând ca argument dezvoltarea bună, ușor bărbătească a oaselor la clorotice, precum și caracterele secundare sexuale bine dezvoltate. Acest grup s'ar găsi la mijloc între boalele glandelor endocrine pe de o parte, și între „hemopatiile propriu zise” pe de altă parte.

Iată care este clasificarea lui *Pittaluga* (Madrid).

I. Hemodistrofii

Cloroza
Poliglobulia
Diateze hemoragice
Diateze eozinofile

II. Anemii (olioghemii)

Anemie ortoplastică
Anemie displastică (pernicioasă)

III. Leucoze (leucemii)

Limfoză (limfadenia) leucemică și aleucemică
Mieloza (mieladenia) leucemică și aleucemică
Limfosarcoză
Mielosarcoză
Leucemia splenomegalică
Leucemia monoblastică
Leucemia atipică
Eritroleucemia
Leucanemia

IV. Hiperplazii, limfadenii, fibroadenii și splenomegalii	{		Statal limfatic (<i>Pallauf</i>)
	{		Splenolinfoma
	{		Anemia splenică (<i>Griesinger</i>)
	{		Anemia splenică (<i>Cardarelli</i> și v. <i>Jacksch</i>)
	{		Boala lui <i>Banti</i>
V. Limfogranulomatoză	{		Boala lui <i>Gaucher</i>
	{		Splenomegaliile hemolitice
	{		Limfogranulom malign (<i>Hodgkin-Sternberg</i>)
	{		Limfom tuberculos
	{		Adenita eozinofilă
VI. Neoplazii	{		Granulom splenic
	{		Mielopatii granulare
	{		Limfosarcom
VII. Neoplaziile organelor hematopoietice.	{		Clorom
	{		Mielom

Ferrata pleacă dela punctul de vedere că aceste hemopatii sunt de două categorii: sistematice și localizate. Leucemiile. Anemia pernicioasă și Eritremiile sunt pentru el Hemopatii sistematice, pentru că alterațiile nu încep într-un focar ci deodată apare în mai multe părți, difuz, producând turburări funcționale, mai mult sau mai puțin însemnate.

Aceste alterațiuni generalizate, sunt apoi de două feri: parenchimatoase și stromatice. Proliferațiile parenchimatoase hemocitoblastice dau stările leucemice și afeucemice. Tesutul de susținere, poate da naștere la proliferațiuni ce conduc la granulomatoze, adică la acele tablouri histologice, caracterizate printr'un țesut polimorf, format din diferite elemente celulare, plasmazelle, limfocite, epitelioide, mieloide, celule gigante, cum se găsește în tuberculoză și în sifilis. Aceste proliferațiuni sunt și ele generalizate: de exemplu Boala lui *Hodgkin*.

Iată tabloul de clasificare după *Ferrata*:

Hemopatiile esențiale	Generalizate	Parenhima- toase	Eritrocitice	(Anemia pernicioasă (Eritremia
			Leucocitice	(Leucemia (Pseudoleucemia
		Histioide	(Granulomatozele)	
	Localizate	Fibroadeniile splenomegalice		
Tumori primitive				
Tuberculoza				
Procese inflamatorii				
Hemopatiile simptomatice	Cloroza			
	Intoxicații			
	Boale infecțioase			

Ferrata, arată că deși cele două țesuturi, parenchimatos și stromatic, dau forme patologice deosebite histologicește, există între ele forme de tranziție. În toate afecțiunile sistematice, fie parenchimatoase, fie stromatice, este și o activitate a celulelor hemohistioblastice, cari are loc atât în organele hematopoietice, cât și în țesutul conjunctiv.

Aceste celule histioide, au o activitate citogenetica însemnată, luând parte în toate procesele, deci urmează, că din punctul de vedere morfo-genetic, toate hemopatiile, vor fi producții ale aceluiasi element celular și anume celula indiferentă sau hemohistioblastul. Procesele parenchimatoase și cele histioide, nu sunt așa disparate, fiind tot rezultatul evoluției aceluiasi element indiferent: hemohistioblastul, capabil să evolueze în elemente, stromatice, cât și parenchimatoase. Vom vedea însă, ce anume caracter impune prezența celulei aceștia, în proliferările patologice.

Am arătat concepțiile cele mai dominante, în ceea ce privește morfogeneza hemopatiilor. Ne vom mulțumi mai departe să descriem cadrele actuale ale boalelor și ale sindromelor, în mod obiectiv, iar la urmă le vom grupa într'un tablou sinoptic, completând încă și cu alte opinii, chestiunea aceasta de sistematică așa de spinoasă.

P. E. Weil și *Bloch*, vor să facă o clasificare funcțională, considerând toate fenomenele morbide ale sângelui, ca secundare, ca sindrome sanghine în diferitele boale, mai mult, sau mai puțin generalizate. Această tendință nu corespunde rezultatelor obținute până astăzi în hematologie, cari arată existența de boale proprii, esențiale ale organelor hematopoietice și ale sângelui, iar diviziunea în tot atâtea capitole nozografice, câte grupuri de simptome se pot întocmi, este a duce prea departe înbușcătășirea didactică.

Iată cum divid acești doi autori boalele sângelui:

1. Sindrome ale alterației funcționale eritropoietică și eritrolitică: sindrome anemice, sindrome hemolitice și poliglobuliele.
2. Sindrome ale alterației funcțiunei leucopoietice și leucolitice: leucocitoza și leucopenia.
3. Sindrome hiperplastice, ale organelor hematopoietice: leucemiile.
4. Neoplazii canceroase ale parenchimelor.
5. Sindrome localizate ale infecțiunilor organelor hematopoietice (hiperplazii inflamatorii, neoplazii infecțioase).
6. Sindrome a funcțiunei secretorii a plasmei: hipercoagulabilitate și fenomene de shok.

Această diviziune este foarte practică, având avantajul, că nu prejudiciă nici asupra etiologiei și nici asupra patogeniei boalelor, are însă inconvenientul, că nu desparte boalele propriu zise, de sindromele hematice, pe baza cunoștințelor actuale. Funcțiunea eritropoietică eritrolitică, func-

țiunea secretorie a plasmei, nu sunt de cât procese complexe și nu sunt de cât simptome funcționale și nu spun nimic în privința producerii lor.

În rezumat în starea actuală a cunoștințelor noastre, asupra etiologiei și a patogeniei celor mai multe din sindrome și boale ale sângelui și ale organelor hematopoietice, este prematur a da o clasificare, care nu poate fi de cât hipotetică și foarte personală. Această operă de sinteză, trebuie amânată, iar până atunci, că facem numai o analiză a tuturor simptomelor și sindromelor. Expunerea acestor grupe, așa cum va urma de acum înainte, poate fi rezumată într'un tablou, care nu are pretenția de a da o clasificare strict patogenetică, nevoind să prejudice asupra unor explicații, ce nu sunt nici complet dovedite și nici admise de toți. Este numai o grupare făcută pe caracterele anatomo-clinice, descriptivă în ceea mai mare parte, căutând se grupeze și nu să hotărască procesele întime ale boalei.

Iată acest tablou :

Boale și Sindrome Sanghine :

- I. Anemii (Olighemii).
- II. Policitemii.
- III. Diateze hemoragipare.
- IV. Stări hiperplazice simple și neoplazice, generalizate ale aparatului hematopoietic.
- V. Afecțiuni ale organelor hematopoietice.

	Sindrome secundare
I. Anemii sau stări anemice	Anemia pernicioasă <i>Biermer</i>
	Cloroza
	Anemia splenică
	Ictere hemolitice
	Boala lui <i>Winkler</i>
II. Policitemii	Eritrocitoze
	Eritremii
	Eritroleucemii
III. Diateze hemoragipare	Hemofilie
	Werlhoff
	Purpure
	Trombocitopenie
	Aleucie
	Distrofia endotelio-plasmatică
	Alte sindrome descrise cu caractere hemoragipare

IV. Stări hiperplazice generalizate. (O parte din hemoblastozele lui Hirschfeld)

1. Stări leucemice (leucozele lui Ellermann și Hirschfeld)	Mieloze	leucemice	verzi	simple	acute
	Limfadenoze	aleucemice	necolorate	sarcoide	cronice

Granulomatoze	Limfogranulomatoza <i>Hodgkin-Sternberg</i> .
	Tuberculoza generalizată ganglionară.
	Granulom lepros, etc.

Tumori	Tumori multiple ale măduvei osoase, Mielome și Sarcome generate, primitive și secundare.
	Sacromatoze generalizate a ganglionilor limfatici. Limfosarcinatoza <i>Knudsen</i> .

2. Stări pseudo-leucemice

Sindrom Splenomegalice	Splenomegalii primitive	Boala lui <i>Banti</i>
	Fibroadenii	
Sindrom Splenomegalice	Sindrom hepatolienale	Anemia <i>v. Jacksch</i>
		Cirozele ficatului
		Tromboflebita splenică
		Stări leucemoide

V. Afecțiuni localizate ale organelor hematopoietice	Tumori	Tuberculoză Sifilis
	Inflamațiuni	

În această grupare m'am servit de cuvântul „stări pseudoleucemice.” în un înțeles ceva deosebit de a altor autori. *Sternberg* și *Fränkel* într'un congres al patologiilor germani, referând asupra înțelesului, ce trebuie dat cuvântului Pseudoleucemie, după ce Societatea hematologică din Berlin, decisese ca acest termen, să fie înlăturat cu totul din nosologie, conchid la menținerea termenului, însă nu în accepțiile multiple, ce i s'au dat. opinând că trebuie să se numească cu acest termen, numai afecțiuni generalizate, produse prin un proces până la un punct asemănător proceselor leucemice și nu la afecțiuni ce au numai superficial, o asemănare cu procesele leucemice.

Pittaluga în tratatul său (1922) se miră de *Naegeli*, că mai menține încă denumirea această, fie numai ca o „denumire de grup de afecțiuni” (*Sammelbegriff*) și nu cu ideea de a denumi în sindrom unic. Școala franceză, întrebuițează puțin acest cuvânt ce e drept, prefe-

rind denumirea de aleucemie. Italienii îl întrebuințează exclusiv, pentru procesele leucemice pure, fără simptome sanghine leucemice. Noi credem, că este bine să-l păstrăm, pentru că în literatura medicală de pututîndeni este foarte întrebuințat. Noi vom numi cu el un ansamblu de caractere exterioare asemănătoare cu acelea din leucemii. Pentru noi acest grup de stări pseudoleucemice, corespunde la o serie de procese neoplazice sau hiperplazice, cât și inflamatorii, ce dau o tumifiere mai mare sau mai puțin generalizată a ganglionilor, a splinei, a ficatului, fără o leucemie sanghină. Procesele pur leucemice, fără sindrome sanghine leucemice, le numim mai bine „aleucemice”.

I. ANEMII. STĂRI ANEMICE BOALE ȘI SINDROME ANEMICE.

Cuvîntul „anemie” întrebuințat din antichitate, deși nu corespunde înțelesului etimologic (lipsă de sânge), este însă denumirea, care se va menține în patologie, cu o semnificație anumită ce i-se dă și anume: alterațiuni și diminuarea, număr și compoziție, a elementelor hematice din sânge, provocate din diverse cauze. Am arătat în partea a două, că sunt diversele alterațiuni ale hematiilor, pe cari le-am putea numi simptome simple. Fiecare din aceste simptome, constituie, un grad de anemie.

Olighemia, este înpușinarea masei sanghine și exprimă aproape acelaș lucru, ca termenul de anemie, cu mai multă precizie, de oarece arată natura procesului: diminuarea sîngelui. Olighemia, are loc în urma pierderilor de sânge, hemoragii: olighemia, de cele mai multe ori, este trecătoare, neputînd dura multă vreme; sângele se regenerează în urma pierderilor mari și elementul cel dintîi, care se reformează în sânge, este plasma, în cît în primul timp după hemoragie, este o stare de hidremie, sau polioplasmie. Aceste stări se numesc hipoglobulii false, sau pletoră hidremică, pentru că în pletora vera, este o înmulțire și a globulelor, după cum și a masei totale sanghine.

Se știe că experimental animalul, poate trăi cu o treime din cantitatea lui totală de sânge; reducerea la jumătate, nu este compatibilă cu viața. Ceea ce produce moartea, nu este lipsa de globule, ci hipotonia arterială. Clinic, anemiile se traduc prin o culoare a pielii caracteristică, care a fost observată din toate timpurile și care popular se confundă cu anemia însăși; desigur că hematologic, putem constata simptome anemice, fără ca culoarea pielii și a mucoaselor, să fie anemice; sunt indivizi cari au o paliditate destul de pronunțată, fără ca să fie

anemiei; acest lucru se explică prin o constituție anumită a capilarelor pielei: este vorba de o anemie falsă. Simptomele reale hematologice, cele mai importante, care determină o stare anemică, sunt: oligocitemia și oligocromemia.

Cauzele generale ale anemiilor.

În general alterațiunile hematice, cât și compoziția sângelui, pot fi cauzate de substanțe toxice, atât pentru sângele periferic, dar mai cu seamă cari lucrează asupra organului productiv: măduva osoasă.

În sânge circula toxice, mai cu seamă produse de paraziți sanghicoli, endoglobulari; se găsește și substanțe hemolitice. Aceste substanțe, lucrează puțin asupra hematiei, mai cu seamă în sângele circulant. Distrugerea hematiilor și fenomenele degenerative, sunt cauzate prin acțiunea ce o au anumite substanțe, în organele hematopoietice, iar cea mai mare parte a alterațiilor hematiilor, am văzut că sunt semne regenerative, denotând eforturile organismului și ale măduvei în special, pentru a regenera pierderile.

Cauzele generale ale anemiilor ar fi: a) hemoragiile. b) distrugerile mărite de hematii, prin hemocaterază și prin hemoliză, c) lipsa de producere a hematiilor: anhematopoeză, așa numită de Aubertin. În sfârșit putem adăuga încă la aceste cauze și d) diminuarea proprietății de a se fixa fierul, pe globule, precum și e) dificultatea de a trece în circulație a hematiilor gata făcute și în sfârșit infecțiile generale, precum și nutriția insuficientă și tulburările de secreție internă, joacă un rol important.

Hemoragiile s'au studiat și experimental, constatându-se o oligocitemie și oligocromemie fără modificarea lui V; elementele hematice se regenerează; pierderea de sânge; lucrând activ asupra măduvei, o cantitate nouă de hematii pătrund în circulație; aceste hematii au mai puțină hemoglobină, fiind preparate în grabă; apar și elemente mai tinere imature, hematii nucleate. Valoarea globulară revine în urmă la normal.

Hemoragiile cronice, provoacă o diminuare a hemoglobinei și apariția de elemente tinere: așa se petrece în ulcerul și cancerul stomacal; mecanismul anemiei, în cancer, este încă și mai complicat.

Anemia aceasta, dă o serie de manifestări clinice: oboseală, dispnee, tachicardie, pulsul mic; lipotemie, astenie. Anatomic-patologic, se văd fenomene de regenerare, o proliferație mai activă a normoblaștilor.

În boalele infecțioase. Acțiunea acestor toxine, are loc asupra măduvei osoase; nu s'a putut dovedi o acțiune distructivă a toxinelor microbiene, asupra hematiei adulte. Microbii lucrează asupra măduvei,

producând leziuni mai mult sau mai puțin însemnate, cari prin compensare, tind a fi înlocuite. Activitatea exagerată a măduvei, alterațiile ei, aduc o perturbare în hematopoieză și chiar o anhematopoieză.

In boli parazitare sanghine precum în malarie, tripanozome, se produce hemoliza hematiilor; toxinele tuberculoase, și sifilisul, sunt foarte puternice și produc anemii grave, lucrând tot în felul amintit, adică asupra măduvei osoase.

Paraziții intestinali, ca *Anchilostoma duodenale*, botriocefalul, dau anemii grave, cu caracterul pernicios. Mecanismul producerii acestor anemii, este pe de o parte explicabil prin hemoragiile mici și continue, la cari dă naștere parazitul, cât și prin substanțele hemolitice, secretate de parazit, fapt care nu este încă bine stabilit.

Intoxicațiuni. Experimental s'a văzut că pirodina, toluilendiamina, cloratul de potasiu etc. au o acțiune distructivă asupra hematiilor.

Tumorile maligne. Cancerul și sarcomul, dau anemii destul de grave. Mecanismul acestor anemii, este complex; denutritia are și aici un rol, dar nu cel mai important. Trebuie presupus existența unei toxine, ce lucrează asupra măduvei osoase; se observă o oligocitemie și oligocromemie; valoarea globulară, scade foarte jos. Nici aici nu s'a putut dovedi cari sunt toxinele acelea.

Substanțe chimice industriale, ca plumbul, arsenicul, cromul, produc anemii importante, printre lucrătorii diferitelor fabrici și aceste substanțe lucrează tot asupra măduvei osoase.

Substanțe hemolitice. Anemiile hemolitice.

Injectând apă distilată în venele unui animal, se produce o descompunere a globulei și hemoglobina esă în afară, trecând în sânge și urină. Adevărata anemie hemolitică, se poate afirma numai atunci, când se prezintă hemoglobină în serul sângelui. Astfel de anemii hemoglobinemice și hemoglobinurice, este Hemoglobinuria paroxistică. Tot în această categorie, intră și anemiile hemolizante, icterile hemolitice. Unii autori văd în hemoliză, o cauză mult mai frecventă de anemii. Așa *Morawitz*, pune în grupa anemiilor hemolitice: 1. Anemiile experimentale. 2. Anemiile parazitare intestinale botriocefalice și cu alte helminți; 3. Anemia pernicioasă, 4. Anemii cu cauze necunoscute. 5. Anemii gravidice, sifilis, malarie și tumori. Vom reveni la descrierea sindromelor speciale.

Diferite boli constituționale, se întovărășesc de anemii: stările leucemice, puerperale, cloroza, diatezele hemoragice etc., unde anemia se explică, prin pierderea de sânge, cât și prin însăși alterațiile primitive sau secundare ale măduvei.

Tulburările de secreție internă. *Naegeli* crede că e probată influența secreției interne, în unele anemii, ce se produc în unele

boale ca osteomalacia, miotonia atrofică, distrofia adiposogenitală, rachi-tism și Basedow, graviditate, boala lui *Adison*, unde anemia ar fi pro-vocată direct, de tulburări de secreție internă, prin acțiunea lor asupra măduvei osoase.

Anemiile de denutriție, Anemia proletarilor (*Naegeli*) înlovărășese stările de denutriție, dar nu sunt bine dovedite. La animale flămânzite experimental, se constată o scădere proporțională cu scăderea greutateii corpului. Și aici se explică, prin o hiperfuncție a măduvei, prin denutriția ei, dar și prin produsele toxice, provocate prin o digestie incompletă.

Acelaș lucru în anemii la oameni cu tulburări de nutriție.

Lipsa de fier. S'a susținut lipsa fierului, în producerea ane-miei, însă nu este probabil, căci organismul are nevoie de cantități prea mici de fer, ce se găsește ușor.

Iată deci enumerarea cauzelor generale, cari produc simptome ane-mice secundare, de diferite grade. S'a căutat să se facă o clasificare a anemiilor după etiologie.

Naegeli împarte anemiile în:

I. Anemii primitiv mielogene.

II. Anemii secundar mielogene.

Anemiile primitiv mielogene, ar fi datorite cauzelor ce să găsească în măduva osoasă, ca în anemia pernicioasă, în cloroză, sau în tulburări de secreția internă. Și aceste anemii primitive, nu rezistă la o critică serioasă, pentru că și aceste boale sunt în fond tot secundare, cum am văzut.

În grupa II-a sunt sindromele simptomatice propriu zise. *Pappenheim* observă, că agenții producători ai anemiei, se pot grupa în trei categorii: 1. Toxicele hemolitice, toxicele parazitare, — malarie, — sunt agenți hemoftizici sau toxici hematici. 2. Agenți cum sunt tumorile măduvei, osteoscleroza măduvei, sau chiar toxine cari lucrează direct asupra măduvei, sunt agenți: mieloftizici, mielotoxici, și în fine 3. Agenți cari lucrează și asupra măduvei și asupra elementelor din sânge. *Pappenheim*, crede că singură logică, este o clasificare pato-genetică, după felul de a lucra al agenților. Această clasificare nu se deosebește de altfel mult de clasificarea lui *Naegeli*.

Pappenheim împarte în trei grupe:

1. Anemii primitiv mielopatie.

2. Anemii primitiv hemopatie.

2. Anemii primitiv hemomielotoxice.

Primul grup ar cuprinde cloroza și anemiile tumorilor mădulei. Cloroza este pentru el idiopatică, fiind datorită unor cauze intrinseci

și constituționale ale măduvei. Dacă se admite acțiunea secrețiunei interne ovariene, — fapt confirmat de toate cercetările, și care nu este pus la îndoială, — atunci cloroza cade din această grupă, în rangul unei anemii secundare, cum este de părere și *Ferrata*. A doua grupă, anemii hemopatice, sunt anemiile în urma hemoragiilor. A treia răspunde la două feluri de anemii.

a) Anemii toxice hipocrome (direct secundare). Substanțele hemolitice experimentale dau astfel de anemii: anemiile din cancer, tuberculoză, *Banti*, leucemii, se produc în acest mod, agentul lucrând atât asupra măduvei, cât și degenerativ asupra elementelor sanghine.

b) Anemii hiperchrome direct secundare, ca boala lui *Biermer*, intoxicații cu piridină, nitrobenzolul, cancerul măduvei osoase, anemia pseudoleucemică.

Această clasificare a lui *Pappenheim*, este patogenetică, dar și morfologică. După el anemia pernicioasă *Biermer*, este o afecțiune secundară, dar protopatică, acțiunea nocivă exercitându-se asupra măduvei.

Ferrata, consideră Anemia pernicioasă tot ca o boală protopatică ca o boală generalizată parenchimatoasă, pe când Cloroza este o afecțiune, sau o hemopatie simptomatică.

Banti, clasifică anemiile în simple, care corespund anemiilor simptomatice sau secundare, iar cloroza și anemia *Biermer*, le consideră ca boale esențiale.

O altă clasificare a anemiilor, a fost făcută după modul cum reacționează măduva osoasă și celelalte organe hematoformatoare. În adevăr, se observă că în unele anemii, apar în sânge o cantitate de elemente tinere, normoblaști, hematii cu corpusculele lui *Jolly*, bazofile, polichromatofile etc.; măduva osoasă a oaselor lungi, este regenerată și conține elementele pe care le au oasele active. Această stare a măduvei, dovedește o supra sau hiper activitate a formării hematiilor, dar și o activitate asemănătoare și în limitele morfologice normale de la adult. Formele aceste anemice, au fost numite anemii hiperplastice sau ortoplastice.

În alte cazuri perturbarea organelor hematopoietice, este mai mare și atunci în special măduva osoasă, lucrează în alt mod, sau mai bine zis, probabil din cauza unei acțiuni mai puternice, măduva nu mai reacționează, iar măduva oaselor lungi, nu se transformă în măduvă activă și hemopoieza este subnormală. Formele acestea se numesc forme aplastice; ele sunt numite aregenerative de *Pappenheim*.

În sfârșit, un alt mod de a reacționa al organelor formatoare, în unele împrejurări, este regenerarea embrionară; în sângele periferic ca și în măduvă, cât și în celelalte organe hematopoietice:

ganglioni, splină, țesut conjunctiv, apar forme tinere embrionare, megalo-blaști, proeritroblaști, entroblaști bazofili. Măduva oaselor lungi, devine activă și prezintă deci o activitate embrionară, o activitate deviată de la cea normală. Aceste forme s'au numit, regenerări metaplastice. Aceste forme de reacțiune, se întâlnesc în toate felurile de anemii; forma hiperplastică sau ortoplastică, este cea mai ușoară, se întâlnește în anemiile numite „simple“ de *Banti*, și în cele mai multe forme simptomatice. Forma metaplastică se întâlnește în formele grave, în formele pernicioase, esențiale, dar se întâlnește și în foarte multe forme simptomatice grave. Nu este o corespondență între forma de regenerare și felul anemiei, după patogeniza ei. Cum se produce și care este cauza acestei hemopoieze metaplastice, nu se cunoaște. Măduva este un organ, care are pe lângă funcția eritropoietică și funcția leucopoietică și granulopoietică în special. În diferite anemii, vom vedea și simptome leucocitare, de toate categoriile. Cloroza face excepție, evoluând fără să influențeze leucopoeza. Vom vedea la diferite forme de anemii și leucemii, imbricarea proceselor patologice. x

SINDROMELE ANEMICE (SECUNDARE).

Aceste anemii sunt hiporomice. Le-am studiat în parte la Partea II-a și în parte în introducere. Sunt anemii posthemoragice, anemiile din boalele infecțioase, din intoxicațiuni, anemiile hemolitice experimentale, anemiile în tumorele maligne, anemiile în diferite boale speciale, ale altor organe.

Anemiile posthemoragice.

Hemoragiile pot fi externe și interne; desigur că cele interne pot să nu fie cunoscute câteodată, inducându-ne în eroare; cele externe sunt datorite de obicei traumatismelor. Hemoragii care pot fi periculoase, sunt hemoragiile organelor genitale, în urma avorturilor și a nașterilor, în special în graviditățile extrauterine. Afectiunile stomacale, ulcerul și cancerul stomacal, hemoragii esofagiene, epistaxele frecvente și hemoragiile din diatezele hemoragice. În aceste împrejurări, pierderea de sânge, este câteodată bruscă și poate determina moartea; pierderea unei cantități, ce trece de jumătate de cantitatea totală a sângelui, periclitează viața. Hemoragiile mici, cari rămân mult timp „oculte“, neputându-se diagnostica cu ochiul liber, cum se poate întâmpla în cancerul tubului digestiv, dau anemii grave, de obicei regenerative și mai rar aregenerative.

Paraziții intestinalii, am văzut că prin sugere continuă, conduc la hemoragii și anemii, consecutive.

Aceste anemii posthemoragice, se mai divid în anemii acute și cronice. Formele acute, sunt acelea unde pierderea de sânge este rapidă, dând imediat o diminuare a cantității de sânge, caracterizată prin o hiperemie, oligocitemie și oligocromemie. Moartea în aceste hemoragii, este o moarte prin asfixie, prin lipsa de oxigen, din cauza lipsei globulelor, cât și din cauza golirei aparatului circulator de sânge. Lipsa cantității de sânge; se remediază mai ușor în urma unei introduceri intravenoase, a unei cantități de ser fiziologic. Regenerarea se face începând cu partea lichidă și în urmă prin apariția elementelor figurate; se observă de multe ori în anemiile posthemoragice, o leucocitoză pe lângă oligocitemie, din cauză că, eritroblastoza se face mai încet de cât proliferarea leucocitară. Prezența în sânge de elemente tinere mieloid, celule cu corpii *Jolly*, polieromatofile, constituie semnul regenerativ sanghin și arată felul anemiei. Coagulabilitatea este mărită de foarte multe ori. În urmă, leucocitoza dispare și echilibrul anterior este reluat; hemoglobina este substanța, care se reformează mai încet, valoarea globulară fiind scăzută, în aceste anemii posthemoragice foarte multă vreme.

Anemiile cronice posthemoragice, sunt numeroase, și prezintă aceleași caractere hematologice ca și cele acute; câteodată aceste anemii pot lua caractere și mai grave, luând aspectul pernicios. Aceste hemoragii au loc în ulcerul stomacal, paraziți intestinali, precum în anchilostomiaza duodenală. Diminuarea globulelor, poate ajunge extremă și poate să ducă la forma aplastică a măduvei, prin obosală. *Weissenbach* și *Widal*, au arătat în aceste anemii, prezența în ser a unei izosensibilizine, cu o diminuare a rezistenței globulare.

Tratamentul anemiilor posthemoragice. În cazurile acute, este vorba de a face față în primul rând hemoragiei, care se va face chirurgical, sau cu hemostatice coagulante: injecțiunile cu ser fiziologic, 70% clorur de sodiu sau ser glicozat; se va da 300-1000 cme. dintr-o dată. S'a preconizat guma arabică, care produce efecte frumoase, în multe cazuri; guma restabilește echilibrul coloidal. O emulsie de gună, 60% în ser fiziologic.

Adrenalina, se poate face deodată cu infuziile saline, sau glucozate, dând vaselor o tonicitate foarte favorabilă.

Sunt bune și serurile de cal, ce se dau, cu adrenalină, subcutan.

Soluțiile saline și glucozate, se pot da subcutan cu foarte bun efect. Se pot administra și rectal.

Arsenicul și fierul pot complecta tratamentul. În formele cronice, tratamentul depinde de cauza bolii. Pentru reactivarea măduvei, se

întrebuințează tratamentele opoterapice; măduva și splina sub formă de extracte. Hemoglobină, colesterină, arhenal, lecitină, se întrebuintează cu succes.

Transfuziunea sanghină. Această metodă se aplică nu numai la anemiile posthemoragice acute, ci și în unele hemopatii, despre cari vom vorbi. Transfuziunea este introducerea în sistemul circulator, al unui bolnav, sânge de la alt om.

Transfuziunea, poate fi directă și indirectă; directă când sângele de la „donator“, trece la primitor, direct în venă; indirectă, când sângele este primit întâi în un vas de sticlă, și pe urmă introdus în vena primitorului. Ce fel de sânge trebuie transfuzat?

1. Să provie de la un om sănătos,
2. Ar fi bine că sângele să fie de la un consanghin: tată, frate, mamă.

Condițiile generale pentru transfuzie, sunt ca sângele donatorului, să nu exerciteze o acțiune nocivă și hemolitică în specie, asupra hematiilor primitorului, de aceea este bine de întrebuintat, un sânge de la o rudă cât mai apropiată, pentru a evita izohemolizinele de om. Dacă se întrebuintează sânge de la un om oare care, ar fi bine să se poată întâi cerceta acesta, din punctul de vedere al hemolizinelor și al aglutininelor pentru hematii; metodele aceste cer mult timp și deci greu de efectuat, în unele cazuri de hemoragii mari acute, unde operația trebuie făcută cât mai curând.

Cum lucrează sângele transfuzat? S'a constatat că după câteva zile de la transfuzie, hematiile străine introduse încep să dispară; Efectul bun pe care îl are transfuzia, însemnează că hematiile au funcționat în noul organism, au fixat oxigenul ca și hematiile proprii. Este probabil că este și o excitație a măduvei osoase. Fenomenele regenerative, cari apar și după hemoragie, sunt cauzate de pierderea sângelui, care provoacă substituirea lor prin alte elemente nouă. În ori ce caz sângele primitorului, are două feluri de acțiuni: una de a elimina sângele străin și aceea de a-și regenera elementele sale.

Inconveniente mari în transfuzie, sunt coagularea sângelui și apoi stabilirea cantității transfuzate. Prin introducerea directă (*Carrel*), se cere o tehnică specializată; este greu de determinat cantitatea introdusă. Celelalte metode cu tuburi intermediare, parifinate sau canule *Elsberg*, evită o parte din dificultăți. Metodele indirecte au căutat se înlătore coagularea sângelui, prin substanțe chimice: citratul de sodiu. Am văzut efectul citraților. Se pune 1 cme. dintr'o soluție de 10% de citrat de sodiu, la 100 cme. sânge și se injectează 300--400 cme. din acest sânge citratat, cald, de 40--42 grade.

S'a preconizat și sânge defibrinat, introdus intra peritoneal. Obiecțiunea cea mai însemnată, care s'a adus transfuziei de sânge citratat, (metoda indirectă), a fost că citratul diminuează coagulabilitatea sângelui, diminuând valoarea ce o ar avea-o această coagulabilitate în oprirea hemoragiei. *Hédon* a probat contrariul, în cât în practică, metoda este foarte bună. S'a mai găsit, că după transfuzie, numărul hematiilor diminuează fără să revie la normal și că splina prezintă o activitate eritrolitică, mărită și că în line sunt cazuri unde se produc fenomene de leucotoxieoză. *Barthélemy* crede mai indicat plasmoterapia în locul transfuziei, moartea fiind datorită nu lipsei fixării oxigenului, ci diminuarea presiunii sanghine, recomandând să se injecteze 30--50 cme. plasmă umană intravenos, în modul acesta introducându-se nu numai albumină dar și fermenți fibrinogen și alexină.

Anemiile în Boalele Infecțioase.

Am văzut mecanismul producerii, este mielofizic, în cea mai mare parte.

Reumatismul poliarticular: în convalescență, se remarcă de multe ori, anemii foarte însemnate.

Febra tifoidă, septicemiile, lasă anemii destul de grave. Malaria este o boală unde anemia este un simptom, ce nu lipsește. Anemia depinde de forma malariei, deci a parazitului și de durată boalei. Anemia se produce aci prin atacul direct al hematiei. Formele cronice de malarie, sunt în totdeauna însoțite de anemii.

Sifilisul. Perioada primară trece fără să afecteze organele hematopoietice. Sifilisul secundar însă, se manifestă cu anemii de diferite grade. Oligocitemia, alte ori variază cu oligocromemia; tegumentele palide ale sifiliticilor, se manifestă chiar în perioada de erupție; această formă de anemie a fost numită cloroza sifiliticilor. Alte ori anemia, ia un caracter mai grav și chiar pernicios. S'au descris cazuri de anemie pernicioasă, datorite sifilisului și care prin tratamentul specific, a evoluat spre vindecare, confirmându-se diagnosticul. Tratamentul mercurial, s'a dovedit, că are o acțiune specială, asupra producerii hemoglobinei. Sifilisul, în perioada terțiară, produce și mai des anemii secundare, cu caracter foarte grav, pe care *Gravitz* le explică printr'un proces sclerizant al măduvei osoase. În afară de legătura etiologică între sifilis și anemia gravă, sau de tip pernicios, trebuie să se țină seamă de coexistența a două boale: sifilisul vechi și anemia pernicioasă. Am putut observa un caz foarte interesant în Institutul nostru: un bărbat de 45 ani, într'o stare foarte gravă astenică, cu debilitate generală, sensoriul diminuat, afebril, cu tegumentele palide și un ușor icter. Stă în serviciul

numai 2 zile și moare cu diagnosticul de cancer al ficatului. Numărul globulelor roșii 180.000, albe 11.000. La autopsie nu se constată acest carcinom, ci o aortă mare, sifilitică. Examenul sângelui colorat, arată anizocitoză, poichilocitoză, normoblaști și megaloblaști, o piastrinoză importantă și chiar rari megacariocite: piastrenemia autorilor italieni. (Vezi pag. 51). Aceste elemente sunt suficiente pentru a arată o turburare profundă a eritrocitozei, dând sângelui un aspect de anemie pernicioasă. Măduva osoasă, prezintă aspectul roșu, este pulpoasă, având fără îndoială, acelaș aspect, ca și în anemia pernicioasă. Dacă este sifilisul cauza, nu se poate afirma, dar aortita lui sifilitică, fiind singura leziune mare organică, face să afirmăm.

Tuberculoza. Tuberculoza nu cauzează o anemie independentă și deci importantă. Totuși este cunoscut de toată lumea aspectul anemiei în cele mai multe cazuri de tuberculoză. De aceea trebuie deosebite mai multe probabilități: fie coexistența unei anemii cu tuberculoza, fie septicemiile asociate tuberculozei, fie hemoragiile, sau infecțiile secundare. *Türk* a observat totuși anemii în tuberculoza ganglionilor limfatici; pentru el aceste anemii, sunt în raport cu diminuarea organului, producător, măduva; el admite o predispoziție față de tuberculoză și o diminuare a rezistenței, față de alți agenți, ceea ce ar explica și cloroza la fetele cu tuberculoză. Această combinațiune se dovedește și prin mersul diferit, pe care îl iau fiecare din aceste boale în urma tratamentului. S'au descris forme grave de anemie în tuberculoză cu caracter pernicios, mai ales în tuberculoză miliară a măduvei osoase (*Läederich*). Granulia dă anemiei de foarte multe ori, o formă anemică gravă și chiar cu caracter pernicios (*Ribadeau-Dumas*); hematologia tuberculozelor asemenea este simplă: ușoară oligocitemie și hipereromemie, poichilocitoză, anizocitoză; se găsește foarte rar o ușoară reacție normoblastică. S'a semnalat o diminuare a rezistenței globulare și prezența hemolizinei în ser (*Maccaigne* și *Valery-Radot*). Totuși aceste fenomene sunt rare.

Tumori. Hematologia în anemii sau mai bine zis în colorațiile anemice ale pielii în tumori, arată o hipoglobulie, o anizocitoză, policromatofilie, poichilocitoză și reacția normoblastică, valoarea globulară diminuată, hipocromie; plăcuțele abundente; chiagul se retractă bine; câteodată anemia înbracă o formă pernicioasă, care nu se poate distinge hematologic de anemia pernicioasă *Biermer*. Rezistența globulată e puțin mărită (*Vaquez* și *Laubry*).

Intoxicațiunile.

Substanțele minerale ca plumbul, arsenicul, mercurul în mod incidental, dau anemii profesionale: prin alimentația cu aceste

substanțe, aceste toxice găsându-se în fabricatele multor alimente foarte des întrebuințate în arta culinară.

În urma aplicării pe piele a unor substanțe medicametoase, în scop terapeutic, făcute cu acid pirogalic sau pirogalol, pot avea loc intoxicațiuni. Aceste substanțe atacă hematiile, fie distrugând protoplasma, fie că descompun hemoglobina în alți compuși, sau scoțind-o afară din celula hematică. Sunt alte substanțe ca acidul arsenios, saponina, care lucrează prin hemoliză. Anemia cu plumb, este câteodată ușor hipereromă; în sânge se observă hematii cu granulații bazofile.

COLOROZA.

Încă un cuvânt ca multe alte din aceste capitole, care nu are acelaș înțeles pentru toată lumea. Se vorbește de „cloroza adevărată” prin urmare ar fi și alte cloroze neadevărate; este o boala a fetelor tinere, la epoca pubertății; această boala a fost descrisă și la bărbați, dar nu cu probe doveditoare; se vorbește de pseudocloroză, de sindrome cloroanemice sau clorotice. Cuvântul „cloroză” trebuie să rămână pentru o entitate morbidă esențială, a cărei cauză este necunoscută, dar care este în interiorul organismului, fără legătură cu alte boale produse de cauze externe. *Pappenheim* o consideră tot ca entitate protopatică și idiopatică *Ferrata* o pune între anemiile simptomatice. Urmând tradiția clasică, cercetările nouă, ni au adus probe contrare, doveditoare, am descris cloroza, în înțelesul unei entități morbide.

Naegeli s'a ocupat în ultimul timp de cloroză și a ajuns la aceleași convingeri ca și *Ehrlich* și toți clasicii. *Naegeli* mai adaugă la caracterile inițiale și pe acelea de lipsă de toxicitate în cloroză, contrar de ceea ce se petrece în celelalte anemii. Cloroza nu este o boală a hematiilor, nici o boală a sângelui, ci o boală a organelor hematopoietice, sau mai bine a eritropoezei (*Naegeli, Pittaluga*).

Cloroza este o boală exclusivă a femeilor; s'au descris cazuri de cloroză la bărbați (*Hayem*), dar nu au prezintat caracterile esențiale, cari constituie caracterile specifice, la femei, în cât cei mai mulți le contestă. Această boală apare la pubertate și poate recidiva după ani de zile. Cauzele nu se cunosc, dar se presupune după legăturile clinice, constatate cu ovarul și secreția lui, că ar fi produsă, de turburări ale glandelor cu secreție internă, a glandelor sexuale femeiești. ~~Cauzele externe~~, care s'au invocat, ca condițiile neigienice, hrană insuficientă, nu sunt cu nimic probate; este o alterație sau insuficiență în producerea sângelui și în special a hemoglobinei, deci a asimilării fierului. După *Naegeli*,

cloroza nu este așa de frecventă și diagnosticul se pune cu ușurință de multe ori; tabloul sângelui clorotic, nu este suficient pentru a fixa diagnosticul. Vârsta la care survine, este între 12—14 ani; sunt și cloroze tardive. La clorotice caracterelor sexuale secundare, sunt dezvoltate mai curând, denotând și afecțiunea altor glande cu secreții interne, ca tiroida.

Cloroza este de multe ori o boală cu caracter familial și sigur, că ereditatea joacă un rol, sau poate rolul cel mai important „predispunzând” la această insuficiență hemoformativă, fie direct, fie printr-o hipofuncțiune. *Naegeli* crede, ca glanda interstițială a ovarului, este cauza insuficienței. Această glandă interstițială, prin hormonul ei lucrează asupra ovarelor și asupra altor glande cu secreții interne și aceste la rândul lor acționează nociv asupra eritropoiezei; pentru ei nu numai ovarele în mod direct, pot avea acțiune asupra eritropoiezei, ci și prin intermediul altor glande cu secreție internă: tiroida, glandele suprarenale, etc. Acțiunea glandelor cu secreție internă asupra eritropoiezei, demonstrată de *Naegeli*, pentru alte anemii, ca aceea din mixedem, Addisson, miotonie atrofică, osteomalacie, ar clarifica și mai bine ceea ce se petrece în cloroză. Dece simptomele de cloroză apar la pubertate? Acest fenomen îl explică *Naegeli*, spunând că la pubertate, erupe și secreția ovariană în organism. *Gravitz* și *Fittaluga*, cred că la cloroză, este și o stare neurapatică histeroidă, tot în relație cu distrofia ovariană. *Rokitansky*, a observat că la femei cu cloroză, se găsește o hipoplasiă a sistemului vascular. *Türchow* a semnalat micimea inimii și îngustimea aortei, pe care a numit-o aortă clorotică. Aceste date au fost considerate multă vreme, drept cauze ale clorozei.

Experimental nu s'a putut clarifica, chestiunea patogenezei și etiologiei, la animale neputându-se produce cloroza. O probă de legătură patogenetică cu insuficiența ovariană, este efectul terapeutic prin opoterapia ovariană. Probele cele mai valabile, pentru o acțiune a glandelor endocrine, în această boală, sunt tot ansamblu de fenomene clinice din cloroză. Asupra cărei anume glande endocrine, cade responsabilitatea, nu este un acord între cercetători. v. *Noorden*, crede că e o insuficiență pluriglandulară ovario-timică, după *Falta*, tiroido-ovarică. Acest autor crede că hormonii ovarieni, mai bine zis harmononii, în felul cum înțelege *Gley*, lucrează asupra organelor hematopoetice, excitând fixarea fierului; în cloroză ar fi o insuficiență a acestor produse hormonice, care cauzează deficiență hematică.

(1) concepție nouă, este acela a lui *Ricca Barberis*, care prin studiile sale, asupra epocii premenstruale, crede că e vorba de o stare patologică, a funcției de germinare a ovarului, cu simptome neurotoxice. Acest

autor arată că în epoca premenstruală, este o stare asemănătoare dar redusă, ușoară, cu aceea a clorozei. *Arhangeli*, crede că e o stare toxică, produsă de substanțele lipoide, ale corpului galben, substanțe cari se știu că au o acțiune asupra dezvoltării mucoasei uterine, în sarcină și menstruație. Producția acestor substanțe lipoide în exces, ar produce starea toxică de cloroză. *Moravitz*, numește această boală, cloroza, o anemie mielopatică, produsă prin o hematopoieză insuficientă chimicește, (fixarea fierului pe hematie), fără semne de hemoliză.

După *Pende*, lipoizii ovarieni, s'ar forma în țesutul interstițial al ovarului și surplusul lor, ar lucra ca un toxic asupra hematopiezei. Acești lipoizi, s'ar forma prin un dezichilibru, între producția și consumarea lor de către ovulație. Aceste concepții a lui *Pende*, *Arhangeli* și *Ricca Barberis*, au o mare asemănare. Teoria lui *Pende*, cu hiperactivitatea interstițială, cadrează cu cazurile de cloroză și hipergenitalism funcțional, cât și cu caracterele sexuale secundare dezvoltate, cât și cu efectele cunoscute de mult, pe care le are viața genitală, asupra clorozei.

Sunt și alte teorii a producerii clorozei: teoria intestinală (*Nothnagel*) prin acțiunea toxicelor intestinale; teoria gastropozei și enteropozei (*Meinert*), cât și teoria nervoasă pură.

Pittaluga, consideră cloroza, ca o tulburare endocrină, pe un fond nervos primitiv și formată prin o hematopoieză deficentă (degenerativă-hemodistrofică), cu caractere biochimice și histologice.

Naegeli, consideră cloroza, ca o **Mutație**, în sensul lui *de Vries*, adică un salt făcut de natură în genul omenesc, care se transmite apoi după legile eredității.

Caracterele anatomo clinice. Paliditatea pielii cu o culoare galbenă caracteristică, bătând în verzui, a atras atenția celor dintâi observatori: o culoare de albastru. Oboscală, nevoie de somn lung, prelungit, se observă totdeauna: dureri de cap, disnee după ori ce oboseală cât de mică, palpitație, și constipație; simptome nervoase ale pulsului: labilitate, senzație de frig la extremități, puls capilar, tachicardie paroxistică. Se întovărășește de fenomene psihice. Organele genitale în cele mai multe cazuri, prezintă alterațiuni, anomalii; organele au tipul infantil atât ovarul, cât și organele celelalte genitale; ovare mici, mamelele nedesvoltate; se întâlnește frecvent hipoplazii uterine; menstruația este slăbită; dismenoreea, este destul de rară. Nutriția se face bine, cloroticele având paniculul adipos bine dezvoltat.

În inima, este ușor hipertrofiată în cazurile mai grave; nici o dată degenerența miocardului. Splina e câteodată puțin mărită. *Von Noorden* a găsit-o de multe ori hipertrofiată. Se aud sufluri anemice,

sgomot de diavol, rare ori aritmii. Măduva osoasă, nu are alterațiuni. *Martelii*, descrie focare hiperplastice; ganglionii limfatici, nimic deosebit.

Tubul digestiv, prezintă tulburări digestive, dispepsii importante. (Cloroza dispeptică), hiperaciditate, hematemeze; spasm laringean, Turburări menstruale, masturbatii, leucoree, menoragii, metroragii Rini-chii: poliurie, albuminurie (ortostatică), indicanurie, fosfaturie, pigmenți biliari. S'a vorbit de un clorobrightism.

Fenomene nervoase, zone anestezice, nevralgii, hiperestezii, parezii, dermografism: în general fenomene simpoticotonice. Turburări vizuale „Cloroză de involuție” cum a numit-o *Marañon*, simptome la menopauză, la femei ce au suferit în tinerețe de cloroză.

S'au descris mai multe forme de cloroză, chiar de acei ce o consideră ca o boală proprie. Cloroza pubertății, cloroza tardivă, cloroza larvată. Forma cronică de cloroză, are loc acolo unde sunt recidive. Mersul clorozei, este spre vindecare: această vindecare, nu este totdeauna completă și fenomenele reapar; condițiile exterioare, oboseala, tuberculoza, împiedică vindecarea. Complicații pot surveni. *Olsen* găsește în 30% din cazuri tromboze: tromboza sinului longitudinal, care poate produce moartea. Această tromboză, este obscură; ar fi posibil să fie datorită unui exces de lipoizi în circulație.

Hematologie. Tabloul sângelui, nu este mult deosebit de ale altor anemii; nu este patognomonie și se poate întâlni afară de cloroză

Hematiile. Numărul hematiilor nu este micșorat. Simptomul caracteristic pentru cloroză, este oligoerememia. Numărul hematiilor, este diminuat de multe ori, iar dese ori, este normal și chiar mai mare. Valoarea globulară, este foarte mult diminuată, ajungând la 0,5 și chiar sub această cifră. În formele mijlocii, avem 0,6—0,5 V. G. cu 4.000.000 hematii. În cazurile grave hemoglobina, este 20—30%; valoarea globulară = 0,15—0,2. Sunt cazuri extreme, în care se scoboară și mai jos. Cea mai mică cifră găsită a valorii G. a fost de 0,063. Valoarea globulară scăzută, este un fenomen constant; se ridică încetul cu încetul și nu ajunge la normal de cât după ani de zile. Cantitatea de hemoglobină, poate ajunge la 100 și valoarea globulară, să fie tot sub 1.

Formele hematiilor. Anizocitoză, macrocite numeroase, anizocromie, policromatofilie, granulații bazofile. Poichilocitoza se întâlnește în cazurile grave. Granulațiile bazofile vitale, apar ca un semn de regenerare însemnată; în special macrocitele, sunt foarte granulate. *Rica-Barberis* găsește foarte constant microcite numeroase, ca și în epoca premenstruală.

Eritroblaști se găsesc rare ori în cloroză; apariția numeroasă a lor, ca într-o adevărată „criză sanghină” a lui *r. Noorden* din alte anemii,

nu are loc aici. *Naegeli* găsește regulat eritroblaști în cloroze, ce au 30% hemoglobină; după tratament cu fier, se înmulțește numărul lor. Megaloblaști, nu se găsește mai nici odată; resturi nucleare destul de frecvente; volumul hematiilor micșorat și rămâne scăzut chiar când ajunge hemoglobina la 100%. Raportul volumului elementelor figurate este scăzut: 25,5—24, de la 44 normal (*Naegeli*). Rezistența globulară foarte puțin diminuată.

Leucocite. Leucocitoză normală sau sub normală. Rare ori o ușoară leucocitoză (10—15'000). Unii autori descriu o mononuclează cu mononucleare mijlocii — mezo — sau limfocite și granulațiunii azurofile. Aceste reacții sunt neînsemnate și nu au nimic caracteristic. Se găsește neutrofile, rare mielocite și metamielocite; o înmulțire a plăcuțelor. Eozinofilele se întâlnesc rare ori în formele lente.

Limfocitele, mult diminuate în tot timpul boalei. Limfopenia aceasta, este constantă și rămâne de obicei după ani de zile de la boală.

Serul sanghin. Înainte se spunea, că în cloroză există o hidremie. *Naegeli* constată o diminuare a albuminei. Raportul între seralbumină și serglobulină, este constant; la anemiile toxice, acest raport este perturbat. Serul este albicios și se colorează treptat, ce boala se vindecă; în recidive, serul este mai intens colorat, din cauza unei hiperactivități regeneratorii. Chiagul se retrage mult, plutind liber în ser. Fibrinogenul mărit; fierul subnormal, lipozii s'au găsit înmulțiți în serul cloroticelor. Reparația globulară, precede reparația hemoglobinică. Se constată o poliplasmie cu hidremie funcțională. S'a spus, că este o mărire a masei sanghine, dar cu metodele actuale, nu s'a putut constata de cât, că este numai o poliplasmie, adică o mărire a cantității de ser complet. Nu s'au găsit procese hemolitice, deși unii autori au arătat, că serul în unele cazuri conține hemolizine (*Castelino* și *Maragliano*).

Diagnostic și diagnostic diferențial. Tabloul sângelui cu anamneza, cu constituția și cu îndepărtarea diferitelor infecții și intoxicații, precum sunt anemiile date de tuberculoză, sifilis, nefrite, ulcere de stomac și de duoden, fac diagnosticul pozitiv și diferențial.

Dieulafoy, a numit anemia unor nefrite: clorobrightism, putându-se confunda cu cloroza: e o formă clinică.

Stenozele mitrale, pot da anemii asemănătoare. În tuberculoze, autorii francezi descriu sindrome sanghine asemănătoare clorozei, cari sunt de cele mai multe ori transitorii.

Hallé și *Jolly*, au descris sub numele de cloroză infantilă, o stare de anemie la sugaci, fără oligocitemie, dar cu oligocromemie, o stare, care se vindecă și pe care o atribuie insuficienței fierului (oligosi-

deremie). Nu este încă confirmat și mai cu seamă, nu se știe precis, rolul turburărilor intestinale și ce rol joacă sifilisul în producerea acestui sindrom clinic.

Tratamentul Clorozei.

Opoterapia prin preparate de ovar, asociate cu administrarea fierului. Unii autori neagă acest efect al fierului și recomandă mai mult dietă și metode fizice (*Pittaluga*). Iată aceste remedii: Înălțime, (altitudine), repaus, alimentație, psihoterapie, mijloace fizice: helioterapie, fototerapie.

Pe lângă aceste metode se va da și fier în cantități mici și preparate solubile. Pilulele lui *Blaud*; Protoxalatul lui *Hayem* formulat astfel:

Protoxalat de fier — — aa 2 gr.
Pulvere de rubarbă — — — — —
Div. 20 pachetei 2 pe zi.

Sunt și o serie infinită de preparate ferice organice și anorganice; ape feruginoase, etc.

Arsenicul este util în cloroză, ca și în alte anemii. Se pot întrebuința preparate de fier cu arsenic (arseniat de sodiu).

În sfârșit s'a întrebuințat serul natural (de cal). Luările de sânge, mici repetate 20—50 cm. c., se întrebuințează ca excitante a hematopoiezei.

În sfârșit preparatele opoterapice: ovarina, tiroidina, cu multă atenție, amestecate sau nu cu fier și extracte de glande, compuse: ovaradeniotriferină, arsiferriovarina etc. >

ANEMIA PERNICIOASĂ.

(Boala *Biermer-Ehrlich*)

Conceptia actuală a boalei și evoluția istorică a acestei concepții.

Lebert la 1853 descrie cel dintâi această formă sub denumirea de Anemie esențială.

Addison la 1855, a descris o formă de anemie idiopatică, la care pe masa de autopsie, nu s'a găsit explicația morții și descrie pentru întâia oară, degenerescența miocardului în aceste anemii.

Biermer, medicul cunoscut din Zürich, în 1872, după cercetările, pe care le începuse din 1802, descrie cliniceste și anatomo-patologic complet această boală, cu atât talent, în cât face ca medicii să se convingă de existența acestei entități nouă, așa de puțin cunoscută până la el. *Biermer* descrie mai multe cazuri în cantonul Zürich, de această

boală, întâlnită la oameni săraci și în condiții rele de traiu, în special la femei după 30 de ani, după nașteri multiple. Simptomele caracteristice pentru el, cari definesc până astăzi boala, sunt: 1. aspectul anemic, hidremia, paliditatea mare, denutriție fără atrofia țesutului grăsos; fața are o culoare gălbue-albicioasă, ușor icterică; 2. tulburări nervoase: amețeli, palitații, leșinuri; 3. tulburări digestive: lipsă de apetit, greutate în stomac, diaree; 4. tulburări circulatorii: precum sufluri la inimă, uruituri diastolice, sgomote la arterele gâtului (bruit de diable), puls venos, putând face să se creadă, că există o endocardită; 5. febra, pe care *Biermer* a interpretat-o, ca febră anemică; 6. hemoragii ale retinei, mergând până la orbire completă; hemoragii subcutanate, epistaxis, hematurii și hemoragii ale capilarelor cerebrale. Mersul il descria progresiv, toate cazurile s'au sfârșit cu moartea, afară de unul, care s'a ameliorat. La autopsie, *Biermer*, a constatat o degenerescență intensă a miocardului, care nu se întâlnește nici în alte anemii grave simptomatice; degenerescența arterelor mici, în medie, etc.

Din acest rezumat, se vede că *Biermer*, a descris complet și sistematic această boală, putând prin studiul lui, să o scoată din cadrul mare al atâtor forme de anemie, în cât boala numită de el „Anemie pernicioasă progresivă” a fost numită, Boala lui Biermer. Denumirea de pernicioasă, nu este potrivită, pentru că în sensul adevărat al cuvântului sunt și alte anemii simptomatice, cari pot fi pernicioase; „progresivă”, arătând precis fatalitatea sfârșitului, nu este perfect exactă: chiar *Biermer*, citează un caz, unde nu s'a terminat cu moartea; sunt unele anemii pernicioase, care se vindecă. Numele de „Boala lui Biermer”, este cel mai bun, cuprinzând ori care ar fi concepția adevărată, cadrul așa de bine definit de Biermer și care nume va trăi în patologie totdeauna.

Mai târziu vin cercetări hematologice în această boală și întâlnim cercetările lui *Ehrlich*, care stabilește definitiv tabloul hematologic în această boală.

Hayem, Quincke, au contribuit mult la acest studiu, arătând fenomenul **hipercromiei**, *Ehrlich*, stabilește că Boala lui *Biermer*, este o boală a măduvei osoase în mod exclusiv.

Naegeli, elevul lui *Ehrlich*, continuă studiul în acelaș spirit, denuind-o chiar **Boala lui Biermer-Ehrlich** și aduce dovezi în susținerea tezei principale ehrlichiene, teză care a fost adoptată aproape de toată lumea: anemia pernicioasă este o boală esențială a măduvei osoase, a cărei cauză este necunoscută. Pe când *Ehrlich* o considera ca o boală primitivă a măduvei, *Naegeli* și *Lazarus*, o consideră ca rezultatul unei acțiuni toxice mădule. *Ehrlich* a stabilit cadrul acestei

afecțiuni, prin caracterul hematologic fixat de el: prezența macrocitelor și megaloblaștilor în sânge și prin această constatare, schimbarea caracterului fiziologic al regenerării, într-un caracter patologic, cu tipul embrionar: este o întoarcere a eritropoiezei la tipul embrionar, atunci când se produc megaloblaști și megalociti, adică la tipul dinainte de epoca măduvei și a ficatului.

Runeberg, este autorul care a arătat că sindromul clinic al acestei anemii, se produce și în infestațiuni intestinale cu *Botriocephalus latus*; aceste două boale, se suprapun, până în cele mai mici detalii (*Naegeli*). Asemenea s'au observat sindrome asemănătoare în graviditate și în sifilis. Experimental *Schapiro*, *Schaumann*, *Talquist*, au putut produce cu toxinele hemolitice din corpul botricefaluului, un sindrom asemănător.

Toxina lucrează după *Naegeli*, asupra măduvei osoase. *Naegeli* recunoscând că este vorba de mai multe sindrome, cu acelaș caracter, recunoaște Boalei lui *Biermer*, o superioritate, prin perfectă unitate a simptomelor ce le prezintă, prin unitatea turburențelor funcționale și anatomice ale măduvei osoase; el spune că este dacă nu o boală, sau o entitate, dar cel puțin o afecțiune unitară, o unitate clinică și anatomo-patologică, cu etiologii diverse. Spre deosebire de *Ehrlich*, nu admite ca afecțiunea măduvei în anemia pernicioasă, ar fi cum credea *Ehrlich*, cauzată de o boală primitivă a ei, ci că este cauzată de o toxină, de care am vorbit, cu acțiune de primă importanță, asupra măduvei.

Acestor concepții li se opune *Pappenheim*, care nu socotește anemia pernicioasă ca o boală, nici cât *Naegeli*, ci ca cele mai multe din sindromele hematice, o afecțiune direct secundară, pe care o numește pernicioasă. În ceea ce privește tabloul sanghin, el vorbește de un tablou sanghin „pernicios” adică acela care seamănă cu tabloul descris și recunoscut de toți în „Boala lui *Biermer*”. O concepție mai nouă, este aceea a lui *Ferrata*, care schimbă mai mult aspectul concepției vechi, sprijinându-se pe fapte nouă, descrise de el și școala lui. *Ferrata* și *Negreiros-Rinaldi*, prin studii embriologice, dovedesc că megaloblastul, ia direct naștere din hemohistioblast, numai înainte de epoca ficatului; faptul că apar megaloblaști în sânge, în anumite anemii, înseamnă că aceste forme nu se formează numai în măduvă, pentru că după cercetările lor și chiar ale lui *Naegeli*, în măduva osoasă nu se găsesse megaloblaști. Presupunerea pe care o face *Lazarus*, că focarele extramedulare de megaloblaști, sunt compensatorii, nu o admite, pentru că aceste forme nu reprezintă un grad mai accentuat de eritropoieză; megaloblaștii nu apar, în alte forme grave, cu reacție normoblastică; pentru *Ferrata*, nu este un proces de compensație, ci un proces produs sub

inboldul unui stimul necunoscut, care lucrează asupra celulei mezenchimatoase, hemohistioblastice a țesuturilor hematopoietice. Prezența megaloblaștilor sunt semnul unei alterații grave protopatice, a țesutului hematopoietic, care reia tipul preleptatic. Această anemie are un caracter **sistematic**, pentru că atinge toate aceste elemente din măduva osoasă, splină, ficat și chiar din ganglionii limfatici. Dacă ar fi un proces de compensație, într-o distrugere parțială a măduvei, atunci ar trebui ca aceste focare, să aibă și tipul eritroblastic, ceea ce nu se întâmplă. Agentul care a lucrat asupra acestor celule primordiale, transformă ea și în epoca embrionară, hemohistioblaștii în eritroblaști primitivi. Cauza ar fi tot un agent toxiinfecțios, care lucrează asupra elementelor hemohistioblastice, paralizând producerea leucocitelor (leucopenie) a plăcuțelor și a normoblaștilor (normooligohemie) și îndreptând hemopoieza, către formația exclusiv embrionară, de megaloblaști și megalociți.

Pentru *Ferrata*, această boală face parte din aceeași categorie cu celelalte boale de sistem: cu leucemiile; în ambele participă activitatea celulelor hemohistioblastice, cu deosebire, că pe când în leucemii, hemohistioblastul parenchimatous, dă leucocite, în anemia pernicioasă aceste celule, parenchimatous sunt paralizate, de unde leucopenia din anemia pernicioasă, având numai o proliferare megaloblastică. Hemohistioblaștii participă în ambele procese: în leucemie, merg spre elementele granulocitare, iar în anemii pernicioase, spre megaloblaști. După el anemia pernicioasă, este în ceea ce privește patogenia, un exponent al orientății hemohistioblastice, prehemocitoblastică, (vezi Partea I-a) sau premieloidă: o derivație directă a hemohistioblaștilor clasmacitoizi, în eritroblaști primitivi.

Am expus aceste concepții, pentru că, bazate pe fapte concrete morfologice, de care ne-am putut convinge personal, credem că sunt menite să aducă îndrumări nouă în hematologie.

Etiologie Patogenic, Experimentație. Boala lui *Biermer*, are cadrul ei, atât anatomo-clinic, cât și hematologic. Etiologia, este necunoscută, „criptogenetică” cum se numește, deosebindu-se de formele de anemii pernicioase, cu etiologii cunoscute: în botriocefaloză, în graviditate și în sifilis. Sindroamele aceste din urmă, sunt identice cu Boala lui *Biermer*, dar se produc în legătură cauzală bine cunoscută, cu botricefalul, gravitatea și sifilisul.

Boala lui *Biermer*, Anemia pernicioasă criptogenetică, a mai fost atribuită unor factori, ce se întâlnesc în dezvoltarea boalei. Acești factori, nu pot avea de cât valoarea unor factori adjuvanți și nu agenți ai boalei. Acești factori sunt: intoxicațiile alimentare, nefrita cro-

nică, hemoragiile cronice, condițiile neigienice și denutrirea, tumori ale oaselor, intoxicații cu plumb și tumori, în special cancere.

La aceste trebuie adăugat factorul constituțional, pe care un autor german *Martius*, în timpul din urmă îl consideră ca un fapt foarte important. Pentru el însăși constituția măduvei, ar fi de așa natură, în cât toxinele banale chiar, ar putea deslănțui fenomenele pernicioase.

Să vedem câteva din aceste cauze, cari au fost totuși îndepărtate cu desăvârșire, din rangul de cauze eficiente:

Turburări gastro-intestinale și intoxicații alimentare. A fost constatată atrofia mucoasei stomacale și alte ori, chiar s'a putut diagnostică histologic un carcinom al stomacului. Atrofia mucoasei stomacale, este un fapt, ce se întâlnește în anemia pernicioasă, dar care este legătură între aceste două procese, nu se poate încă decide. Procesul acesta gastro-intestinal, nu se întâlnește, de cât în unele cazuri de anemie pernicioasă, și în alte cazuri, sunt atrofii evidente, cari au fost constatate la autopsie, fără fenomene de anemie pernicioasă, încât se poate spune, că nu există o legătură cauzală strictă, de la atrofie la anemie. Se poate admite, că e aceeași cauză, care poate produce ambele aceste procese, producând atrofia cât și anemia. Autotoxinele produse în intestine, prin fermentările microbiene, au fost indicate și menținute, pe baza rezultatelor terapeutice, însă nu rezistă la o critică serioasă.

Hemoragiile cronice, deasemenea nu produc tablouri asemănătoare anemiei pernicioase.

Tumori ale oaselor și ale măduvei. Aceste procese produc sindrome asemănătoare Boalei lui *Biermer*, cu regenerație embrionară; asemenea și în leucemii, sunt tablouri asemănătoare și au fost descrise tot felul de tranziții, între acest proces și anemia pernicioasă. De fapt aceste procese, sunt de sigur asemănătoare ca patogeneză: eliminarea lor, stabilește diagnosticul.

În carcinomele diferitelor organe, sunt tablouri anemice; dar nu sunt identice, celui din anemia pernicioasă. Se constată de multe ori o lipsă de proporție, între mărimea cancerului și gradul anemiei, precum și forma ei. Legătura între cancer și anemia pernicioasă, a fost studiată în ultimul timp, de mai mulți autori germani și concluziile au fost negative. Sunt cazuri descrise, unde tabloul clinic a fost de anemie pernicioasă și în urmă s'a dovedit că era vorba de un cancer. *Vaegeli*, crede că aceste cazuri, cu metodele actuale, nu ar mai putea fi confundate cu anemia pernicioasă.

Mai puțin de cât aceste momente cauzale expuse, pot fi discutate și altele enumerate mai sus.

Cât privește cele trei cauze cunoscute, cari dau anemii pernicioase: graviditatea, botriocefalul și sifilisul, este cu totul altăceva.

Botriocefalul, produce un sindrom asemănător până în cele mai mici detalii, fapt recunoscut chiar de *Ehrlich*; mersul acestei forme, este tot progresiv, letal, dacă nu intervine la timp terapia specială. Nu toți purtătorii de botriocefal, sunt bolnavi. S'a crezut că numai viermii morți, pun în circulație toxine speciale. Experiența a dovedit că și viermii vii, conțin aceste substanțe, dar că aceste substanțe probabil nu se absorb, de cât după moartea parazitului. Această substanță, nu provoacă turburări intestinale și nici nu se știe unde se absoarbe și în ce organ pătrunde, pentru a produce simptomele amintite. S'a vorbit de predispoziție, de oare ce s'a întâlnit printre membrii aceleași familii, anemii pernicioase produse de botriocefal și cazuri de anemie criptogenetică.

S'a incriminat și alte tenii, cari ar produce anemia pernicioasă: *Taenia saginata*. Aceste cazuri sunt foarte rare. S'a incriminat *Tricocefalul*; *Naegeli*, care a studiat anemii grave cu tricocefal, neagă posibilitatea confundării tabloului complet al boalei, cu anemia pernicioasă.

În anchilostomiază, sunt anemii grave secundare hipocrome, mecanismul lor fiind hemoragiile.

În ascaridioză, a găsit trei cazuri de anemie pernicioasă; în distomatoza hepatică, o anemie gravă cu reacția eritroblastică.

Ceconî arată oare cari îndoeți, asupra importanței etiologice a botriocefalului, bazat mai cu seamă pe faptul, că imediat după expulzarea parazitului, bolnavul nu se vindecă ci de multe ori se agravează. Anemia produsă de botriocefal, este foarte frecventă în Elveția; în Italia este mai puțin importantă, ca și în România (*Babeș*).

Graviditatea. Aceste forme grave, au fost observate înainte de *Biermer*. Sunt cazuri descrise de *Lebert* și *Gusserow* și cele ale lui *Valsuani*, sub numele de *Casexie puerperală*. Se cunosc mai multe feluri de astfel de anemii în graviditate; uneori în tot timpul sarcinei, femeia prezintă semne de anemie; alte ori anemia, este produsă de hemoragiile post-partum și alte ori fără nici o cauză. Mecanismul este obscur. *Moravitz* crede, că este un proces hemolitic. Aceste forme se întâlnesc în unele regiuni și nu sunt citate în altele: pare a fi o coincidență, ca acolo, unde este anemie pernicioasă gravidică, să fie și cea criptogenetică. *Ferrata* face această observație cu *Naegeli*. *Ferroni* neagă gravidității importanța etiologică. Cei mai mulți autori însă, atribue factorului gravidității, o acțiune proprie acestor forme, cu atât mai mult, cu cât de cele mai multe ori, după expulzarea fătului, în mod natural

sau provocat, survine o ameliorare și vindecare. Cercetările lui *Naegeli* și ale elevilor săi, dovedesc rolul netăgăduit al sarcinei, în producerea sindromului anemie pernicios.

Boala începe din primele luni ale sarcinei și alte ori merge agravându-se către sfârșit, dând cele mai grele simptome la facere. Un caz, pe care l-am autopsiat în Institutul nostru, prezenta un tablou anemie pernicios tipic, cu reacția așa zisă megaloblastică, foarte însemnată; măduva oaselor lungi era gălbuc, grăsoasă, neregenerată. La examenul sângelui, am găsit forme tinere de tranziție între hemohistioblaști și eritroblaști, cari nu sunt de cât premegaloblaști. Aceste forme le-am găsit și în măduvă. Și aci se constată prezența formelor embrionare hemohistioblastice, ceea ce confirmă opiniile lui *Ferrata*.

În graviditate sunt și alte anemii secundare.

Sifilisul. A fost descrisă o anemie pernicioasă de multă vreme, dar nu se adusesese destule dovezi, despre legătura de la cauză la efect, în sifilis. Desigur, că numai cazurile unde pe lângă prezența sifilisului, în anamneza bolnavului, fără alte cauze ce s'au pus în legătură cu anemia pernicioasă și mai cu seamă, efectul bun al tratamentului, poate să convingă de legătura etiologică, dintre sifilis și anemia pernicioasă. Se citează cazuri de combinații între sifilis, anemie și graviditate. Acțiunea sifilisului și legătura lui cu anemia pernicioasă, nu a fost bine studiată și lipsește partea experimentală. Sifilisul este o boală prin excelență anemizantă, însă rare ori, dând forme pernicioase. Este poate și aici o coincidență, două infecțiuni, care se combină? Lucrul este posibil. Numai descoperirea etiologiei anemiei criptogenetice, ne va putea lămuri.

Mecanismul producerii sindromelor „pernicioase”.

Atât în anemia criptogenetică, cât și în celelalte forme, mecanismul prin care se produce sindromul pernicios, nu este același pentru diferiții cercetători.

În anemia botriocelalică, am văzut, că experiențele au arătat, că din corpul teniei, se poate extrage o hemolizină, cu acțiune asupra hematiilor; rezultatele au fost combătute și prezența de hemolizine în organism, nu explică fenomenul de distrugere, fiind contra balansate de hiperproducția regenerativă. Asupra toxinelor din anemia gravidității, se știe tot așa de puțin, ca și asupra celorlalte cauze. Cu toate acestea sunt autori ca *Morawitz* și *Eppinger*, care explică producerea fenomenelor, prin acțiunea hemolitică a unor toxine, ce se produc în asemenea împrejurări. Pentru *Morawitz*, hemoliza este primitivă și se produce printr-o dispoziție deosebită la distrugere, a hematiilor. *Naegeli*

aduce argumente suficiente contra acestei ipoteze a hemolizei, spunând, că serul nu e colorat în galben, deci nu conține bilirubină; urina nu dă reacția benzaldehidei, pe care o dă în cazurile de hemoliză a hematiliilor în serul circulant. Pentru *Naegeli* hemoliza este un factor secundar. *Eppinger* este tot un partizan al hêmolizei. După cercetările lui, reticulul endotelial al splinei și al măduvei, precum și celulele lui *Kupffer*, din ficat, ar fi elementele, cari ar produce această hemolizină. Pe baza cercetărilor sale histologice în splină, unde găsește o alterație a vaselor foliculare, hematiliile s'ar distruge în pulpă, în mod continuu, dând hemosiderina și elemente biliare, cari trec în ficat, pentru a fi prelucrate. Celulele lui *Kupffer* și celule reticulului endotelial al splinei, în cazurile de rezistență diminuată a măduvei, ar înlocui funcțiunea elementelor mădule. Pentru acest autor anemia pernicioasă, este în funcțiune de splină, e o anemie splenică, analogă cu Boala lui Banti. Această ipoteză, este combătută cu diverse argumente. Între aceste două extreme, sunt cei ce cred, că ambele ipoteze, au ceva adevărat și anume nu trebuie desprețuit elementul hemolitic. Toți autorii, sunt de acord să considere anemia pernicioasă, ca produsă de toxine. Nu se poate exclude natura infecțioasă a bolii cu desăvârșire, deși sunt foarte puține cuvinte, pentru această cauză. Modul și locul de proveniență al toxinei? Din produsele de digestiune, lipsa de acid clorhidric, infecții intestinale, glosita și stomatitele au fost pe rând acuzate. Teoria enterogenă, cu substanțele ce s'ar găsi, în mucoasa stomacală a acestor bolnavi, a fost asemenea înlăturată.

După *Ferrata*, factorul hemolitic nu explică patogenеза procesului morbid, care poate lua parte mai târziu, dând perturbarea profundă a eritrogenезеi. Pentru el procesul, este tot rezultatul unei alterațiuni profunde a hematopoiezei, pe seama nu numai a măduvei osoase, dar a întregului țesut hemoeritroblastic. Este de acord cu *Naegeli*, în privința importanței factorului hematopoietic, dar diferă de el, în ceea ce privește baza pe care o pune *Ferrata*, pe datele anatomo-patologice ale splinei, ficat, ganglionii limfatici, unde observă, că nu se produce un țesut mieloid tipic, ci unul embrionar, cu lipsa megacariocitelor și cu prezența megaloblaștilor.

Concepțiile Școalei franceze moderne. Am acceptat în expunerea concepției, ideea unei forme protopalice a bolii, admisă de toată lumea și am considerat de la început, boala lui *Biermer*, sub forma ei, cel puțin anatomo-hematologic, ca o entitate; de acest fel de a vedea, se alătură și *Ferrata*, cu toată școala italiană modernă de hematologie. Școala franceză, se deosebește simțitor de această concepție, întru cât

consideră ca „sindrome pernicioase“ o serie de forme de anemii, cari au la bază o „deglobulizare“ foarte mare, iar clinicește un mers grav, cu un manunchi de simptome, mai mult sau mai puțin caracteristice hematologice, iar clinic un mers progresiv, dar nu totdeauna fatal. Drept cauze, autorii francezi, admit acele cauze generale predispozante, de care vorbiau și ceilalți autori, și în special consideră paraziții intestinali, drept cauze adevărate, ca și intoxicațiile cronice, paludismul, tuberculoza și sifilisul. Printre aceste modalități clinice, consideră anemia pernicioasă criptogenetică, ca o formă, care ar avea acelaș aspect ca și celelalte simptomatice, dar cu cauza necunoscută.

În rezumat se poate spune, că domnește încă mare divergență în privința etiologiei și patogeniei anemiei pernicioase. Sunt două feluri de a privi această boală: sau ca entitate morbidă specială, o hemopatie esențială, ca *Biermer*, *Ehrlich*, *Naegeli*, *Morawitz*, *Eppinger*, sau ca un sindrom, cu anumite caractere clinice, anatomo-patologice, cu diverse etiologii, cum o privește școala franceză și *Pappenheim* în parte. Opinia lui *Naegeli*, este intermediară; el consideră anemia pernicioasă ca un manunchi de sindrome (comparabil cu concepția lui în Pseudoleucemie). Acest grup de sindrome, ar avea o etiologie multiplă, însă un cadru definit anatomo-hematologic, unic. *Ferrata* vede aproape tot în felul acesta cadrul anemiei pernicioase. În privința mecanismului patogenetic, unii o consideră ca o anemie hemolitică, *Eppinger*, *Moravitz*, produsă prin substanțe eritrolitice, formate fie în splină, fie aflate în sângele circulant, provenite din extracte bacteriene (*Lüdkke*) sau din mucoasa intestinală (*Berger* și *Tsuchga*). După alții mecanismul, ar fi o acțiune toxică ce lucrează asupra măduvei osoase și a hematiilor (*Naegeli*), aceste toxine lucrând în acelaș timp, asupra mai multor organe: miocard, sistem nervos, tub digestiv și în special mucoasa stomacală.

Din punctul de vedere al localizării boalei, se poate rezuma spunând: unii cred că măduva osoasă este afectată primitiv (*Ehrlich*), fără a preciza mai mult; *Martius* o consideră ca o boală constituțională a măduvei; *Ferrata* este aproape de aceștia, considerând boala ca un proces hiperplastic atipic, cu caracter embrionar, nu numai în măduvă, ci și extramedular, produs de cauze de insuficiență eritrohemoblastică a măduvei. O altă grupă de autori, o consideră ca o toxicoză hemotoximiopatică (*Pappenheim*).

Școala franceză divide aceste forme în: esențiale și simptomatice, însă trebuie să amintim, că dacă agentul necunoscut, va fi o toxină specială, dată de un microb sau parazit, atunci boala va fi o anemie secundară mielopatică sau hemotoxică, sau cum spune *Pappenheim* hemonomie toxică și nu esențială.

Școala franceză nu pune multă bază pe simptomul hipoglobuliei și nici pe prezența megalo-blaștilor; consideră foarte important simptomul hipereromiei, după care face diagnosticul. Din descrierea cazurilor se observă, că se confundă aproape ori ce anemie cu mers grav, cu reacție metaplastică sau fără, cu stările pernicioase. *Lenoble*, expune un caz de anemie pernicioasă, cu reacție mieloidă și purpură în care interpretează ca o coincidență întâlnirea acestor trei sindrome. Sindroamele împart prea mult și fragmentează boalele fără a le aprofunda. Cazul lui *Lenoble*, este interesant pentru că prezența de megalo-blaști, mielociți, megalociți, oligocitemie fără mărirea valorii globulare arată o reacție mieloidă sanghină, cu fenomene hemoragipare, și anemie gravă. Acest caz denotă o perturbare mare de tip embrionar a hematopoezei, dar o boală de sistem, nu o boală a măduvei osoase numai. Unii autori francezi văd în sindromul pernicios un fenomen hemolitic, găsind chiar izohemolizine și autohemolizine. Aceste substanțe ar fi fabricate în splină (*José Nosserand*) și deci splina ca și pentru *Eppinger*, ar fi organul unde se distruge hemoglobina. Alți autori francezi (*Aubertin*) consideră acest sindrom ca anhematopoietic, adică unde funcțiunea măduvei osoase este turburată, oboșită sau oprită în funcțiune. Această concepție revine la o boală idiopatică, și analogia cu ceea ce se petrece în sindroamele pernicioase, unde se cunoaște cauza: graviditatea, sifilisul și în special botriocelul, arată că trebuie admisă prezența unei toxine, care lucrează nu numai asupra măduvei ei și asupra întregului sistem hemohistioblastic. De aceea interpretarea lui *Ferrata*, este cea care explică mai bine și formele descrise tot de el: eritroleucemice, cari au adus o lumină nouă; atât eritrocitoza cât și leucoblastoza, pot suferi perturbări și simptomele hematologice, vor fi foarte amestecate. Vom reveni asupra acestei concepții la leucemii. Credem că e bine să menținem ca entități, Boala lui *Biermer* sau Anemia pernicioasă criptogenetică și sindroamele pernicioase în sifilis, graviditate și botrioceloză.

Prin cuvântul „pernicios” nu trebuie înțeles mersul boalei, cu un prognostic foarte grav, ci acest cuvânt trebuie să însemne, un tablou sanghin caracteristic și deosebit, embrionar.

Studiul anatomo-clinic și hematologic.

Începutul este lent, nebăgat în seamă de bolnav. *Naegeli* a putut studia acest stadiu premonitor și constată că înainte de simptomele hematice, apar alte simptome, cum este glosita. Glosita, este o afecțiune ce se cunoaște, cât de dese ori, însoțește cazurile de anemie pernicioasă. Tegumentele ușor palide. Alte ori bolnavul se plânge de oboseală, fără o

cauză serioasă, o astenie ce-l face să stea în pat; turburări nervoase, turburări gastro-intestinale, simptome hemoragice: epistaxis, purpură. În acest timp se instalează și simptomele hematologice caracteristice; în ser să constată sau nu încă, reacția cu aldehida benzoică.

Fenomenele subiective se accentuează: bolnavul se simte epuizat, are amețeli, palpitații, nevoie de aer, lipsă de poftă de mâncare, somnolență, simptome nervoase. În acest stadiu aspectul bolnavului este caracteristic: tegumentele prezintă o culoare galbenă ca ceara, cadaverică, și nu culoarea brunătră a ictericilor; „paliditatea morței” după cum o numește *Hayem*. Paniculul adipos nu este redus, aspectul nu este al unui cașectic; foarte des se găsește edeme maleolare. Glosita și papilita, sunt în plină evoluție și foarte dureroase.

Aparatul digestiv: turburări dispeptice, lipsa de apetit până la anorexie, intoleranță față de cele mai ușoare mâncări, vărsături incoercibile, sunt fenomenele ce se întâlnesc în cazurile unde totuși nu este vorba de cancer al stomacului. De multe ori s'a citat o contracție anormală a pilorului, simulând o tumoră. Examenul sucului gastric, arată lipsa de acid clorhidric, lipsa de pepsină și a lab-fermentului; acidul lactic neexistent. Această achilie gastrică, este constantă și unui cercetătorii îndepărtează ori ce caz, ce nu ar avea achilie. *Naegeli* e de aceeași părere. Achilia există și în formele necriptogenetice. Mucoasa stomacală macroscopic, ar prezenta o ușoară atrofie; microscopic însă, nu se constată această atrofie și nici semnele unei inflamațiuni.

Turburări intestinale: diaree rebelă, incoercibilă alterând cu constipații opimate.

Splina, nu este mărită în cele mai multe cazuri; se citează însă forme cu splenomegalie, dar aceste cazuri, sunt sindrome multiple și nu intră în cadrul strict al anemiei pernicioase. Splina microscopic, prezintă fenomene de hematopoieză (pag. 246), ca și ganglionii limfatici. Celulele lui *Kupffer*, conțin mult pigment fin de hemosiderină; celulele hepatice conțin grăsimi degenerativă.

Ficatul ușor mărit puțin dureros.

Microscopic în spațiile intertrabeculare, se găsește normoblaști și megaloblaști, mieloblaști și mielociți; această mielopoieză, are loc și în țesutul advențial al venei porte. Aceste date anatomopatologice, arată că este vorba de o perturbare a întregului organism, datorită acelei cauze necunoscute, cu reacție intensivă hematoblastică și nu de o afecțiune limitată la măduva osoasă. Mielopoieza extramădulară nu poate fi privită nici ca „colonizare”, nici ca compensare, pentru că de multe ori măduva este destul de activă, deci nu se poate admite compensare

prin producerea ei în altă parte. Este un proces mielopatic generalizat la elementele mezenchimatoase răspândite, în tot organismul.

Aparatul respirator: dispnee, turburări ale ritmului respiratoriu; macroscopic edeme, hidrotorax.

Rinichii. Se observă ușoare tulburări de excreție: albumină, edeme maleolare. Aparatul circulator important prin suflurile și sgomotele cardiace (anorganice), mai cu seamă sufluri sistolice deși mai rari și diastolice; oboseală, palpitații, puls rapid și moale.

Sistemul nervos. În afară de simptomele subiective și întâlnește o schimbare de caracter, halucinații, delir, uneori sindrome sistematizate: ataxie, pseudotabes. E greu de spus, dacă aceste sindrome, sunt în directă legătură cu anemia sau sunt concomitente; evoluția însă a lor, împreună cu sindromul anemic, lasă să se deducă, că probabil este aceeași cauză (toxinele), care lucrează atât asupra măduvei osoase, asupra sângelui și celorlalte organe. În felul acesta anemia pernicioasă, ar intra în rangul unei afecțiuni simptomatice, cu cauze multiple.

Ascensiunea temperaturii, a fost rare ori notată; în aceste cazuri temperatura este destul de ridicată, neregulată.

Mersul boalei este după cercetările celor mai mulți, totdeauna fatal, de aceea *Biermer* a numit-o progresivă. Acest termen poate lipsi, intru cât punem la un loc forme, ce se vindecă, precum sunt cele date de botriocefal, graviditate și sifilis. Boala evoluează în câteva luni și rare ori trece peste un an de zile. *Widal* comunică trei cazuri de remisiuni, dar cari s'au terminat cu moartea. Ca prognostic, *Hayem* crede, că constatarea retractibilității chiagului și a numărului de plăcuțe, poate da rezultate foarte însemnate și anume prezența unui număr însemnat de plăcuțe și retractibilitatea chiagului pozitivă, pledează pentru prognostic favorabil.

Hematologic. Masa sanghină scăzută (*Denny*) Caracterul dominant este oligocitemia. Numărul hematiilor scade până la cifre extreme: 1.000.000, 500.000, chiar 300.000; cel mai mic număr, ce s'a găsit, a fost de 110.000. — *v. Noorden* a numit „Blutkrise“ — criză sanghină. — apariția unui număr mare de eritroblaști, atunci când intervine o ameliorare în starea anemică. Formele hematice, anizocitoză, poichilicitoză, macrocite, microcite, simptome regenerative. Importantă este reacția megaloblastică. Se găsește forme mari de eritroblaști, cu caracterul megaloblastului lui *Ehrlich*, sau metrocitului lui *Engel*, éritroblastul primitiv (*Ferrata*). (Pl. I, fig. 16). Aceste forme au protoplasma mare bazofilă, policromatofilă sau acidofilă. Nu numai mărimea îi caracterizează, dar și structura lor (Pl. III. Fig. 29 n, K).

Nucleul este mare în raport cu protoplasma și are o structură, ce se apropie de a hemocitoblastului, adică reticulară și nu radiară eritroblastică. Formele mai tinere, au nucleoli: promegaloblaștii, pe când nucleul eritroblastului, are structura radiată, cu grunji așezați ca spițele de la roată și tendința la pinoză. Aceste sunt formele descrise de *Ferrata* și *Negreiros*: promegaloblaști sau limferitroblaștii lui *Pappenheim*. Ne-am putut convinge cu ușurința de aceste forme, cari derivă direct din hemohistioblaști (Pl. I. Fig. 23, 26, 27, 28, 30), ceea ce denotă caracterul acestei forme grave. Cercetările școalei italiene din ultimul, cu timp *di Guglielmo*, au dovedit importanța pentru diagnosticul anemiei pernicioase; a prezenței în sânge al unui element histioid sau endotelioid, — acea formă histioblastică — și tot el o arătat forme de trecere între hemohistioblast și megaloblaști limfoizi.

Valoarea globulară. Acest simptom foarte important și câteodată precoce, constă în faptul, că hematiile, sunt mai intens colorate cu eozină. *Naegeli*, autorii francezi și *Ferrata* interpretează aceste forme, ca hipererome, (Pl. I, fig. 21), conținând o cantitate mai mare de hemoglobină, compensatorie. *Hagem*, care a descoperit fenomenul, crede că hematia conține mai multă hemoglobină. *Pappenheim*, a căutat să demonstreze, că această colorație hipereromatică, este datorită unei desintegrări a hemoglobinei și transformării ei în metemoglobină, cu o capacitate funcțională redusă. Pentru *Ferrata* megalocitii derivă din megaloblaști și astfel hipereromia lor este explicabilă.

Naegeli, deasemenea vede în macrocite, celule de regenerare, „giganți” ai regenerării, folositori bolnavului. Aceste forme se deosebesc de formele megalocitice hidropice. Megaloblaștii sunt de multe ori foarte rari, de aceea trebuiesc căutați cu răbdare. Pentru diagnostic *Ehrlich* și *Naegeli* îi consideră, ca absolut indispensabili; nu tot așa autorii francezi. Prezența megaloblaștilor, se întâlnește și în alte stări eritroleucemice.

Ca și în toate celelalte forme, se întâlnesc atât simptome degenerative, cât și simptome regenerative: anizocitoză, poichilocitoză, policromatofilie, granulații bazofile, inele *Cabot*, corpii *Jolly*, nucleii pnotici, granulații azurofile, reacție generală filamentoasă. Aceste simptome, nu diferă mult de celelalte forme de anemii și nu sunt caracteristice. Fenomenele regenerative, au loc în formele obișnuite, aplastice sau regenerative. În formele **aplastice**, lipsesc elementele nucleate, sunt rari megaloblaști, nu este policromatofilie, nu sunt granulații bazofile. Rezistența globulară, este câteodată diminuată, alte ori normală. Nici plasma și nici serul, nu au proprietăți hemolitice. Rare ori sunt cantitate mici de autohemolizine. Rezultatele în privința valorii patogenetice ale acestor sub-

stanțe, nu-s definitive. Hematiile sunt mai puțin rezistente, față de seruri normale (serul de cal simplu).

Leucocitele. Numărul leucocitelor, este aproape totdeauna diminuat: leucopenie; numai în cazuri cu totul excepționale, se găsește o înmulțire a leucocitelor și atunci intervine un factor secundar.

Leucopenia, este un simptom capital, în cât s'a spus că caracteristica tabloului, o face și leucopenia. Acest fenomen explică afecțiunea generală, eritro și leucoblastică. Leucopenia, atinge cifra de 4.000—1.000, leucocite pe 1 mm c.-

Calitativ: neutrofilele sunt diminuate; limfocitele sunt relativ înmulțite; cifra relativă, este 40—60%, cifra totală 1.500—2.000.

Aceste forme de leucopenie, cu limfocitoză relativă, constituie un caracter destul de constant al anemiei pernicioase, mai cu seamă față de anemiile grave, cu reacție eritroblastică, canceroase, pe cari autorii francezi, le numesc tot anemii pernicioase. Acest simptom nu este absolut constant. S'au întâlnit și limfocitoze absolute, în cazurile foarte grave. Neutrofilele prezintă o deviație către dreapta (*Arneith*), ceea ce ar distinge-o de alte anemii grave. Monocitele sunt înpuținate, sau chiar lipsesc. *Naegeli*, pune multă bază pe nucleul lobat și tânăr al monocitelor în anemia pernicioasă. Extrem de rare sunt formele tinere mielocitare.

Plăcuțele sanghine. După *Ferrata*, ar exista o „piastrinopenie“, deși în unele cazuri cel puțin, când ar interveni modificări în bine, în mersul boalei, am avea chiar o ușoară plastrinoză.

Canitatea de hemoglobină, oscilează între 94—150%. În remisiuni, este o megalocitoză importantă. Masa totală de sânge, aproape totdeauna scăzută. *Denny*, a constatat o diminuare a masei, sanghine, pe contul elementelor celulare, stabilind o legătură între gravitate și scăderea volumului.

Serul, este galben și dă reacția benzaldehidei și reacția indirectă *Ehrlich-Hijmans v. der Bergh*. Rezistența globulară, este scăzută în unele cazuri. Nici serul nici plasma, nu au proprietăți hemolitice.

Coagulabilitatea, este întârziată ca și retractibilitatea chiagului; reacțiile seamănă cu cele din diatezele hemoragipare.

Ganglionii limfatici, nu sunt măriți. Sunt observațiuni, unde la microscop, se găsește elemente megaloblastice sau mielocitare. În rezumat se observă modificări importante, în primul rând a măduvei osoase, în al doilea rând a splinei, ficatului și ganglionilor limfatici. *Ferrata*, nu admite că e vorba de o „metaplazie“, și crede că este o modificare specială „sui generis“, ale țesuturilor acelea, unde se găsește aceste celule streine. Această mielopoieză extramădulară, a făcut că unele cazuri, să fie interpretate, ca leucemii dubioase.

Sunt interesante cercetările histo-patologice ale lui *Ellermann*, din ultimii ani. El constată în măduvă, ca și în splină și ganglioni limfatici, o cantitate de celule limfoblastice, bazofile, pe cari le numește Eritrogonii, ce prezintă mitoze caracteristice, pentru megaloblaști, cu un anumit unghiu. *Copelli*, a descris un caz de hiperplazie eritroblastică în anemia pernicioasă.

Anatomia patologică a splinei, și măduvei la (pag. II Organele hematopoietice).

Anemia pernicioasă, se întâlnește la toate vârstele și la ambele sexe. Cele mai frecvente cazuri, sunt la femei; la copii, extrem de rar. De și la început *Biermer*, a considerat această boală ca pe o boală a unei anumite clase, de condiții materiale și igienice inferioare, astăzi se știe că această boală, atinge toate clasele. Aproape toți autorii, cred că nu există vindecare și acele cazuri date ca vindecate, au fost probabil alte sindrome, diagnosticate greșit. *Widal*, arată cazuri de remisiune, dar care se sfârșesc tot cu moartea.

Mersul este variabil și pe lângă cazuri cu mers foarte rapid, 4—5 săptămâni, altele evoluează într-un an; se citează asemenea cazuri, cari au durat câțiva ani: este cunoscut un caz, care moare după 10 ani de boală.

Diagnostic diferențial. Hematologia este caracteristică și *Nuegeli* spune, că nu s'a înșelat nici odată în cele 150 de cazuri, pe care le-a observat. *Pappenheim* o consideră caracteristică în 98% cazuri. Cliniceste, simptomele sunt așa de caracteristice, încât nu se pot confunda cu celelalte anemii; unele caractere clinice, sunt mai puțin sigure. Hematologic totuși sunt anemii, care până la un punct s'ar putea confunda cu anemia pernicioasă, precum:

Anemia pseudoleucemică, unde există un grad de hiperemie; anemia pernicioasă este ușor de diferențiat, prin lipsa mielocitofezei, așa de caracteristică în cea dintâi, care merge mână în mână cu o leucocitoză caracteristică ei.

Anemia produsă de metastaze canceroase în măduvă. An. p. are numărul globulelor roșii mic și scăzut, ca și al leucocitelor; anemia metastazelor dă reacție mielocitară.

Leucemii. Sunt unele cazuri publicate de leucemii, cu anemia pernicioasă, mai cu seamă în literatura franceză. Este un fel de interpreta sindromul pernicios. Ușor de diferențiat hematologic.

Anemii septice: prezența eritroblaștilor și leucocitoză.

Malaria, greu de diferențiat și aici este ușoară hiperemie, macrocrite și leucocite (vezi Partea II).

Anemii toxice (nitrobenzolul). Anemia hemolitică, microcitoză. Cantitatea mare de normoblaști, pledează contra anemiei pernicioase.

Tratamentul Anemiei pernicioase.

Repaus absolut, liniște completă, evitarea emoțiilor de orice fel. Tratamentul medicamentos, se face în primul rând prin arsenic, care rămâne substanța cea dintâi, în tratamentul anemiei pernicioase. Arsenicul, se dă sub toate formele farmaceutice, simplu sau asociat; arsenic anorganic și organic, ape minerale, injecții subcutanate; au fost preconizate injecții subcutanate de apă de mare (sterilizată). Trebuie luate anumite precauțiuni. Preparatele de Strichnină, se vor întrebuința. Preparate de hemoglobină, nucleinate de sodiu, ser de cal adrenalinizat. Ser normal de cal 10--20 cm. c. cu câteva picături de adrenalină, la 2--3 zile. Injecții hipodermice.

Transfuzia de sânge în cazuri grave, a dat ameliorări însemnate. Unii preferă cantitățile mari, 200--400 gr.; alții din contră cantități mici.

Preparate opoterapentice de măduvă osoasă. extracte sau măduvă proaspătă.

În ultimul timp s'a propus de către *Eppinger* și *Ranzi*, Splenectomia, după care, acești autori pretind, că obțin rezultate bune, însă temporare. A fost aplicată și de alții, cu rezultate relativ bune, fără se aducă vindecarea. *Eylenberg*, *Martius*, *Morawitz*, sunt contra tratamentului acesta chirurgical.

ICTERELE HEMOLITICE. ANEMIILE HEMOLITICE.

Deși capitolul întreg al icterelor, face parte din patologia tubului digestiv, este o categorie de ictere, care fără să fie bine numite, face parte cu totul din patologia sângelui și anume din capitolul anemiilor. În afară de icterele produse printr'o obstrucție a căilor biliare, intra sau extrahepatice, au fost observate de mult și în alte împrejurări, simptomul icteric, fiind produs prin alt mecanism. Dintre aceste ictere, face parte și Icterul familial și hereditar cu splenomegalie, pe care l'a constatat *Minkowski* în trei generații, la 8 membrii.

Minkowski, vorbește de o splenomegalie, ce evoluează sub forma unui icter cronic hereditar. Toată lumea este de acord aproape, să atribue prioritatea acestei descoperiri lui *Minkowski*, deși cu 2 ani mai înainte (1908). *Hayem* descria o boală intitulată de el „Ictère infectieux

éronique splénomégaliqne". Desigur, că în această formă intrau și alte afecțiuni, ce aveau puncte comune, dar două cazuri din cele publicate de el, sunt hotărât aceiași afecțiune, cu cea descrisă de *Minkowski*. Cel dintâi care pe baza cercetărilor, a conceput boala sub adevăratul său aspect, este *Chauffard*. Acest autor stabilește, aplicând metoda cercetărei rezistenței globulare *Hamburger*, după metoda *Vaguez*, *Ribbière*, o diminuare a rezistenței globulare a hematiilor din aceste afecțiuni. Pentru *Chauffard*, acesta este fenomenul principal al afecțiunii în icterele hemolitice. Acest simptom este produs prin distrugere, — din cauza rezistenței diminuate și este așa dar secundar unor acțiuni splenice patologice, sau unei afecțiuni hematice. Deacord cu autorii germani, această boală trebuie să poarte numele de Boala *Minkowski-Chauffard*.

În acelaș timp în Franța, o serie de cercetători au ajuns să stabilească încă o formă de icter în legătură cu anemiile, dar unde nu este vorba de o stare hereditară, ci de una dobândită. *Hayem*, *Widal*, *Ravaud*, *Abrami* și *Brulé* au contribuit la fixarea acestui tip, care trebuie să poarte numele de Boala *Hayem-Widal* (*Meulengracht*, *Eppinger*).

Acest sindrom se aseamănă de tipul *Minkowski-Chauffard*. Prin faptul, că hematiile sunt și aici mai puțin rezistente, hemoliza începând la o diluție de 0,60 sau mai sus; și aici este o splină mare, cu icter; boala se întâlnește mai cu seamă la femei.

Tipul dobândit, s'a dovedit, că se întâlnește și în unele anemii secundare posthemoragice, în carcinom (*Widal*), alte ori fiind în legătură cu tuberculoza și sifilisul. Pe când tipul ereditar nu are o etiologie cunoscută și nu este în raport cu boli cunoscute, tipul dobândit este simptomatic și în felul acesta, nu constituie o entitate morbidă, o boală, ci un sindrom.

Caracterele anatomo-clinice. hematologia. Caracterele principale sunt: anemia, splenomegalia și icterul. Icterul este numai un simptom și de aceea numirea de icter, pentru această boală, nu este cea mai indicată. *Widal* a propus numele de stări hemolitice cu icter. Vom întrebuința mai precis denumirile de Boala *Minkowski-Chauffard* și Sindromul *Hayem-Widal*.

Sindromul icterului hemolitic, este acelaș în ambele forme, și nu este nici o deosebire între ele. Icterul variază de la galben închis la galben de aur, sau galben ca lămaia și este generalizat. Această culoare, este variabilă, la acelaș bolnav. Nu apar simptome de intoxicație biliară, prurit, bradicardie, xantelasină; bolnavii se îngrășă, ceea ce nu se observă în icterele prin obstrucție. Materiile fecale nu-s decolorate; în urină

nu este bilirubină, rămânând acholurică; urobilina și bilirubino-genul, sunt crescute în urină, ca și în materiile fecale.

Ficatul ușor hipertrofiat. Splina mare, câteodată enormă, *Widal*, arată că la tipul Minkowsky-Chauffard, splina nu este totdeauna mare, pe planul întâi a simptomelor clinice, și citează cazuri cu volum normal. Bolnavii suportă bine boala timp de ani de zile, fiind după expresia lui *Chauffard*, mai mult icterici de cât bolnavi; totuși în urma oboselilor, echilibru se strică, anemia crește și starea generală, este mai rea.

Interesante sunt constatările lui *Widal*. *Abrami* și *Brulé*, în ceea ce privește diferența de simptomatologie, între tipul congenital și tipul dobândit. Formele clinice al tipului dobândit, sunt de multe ori asemănătoare cu cele congenitale dar alte ori pot exista deosebiri, prezintă o gravitate în cazurile dobândite, pe care nu o are icterul congenital. În special anemia, se deosebește câteodată în sindromul dobândit: această anemie ia caracterul unei anemii pernicioase, cu hemoragii mari, care în urma repaosului și a tratamentului, revine aproape la normal; alte ori se observă febră, fenomene cardiace, ca la un icter infecțios; în toate aceste cazuri, coexistă o splenomegalie însemnată.

Caracterele hematologice.

Sângele: hematiile prezintă alterațiuni mult mai mari, decât în icterul congenital, unde leziunea este compensată, cum spune *Chauffard*.

Caracterele hematologice, completează deosebirea acestor stări, de icterile propriu zise.

Numărul hematiilor în epocă compensatorie în tipul *Chauffard M.* (congenital), este 3.5—4 milioane, globule roșii, putând ajunge și la 5 milioane; hemoglobina puțin diminuată; în același timp foarte multe semne de regenerare: policromatofilie, anizocitoză, granulații bazofile, *Jolly*; etc. în special s'a observat o diminuare a diametrului hematice, o „microcitoză“, pe care o observat-o *Chauffard*. Se găsește rar mielociti.

De multe ori se găsește hematii nucleate 2—4%. Fenomenul hematiilor granulate, este foarte important; am văzut că acest lucru are valoarea unui fenomen regenerativ medular, deci în tot timpul acestei boale, fără anemie însemnată, este un veșnic proces medular de echilibru: la autopsie s'a găsit măduva roșie renovată. Este un proces continuu de renovare a hematiilor. Alte ori totuși distrucția, este mai mare decât regenerarea, dând simptome de anemie evidentă. Astfel se explică variabilitatea simptomelor anemice.

Mai instabil este sângele în formele dobândite. Distrugerile globulare, nu sunt paralele cu splenomegalia și icterul, ce apar intermitent. Chiar modificările hematiilor, sunt variabile de la o zi la alta.

Fragilitatea a globulară. Unul din caracterele cele mai importante în jurul căruia se grupează teoriile patologice ale acestor sindrome, este acest simptom descoperit de *Chauffard*, al fragilității globulare. Făcând analiza regulată, în diferite soluții saline de diferite concentrații, se observă o hemoliză apreciabilă, care începe la 0,66, 0,62, 0,58; pe când în stare normală începe la 0,42 și 0,48. *Widal* a modificat tehnica întrebuintată, unde se lua sânge integral, înlocuind-o prin alta, cu hematii spălate de plasmă: de plasmaticizate, cum le numește el. Prin această metodă a constatat de multe ori, o rezistență diminuată în formele *Minkowski-Chauffard* acolo unde cu tehnica cealaltă, se observă o rezistență normală. Această constatare, poate face după *Widal* oarecare deosebire între cele două forme, deși fenomenul nu este absolut constant. De multe ori cu această tehnică, a arătat diminuarea rezistenței chiar în icterele dobândite, acolo unde cu cealaltă metodă rezistența părea normală.

Alte constatări importante, arată că hematiile acestor bolnavi, sunt mai puțin rezistente față de serurile normale, cari nu au nici un efect asupra altor hematii normale. Tot școala franceză, a arătat că aceste hematii, sunt mai sensibile și față de seruri hemolitice experimentale.

În aceste cazuri, unii autori au constatat prezența de hemolizine, dar aceste constatări au fost contestate de unii autori francezi și străini (*Sabrazès*).

Hematii granuloase. Acest fenomen a fost descris de *Chauffard* și *Friessinger* în icterile congenitale. Cu metoda *Pappenheim* (pironină, verde de metil, pe lame nefixate!) se observă în hematii o cantitate de granulații colorate în roșu cu pironină; 15—20% din hematii au aceste granulații.

Widal a găsit aceste granulații și în icterul dobândit, arătând că se pun în evidență bine cu colorații vitale ale sângelui. Aceste granulații, nu trebuie să se confunde cu granulațiile bazofile ale lui *Sabrazès*, găsite în intoxicații cu plumb, sau cu granulațiile bazofile descrise în anemia pernicioasă de mulți autori; acele granulații se colorează în sângele fixat, pe când granulațiile din icter, nu se colorează de cât vital. (Vezi pag. 66). Aspectul acestor granulații din icter, este deosebit de alte granulații; au aspectul unei rețele fine (Pl. I.) arborescente, colorate în albastru, cu ochiurile largi, dând câteodată aspectul unui nucleu. Uscând lama de sânge la căldură, dar fără a o fixa și colorând

cu albastru de metilen. toate hematiile se decolorează și rămân numai puncte albastre la mijloc, resturi de granulații.

Ce însemnează aceste granulații? Nu se fac „in vitro”, ci apar în procese experimentale hemolitice, deci trebuie interpretate ca fenomene măduare, atipice, indicând o renovatie anormală. Sunt și alte anemii, unde apar aceste granulații, deci nu este un paralelism între ele și fragilitatea globulară. Chiar în cursul icterelor hemolitice, se întâlnește această disociere: fragilitate fără hematii granuloase și dispariția fragilității, cu persistența granulațiilor. Aceste granulații, nu sunt în raport cu gradul anemiei. Acest simptom totuși, poate să ne pună pe calea diagnosticului, în cazul când simptomul anemiei și fragilitatea lipsește.

În afară de aceste fenomene hematologice, mai trebuie notat, prezența unui fenomen de aglutinare a hematiilor: autoaglutinare. Acest proces se întâlnește în icterele dobândite, unde a fost găsit în totdeauna. Acest fenomen nu s'a constatat la icterele dobândite; s'a constatat și în alte afecțiuni. Autoaglutinarea, se obține și în mod experimental și nu apare în toate cazurile de icter dobândit.

Aceste sindrome hemolitice, se confundă ușor cu icterile pur hepatogene. Este de notat că se distîng de Colemia familială a lui *Gilbert*, tocmai prin hematologia lor: în colemie, nu avem diminuarea rezistenței și nici celelalte fenomene hematologice.

Leucocitele sunt ceva înmulțite, 10—14.000, pe 1. mm c. denotând o activitate măduară; se găsesc și mastzellen 2%. Plăcuțele sanghine, sunt înmulțite sau în număr normal. Serul galben auriu, sau roșu brun. Conține bilirubină și urobilină. Cu metoda lui *v. der Bergh*, se constată o reacție indirectă (vezi pag. 210).

Hyman van der Bergh, a constatat în sângele din vena splenică o cantitate mai mare de bilirubină, de cât în sângele din celelalte vene din organism, denotând că splina are un rol în transformarea hemoglobinei în bilirubină.

Diagnosticul trebuie făcut cu mai multe sindrome, cu care s'ar putea confunda. Diagnosticul față de Boala lui *Banti*, este foarte interesant. Aceste sindrome, se confundă de multe ori și în unele școli medicale, abuzându-se de diagnosticul de *Banti*, sigur se pun multe cazuri de icter hemolitic, sub eticheta de boala lui *Banti*. Rezultatele bune operatorie, fac să se confunde aceste sindrome, și rezultatul să nu aducă nici o probă sigură, pentru unul sau altul.

Simptomele clinice, sunt foarte ușor de confundat cu *Banti*, și cu alte splenomegalii cirotice, dar mai cu seamă cu splenomegalia tromboflebitică, tot așa de obscură ca etiologie și patogenie, cu atât mai mult, cu cât aceste tromboflebite, merg împreună, de multe ori cu boala

lui *Banti*. *Banti*, prelinzând că de multe ori procesul flebitic, se întinde de la splină spre vasele lienale și portale. Rezistența globulară diminuată poate face această distincție. Diagnosticul față de anemia pernicioasă este dificil, dar totuși examenul sângelui, dă destule indicații.

Hemoglobinuria, se distinge, prin producerea de hemoliză în vitro (proba *Donath-Landsteiner*). Rezistența, este normală în hemoglobinurii; chiar hematiile sensibilizate la frig, nu au rezistența diminuată. Rezistența hematiilor la seruri experimentale, este invariabilă, în hemoglobinurie.

Anatomia Patologică. Splina este hipertrofică, semănând cu splina cardiacă; nu ajunge dimensiuni exagerate, leucemice; netedă la pipăit. La microscop, pulpa este plină de sânge, foliculii sunt înmulțiți. Această hiperemie, este mai cu seamă în cordoanele lui *Billroth*; celulele endoteliale ale sinurilor, sunt tumefiate; macrotage numeroase, pline de resturi globulare. Ar fi ceea ce *Ménétrier* și *Gauckler*, au descris sub numele de „congestion des cordons de *Billroth*”. Ganglionii mezen teriei tumefiați.

Ficatul. Prezintă la microscop o infiltrație mare cu pigment feric, în toate celulele ficatului; celulele din jurul spațiilor portale, sunt mai încărcate. În rinichi, este asemenea o infiltrație ferică în unele tuburi. Această sideroză, este mult mai accentuată, ca în anemia pernicioasă (*Vaquez*, *Aubertin*). *Oeltinger*, constată o hipersecreție biliară, care ar însemna în adevăr o aglomerare de material hemoglobinic, la nivelul ficatului, pentru a fi transformat în bilirubină (pleiocromism). După *Vaquez*, acumularea în splină a hematiilor, ar denota o fragilitate a lor, care consecutiv ar duce la splenomegalie. Pentru el hipersplenia primitivă, nu s'ar putea demonstra. Extracte din splinele acestea, nu au dat nici un fel de hemoliză, nici față de hematiile bonavilor, nici față de altele. Injectând unui cobai, extractul preparat dintr-o splină splenectomizată, în un caz de icter hemolitic, a obținut o alterare a hematiilor și o diminuare a numărului lor; în același timp și o diminuare a leucocitelor. *Vaquez*, probează astfel acțiunea hemolitică a pulpei splenice.

Patogenia. Am văzut părerea lui *Vaquez* și *Aubertin*, trasă din studiul anatomo-patologic în icter, anume că leziunile hematice, sunt primitive. Alți autori cred însă că splina, are un rol însemnat în producerea sindromului hematologic, al diminuării rezistenței, vorbind astfel de o hipersplenie. Probe sigure pentru activitatea splinei, în producerea anemiei lipsesc. Această concepție, se bazează pe rolul fiziologic al splinei, de a distruge hematiile: hemocatarează și hemoliză. Splenectomia aduce vindecarea sigură a acestei boale, ceea ce face să se creadă în rolul patogen al splinei, deși explicația nu are o demonstrație

sigură; rezistența hematiilor, după splenectomie, rămâne neschimbată sau ameliorată.

Widal, Abrami și Brulé, cred deasemenea că splenomegalia, este secundară hemolizei. Faptul că sunt sindrome hemolitice, fără splenomegalie, este destul de doveditor.

Lésné și Ravaut, au produs experimental la animale o splenomegalie, în urma unor procese hemolitice. S'a putut produce la animale, aceste ictere hemolitice, prin injecțiuni de toluidin diamină; în rezumat părerea lui *Widal*, și a școalei sale, este că icterul hemolitic, este cauzat de procese hemolitice, produs de serul însăși, explicabil printr-o fragilitate exagerată globulară primitivă.

Fragilitatea globulară poate fi un element ereditar. o distrofie înăscută a hematiilor. *Naegeli și Pittaluga* este de aceeași părere considerând aceste hematii ca o specie deosebită de hematii, fără stări intermediare între ele, socotind această stare a lor, ca un fenomen de mutație. De aceeași părere este și *Meulengracht*. Aceste forme de hematii, se manifestă printr-o micime a hematiilor (microcitoză); valoarea globulară este de multe ori peste unitate; *Naegeli și Alder* cred, că aceste hematii mici, au totuși un volum mai mare, având un diametru mai mare. Diminuarea rezistenței, ar fi datorită acestei stări constituționale a hematiilor.

Asupra transformării directe în ser a hemoglobinei în bilirubină (vezi Partea generală).

Teoria hiperspleniei este susținută de *Eppinger* și admisă de *Kaznelson, Frank* și alți autori germani, cari au continuat pe această ipoteză caracterizarea și crearea altor sindrome hemolitice. Pentru *Eppinger* icterul hemolitic congenital, ca și cel dobândit, ca și anemia pernicioasă, sunt grade ale aceleiași forme de hemoliză, provocată de o hiperactivitate a splinei și a întregului aparat reticulo-endotelial.

Banti în explicația sindromului descris de el, adinite în esență o activitate toxică specială, produsă în splină. În susținerea teoriei sale *Eppinger* aduce ameliorarea fenomenelor clinice prin splenectomie. Cantitatea de urobilină mărită în materiile fecale, dovedește procesul hemolitic după el.

Concluziile lui *Meulengracht*, deși chiar după el sunt hipotetice și făcute cu rezerve, înclină către ideile unei hipersplenii active și primitive; diminuarea rezistenței și microcitoza, ar fi fenomene secundare. Pentru acest autor, cazurile de icter dobândit, sunt sindrome hipersplenice, sau hipersplenii, în urma unor cauze anumite. Autorul recunoaște, că nu sunt probe definitive pentru această ipoteză și numai în urma unor studii făcute după splenectomie, unde s'ar dovedi că regenerarea continuă san-

ghină, nu mai este exagerată după operațiune, pe când persistă scăderea rezistenței globulare, ar putea elucidă chestiunea.

Ward crede, că alterația primitivă este a plasmei, caracterizată printr'un dezechilibru biologic, care aduce ca consecință, o fragilitate globulară, splenomegalia hepatomegalia etc.

Pittaluga crede, că această cauză, este o tuberculoză bazându-se și pe observații proprii. Acest autor consideră și această boală ca o hemodistrofie, adică o rezistență constituțională a hematiei.

Este interesant de cunoscut, că unui autori, au descris mai multe forme clinice de sindrome ictero-hemolitice, pe lângă boala lui *Minkowski-Chauffard* și sindromul *Widal-Hayem*.

Iată aceste sindrome:

1. Sindromul *Dresbach*, familial, cu o poikilocitoză cu un caracter particular; aspectul eliptic al hematiilor.

2. Sindromul lui *Herrik* (anemia subicterică) cu hematii în formă de semilună.

3. Sindromul lui *Malins* sau anemia fagocitică. Se observă o importantă autoeritrofagocitoză.

4. Sindromul *Clough* și *Richter* caracterizat prin o autoaglutinare (ca sindromul *Widal*) fără icter hemolitic, boala precedând prin crize paroxistice, deci nu splina ar produce după *Ward* leziunile primitive, invers opiniei lui *Eppinger*.

Boala lui *Winckel*.

Winckel în 1879 a descris o boală la noii născuți, caracterizată printr-o cianoză, cu icter pernicios și hemoglobinurie.

Cauza acestei boale este cu multă probabilitate infecțioasă. *Banti* crede că e o infecție de origină ombilicală. *Pittaluga*, crede că este o infecție sifilitică congenitală.

Caracterele anatomo-clinice, constau într-o cianoză cu icter; pielea este albastră vânătă, neagră; splina este mărită, peteșii, albuminurie, hematemeze și hemoglobinurie; vărsături, convulsii. Toți autorii cred că este o intoxicație. În sânge hipoglobulie mare, poichilocitoză, anizocitoză și ușoară leucocitoză. Boala se termină cu moartea de cele mai multe ori la câteva zile după naștere.

Anemia splenică. Sunt două sindrome descrise cu acest nume; cum ambele prezintă o splenomegalie, le descriem la grupul Splenomegalilor.

II. ERITROCITOZE, POLICITEMII. ERITREMII.

Stările anemice în general, sunt caracterizate printr-o diminuare a hematiilor și a hemoglobinei, corespund altor stări contrarii în care numărul hemoglobinei și hematiilor trece limitele normale. Simptomelor anemice: oligocitemia și oligocromemia, le corespund policitemia și policromazia.

Făcând o paralelă cu ce se petrece cu leucocitele, pentru satisfacerea simetriei în nomenclatură, putem găsi între simptomele hematiilor, echivalentul expresiilor, leucocitoză și leucemie în denumirile eritrocitoză și eritremie. Sindromul leucocitoză se deosebea sindromul leucemiilor, prin câteva caractere bine definite: leucocitozele erau secundare unei boale sau intoxicațiuni, arătând numai o iritație formativă pe când în leucemii, leucocitozele denotau o hiperplazie proprie protopatică și tumultoasă a acestor celule. Eritrocitoze se vor numi deci acele simptome de poliglobulii secundare unor cauze bine stabilite, precum cura de altitudine, emfizemul pulmonar, stări cardiace etc., pe când eritremie vom denumi afecțiuni protopatice, constante ale organelor formatoare, caracterizate printr-o poliglobulie constantă. Leucemiile și eritremiile au caractere comune, sunt rezultatul unor hiperplazii speciale ale organelor hematopoietice: leucemia fiind datorită aparatului leucoblastic în proliferație tumultoasă, iar eritremia prin acelaș proces al aparatului eritroblastic. Ambele sunt boale de sistem și nu ale unor celule sau chiar ale unui singur organ. Ambele aceste boale a fost numite destul de bine: hematoblastoze (Orth) și putând fi divizate în leucoze (*Ellermann*) și eritremii. Cuvântul leucoză nu este așa de bun tocmai pentru că s'ar putea aplica și leucocitozelor nu numai stărilor leucemice hiperplazice.

ERITREMIA; POLIGLOBULIA VERA

Boală lui *Vaquez*.

Această boală a fost stabilită de *Vaquez* în 1892. La început a fost confundată cu alte simptome: poliglobulii secundare, compensatoare, însă observațiile autorului, cât și ale colaboratorilor săi, au putut demonstra caracterele autonome ale boalei. *Vaquez* a definit triada simptomatică a boalei: hiperglobulia excesivă și persistentă, se traduce printr-o cianoză specială și prin splenomegalie. Alte caractere au completat cadrul clinic și hematologic al boalei. S'a demonstrat că tuberculoza primitivă a splinei, cum s'a spus de unii, nu are de a face cu boala aceasta deși tuberculoza splinei, poate produce și ea o poliglobulie simptomatică.

Geissböck, a descris o poliglobulie însoțită de o tensiune arterială mărită și persistentă, fără splenomegalie. Acest sindrom nu este bine stabilit însă și nu atinge întru nimic cadrul Eritreiei *Vaquez*. Condiția esențială ca să putem vorbi de boala lui *Vaquez*, este de a îndepărta întâi posibilitatea vreunei cauze, care poate produce simptomul hiperglobuliei.

Caracterele anatomoclinice. Clinicește această boală este grație cercetărilor lui *Vaquez* și ale elevilor săi, cât și grație altor cercetători străini — *Oesler*, — perfect de bine definită. Vom da caracterele cele mai necesare diferențierii boalei, fără a intra în detalii prea multe clinice.

Pielea. Colorația pielii este caracteristică; are o nuanță sui generis, de cele mai multe ori cianotică, însă deosebită de culoarea de cianoză obișnuită, neavând nuanța de albastru, ci o culoare roșie purpurie, dând bolnavului un aspect pe care francezii l-au numit: „enluminé”^{*}; intensitatea colorației nu este aceeași totdeauna, la începutul boalei lipsește de obicei, constituind o fază aneritemică, a boalei; această intensitate variază cu împrejurările externe și stările emoțive. Alte ori vasele, formează rețele care se pot vedea cu ochii; se descriu tromboze, care dau gangrena pielii. S-a observat un dermografism intens.

Dureri în extremități (eritromelalgia *Parkes-Weber*) cefalalgie, insomnie, dureri abdominale, sindrome neurastenice, hipotermie; congestia coroidelor, poate face diagnosticul foarte curând. *Oesler*, *Senator*, insistă asupra simptomelor nervoase; simptome hemoragice: hemoragii gingivale. *Pittaluga* găsește semnele vagotoniei și reflexul oculo-cardiac. *Novoa Santos*, un autor spaniol, insistă asupra fenomenelor nervoase, cel puțin în unele forme de eritremii; *Raymond* și *Carré*, găsesc fenomene simpaticotonice, cari caută după ei, să contrabalanseze efectele limfatice, vagotonice ale splinei. *Saundby*, consideră această boală ca o neuroză și de aceeași părere este și *Leopold Lery*, care crede că e vorba de crize congestive și secretorii vagomotorii, numind aceste fenomene: angio-erinoză. Aceste fapte precum și legătura pe care o are această boală, cu boalele distrofice, ca gangrena simetrică a lui *Raynaud*, cu edemul angioneurotic a lui *Quincke*, trofodermia cronică etc., fac pe *Pittaluga*, să vadă în policitemie, o hemodistrofie, ca și cloroza și diatezele hemoragice, având cele patru caractere ale hemodistrofiilor și anume: starea neurotică, legătura cu secrețiile glandulare și predominarea alte-

* Este o expresie proprie limbii franceze, însemnând un desen colorat ca în ornamentațiile cu figuri mici, cum se făceau pe cărți de citit, în jurul primei litere mari, unde fața figurilor era de obicei colorată cu un roșu aprins.

rațiilor plasmatică, față de alterațiile celulare. Acest din urmă deziderat, nu pare împlinit de eritremie.

Inima și vasele. Inima nu este mărită mai nici odată în stadiile primitive ale boalei. *Naegeli* afirmă că de cele mai multe ori, inima este mărită; de sigur că în formele *Geissböck*, inima este totdeauna mărită. Vasele prezintă alterațiuni; pereții sunt dilatați mai cu seamă în venele subcutane ale feței. Examenul fundului ochiului, arată vasele retiniene, turgescențe, dilatate, pline cu sânge. Sunt descrise tromboze și fenomene gangrenoase caracteristice; s'a întâlnit tromboza gastro-epiploică, leziuni vasculare în cord. Presiunea ar fi mărită (*Parkes-Weber*).

Aparatul respirator. În prima fază nu se observă nimic important; în faza a doua însă, dispnea este destul de puternică, la cele mai mici sforțări. Hemoragii au loc adese ori, din nas, gingii stomac, intestin etc.

Aparatul renal. Se citează albuminurii și nefrite, rari cilindri hialini. *Vaguez*, descrie dureri mari lombare și în urină s'au găsit caiești. Urobilină în urină și în serul sanghin.

Din partea Sistemului nervos, sunt foarte numeroase simptome; dureri în membre, oboseală, dureri de cap, amețeli, alte ori sindromul lui *Mennière*, văjăituri în urechi, scotom vizual, cecitate. Se observă o stare de deprimare și excitabilitate; ideatia lentă și puțin precisă; amnezie. Explicația acestor simptome, a fost pusă pe compresia sistemului nervos. Sunt cazuri unde simptomele acestea lipsesc și unde și examenul sângelui dă forme de tranziție.

Splina. Unul din simptomele principale este splenomegalia. Totuși sunt cunoscute multe cazuri (*Friessinger* și *Ambar*, *Blumenthal*) în care splina a fost normală. În majoritatea cazurilor însă, splina este mărită. Splenomegalia poate avea diferite proporții: câteodată aproape normală, alte ori poate ajunge până la dimensiuni mai mari ca splinele leucemice. Splina este dură, la secțiunea roșie închisă cu sânge mult.

Histologia. Se păstrează arhitectura normală a splinei; artera centrală este puțin îngroșată. Se observă o metaplazie mieloidă și anume: o dezvoltare de celule granulocitare, și mai puține focare eritroblastice. S'au descris și focare extramedulare, mieloide. Ganglionii limfatici, sunt măriți, având o culoare roză gălbui la secțiune; s'au găsit și aici focare de eritropoieză (*Hamilton*).

Ficatul, mărit de cele mai multe ori; capilarele pline cu sânge și trabeculii distruși; mărirea ficatului, este cauzată de hiperemie.

Măduva osoasă a oaselor lungi, este roșie activă, complect renovată. Măduva oaselor late, conține mai multă măduvă, ca în oasele

normale. În frotiuri și secțiuni, se vede o proliferare eritroblastică, sunt tot felul de hematii: hematii cu granulații filamentoase, policromatofile și bazofile, cu corpuseculi lui *Jolly*, și nucleii picnotici, eritroblaști bazo și ortocromatici. Sunt deasemenea celule din seria mieloidă: mielociți, mieloblaști, hemocitoblaști și hemohistioblaști. *Hirschfeld*, descrie un caz, unde în măduvă a găsit cantități considerabile de megacariocite.

Hematologia. Numărul globulelor roșii, care formează caracterul dominant, variază între 7 și 10 milioane. S'au descris cazuri cu 11, 12, 13 și 14 milioane! Această hiperglobulie, trebuie să fie durabilă și trebuie să fie totală, adică atât sângele venos cât și cel arterial, să prezinte acest caracter. Hemoglobina, este global mărită; se constată o cantitate 110-120-150% de hemoglobină, rare ori 180-200%. Valoarea globulară, este în jurul lui 1: de multe ori însă valoarea, este sub unitate și hematiile, sunt palide și slab colorate. Formele hemalice, după *Vaquez* și școala lui, ce se găsesc în eritremie, ar fi hematii cu forma și aspectul perfect normal; alți autori totuși găsesc, că din contră, în această boală, spre deosebire de simplele poliglobulii, apar forme patologice ca poichilocite și anizocite, policromatofile și eritroblaști. Apariția acestor forme, este semnificativă și imprimă un caracter special, formei de boală. *Ferrata*, atrage în special atenția asupra apariției în sânge de elemente nemature, proeritroblaști și eritroblaști, hematii cu corpii lui Jolly, granulații bazofile: totodată, el arată că în aceste cazuri se întâlnesc și hemocitoblaști, pe lângă formele nemature hematice. Apariția lor în sânge, arată o alterație primitivă a țesutului eritroblastic analog cu ceea ce se petrece în leucemii.

Leucocitele, în cel mai mare număr din cazuri, nu sunt înmulțite. Se găsește între 12-20-30.000 pe 1 mm c. Sunt foarte multe cazuri, unde numărul leucocitelor, este subleucemie: 14-140.000 pe 1 mm c., formând odevărate treceri între stările eritremice și leucemiile adevărate, sau Eritremiile subleucemice. *Blumenfeld*, a descris un caz de policitemie adevărată, în care a dovedit, atât clinic, hematologic, cât și cu autopsia, că era o mieloză, denumind forma policitemiei: mieloidă. Toți autorii, sunt de acord a recunoaște o hiperactivitate a leucopoiezei, care se traduce prin prezența în sânge de mielocite și promielocite; cu totul mai rare, sunt cazurile unde apar mieloblaști. Prezența în sânge de forme, cu adevăr imature, adică de acelea care prin înbătrânire, nu se pot transforma în elemente adulte funcționale, are un caracter mai important. Cu un cuvânt, trecerea în sânge a mielociților și a promielociților, nu permite să se diagnosticheze o leucemie, pe când prezența elementelor imature, mieloblaști sau hemocitoblaști, denotă

această stare. *Ferrata*, împarte pe această bază eritremiile, în mai multe grupe: eritremia simplă și eritremii, însoțite de o proliferație granulocitică cu polinucleare tinere "mature" și imature. Această formă (Boala lui *Blumenthal*), este forma de trecere, către grupa a treia, cu modifi cațiuni mai profunde leucocitare, prin prezența hemocitoblaștilor (*Ferrata*), cari forme se pot numi Eritroleucemii. *Naegeli*, contestă combinațiunea leucemiei cu policitemia, interpretând acele cazuri, ca mieloză cu reacție eritroblastică.

Celulele „mastzellen”; sunt de multe ori înmulțite în mod absolut, eozinofilele, sunt asemenea înmulțite.

Plăcuțele. S'a descris ușoară piastrinoză. *di Guglielmo*, a găsit într'un caz de eritremie megacariocite în sângele circulant și anume megacariocite în activitate piastrinogenă, dând chiar numele acestui simptom hematic de piastrinemie. (Vezi Partea II-a). Limfocitele, sunt împuținate; în unele cazuri; sunt diminuate numai procentual, dar nu și global.

Massa sanghină, după *Senator*, ar fi de $1/15$ din greutatea corpului, în loc de $1/20$; alți cercetători, nu au găsit această mărire. *Parkes-Weber* și *Haldane*, au găsit o dublă și triplă.

Volumul eritrocitelor, este 80% la 20% din plasmă. *Naegeli*, a obținut cifra de 69% , pentru volumul eritrocitelor.

Serul, după unii ar fi hidremic, conținând mai puțină albumină; rezidiul sec normal. Urobilina a fost găsită în ser. Coagularea, este accelerată. Presiunea osmotică, este normală. Greutatea specifică augmentată.

Viscozitatea. Această proprietate, este mărită, conform tuturor cercetărilor. Se dau cifre de 23.9, 26.4, chiar dacă aceste cifre nu sunt mari, viscozitatea în ori ce caz este mărită. Boala începe insidios, progresează câțiva ani, rămâne în perioada „de stare”, alți câțiva ani și se termină cu moartea.

Etiologia, Patogenia și încadrarea sindromului în forme clinice.

Asupra etiologiei, nu se poate afirma nimic pozitiv. *Naegeli*, crede că e o afecțiune congenitală, deși apare destul de târziu, care se traduce printr'un mecanism hormonal perturbat.

Hirschfeld, crede deasemenea că este vorba de un hormon, care regulează distrugerea hematiilor, care ar lipsi în policitemie. *Eppinger*, în urma cercetărilor sale personale histologice, experimentale și terapeutice cu fenilhidrazină, conchide că și policitemia intră în cadrul boalelor hepatolienale, din cauza prezenței bilirubinei în serul bolnavilor, deducând că trebuie să fie o mărire a numărului hematiilor distruse. Din cercetările histologice în măduvă, poate afirma o hiperplasie a măduvei osoase. Din studiul splinei, conchide la alterații ale splinei, în cât

este de părere că policitemia de tipul *Vaquez*, este o hiperfuncțiune a aparatului, care normal îngrijește de distrugerea hematiilor.

Ideea care a predominat la început, pentru a explica producerea boalei, a fost aceea a unei hipofuncțiuni a splinei, care nu distruge destule hematii. Faptul că s'au constatat elemente tinere, eritroblaști, arată netăgăduit un proces proliferativ în măduvă; eritrocitoza puternică, prezența de mielocite, hemocitoblaști și megacariocite, caracterizează și mai bine procesul hiperplastic mieloid. Care este cauza acestui proces plastic? S'a zis că ar fi o reacțiune contra lipsei de oxigen a organismului, sau o consumare mai mare de oxigen în interiorul organismului, dar toate acestea au fost dovedite ca neadevărate.

Naegeli crede că ar fi o tulburare sau perturbare a regulărei normale a eritropoiezei, prin dispariția inhibițiilor fiziologice și aceasta datorită secrețiilor hormonale anormale.

Lăsând la o parte forma *Geissböck*, care nu este admisă de toți ca o entitate și care am văzut că constă într-o hipertonie caracterizată printr-o tensiune arterială puternică 200—300 mm. mercur, simptome de nefrită și simptome asemănătoare celor din boala lui *Vaquez*, fără splenomegalie mai sunt și alte forme clinice.

1. Forma frustă, descrisă de *Stern* unde simptomele sunt numai schițate și unde diagnosticul nu este ușor de făcut.

2. Forma congenitală pe care a descris-o într'un caz *Blumenfeld*, *Ambarl* și *Pfessinger*. *Novoa Santos*, crede că poate împărți aceste afecțiuni în mai multe grupe: splenomegalice și fără splenomegalii, și apoi fiecare din aceste 2 grupe în alte tipuri. Cei mai mulți patologi însă nu găsesc fondate aceste subdiviziuni, boala fiind una singură, celelalte fiind eritrocitoze. *Ferrata* propune o clasificare bazată pe morfologia sângelui.

Alară însă de aceste forme clinice sunt și mai importante formele eritro-leucemice. *Aubertin* și *Ménétrier* consideră această boală ca o mielomatoză numind-o mielomatoza eritremică. Alți autori întrebunțează expresia de poliglobulie mielogenă. Tot *Aubertin* descrie o formă subleucemică de eritremie. Aceste fapte fiind recunoscute de toți, *Ferrata* subdivide eritremia în trei forme: eritremii pure, eritremii subleucemice și eritroleucemii.

Eritremia pură, se caracterizează printr-o simptomatologie hematică pură, formată din elemente hematice, adică hiperglobulia caracteristică, cu celulele sanghine hematice descrise, iar polinucleoza este neutrofilă, ușoară; eozinofilii și mastleucocitoze numai ca fenomene secundare. Aceste forme sunt cele mai dubioase, întru cât lipsesc for-

mele tinere eritrocitare; arată că procesul patologic nu este profund și primitiv ci secundar. *Pappenheim*, contestă aceste forme, considerându-le ca poliglobulii direct secundare.

Eritremii subleucemice. Aceste forme sunt considerate ca sindrome mixte de *Aubertin*. În aceste forme se găsește și elemente leucocitare imature, metamielocite, fără ca tabloul să fie leucemie. Numărul leucocitelor care nu este caracterul cel mai principal, oscilează între 11—20.000.

Eritroleucemia. Asemenea cazuri au fost descrise de *Pappenheim*, *Hirschfeld*, *Moreschi*, *di Guglielmo*. Hematologia acestor cazuri arată prezența unei hiperglobulii normale, însoțită de prezența elementelor tinere și nemature ale formelor eritrocitare; leucocitoză și apariția elementelor tinere imature leucocitare. În cazul studiat de *di Guglielmo*, erau 7.500.000 hematii. Pe lamele colorate, eritroblaști bazofili ortocromatici, policromatofili; oligocitoză, polinucleare neutrofile și multe cozinofile și mastzellen precum și o cantitate importantă de mielociți, promielociți, mieloblaști și hemocitoblaști. De notat în acest caz, este prezența unui număr mare de plăente: „piastrinoza” autorilor italieni. Se întâlnește și megacariocite: piastrinemie. În acest caz este o hiperplazie a întregului aparat mieloid: eritroblaști, leucoblaști și piastrinoblaști (pentru a introduce acest termen foarte bun și în românește). Acestea sunt forme pe care școala italiană le-a numit „Eritro-leucopias-trinemie” sau Mieloză totală.

Trebuie de notat, că în cazurile lui *Pappenheim*, *Moreschi* și *Hirschfeld*, nu există o poliglobulie, ci din contră, o diminuare a numărului hematiilor. Însă și în aceste cazuri elementele cele mai importante hematologice, erau date nu de numărul hematiilor ci de formele nemature eritroblastice, și aceste forme pot să fie trecute în eritremii. Ținând seamă că se interpretează ca leucemii, forme cu numărul leucocitelor redus, este drept și aici să se dividă aceste forme de eritroleucemii în: eritroleucemii adevărate și eritroleucemii fără eritrocitoză, îndepărtând formele leucemice și aleucemice sau cu leucopenie, cum le numesc alții. Concepția aceasta a lui *Ferrata* și a școalei lui, este foarte importantă din punctul de vedere al concepțiilor practice și interpretarea haosului de forme leucemice. Vom reveni încă asupra ei la leucemii.

Pentru moment, rezumând concepțiile actuale în ceea ce privește boala lui *Vaquez*, putem spune cele ce urmează: boala lui *Vaquez*, Eritremia, este bine definită clinic și hematologic, putând-o deosebi de celelalte poliglobulii reacționale și compensatorii, pe care le putem

numi foarte bine: Eritrocitoze. Această boală cum a arătat întâia oară *Vaquez*, este produsă printr-o supra activitate a eritrocitozei, prin hiperplazie măduvei osoase. Cauza acestei hiperfuncțiuni și hiperplazii nu este cunoscută, dar din studiul clinic, se deduce că este în afară de alte cauze generale cunoscute și în special nu este datorită tuberculozei splinei, cum s'a susținut într'un timp de unii cercetători. Această boală, după concepțiile actuale, trebuie să fie considerată ca o boală primitivă a sistemului eritroblastic, mergând împreună cu afecțiunile aparatului leucoblastic și piastrinoblastic, deci ale sistemului mieloid global. Această afirmare se bazează pe morfologia hematologică, din aceste cazuri, prin apariția în sânge, pe lângă alterațiunile cantitative și elemente tinere, din seria eritocitară, cum și din seria leucocitară, și a plăcuțelor. Numele de Eritremie, a fost pus de *Türk*, care a confirmat vederile școalei franceze, nume care corespunde vederilor actuale de patogeneză și care trebuie să rămână.

Terapeutică. *Löwy* a propus sângerări repetite, câte 200 cm. c. de sânge. Tratamentul medicamentos, constă în chinină și arsenic. Cantități mici de tiroxină și extract total de suprarenală dau rezultate bune.

Yacoel a dat benzol, doze mici, dar trebuie pusă multă precauție.

Nordentoft a întrebuințat razele X, obținând rezultate bune. Se aplică razele pe diafizele oaselor lungi, ceea ce constituie un pericol. Röntgenoterapia splenică, este periculoasă după *Böttner* și *Pittaluga*.

Eppinger a obținut rezultate bune cu fenilhidrazina (2 cm. c. din soluția 1% fenilhidrazină) sub cutan, câteva zile de-arândul. În sfârșit s'a preconizat splenectomia (*Rosengart*), care ar da oareși care rezultate. Sigur acolo unde celelalte mijloace nu au dat rezultate, se poate încerca și aceasta terapeutică.

Asociația Prietenilor Universității
BOLYAI

Eritrocitozele. Sindrome poliglobulice
Mareș - Marosvásárhely

Am văzut cauzele generale, care produc înmulțirea hematiilor. Aceste cauze, sunt sau compensatorii sau reacționale: compensatoare sunt atunci, când prin înmulțirea hematiilor, organismul tinde să se opue lipsei de oxigen; reacționale, când se produce un număr mai mare de hematii, în urma distrugerii toxice a hematiilor. Eritrocitozele se deosebesc de eritremii prin faptul, că se cunosc cauzele, care le produc, că nu durează de cât în raport cu cauza, ce le-a produs și că forma chiar hematologică, diferă prin caracterele ei de eritremie: lipsa formelor tinere și numărul mare al hematiilor, nu ajunge pe acel din eritremie.

III. SINDROME HEMORAGIPARE. DIATEZE HEMORAGICE.

Multe din boalele și sindromele descrise până acum, am văzut că se însoțeau și de fenomene clinice, numite „hemoragipare” diateze hemoragice, caracterizate prin tendința la hemoragii spontane, de diferite grade și importanță. Aceste fenomene au fost atribuite de clasicii vechi greci, unei „eraze sanghine” sau „discrazii”, înțelegând o compoziție anormală a sângelui, un amestec, o „necurățenie” a sângelui. Studiul chimic și biologic al compoziției sângelui, a adus o serie de fapte noi, stabilind în ce constau fenomenele aceste hemoragice, aceste sindrome hemoragipare. Biochimia arată o serie de perturbări în compoziția plasmei sanghine în aceste afecțiuni. Plasma la naștere din aceleași organe ca și elementele figurate, deci separarea prea mare între alterațiile plasmei și cele ale elementelor figurate, nu se poate înțelege. O mare parte din fenomenele hemoragipare, sunt datorite alterațiilor coagulării sângelui, sau mai bine deviațiilor de la normal, a coagulării sângelui. Acest proces a făcut studiul numeroaselor cercetări și astăzi s'a realizat un mare progres în cunoașterea acestui proces. Coagularea sângelui, este în raport strâns cu compoziția sângelui, iar aceasta depinde de toate organele, dar mai cu seamă de ficat, organele hematopoietice și de glandele cu secreție internă. S'a dovedit că elementele figurate ale acestor organe, celulele proprii hematice și hematopoietice, celulele reticuloendoteliale, celulele endoteliale vasculare și limfatice, au un rol important în compoziția chimică a plasmei sanghine. Fenomenul coagulării, fie el un fenomen diastazic, sau o transformare fizică coloidală, (Vezi pag. 9, 10 și 120) este un fenomen la care contribuie în mod indispensabil elementele figurate, endoteliale vasculare și mai cu seamă plăcuțele sanghine (piastrinele), cari se formează în măduva osoasă și poate și în alte organe. Stările hemoragipare, se considerau înainte numai în funcție de alterații ale pereților vasculari: astăzi se cunoaște rolul pe care îl joacă fenomenul coagulării sanghine și deci a compoziției plasmatice a sângelui. Prin urmare a despărți diferitele sindrome, în sindrome a elementelor figurate și sindrome plasmatice, este a nu se baza pe realitatea cunoștințelor. Sunt sindrome în cari predomină alterațiile unor elemente figurate, anemii, leucēmii, tumori și sunt sindrome unde predomină fenomenele hemoragice, cu hemofilia și diferitele purpuri, pe cari le vom studia imediat; aceste din urmă sunt în mare parte, în legătură cu insuficiența coagulării sângelui, deci recunosc alterațiile cu predominanțe plasmatice. Am văzut că sunt

simptome hemoragipare, în toate anemiile studiate le vom întâlni, în leucemii și în special în leucemia acută și în aleucii. A despărți anemiile de stările hemoragipare, este a nu voi să vedem inextricabilitatea legăturii între toate elementele sângelui.

Vom descrie numai sindromele mari cunoscute în medicină, cu numele lor întrate în uz și vom căuta să vedem cum se pot explica acele simptome și cum le putem grupa. Împărțirea clasică a acestor diateze hemoragice, era făcută, în Hemofilie, Stări hemofilice și Purpuri.

Purpura înseamnă o cantitate de hemoragii ale pielei și ale seroaselor, de mărimea unor mușcăături de insecte. După gradul hemoragiilor sunt: 1. Purpura simplă, 2. Purpura reumatoidă când și articulațiile conțin sânge și 3. Boala lui *Werthoff*, unde elementele hemoragice erau diseminate pe toate mucoasele și seroasele. Acestor sindrome, li se dădeau înainte cadrele unor boale primitive, să se deosebească de alte peteșii și hemoragii, purpuri numite secundare sau simptomatice, în diferitele boale ale sângelui, sau ale altor organe. Purpurilor primitive nu li se cunoaște etiologia și nici patogenia.

HEMOFILIA.

Hemofilia a fost studiată și izolată în secolul al XVIII-lea de medicul englez *Wickham Legg*; în Germania de *Lebert*, fiind considerată ca o hemoragie constituțională. Este o boală familială și ereditară. Este cunoscut modul cum se transmite această boală, descendenților. S'au studiat mai multe familii de hemofilici și în special familia *Mampel*. În această familie, femeile transmit hemofilia, iar băieții sunt hemofilici. Fetele, cari se măritau cu bărbați sănătoși ereditar, dădeau naștere la băieți hemofilici și fete nehemofilice, dar cari la rândul lor, transmiteau iarăși hemofilia la băieții ce rezultau din căsătoria lor cu bărbați chiar sănătoși; fetele erau sănătoase, însă transmiteau mai departe, în același mod boala aceasta.

Acest sindrom trebuie deosebit de celelalte sindrome cu diateză hemoragică. Hemoragiile aici nu se fac cu totul spontan, ci la provocări, fie ele foarte ușoare; hemofilicul, are tendința la sângerare. După o simplă împunsătură, rana sângerează ceasuri întregi, fără tendință la oprire; se citează cazuri de moarte, în urma unei mușcăături de limbă. Se observă hemoragii cutanate și hemoragii cu sediul divers, în organele interne, peteșii subcutane, epistaxis, hemoragii bucale, hematurii, metroragii, hem. meningeale, hemoptizii; la nașteri 50% din leuze, au hemoragii mari

și unele mortale. Articulațiile sunt în special prinse, dând deformațiuni, ce fac să se confunde cu artrita tuberculoasă. Sunt și forme cronice articulare.

Hemofilia este rară sau aproape excepțională la femei, este o boală a bărbaților.

Bucura într'un studiu făcut în 1920, a analizat 200 cazuri din literatură și multe cazuri proprii, ajungând la convingerea, că majoritatea cazurilor publicate drept hemofilie la femeie, nu erau de cât purpuri sau alte stări hemoragipare dobândite și nici unul din cazurile citate, ne reprezentând la un examen bine făcut și după cunoștințele nouă, o adevărată hemofilie. La aceeaș părere ajunge și *Pittaluga*, după cercetările sale personale.

Hemofilia a fost considerată, ca o stare constituțională; câteodată hemofilia rămâne latentă și de cele mai multe ori, izbucnește prin accidente hemoragice. Apare de obicei în primele zile ale copilăriei, rare ori după 3 ani. Sunt cunoscute mai multe forme: benignă, medie și gravă. 90% din hemofilici, nu trec de 20 ani. *P. E. Weil*, a găsit hemofilie la mai mulți frați, fără transmitere hereditară. Viața bolnavului este continuu amenințată de un accident hemoragic.

Hematologia. *Sahli* a constatat cel dintâi, că în hemofilie lipsesc alterațiile specifice, cunoscute, ale hematiilor; elementele figurate sunt normale. *Sahli* face de asemenea deosebirea între coagulare extravazală și vazală, adică timpul de sângereare, este altul de cât timpul de coagulare. Cercetările au fost relăuate prin cercetările din ultimul timp. Coagularea în hemofilie, este întârziată foarte mult; trebuie să câteva ore, până la începerea coagulării; este o întârziere în formarea fibrinei. Din cauza acestei întârzieri, globulele se sedimentează mai repede (Pag. 128).

Cu aparatul *Bürker*, timpul de coagulare este de circa 20 minute, în loc de 5 minute. Serul conține săruri de calciu în cantitate suficientă. Serul nu conține substanțe anticoagulante. Serul hemofilicilor grăbește coagularea altor seruri. Din aceste cercetări, se deduce, că ceea ce lipsește serului la hemofilici, este trombina sau numai trombogenul. După *Nolf* lipsește trombozimu sau trombochinaza, agentul endotelial al coagulării. În afară de aceste anomalii ale compoziției plasmiei, sunt și alterații ale vaselor, fără de cari, nu s'ar explica nici hemofilia, nici alte diateze hemoragice. Plăcuțele sanghine sau piastrințele, sunt în număr normal. Efectul bun al transfuziei sanghine în aceste cazuri, vorbește pentru rolul endoteliilor.

Pittaluga arată, că ambele aceste mecanisme de producere a fenomenului de hemofilie, elementul vascular endotelial, cât și elementul

trombochinazic, trebuie să aibă una și aceeași cauză, deoarece trombogenul, este produs prin activitatea citoplasmei celulei endoteliale și prin urmare o cauză microbială sau toxică, care lucrează asupra elementului vascular, ar avea ca consecință și diminuarea trombogenului. Acest autor crede, că antigenul, care produce această alterare vasculară, este Sili-lisul progenitorilor.

Hematologul din Madrid, după cum am văzut la clasificare, pune toate aceste sindrome hemoragice în grupa **Hemodistrofiilor**, alături de cloroză și poliglobulie. Arată rezultatele cercetărilor, cari confirmă prezența tuturor caracterelor, pe cari le cere, el hemodistrofiilor (pag. 301). Hemofilia prezintă un caracter hereditar necontestat în conformitate cu legile lui *Mendel*; prezintă caractere de turburări endocrine, boala prezentând după *Pittaluga* un tip hipertiroidian, hipoovarian și hipoadrenalinic. Aceste deducții le face, după prezența de turburări exagerate în creșterea oaselor și după formula leucocitară: mononucleoză și monocite eozinofile. Stări nervoase, nevropatice, emotivitate și chiar forme histeriforme.

Procesul poate este și mai complicat, intervenind și glandele cu secreție internă. Este un proces, care se datorește unei imperfecțiuni anatomo-celulare, anume a acelei celule, ce trebuie să dea fermenții necesari coagulării.

Globulele roșii nu prezintă alterații însemnate; după crizele hemoragice, apar forme regenerative, anizocitoză, anizocromie; câteodată ușoră hiperglobulie. Leucocitele sunt de cele mai multe ori, înpuținate (4—5.000 mm. c.).

Formula leucocitară nu are nimic specific. Polinuclearele neutrofile puțin diminuate (50—60%), eozinofilele 5%, metamielocite neutrofile 3%, mielocite 1%, leucocite cu grânulații azurofile 3—4%; rare celule endoteliale.

Se poate spune, că este o ușoară mononuclează totală și relativă, monocitoză azurofilă, ușoară eozinofilie; formula lui *Arnet* împinsă spre dreapta.

Tratamentul se face prin transfuzii de sânge citratat, care aduce scurtarea timpului de coagulare, prin substanțele introduse, ce conțin trombochinaza cari lipsește. S'a dat ser de cal și extracte de organe. Extractul de splină, este un coagulant „in vitro” foarte energic. S'a întrebuințat extrasul de plăcuțe cu rezultate bune.

Întrebuințarea serului de animale, este în practică curentă; serul de cal mai cu seamă, se găsește în comerț; mai bine este să se întrebuințeze un ser proaspăt. Acest sânge servește ca corector al insuficienței

sanghine, care se menține câțva timp. Trasfuzia este indicată în cazuri de accidente hemoragice, la hemofilici familiari. Să dă 10 -20 cm. c. intravenos.

P. E. Weil a putut să mențină câțiva ani hemofilia, în stare de vindecare aparentă, fără accidente hemofilice, prin injecții de ser proaspăt, făcut din timp în timp. *Hello* și *Dufour* au preparat un ser antiserie, adică un ser, care se obține de la un animal, injectat prealabil cu ser de om; acest ser serie, a dat rezultate frumoase în hemofilie.

Nolf a propus întrebuintarea de peptonă, bazat pe experiențele lui, cari arată că efectul util în coagulare, este datorit unei acțiuni de apărare a organismului, contra unui anticoagulant. Peptona este anticoagulantă; faptele au corespuns așteptărilor și atunci se injectează 0,50 cgr. de peptonă cu clorur de sodiu și apă; se injectează subcutan. Pe lângă acest tratament, se face izohemoterapie, autoseroterapie, injectând sânge de la o rudă apropiată.

Diagnosticul trebuie făcut cu purpurile cronice, unde sunt hemoragii spontane; aici este o prelungire a timpului de sângerare și iretractibilitatea chiagului, cari nu au loc în hemofilie; în schimb timpul de coagulare, nu este prelungit în purpură. Absența plăcuțelor, semnul „legăturii“ al lui *Weil*, sau după autorii germani al lui *Rumpel-Leede*, sunt pozitive în purpură și nu sunt pozitive în hemofilie.

Stările hemofilice. Se numesc astfel anumite predispoziții la hemoragii, provocate prin întârzierea coagulării. Acest sindrom nu este familial și este trecător de multe ori; survine în legătură cu o intoxicație sau o infecțiune.

Asemenea sindrome, au fost descrise în infecții cronice și în ciroze, în *Colemia Gilbert*, în stări purpurice și septicemice. În toate aceste cazuri, este o întârziere a coagulabilității. Tot în această categorie, ar intra și hemofilia sporadică, care are loc fără nici un antecedent și se întovărășește de un grad de colemie cu echimoze cutanate. Se observă iarăși o întârziere în coagulabilitate, sedimentarea rapidă, chiagul se retractă bine. După o injecție cu ser, dispar toate leziunile. *Nolf* o consideră tot în cadrul hemofiliei.

PURPURILE.

Aceste simptome hemoragice, însoțesc o serie de alte boale și sindrome. De sigur în primele momente, prezența de fenomene hemoragice mai accentuate, sau mai atenuate, ne face să vorbim de o purpură. Sindroamele purpurice, în afară de boalele sângelui, Hemopatii,

unde se întâlnește totdeauna cu deosebite grade de intensitate în fiecare boală în parte, însoțesc și o mulțime de alte boale generale, de diferite naturi. Aceste fenomene sunt așa numitele purpuri secundare spre deosebire de acele purpuri, unde nu se poate stabili cauza. Astfel de purpuri, se găsesc în boalele ficatului, rinichiului, plămânului, inimii, în boale de secreții interne, în infecțiuni acute și cronice, precum și în intoxicațiuni, în stări nervoase și în traumatisme. Acest cuvânt nu este un diagnostic ci un simptom. Trebuie de văzut dacă nu e vorba, de vre-o boală, care dă naștere de obicei la purpuri, și anume o leucemie acută, — care se însoțește totdeauna de o purpură, — sau alte hemopatii, precum leucemii chiar mai cronice, anemii grave pernicioase cari se însoțesc de purpură. În boalele acestea de sânge, cum sunt leucemiile, boala se descopere cu greu, de aceea la primele cercetări, toate acestea par purpuri primitive.

Purpurile secundare se găsesc dese ori în boalele ficatului; insuficiența hepatică, dă totdeauna fenomene de hemoragii multiple. Ficatul este regulatorul coagulabilității sângelui, prin producerea de trombogen. În boalele infecțioase, în icter și cancer, rolul hemoragipar, îl are ficatul; același lucru în diverse intoxicațiuni, cu predilecție pentru ficat: fosfor, arsenic. Hemoragii purpurice, au loc în boalele cronice renale, în boalele pulmonare; Turburările glandelor endocrine, pot da loc la fenomene hemoragice. Hipertrofia corpului tiroid și a ovarului, dau hemoragii. Extractele de glande cu secreție internă, au arătat o acțiune coagulantă. (Pag. 212). Se întâlnesc stări hemoragice purpurice, în boli infecțioase acute și cronice, în intoxicațiuni, în stări nervoase și hemoragii prin efort.

Simptomele hemoragice, apar spontan sau la provocări minime, într-un singur punct sau în mai multe deodată; sângerarea de multe ori este abundentă și incoercibilă, alte ori ușor de oprit. Hemoragia gingiilor, apare fără cauză, sau în urma scoaterii unui dinte; sângele iese din margina dentară a gingii.

De multe ori are loc un epistaxis abundent, recidivant, fără nimic care să-l poată explica; prelungirea menstruației, menoragii și metroragii, hematemeze, melena, hemoragii meningale, pleurale, peritoneale, pericardice și ale sinurilor.

Ceea ce caracterizează bine stările purpurice, sunt diferitele elemente cutanate, cu caracter hemoragic: peteșii, pete mai hemoragice ce trec dela culoarea roșie la galben, prin violet, verde, verde-galben; se numesc echimozice, hemoragiile ce sunt în formă de pete, iar peteșii, când sunt mici și limitate, punctiforme: vibices când au forma de strii. Rare ori sunt descuamațiuni și vezicule sau fliclene; mai rar aceste

hemoragii cutanate, iau caracterul gangrenos. S'a acuzat totdeauna alterațiile vaselor în aceste cazuri de hemoragii; sufuziunile sanghine au fost explicate prin simpla diapedeză; în hemoragiile mai mari, trebuie să fie și rupturi vasculare. În unele purpuri de origină infecțioasă, este dovedită alterația capilarelor subcutanate. Atât anatomopatologic cât și bacteriologic, purpurile primitive nu sunt perfect elucidate.

Purpurile primitive. Aceste sindrome ale căror cauze nu se cunosc, nu se deosebesc mult de cele secundare și imediat ce se vor cunoaște cauzele, se vor trece în rândul celor secundare. Nu sunt protopatice. Se obișnuiește să se considere următoarele feluri de purpuri: **Purpura infecțioasă, purpura reumatoidă și Boala lui Werlhoff.**

Purpura infecțioasă are forma supra acută: Purpura fulminans a lui *Henoch*. Se constată la copii mai mici de 5 ani; sunt peteșii și filicene hemoragice, hematurii, moartea survenind în câteva zile.

Forme asemănătoare, se găsesc și în boalele infecțioase acute, septicemice; în meningococii, s'au observat de asemenea purpuri.

Este o altă formă acută numită tifus angiohemic (*Lundouzy* și *Gomol*). Începe cu o stare tifică, cefalee, epistaxis, splină mare, febră ridicată; peteșii și echimoze pe mucoase și piele; bolnavul moare repede, cu fenomene ataxo-adinamice. Este și aici probabil o infecție necunoscută.

S'au descris în special de autori francezi purpuri subacute și cronice cu hemoragii viscerale. O astfel de formă a fost descrisă de *Marfan* și *Nann* la copii, numită Purpura cronică cu pete mari.

Purpura reumatoidă *Besnier*. Pelioza reumatică sau reumatismală a lui *Schönlein*, se prezintă cu fenomene mai puțin alarmante ca acele acute, în urma unor răceli sau oboseli, mai cu seamă la copii. Începe cu fenomene generale infecțioase, febră, curbatură artralgiei; mai târziu mialgie și turburări gastrointestinale. Pe membre se arată peteșii și echimoze. Articulațiile prinse, sunt în primul rând aceea a genunchiului, unde se formează hidrartroze.

Boala lui Werlhoff. *Werlhoff* a descris la sfârșitul secolului al XVII-lea, o boală caracterizată prin apariția diferitelor forme hemoragice cutanate, cu sau fără temperatură; este o formă bine separată de celelalte forme hemoragice, de Scorbut în special. Această boală a fost numită, Purpura, cu ideea unei afecțiuni speciale. Am văzut că de multă vreme, această concepție a trebuit să se schimbe, întru cât acest cuvânt, nu spune de cât un simptom cutanat, comun la mai multe sindrome hemoragice, deci vom vorbi de „Purpuri” și nu de „Purpura”.

Am văzut cum se divid aceste purpuri, după tabloul clinic al lor. În prezent se înțelege prin Boala lui *Werthoff*, sau numai o categorie de purpură, sau toate purpurile cunoscute. Vom descrie caracterele formei numite boala lui *Werthoff*, ca o formă aparte.

Debutul brusc, erupție purpurică de peteșii și macule hemoragice, fără temperatură, fără dureri reumatoide; prognostic bun: iată caracterul clinic. Boala apare fără nici o cauză cunoscută, în plină sănătate, începând cu epistaxis, câteodată mirositor, (*Werthoff*); hemoragii bucale, nu din gingii, ci din însăși mucoasa bucală; hematemeze, hemoragii intestinale; hemoptizii numai rare ori. Apar echimoze diseminate pe tot corpul, fără simetrie: aceste echimoze, sunt cât o piesă de 5 lei și se găsește de preferință pe trunchi și membrele inferioare. O anemie rapidă, se asociază acestor fenomene purpurice; o slăbiciune și o accelerare a pulsului. Se termină cu vindecare deși câteodată sunt recăderi.

Patogeneza și concepțiile nouă asupra Purpurilor.

Asupra patogenezei nu se știe prea multe. Se admite că trebuie să fie o alterație vasculară, precum și o influență nervoasă vazomotrică, care a fost determinată de toxiinfecțiuni. *Cornil*, a descris în petele echimotice, hemoragii interstițiale ale peretelui vascular, alții au descris numai ectazii vasculare. Este în fapt sigur, că în cele mai multe purpuri s'au găsit diverși microbi: streptococi, pneumococi, piocianeu, etc. *Babes* a arătat rolul acestor microbi, în producerea inflamațiilor hemoragice. Este iarăși știut și unii au arătat lămurit, rolul ficatului și al alterațiilor toxice ale ficatului, în producerea purpurilor. Totuși s'a constatat experimental, că arsenicul singur nu produce peteșii. S'au putut produce diferite hemoragii prin întrebuițări de toxice; hemoragii cutanate nu au putut fi produse, de cât foarte rare ori (*Sanarelli*). Plăcuțele sunt foarte diminuate în purpuri, pe când nu sunt diminuate și câteodată chiar înmulțite, în hemofilie. În boala lui *Weil*, atât timpul de coagulare, cât și timpul de sângereare, sunt prelungite.

În timpul din urmă s'a făcut un pas mai departe, în cunoașterea acestor sindrome. Studiul coagulării sângelui, a făcut să se vadă importanța acestui proces în patologia sângelui și anume rolul ce-l joacă în oprirea hemoragiilor. Hemoragia se face printr'o alterare a peretelui vascular de o toxină, de un fel sau de altul, însă coagularea aduce încetarea curgerii sângelui și apoi posibilitatea refacerii sanghine. Când hemoragia este proporțională cu leziunile anatomice, atunci oprirea se face cu mijloacele obișnuite, mecanice; rezultatul depinde de ajutorul ce am dat vaselor largi deschise, să-și apropie peretele, pentru ca coagu-

larea să formeze tamponul fibrinos, care astupă definitiv rana. Când însă hemoragiile, sunt mult prea mari în raport cu leziunea făcută, atunci cauza este în procesul de coagulare. Am văzut deosebirea între timpul de coagulare și timpul de sângerare. În hemofilie, timpul de sângerare, este normal pe când timpul de coagulare este foarte prelungit. În purpură timpul de coagulare este normal, dar timpul de sângerare este foarte prelungit. Timpul de sângerare depinde de cantitatea de plăcuțe: cunoștința acestui fapt se datorește lui *Hayem*, care de foarte multă vreme, a constatat și a pus în valoare acest lucru. Prin aceste două constatări, a timpului de sângerare (pag. 11) și timpului de coagulare, se face deosebirea, între hemofilie, purpură și boala lui *E. Weil* (Distrofia endolio-plasmatică). Grație cercetărilor lui *Duke*, aceste caractere au luat o parte concretă în cercetările hematologice. În timpul din urmă *Frank* (Breslau) a reluat aceste cercetări, în legătură cu anemiile aplastice și a ajuns să stabilească o serie de lapte noi. În adevăr el confirmă cercetările lui *Hayem* asupra conținutului plăcuțelor în sângele unor bolnavi de purpură și constată o diminuare enormă a numărului plăcuțelor în aceste sindrome; confirmă împreună cu *Fonio*, *Glanzmann*, *Pagniez*, *Le Sourd*, relațiunea între timpul de sângerare și numărul plăcuțelor; sindromul descris de *Hayem*: *Purpura hémorragique protopatique*, se dovedește a fi în legătură cu o diminuare a plăcuțelor, cu trombocitopenia sau trombopenia, cum o numește *Frank*. Acest sindrom pe care *Hayem* îl numea *Pseudohemofilie*, se caracterizează prin trombopenia aceasta însemnată. Metoda întrebuințată de *Frank*, pentru numărarea plăcuțelor, este aceea a lui *Fonio*. O altă caracteristică a acestui sindrom, este iretractibilitatea chiagului. În hemofilie, am văzut că chiagul se retractă bine; în *Pseudohemofilia* lui *Hayem* sau *Trombopenia* lui *Frank*, chiagul este iretractibil. Această proprietate, este în raport tot cu înpuținarea plăcuțelor. Sindromul *Werthoff* este numit de *Frank* *Trombopenia esențială*.

La simptomul prelungirii sângerării, cu timpul de coagulare normal, se adaugă și alte simptome, plăcuțele, sunt diminuate, dar sunt de o mărime gigantă și protoplasma anormală.

Clinic semnul „legături” al lui *Weil* sau *Rumpel-Leede*, este pozitiv. Acest semn consistă, în producerea de peteșii purpurice, în urma legăturii unui segment de membru, cu o bandă de cauciuc sau de pânză.

Acuma este vorba, cum se explică această trombopenie; *Frank*, *Glanzmann*, în urma studiilor făcute asupra unor cazuri de trombopenie, au ajuns la concluzia că această trombocitopenie, este datorită unei mieloflizii, adică unei diminuări a producerei plăcuțelor în măduva osoasă. Acest lucru îl crede și *Roques*. *Frank* crede că e

vorba de o toxină, care atacă măduva osoasă, producând o paralizie a formației plăcuțelor, deci a megacariocitelor, celulele producătoare de plăcuțe. El pune alături Anemia aplastică cu Trombopenia, pentru că și în forma anemică aplastică, este tot o încetare a formării de elemente hematice și se întreabă dacă nu este o legătură între aceste două afecțiuni. Apariția simptomelor hemoragice, este o trăsătură comună între ambele. Pentru el Anemia aplastică, nu este de cât stadiul final al Trombopeniei, adică Trombopenia este o diminuare în formarea unui element, pe când anemia aplastică, este o diminuare mai completă: eritroblastică și piastrinoblastică, adică două din elementele mieloides, nu se mai regenerează: hematiile și plăcuțele. Un stadiu mai înaintat este **Alencia**, unde este distrugerea completă a elementelor, adică lipsa de regenerare a hematiilor, leucocitelor și a plăcuțelor. După *Frank*, mecanismul acestei turburări formatorii a plăcuțelor, s'ar face prin intermediul splinei mari, bolnave, care se observă în aceste cazuri. În splină s'ar produce hormoni, cari se opun dezvoltării plăcuțelor și a megacariocitelor în măduvă. De aceea pentru el, acest sindrom purpuric, este o **Trombopenie esențială**. *Frank* împarte purpura în 4 tipuri:

1. Trombopenia intermitentă.
2. Trombopenia continuă Esențială.
3. Trombopenia continuă, care trece în Anemia aplastică.
4. Anemia aplastică, fără stadiu premergător, panmielofliza.

Alencia.

Simptomul anemic, este pentru el posthemoragic; simptomul principal, este trombopenia. *Frank* crede că mai bun de cât termenul de Anemie aplastică, ar fi **Alencie hemoragică**, care caracterizează mai bine insuficiența aparatului leucoblastic și fenomenele hemoragice. Cauza acestei insuficiențe, ar fi după *Frank* o substanță toxică de origine splenică, care ar lucra asupra măduvei osoase, inhibând generația elementelor. Această credință nu este suficient sprijinită, existența acestei toxine ne putând fi dovedită. *Frank* în felul acesta, este de aceeaș părere cu *Banli*. *Frank* a propus în aceste cazuri splenectomia și rezultatele au fost bune, purpura ameliorându-se, sau dispărând complet.

Kaznelson care reia aceste cercetări, aduce modificări în privința mecanismului producerei trombopeniei. Pentru el splina, nu prin hormoni, ar lucra asupra măduvei, ci direct asupra plăcuțelor distrugându-le pe loc. Pentru el în splină, ar fi locul fiziologic de distrugere al plăcuțelor și în cazul de sindrom purpuric, ar fi o distrugere exagerată, o trombolică exagerată. El numește sindromul lui *Frank*, **Purpură trombolică**.

Pentru a arăta veracitatea afirmațiunei, el se sprijină pe următoarele fapte, și în special pe rezultatele obținute prin splenectomie.

1. Splina este un organ de distrugere al plăcuțelor, după cercetările lui *Aschoff*, *Port Ajama*, *Schridde* etc. Acest proces se face prin aparatul reticulo-endotelial al splinei.

2. După splenectomie, numărul plăcuțelor crește foarte încet, menținându-se la un procent ridicat; fenomenele purpurice dispar, sau se ameliorează foarte mult, aceesele hemoragice răbindu-se. Efectul nu a fost același la toate cazurile; în unele cazuri numărul plăcuțelor nu a crescut mult după splenectomie.

3. Prin comparație cu ceea ce se petrece după splenectomie, la Anemia pernicioasă. În Anemia pernicioasă, numărul plăcuțelor crește după splenectomie, dar nu în măsura în care această regenerare, se petrece la purpura trombotică. Autorul deduce, că producția plăcuțelor, nu este diminuată ba chiar crescută.

4. În splinele extirpate găsește mai multe plăcuțe, de cât în splinele extirpate la anemia pernicioasă; găsește megacariocite abondente, pe când în splina din Anemia pernicioasă, nu se găsește aceste forme: găsește megacariocite în sângele circulant: deduce, că megacariocitele, sunt în plină activitate și că trombopenia, este datorită trombolizei, ce a avut loc în splină.

Probe directe de tromboliză în splină, nu se pot aduce, de oare ce cazurile de autopsie, sunt încă foarte puține. Explicația pe care o dă *Kaznelson*, pentru faptul unei apariții insuficiente de plastrine, după splenectomie și reapariția simptomelor purpurice, este că aparatul de distrugere al plăcuțelor, nu se limitează numai la splină, ci este răspândit și în ficat, anume în celulele *Kupffer*: depinde de stadiul în care se găsea bolnavul și de dezvoltarea, pe care o avea „Aparatul splenic“, cum a fost numit acest sistem reticulo-endotelial. Dacă acest „sistem“, e afectat în afară de splină, de sigur că extirparea splinei, nu poate aduce vindecarea completă cum a adus-o, într'unul din cazurile lui *Kaznelson*. Această coincidență, se bazează pe caracterele comune, pe care le au celulele reticulo-endoteliale, din diferite organe; aceste celule, ar lucra consensual. Aceste celule se comportă la fel, față de substanțele colorante (pirolofile), față de soluțiile coloidale, față de toxice și prin urmare și în cazurile acestea, acțiunea lor ar fi comună.

Eppinger se apropie mai mult de concepția lui *Frank*, negând în aceste cazuri o creștere a cantității de săruri și pigmenți biliari, atât în bilă, cât și în scaune.

În total sunt până acumă 7 cazuri operate, observate de *Kaznelson*, *Frank*, *Schmidt*, *Ehrenberg*. În afară de trombopenia esențială, *Frank*, descrie încă următoarele forme purpurice:

Trombopenia malignă și simptomatică. Acest sindrom se prezintă totdeauna cu febră și simptome de infecție septică; atacă producția plăcuțelor și eritroblastelor și a leucocitelor. Aceasta este o „aleucie“.

Angiopatii în care pune formele anafilactoidice de purpură și **Endoteliozele hemoragice**, sunt sindrome de alterații mari endoteliale, sau inflamațiuni reticulare; splina mare.

După *Naegeli* această clasificare nu cuprinde forma de purpură abdominală a lui *Henoch*, care este un sindrom ce se întâlnește la copii între 5—12 ani, cu colici intestinale, scaune cu sânge și dureri în membre.

(3) alte clasificare a purpurilor, este aceea a lui *Glanzmann*, care împarte purpurile în două categorii: boala *Werthoff* și Purpurile anafilactoidice. În a doua categorie se remarcă apariția de fenomene hemoragice, fără temperatură, fără dureri articulare, cari sunt stări anafilactoidice și nu cuprind toate stările purpurice.

Distrofia endotelio-plasmatică. Hemogenia. (Boala lui *Weil*). *Weil*, *Bensaude*, *Rivet* și alți autori francezi, au descris un sindrom purpuric de aparență idiopatic, care ar consta în apariția spontană de stări purpurice, cu sângerări grave și stare generală bună. Aceste fenomene apar sub forma de erize, sau chiar continue. La femei apar suu forma de hemoragii genitale, fără purpură cutanată. A fost numită *Werthoff* cronică.

Simptomele sunt: diminuarea sau absența plăcuțelor, mărirea timpului de sângerare, semnul lui *Weil* sau *Rumpel-Leede*, pozitiv, fără ca timpul de coagulare, să fie prelungit. *Emil P. Weil* a numit această formă disrazia endotelio-plasmatică, de oare ce este insuficientă, atât a plasmei, cât și a endotelilor după ei. Acest sindrom este numit de *P. E. Weil* și cunoscut sub numele de: Hemogenie.

Simptomatologia în ce privește splina, este la fel cu aceea din Trombopenia esențială, adică este mărită probabil, este același sindrom.

În privința diagnosticului acestor sindrome purpurice, trebuie de observat, că de multe ori atât anemia pernicioasă, cât și leucemia acută, evoluează ca o purpură și numai la autopsie, se constată, că era vorba de leucemie.

Un caz interesant este citat de *Klein*, unde o purpură la cel de al doilea acces, și-a dezvoltat semnele de leucemie.

Scorbutul și Boala lui Barlow. Aceste boale au loc în aglomerări de oameni, în urma unei hrăniri defectuoase. S-au observat în războaie, cum s-a întâmplat și în 1918, când o epidemie de scorbut a izbucnit și la noi. În mod sporadic, se întâlnește la marinari, cari se hrănesc mult timp cu carne conservată. Această boală face parte din boalele numite și Boale prin carență, împreună cu alte multe, astăzi se numesc „Avitaminoze”; sunt provenite după cercetările actuale, prin lipsa din alimentație, a unor substanțe numite „vitamine” de Funk, cari se găsesc în anumite elemente alimentare proaspăt și cari sunt absolut necesare dezvoltării organismului.

Scorbutul la adulți începe cu febră, dureri continue, astenie, purpură, epistaxis, hemoragii gingivale și gingivite fungoase; hemoragii, intraarticulare și musculare; tumefacții ale mușchilor, redoarea lor, membrele luând aspectul unor membre de lemn sau de ceară.

Fără schimbarea alimentației, în felul unei alimentații cu multe vitamine, boala progresează, ducând la cașexie și la moarte de multe ori, printr-o infecție generală, ce intervine ca complicație.

Scorbutul la copil a fost descris de Barlow. Această boală este cunoscută sub numele Boala lui Barlow. La copii se prezintă cu aceleași caractere hemoragice gingivale și sub periostice, mai cu seamă la membrele inferioare ca și scorbutul.

Debutul este brusc; în plină sănătate începe cu dureri musculare, osoase, mai cu seamă la presiune; tumefacția gambelor, la care se adaugă aceea a coapselor. Temperatura nu se ridică. Membrele superioare sunt mai puțin afectate; se observă o deformare a membrilor; exoftalmie. Pete purpurice mari pe piele; se însoțesc dese ori de inflamațiuni ulcerative ale gingiilor; în urină puțin sânge. Câteodată o ușoară temperatură 39°, fugace. Cazurile grave, duc la moarte, dar nu fatal; sunt cazuri, cari se vindecă.

Anatomo-patologic, se găsesc sufuziuni sanghine în periost; epifi-zele sunt despărțite de diafize, dând loc la fracturi; în articulații asemenea se văd hemoragii sub periostale, măduva osoasă este o măduvă săracă în celule și chiar fibroasă câteodată. (Fasermark, Naegele).

Hematologia foarte puțin studiată:

Anemie puțin gravă, depinzând de hemoragiile suferite: 3.500-4.000 globule roșii, într-un caz letal 70.000 pe 1 mmc.; diminuarea numărului de plăcuțe; prelungirea timpului de coagulare. 20—40.000 leucocite, mielociți, normoblaști, rari megaloblaști.

La secțiune în măduvă, multe celule limfoide. În scorbutul infantil în ultimul timp, s'a citat un număr ridicat de globule roșii; probabil compensator, regenerator, în urma hemoragiilor.

Cu toate că și laptele conține vitamine, (Nutramine cum le numește *Abderhalden*) toți copiii hrăniți numai cu lapte, au fost atinși de scorbut. Laptele încălzit prea mult sau sterilizat nu mai conține vitamine. Acest fenomen, era cunoscut înainte de epoca vitaminelor. *Crescenti*, *Pittaluga* și *Comby* admit, că este o predispoziție organică, caracterizată prin tulburări funcționale ale plăcuțelor, secrețiilor, interne în special ale timusului. Timusul ar produce vitamine de creștere. Pentru ei factorul constituțional, este important și constată și în aceste cazuri o asociație cu Diatoza exudativă a lui *Czerny* și cu Diatoza neuropatică al lui *Finkelstein*, ceea ce face să considere și această boală, ca o Hemodistrofie.

Diagnosticul diferențial, este dificil de multe ori, confundându-se cu rachitismul; „mălăniile“ rachitice se găsesc și în *Barlow*, cari dispar după tratament. Se poate confunda cu Boala lui *Pott*, cu coxalgia și diferite periostite. Durerile mari, cari apar de la început, se pot confunda cu reumatismul și cu paralizia infantilă.

Tratamentul este prin dietă: suc de fructe, de lămâie în special, clorur de calciu, lactat de sodiu lapte proaspăt, cartofi, carne crudă.

Vitaminele au fost descoperite sau mai bine zis, puse în valoare de *Casimir Funk*.

Acești autori au constatat, că boale ca Beri-Beri și Pelagra, sunt produse printr-o lipsă în alimentele cu care se nutrește unii indivizi, a unor substanțe, cari sunt indispensabile vieții, fără cari animalul sau omul, nu poate trăi mult timp. Aceste substanțe sunt deosebite de proteine și de hidrații de carbon, cât și de grăsimi. Cercetările noi tind să le apropie de acidoamine, ca triptofanul, glicocolul, cistina etc. Un fenomen important, este că substanțele, cari conțin vitamine, aduc vindecare. Beri-Beri este produs de alimentația continuă cu orez decortecat. Vitaminele, se găsesc în aceasta coajă. Alimentarea cu orez nedecortecat aduce vindecarea. Vitaminele sunt substanțe complete și de mai multe categorii, cu diferite proprietăți. În general se găsesc în substanțele vegetale proaspete, în fructe, în lapte, în carnea crudă.

Intoxicațiuni și otrăviri ale sângelui.

Substanțele cari au o acțiune nocivă asupra sângelui se numesc otrăvuri ale sângelui. Modul de a lucra este diferit, de la grup la grup. Unele lucrează asupra hematiei, făcând-o mai puțin rezistentă. Aceste substanțe lucrează însă asupra hematiei în mod indirect, pentru că nu se constată, nici o alterație care s'ar fi produs periferic în căile sanghine.

Intoxicația cu Plumb. La această formă de intoxicație, se observă o anemie caracterizată, printr-o scădere a hemoglobinei; globulele roșii sunt diminuate. Alterațiile hematice, constau în granulații bazofile ale hematiilor, hematii policromatice și normoblaști, (*Jolly*), anizocitoză și poichilocitoză; megaloblaști se găsesc extrem de rari. O ușoară leucocitoză.

Toxice ale hemoglobinei.

Sunt substanțe care influențează hemoglobina și o transformă în diferite produse patologice. Am văzut în partea a II-a aceste feluri de intoxicațiuni: metemoglobina, sulfhemoglobina.

Substanțe hemolitice. Am văzut hemoliza pe care o dă hipotonia și substanțele specifice. Ne vom ocupa numai de un sindrom clinic important numit:

HEMOGLOBINURIA PAROXISTICĂ.

Acest sindrom este determinat de trecerea hemoglobinei în urină. Acest fapt a atras de multă vreme atenția medicilor. Acest simptom totuși se poate produce, în mai multe împrejurări, cum am văzut că se produce în unele forme de malarie, în urma tratamentului cu chinină; la animale se produce în anumite boale parazitare ale sângelui ca în piroplasmose. Pe lângă aceste forme de hemoglobinurii simptomatice, este o formă deosebită, ale cărei cauze nu se cunosc și a cărei mecanism a făcut obiectul multor studii.

Caractere clinice și hematologice. A fost descrisă de *Harley*, 1864 sub numele de „Intermitent Hematuria”. Se întâlnește la bărbați între vârsta de 20—40 ani, de cele mai multe ori este ereditară și familială.

Caracterul este intermitența cazurilor de hemoglobinurie deslănțuite fără altă cauză, fiind provocate de cele mai dese ori de frig. După o expunere la frig, de 20 minute, sau de o jumătate de oră, se produce „accesul sau atacul”. După un sfert de oră, de la acțiunea frigului, bolnavul simte un fior, o senzație de frig, cască, are amețeli, dureri de cap, rachialgii, fața i se face palidă, buzele cianotice și temperatura se urcă la 38°—39°. Rare ori vărsături. Urina lăsată, începe să fie colorată în roșu deschis, mergând până la roșu negru. După câteva ore totul întră în ordine.

Caracterele urinei: colorată, tulbure, cu un depozit gros, făcut de cilindri hialini și granuloși, conține albumină. Acest proces se poate reproduce în mod voit, punând mâinile bolnavului în apă rece de 15 grade, 15 minute, bolnavul are o nouă criză de hemoglobinurie.

Examenul sângelui: hematii sunt diminuate în timpul crizei. Hemoglobina diminuează repede, valoarea globulară scade sub 1. Serul ușor gălbui și icteric. În timpul accesului, este o hipoglobulie. Câte odată ușoare hiperglobulii (*Türk*). Ușoară polinucleoză și rari eozinofile. Sângele din timpul crizei, se coagulează dar mai târziu se redizolvă. Sângele luat înainte de criză, este hipercoagulabil și chiagul iretractil. Se constată o diminuare a plăcuțelor. În timpul crizei, are loc o hemoglobinemie. Sunt cazuri fără hemoglobinemii, pentru că toată hemoglobina, se elimină prin urină; depinde de momentul când se ia sânge, pentru examen. Totuși sunt cazuri, când avem hemoglobinemie, fără hemoglobinurie.

Se poate provoca și o hemoglobinemie locală, legând un segment de membru și punându-l în apă rece (*Ehrlich*). Semnul lui *Donath* și *Landsteiner*, este iarăși foarte interesant. Se amestecă globule roșii de ale bolnavului, cu serul său propriu; se ține la 37 grade: se produce o hemoliză. Această hemoliză, se produce și cu globulele normale și probează că în serul bolnavilor, este o substanță hemolitică. Cercetări ulterioare le-au găsit negative (*van der Bergh*). Explicația fenomenului de hemoglobinurie, nu este una singură. *Widal* și *Rostaine*, au arătat că acest fenomen, nu ține la o substanță hemolitică specială, ci la lipsa unei substanțe antihemolitice ce se găsește în serurile normale.

Rezistența globulară față de soluții saline, este normală. Există o fragilitate a acestor hematii față de seruri normale.

În timpul din urmă reacția de fixare *Bordet-Wassermann* fiind pozitivă, se consideră mai toate cazurile de hemoglobinurie, în legătură cu sifilisul.

Teoria nervoasă a lui *Murry* nu explică în mod suficient. O teorie zisă renală, încearcă să explice ieșirea hemoglobinei din hematii în rinichi; aceasta ar explica cazurile unde nu este și o hemoglobinemie, dar nu explică cele mai numeroase și fenomenul lui *Donath* și *Landsteiner*.

Widal a explicat acest fenomen prin instabilitatea complexului hemolizant: alexină, sensibilizator și antihemolizina. După el frigul ar distruge, sau ar fixa antihemolizina serului și atunci s'ar produce hemoliza. Mai târziu *Widal* și școala lui explică printr'un fenomen de hemoclazie, hemoglobinuria paroxistică. Criza hemoclaziei, s'ar produce în momentul disociației complexului humoral. În rezumat se poate spune

că este o afecțiune a plasmelor, dar ale cărei cauze, corespund cauzelor hemolitice.

Altă teorie este aceea a fragilității globulare.

Și în sfârșit teorie splenică. Autori ca *Gilbert, Chabrol, Nolf*, susțin că în splină, s'ar produce substanțe hemolitice. Despre acest rol al splinei și al sistemului reticuloendotelial, am mai vorbit și am văzut deasemenea cum câțiva autori moderni germani, *Frank, Kaznelson*, spun că produce diferite alte sindrome în special plasmatică: trombopenia esențială, trombocitoliza și distrofia endotelio-plasmatică.

Pittaluga consideră și această sindrom, ca o hemodistrofie, bazându-se pe cercetările lui și ale lui *Widal*, care numește acest sindrom. Anomalie sanghină.

Ca etiologie *Banti, Weinberg, Copemann, Pittaluga* sunt de părere după observațiile făcute, că se produce, pe bază de heredo-sifilis. Nimic interesant, ca anatomie patologică.

Diagnosticul este ușor de făcut; și s'ar putea confunda cu accesul de febră palustră hemoglobinică; forma hemoglobinică dă astfel de accese mari, cu temperatură: se distinge, totuși prin un examen microscopic, pentru paraziți.

Tratamentul este profilactic, prin evitarea frigului; tratament specific *Nolf* injectează peptonă.

★ IV. STĂRI HIPERPLAZICE GENERALIZATE.

1. STĂRILE LEUCEMICE. (LEUCOBLASTOZE, LEUCOZE) LEUCEMIILE.

Conceptia actuală a acestor procese și evoluția acestei concepții.

Boalele cu evoluție progresivă, sfârșind totdeauna prin moarte, stimulează mai puternic spiritul medicilor și al cercetătorilor, făcându-i să îndoiască eforturile, pentru a le cunoaște și a le vindeca. Literatura medicală a unei probleme, este proporțională cu greutatea, ce se întâmplă în cunoașterea unei boli.

Deși, ca în toate descoperirile au fost și aici precursori, cari au descris anumite modificări ale sângelui în special, care se aseamănă cu ceea ce cunoaștem în leucemii, meritul de a fi stabilit această boală este a lui *R. Virchow*, care în 1845 a descris sub numele de „Weissblutigkeit” — „sângele alb”, o boală necunoscută încă, specială, care era o formă de leucemie.

Bennet, contemporan cu *Virchow* și fără a cunoaște cercetările lui, în această privință, descrie în Edinburg în Octombrie al aceluiași an, o lună mai devreme, o modificare a sângelui, constând într-o „purulență” și întovărășită de hipertrofia splinei și a ficatului. *Bennet* publică și observația lui *Craigie* făcută cu trei ani înainte și care nu fusese publicată încă. Publicațiunea primă a lui *Virchow*, apare cu o lucră mai târziu în *Froriep's Notizen*. *Bennet* și *Craigie* consideră elementele albe din sânge în aceste cazuri, ca puroi veritabil, ce nu se poate compara cu globulele albe ale sângelui normal: le observă la microscop, cu acid acetic și face deosebirea între aceste elemente de puroi și între leucocitele normale. Acești autori fac legătura cu splenomegalia și afirmă rolul splinei în regenerarea sângelui. Aceste leucemii, erau cunoscute și mai înainte de *Donné*, medic francez, cel dintâi care a văzut leucocitoza și stările leucemice, fără să le fi dat importanța ce o meritau. Interpretarea lor a fost însă greșită, crezând că în sânge sau în splină, se face transformarea mielocitară. Pentru *Virchow*, elementele ce fac sângele alb, nu sunt puroi, ci sunt leucocite, care acopăr globulele roșii, transformând colorarea normală roșie a sângelui, într-una albă: este o „leucopatie” pentru el, în legătură cu mărirea splinei și formează o boală deosebită, pe care o numește **Leukoemia**. A urmat discuție mare între *Virchow* și *Bennet*, asupra priorității descoperirii acestei boale, pe care *Bennet* o numește **Leucocitemie**. Chiar asupra acestei denumiri, discuțiile au fost foarte numeroase și fructuase. **Leukoemia**, înseamnă „sânge alb” și pentru *Virchow* acest aspect al sângelui constituie caracterul dominant al unei boale esențiale, în legătură cu organele formatoare.

Scoala franceză a acceptat numirea lui *Bennet*, ca mai bună, deoarece exprimă realitatea lucrurilor (*Isambert*). Crădem, că denumirea unei boale, mai cu seamă în concepția noastră actuală a leucemiei, printr'un simptom, nu poate fi admisă de toată lumea, cu atât mai mult, cu cât acest simptom al înmulțirii elementelor leucocitare, nu este cel mai indispensabil. Vom continua deci a numi cu cuvântul de leucemie, într'un înțeles larg, nu cu sensul strict etimologic al caracterului sângelui, toate procesele acestea hiperplazice leucocitare, ale organelor hematopoietice, sinonim cu cuvântul de „stări leucemice”.

Peste doi ani *Virchow* distinge două forme de leucemii: ganglionare și splenice, cu totul diferite. În felul acesta, trebui să se recunoască, atât în Franța, cât și în Anglia, dreptul de a fi descoperit această boală, lui *Virchow*. Este necesar să adăogăm, că boala nu era nouă, pentru că în autorii clasici greci, găsim documente suficiente, pentru a deduce cu certitudine, că asemenea boale au fost observate de ei. *Vogel* a fost cel dintâi, care a putut pune diagnosticul de leucemie, în timpul vieții.

Neumann, arată că măduva osoasă, este afectată în leucemii și stabilește, astfel o a. treia formă de leucemie, o formă mădulară și tot *Neumann*, stabilește că măduva ia parte în ambele forme de leucemie, atât în cea splenică, cât și în cea ganglionară. *Ehrlich*, stabilește pe baze citologice, că leucemiile sunt de două feluri. După celulele care proliferază, producând simptomele cunoscute de hiperplazie ganglionară, splenică, mădulară. După el, părintele dualismului, sunt două feluri de celule: celule limfatice și celule mieloid: cele dintâi se produc în ganglioni și splină și cele de al doilea, numai în măduva osoasă. Stabilește calitățile celulelor sângelui în leucemii, pe lângă numărul mare al lor, care constituia până atunci simptomul indiscutabil, patognomic și indispensabil al leucemiei: lui i-se datorește concepția ce-și face drum deacum, a boalelor de țesuturi și nu de organe. Pentru *Ehrlich*, nu va mai fi vorba de leucemii ale ganglionilor sau ale splinei, ci de leucemii limfatice și mieloid, iar deosebirea, între ele se face prin constatarea înmulțirii în sânge, a limfocitelor sau a celulelor mieloid. În aceeași epocă, era greu de explicat unele fapte, precum trecerea unei leucemii mieloid în una limfatică, precum și prezența unor celule limfoide, în leucemiile mieloid. Grație cercetărilor lui *Cornil*, care descrie „celulele mădulare, hialine”, adică celule, cu aspect limfoid fără granulațiuni, în măduva osoasă și cercetărilor lui *Naegeli*, la 1900, care descoperă un element nou, cu o terminologie nouă în hematologie, anume Mieloblastul, adică elementul mieloid limfocitar, fără granulațiuni specifice care dă naștere apoi prin proliferare (heteroplastică) mielocitelor, laptele se explică. Formele acelea celulare limfoide, care făceau ca acele leucemii, unde fuseseră constatate, să fie numite limfatice, trebuiau să fie interpretate în adevăr ca mieloblasti, deci ca elemente mădulare. Vom vorbi despre aceste forme de leucemii, numite mieloblastice. Mieloblastul ca celulă mieloidă, de formă limfoidă, explică și susține ideile dualiste. Găsirea de fermenți oxidanți în leucocite, a dat un sprijin și mai puternic mieloblastilor, pentru că în unele dintre aceste elemente, se prezintă granulațiuni ce dau reacția pozitivă a oxidazelor (*Schultze*). Prin acest mod, se poate face dovada unei celule mieloid, față de una limfatică, care nu dă reacția albastrului de indol. Leucemiile, sunt așa dar hiperplazii ale celor două țesuturi: țesut limfatic și mieloid.

Linfocitele, se găsesc în stare normală răspândite în tot organismul, afară de ganglionii limfatici și splină, pe când celulele mieloid se găsesc numai în măduvă. Pentru *Ehrlich*, prezența extramedulară a celulelor mieloid, să face prin o metastază, sau o „colonizare”, venită pe calea sanghină. *Pinkus*, elevul lui *Ehrlich*, și care scrie capitolul leuce-

mielor în tratatul lui *Nothnagel*, (ediția II-a). observă și recunoaște la leucemia limfatică, o dezvoltare autohtonă, dând o afecțiune generalizată la tot „sistemul” limfatic; pentru mieloză admite însă tot o afecțiune de organ. a măduvei osoase, care prin colonizare de celule. dă noduli mieleici în alte organe.

Cunoștința unor cazuri de leucemii mieleide, unde măduva osoasă nu numai că nu era hiperplazică, dar chiar neexistentă, distrusă prin procese de osteo-scleroză sau tumori medulare, făcea și mai grea interpretarea dezvoltării focarelor mieleide, prin „colonizare”, adică prin metastaze, așa cum admitea *Ehrlich* și totuși leucemia a rămas pentru *Ehrlich*, tot o boală a unui organ. Studiile nouă embriologice ale lui *Maximow*, *Pappenheim* și *M. B. Schmidt*, dovedesc că la embrion, elementele tinere mieleide sunt mult mai răspândite în tot corpul, în afară de măduvă și că aceste celule pot printr-o proprietate inerentă, de a se transforma în celule mieleide și la animalul adult, în felul acesta, se poate vorbi și pentru elementele mieleide, că sunt răspândite în tot organismul, iar afecțiunile lor, leucemiile mieleide sunt tot afecțiuni ale unui „sistem” celular echivalent cu cel limfatic. *Dominici* este cel dintâi, care a arătat experimental, transformarea pe loc a elementelor ganglionare limfatice, în celule mieleide; el a obținut aceste rezultate, producând anemii puternice prin hemoragii repetate: tot asemenea s’au putut produce transformări mieleide, prin intoxicațiuni cu substanțe, ca plumbul, fenilhidrazina etc., deasemenea s’a constatat metaplații mieleide la om în splină, în afecțiuni ca: scarlatina, sifilisul congenital, difteria, variola și alte multe infecțiuni și tot așa în anemia pernicioasă și alte anemii grave.x

Această formație de celule, cu proprietăți și calități deosebite de cele ce le-au dat naștere, heteroplastice, se explică prin o reactivare a celulelor, ce aveau în epoca embrionară aceste proprietăți și se numește o metaplazie. Fenomenul de metaplazie, este astăzi admis de toți patologi, în ceea ce privește transformările leucemice ale organelor hematopoietice. Această explicație înlocuiește teoria lui *Ehrlich* cu colonizarea, celulelor plecate din măduva osoasă. Leucemia mieloidă, este o transformare autohtonă a elementelor mezenchimatoase, din acele organe; aceste celule sunt mielopotente, și nu mieleide. Aceste celule le numește, *Ferrata* hemohistioblaști și hemocitoblaști, adică cele dintâi sunt celule nediferențiate, iar cele din urmă, specializate (parenchimatoase), pentru producerea în ganglioni, a elementelor limfocitare și în măduvă a elementelor mieleide. *Ferrata* admite un dualism funcțional.

Ferrata rezumă această concepție spunând, că leucemia este o hiperplazie generalizată a „unității anatomice”, a celulei țesutului

hematopoietic: hemohistioblaști și hemocitoblaști. Aceaste celule sunt însă afectate, de o insuficiență a funcțiunii lor cito-hematopoietice, totală sau generală. Când insuficiența de heteroplazie este totală, atunci se produce leucemia, cu formele indifferente hemocitoblastice; când insuficiența este parțială, atunci se produce o formă intermediară fie limfocitară, fie mieloblastică. În procesul tumultuos, hiperplastic generalizat, atât în formele acute, cât și în cele cronice, hemohistioblastul clasmatocitoid, sau celula fixă reticulo-endotelială, recapătă toate funcțiunile citohematogene, mobilizându-se și transformându-se în forme hemocitoblastice, din această formă, fiind mai departe celule limfocitare, granulocitare și eritrocitare. Alteori, fără această transformare hemocitoblastică, direct din forma ei histiocitară, se diferențiază direct elemente ce trec în sânge și în țesuturi, sub forma de celule sanghine granulocitare, monociti și limfociti.

Este foarte greu de deosebit granița între procese hiperplazice și neoplazice. *Banti* a susținut și susține, singurul astăzi, că leucemiile sunt procese neoplazice, bazându-se mai cu seamă pe 1) metastazele pe care le fac aceste celule în felul opiniei dualistice și al lui *Ehrlich*, 2) pe atipia celulelor ce apar în sânge și în organele hematopoietice în aceste boale. Neoplaziile se caracterizează prin agresivitate, adică prin tendința neoformației, de a pătrunde și a invadea distrugând, țesuturile și organele învecinate. La leucemii, în unele forme, sunt semne de agresivitate, deoarece elementele constitutive, pătrund în alte organe afară de ficat, splină, ganglion și măduvă, precum în piele, formează noduli cu aspect sarcoid în mușchi, în glande, în plămâni, în rinichi. Evoluția totuși diferă de evoluția tumorilor propriu zise; lipsa de distrugere a țesutului în care pătrunde, lipsa de ulceratii erodante ce se văd în tumori, fac o deosebire vădită, între procesele acestea hiperplastice și cele neoplazice. Toți patologii sunt de acord că admite ca forme sarcomatoase, adică agresive, ca varietăți ale leucemiilor obișnuite: din aceste forme fac parte în special formele verzi cloromatoase, fără a interpreta însă procesul leucemic ca o neoplazie.

Concepțiunea leucemiei a început prin a fi anatomică cu *Virchow*, căutând a se explica prin leziunile unor organe; cu *Ehrlich* devine histologică, explicându-se prin hiperplazia celor două feluri de țesuturi, cu cele două feluri de celule ce o produc. Cu *Ferrata*, concepția devine pur celulară. †

PSEUDOLEUCEMIA.

Cohnheim în 1868 descrie un caz care prezenta toate simptomele clinico-anatomice de leucemie; examenul sângelui făcut în amănunțime și de repetate ori până la moarte, n'a arătat nici o modificare asemă-

nătoare celor din leucemii. El a numit această boală pseudoleucemie. Prin pseudoleucemie, *Cohnheim* a înțeles o stare asemănătoare cu totul leucemiei, fără caracterul hematologic al leucemiei. Cazul descris de *Cohnheim*, corespunde unui caz de leucemie ganglionară și splenică, după cum se diviza atunci leucemia; autorul nu vorbește despre tipul sanghin al leucemiei, dar caracterele histologice, prin infiltrația limfocitară este caracteristică astăzi pentru o limfadenoză. În 1832 *Hodgkin* în Anglia, descriese o boală a splinei, însoțită de tumefacția ganglionilor și de anemie; *Wilks*, studiază boala și o numește „Boala lui *Hodgkin*”. În Franța *Trousseau* la 1856 descrie sub numele de „Adenie” o boală caracterizată tot prin hipertrofia splinei și a ganglionilor limfatici superficiali și profunzi, cu „producție limfatică” în diferite organe, analogă celor din leucemii, fără augmentare a leucocitelor din sânge. *Trousseau* spune, că descripția boalei a fost făcută înainte de el, de *Hodgkin* în Anglia, de *Bonfils* în Franța, de *Cossy* în Elveția. Din descrierea dată de *Trousseau*, rezultă fără îndoială, că este vorba ca și în pseudoleucemia lui *Cohnheim*, de o leucemie limfatică aleucemică. Cum însă criteriul de deosebire, între elementele mieloide și limfatice, nu exista încă la acea dată, atât în Adenie cât și în Boala lui *Hodgkin*, intrau și alte afecțiuni ale ganglionilor și ale splinei, atunci când prezentau o asemănare mare cu leucemia, cel puțin exterioară.

În boala lui *Hodgkin*, au intrat și inflamațiuni sifilitice, probabil și de natură tuberculoasă, deoarece acest sindrom, însemna după autor „tumefacții ganglionare”. În Adenie, sau „Căsexie fără leucemie” (*Bonfils*) cum se mai numea, desigur că erau băgate cazuri cu totul de altă natură de cât cea leucemică, ca și în boala lui *Hodgkin*. Noțiunea de pseudoleucemie, introdusă de *Cohnheim*, după ce *Trousseau* descriesese Adenia sa, arată că ambele cadre sunt și afecțiuni cu totul asemănătoare cu leucemia, fără modificări sanghine, dovedind că nu simptomul sanghin al leucemiei, — leucocitemia, — este boala însăși, cum se credea până la el. Cazul descris de *Cohnheim*, seamănă cu cazurile descrise de Adenie și Boala lui *Hodgkin*. După această achiziție, s'a căutat să se contopească aceste sindrome, fie sub denumirea de „Pseudoleucemie”, fie sub Boala lui *Hodgkin* sau Adenie, după naționalitate și predilecțiuni. Cuvântul „Pseudoleucemie”, prinde rădăcini, place, pentru că în mulțimea afecțiunilor ganglionare și splenice, foarte greu de deosebit unele de altele, leucemia se deosebește ușor prin caracterul sanghin, pe când toate celelalte afecțiuni, cari prezintă exterior o asemănare cu leucemia, fără o înmulțire a leucocitelor, sunt etichetate ușor: **Pseudoleucemie**. Acest cuvânt a figurat mult ca diagnostic al unei singure boale; progresele histopatologice și citologice au diferențiat caracterele celulelor san-

ghine adulte și ale celulelor sanghine tinere și imature, din viața embri-onară; odată cunoscute aceste forme, s'au stabilit cele două forme de leucemii și s'a stabilit existența de forme de leucemii fără semne hematologice, pe care *Orth*, propune a le numi „**Aleucemii**“. Denumirea este greoaie, trebuind să se vorbească de leucemii aleucemice, adică leucemii fără leucemii.

Prin ajutorul bacteriologiei se stabilește că unele afecțiuni ganglionare, hiperplazice, cu un caracter generalizat, fără aspectul histologic obișnuit al tuberculozei, cu multe celule mari epitelioido, fără necroză și fără celule gigante, (*Ziegler, Baumgartner*), sunt tot de natură tuberculoasă: Limfadenita generalizată tuberculoasă. Aceste forme înainte erau diagnosticate, ca pseudoleucemii, în Germania, ca Adenii în Franța și Boala lui *Hodgkin* în alte țări și în Anglia. Cercetările lui *Palttauf* și *Sternberg*, aduc cu ele o lumină nouă. Autorii de mai sus, ocupându-se cu tumorile generalizate, cu aspectul exterior al pseudoleucemiilor, cu acele forme generalizate „vegetative“, pe care le descrieseră *Kundrat*, asemănătoare histologic cu limfadenia, ajung să diferențieze din grupul pseudoleucemiilor, un cadru destul de evident, caracterizat prin tumefacții ganglionare, localizate la gât în special, corespunzând clinicește Boalei lui *Hodgkin*, cu splenomegalie de cele mai multe ori, cu cașexie și anemie progresivă. Cercetările lui *Sternberg* ajung să stabilească o histologie destul de caracteristică, dată în special de celulele pe care le-a descris *Sternberg* și care-i poartă numele. Histologia formează un criteriu sigur, față de alte afecțiuni zise pseudoleucemice, ușor de deosebit de aleucemii limfatice, de tuberculoză și de tumori. *Sternberg*, după cercetări bacteriologice, inoculări pozitive în 50% de cazuri, presupune că această boală are ca etiologie, tuberculoza, cu un bacil tuberculos atenuat, care dă o evoluție și un mers deosebit de al tuberculozei: o reacție și o formă deosebită de tuberculoză. Astăzi această boală este bine definită, deși etiologia nu e încă cunoscută și este numită de unii Boala lui *Sternberg*, sau *Palttauf-Sternberg*, sau limfogranulomatoza, după cum a numit-o *Sternberg* și *Palttauf*. Această boală care a fost etichetată de Pseudoleucemie, ani de-a rândul, în spiritul școalei germane, trecea sub numele de Boala lui *Hodgkin*, sau Adenie în Franța și Anglia. Cu încadrarea acestei boale, s'a sdruncinat și mai mult întrebuintarea cuvântului de Pseudoleucemie.

Naegeli continuă să mențină acest nume, ca un complex de simptome. Cred, că nu este îndreptățit a o face pentru ceea ce exprimă cuvântul în sine și nici pentru sensul pe care l'a avut altă dată, ci numai pentru însemnarea ce i se dă acum. Cuvântul exprimă un caracter negativ și chiar prin cuvântul „pseudo“-fals, -- greșit -- „ceva neade-

vărat", s'ar spune o afecțiune, care nu are nimic de a face cu adevărata boală a leucemiei, sau numai o asemănare înșelătoare. Pe de altă parte, au fost puse aici și forme, precum formele adevărate leucemice, fără caracterul sanghin leucemic. Dacă cuvântului i se dă însemnarea unei boale cu caractere numai la exterior asemănătoare leucemiilor, dar fără modificări sanghine, leucemice și fără asemănare a procesului în sine, atunci cuvântul poate rămâne mai departe, pentru un mănunchi de simptome, denumind un grup de afecțiuni cu tumefacțiuni mai întinse sau mai puțin întinse ganglionare, cu tumefacția splinei, anemie, cașexie și de cele mai multe ori cu mersul fatal. Pentru acesta, o disenție, ce a avut loc în Societatea de Patologie germană, a căutat să fixeze termenii; cei mai mulți au aprobat, ca termenul de Pseudoleucemie, să fie eliminat ca necorespunzător unei entități morbide și care dă naștere la neînțelegeri; mulți patologi au apărut termenul, crezând, că poate să figureze mai departe, dar cu un sens restrâns, adică acela de a nu numi toate afecțiunile cu asemănare grosolană exterioră, ci numai boli generalizate cu o analogie în patogenie față de leucemie. Așa dar, în acest grup ar intra numai Leucemia aleucemică, Limfosarcomatoza *Kundrat* și Boala lui *Sternberg*. *Benda* singur s'a opus, spunând, că ar fi mai bine, ca sub numele de pseudoleucemie, să intre toate afecțiunile, ce au asemănare anatomo-clinică exterioră, în cea mai mare parte, cu adevăratele leucemii și cu vechile cadre ale Pseudoleucemiei, deci să intre atât formele hiperplazice, cât și neoplazice, precum și inflamatorii sau granulomatoase, cum este tuberculoza, sifilisul, lepra, cu formele generalizate ganglionare. Credem, că această părere, este cea mai bună, cuvântul **Pseudoleucemie** servind numai ca un calificativ general. Pentru a evita cuvinte ce se contrazic, cum am văzut, că este termenul de leucemie aleucemică, este bine a se adopta nomenclatura a lui *Aschoff* și *Schridde* de: **mieloză** și **limfadenoză**, în loc de leucemie mielogenă și leucemie limfatică; vom avea **Mieloze leucemice** și **aleucemice**, **Limfadenoze leucemice** și **aleucemice**. În loc de Leucemii pseudoleucemice, cum le numește *Ferrata*, le vom numi mai bine mieloze aleucemice și limfadenoze aleucemice.

Introducerea de termeni a fost poate abuzivă în hematologie, fiecare autor denumind cu alți termeni fiecare element; *Pappenheim* în special a mers prea departe, producând o sfială și o confuzie în aceste cercetări, cari păreau prea complicate. De aceea este bine a se menține termenii ce au intrat în uz, căutând să li se dea semnificarea, ce trebuie să o aibă și nu cea etimologică sau aceea, care i-a a fost dată de cercetătorul care a introdus-o, dacă în prezent nu mai corespunde cunoștințelor actuale. Vom menționa însă totdeauna toate numirile date și

cunoscute în literatură, pentru a ușora înțelegerea multor lucrări, însă vom întrebuința numai cuvintele, ce trebuiesc să rămână în nomenclatură.

Etiologia și patogenia leucemiilor.

Nu se cunoaște cauza leucemiilor. S'a atribuit la diverse cauze și împrejurări favorabile dezvoltării proceselor leucemice. În general este un proces hiperplastic, care are asemănare mare cu neoplaziile pe de o parte și mai cu seamă cu sarcomatozele și pe de altă parte, cu reacțiile inflamatorii. În o serie de inflamații se produc stări leucemoide, adică hiperplazii și metaplazii asemănătoare cu stările leucemice. Totuși după majoritatea autorilor leucemiile, nu sunt nici inflamațiuni, nici neoplazii, ci hiperplazii cu tendințe mai mult sau mai puțin agresive. Aceste hiperplazii se fac pe seama unui țesut celular hemopoietic, răspândit în tot organismul, specializat la adult în două feluri de țesuturi foarte aproape unul de altul, cum spune *Jolly*, mai puțin deosebit unul de altul, cel limfatic de cel mieloid, de cât este deosibit țesutul muscular neted de cel striat, fără barieră între dăsele, putându-se dovedi trecerea unor elemente limfoide în celule mioeloid, în anumite stări patologice. Această concepție, este astăzi acceptată, atât de uniștiți, cât și de dualiști; un dualism funcțional (*Jolly, Ferrata*) la adult și o mielopotență a celulelor indifferente mezenchimatoase (*Naegeli*). Dintre cauzele citate, ca provocatoare ale leucemiilor sunt traumatismele, de foarte multe ori semnalându-se un traumatism în antecedentele bolii și chiar în momentul când s'a deslănțuit fenomenele clinice, diferite boli infecțioase, ce au precedat sau chiar s'au asociat acelei leucemii: tuberculoza, sifilisul, malarie, gripa, reumatismul, streptococii, septicemii, infecții intestinale. Agenți fizici. Razele X în special, de multe ori după o întrebuințare de multă vreme, în scop terapeutic sau la cei ce le manipulează au fost invinuite, că ar produce leucemii. Agenți paraziitari: au fost descrise foarte multe specii: *Haemamoeba leucemiac* (*Löwit*) și alte specii, cari nu au putut fi confirmate. S'au descris bacili și coci, corpusculii lui *Kurloff*, *Auer* etc. Spirocheta lui *Withe*, granulațiile lui *Much*; agenți chimici (*Lüdkke*).

S'ar putea crede, că ar fi agenți specifici, cari nu se cunosc încă. Experiențele lui *Ellermann*, pledează în acest sens; el crede, că sunt două virusuri deosebite, unul producând mieloză și altul limfadenoză.

În ceea ce privește patogenia, cunoștințele nu sunt mai avansate, cu toate cercetările întreprinse. S'au dat o mulțime de ipoteze pentru a explica acest mecanism, dar pentru nici unul, nu s'au adus probe

decizive. Se poate rezuma, spunând, că leucemiile sunt sau stări idiopatice ale țesutului hematopoietic, predispușe la această proliferare tumuloasă, sau aceste stări sunt reacții la anumite stimulente exterioare. S'au explicat prin o acțiune a unei toxine, în special a tripsinei, care ar provoca o reacție antitriptică și pe urină, prin o insuficiență a substanței antitriptice, ar produce fenomenele toxice cașectizante ale excesului de tripsină, explicând o parte din fenomenele leucemice. Tripsina se găsește în leucocite, cari se înmulțesc, pentru a combate agentul provocator necunoscut; creșterea tripsinei, aduce intoxicația organismului. *Stevenin* și *Linzer* atribue razelor X prin o distrugere mare a leucocitelor, o punere în circulație a unor cantități de tripsină în sânge, ce produce fenomene toxice. *Naegeli* crede, că este vorba de un proces în legătură cu glandele endocrine, care ar avea un rol important în regularea echilibrului între țesutul limfoid și mieloid.

Martelli a descris o stare, pe care a numit-o preleucemie, un proces mai frecvent la copii, caracterizat prin simptome hematice de tip leucemie; aceste stări reprezintă stări leucemice, ce durează ani de zile și se termină cu leucemia adevărată. Pentru el aceste preleucemii ar fi stări predispozante, cari la „stimuli” infecțioși dau leucemia. Aceste stări se caracterizează, prin o metaplazie mieloidă, prezența hemocitoblaștilor în sânge și eventual prin examenul biopsie al diafizei oaselor lungi (*Ghedini*), se pune în evidență elemente imature în măduvă.

Pittaluga și *Martelli* cred, că este o deviație a leucopoiezei, datorită infecțiunilor suferite de strămoși și anume prin tuberculoza și sifilisul lor.

Concepția dualistă și concepția uniceistă a leucemiilor. Concepția lui *Ferrata*. Cercetările citologice și embriologice asupra celulelor sângelui, s'au repercutat și asupra concepției genezei leucemiilor și hematologii s'au grupat în două tabere deosebite, sau chiar mai multe: unicistii și dualiștii. Concepția dualistă, a cărei reprezentanți sunt astăzi *Naegeli*, *Schrödde*, *Banti*, *Foà*, *Domarus*, *Lemaire*, pretind o separație absolută între țesutul mieloid și țesutul limfatic la omul adult, în hematopoieza normală și în cea patologică. După descoperirea lui *Naegeli*, a mieloblastului și a reacțiunii lui *Schultze*, a oxidazelor în elementele mieloblastice, dualismul rămânea victorios, putând să răspundă la obiecțiunea prezenței unei forme limfoide în măduvă, fără granulații și de natură mieloidă. După cercetările lui *Dominici*, care a dovedit prezența mieloblaștilor în splină, după hemoragii experimentale, cât și în urma numeroaselor constatări de asemenea metaplazie mieloidă. dualiștii au trebuit să recunoască, posibilitatea transformării pe loc, în

splină, în ganglioni și chiar în alte părți — în țesutul conjunctiv de pretutindeni, — a unor elemente celulare, ce rămân în acele diverse țesuturi, păstrând o „mielopotență” în tot timpul vieții.

Concepția unicistă bazată pe cercetările embriologice, duce și mai departe concepția citologică, arătând și mai bine cât este de generalizată afecțiunea în organism și cât este de îndreptățit a se vorbi de „boală de sistem”. *Ferrata*, prin descoperirea elementelor hemohistioblastice în sângele circulant și în splina leucemicilor de tot felul, arată cum ia parte la acest proces și țesutul hemohistioblastic, format din celule fixe, cari devin mobile, celulele în repaus ale lui *Maximow*, cari se mobilizează, luând parte la proliferarea generală; aceste celule mezenchimatoase și eritrocitare, sunt capabile să dea toate formele leucocitare granulare și limfocitare, trecând sau nu prin forma hemocitoblastică. Formele granulare adulte, mielocitii, sunt imposibil de deosebit, dacă provin din celulele organelor hematopoietice ori dacă provin din aceste forme hemohistioblastice. *Ferrata* distinge cinci grupe de celule hemohistioblastice, pe care le găsește, în sângele leucemicilor: aceste celule în fazele succesive, păstrează caracterul lor morfologic de celule histioide. Aceste cinci grupe sunt: 1. celulele limfoide, cu protoplasma bazofilă fără granulații azurofile, 2. celulele limfoide cu granulații azurofile, 3. celulele cu granulații eozinofile, 4. celulele cu granulații neutrofile, cu protoplasma ușor bazofilă sau tranc bazofilă. Protoplasma este mare, neregulată, elasmotocitoidă (Pl. II. Fig. 6, 7, 8). Nucleul are reticulul format din fire groase și puncte nodale mari; nucleul păstrează caracterele endotelioide. Caracterul acestor celule hemohistioblastice, păstrează încă însușirile celulelor mezenchimatoase; histioide, în celulele cu în celulele aceste forme se transformă în forme mielocitare, cu totul asemănătoare formelor obișnuite, provenite din hemocitoblastii organelor hematopoietice.

Aceste cercetări ale școlii italiene largesc mult orizontul patologiei și dau concepției celulare, o întindere mai mare. *Naegeli* în ediția din urmă, reproduce celulele acestea ale lui *Ferrata*, admite și el mielopotența celulelor mezenchimatoase, rămânând totuși la dualismul morfologic și genetic al celor două feluri de elemente celulare; unicistii cu *Pappenheim*, au făcut concesii în ceea ce privește derivarea celulelor la adult; *Ferrata* admite și el o „specializare” a hemocitoblastilor, în hemocitoblaști mielogeni și limfoizi. Cauza nu se cunoaște și nici mecanismul prin care se face, nu numai hiperplazia, dar și trecerea elementelor celulare tinere, în aparatul circulator, dar ori cari ar fi aceste cauze, ele lucrează asupra întregului sistem. Această concepție are avantajul de a face legătura cu ceea ce se petrece în eritremii și după *Ferrata* și în

anemia pernicioasă, unde este tot o proliferare a elementelor eritrogenetice. Am văzut clasificăția eritremiilor și eritroleucemiilor. Procesul din eritremii, este același ca și în leucemii: hiperplazie; când această hiperplazie este total mieloidă, avem formele eritroléucémice; când este numai parțială, avem forme eritremice sau leucemice. Școala Italiană divide mielozele astfel:

Mielozele	{	Eritremii	{	normeritroblastice
			{	megaloblastice
	{	Leucemii Eritroleucemii	{	normeritroblastice
			{	megaloblastice
		Eritroleucopiastrinemii		

În rezumat se poate spune, că în prezent stau încă față în față concepțiunea dualistă și unicistă, cu toate concesiile, ce și-au făcut reciproc. Dualiștii înțeleg leucemiile sub două forme cu totul deosebite provenind prin afectarea unor sisteme celulare perfect diferențiate și chiar antagoniste: leucemia limfatică este o afecțiune a elementelor limfoide ganglionare, iar mielozele sunt afecțiuni ale măduvei osoase, în special și ale elementelor mieلوide, răspândite în tot organismul. Unicisții consideră mai mult, două în odată și 11 celulare deosebite morfologic, cu o mulțime de forme de tranziție între ele, produse ale unei acțiuni nocive, ce produce proliferații tumultuoase ale întregului aparat hemocitoblastic și hemohistioblastic, țesutul conjunctiv jucând și el un rol important. Totuși toți hematologii păstrează diviziunea de leucemii limfatice și mieلوide, deși aspectul clinic și citologic, de foarte multe ori este același. Desigur, că în cazurile tipice, aceste forme sunt perfect deosibite. Vom numi deci mai departe cu numele de leucemii, stările leucemice în general și vom spune: mieloză și limfadenoză leucemică, la cele două boale clasice cu sindrom sânghin leucemic. S'a propus pentru aceste numele de leucoblastoză și leucoză, cari sunt foarte bune. Uzul a introdus așa de mult cuvântul „leucemie” în cât e preferabil să rămăie, în accepțiia bine stabilită. Aceste boale sunt Boale protopatice și nu numai sindrome. Pe de altă parte aceste sindrome leucemice, pot apărea în mod secundar, în unele boli infecțioase, constituind ceea ce se chiamă sindromul leucemoid. Este aproape aceeași diferență, care este într-o anemie cu tip pernicios și anemia criptogenetică *Biermer*.

MIELOZA LEUCEMICĂ CRONICĂ. LEUCEMIA MIELOIDĂ CRONICĂ.

Sinonime: Mielomatoză, Mielocitemie, Leucoză mieloidă, Mieloadenie.

Caracterele anatomo-clinice. Această boală fără să constituie o raritate, nu este foarte frecventă; este răspândită pretutindeni și pare a afecta mai des bărbații, de cât femeile. Mieloza este mai des întâlnită, de cât limfadenoză și de cât celelalte forme leucemice. Este o boală, care se observă mai cu seamă la vârsta adultă, rar la copii sub 14 ani și la bătrâni.

Începutul este lent, nebăgat în seamă, tradus prin oboseală, ușoară slăbire a forțelor, lipsa de apetit și un grad de paliditate. Alte ori mărirea splinei și greutatea ce o simte în abdomen, îndreaptă bolnavul la medic, iar alte ori turburări gastro-intestinale, fac pe bolnav să se caute. Epistaxis, hematemeze și priapismul sunt simptome, ce se întâlnesc și atrag atențiunea la început. De multe ori bolnavul leagă apariția boalei de un traumatism. Un simptom important, sunt durerile osoase, spontane, dar mai cu seamă la presiune. Oasele sunt friabile și de multe ori debutul boalei se face prin o fractură.

Temperatura este normală, sau face oare cari oscilațiuni; câteodată se întâlnesc și temperaturi înalte cu remisii, fără ca aceste oscilațiuni termice, să se poată explica prin o complicație.

Splina, ficatul, mărice. Splina ajunge la dimensiuni mari, coborându-se până la ombilic, sau până la splina iliacă, ajungând sau întrecând linia mediană. Sunt rare cazurile de leucemie mieloidă, fără o tumefacție a splinei. Câteodată splina aseasta mare, nu dă simptome subiective, dar altă dată aproape toate simptomele, se explică numai prin compresiunea și greutatea splinei, mai cu seamă atunci când este și un proces de perisplenită sau infarcte splenice. Sunt forme, cari de la început se fac cunoscute prin o splenomegalie, simptom, care domină toate simptomatologia. Acest fapt, face pe unii autori să facă o formă, pe care o numesc: mieloza splenomegalică, sau cum o numesc *Banti* și *Pittaluga* Leucemie splenomieloidă. În aceste cazuri, pot avea loc și fenomene peritoneale. Splina în unele cazuri, se micșorează spontan; după tratamentul cu razele Röntgen, de asemenea se micșorează.

Ficatul mărit se scoboară sub coastele false; de multe ori survine un icter, făcut prin compresiune. Suprafața netedă, la secțiune roșie-galbenă, ceva mai dură, desenul lobular este șters. Microscopic. Histologia ficatului este așa de caracteristică, încât se poate spune, că dă cheia diag-

nosticului în multe împrejurări cât și în forme atipice ale boalei. Chiar în secțiuni, fără colorații speciale pentru granulațiuni, se poate vedea felul leucemiei. Cu mărimi mici, se observă o dilatare a capilarelor, ce trec printre trabeculii ficatului; aceste capilare sunt pline cu celule rotunde distincte; se observă ici colo o aglomerare ceva mai mare, corespunzând spațiilor portale (Fig. 131, 132, 133). Cu numărul mai mare se observă,

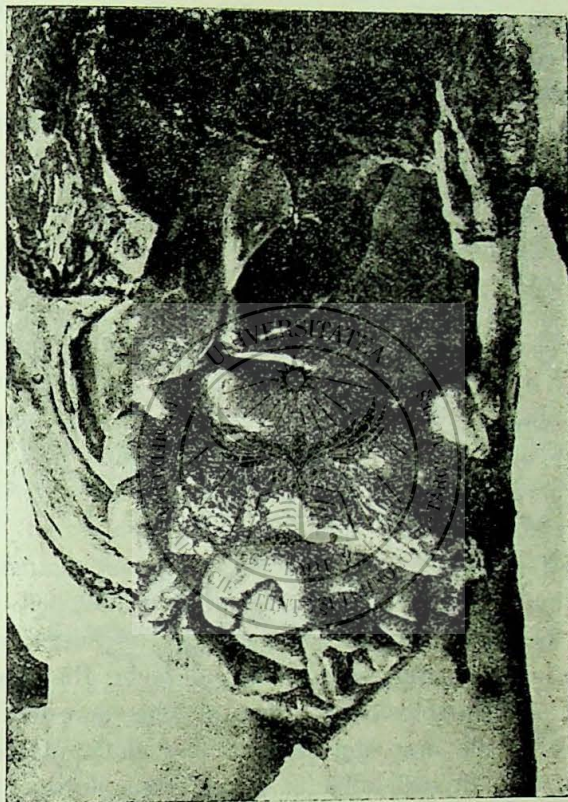


FIG. 128.

Mieloză cronică. Cav. abdominală (Orig). Splina și Ficatul cupă toată cavitatea abdominală. Ficatul în dreapta acoperă în parte splina; intestinale sunt comprimate și apăsate în jos.

că cordonale celulare hepatice, sunt îndepărtate și subțiate, din cauza dilatărei mari a capilarelor. În capilare se observă celule mari, cu nucleul reniform sau rotund, protoplasma abondentă și acidofilă, de cele mai multe ori, cu granulațiuni eozinofile sau fără granulații. Aceste forme se recunosc ușor, că sunt mielociții eozinofili și neutrofili, ale căror granulații nu s'au colorat cu metodele întrebuintate obișnuite. Cu metoda specială *May-Giemsa* sau *Dominici*, cu eozină și orange, se văd și gra-

mulațiile specifice, deși nu foarte distincte; în secțiuni colorația granulațiilor, nu reușește perfect, ca în frotiuri uscate. Se văd apoi neutrofile, eritroblaști și hematii. Se observă și celule cu nucleul rotund sau ovoid; protoplasma este fără granulații, mai bazofilă; aceștia sunt mieloblaștii, sau hemocitoblaștii. De observat, că structura nucleară, așa de clară în frotiuri, nu seamănă cu structura, pe care o au în preparatele histologice; aceea rețea fină nucleară (Pl. II. Fig. 1, 2, 3, 9, 12), nu se întâlnește aici în secțiuni, unde se văd numai grunji de cromatină. Diagnosticul acestor mieloblaști, sau hemocitoblaști se face după granulațiuni și protoplasmă. Sunt cazuri, unde aceste forme predomină și unde se pot confunda cu limfocitii, de cari se disting prin structura nucleară: limfocitii au nucleul mai intens colorat și grunji mari cromatici. Numai rare ori infiltrația, este și periportală, în formă de noduli, cu țesut reticular între celule, ca niște adevărate focare medulare.

Măduva osoasă (vezi pag. 285) este renovată, înmulțită, având o colorare cenușie brună; este de cele mai multe ori difluentă, alte ori dură, putându-se desprinde ca un sul. Aspectul cel mai caracteristic este aspectul ploid, adică purulent, din cauza leucocitelor foarte multe.

Ganglionii limfatici (pag. 269), în viața vieții sunt măriți, dar nu în totalitate, ei doar în mare parte; sunt măriți ganglionii atât cei externi, cât și cei interni. Mărimea ganglionilor este moderată, în majoritatea cazurilor de mieloză cronică; servește clinicienilor de multe ori la deosebirea între mieloză și limfadenoză; cu toate acestea mărirea ganglionilor ia proporții însemnate și se observă de multe ori și în mielozele cronice și mai cu seamă în formele subacute. Ganglionii nu au aderențe nici între ei nici cu țesuturile învecinate; sunt mobili sub piele. Histologic am descris metaplazia mieloidă caracteristică; aparatul folicular este distrus aproape cu desăvârșire, ici colo mai sunt resturi; câteodată, mai cu seamă sub capsulă, se mai văd foliuli intacti, pe cari unii autori, îi explică ca fenomene de compensațiune.

Aceste metaplazii se întâlnesc și în afară de ganglioni, în special în țesutul conjunctiv și grăsos. Formarea de tumori circumscrise, mielome este mult mai rară la mieloză decât la limfadenoză. Sunt cunoscute însă în literatură tumori izolate, mieloice, în țesutul conjunctiv și mușchi. Timusul nu ia parte la procesul leucemic și nici amigdalele.

Aparatul respirator. De multe ori bolnavii prezintă o bronșită și un grad de dispnee. Se observă rare ori o infiltrație a căilor respiratoare superioare, a laringelui în special. La microscop, se vede o infiltrație mieloidă, care aduce stenoza tubului tracheal. În plămâni s'au descris de Stern, noduli mici, difuzi, albi-cenușii, luați pe masa de autopsie drept tuberculi miliari; la microscop s'a constatat o infiltrație mieloidă.

Inima și vasele. Fenomene de insuficiență cardiacă: sufluri extra-cardiace, edeme, hemoragii.

Peretele vascular, este de multe ori infiltrat cu țesut mieloid și foarte subțiat, gata să se rupă. Nodulii aceștia mieloici, cari se deosebesc foarte puțin de țesutul medular al oaselor, formează noduli ce se găsesc în toate organele: capsula suprarenală, rinichi, vase, inima, creier, mucoasa uterină, pancreasul, submucoasa tubului digestiv. Acești noduli se numesc mielome. Acești noduli, nu sunt identici cu nodulii medulari, cu caractere mieleide, ce se găsesc în măduva oaselor, sau chiar în osul însuși, și care au fost numite tot mielome (pag. 290) și mai departe la Boala *Kahler*).

Rinichi. Urina n'are albumină, de cât în unele cazuri rare; uneori albumoză *Bence-Jones*. La autopsie se găsesc noduli mici sau alte ori mase celulare de elemente mieleide, între tubii renali și în jurul glomerulilor.

Intestinele prezintă câteodată infiltrații mieleide în sub mucoasă, infiltrații în epiploon și în peritoneu.

Sistemul nervos este și el afectat; sensorii diminuați, văzul și auzul în special; se constată retinite proliferante, (*Naegeli*), neurite optice, deslipirea retinei; sindromul *Menière* și surditate. Se cunosc (*Tapie* și *Cassar*) hemiplegii, parezii, parestezii, produse în mieleză.

Pielea este palidă, ajungând la un grad mare de anemie. Se observă și prezența de fenomene de diateză hemoragică, adică peteșii sau hematoame și mai mari, hemoragii în creier.

În mieleză mai rar decât în limfadenoză, apar pe piele diferite formațiuni nodulare de natură mieloidă, după cum arată histologia. Uneori sunt noduli mici izolați, alteori mai mari, turtiți albi. Într'un caz erau tumori cât un bob de mac; la microscop se văd că sunt constituite din țesut mieloid.

Hematologia. Sângele este pivotul diagnosticului. Văzut în picătura care iese din deget, nu este prea deosebit din cel normal și nu are aspectul alb așa cum s'ar aștepta cineva, știind că acest caracter de sânge alb, a atras atențiunea lui *Furchow*, asupra boalei. Dacă se ia sânge și se pune într'un tub, după coagulare, deasupra hematiilor și ciliagului, se depune un strat gros alb cenușiu cu aspect purulent.

Massa sanghină, nu este micșorată și sunt mulți autori cari au găsit forme combinate cu poliglobulie: eritroleucemie. Sângele leucemic întins pe lame, are un aspect grăsos, este lipicios. Fibrina este în cantitate ceva mai mare de cât în sângele normal.

Viscozitatea este mult mărită. Timpul de coagulare, este mărit de multe ori, însă nu simțitor. Greutatea specifică scăzută, cantitatea de apă a sângelui mărită.

Hemoglobina nu este micșorată la început; mai târziu ajunge la 60 și 40%; hematia păstrează valoarea sa globulară în jurul lui 1.

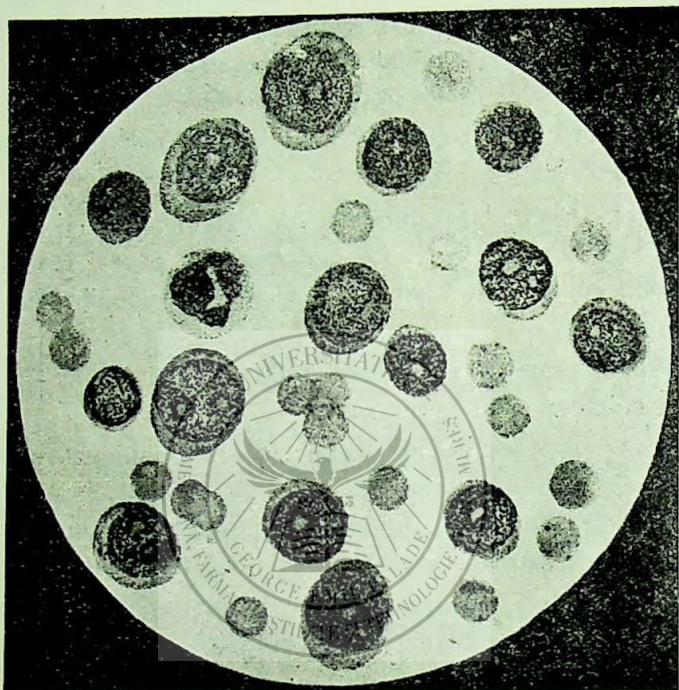


FIG. 129.

(Câmp microscopic. 2 mm. Im. Oc. 4 Comp. Col. May-Giemsa. Del. O. B.) Un câmp combinat: Hematii, hemocitoblaști, mielociți și polinucleare. Se văd sus în stânga trei hemocitoblaști: unul mic și doi mari. La mijlocul câmpului, este un mielocit, al cărui nucleu nu este încă complet mielocitar, de oare ce se văd încă resturi de nucleoli. În acest câmp predomină deci formele tinere. Este o formă hemocitoblastică hematologică deși boala a evoluat clinicește ca o formă cronică.

Plăcuțele sunt mult înmulțite. piastrinoză și chiar piastrinemie, ajungând la dublu și triplu al numărului normal. În fazele înaintate plăcuțele diminuează.

Hematiile ca număr prezintă variații foarte mari; de multe ori și la începutul boalei în special, numărul este neschimbat, iar în urmă, numărul scade, dând o oligocitemie apreciabilă, care se traduce prin paliditatea pielii și a mucoaselor. În urma teraputiceii, hematiile cresc din nou, ajungând mai numeroase ca în stare normală: 6—7 milioane.

În urmă, numărul scade din nou, ajungând la 2,500,000 și chiar sub această cifră. Morfologic se observă acele simptome, ce au loc în toate anemiile secundare, având în primul rând caracterul regenerativ. Se observă o anizocitoză și în special o policromatofilie; se găsesc și granulații bazofile în hematii; sunt și eritroblaști, normoblaști în număr destul de important; câteodată se constată eritroblaști înainte de alte simptome anemice; nucleul lor este de multe ori în mitoză.

Leucocitele. Numărul leucocitelor în mod general constituie caracterul dominant hematologic, deși nu cel mai important al acestei forme leucemice; cifre ce merg deasupra unui milion, dau un caracter

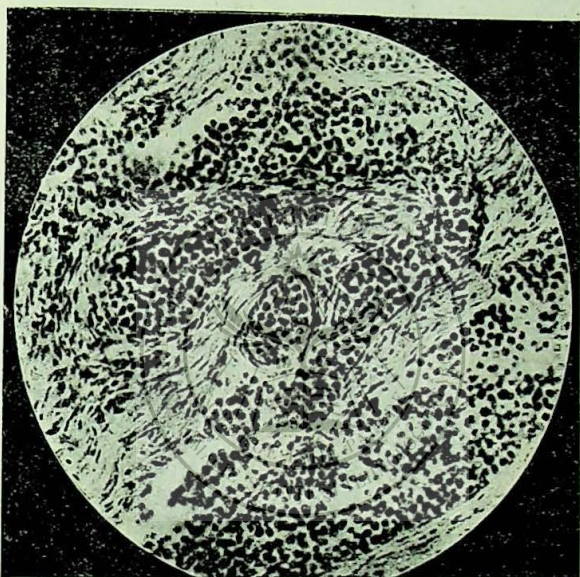


FIG. 130.

Mieloza leucemică. Secțiune în ovar: vase pline cu celule mieloide. (Microfotografie Obj. 16 mm. Oc. 4. Original). Chiar cu numărul mic (Obj. 3=16 cmc.) se poa'e vedea că este o leucemie

aproape patognomonic boalei, excluzând ori ce alt diagnostic, cu toate că leucocitoze foarte mari, pot să se întâlnească și în afară de cadrul leucemiei. De obicei cifra leucocitelor, poate fi socotită la sute de mii, în leucemii.

Morfologic se constată că leucocitoza aceasta, este dată nu numai de celulele obișnuite ale sângelui, ci de invadarea unor celule ce se găsesc numai în măduva osoasă în stare normală: celule mieloide. Majoritatea acestor celule, o fac mielociții (Pl. II. fig. 29, 30, 31, 32); numărul mielociților neutrofili și eozinofili, ajunge 20—40% din numărul total;

polinuclearele sead în proporție numerică, față de celelalte forme, iar numărul global este mai mare. De cele mai multe ori, polinuclearele neutrofile, rămân în aceeași proporție 60—70% indicând un prognostic bun.

Ca morfologie se observă că neutrofilele au în protoplasmă, granulații foarte fine, sau alteori granulațiile lipsesc; sunt granulocite tinere. Nucleul are forme tinere, „împins” spre stânga după *Arneth*, prezentându-se de cele mai dese ori în formă de T sau W.

Leucocitele eozinofile, sunt aproape totdeauna înmulțite, formând o caracteristică a leucemiei tipice cronice.

Celule „Mastzellen” sunt mai multe 0,5—1,5%.

Monocitii sunt înmulțiți; mai târziu înpuținate.

Mielocitii neutrofili sunt foarte numeroși. Morfologie prezintă foarte multe caractere speciale. Sunt multe forme mari; (formele mari sunt totdeauna forme mai tinere) de două ori mai mari de cât un leucocit; pe lângă aceste forme mari, se văd forme mici. Nucleul mielocitelor (Pl. II, fig. 29, 30, 31, 32), este sărac în cromatină și se colorează greu, mai cu seamă cu metoda lui *Ehrlich*, sau cu hemateină eozină. Cu metodele panoptice, se colorează destul de bine în albastru violet palid cromatina este dispusă în grunji cilindrici răsuciți; între grunji aceștia de bazicromatină, este oxicromatină, colorată albastru deschis, ușor rozat. Nucleul după cercetările lui *Pappenheim*, este caracteristic pentru mielociti. Protoplasma este mai mult sau mai puțin abundentă, după vârsta mielocitului: cu cât este mai bătrân, cu atât protoplasma este mai mare, lobată, mai clară și acidofilă. Cu cât este mai tânără celula, cu atât protoplasma este mai bazofilă și mai subțire, față de nucleu. Afară de aceste forme adulte, sunt formele mai tinere: promielocitii neutrofili cu granulațiile ceva mai violet și care se găsesc numai în o parte a protoplasmei, metamielocitul (Pl. II, fig. 33).

Mielocitii eozinofili, cu forma lor de granulociti eozinofili. (Pl. II fig. 31)

Limfocitii sunt diminuați ca procent.

Afară de aceste forme străine sângelui, dar forme adulte ale măduvei, pot apărea în sânge, forme cu adevărat imature, cari nu se găsesc nici în măduvă în stare normală și cari sunt stadii de diferențiere embrionară. Aceste forme formează caracteristica procesului leucemic, deosebindu-l cu totul, de procesele hiperplastice iritative secundare, leucocitozice sau leucemoide.

Pappenheim a descris și a insistat asupra formei de Limfocit mare (Grosslymphocyt) pe care îl numește Limfoidocit. Structura (Pl. II, fig. 2, 3, 4, 9, 10, 11, 12, 13) am văzut (pag. 76) că este cu totul deosebită de a mielocitului; morfologie limfoidocitul este egal cu mielo;

blastul lui *Naegeli*. În practica hematologică, a pătruns cuvântul de mieloblast, cuprinzând formele tinere mieloides agranulare, fără a se face o diferențiere între aceste forme. *Klein* și *Benda*, diferențiază o formă mai tânără; mielogonia, care s'ar găsi de multe ori în sângele de mieloză cronică, arătând o imaturitate mai mare de cât aceea a mieloblaștilor. *Ferrata*, descrie în sângele leucemic hemocitoblastul.

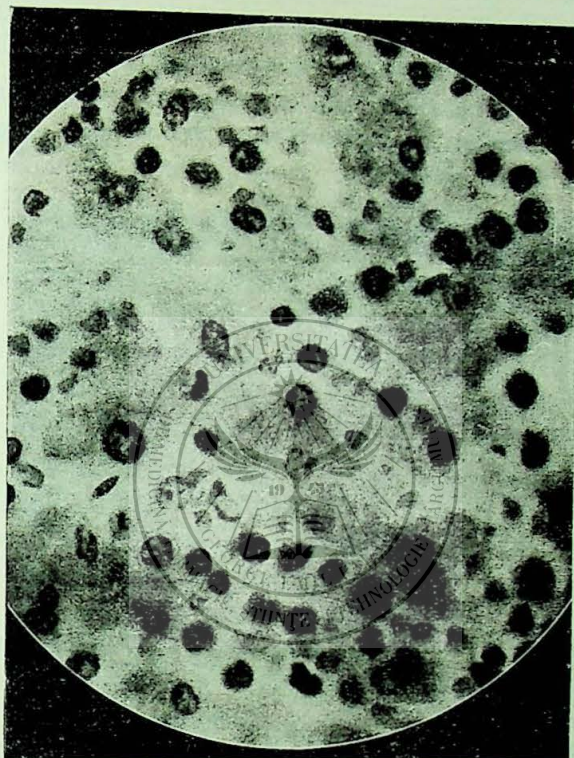


FIG. 131.

Ficat de mieloză leucemică. (Microf. Obj. 4 mm. oc. 4. Orig.). Se văd bine celulele mari mieloides, cu nucleul ușor ovoid și reniform al celulelor mădule; aceste celule se găsesc printre celulele ficatului, ce se văd șterse și îndepărtate unele de altele, din cauza infiltrației leucemice.

Hemocitoblastul lui *Ferrata*, corespunde morfologic mieloblastului numai în parte; hemocitoblastul lui *Ferrata*, nu are nici granulațiuni azurofile.

Hemocitoblastul (vezi pag. 99 și 111) este celula indiferentă în mod teoretic, dar care este la adult în totdeauna, o formă care este evoluată, specificată, fie pentru a forma limfoblaști în organele limfatice,

lie pentru a da toate elementele mieloide: eritrociti, granulocite, megacariocite; sunt hemocitoblaști limfoizi și hemocitoblaști mieloizi. Acești din urmă, pot fi foarte tineri, fără granulații azurofile, adevărații hemocitoblaști, ce se găsesc în funcțiune. Limfoidocitul lui *Pappenheim* are granulații azurofile, deci nu poate fi o formă indiferentă, ci este o formă evoluată spre granulocite, un leucoblast mai mult, cum spune *Klein*. Mieloblastul lui *Naegeli* și *Schridde*, deasemenea poate avea granulații azurofile, deci nu este la înălțimea hemocitoblastului.

Ferrata, descrie hemocitoblastul în sânge la mielozele cronice, dar se găsește mai cu seamă în formele acute, această formă hemocitoblastică. Imediat hemocitoblastul se transformă, se diferențiază filogenetic (heterolog) pentru a forma alte forme: atunci numai, protoplasma lui are granulații azurofile, constituind elementul mieloblastic în sensul adevărat pe care-l dă *Ferrata*, egal cu Hemogonia (Pl. II, fig. 12—14). lui *Klein*, egal cu Hematomielogonia lui *Sabrazès*, morfologic egal cu mieloblastul lui *Naegeli*, dar cu un potențial mai mare (intru cât dă cu adevărat, toate elementele mieloide, pe când mieloblastul lui *Naegeli*, nu are această pretenție.

Acești mieloblaști evoluează mai departe și în protoplasma lor se depun granulațiuni tinere eozinofile (granulații mari) și granulații tinere neutrofile (granulații mici). Aceste forme le-a numit *Ferrata*, Mieloblaști proeozinofili și proneutrofili; urmează apoi Promielociti și în urmă Mielociti.

Jolly se ridică contra atâtor denumiri cari fac înțelegerea dificilă. El crede că termenul mieloblast, este bun și nu ar fi nevoie de altul, care să denumească forma primordială din care derivă de fapt toate elementele sângelui, afară de limfociti, pentru că acești limfociti cari se formează în ganglioni, foliculi, țesut conjunctiv, formează o parte mică și mai puțin însemnată din elementele sângelui. *Jolly* este un unicist ca și *Dominici*, maestrul lui și pentru el limfocitul în un anumit stadiu, încă s'ar putea transforma în elemente granulocitare. El nu admite nici termenul de formă „ancestrală” (*Sabrazès*) și sigur că nici celula A a lui *Lemaire* nu-l satisface mai mult. Pentru *Jolly*, forma celulei-mateă este însuși mieloblastul din măduvă, o celulă rotundă, mieloblastică. Concepția lui *Jolly*, nu răspunde la întreaga chestiune a genezei celulelor sanghine, cum răspunde aceea a lui *Ferrata* și *Sabrazès*.

Trebuie să remarcăm că termenul de hemocitoblast corespunde termenului de „Celulă primordială” dat de *Aubertin*, iar termenul de „Celulă primordială cu granulații azurofile” a aceluiaș autor, corespunde mieloblastului lui *Ferrata*. Este deci un acord perfect în terminologie aproape pretutindeni. *Naegeli* și școala lui, *Sabrazès* în Franța, *Pittaluga* în

Spania, convin a se folosi de termenul **Hemocitoblast**, care trebuie să ia locul termenului de Mieloblast, care are o însemnare prea restrânsă. În felul acesta se va introduce o unificare pretutindeni.

În sângele leucemic se găsesc următoarele forme leucocitare tinere și adulte: Hemocitoblastul, Mieloblastul cu granulații azurofile, mielo-blaști proeozinofili și mielo-blaști proneutrofili, promielociți, mielociți, meta-mielociți și granulocite.

Afară de aceste forme tinere cari încă nu prezintă o imaturitate embrionară, *Ferrata* cu *Franco* și *di Guglielmo*, au descoperit în sângele leucemicilor, elemente cu totul străine lui și organelor formatoare, demonstrând prezența în sânge a Hemohistioblastului (Pl. II, fig. 6, 7, 8)

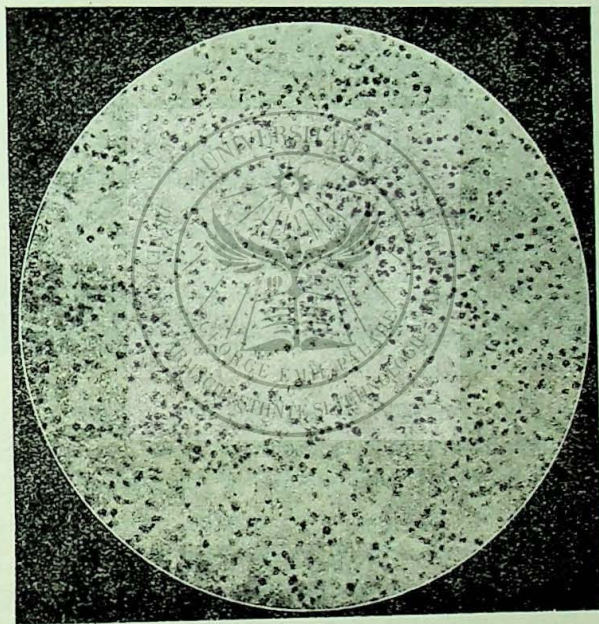


FIG. 132.

Ficat. Mieloză cronică. (Orig. Microfotografie. Obj. 16 mm. Occ. 2). Vedere de ansamblu a unei secțiuni într'un ficat leucemic, unde se observă o infiltrație a capilarelor cu celule mari. (Mielocite).

Prezența acestui element mezenchimatos, arată o perturbare mult mai gravă și mai profundă. Am vorbit despre acest element cu ocazia concepțiilor citogenezei a morfologiei sanghine (Pag. 92).

Celulele gigante — megacariocitele — se găsesc în sângele leucemicilor, câte odată înmulțite. Deosebirea între megacariocite și hemohistioblaști, este de multe ori dificil de făcut. Megacariocitele au plă-

cuțe în jurul lor, au nucleul reticular, pe când hemohistioblastul are nucleul endotelial, cu nucleoli: protoplasma megacariocitelor nu are granulații eozinofile.

Afară de aceste celule se găsește în sângele leucemicilor după moarte și cristale Charcot Leyden, (Fig. 79) cristale care nu se găsește la limfadenoză. (Vezi pag. 211).

Acest tablou leucocitar, se schimbă în cursul boalei; la început mielocitii predomină, iar în urmă apar mieloblaștii și plăcuțele diminuează.

Forme atipice sanghine. Sunt cazuri unde elementele leucocitare au o altă structură. Eozinofilele lipsesc mai cu seamă în anumite complicațiuni. Celulele „mastzellen“ lipsesc. O formă de astfel de atipie, ar fi acolo unde numărul elementelor, este mai mic de cât în leucemii dând formele subleucemice și alte ori aleucemice.

Această din urmă formă, numită și Pseudoleucemie mieloidă, sau mieloză aleucemică o vom studia ca o entitate deosebită.

Sunt forme de leucemii cu polinucleare, unde numărul acestor polinucleare ating cifre de sute de mii, fără să se găsească de cât puține mielocite sau forme mai tinere.

Afară de aceste forme s'au descris forme leucemice cu osteoscleroză, adică unde lipsește numărul mare de leucocite din sânge, dar în schimb nu lipsesc formele tinere mieloblastice. S'au descris cazuri intermediare între mieloză și mielom.

Ferrata descrie în sângele de mieloză, următoarele forme mielocitare: mielocitul, promielocitul, mieloblastul cu cele două forme: mieloblastul proeozinofil și mieloblastul proneutrofil, și hemocitoblastul. Mieloblastul proeozinofil și eozinofil, sunt forme ce preced promielocitului și se caracterizează prin protoplasma și nucleul lor. Pentru acest autor, aceste forme sunt forme evolutive între hemocitoblast și mielocit. În concepția lui *Ferrata*, Hemocitoblastul său, este echivalent cu mieloblastul lui *Naegeli*, cu singura deosebire principală, că după el între hemocitoblast și mielocit sunt și forme intermediare, cari dau numai elemente cu caractere specializate mieloides: adevărații mieloblaști, pe care-i numește el hemocitoblaști mielozici, celule ce conțin în protoplasma lor bazofilă granulații azurofile, pe când hemocitoblastul nu are nici aceste granulațiuni și este identic și cu limfoblastul, nefiind încă specializat. Afară de aceste forme filogenetice tinere, acest autor găsește în sânge, în mielozele cronice și alte forme patologice: 1. un mielocit atipic fără granulațiuni, 2. celule *Rieder*. Aceste celule ale lui *Rieder*, care sunt după el hemocitoblaști maturati precoci și atipici; 3. celule *Türk*, 4. plazmazellen, 5. polinucleare cu nucleul fragmentar, 6. mastzellen cu nucleul

atipic și celule cu protoplasma bazofilă și granulații specifice și nucleul polimorf.* Remarcă frecvența mitozelor.

Sunt două feluri de variațiuni eritrocitare: una secundară compensatoare, consecutivă anemiei leucemice și alta în urma unei iritații asupra măduvei. În primul grup alterațiile secundare, procesul anemic se caracterizează prin hematii cu granulații filamentoase, corpii lui *Jolly*, nuclei picnotici. În al doilea grup, sunt eritroblaști bazofili, inelele *Cabot*, hematii policromatofile, granulații azurofile. Acest din urmă grup e dat de iritația agentului leucemic, asupra sistemului eritropoietic.

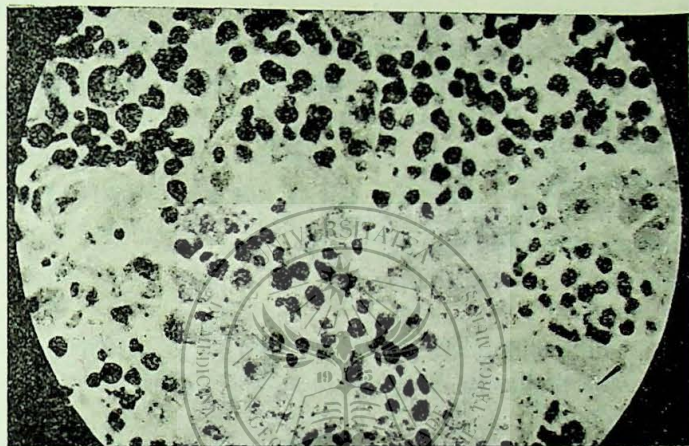


FIG. 133.

Ficat. Mieloză leucemică cronică. (Microfotografie Obj. 16 mm.; Occ. 12. Original). Acelaș preparat ca 132. Se vede o infiltrație cu celule mari, intertrabeculară și o dezagregare a celulelor ficatului.

Asupra variațiunilor plăcuțelor, Școala italiană, aduce următoarele fapte: În sângele leucemicilor se găsesc varietăți de plăcuțe: anizopiastrinemie. Se vorbește de: „poichilopiastrinoză“, unde sunt forme foarte variate și atipice. În afară de aceste forme, este de notat apariția în sângele circulant în mieloză a celulelor megacariocite. Aceste forme au fost descrise de *Naegeli*, *Oelhafen*, *Schwartz*, dar numai *Wright* a arătat funcțiunea lor piastrinemică și prezența lor în sângele circulant. *Di Guglielmo*, care s'a ocupat cu aceste celule, descrie mai multe feluri de megacariocite: megacariocite mature și imature. Megacariocitoza constituie alterații grave ale sistemului megacariopoietic.

* Aceste celule patologice mielocitare au fost numite de *Banti*: celule mielocitoide. Celulele *Rieder* sunt numite de *Pittaluga*: dismorfocariocite, iar Pleiocariocite, numește acest autor polinucleare neutrofile, cu mulți nuclei, cel puțin 5 bucăți.

Megacariocitoza se observă în mielozele leucemice cronice, dar intensitatea variază după fiecare caz. În mieloză se observă un paralelism între megacariocitoză și piastrinoză. Se poate să fie o piastrinoză fără piastrinemie (fără prezența megacariocitelor în sângele circulant). În stărsit poate fi piastrinemie fără piastrinoză sau cu piastrinopenie. Acest din urmă sindrom. constituie o stare de hipoplazie a țesutului mieloid, sau a mieliei, cu coexistența de aleucie, leucopenie, trombopenie și cu prezența în sânge de mieloblaști, eritroblaști și megacariocite.

Iată o formulă leucocitară, într-un caz tipic de mieloză cronică leucemică :

Globule roșii	4.000.000—2.500.000 media 3.000.000
Globule albe	100.000—1.500.000 (media 400.000)
1. Hemohistioblaști	1/500
2. Hemocitoblaști	
3. Mieloblaști (Hemocitoblaști cu granulații azurofile)	4
4. Mieloblaști proeozinofili și proneutrofili	8
5. Mielociți eozinofili	23
6. Mielociți neutrofili	3
7. Mastzellen	2
8. Mastmielociți	2
9. Granulocite neutrofile	30
10. Granulocite eozinofile	4
11. Metamielociți	6
12. Monociți	4
13. Limfociți leucocitoizi	0—1
14. Limfociți	5
15. Celule „Rieder”	5
16. Megacariociți	1/500
17. Eritroblaști	1/400

Dintre substanțele, cari modifică compoziția leucocitară a sângelui, sunt: Arsenicul, Benzolul și Toriul. În urma întrebuirii acestor substanțe numărul diminuează și vine la normal; mielocitele pot dispărea cu totul; cel. mastzellen se înmulțesc.

Alteorii mieloblaștii apar în mod dominant, iar starea prezentă a bolnavului se înrăutățește, apărând și simptome de diateză hemoragică.

Boalele infecțioase intercurrente, modifică de asemenea formele sanghine făcând să dispară elementele tinere din sânge și să se producă formula acelei boale infecțioase.

Mersul este fatal; durată variabilă de la câteva luni, la ani de zile; cea mai lungă durată, este de 25 ani (*v. Domarus*). Apariția de tumefacții ganglionare la mieloza cronică, este un prognostic rău (*Naegeli*).

Apariția mieloblaștilor, este iarăși un prognostic rău.

Ca terapeutică rămâne arsenicul, benzolul, toriul și razele X.

Splenectomia dă rezultate fatale; cea mai mare parte din cei ce au fost supuși, au murit scurt timp sau imediat după operație. Este o greșală a face splenectomie, fără un examen al sângelui. În cazul unde diagnosticul este greșit, acolo unde era o formă aleucemică, rezultatul a fost dezastruos. Terapeutică trebuie făcută sub controlul examenului complet al sângelui. Rezultatele cu benzol, sunt puse la îndoială de *Naegeli*: toriul a dat rezultate satisfăcătoare. *Naegeli* recomandă helioterapia, ca tratament combinat cu arsenicul și cu razele X.

Felul de a studia și împărți leucemiile, este foarte diferit de la un autor la altul, fiecare căutând să fie mai clar, mai didactic și mai în conformitate cu adevărul. Noi am făcut capitole pentru fiecare formă clinică distinctă:

Limfadenoză leucemică și aleucemică	} cronice
Mieloză leucemică și aleucemică	

Banti cel dintâi a despărțit atât limfadenozele, cât și mielozele în simple și Sarcomatoase, numite limfo și mieloadenii și limfo și mielosarcoze.

Această despărțire este admisă în fond de *Pittaluga* și alți hematologi italieni și chiar de *Sternberg*. *Pittaluga* descrie separat, aceste forme sarcomatoase, ca entități definite, iar alți le consideră numai ca forme ceva diferite, ca mers și ca anatomie patologică. În felul acesta, am înțeles și noi și credem, că se simplifică clasificarea destul de grea, descriind la un loc formele simple și cele sarcoide, — după cum facem și pentru formele verzi — clonatoare și formele obișnuite necolorate. Nu este nici o deosebire esențială între aceste forme, în ceea ce privește mersul clinic și înfățișarea generală. Mersul clinic, la formele sarcoide, este ceva mai grav, iar anatomo-patologic, se deosebește prin tendința de a face tumori limitate, limfosarcome și mielome sub peritoneale multiple; splina în formele sarcoide, nu se face nici odată așa de mare, ca în mieloza simplă. Există și oare cari particularități hematologice, însă fără a putea deosebi după formula leucocitară, o formă simplă de una sarcoidă.

MIELOZA ALEUCEMICĂ CRONICĂ.

Sinonime: Mieloza pseudoleucemică cronică (*Ferrata*).

După publicarea cazurilor de Pseudoleucemie de *Cohnheim*, s'a controlat cu atenție atât aspectul sângelui, cât și histopatologia organelor și s'a constatat o limfadenoză tipică aleucemică acceptându-se de toți cercetătorii, forma de limfadenoză aleucemică. Nu tot așa a fost cu mieloza aleucemică; mulți patologi nu o admit nici astăzi, ea pe o boală aparte. Totuși sunt observații bine studiate și cu cercetări amănunțite histopatologice, cari ne conving de existența acestei specii de leucemie. *Banti* a admis de mult existența mielozei aleucemice, servindu-se și de cazuri publicate în literatură, sub alte titluri, și o deosebește de formele leucemice cronice, cari încep printr'un stadiu aleucemic. Aceste forme aleucemice ale mielozei, sunt mult mai rare de cât limfadenozele aleucemice. Trebuie de la început separate trei feluri de cazuri ce pot avea loc:

1. Cazuri de mieloză, unde în sânge se găsește toate elementele celulare ale mielozei, însă cantitativ, leucocitele sunt în număr normal sau chiar mai puține.

2. Cazuri în cari numai într'un stadiu incipient, nu se găsește în sânge elemente tinere înătre, dar cari apar mai târziu. Aceste cazuri nu pot face parte din cadrul mielozelor aleucemice, fiind numai un stadiu intermediar, trecător al unei adevărate leucemii.

3. Cazuri unde într'un moment al boalei, apar forme tinere și înătre în mică cantitate: nu avem o leucocitoză remarcabilă leucemică.

Mieloza aleucemică, este o afecțiune, care se aseamănă în totul mielozei cronice leucemice, atât ca simptome subiective, cât și ca anatomie patologică. Cazuri în care calitativ, se găsește toate elementele mielozei: mielociți, mieloblaști, hemocitoblaști și unde numărul total al leucocitelor este leucopenic, sunt forme pe cari mulți autori, sunt de părere, a nu le mai încadra în mielozele aleucemice ci în mielozele subleucemice. Clinicoște mărirea splinei dă nota afecțiunii, în cele mai multe cazuri: sunt cazuri unde splina nu atinge o dimensiune însemnată; simptomele subiective; sunt aceleași descrise la mieloza leucemică.

Hematologic: anemie de diferite grade; simptome de diateză hemoragică. Leucocitele sunt înpuținate sau câteodată ușoară leucocitoză; pe lame se văd puține mielocite și rari mieloblaști. Diagnosticul în timpul vieții este greu de făcut. Este necesar de multe ori de făcut o puncție splenică sau în diafiza femurului, cum propune *Ghedini*. Dacă în această puncție, se găsește câteva mielocite, nu înseamnă că diag-

nosticul este de mieloză aleucemică, de oare ce se găsește atât în anemia pernicioasă, în icterul hemolitic în diverse splenomegalii, primitive. în alte anemii grave, în anemia splenică a copiilor (*v. Jacksch*) și în splinele ce au suferit radioterapie. Acest mijloc de diagnostic, este însă bun față de anemia splenică, *Banti* și alte anemii splenice. (Vezi aceste sindrome).

Care este deosebirea între mielozele leucemice și aleucemice? Dacă alterațiunile organelor hematopoietice sunt aceleași în ambele afecțiuni, de ce într-una celulele tinere trec în sânge și în alta nu trec? Aceasta e o chestiune care nu e rezolvată și pentru care nu sunt de cât ipoteze.

Iată descrierea sumară a câtorva ca uri studiate de *Hirschfeld*, cari pot fi considerate ca tip de mieloză aleucemică.

Observația I. Femeia A. C. 64 ani; primită la 29. X. 1908 a fost sănătoasă; de 5 ani are senzație de plenitudine în partea stângă a abdomenului. De doi ani se plânge de dureri localizate în regiunea stomacului și câteodată dureri de opresiune ce iradiază către ficat. Crede că a înghițit, un ac. De un an. prezintă o tumefacție în partea stângă a abdomenului. Este în tratament cu fier și arsenic.

Starea prezentă: Femeie de statură mijlocie, cu tegumentele și mucoasele palide. Nimic la aparatul circulator și respirator. La inspecție se vede o tumefiere a abdomenului în partea stângă. Această tumefiere, este dată de o splină enormă, ce ajunge până la ligamentul Poupart și întrece liniă mediană cu 2 degete. Consistență dură. Ficatul la două degete sub coastele cele false; nimic gastrointestinal: ganglionii nu se simt. Sternul sensibil la presiune; nimic în urină. Hematologic: hemoglobină 55%, R: 2,920.000. A: 19.000, poichilocitoză, normoblasti, hematii policromatofile. Polinucleare 79%; eozinofile și limfocite 15%, monociti 6%.

După 20 zile globulele albe scad la 8.900. Polinuclearele la 45%; limfocitele 34%, monocitele 21%.

Diagnosticul pus, a fost de Boala lui *Banti*; se face splenectomia și bolnava moare după 3 ore de operațiune.

Anatomo-patologic și histologic (*Benda, Hirschfeld*) se constată: Ficatul marit foarte mult; nu prezenta însă semne de ciroză și nici de stază: avea aspectul ficatului de mieloză leucemică. Atât în interiorul acinilor, cât și printre acini în parte, se observă o infiltrație mare de celule, ce seamănă cu celulele mieloides. Celule mari de tot, cu nucleul rotund și protoplasma subțire, ca o bandă, fără granulațiuni; aceste forme trebuiesc considerate ca mieloblaste. Alte elemente ce au granulațiile încă puțin dezvoltate, sunt mielociti neutrofili. ce nu au ajuns la maturitate completă, și cari cu tehnica de atunci. (1908)

nu se pot evidenția de multe ori. Se văd eozinofile și neutrofile; foarte puține elemente seamănă cu limfocitele. Se văd unele hematii nucleate, câteodată așezate în cuiburi. Reacția hemosiderinei, foarte evidentă în celulele ficatului.

Splina: Atrofia foliculilor; pulpa foarte abundentă; microscopic, se găsesc elemente mieloides și în special polinucleare neutrofile, și hematii nucleate. În frotiuri, se observă multe mitoze, în elementele granulare și în cele fără granulațiuni. Normoblaști și megaloblaști de asemenea în mitoză. Elementele mieloides, erau cu mult mai multe de cât se găsesc în splinele din diferite infecțiuni. Metaplazii în grad mai mare, au loc numai în leucemiile mieloides.

Măduva osoasă macroscopic roșie, asemănătoare celei din anemia pernicioasă; conține multe polinucleare neutrofile, cu mult mai multe de cât în anemia pernicioasă; leucocitele fără granulații sunt puține. În privința prezentei elementelor roșii nucleate, măduva în acest caz, poate să concureze cu cazurile tipice de anemie pernicioasă. În ganglioni nu s'au găsit elemente mieloides.

Diagnosticul retrospectiv, a fost corectat în cel de mieloză aleucemică.

De notat că în acest caz, ganglionii nu sunt măriți, deci acest caracter poate lipsi de multe ori, deși foarte desori, atât în aceste forme aleucemice cât și mai cu seamă în formele leucemice, cu mersul acut și sub acut, sunt de cele mai multe ori tumefiați, constituind un simptom care nu ne îndepărtează de mieloză.

Observația II. Femeie de 54 ani. Nimic în antecedente. De 3 ani slăbește mult; tușește și expectorează; după câțva timp, i s'au tumefiat membrele inferioare. Menstruația a încetat de 3 ani.

Starea prezentă: de statură mijlocie, palidă fără temperatură. Ganglionii crurali și supraclaviculari măriți cât boabele de fasole; în stânga mai mici.

Splina mare trecând sub ombilic, pâna la jumătatea distanței de simfiză. Ficatul mărit.

Hematologic: Hemoglobina 470/0; R; 2.594.000; A. 5.400; poichilocite, anizocite, policromatofile, normo și megaloblaști.

Formula la intrare: 550/0 polinucleare neutrofile, eozinofile 30/0, limfociți 250/0, monociti 170/0.

La sfârșitul boalei (care a durat după intrarea în spital încă 2 ani și 3 luni); R; 2.400.000. A. 3.200; polinucleare neutrofile 70/0, eozinofile 30/0, limfocite 200/0, monocite 70/0. Mielocitele niciodată nu au fost mai multe ca 70/0.

Autopsia: Tumefacția splinei și a ficatului. Histologia ca și în cazul precedent, tipică pentru mieloză.

Observația III. Bărbat de 45 ani; a fost tratat de cancer stomacal; palid, slăbit. A observat sub coastele false din stânga, o tumoră,

Starea prezentă: Splina mare, ficatul mare, ganglionii măriți în axilă și în șanțul inghinal. Ascită.

R. 4.800.000; A. 20.600. S'a diagnosticat boala lui *Banti* și s'a operat. Histologic metaplazia mieloidă a splinei, ficatului și ganglionilor mezenterici.

Banti, crede că în forma aleucemică, infiltrația vaselor nu este completă, ca în mieloza leucemică; alții cred, că e vorba de un grad de proliferare, care când este întrecut atunci elementele proliferate trec în sânge. Unii autori gândesc că ar fi vorba de o substanță de apărare a vaselor (*Repulsine*), cari s'ar opune trecerii în sânge al elementelor tinere. *Cesa-Bianchi*, crede că prezența megacariocitelor, s'ar putea opune acestei treceri.

Iată încă câteva cazuri din literatură, unde diagnosticul de mieloză aleucemică se susține în totul :

Cazul *Zipkin*. Femeie de 24 ani la care boala actuală datează de 3 săptămâni, când i-au apărut pete roșii pe picioare și pe față. Splina mare, palpabilă sub coastele false. Globule roșii 4.100.000, 80% Hb; 2.400 leucocite.

Formula leucocitară: 40 poli. n. 10 metamielocite, 35 limfocite, 8,7 limfocite mari, 1,7 mastzellen, 2,9 mielocite, 1,8 Türk.

După trei zile, numărul mielocitelor crește la 35%, celulele mari mono nucleare rămân aceleași.

După 20 zile moare, în urma unei pneumonii. La autopsie, măduva oaselor lungi e roșie; în frotiuri și în secțiuni, se văd multe hematii nucleate unele cu nucleul picnotic. Din seria albă, se văd celule mielocitare fără granulațiuni. În splină, se găsește mielocite, hematii nucleate, rare megacariocite. În ganglionii se găsește asemenea eritrocite, mielocite și eritroblaști. O reacție eritroblastică și limfoblastică, în organele hematopoietice cu leucopenie, splenomegalie și diateză hemoragică.

Asemenea sunt observațiile lui *Weil* și *Verc*, cari le întitulează „*Splénomégalie avec anémie et myélémie*“. Multe din aceste afecțiuni se găsesc descrise în literatură ca leucanemii. Vom vedea mai deaproape concepția acestei afecțiuni, în raport cu celelalte sindrome asemănătoare.

În al doilea caz al lui *Hirschfeld*, este de asemenea o asemănare a măduvei roșii, cu cea din anemia pernicioasă cu o splină foarte mare cu eritropoieză mieloidă, ca și în ficat; ganglionii nu sunt măriți și foarte mulți normo și megaloblaști. Anemia pernicioasă nu se prezintă se găsește cu splină mare și nici cu o transformare așa mare mieloidă, iar în ficat nu se găsește acea infiltrație mieloidă, ce s'a găsit aici.

Sunt cazuri, unde metaplazia mieloidă, este generalizată și în afară de ficat, splină și măduva osoasă; ganglionii limfatici sunt metaplaziați. În cele mai multe cazuri există o abundentă infiltrație de normo, megaloblaști, semănând cu anemia pernicioasă, ceea ce a făcut, ca aceste cazuri, *Leube* să le numească leucanemii. În alte cazuri, este o separare hotărâtă, între proliferarea eritroblastică și cea leucoblastică, cum se petrece în cazul *Zyppin*. Aparatul leucoblastic și eritroblastic reacționează împreună și de aceea despărțirea leucanemiei, ca o entitate aparte, nu stă în picioare. Pe de altă parte, sunt și alte cazuri toxice și infecțioase, cari pot da stări leucemice și anume mieloză aleucemică, cari se vindecă, totul reintrând în normal. Aceste stări se numesc stări leucemoidice. Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu metastazele neoplazice multiple, diseminate în măduva osoasă. Această afecțiune dă sângelui de multe ori un caracter leucemoid.

Mielozele aleucemice, evoluează clinic în două feluri: acut și cronic. Mieloză aleucemică cronică, evoluează întotdeauna și forma leucemică: de cele mai multe ori cu oligocitemie sau alte ori cu poliglobulie. Formele acute aleucemice, seamănă cu mielozele acute, semănând bine înțeles și cu tabloul unei infecțiuni acute. Diagnosticul diferențial, este dificil și se face cu:

Anemia pernicioasă: splina mare mieloidă și hipocromia o diferențiază.

Splenomegalii tropice și malarice: Prin căutarea parazitului în puncția splinei și prin anamneză. Giroza hipertrofică, are icterul caracteristic iar anemia nu este prea gravă.

Cu Boala lui *Banti*. În *Banti*, anemia nu este gravă, iar în sânge se găsește normoblaști; megaloblaști și mielociți se întâlnesc în mieloză leucemică, pe când în *Banti* nu. Prin puncția splinei, se face diagnosticul: dacă se constată o transformare mieloidă, este o mieloză aleucemică. Tot prin puncția splinei, se face diagnosticul diferențial cu tumorile splinei. În sfârșit cu tumorile metastatice multiple ale măduvei osoase. În acest sindrom sanghin, de cele mai multe ori foarte deosebit de cel al leucemiei și numai câte o dată cu un tablou leucemoid: Prezența unor cantități de elemente tinere: normo și megaloblaști; de cele mai multe ori leucocitoze abundente leucemoide: 16.000, 9.000 etc. Sunt și cazuri de tumori metastatice, fără leucocitoză, sau stare leucemoidă și sunt cazuri de astfel de tumori ale măduvei, cu metaplazia splinei, deci unde puncția splinei, conduce la un diagnostic greșit. Acestea sunt însă rarități. O astfel de observație a lui *Hirschfeld*, în care era vorba de un cancer al mamei operat și cu simptome de mieloză aleucemică: 9.000 gl. albe, 3.000.000 roșii. Mielocite și normomegaloblaști

în sânge. Puncția în splină arată transformarea mieloidă. Radiologia scheletului este necesară, arătând tumori osoase multiple. Față de tumori ale splinei, cari au aspectul pseudoleucemie al mielozii aleucemice, diagnosticul se face tot prin puncția splinei.

În sfârșit aceste forme aleucemice, completează simetria clasificății față de limfadenozele leucemice și aleucemice. Aceste forme aleucemice unii autori le numesc *Pseudoleucemii* mieloidă și limfoide. Mielozile aleucemice au și forme atipice, cu mieloblaști sau cu celule indiferente, hemocitoblaști. *Hirschfeld* descrie un caz cu simptome ca cele descrise în leucemie, iar în sânge celule limfoide mari 61%. Autorul la autopsie, găsește în toate organele o proliferare de aceleași celule mari, pe care le interpretează ca mieloblaști din cauza existenței multor celule granulocitare și în special eozinofile. Aceste forme ar fi după ideile actuale, forme indiferente, hemocitoblastice.

Mieloză eritroleucemică. Am văzut că în unele cazuri eritremia se poate reduce la simptomele de mieloză și că după concepția unor autori, aceste simptome combinate, sunt rezultate prin proliferăția aparatului eritroblastic deodată, în total. Școala italiană, care s'a ocupat în ultimul timp cu aceste sindrome, consideră ca o formă deosebită mieloză eritroleucemică.

În cele mai multe cazuri publicate (*Hirschfeld, Pappenheim*). hematiile nu erau înmulțite, ci din contra înpuținate. *Di Guglielmo* publică un caz în 1917 în adevăr complet, unde natura hiperplastică era și eritroblastică și leucoblastică și nu o simplă coincidență a două sindrome.

Hematologie. Se găsește variații atât calitative, cât și cantitative ale eritrocitelor și leucocitelor. În unele cazuri s'a constatat o hiperglobulie de 7--10 milioane, dar în alte cazuri a fost oligocitemie. Printre simptomele hematice, se întâlnește între altele o reacție granulofilamentoasă, eritrocite cu granulații bazofile, eritroblaști bazofili, policromatofili și ortocromatici, eritroblaști cu granulații azurofile proeritroblaști și celule indiferente, promegaloblaști. Plăcuțele sunt înmulțite: piastrinoză și piastrinemie: megacariocitele circulă în sânge, se văd forme nucleare. Leucocitele. Numărul înmulțit: leucocitoza depinde de stadiul boalei. Anizocitoză și poichilocitoză, cu alte cuvinte simptome ce se întâlnesc și eritremie sau boala lui *Vaquez*. Toate aceste simptome hematice, sunt sub acțiunea unui agent, ce lucrează primitiv asupra sistemului eritroblastic. În ceea ce privește formele celulare, se găsește toate elementele din mieloză: hemocitoblaști, mieloblaști, mielociți, metamielociți, polinucleare, celule *Rieder, Türk*, celule hemohistioblastice.

Di Guglielmo divide aceste sindrome eritroleucemice în două: 1. eritroleucemia completă și eritroleucemia incompletă. Cea dintâi prezintă o eritrocitoză, cea de a doua eritrocitopenie; cea dintâi prezintă semne clinice de eritremie, pe când în cea de a doua, aceste semne lipsesc. Forma a doua, este numită de *Guglielmo*, totală și globală, fiind o proliferație a tuturor elementelor mieloid: deci o eritro-leuco-piastrinemie. După el face parte din aceste forme, o parte din mielozile cronice, unde se văd elemente ce probează o alterație profundă: acele elemente unde sunt promieloblaștii și hemocitoblaștii. Tot din aceste grupe, ar face parte și leucemiile acute hemocitoblastice (mieloblastice), unde elementele ce apar în sânge, nu sunt leucocitare, ci celule indiferente, capabile să dea fie celule hematice, fie leucocitare. Clinic în formele complete, ar fi o asociație de simptome, de eritremie și de leucemie; în formele incomplete simptomele sunt acelea ale mielozii cronice; alte ori prezintă un mers identic cu acela al leucemiei acute. Evoluția este cronică și acută, totdeauna fatală; moartea survine cu fenomene de hemoragie. Anatomia patologică este aceeași ca în mieloză cronică și cea acută și completată în unele cazuri cu alterațiile găsite la eritremie.

LIMFADENOZA LEUCEMICĂ CRONICĂ.

Sinonime: Leucemia limfatică cronică, Limfoză, Limfadenia (*Banti*)
Limfomatoză (*Ribbert*).

Limfadenoză este una din formele cele mai bine cunoscute și este aceea formă pe care a văzut-o *Virchow* și *Bennet* dela început, cuprinzând descrierea primelor cazuri, sub numirea de leucemii, cu forme ganglionare și splenice. Această formă, este după mieloză cronică, cea mai frecventă. Altă dată se descriau mai multe forme limfatice, dar probabil pentru că se subsumau în aceste categorii și forme limfoidocitare mieloid.

Caractere anatomo-clinice. Este tot o boală de sistem și nu numai a ganglionilor limfatici; în această afecțiune s'a constatat că în adevăr țesutul limfatic, este răspândit în tot organismul și că îmbolnăvirea lui și incitarea la hiperplazie, nu se face într'un loc ci într'o mare parte sau în totalitatea lui. În limfadenoză, toți ganglionii, superficiali și profunzi, sunt măriți formând pachete mobile sub piele. Splina este aproape totdeauna mărită, fără să ajungă dimensiunile din mieloză. Teseutul limfatic este hiperplaziat în limus, măduva osoasă, ficat, piele, glande

intestin, hipofiză, etc. În sânge se găsește un număr ridicat de leucocite și în special de limfocite.

În privința etiologiei și patogeniei, se repetă cele spuse în introducerea și la mieloză. Boala este destul de rară, se întâlnește la vârstă adultă și foarte rar sau nici odată la copiii mici. La bătrâni se citează cazuri puține. Bolnavul își dă seamă de tumefacția ganglionilor înainte de alte simptome subiective. Anemia se instalează încetul cu încetul, fără a fi prea gravă. Ganglionii se măresc enorm, formând pachete sub-

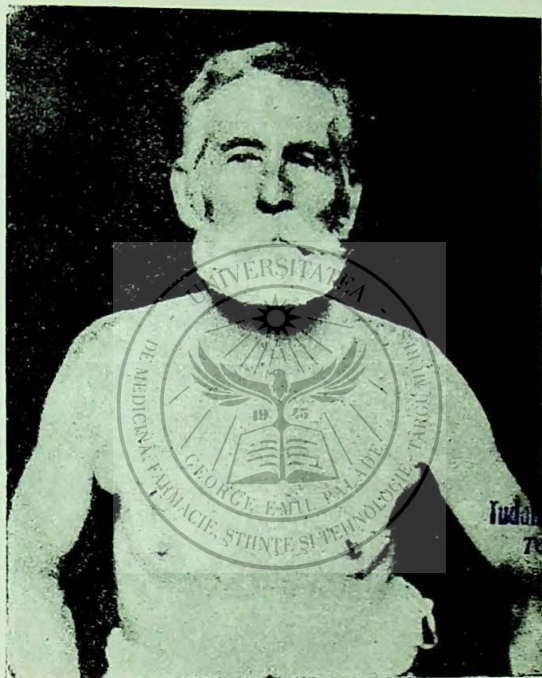


FIG. 134.

Limfadenoză cronică leucemică. (Clinica Medicală Prof. Hațieganu). Se văd pachetele ganglionare axilare; cele cervicale și submaxilare sunt mascate de barbă.

cutanate și abdominale, putând simula inflamațiuni cronice ca tuberculoza, sau chiar tumori maligne. Nu sunt tendințe la ulceratie și capsula este intactă, deși la microscop se văd infiltrate celulare abundente în capsulă. Ficatul mărit, fără a da o hepatomegalie însemnată; la microscop se vede o infiltrație mädulară, așezată în spațiile portale, formând adevărate tumori: limfome.

Ganglionii limfatici sunt în general toți măriți, dar nu toți au acelaș grad de hiperplazie, fără să se poată afirma o succesiune de la

un pachet la altul. Sunt cunoscute multe cazuri în literatură, unde ganglionii accesibili examenului clinic, nu erau măriți, deși sângele avea un tablou sanghin leucemic; am arătat un caz, unde și la autopsie ganglionii numai în foarte mică cantitate erau măriți, cu histologia tipică de limfadenoză. (Pag. 444). Pachetele ganglionare sunt formate din ganglionii izoliți, fără aderențe de capsulă și nedureroși, de o consistență mai puțin dură, ca la limfosarcom. Variații de volum în cursul boalei, nu intervin, contrar de ceea ce se petrece la limfogranulom. Splina este dură și

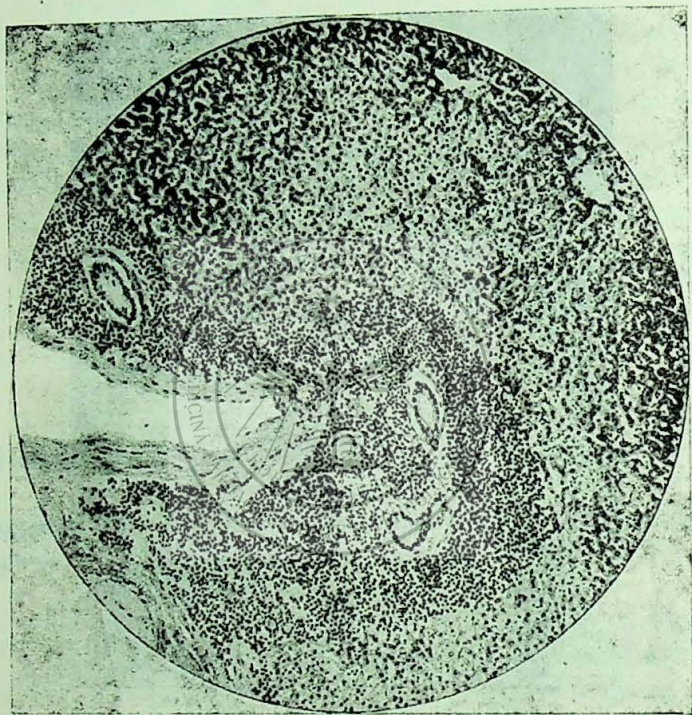


FIG. 135.

Ficat. Limfadenoză cronică leucemică. (Wood-Delafield). Se vede în spațiul portal, un nodul cu celule cu nucleul mic și celule limfatice. Este caracteristică dispoziția nodulilor pentru limfadenoză.

palpabilă mai în toate cazurile, deși nu este totdeauna mărită; mărirea splinei s'ar putea spune, că este un simptom mai constant în limfadenie, chiar de cât mărirea ganglionilor limfatici. Mărirea splinei nu este în raport direct, nici cu numărul global de leucocite, nici cu evoluția boalei. În boalele infecțioase, intumescența splinei se micșorează, pentru câțva timp, pentru a crește din nou. Sunt forme de limfadenoză, cari încep prin o aleucemie și în urmă apar repede simptomele sanghine leucemice.

Am vorbit de formele subleucemice, cari se găsesc în leucemia mieloidă cari ca și formele aleucemice mieloidice, nu sunt adevărate aleucemii ci leucemii.

Simptome hemoragipare apar de obicei la sfârșitul boalei, dar câteodată aceste simptome deschid convoiul celorlalte simptome și face boala cunoscută și diagnosticabilă. Hemoragiile renale, sunt un fenomen, citat (*Naegeli, Nothnagel*). Stările hemofilice, deasemenea atrag atențiunea în unele cazuri, unde boala este cunoscută. Hemoragii ale căilor respiratorii superioare, arată participarea acestor organe la boală; s'a găsit infiltrația mucoasei respiratoare și a sinurilor etmoidale, laringelui și bronșiilor. Simptome respiratorii, răgușala, tusa, dispnea, sunt produse de aceste modificări ale aparatului respirator. Se citează tumefacția tumorală a ganglionilor mediastinali, ce fac un pachet, care comprimă trachea și nervul recurent. Dese ori se întâlnește pleurezii exudative.

Tubul digestiv prezintă multe afecțiuni de natură limfadenomatoasă. În gură s'a constatat hemoragii gingivale și chiar ulcerări și necroză, mergând până la o adevărată nomă. Amigdalele și glandele salivare, pot fi afectate. Turburări degestive destul de rare ori; hematemeze, dispepsie, diaree, scaune sanghinolente.

Ficatul este de obicei mărit mai totdeauna, dar nu ajunge dimensiunile ficatului mieloid; suprafața poate fi neregulată din cauza limfomelor; icterul este o raritate; reacția benzaldehidei în serul bolnavului, uneori ușor pozitivă: această reacție apare numai în stadiile avansate.

În urină se găsește rare ori albumoză *Bence-Jones*: această albumoză rezistă tratamentului. Ca simptome din partea organelor sexuale, se citează mai cu seamă priapismul, apoi fenomene dismenoreice.

Simptome nervoase foarte variate: hemoragii cerebrale cauzate de infiltrația pereților vaselor cerebrale și tromboze; fenomene paralitice bulbare și mădule, pareze, paralizii, tulburări de sensibilitate, paralizia facialului. Fenomene oculare, ca hemoragii retiniene, edeme ale retinei, irite, infiltrații limfomatoase ale glandei lacrimale, fenomene otice, surditate, sindromul lui *Menière*.

Durerile osoase sunt mai mici și mai puțin constante ca la mieloză; nu se simt îngroșări periostale. Se citează fracturi spontane în limfadenoze și s'au găsit la autopsii, tumori ale măduvei osoase, cu o structură limfomatoasă. Mersul boalei este ca și în mieloză, fatal. Durează un an și uneori mai mult, chiar 10—11 ani, pentru a se termina letal. Diagnosticul diferențial este ușor, când sângele este leucemic sau subleucemic. Greutățile mai mari sunt la formele aleucemice.

Inceputul boalei și mersul în general seamănă cu acela al mîelozei cronice. Nici odată această boală nu survine brusc, cu simptome alarmante: o slăbiciune progresivă, epistaxis, tendință la hemoragii și în sfârșit tumefierea ganglionilor, a splinei, care de multe ori poate lipsi. Am văzut mai sus forme, în care ganglionii nu sunt măriți, iar alte ori nici splina și nici ganglionii. Am observat un caz, care a evoluat ca un cardiac, cu splina mare, ficatul mare, iar la autopsie, s'a constatat noduli de mărimea unui bob de mazăre, splina mare (1000 gr.) ficatul mare cardiac, ganglionii foarte puțin tumefiați și anume numai unii ganglionii mediasti-



FIG. 136.

Mîeloză cronică, ganglion. Secțiune la parafină. Microfotografie Original. Se vede un ganglion plin cu mielociți și mieloblaști.

nali. Histologic o proliferație limfatică în splină și în măduvă, nu conțin de cât rari noduli leucemici. În sânge elemente tinere și o ușoară polinucleoză cu 90% limfocite. Un caz de limfadenoză subleucemică de o formă clinică splenomegalică sau hepatosplenică, fără ganglioni măriți. De notat că ficatul cardiac complică sindromul, dând aspectul unui sindrom hepatolienal. Bolnavul nu face multă vreme impresia unui bolnav grav și câteodată o anemie însemnată atrage atenția; temperatura este de cele mai multe ori normală și numai în stadiile terminale, se observă oscilațiuni destul de mari.

Aspectul exterior este în cele mai multe cazuri caracterizat prin o mărire a ganglionilor.

Hematologie. Caracterile hematologice în această formă sunt mai puțin variate de cât în forma mieloică; forma leucocitelor este foarte puțin variată. Predomină aproape exclusiv formele limfocitare mici, cari ajung la un procent de 90—95%. Se întâlnesc și forme atipice și anume, sunt limfociți cu protoplasma foarte redusă cu nucleul gol. Nucleul în general este mai palid colorat. Sunt forme mici cari predomină și sunt mai puține forme mari: limfoblaști. Se întâlnesc și forme foarte mari. Aceste forme limfocitare, nu prezintă granulații azurofile mai nici odată. Sunt foarte multe forme *Rieder*.

Globulele roșii în general nu sunt prea mult diminuate; la început numărul este normal, și numai mai târziu, în faza cașetică, scad mult. Forme tinere eritroblastice se găsesc destul de rar, în unele cazuri grave.

Plăcuțele, sunt diminuate; piastrinopenie mai intensă sau mai puțin intensă. Megacariocite, nu au fost observate în sânge. Rari hemohistioblaști.

Iată o formulă tipică pentru limfadenoză:

Globule albe	200—800.000
Globule roșii	3—4.000.000
Hemocitoblaști	3%
Linfociți	55%
Linfoblaști	10%
Granulocite neutrofile	18%
„ eozinofile	1%
„ bazofile	0,50%
Metamielociți	1%
Mielociți neutrofili	1%
Plasmazellen (<i>Türk</i>)	2%
Monociți	8%

LIMFADENOZA ALEUCEMICĂ. ALEUCEMIA LIMFATICA.

Dacă continuăm să descriem separat această formă, este pentru simetrie didactică.

Astăzi nu mai este nici o părere contradictorie în privința identității anatomice a leucemiilor și aleucemiilor. Descriindu-le separat, o facem pentru a arăta mai evident și mai clar, deosebiriile dintre simptome și

mai cu seamă pentru a ușura diagnosticul atât clinic cât și anatomo-patologic.

Atât limfadenoză cât și mieloza aleucemică, sunt două subclase ale leucemiilor, două forme anatomo-clinice ale stărilor leucemice.

Cohnheim, a descris primul caz de pseudoleucemie (vezi pag. 372); concepția actuală este mult modificată. Boala se prezintă cu aceleași simptome clinice ca și limfadenoză; mersul clinic este același. Deosebirea între ambele sindrome, este tabloul sanghin. Limfomele atât ganglionare propriu zis, cât și celelalte proliferații tumorale limfatice, se găsesc mai extinse sau mai puțin extinse. Sunt cazuri unde tumefacția ganglionilor este mare, generală, la suprafață și în profunzime. Splina în unele forme cari se numeau altă dată pseudoleucemii splenice sau lienale, este mărită simțitor. În general splina este mărită moderat.

Hematologia constituie deosebirea cea mai principală. Și aici sunt simptome anemice hematice și boala poate evolua cu o anemie destul de pronunțată. Numărul total al leucocitelor este normal, sau chiar leucopenie sau foarte ușoară leucocitoză, în limitele inferioare ale leucocitozelor obișnuite. În aceste cazuri tabloul este sublimfemie și nu se poate deosebi precis de tabloul leucemic propriu zis.

Analiza calitativă arată o limfocitoză relativă, dar care se întâlnește și în alte boale și stări generale. Atunci când este o limfocitoză relativă puternică, sunt în același timp și elemente imature și anormale, ceea ce arată mai mult identitatea formei leucemice cu forma aleucemică. Deosebirea între aceste două forme, este numai o chestiune de grad.

Toate caracterele anatomo-patologice și clinice, sunt identice cu cele din limfadenoză leucemică, în cât descrierea lor, ar fi o repetare inutilă.

Și la această formă ca și la cea leucemică, ca și la mieloze, se observă și o modalitate verde, așa numită Clorom, asupra căruia vom reveni. Localizarea hiperplaziei limfatice, este aceeași ca și la formele leucemice: aceleași grupări clinice vor fi menținute și la aceste forme. Forma interesantă, este aceea unde splenomegalia este pe primul plan și unde ganglionii nu sunt măriți. Această formă, Pseudoleucemia lienală, numire care nu se mai poate menține, acum când nu mai înțelegem prin pseudoleucemie o boală definită independentă. Acest cuvânt a intrat însă în uz și se vorbește de splenomegalii pseudoleucemice, ceea ce dă naștere la confuzie: în limfogranulom este deasemenea o formă splenică, care ani de zile înainte de a cunoaște această boală, s'a numit tot Pseudoleucemia lienală; tumorile splenice au fost numite abuziv pseudoleucemii lienale. Se vorbea de osplenomegalie leucemică și una aleucemică. Aceasta din urmă, este numai o limfadenoză aleucemică

tip splenomegalic sau de formă lienală. După cum am arătat în introducere, noi preferăm să numim pseudoleucemii, procese hiperplastice cari fără să aibă leucemii sanghine, lăra să fie procese de natura leucozelor (leucemiilor), se prezintă cu un aspect anatomo-clinic grosso-modo asemănător proceselor leucemice: splina mare, ganglionii tumefiați, ficat mare, și impresia totală de boală de „sistem“. Acest cuvânt „pseudoleucemie“, poate servi să îngrădească, nu să definească boala. Credem dar că cuvântul de pseudoleucemie lienală trebuie părăsit, neînsemnând de cât o serie de afecții splenomegalice ale splinei chiar izolate, fără aspectul general leucemic. Acelaș lucru cu Pseudoleucemia medulară a lui *Runeberg*, numită de unii autori Limfadenia ossium (*Nottnagel, Baumgarten*) această formă constă dintr'o anemie de obicei fără tumefacția ganglionilor și a splinei și fără leucemia sanghină. sau cel mult o stare subleucemică sanghină. La autopsie se găsește o infiltrație generalizată nodulară limfatică a măduvei osoase. Această formă histologică este greu de diagnosticat și trebuie multă prudență, nu numai în timpul vieții dar chiar și post mortem. Limfocitoze relative au loc de multe ori însoțite de un tablou sanghin anemic, iar prezența de focare limfatice în măduvă, este o chestiune foarte controversată și greu de apreciat ca și chestiunea prezenței în sânge de forme rare limfocitare sau mieloblastice.

Diagnosticul diferențial. Diagnosticul pozitiv se sprijină pe studiul amănunțit al formelor leucocitare tinere și anormale, pe lângă o limfocitoză puternică relativă și pe lângă un număr global normal sau puțin leucopenic.

Diagnosticul diferențial, trebuie făcut cu limfogramul, cu tuberculoza ganglionară generalizată, (pseudoleucemică), cu statul timicolinfatic, cu sifilisul și limfosarcomatoza. La fiecare din aceste capitole, vom vedea particularitățile ce servesc pentru a le deosebi.

În țesuturi se deosebește ușor de mieleză aleucemică, tocmai prin așezarea caracteristică nodulară. Cu un obiectiv mai puternic, se observă o îngrămădire de limfocite cu caracterul lor propriu: nucleul mic și intens colorat, protoplasma foarte subțire împrejur. Printre celulele acestea se văd și celule mai puțin mature: limfoblaști. Celulele stau în interiorul unei rețele fine reticulare. Nu se văd centri germinativi; masa celulară, are o formă neregulată, deosebindu-se de foliculii limfatice.

Splina, ganglionii și măduva osoasă, le-am studiat la pag. 240, 266. Sunt infiltrații limfocitare în plămâni și pleură; tumori mici în coroidă și retină. În urină apare foarte rar albumină. Albumoza *Bences-Jones* prezentă de multe ori. Pielea prezintă foarte des infiltrațiuni leucemice sub forme clinice variate: Prurigo, Psoriazis și afecțiuni urticariante, însoțesc aceste

manifestațiuni. alteori sunt fenomene speciale de eritrodermie, (piele roșie, „Omul roșu“, Fig. 142,) se observă limfome mai mici sau mai mari în piele. Altă dată se produce un simptom cutanat asemănător cu *Mycosis fungoides* (*Lymfoderma pernicioasa*). Vom vedea o altă formă de infiltrație la formele aleucemice. Amigdalele sunt tumefiate și câteodată acolo este locul, unde începe infiltrația limfocitară; aceste forme se confundă cu infiltrațiile simple adenoide. La microscop se vede

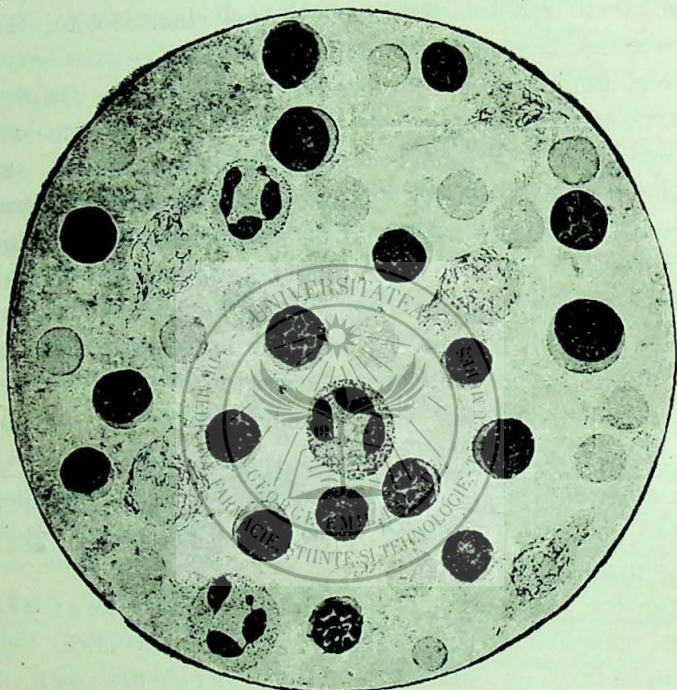


FIG. 137.

Linfadenoză leucemică cronică. Col. *May-Giemsa*. Câmp microscopic combinat. Imm. 2 mm. Oc. 2 comp. (O. B.) Limfocite, polinucleare, leucocite distruse. Unele limfocite sunt mici, altele mai mari (f. limfoblastice). 2 polinucleare neutrofile.

aceiaș massă limfocitară. Infiltrațiile se mai găsesc în faringe, laringe, gingii, limbă; alteori sunt ulcerații bucale ce se pot transforma în nomă. Infiltrațiile mamelei, infiltrații periostice în orbită, coaste, stern. Schimbările nutritive nu sunt modificate. *Naegeli* divide limfadenoză cronică din punct de vedere clinic în următoarele categorii:

1. Forma generalizată.

2. Forma localizată la unele grupuri. Nu se cunoaște o formă mediastinală pură.

3. Forma splenică. Tumora splinei, fără ca ganglionii să fie măriți pretutindeni.

4. Forma leucemică fără mărirea ganglionilor și splinei. Un tip foarte rar; un caz a fost descris de *Naegeli*.

5. Tipul *Miculicz*.

6. Forma anemică gravă fără tumefiere a ganglionilor.

7. O formă hemoragică, cu peteșii fără tumefacția splinei și a ganglionilor.

8. Infiltrație difuză în intestin, laringe, laringe.

9. Forma cutanată pură.

10. Forma parosteală.

Temperatura normală. Slăbire fizică și morală; anorexie, anemie.

Hematologie. În primul rând leucocitoză importantă. Numărul global al leucocitelor ajunge la cifre mari, sute de mii sau rare ori deasupra unui milion.

Formele caracteristice sunt cele limfatice: limfocite și limfoblaști. Aceste forme sunt în proporție dominantă 90—95%; granulocitele înpuținate, chiar ca număr global; rare eozinofile și mastzellen.

Formele limfatice leucocitare, celule limfemice, cum se mai numesc, sunt deosebite de leucocitele adulte; nucleul este reticular, mai palid colorat, cu unul sau doi nucleoli. În general limfocitele acestea sunt mai mari ca limfocitii maturi; în unele cazuri, sunt multe celule mari. Protoplasma este mică, câteodată foarte redusă. Formele în cari se găsesc numai forme mari limfoblastice, sunt rare și maligne. Aceste limfocite nu posedă granulații azurofile.

Aceste celule sunt și imature și patologice, prezentând caracterul celulelor *Rieder*, dovedind o deviație în dezvoltarea lor; aceste celule *Rieder*, sunt mai puțin numeroase în limfadenoză, ca în mieloză. Celule plasmatică și *Türk* se găsesc de asemenea.

Hematiile sunt reduse în stadiul avansat al boalei. Hemoglobina, multă vreme este în cantitate normală. Forme nucleate se găsesc în formele și stările avansate și cașetice. Tabloul sanghin arată o limfocitoză, care se dezvoltă încetul cu încetul: la început foarte multe cazuri, prezintă un sânge a leucemic. Sunt reveniri după tratament și chiar reveniri spontane. Vindecări nu sunt cunoscute.

LEUCEMIILE ACUTE.

Curând după ce s'a stabilit cadrul leucemiei cronice, în felul cum am văzut, înainte chiar de dobândirea unor cunoștințe prea aprofundate citologice, *Friedreich* la 1856, a studiat o formă morbidă, pe care o nu-

mește: Leucemia acută. *Ebstein*, descrie 17 cazuri de leucemie acută și stabilește cadrul boalei, din punct de vedere clinic și în parte hematologic. *A. Fränkel* mai târziu, insistă asupra caracterului hematologic important, pe care îl descrie cu destulă amănunțime. *Fränkel* cunoaște tehnica hematologică introdusă de *Ehrlich*, posedând astfel mijloace mai bune, pentru a cunoaște boala, sub aspectul atât de interesant al hematologiei. Acest autor pe un studiu de 9 cazuri, arată că această boală, nu este așa de rară și se întâlnește în mediul obișnuit spitalicesc și cu cât cercetările hematologice se fac mai regulat, cu atât mai des se vor găsi aceste cazuri. Insistă asupra debutului boalei, care este brusc, în plină sănătate, cu fenomene alarmante; pentru el felul de invazie al boalei îndreptățește epitetul de acut, mai mult de cât durată boalei, pe când pentru *Ebstein*, durată constituie un element principal, toate cazurile lui, netrăind mai mult de 7 săptămâni. *Fränkel* insistă asupra măririi splinei, simptom pe care l-a întâlnit totdeauna; măriră ganglionilor, cari iarăși nu lipsește, deși se întâmplă ca în timpul vieții să nu fie vizibili sau palpabili, însă pe masa de autopsie, se găsesc întotdeauna. Măduva osoasă este totdeauna alterată, roșie renovată. Ca tablou sanghin, *Fränkel* observă, că apar în sânge unele celule mai mari, fără granulații, pe care le consideră ca limfociti mai mari; descrie apoi celule și mai mari, identice cu formele celulare de trecere ale lui *Ehrlich*. Aceste celule, după descrierea pe care o dă, se pot identifica cu mieloblastii, sau chiar cu hemoцитoblastii, cari vom vedea că formează majoritatea leucocitelor în leucemiile acute. După el aceste forme sunt suficiente, pentru a face diagnosticul unei leucemii acute, chiar când celelalte simptome lipsesc; el deduce că aceste celule, sunt stadii premergătoare ale celulelor adulte granulocitare, cari se produc în organele hemotormatoare. Prin aceasta *Fränkel*, stabilește unitarismul celular în localizarea procesului morbid, în organele hematopoietice, lucru care este acceptat de toată lumea, în acea epocă. Totodată pentru acest autor, leucemia acută, era formată de o singură celulă, pe care *Fränkel* o considera de natură limfatică. Mai târziu această opinie a domnit mult și toți hematologii admiteau această formă, ca unica leucemie acută. Mai târziu s'a dovedit, că acele celule mari, erau de multe ori de cele mai multe ori, de natură mieloidă și *Naegeli* le-a numit mieloblasti, adică celule mieoide tinere, din care derivă toate elementele granulocitare, mădule. Odată noțiunea de mieloblast sau hemoцитoblast stabilită, rămânea ca în fiecare caz în parte de leucemie acută, să se determine natura limfatică sau mieloidă a acelor prostage celulare, ceea ce nu este ușor întotdeauna, sau chiar imposibil, câteodată. *Schultze*, cu reacția oxidazelor, a reluat aceste cercetări, dovedind origina mieloidă

a celulelor limfoide mari, fără granulațiuni, cu protoplasma bazofilă = celules médulaires *Cornil*. Lucrările lui *Gilbert*, *Weil*, *Aubertin*, *Dominici* confirmă aceste păreri și arată că aceste celule sunt întotdeauna de natură mieloidă. Totuși este și o opinie intermediară, care pare a fi cea bună, adică existența a două feluri de leucemii acute, una mieloidă și alta limfatică. În timpul acestor discuțiuni, părerile expuse, în sensul pe care *Ehrlich* nu-l admitea, cum că mielozele pot fi boale sistematice și generalizate și-a făcut drum și este astăzi admisă de majoritatea patologiilor.

Și în această chestiune este aceeași divergență de concepții, între diferiți hematologi. Dualiștii admit, că sunt două forme: mieloidă și limfoidă, derivate prin afecțiunea celor două feluri de țesuturi. Uniciștii la început admiteau un singur fel de leucemii acute, iar în urmă admit trei feluri de leucemii. Aceste concepții, pe care le-a susținut *Pappenheim*, le admite *Ferrata* și școala lui. După acești autori sunt trei feluri de leucemii acute: una mieloidă, una limfatică și alta cu celule nediferențiate: forma hemocitoblastică, cu hemocitoblaști. *Naegeli* contopește formele mioide într-una singură, pe care o numește Leucemie mieloblastică. *Aubertin* consideră toate leucemiile acute ca mioide.

Ferrata și școala sa, remarcă că în formele acute, se observă de multe ori nu numai alterațiuni ale sistemului leucoblastic, prin prezența în sânge de elemente tinere leucocitare, dar și o perturbare eritroblastică; în sânge se găsesc proeritroblaști și normoblaști, corpii lui *Jolly*, etc. deducând că uneori acești hemocitoblaști se dirig spre forme mielocitare, iar alteori spre forme eritrocitare. Aceste forme de leucemii, sunt pentru el forme acute eritroleucemice. Forma hemocitoblastică pentru el nu este o adevărată leucemie, ci un sindrom asemănător, pe care îl numește Sindromul hemocitoblastic.

Iată clasificția Școlii italiene, a leucemiilor acute:

- | | |
|-------------------------------|--|
| 1. Mieloze acute | { Leucemice
Aleucemice
Eritroleucemice |
| 2. Limfadenoze acute | { Leucemice
Aleucemice |
| 3. Sindrome hemocitoblastice. | |

Aceste din urmă sunt forme cu celule nediferențiate primordiale (*Aubertin*).

Credem, că acest fel de a vedea, este în conformitate cu adevărul. Căutăm diferența între elementele limfatice și mioide, la formele tinere.

nu se poate face nici prin oxidaze totdeauna, cari lipsec în mulți mieloblaști tineri — nici prin criterii morfologice, e bine să le considerăm ca sindrome hemocitoblastice. Cazurile de leucemii acute, publicate de autorii francezi, sunt asemănătoare în totul, cu formele hemocitoblastice; sunt diagnosticate astfel după formula leucocitară, anume după formele tinere limfo-cite mari, sau alteori mononucleare mari; alteori sunt numite celule nediferențiate sau embrionare sau primordiale. Într'un articol recent (1923 Arch. m. Cocur), *Aubertin* pare a fi absolut de aceeași părere cu *Ferrata*, întru cât vorbește de o formă, cu mers supraacut, care are o formulă simplă, făcută din „celule primordiale”, cum le numește *Aubertin* și cari nu sunt de cât formele hemocitoblastice ale lui *Ferrata*. Ori care ar fi forma leucocitelor cari o formează, fenomenele clinice sunt aproape identice. Nu lipsesc nici odată sindrome hemoragipare, epistaxis, gigivite, hemoragii cerebrale; cu deosebire se întâlnesc afecțiuni ale căilor respiratorii; pe piele și mucoase, sunt peteșii și pete hemoragice mai mari. Splenomegalia nu se găsește, de cât în unele cazuri; dureri mari, anemie de diferite grade. Foarte dese ori pleurezii hemoragice, pericardite și artrite, hemoragii intestinale, retinene, etc.

MIELOZA LEUCEMICĂ ACUTĂ.

Hematologie. Această formă este considerată de unii hematologi ca o formă mieloblastică și de aceea o numesc: „Mieloblasten-Leukämie” (*Naegeli* și mulți autori germani). Această diviziune după elementele citologice, nu este exactă, pentru că este dovedit, că se găsesc forme cu mers acut la cari în sânge, se găsesc alte elemente de cât mieloblaști, adică forme mai adulte sau mai tinere. Al doilea motiv de a nu face o legătură absolută, între formele celulare sanghine și caracterul clinic al boalei, este faptul că tocmai în privința elementelor acestora tinere: mieloblast, mielogonie, hemocitoblast nu este încă un acord perfect, în ceea ce privește origina și felul derivărei lor. Credem, că ar fi bine ca în diviziunea leucemiei acute, să se ție seamă mai mult de evoluția și tabloul clinic, în primul rând și apoi de formele citologice. Este stabilit că există forme de aceste leucemii acute (*Hirschfeld*), unde tabloul leucocitar sanghin, nu era format de mieloblaști, ci de mielociți neutrofili amestecați cu mieloblaști, mielocite eozinofile și metamielociți. Aceasta face să vedem, că mieloza acută, poate fi deosebită în mai multe variante citologice:

- a) mielocitară,
- b) mieloblastică și micromieloblastică.

Pentru a diferenția mieloza acută de limfadenoză acută, *Schridde* și *Naegeli*, pun bază pe constatarea granulațiilor *Altmann-Schridde*, ce se găsesc după ei, exclusiv numai în elementele limfatice. Aceste granulații, au fost găsite de alți cercetători și în mieloblasti. Singurul criteriu este găsirea de forme intermediare și forme perfect formate, cari indică felul leucemiei.

Numărul global al leucocitelor este mare, fără a ajunge la cifre, cari se întâlnesc în forma cronică; sunt totuși 20—30.000—100.000. Excepțional de rar 500.000.

Câteodată numărul mare de leucocite nu apare de cât cu câteva zile înainte de moarte.

Numărul globulelor albe poate să fie câteodată destul de mic aproape de normal sau și mai mic. Atunci avem formă de mieloză acută sub leucemică și aleucemică. O formă interesantă a acestui sindrom, este dat de asociațiunea la formele descrise, a unei leucopenii intense și în special a diminuirii polinuclearelor neutrofile și eozinofile, numărul total căzând sub 4.000, ajungând până la 600 leucocite pe 1 mmc. Acest sindrom cu caractere clinice hemoragipare și mers fatal, a fost numit aleucie sau „aleucie hemoragică“ (*Frank* și *Kaznelson*), sau „aleucie acută“.

Cât privește formele leucocitare, am văzut, că se găsesc totdeauna hemocitoblasti, dar că pe lângă aceste elemente sunt și forme cu caractere mieloide, mai mult sau mai puțin mature: mieloblasti, mielociți, promielociți. Prezența acestor forme, arată natura mieloidă a boalei. Hematiile prezintă modificări însemnate, luând caracterul anemiei pernicioase, prin apariția megaloblaștilor, megalociților și a hipereromiei. Acest tip combinat, sau mai bine zis cu ambele feluri de alterațiuni, este tipul Leucanemiei. Numărul hematiilor este diminuat la 3—4 milioane și câteodată mult mai scăzut, 8—900.000 pe 1 mmc. În mieloză, hipoglobulia este mai mare ca în limfadenoză. Toate varietățile de forme anemice regenerative. *Ferrata* consideră formele în cari apar corpusculii lui *Jolly*, inelele lui *Cabot*, granulații azurofile, ca forme eritroleucemice.

Plăcuțele sanghine. Aceste elemente sunt înmulțite în sânge. Acest simptom este foarte important, putând servi a deosebi de sindromele hemoragipare (Purpuri) piastrinopenice, (trombopenice). Se găsesc și celule anormale: celule *Rieder* și celule *Türk*, celule în mitoză.

Iată în rezumat o observație de leucemie acută.

(După *Aubertin*). Femeie de 30 ani, care într-o zi fără veste, este apucată de dureri de gât, cu febră, fiind silită să stea în pat: A doua zi o vede, un medic, care diagnostichează o angină; seara epistaxis intens: este adusă la spital, unde stă trei zile. Epistaxis-ul persistă, iar

ulcerația faringială dispăre. Febra 39°, 40°. După alte două zile este trecută într'un serviciu de medicină, pentru acel epistaxis, care se vedea că nu ține de nimic local, în cavitatea nazală. Splina și ficatul, normale; în axilă adenopati. Pe piele pe lângă leziuni vechi, sunt și peteșii recente, cari au fost luate de un specialist dermatolog, drept leziuni sifilitice. Simptomele boalei, constau într'o anemie cu proces hemoragipar și o stare infecțioasă febrilă. S'a făcut ser antidifteric și antimeningococic, ca tratament. Examenul sângelui, arată că este leucemie (globule albe 55.000). Hemocultura negativă de trei ori. Splina în a 8 zi de boală întrece coastele false, e palpabilă, pe când tot timpul celor 8 zile, splina fusese nepalpabilă.

Formele leucocitară :

	3 zile înainte de moarte	1 zi înainte de moarte
Gl. r. : — — — — —	1.950.000	450—165.000
Gl. a. : — — — — —	55.000	119.000—56.000
„Celule primordiale“ — — —	86%	76—85%
Celule primordiale azurofile — — —	0,6%	0,5%
„ „ <i>Rieder</i> — — —	8%	10%
„ „ — — —	3%	0,5%
Mielociți neutrofili — — —	0,2%	0,5%
Mononucleare — — —	0,5%	
Linfociți — — —	2/500	
Normoblaști — — —	2/500	
Megaloblaști — — —	1/500	

Formele „primordiale“ numite de *Aubertin*, sunt de sigur hemocitoblaști lui *Ferrata*; cei cu granulații azurofile, sunt mieloblaști lui *Ferrata* și *Naegeli*. Este o formă deci hemocitoblastică sau mieloidă.

S'au descris forme cu mieloblaști mici, micromieloblaști microlimfociti (i) cari se pot determina, după structura nucleului. În această privință, sunt observațiile lui *Isaac*, *Coblner*, *Naegeli* și *Chosrojeff*. Mersul clinic este cu totul asemănător, cu acela al mielozelor acute descrise, iar formele predominente, sunt celule mononucleare mici, cu protoplasma mică, iar nucleul cu o structură caracteristică, hemocitoblastică, care-l distinge de nucleul limfocitar, cu care se poate confunda la un examen rapid. Aceste forme sunt tot forme mieloides și nu limfatice.

Caractere anatomo-clinice. Simptomele-clinice, sunt foarte asemănătoare la toate formele acute, ori care ar fi felul celulelor proliferative. Boala vine în plină sănătate fără semne prodromale debutând aproape totdeauna cu fenomene hemoragice; epistaxis, alteori hemoragia organelor genitale, sau hemoragii uterine, etc.; se cunosc cazuri

unde moartea s'a produs fulgerător printr'o hemoragie cerebrală; hemoragii bucale, dând impresia hemoptiziilor. Pe piele apar tot felul de manifestări hemoragice: peteșii, macule, sufuziuni. O altă particularitate a acestor boale, sunt ulcerațiunile în special ale cavității bucale, ale faringelui și amigdalelor. Ulcerațiunile au fundul necrotic, acoperit cu sfacele cenușii murdare, ce sângerează; sunt întinse la cea mai mare parte a cavității bucale și exală un miros putrid, gangrenos. Aceste simptome ulcerative, sunt asemănătoare de cele mai multe ori cu cele din scorbut. Este o boală febrilă, cu temperatură mare câteodată foarte ridicată, cu tip neregulat și remitent. Ganglionii limfatici sunt măriți pretutindeni, (micropoliadenie); la autopsie se găsește măriți și ganglionii cavităților interioare. Splina este mărită aproape totdeauna; sunt totuși forme fără splenomegalie. Câteodată splina ajunge dimensiuni aproape ca în formele cronice mieloice.

Anemie generală profundă; tegumentele sunt palide ca clarea; suffuri la inimă.

La plămâni se observă adeseori pleurezii hemoragice, pericardite; în lichidele acestea, se găsește celule de acelaș aspect cu cele din sânge, în cantitate considerabilă.

Se observă fenomene nervoase, cefalee, amețeli, vărsături, dureri osoase. Se citează paralizii, paraplegii pareze, turburări sfinteriene, polinevrite ale extremităților, ale nervilor cranieni; alterațiuni ale simțurilor, hemoragii oculare, exoftalmii, dilatarea vaselor și hemoragii coroidiene; amețeli. Meniere, hemoragii în urechea medie, alterații renale, adevărate nefrite, cu necroza tubilor; albumină; azotul eliminat mărit, urobilină, albumoză.

Primele manifestări ale boalei, sunt de cele mai multe ori fenomenele ulcerative bucale sau simptomele hemoragice. Aceste ulcerări, pot servi ca poartă de intrare a microbilor, ce dau septicemii. Totodată aceste leziuni, fac să se creadă, că ar fi vorba de o infecție septicemică, care ar da simptomul leucemiei (*Sternberg*). Mădusa oaselor lungi este renovată, roșie, cenușie sau piodă. Ficatul este de cele mai multe ori mărit, dar nu prezintă mărimi exagerate ca în formele anemice; la copii (*Pincus*) ficatul este mult mai mărit.

Leucemiile acute, se prezintă cu două tipuri bine definite: unul cu caractere hemoragice și altul cu caracter hiperplastic tumoral.

Câteodată se găsește tumori localizate mieloblastice, și alteori iau aspectul localizat, colorate în verde, sau necolorate, constituind formele cloromatoase acute. Ca formulă leucocitară, pot fi forme aleucemice și subleucemice.

În ceea ce privește forma celulelor, putem nota o formă specială ce s'a numit monocitică: leucemia monocitică. Asemenea observațiuni au fost citate de mai mulți autori. Celulele corespund formelor adulte monocitice, cu nucleul mare, spongios, însă incurvat, sărac în cromatică, cu nucleoli; protoplasma bazofilă, mare cu granulații mari azurofile. În organe se găsește o infiltrație sistematizată cu aceste celule ca în toate mielozele. Observațiile de acest fel au fost făcute de *Reschad* și *Schilling*, *Fleischmann*, *Ferrata*, *Castellino*, *Hösslin*. Iată observația lui *Reschad* și *Schilling*: clinic absolut caracterul unei mieloze acute cu temperatură, mers acut, astenie și fenomene hemoragice: purpură, gingivită, ulcerăriuni hemoragice scorbutice. Moare după 9 săptămâni. Gl. R. = 2.200.000, Hb. = 20, Gl. A. = 15--43 56.000. Monocite = 71,8 - 74 1/6. Autopsie: măduva mielocitară; R. oxidazelor pozitivă. Splina și ficatul fără să fie mărite, au prezentat infiltrație monocitară. *Castellino* și *Ferrata* au prezentat un caz cu monocitoză acută. În aceste forme *Reitano*, a găsit hemohistioblaști și de aceea școala lui *Ferrata*, consideră aceste leucemii monocitice, ca fiind produse directe prin transformarea și derivarea hemohistioblastului mezenchimatos, pentru că monocitul derivă în mod normal, din formele aceste histioide. *Naegeli* consideră aceste forme, ca forme temporare și inițiale ale mielozei mieloblastice.

Diagnosticul mielozei acute de multe ori este greu de făcut. *Naegeli* dă un tablou sinoptic de sindroame cu care se poate confunda. Iată cele mai importante: anemii, diateze hemoragice și procese hiperplastice, procese ulceroase, precum și combinațiuni de septicemii și procese aleucemice. Acest proces poate conduce la diagnostice eronate, ca anemii grave, anemii pernicioase, scorbut, stomatite ulceroase, pericardite septice hemoragice; endometrite hemoragice septice, infecții acute hemoragice, tumori maligne, difterie, tifus, paratifus, septicemii, endocardite septice, sarcomatoze generalizate, mielosarcomatoze, osteomielosarcomatoze. A face diagnosticul diferențial cu toate, ar duce prea departe: din critica fiecărei boale și sindrom în parte, rezultă deosebirile esențiale față de mieloza acută.

Amintesc că *Sternberg* continuă să considere acest sindrom ca o septicemie, bazându-se pe culturi pozitive și pe producerea experimentală la animale, prin inocularea cu un streptococ cultivat din cazuri de acest fel de leucemii acute, a unei stări hiperplastice leucemoide. Alt argument este că multe afecțiuni la om dau aceste hiperplazii leucemoide cu metaplazie mieloidă în diversele organe hematopoietice. Totuși tabloul mielozei, este mult mai caracteristic de cât această stare leucemoidă și faptul că aceste septicemii evoluează fără stări leucemoide și absența

microorganismelor, bacililor în special în atâtea cazuri, sunt dovezi contra concepției septice a leucemiei.

Totuși argumentele pentru etiologia infecțioasă, au destule argumente. *Ellermann* a putut produce experimental, prin injecțiuni de filtrate de organe leucemice, stări leucemice asemănătoare și *Sternberg* de asemenea; contagiositatea (Cazul *Obratsov*), ar fi tot un argument pentru natura parazitara, infecțioasă a leucemiei. Experiențele din ultimii ani ale lui *Ellermann*, producând ambele feluri de leucemii, cu două viruri deosebite, pledează pentru natura infecțioasă a leucemiilor în general și în specie în leucemiile acute.

LIMFADENOZA ACUTĂ.

În această formă avem elemente limfatice și limfoblastice. Forma limfatică, este ușor de diagnosticat; forma limfoblastică întâmpină greutățile, de care am vorbit la mieloza acută. Prezența formelor leucocitare, cu nucleul rotund și intens colorat, duce pe calea diagnosticului. Nu lipsesc și aci hemocitoblaștii; reacția oxidazelor și granulațiile *Altmann*, dau bune indicații, deși nu absolute; prezența formelor eritrocitare, sunt mai puțin numeroase aici în limfadenoză; plăcuțele sunt reduse ca număr. Sunt forme și în limfadenoză acută, aleucemice și subleucemice. Tabloul clinic este același ca al mielozei acute. Tabloul hematologic formează tranziții fără graniță, către limfadenoză cronică. Fenomenele clinice de diateză hemoragică și procesele ulcerative necrotice. Mersul și debutul sunt caracteristice formeii acute. Diagnosticul de limfadenoză față de mieloza acută, se face prin citologia sângelui și a organelor hematopoietice. Ficatul în special este caracteristic, având infiltrațiuni ca și în limfadenoză cronică. Limfadenoză este mai frecventă de cât mieloza acută, spune *Naegeli*. *Aubertin* crede că toate formele acute, sunt mieloide. Dacă se ține seamă de cercetările nouă ale lui *Pappenheim* și *Ferrata*, de structura nucleară a hemocitoblaștilor și de infiltrația organelor, credem că putem afirma, că multe din formele pe care le consideră dualiștii ca limfatice, sunt mieloide și că formele mieloide sunt cele mai frecvente. Copiii prezintă dese ori această formă limfadenică acută. Ca și mieloza acută, limfadenoză acută, se poate confunda cu purpura lui *Werthof*, cu scorbutul și alte diateze hemoragice, chiar cu angina gangrenoasă și difteria. O anemie mare caracterizată printr-o paloare excesivă, este datorită spasmului vascular al capilarelor pieii. Ganglionii sunt hipertrofiați; tumefacția ganglionară poate lipsi, dar acestea sunt rarități. Splina este în totdeauna mărită, putând atinge dimensiuni mari, ca în

tumori, însă sunt excepțiuni. Ficatul asemenea puțin mărit. Limfadenoză poate deasemenea prezenta aspecte anatomo-clinice deosebite:

1. Limfadenoză cu caracterul dominant al hipertrofiei ganglionilor.
2. Formă hemoragică, gangrenoasă și ulceroasă a gurei; formă septică.
3. Formă anemică (confundându-se cu anemia pernicioasă); 4. forma tumorilor circumscrise și în special forma tumorilor mediastinale.
5. Forme infiltrative neoplazice, cloromatoase; 6. forme exudative pericardice, pleurale, 7. forme tifice abdominale. Forma cu tumori mediastinale și chiar cu alte localizări, în formă de tumori circumscrise, și în acelaș timp, se prezintă hematologic cu elemente celulare leucocitare mari, cu nucleul neregulat, (așa numit *Rieder*) protoplasma abundantă; aceste infiltrațiuni au tendință la pătrundere. Toate aceste caractere, au făcut pe *Sternberg*, să izoleze o formă de leucemie, care ar face parte din neoplazii, tocmai prin acest caracter infiltrativ al celulelor leucocitare; ar fi un proces sarcomatos după el. Înainte de *Sternberg*, *Babes*, examinând un astfel de caz, a numit această formă leucemie neoplazică. *Sternberg*, numește această formă neoplazică, **Leucosarcomatoză**. Această formă a fost descrisă de el înainte de a se cunoaște mielozele acute mieloblastice și de aceea leucosarcomatozele sale, erau considerate ca făcând parte din formele limfatice. Toate cazurile de leucosarcomatoză ale lui *Sternberg*, prezintă tumori circumscrise mediastinale, sau intestinale. Această formă nu este admisă de cei mai mulți hematologi. Forma leucemică agresivă există însă și mai toți au acceptat părerile lui *Pappenheim*, care divide toate felurile de leucemii în forme hiperplastice și forme sarcomatoase. *Banti*, le separă complet, făcând forme cu totul deosebite de boale. (Vezi clasificarea hemopatiilor).

Hematologic, limfadenoză acută se prezintă cu forme de limfociti și cu limfoblaști, dar sunt și forme de limfociti mici; aceste forme de celule mari și mici, se găsesc de multe ori împreună. Sunt și forme anuale de leucocite, precum celule *Rieder*, și forme patologice de limfoblaști cu granulații grăsoase, fără granulații azurofile sau cu bastonașe azurofile (*Auerkörper*); polinuclearele sunt diminuate și procentual și global. Este de notat prezența de mielociti, cari sunt în proporții destul de importante, ajungând până la 10%. *Pappenheim*, explică această mielocitoză în limfadenoză, ca o mielocitoză iritativă, produsă de alterația măduvei prin prezența hiperplaziei limfatice. Această mielocitoză este însă o excepție, de regulă mielociții fiind diminuați. În formele anemice, numărul hematiilor, este scăzut mult și apar formele tinere sau normoblastice; sunt forme unde anemia, este foarte mare; formele pe care *Leube*, le-a numit *Leukaneimii*. Vom reveni asupra acestei forme.

Mersul boalei, este câteodată fulgerător, în câteva zile; remisiunile sunt excepțiuni. Către sfârșitul boalei, simptomele hemoragipare domină. De cele mai multe ori, survin complicații septice.

Diagnosticul diferențial, e de multe ori greu, mai cu seamă în formele aleucemice și formele fără splină și fără ganglioni măriți; în aceste cazuri, de multe ori numai prin histologie după moarte, se stabilește diagnosticul. Formele hemoragice se deosebesc cu greu de boala lui *Werthof*, de formele necrotice ulcerative, de scorbut, de stomatita necrotică, de noma, de inflamații cu false membrane septice, de argina gangrenoasă, de gangrena septică sau chiar de tumori ulcerate cât și de endocarditele septicemice.

Numărul neutrofilelor, este un semn bun, ca și înmulțirea limfocitelor; analiza formelor tinere este importantă.

Diagnosticul cu formele anemice, se face numai prin prezența formelor tinere. Este greu, de deosebit de formele unei limfocitoze mari, ce se pot întâlni în unele forme de infecțiuni, după cum s'a citat în angine, în septicemii, în streptococii etc. În acest din urmă grup, intră și stările leucemoide, al căror diagnostic diferențial, este greu de făcut și unde numai evolutiv, bolnavul vindecându-se, se îndepărtează diagnosticul de limfadenoză acută.

SINDROMUL HEMOCITOBLASTIC (*Ferrata*).

Leucemia limfoidocitemică *Pappenheim*.

Această formă ar corespunde leucemiei cu celule embrionare (*Gilbert și Weil*), sau celei cu „celule primordiale“ (*Aubertin*).

Această a treia formă a lui *Ferrata*, pe care *Naegeli* și *Pappenheim*, o contopesc cu mieloza acută mieloblastică, pentru că și citologic. *Naegeli* consideră mieloblastul ca elementul cel mai tânăr; *Castelino*, *Ferrata* au studiat cazuri, unde se găseau elementele hemocitoblastice în mare majoritate. Personal am avut ocazie să studiez două asemenea cazuri, de leucemie limfoidocitemică; 99% le formau limfoidociții (*Pappenheim*), sau hemocitoblastii. Iată pe scurt rezumatul uncia din observațiuni.

Bolnav tânăr de 29 ani, soldat, ce suferise cu câteva luni mai înainte de tifus exantematic. De două luni încep să i se mărească ganglionii cervicali, luând un aspect proconsular; un ușor edem al țesuturilor moi, înconjoară această masă ganglionară; edem ale membrelor inferioare. Intră în spital pentru aceste edeme; este palid, slăbit, fără putere, cu tumefacția ganglionilor cervicali, axilari, și inghinali; ganglionii aproape de mărimeau nor ouă de găină; splina foarte mare, sub ombilic; ficatul mare. Examenul hematologic arată 500.000 gl. albe și 3.500.000

gl. r. Formula arată o uniformitate completă de celule tipice, limfoidociți sau hemocitoblaști, pentru că cea mai mare parte, nu aveau granulații azurofile, în protoplasmă; rare forme mielocitare: limfociții neexistenți; rari normoblaști. După 20 zile moare de asfixie, în urma unui erizipel și a compresiunii mediastinale. La autopsie, splina mare, ganglionii măriți, mai palizi, suculenți; histologice o hiperplazie făcută din acele celule mari fără granulațiuni. Acest caz seamănă cu cazul lui *Castelino* și *Ferrata*; evoluția a fost scurtă, sau mai bine scurtată; tipul este totuși mieloid, prin prezența multor celule mielocitare: debutul este sub-acute. Nu s'a făcut reacția oxidazelor, dar chiar forma celulară, arată o adaptare către forma mieloidă. Clinic această formă se aseamănă cu formele descrise.

Mersul și diagnosticul leucemiilor acute.

Durata acestor forme, nu se poate preciza, dar au ca maximum o durată de 4 luni de zile. *Di Guglielmo* înparte această formă de leucemie în 3 feluri, după durata boalei:

1. Forma supraacută, 2. acută, 3. subacută. Prima durează 2—5 zile: a doua 2 săptămâni, până la două luni și a treia peste două luni. Hematologic în forma întâia, sunt numai hemocitoblaști, elemente celulare mononucleare fără granulații azurofile, în a doua, mieloblaști sau limfoblaști: Aceste forme se disting în limfatice și mieloid e. A treia formă are forme mai tîrzie mielocitare și limfocitare.

Nu există o legătură constantă între felul celulelor leucocitare sanghine și rapiditatea evoluției. Cazul citat, a avut o evoluție ca în formele subacute. Cazul lui *Aubertin* citat și rezumat de noi la leucemii acute, este un caz supraacut, la care se găsește și forme mielocitare și care a evoluat în zece zile; totuși aceste cazuri, cu predominanța hemocitoblastului, sunt forme mai mult sau mai puțin acute.

Anatomo-patologic, se observă mărirea splinei, a ficatului și a ganglionilor limfatici cu o transformare mieloidă a măduvei osoase. Fiecatul de multe ori nu e mare, de consistență normală, dar de multe ori este mărit, culoarea roșie rozată, se văd câteodată noduli albi cenușii de mărimi variabile, ajungând cât un bob de mei și mai rar cât o alună, ovali sau rotunzi: sunt adevărate limfome sau mielome. Aceste tumori merg dealungul venei poarte: microscopice sunt formate din infiltrațiuni limfo sau mielocitare.

Diagnosticul. Este un diagnostic greu de făcut și trebuie un examen bine condus. Se va face cu următoarele sindrome:

1. Infecțiuni acute septicemice. Hemoculturile negative le exclud, dar nu în mod absolut; culturile pozitive, cum se obțin câteodată (*Sternberg*),

deasemenea nu pot exclude o septicemie secundară ori concomitentă. Hematologia în cele mai multe cazuri, în formele leucemice, pune diagnosticul.

2. Cu sindromele hemoragipare, cu purpurile în special și cu scorbutul. Formele acute leucemice, sunt ușor de diagnosticat prin hematologie, dar mult mai greu sunt formele aleucemice sau leucopenice. Aceste leucemii acute leucopenice, se confundă cu sindromul descris de *Frank* sub numele de „Aleucie“ sau cel puțin cu o parte din tipurile sale de aleucie. Multe din formele descrise de unii autori, sunt mielozes acute aleucemice, în cât termenul de aleucie, nu ar fi de cât o modalitate a leucemiilor acute. De remarcat, că în leucemia acută, nu este piastrinopenia, pe care o descrie autorul în aleucie (vezi Aleucia), totuși constatările calităților de coagulare ale sângelui se deosebesc: în purpură avem o prelungire a timpului de sângerare și neretractibilitatea chiagului sanghin. Formele leucemice, ce nu au splina, ganglionii și ficatul mărite, se pot confunda mai ușor cu forma preleucemică, sau cu formele aleucemice. Prezența eritroblaștilor și megaloblaștilor, se întâlnește mai cu seamă în formele leucemoide, pe când în purpură nu sunt forme metaplazice.

3. Cu anemia pernicioasă, forma aplastică. Este greu de multe ori de deosebit leucemiile acute aleucemice, leucopenice, de anemia aplastică. În anemia pernicioasă, megaloblaștii și megalocitiți prezenți, o descopere; lipsa lor (forma aplastică) face imposibil diagnosticul. O puncție a diafizei (*Ghedini*), dacă este negativă, pledează în favoarea leucemiei acute în anemie este o renovare și trebuie să se găsească elemente tinere medulare. De multe ori însă măduva roșie a oaselor lungi, este renovată, fără să fie un proces leucemic sau anemic pernicios.

Cu scorbutul prin anamneză și celelalte simptome clinice: mersul și durata boalei.

CLOROMUL. FORMELE VERZI LEUCEMICE.

În 1821 *Allan Burns*, descrie un caz de neoplazie cu o culoare verde, stădiată apoi de *Durand Fardel* și în sfârșit de *Aran*, care la 1853, care o numește „Cancer vert“; nu se știe cine i-a dat numele de Clorom. Unii autori interpretează boala ca un sarcom; *Virchow*, o considera tot ca un sarcom. Grație corectărilor lui *v. Recklinghausen*, se cunoaște că această afecțiune, tumorală, cum era considerată până la el, are o natură pur leucemică, fără să se poată explica la ce ține culoarea verde caracteristică. La început cloromul a fost considerat și descris ca o limfadenoză de *Pinkus*, și *Ehrlich*; *Paviot* și *Gallois*, l-au identificat cu leucemia acută.

Formele limfatice au mai fost numite și cloro-limfosarcome (*Paltauf*) și clorolinfadenoze (*Lehndorf*) cloro-leucosarcomatoze (*Sternberg*), iar cele mieloid, cloromielosarcomatoze (*Sternberg*), clorom mieloid, cloroleucemie mieloidă (*Naegeli*).

Türk, descrie cel dintâi, un caz de clorom mieloid. În sfârșit datorită lucrărilor lui *Pappenheim* și *Sternberg*, Cloromul intră în categoria leucemiilor, putând prezenta și el aceleași forme, cu o singură deosebire, aceea a colorației verzi. *Sternberg*, le consideră ca variante verzi, ale formelor leucosarcomatoase (pag. 418).



FIG. 138.

Mieloză leucemică cloromatoasă. (După *Sattler*, *Cincinnati*).

În general toate cazurile de clorom, au o gravitate mai pronunțată; localizarea și pătrunderea în oase și mai cu seamă în periost, fac din el, niște forme clinice ceva mai deosebite. *Pappenheim*, admite o grupă de aceste hiperplazii ca fiind mai maligne, pe care le numește sarcomatoase, făcând ca și din leucemie, două grupuri: hiperplastice și sarcoide. Am arătat cum *Banti*, face o clasă aparte, din formele sarcoide (pag. 300). În tot timpul din urmă s'a constatat că aproape majoritatea cloromelor, sunt mieloză. În felul acesta vom considera for-

mele cloromatoase, ca forme verzi, agresive sau hiperplastice ale fiecărei forme de leucemie în parte, nefiind de cât variante de leucemii.

SINDROME LEUCEMICE ATIPICE.

În această grupă vom descrie câteva sindroame cu caracter leucemic, precum și sindroame ce nu au încă o autonomie sigură, prezentând numai unele caractere asemănătoare stărilor leucemice. Asupra lor nu este un acord perfect de vederi, între diferiți hematologi; vom arăta la fiecare formă în parte, opiniile diferite, asupra concepției sindromului. În acest grup vom studia: Leucemia monocitică, Leucemia plasmacelulară, Leucemia eozinofilică, Leucanemia, Aluemia, Mielosarcomatoza, Leucosarcomatoza și Stările leucemoide.

Mielosarcomatoza. Acest termen reprezintă o formă de mieloză, pe care *Banti* și *Pittaluga*, o pun în grupul special al leucemiilor sarcoide, numite de ei mielosarcoze, spre deosebire de formele simple, mieloză simple.

Banti distinge în aceste mielosarcoze două forme: una nodulară și alta neoplazică adevărată. Această distincție nu se poate susține la examenul histologic. Mersul clinic se distinge de cel al mielozelor simple, iar hematologic foarte puțin sau de loc. Sunt aici infiltrații periostale, luând aspectul unor tumori, care atacă osul, predispunând la fracturi: câteodată sunt invadate și tegumentele învecinate, mușchii, tendoanele etc. Splina nu ajunge dimensiunile din mieloză obișnuită; sunt mielome mari în ficat, în rinichi, în vălul palatului. Simptomele clinice prezintă o gravitate mai mare. Un caz pe care l-am studiat în Institut, cred că face parte din aceste mieloză sarcoide. Observația pe scurt a acestui caz, este rezumată la figura 141 (pag. 426) cazul II.: formula leucocitară nu este deosebită de cea din formele simple. În cazul nostru formula hemoleucocitară, a arătat o stare subleucemică tipică, mieloidă, cu două săptămâni înainte de moarte. Boala a evoluat într-o lună de zile. Anomopatologic: tumori splenice, tumori mari ganglionare mediastinale cu aspect tumoral, infiltrație mieloidă enormă a ficatului, reacția măduvei osoase femorale, în care se găsesc elemente tinere: hemocitoblaști, mieloblaști, mielociți puțini, plasmazellen, normoblaști.

De notat ganglionii cervicali axilari și inghinali, foarte măriți de la început, când splina și ficatul erau în limitele obișnuite.

Leucosarcomatoza. *Sternberg* înainte de cunoșterea mieloblaștilor, a descris o formă apropiată de limfadenoză leucemică, cu tumori întinse, de obicei mediastinale; hematologic în aceste cazuri găsea forme de celule mari limfoide „clare“ cu protoplasma fără granulațiuni. *Sternberg* și în urmă *Paltanuf*, admiteau că aceste forme au un caracter par-

ticular sarcomatos. Chiar mai târziu, când cunoscându-se formele mieloblastice s'a obiectat că cazurile descrise de *Sternberg*, sunt leucemii mieloblastice, deoarece celulele dădeau reacția oxidazelor, autorul a descris alte cazuri, cu tumori bine limitate și cu aceleași celule mari în sânge, fără reacția oxidazelor însoțite de tumori, susținând existența unui grup deosebit al leucosarcomatozelor. Aproape toți hematologii nu admit acest tip de leucemie și anume, pentru că aceste tendințe infiltrative, se găsesc și la formele leucemice cu celule mici, și pentru că sunt forme cu celule mari limfoide, fără caracter agresiv sarcoid; în sfârșit în toate limfadenozele cu celule mici, se găsesc și forme mari celulare.

Forma monocitică. Câțiva autori au descris cazuri de leucemii în care în sânge, s'au găsit cu predominență, 95%, forme monocitare (*Reschad* și *Schilling*).

Aceste forme ar fi formele de trecere (Übergangsformen *Ehrlich*): monocitiile lui *Naegeli*. Cazul descris de acești autori, era o leucemie acută. Cazurile lui *Castellino* și *Ferrata* erau deasemenea cazuri acute de leucemie. *Naegeli* a descris asemenea cazuri, considerându-le ca fenomene transitorii și ca variante a leucemiei mieloblastice. *Ferrata* consideră aceste forme, ca derivate tot din formele histioblastice.

Leucemia plasmacelulară. Sunt forme rare, descrise de *Micheli*, *Ghon*, *Aschöff*, *Ghuzinsky*. Unele din acestea, prezentau pe lângă un număr preponderent de plasmazellen, în același timp o cantitate anumită de monociti; în toate organele s'a găsit o proliferatie plasmacelulară. Sunt tot forme acute și probabil tot monocitare, cu forme plasmacelulare. O varietate a formei monocitice.

Leucemia eozinofilă. *Stielmann* și *Giffin* au descris o leucemie eozinofilă pură. În cazul descris de ei erau 185.000 leucocite și un procent foarte mare până la 90% de eozinofile. *Aubertin* și *Giroux*, nu cred că această formă, poate forma un cadru aparte leucemie, fiind că în special, două din în cazurile descrise, prezintau și leziuni cardiopulmonare, ce puteau contribui la producerea acestei eozinofilii. Și în cazul lui *Giffin* este tot o leziune pulmonară cronică, încât A. și G. nici nu admit denumirea de leucemie, pentru acest sindrom de eozinofilie „masivă“.

Ori cum ar fi, această formă se caracterizează prin o înmulțire a eozinofilelor și prin o micșorare a neutrofilelor; mielocitiile neutrofili absenți, mieloblastii lipsesc; mărirea splinei și a ganglionilor, mersul este lent.

Două cazuri atipice de mîloză. Cazul lui *Hirschfeld-Buschke* etichetat Leucosarcomatoza pielei, sau Sarcomatoza pielei. (Fig. 139 și 140). (Fol Haem XII).

Acest caz cadrează bine și cu ceea ce tot *Sternberg*, a numit mîlo-sarcomatoză.

O femeie tânără, de 22 ani intră într'un serviciu de specialitate, pentru afecțiunea ce o prezintă pe piele: o diseminare nodulară simetrică pe tot corpul și pe față. Stă în spital 9 luni de zile; examenul sângelui la început, nu da nici o lămurire; deabia după 8 luni, examenul sângelui arată prezența unui număr mare de celule mari, cu nucleul unitar, cu o structură reticulară cu 2—3 nucleoli, protoplasma bazofilă, cu granulații azurofile: etichetate de *Hirschfeld*, ca limfociti. Făcând punctia tumorilor din piele, s'au colorat cu mult înainte, aceleași celule ca acele din sânge. Aceste elemente formează aproape totalitatea leucocitelor sanghine 33.000 = gl. albe; Roșii 1.800.000. Se mai găsesce și alte leucocite mari, cari în fond nu sunt de cât aceleași celule ca și celulele limfocitare descrise.



FIG. 139.

Leucosarcomatoza pielii. (*Hirschfeld*).

Interpretarea cazului face dificultăți: histologia a arătat atrofia foliculilor splinei și a ganglionilor, cu metaplazie mădulară și cu reacția lui *Schultze* pozitivă. Este o mieloză, formată din celule limfoide mari, leucosarcomatoase, însă sigur mieloide: cazul cadrează și cu o mielosarcomatoză, prin tendința la agresivitate, prin producerea metastazelor multiple cutanate în special, cât și în celelalte organe;

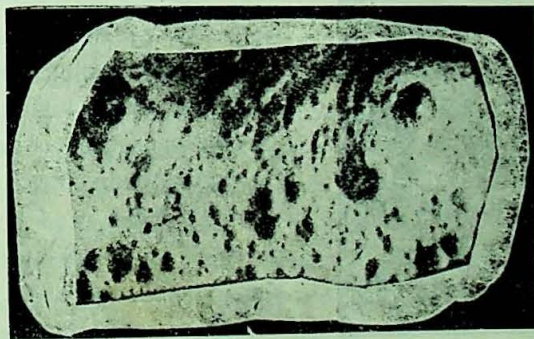


FIG. 140.

Leucosarcomatoza pielii (*Hirschfeld*). Acelaș caz din 139. Piele.

este și o infiltrație periostală (ca în clorom, fără să fi fost verzi). *Hirschfeld* crede că locul de plecare al tumoarei, este în piele: caracterul sarcomatos este neînla-

turabil. În rezumat acest caz este o mieloză leucemică la sfârșit, cu celule tinere hemocitoblastice și mieloblastice și chiar hemohistioblastice (celule cu prelungiri, clasmatoide, (după desemnările originale alăturate de autor). Este o formă sarcoidă, dar tot o mieloză, care poate fi caracterizată și cu atributul de mielosarcomatoză, dar pentru a nu complica inutil, putem s'o numim o mieloză leucemică cronică sau subacută agresivă, cu mielome cutanate și periostice.

Cazul *Lubliner*, (Fol. Hem. XXII). (Fig. 141).

Acest caz a fost clasat de autor ca o mieloză subacută atipică. Anamneză clinică a prezentat particularitatea a de avea ganglionii tumefiați, iar splina și ficatul aproape nemărite, cel puțin la început. Boala a durat 8 luni de zile, considerată la început ca un absces al amigdalei, de care a fost operată. Examenul sângelui la intrarea în serviciu medical, o lună înainte de moarte: $R = 2.800.000$, $A = 44.000$, $Hb = 48\%$. Formula diferențială: Mieloblaști 13% , limfociți 20% . Polinucleare neutrofile 17% ; Mielociți 37% ; Metamielociți 7% , Monociți 6% . Formula tipică pentru o mieloză cronică. Autorul din cauza tumefacției ganglionare mari, fără o splenomegalie obișnuită în mieleze, consideră cazul ca o leucosarcomatoză *Sternberg*. Elementele celulare, sanghine sunt însă tipice mieleozilor și nu seamănă cu celulele mari, limfoide cu nucleul caracteristic, pe cari le descrie *Sternberg*, în leucosarcomatoze.

Acest caz arată că despărțirea grupei numite „leucosarcomatoze”, nu este îndreptățită. Prezența mieloblaștilor de timpuriu, arată că forma celulară, nu este în legătură cu mersul boalei.

Am studiat două cazuri asemănătoare: Un caz cu tumefacții ganglionare mari cu splina puțin mărită, iar în sânge dominând hemocitoblaștii. Era o formă de mieloză subacută ganglionară. Este cazul care l'am referat la pag. 419.

Al doilea caz este cazul D, care a evoluat aleucemic până la 2 săptămâni înainte de moarte, când apare un număr însemnat de mieloblaști și mielociți în sânge, cu numărul global de celule albe: 9.000. Examenul anatomic și histologic a arătat existența unei mieleze, cu celule uniforme mari, cu nucleul scobit, cele mai multe celule fără granulațiuni, sămănând cu celulele din leucosarcomatoza lui *Sternberg*. Bol-



FIG. 141.
Mieloza. (*Lubliner*).

loze, cu celule uniforme mari, cu nucleul scobit, cele mai multe celule fără granulațiuni, sămănând cu celulele din leucosarcomatoza lui *Sternberg*. Bol-

navul prezintă și o masă tumorală mediastinală, cu aceleași caractere celulare, deci altă asemănare cu leucosarcomatoza lui *Sternberg*.

ALEUCIE. ANEMIE APLASTICĂ.

Frank (Berlin) a denumit cu numele de Aleucie, o stare anemică cu hemoragii, caracterizată prin lipsa de regenerare a leucocitelor polinucleare. În leucemii procesul este exprimat printr-o înmulțire a leucocitelor și chiar în formele de leucemii acute aleucemice, numărul leucocitelor poate fi câteodată normal, sau puțin micșorat, fără a se scobori prea mult sub această limită. Acest sindrom fusese cunoscut și înainte de cercetările lui *Frank* și anume *Parkes-Weber* descrieseră sub numele de Anemie acută aplastică, un caz cu angină necrotică, unde făcându-se examenul sângelui, s'a constatat 3500 leucocite, din cari 50—70% monocitice, rari normoblaști și eritrociti bazofil. La autopsie s'a constatat în măduvă câțiva megaloblaști, normoblaști și celule limfoide. Lipsă completă de elemente granulare. *Frank* descrie mai multe cazuri și analizează și cazurile din literatură și stabilește cadrele acestui sindrom. Clinic se prezintă ca o purpură hemoragică: anemie și pete hemoragice pe piele și mucoase; evoluează în câteva săptămâni sau luni; splina și ficatul nu sunt mărite; epistaxis abundent, care se oprește și începe din nou; hemoragii gingivale; apoi slăbiciune, turburări circulatorii, lipotimii, delir, ridicare de temperatură. Hematologie: scăderea numărului de hematii, fără simptome regeneratoare. Leucocitele sunt înpuținate, oscilând între 1.000—2.000 și chiar până la 600; 60—80% limfociti, polinuclearele neutrofile lipesc cu desăvârșire; plăcuțele sunt foarte reduse ca număr, în toate observațiile. Iată o observație de Aleucie publicată de *Frank* în 1915.

Femeie de 33 ani; după trei luni de la o naștere, în plină sănătate, la 8 zile după terminarea unei cure de salvarsan, se îmbolnăvește. Simpte dureri în gât, cari este inflammat; tumefacția și ulcerările au tendința să meargă în profunziune: pe brațe și gambe peteșii; scaunele conțin sânge: tegumentele după 8 zile de boală, sunt albe ca alabastrul; pe corp și picioare peteșii de diferite date; sugilații albastre. Gîngiile tumefiate, ridicate de pe dinți, acoperite cu exudat; amigdalele și palatul acoperit cu un strat gros verzui; țesutul se desface în bucățele; fetor puternic, temperatura 37.8. După 6 zile de la intrarea în spital și 15 zile de la apariția simptomelor, bolnava moare. Examenul sângelui:

G. roșii 1.280.000, Hb. 10⁰0.

G. albe 1.200.

Polinucleare neutrofile 41⁰0.

Limfocite 56⁰0.

Mononucleare 30%.

Eozinofile lipsesc.

Plăcuțele extraordinar de rare. Hematii nucleate nu sunt. Nu se constată nici poichilocite, nici policromatofile.

Frank numește Anemia aplastică și Aleucie hemoragică. El consideră această formă de anemie, cu totul altfel de cât *Ehrlich* și mai cu seamă de cât *Pappenheim*, pentru cari Anemia aplastică, este anemia pernicioasă tip *Biermer*, criptogenetică, dar „aregenerativă”, adică unde măduva în urma unei epuizări regeneratorii, nu mai poate forma elemente tinere hematice; după acești autori, aplazia este consecutivă hemoragiei. *Frank* după *Parkes-Weber*, crede că această anemie aplastică, este o entitate deosebită, caracterizată prin o hipolencie sau „aleucie”, adică o alterație a aparatului medular leucoblastic, exprimat prin impotența elementelor tinere medulare, de a se transforma heteroplastice și a forma leucocitele. Numărul total de leucocite în sânge, este foarte redus, incomparabil mai mic de cât cel întâlnit în anemia *Biermer*. Sindromul este asemănător cu sindromele hemoragipare purpurice, după cum se vede din observația citată: peteșii cutanate, pete hemoragice, hemoragii interne și externe, ulceratii bucale cu hemoragii în diferite organe, paliditatea mare a tegumentelor: caracterul dominant hematologic este plastrinopenia, (trombocitopenia): plăcuțele sunt diminuate, ajungând la 1000, 700, 200 pe 1 mmc.

Acest sindrom al Anemiei aplastice, face parte după *Frank* din acelaș grup de trombocitopenii, ca și Trombopenia esențială nefiind de cât gradul ultim al unei alterațiuni totale ale măduvei (vezi pag. 359) osoase, adică atunci când ajunge la „Panmieloftizie”. Grupul de diateze hemoragice purpurice simptomatice și protopatice ar putea fi înlocuit cu o serie de sindrome, al cărui pivot principal este trombocitopenia, singură sau însoțită cu paralizia celorlalte elemente medulare.

Patogenia acestei Aleucii hemoragice, sau Anemii aplastice, este după *Frank* o leuco-mielotoxicoză primitivă. Nu crede, că insuficiența formativă mădulară, poate fi secundară hemoragiilor, ce au loc în acest sindrom, dar cari lucrează în mod ajutător, secundar. *Frank* vorbește și de o splenotoxină, care ar lucra ca un hormon direct asupra măduvei osoase, împiedicând sau inhibând formația plăcuțelor. Proba pentru această presupunere, este acțiunea razelor X asupra splinei. Este știut, că iradiația izolată a splinei cu Röntgen, aduce o distrugere a leucocitelor în primul rând; în leucemii cele dintâi elemente, cari se distrug, sunt leucocitele tinere. Splenectomia aduce o poliglobulie și o ușoară leucocitoză. Aceste fapte arată rolul, inhibitor al splinei, în formarea

tuturilor elementelor medulare. Trombopenia esențială este după el o anumită constituție a măduvei osoase, o aplazie a megacariocitelor și deci o lipsă esențială de generație a plăcuțelor. În trombopenia intermitentă, sunt cauze cunoscute, diferite boli și toxice, cari aduc trombocitopenia, precum sunt și razele X; acelaș efect distructiv al leucocitelor, îl are și întrebuințarea benzolului. Intoxicațiile cu benzol, produc un sindrom asemănător cu trombopenia esențială.

Kaznelson arată însă, că nu poate fi vorba de o trombocitopenie esențială, ci de o acțiune directă a splinei, asupra plăcuțelor producând o trombocitoliză. Înmulțirea plăcuțelor după splenectomie și modificarea simțitoare a fenomenelor hemoragipare, arată rolul splinei în distrugerea plăcuțelor.

Kaznelson stabilește o formă numită de el „Aleucie acută” trombopenică, care este tot o formă de aleucie hemoragică a lui *Frank*. În acelaș timp pentru acest autor, cauza aleuciei acute, este o hipoplazie, a țesutului mieloid în opoziție cu procesele acute mieloice, cari sunt procese hiperplastice.

Cadrul clinic. După *Frank* și *Kaznelson* aceste Aleucii, au un tablou bine definit clinic și caracterizat prin sindrome hemoragipare, cu peteșii, epistaxis, ulceratii gingivale, cu debutul brusc, temperatura ajunge la 40 grade de cele mai multe ori; se întâlnește mai cu seamă la copii în a doua copilărie și la femei; mai rar la bărbați adulți. Acești bolnavi au avut de obicei mai multe atacuri hemoragipare în antecedente, mai cu seamă pete echimotice și epistaxis repetat. Acest epistaxis nu se oprește de cât cu greu. Splina este de obicei mărită, întrecând coastele false. Examenul sângelui arată un număr normal sau diminuat de eritrocite; leucocitele sunt diminuate sub 5.000 pe 1 mmc.; plăcuțele foarte diminuate, ajungând la câteva sute pe cmc.

Această formă de Aleucie, descrisă de *Frank* și *Kaznelson*, este foarte greu de diagnosticat și de individualizat, față de leucemiile acute. *Ferrata* crede că toate aceste cazuri descrise, ca aleucii, sunt leucemii, sau mieloză acute și separarea lor, este numai o complicație a acestor capitole, de cari nu le poate despărți încă proprietățile, pe care le descriu acești autori. Nici *Naegeli* nu admite această formă. Credem că nu sunt de cât varietăți de diferite grade și feluri de a reacționa a măduvei osoase: forme leucemice, subleucemice, aleucemice sau „aleucice”.

De notat sunt rezultatele bune obținute prin splenectomie în trombocitopenie, cari sunt mai puțin satisfăcătoare, în Anemia aplastică.

Trebue de observat că *Frank*, recunoaște cercetările admirabile în aceasta direcție ale lui *Hayem*. Denumirea cea mai justă, în locul terme-

nului de Trombocitopenie, propusă de Frank, este cea dată de Hayem: Pseudo-hemofilie. (Pag. 360).

LEUCANEMIA.

Leube, a descris un caz de leucemie unde simptomele anemice, erau în același grad de intensitate, ca și simptomele hematologice de leucemie: 1.000 leucocite, cu polinucleare neutrofile mai puține 40%; limfocite 40%, mielociti neutrofili și eozinofili 14%. Globule roșii 1,500.000. Hemoglobina 19%, normoblaști și megaloblaști foarte numeroși: 20% și 15%. Acest caz, este greu de interpretat, pentru că în adevăr să știe, că ori ce leucemie cronică, este întovărită de anemie, fără ca anemia să ajungă la gradul și la forma celei din cazul de față. Cazul de față, seamănă și cu cazurile de eritro-leucemii, despre care am vorbit. Leube și Arneth, cari au introdus noțiunea de Leucanemie, au înțeles prin această numire, că această formă, este o boală aparte, probabil cu etiologie proprie, nu numai o simplă combinație a procesului anemie pernicios și leucemie. Cuvântul a fost admis de o serie de autori și s-au descris cazuri de Leucanemie, sub diferite aspecte acute, cronice, mieloid, limfatice; s-au descris și cazuri de Pseudoleucanemie, cari au contribuit să încrească mai mult cuprinsul acestei noțiuni de pseudoleucemie. Examinând cazurile descrise de leucanemie, s'a observat de către mulți din autori, că aceste cazuri pot fi încadrate foarte bine, în grupul mielozelor sau al limfadenozelor, cu simptome de alterațiune adâncă a sistemului eritroblastic. Atât limfadenozele cât și mielozele, evoluează într'un grad de anemie, care câteodată poate fi destul de important, caracterizată prin oligocitemie, apariția elementelor tinere regenerative a normoblaștilor și a megaloblaștilor. Cercetările lui Hirschfeld, și stabilirea existenței mielozelor aleucemice, arată clar că o parte din cazurile descrise ca leucanemie, sunt mielozes aleucemice.

Care este mecanismul producerii simptomelor grave, anemice, în aceste forme de leucanemie, nu este stabilit, dar sunt multe explicații, obținute prin deducții și analiza anatomo-patologică și clinică a cazurilor. Pappenheim, le explică prin o comprimare, făcută prin pătrunderea în măduva osoasă a elementelor hiperplaziate, mieloid sau limfatice, numind acest preces: mielostizic. Tot el a văzut că în cazurile de formații nodulare streine în măduva osoasă, fie de elemente neoplazice, fie de elemente mieloid sau limfatice în grupuri, acești noduli lucrând ca corpi streini în măduvă, se produc stări leucanemice, dând turburări ale eritrogenezei cât și a mielogenezei, prin iritațiune.

Opinia Școalei italiene expusă la capitolul eritroleucemiilor, credem că satisface foarte bine explicarea fenomenelor, admitînd în aceste cazuri, că și aparatul eritroblastic, este atins, în mod primitiv de însăși agenții leucemiei.

Tot în această grupă a leucanemiilor, au fost descrise sindrome diferite, cu asemănare hematologică cu aceste forme leucanemice. În special, este un sindrom care poate da acelaș tabloul sanghin: tumorile metastatice ale măduvei osoase. Se cunoaște că anumite cașexii în special, au o predilecție pentru măduva osoasă, precum cancerul mamar, cancerul tiroidei, al prostatei și al stomacului. Metastazele multiple ale măduvei, dau un tabloul sanghin mieloid de multe ori și eritroblastic: mielociți, mieloblaști, eritroblaști și megaloblaști. În unele anemii pernicioase, sau chiar anemii hemolitice grave, se pot întâlni și elemente leucocitare, în special mieloid, dând acel tablou caracteristic al leucanemiei. În anemii experimentale, în septicemii de asemenea. Leucanemia, este deci o formă de leucemie, sau de anemie, care nu are dreptul de a fi menținută ca o boală deosebită, ci este un sindrom complex hematologic, ce trebuie studiat și grupat exact în cadrul din care face parte. Numele lui, este bun să fie întrebunțat tot ca adjectiv, în sensul de a caracteriza o stare leucemică, zicînd o „stare leucanemică”, cel mult. Credem că „formele leucemice de eritroleucemii”, ar fi mai exact, înlocuind cuvîntul de leucanemie.

STĂRI LEUCEMOIDE.

Am văzut că metaplazia mieloidă, este un fapt dovedit. Aceste metaplazii, au loc în splină, în ficat și în ganglionii limfatici și se întîlnesc în afară de mieloză și în alte stări precum în anemia pernicioasă, în anemiile experimentale și toxice cum a arătat *Dominici* și după anemii posthemoragice; se găsește de asemenea în infecțiuni și stări particulare ca în rachitism de exemplu. Așa dar simpla prezență a unor focare mici, formate de câteva celule mieoide, nu îndreptățește diagnosticul de mieloză leucemică sau aleucemică. În ceea ce privește țesutul limfatic, leucemiile sunt cunoscute mai de mult și este admis de toți, că proliferațiile limfoide, pleacă de la elemente autochtone limfoide, cari sunt foarte răspândite în organism. Prezența de țesut limfatic în organe, acolo unde normal nu se găsește, sau mai cu seamă hipertrofia țesutului preexistent, precum sunt foliculii limfatici ai splinei, ai intestinului, nu caracterizează o limfadenoză; de asemenea prezența câtorva celule tinere, limfoblastice în unele organe, nu însemnează leucemie limfoidă. Sunt infecțiuni cro-

nice și acute și stări particulare, ca aceea descrisă de *Pallauf*, ca Stare Timico-limfatică, unde există o hiperplazie abondentă limfoidă în unele organe, fără ca această formă să fie o stare leucemică. Am arătat că *Sternberg*, și alți autori, consideră leucemiile acute, drept infecțiuni septice, iar *Ellermann* a putut produce la găini o stare leucemică caracteristică, cu leucocitoză în grad leucemic, cu forme limfatice și mieloides, prin inocularea unui filtrat de sânge leucemic, de la o găină bolnavă de leucemie; experiențele reluate de *Hirschfeld* și alții, confirmă cele stabilite de *Ellermann*, însă acest autor nu crede că aceste stări provocate experimental, sunt tot una cu leucemia umană.

Totuși aceste fapte arată că sunt infecțiuni și intoxicațiuni, capabile să producă procese hiperplastice asemănătoare leucemiilor. Aceste forme cari nu sunt bine definite, cari au caractere anatomice și hematologice de leucemii, deosebindu-se mai cu seamă prin evoluția lor, aceste stări vindecându-se, au fost numite **stări leucemoide**. Aceste forme câteodată sunt neînsemnate, trec fără a fi băgate în seamă; alte ori sunt destul de marcate, în cât atrag atenția, fiind pe planul întâi. Se prezintă cu tumefacții ganglionare, cu tumefacția splinei iar în sânge apar elemente tinere și o înmulțire globală a leucocitelor, constituind o stare subleucemică sau leucemică. Diagnosticul ce se pune, este de leucemie dar evoluția bună a bolii, ne face să credem că diagnosticul a fost greșit. Este deci vorba de un sindrom hematologic, nu de o boală. Foarte cu drept cuvânt *Lemaire*, desparte acest sindrom de pseudoleucemii sau aleucemii: nu se poate face confuzie între stările leucemoide și aceste stări aleucemice, hematologic, dar pure leucemii ca proces general. Sensul de pseudoleucemie și leucemoid, trebuie bine înțeles: termenul pseudoleucemic, cum l'am întrebuințat noi, numește afecțiuni generalizate, asemănătoare la exterior numai cu leucemiile, fără simptome sanghine leucemice, de naturi diferite, așa de exemplu limfogranulomatoza sau limfosarcomatoza; cuvântul leucemoid, trebuie înțeles ca un sindrom hematologic, asemănător cu leucemiile, câteodată prezintă și o hiperplazie a organelor hemato-formatoare. Natura acestor stări, este probabil infecțioasă, evoluând însă spre vindecare. Nu știm nici cauza, nici patogeniza acestor stări, dar e dovedit, că se pot produce. Aceste sindrome se întâlnesc de multe ori sub o formă clinică acută, alteori cronică sau sub-acută; hematologic se disting în forme mieloides și limfoides. Aceste sindrome se întâlnesc în infecțiuni acute, cât și cronice, sau câteodată însoțind formele pseudoleucemice, precum sunt tumorile măduvei osoase.

Aceste sindrome fac un lanț unit între leucemii și între reacțiunile mieloides și limfatice banale, prin urmare studiul lor trebuie făcut la un loc.

STĂRILE LEUCEMOIDE MIELOIDE.

Acest sindrom se întâlnește în multe infecțiuni grave ca variola și chiar în difterie, unde putem avea 8—12% mielocite. Alteori în stări anemice, se asociază un sindrom leucemoid. Sunt cazuri unde reacțiunea mieloidă, este foarte puternică, în cât numai evoluția poate să le deosebească de o mieleză acută. Sunt cazuri cu o leucocitoză abondentă cu 130.000 globule albe și cu o mielocitoză mare 13%, unde bolnavul s'a vindecat. *Lemaire* citează un exemplu al unui copil cu temperatură și cu pleurezie, în urma unei angine pultacee; în momentul vizitei este palid, cu adenopatii cervicale mobile și indolore; splina mare. În sânge: eritroblaști 5%, polinucleare neutrofile 50%, eozinofile 2%, bazofile 1%, mielocite neutrofile 19%, mielocite eozinofile 1%, leucoblaști $2\frac{1}{2}$ %, și limfocite 17%. Diagnosticul a fost de mieleză acută; copilul s'a îndreptat după 3 luni și sângele examinat, nu conținea nimic a normal. *Lemaire* spune că această stare leucemoidă, poate însoți și limfogranulomatoza, pe care am avut dese ocazii să o examinăm, însă nu am găsit această reacțiune, dar într'un caz de limfogranulom, histologia ganglionilor și tot tabloul anatomo-clinic, seamăna mult cu o metaplasie mieloidă.

În anemiile secundare de multe ori apare o stare leucemoidă mielocitară importantă. Tumorele secundare ale măduvei osoase, se întovărășesc cu această stare leucemoidă mieloidă, la care trebuie gândit la punerea unui diagnostic.

Sindromul de anemie pseudoleucemică al lui *v. Jaksch-Hayem-Luzet* este caracteristic în această privință: este o anemie cu sindrom leucemoid.

Sindromul eritroleucemiei, formează mai mult de cât un sindrom leucemoid, este o formă primitiv mădulară, de eritro și leucopatie, pe când în celelalte forme, reacțiunea mieloidă este secundară procesului anemic. Totuși și eritroleucemia, poate intra în grupul acesta de stări leucemoide, până când vom cunoaște etiologia.

STĂRI LEUCEMOIDE LIMFATICE.

Nu trebuie amestecate și confundate cu simplele limfocitoze de orice natură. Prezența unor forme atipice în sânge și a unui număr stabil, foarte ridicat în unele sau după unele infecțiuni, poate face greutatea diagnosticului.

Aceste forme se manifestă nu numai hematologic, dar și anatomo-clinic: o hipertrofie ganglionară, dând o stare limfatică, care a fost descrisă de *Naegeli*. Aici intră și starea timico-limfatică a lui *Palttauf*. Sunt și cazuri cu evoluția acută, unde în urma unei infecțiuni sau simple intoxicațiuni, poate apărea în sânge o leucocitoză mare, de peste

50.000 pe cmc. și procentual 80--81 % limfocite, cu o tumefacție a ganglionilor. Totodată forme tinere, limfoblasti, celule *Rieder*. Aceste forme se vindecă complet.

Considerații generale asupra leucemiilor (leucozelor). Tratamentul leucemiilor.

Cât privește mecanismul producerii, am văzut că este încă tot obscur. Leucemiile sunt niște hiperplazii ale celulelor organelor hematopoietice, cu apariția celulelor tinere în circulație.

Aceste procese se fac în urma unei rupturi a echilibrului biochimic și hormonal, care are rolul regulator în stare normală, în producerea leucocitelor. Până la un punct există o analogie între procesele neoplazice și leucemii. Glandele cu secreție internă, joacă probabil un rol important în acest echilibru formativ și perturbările lor în relație cu funcția organelor hematopoietice, sigur că vor explica într-o zi, rolul acestor organe, în procesele leucemice. *Pittaluga* a insistat asupra acestei relații. Antagonismul între producerea țesutului limfoid și cel mieloid, adins de *Naegeli* și alți hematologi, se explică tot prin activitatea glandelor cu secreție internă.

Leucoze experimentale. *Ellermann* a reușit să transmită la găini o leucoză, pe care a constatat-o în mod spontan la aceste pasări, inoculând animalelor sănătoase, extracte de organe de la pasări moarte sau bolnave de leucemie; animalul inoculat, reproducea după câțva timp simptome leucemice: sângele capătă aspectul leucemoid, conținând cantități mari de mielocite și alte forme tinere; în organele interne deasemenea infiltrații caracteristice leucemice. *Hirschfeld* cu materialul trimis de *Ellermann*, a repetat experiențele și a constatat cele afirmate de autorul danez, dar nu are siguranța, că este o boală identică cu leucemia omului. În timpul din urmă *Ellermann*, după experiențe nouă, arată că sunt virus-uri deosebite care produc forme deosebite. El descrie 3 forme de leucemii: una mielocică, una limfoidă și una intravasculară limfoidă: eritroleucoza: aceste forme fiind după el o eritrogonii. Aceste fapte îl întărește pe autor, în credința expusă de mult, că anemia pernicioasă, este o forma de leucemie, afirmațiune ce au multe puncte de contact cu teoriile autorilor moderni italieni.

Tratamentul leucemiilor. Tratamentele cunoscute în leucemii sunt numeroase, dar rezultatele sunt în general mediocre. Unii autori, au preconizat totdeauna un tratament Mercurial, în vederea că aceste stări, pot fi datorite unui sifilis vechi, necunoscut. Acest tratament dă rezultate în cazurile rari, unde este vorba de un granulom sifilitic, pseu-

doleucemic. În acelaş timp acest tratament trebuie întrebuinţat cu precauţie, putând da naştere la complicaţii grave: stomatite, ulceratii bucale, prin predispoziţia ce prezintă aceşti bolnavi, la astfel de afecţiuni. S'a încercat tratamentul cu Chinină în vederea stărilor pseudoleucemice malarice. S'a încercat opoterapia: extracte de splină de măduvă, de sânge, de suprarenale şi glande genitale.

Salvarsanul a fost întrebuinţat ca un tratament reconstitativ; *Naegeli* asemenea afirmă, că a obţinut rezultate bune cu arsenic. S'au dat şi injecţii intraparenchimatoase cu arsenic (Liq. Fowler) dar rezultatele au fost puţin încurajătoare. Fosforul a fost deasemenea întrebuinţat. Injecţii cu oxigen, transfuzii sanghine, lecitină, colesterină etc.

Medicaţiile cele mai importante ca rezultate, sunt acelea ce reuşesc să producă o distrugere a leucocitelor. Printre aceste medicamente sunt unele fizice şi celelalte chimice.

Medicamentul fizic cel mai întrebuinţat, în tratamentul leucemiilor sunt Razele Röntgen. Care este acţiunea razelor X asupra stărilor leucemice, nu este un fapt perfect cunoscut. Efectul totuşi asupra celor mai multe cazuri, este foarte important. *Heineke* a descoperit că ţesutul limfoid al animalelor, se distruge sub acţiunea razelor X şi că razele X au o acţiune electivă, pentru anumite ţesuturi, şi anume lucrează asupra ţesutului limfoid. *Pusey* şi *Senn* au arătat rezultatele bune obţinute, cari au încurajat. Aceşti autori cred că razele lucrează direct asupra microbilor şi asupra toxicelor. La om după întrebuinţarea razelor, se observă o vădită hipoplazie a ţesutului limfoid, a foliculilor în special, cari se transformă în urmă într'un ţesut fibros şi centrul se necrozează, iar ca consecinţă urmează o diminuare a leucocitelor din sânge.

Razele X lucrează asupra tuturor ţesuturilor de neoformaţie şi lucrează foarte bine şi asupra ţesutului leucemic şi mieloid. Această acţiune sau este o acţiune de inhibiţie a proliferării celulare, sau este o distrucţie a elementelor tinere, atât din centrele germinative, cât şi din sângele circulant.

Unii autori au vorbit de formarea unor toxine-leucotoxice (toxine röntgheniene) prin acţiunea razelor asupra splinei şi asupra celulelor endoteliale în general. Razele X au o acţiune secundară şi asupra ţesutului eritropoietic, observându-se alteraţii ale hematiilor şi apariţia de megaloblaşti precum şi fenomene hemolitice. Hematiile se înmulţesc însă după tratament. În urmă tratamentului cu raze X, splina şi ganglionii se micşorează. În leucemiile limfatice, limfocitiile nu dispar din sânge, precum dispar mielocitiile şi mieloblaştii, în mielozele tratate cu aceste raze. Razele X au o acţiune generală asupra fenomenelor de metabolism, aducând o mărire a azotului eliminat şi o creştere în eli-

minarea fosforului, a acidului uric și a purinelor. Bolnavul se simte bine, durerile de cap se ameliorează, starea generală se îmbunătățește, transpirațiile nocturne dispar. Alte ori din contră, sunt fenomene ce arată nereușita tratamentului: o febră ridicată, varsături, diaree. Fenomenele hemoragice se ameliorează; de asemenea afecțiunile inflamatorii ca pleurezile, dispar. Leucocitele dispar din sânge, iar bolnavul crește în greutate; anemia se reduce cel puțin la cazurile incipiente. Este cu un cuvânt o prelungire cu ani de zile uneori, a vieții bolnavului, fără că să aibă loc o vindicare definitivă. Apar recidive. Pentru a evita recidivele, trebuie făcut un tratament intermitent constant, din trei în trei luni cu raze. Cu toate acestea, câteodată, în plin tratament survin recidive, cari au un caracter malign și aduc moartea bolnavului. Cu cât forma boalei este mai acută, cu atât, efectele bune ale terapiei cu Razele X, sunt mai puțin însemnate. În cazurile cu febră mare, acest tratament este contraindicat. Sunt interesante rezultatele obținute prin radiația numai a splinei. Aceste irradiații nu au avut de rezultat numai o diminuare a țesutului splenic, ci și o acțiune generală și în special, asupra măduvei osoase, ceea ce a făcut pe unii autori să creadă, că Razele X au o acțiune deosibită asupra țesuturilor splenice, provocând formarea unor substanțe toxice, ce lucrează asupra măduvei osoase, distrugând și paralizând formarea de leucocite, putând astfel duce la o adevărată „aplazie” a măduvei osoase și la simptomele hemoragice descrise de *Frank*, sub numele de „Aleucie”, adică o scădere considerabilă a leucocitelor din sânge și trombocitopenie. În același timp se observă o proliferare a celulelor endoteliale, cari arată o fagocitoză puternică. Aceste două fenomene sunt rezultatele obținute de *Heincke*: distrugerea elementelor limfatice și proliferării macrofage, a celulelor endoteliale și a splenocitelor. Ca consecință terapeutică, se poate formula, că razele X sunt contraindicate în stările splenomegalice cu neutropenie, unde iradiația accentuează fenomenele de aleucie, dând simptomele unei aleucii hemoragice.

Toriul și mezoteriul (*Plesch*), se întrebuițează în injecții intravenoase. Se injectează 1—4 micrograme de Bromur de mezotoriu în apă sterilizată, timp de 2 săptămâni. Acest tratament are pericolele lui și se citează cazuri de transformare a unei leucemii cronice, în leucemie cu mers acut, urmată de moarte, după un tratament întepesiv și prea puternic. După o întrebuițare îndelungată de raze X, sau radiațiuni radioactive, celulele tinere pierd sensibilitatea lor față de raze.

Dintre substanțele chimice se întrebuițează Benzolul. Benzolul a fost introdus de *Korany* după experiențele lui *Selling* 2—4 gr. pe zi în capsule de câte cincizeci centigrame; dă turburări gastrice și fenomene eritrotoxice, mielopoietice, ce pot fi câteodată grave; se produce și feno-

mene hemolitice și de fragilitate globulară. Metoda lui *Aubertin*, cu 60 picături pe zi, timp de 15 zile, a dat rezultate mai bune. Trebuie precauție mare. Efectul benzolului, este scăderea numărului leucocitelor; în cazuri de mieloză acută, splina diminuează, leucocitele scad la 1000 pe 1 mmc. Bolnavul într'un asemenea caz, a murit de o recidivă gravă. În formele hemoragice, s'au obținut rezultate rele cu benzol. După studiul lui *Duke*, dozele mici, sunt mai favorabile tratamentului, aducând o inhibiție leucoblastică satisfăcătoare. După *Martins-Percine*, rezultatele sunt mai bune, cu întrebuințarea benzolului în formele granulocitare și în general în formele mielocitare, de cât și în cele limfatice; mai bune în formele cronice de cât în cele acute.

Alte metode de tratament încercate, au fost tratamentul cu *Tuberculină* și acțiunea corpurilor microbiene propriu zise, plecând de la observația clinică, că în boli febrile intermitente, leucemia sanghină dispare în timpul febril și tumefacția organelor hematopoietice se reduce; s'a căutat să se întrebuințeze în mod voit, febra, care să excite eritropoieza. S'a inoculat malaria, cu rezultate rele.

S'au făcut abscese de fixație. Tratamentul cu ser nu a dat rezultate. S'a preparat un ser leucolitic făcut cu leucocite spălate, cu rezultate apreciable (*Lucatelli*). *Lindstroem* a preparat un ser leucolitic cu leucocitele de la bolnavi. Acest ser a dat rezultate apreciable, într'un caz de leucocemie acută, febra dispărând; totuși după 3 luni au apărut din nou fenomenele.

Splenomegalia a fost încercată, fie însoțită prealabil de radioterapie, fie fără radioterapie. Mortalitatea după *Giffin* au fost de 96%. *Toeniensen* a publicat un caz, care trăește de 6 ani după splenectomie. În cazuri dispartate, când celelalte tratamente nu au dat rezultate, s'ar putea recurge la splenectomie. După imensa majoritate a încercărilor, splenectomia este cu desăvârșire contraindicată în toate leucemiile.

Afecțiunile leucemice ale Pielei.

Boalele pielii sau mai bine, afecțiunile pielii, nu ar mai putea fi studiate, fără cunoștința precisă a structurii histologice a diferitelor leziuni leucemice și aleucemice. Toate felurile de leucemii dau afecțiuni frecvente în piele, care ar putea să fie confundate cu alte atâtea afecțiuni de altă natură ale pielii, destul de greu de clasat. Cunoștințele acestea de hematologie generală, au clarificat multe chestiuni din cele mai încurcate și deosebit interpretate, de unii dermatologi. Nu avem pretenția să dăm, fie chiar un tablou rezumat, dar complet al acestor afecțiuni, aceste procese trebuind să fie documentate prin ilustrații și planșe colo-

rate speciale și ar ieși din cadrul studiului nostru, intrând în studiul boalelor pielei, ca un capitol special. Vom face numai câteva considerațiuni generale, tot așa cum nu am putut descrie pe larg afecțiunile diferitelor organe, afecțiuni secundare, a diferitelor hemopatii.

Leucemiile acute, produc mult mai multe afecțiuni ale pielei de cât leucemiile cronice. Cele dintâi afecțiuni au un caracter de cele multe ori hemoragice sau infecțios.

Pinkus, divide afecțiunile leucemice ale pielei, în trei grupe: Tumori limfatice, Eritrodremiile și erupțiile urticariante și în fine Pruritul limfatic.

Leucemiile acute dau peteșii, sugilații, vibices, de diferite mărimi, așezate în jurul vaselor rupte, cu o infiltrație puțin însemnată în jurul lor. Leziunile destructive ulcerative, sunt și mai importante în aceste



FIG. 142.

Limfadenoză cronică. Eritrodermie. (Clinica Med. Prof. Hațieganu).

forme; aceste fenomene sunt localizate de predilecție în gură, pe toată mucoasa, pe gingii în special. Necroza este rapidă, osul putând fi denudat. Aceste ulcerări sfacelate, pot mai rar, să se găsească și în alte părți ale pielei.

Linfomele, așa de caracteristice în alte organe, sunt foarte puțin importante, în piele; se găsesc limfome de acestea, mai cu seamă în formele verzi. Acești noduli se pot confunda de multe ori, cu elemente sifilitice: sifilide papuloase. În limfadenozele cronice, limfomele sunt mai mari, diseminate în special pe față, dar și pe celelalte părți ale corpului.

Afecțiunile aceste tumorale ale feței sunt caracteristice, aducând o deformitate enormă a feței, dând o asemănare cu faciesul lepros. Fig. 158 arată acest fel de tumori, cari au fost interpretate, atunci ca limfatice. Un examen histologic, făcut din piesele vechi conservate, mă face să cred că este o formă de limfogranulomatoză: aspectul feței este însă tot așa de caracteristic pentru limfadenoză cronică tumorală, cu limfome ale feței. Histologic se observă că infiltrația limfatică, merge între trabeculii epidermici, foarte superficial de cele mai multe ori. Aceste infiltrații sunt făcute de celule limfatice cu protoplasma mică, iar nucleul este intens colorat și radiar; sunt multe plasmazellen. (Fig. 143).

Aceste afecțiuni mari limfomatoase, pot avea loc și în formele aleucemice, în special în limfadenozele aleucemice.

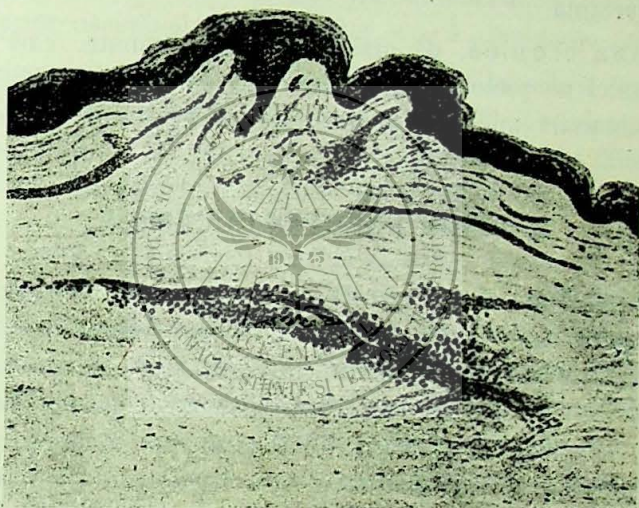


FIG. 143.

Limfadenoză a pielii (după Pinkus).

Eritrodermiile sunt afecțiuni cronice generalizate pe toată pielea, dând organului un aspect caracteristic, roșu rugos. Această afecțiune se mai numește Eritrodermie limfatică (Fig. 142). Boala începe cu mâncărime și prurit; pielea se face roșie, se îngroașă, este descuamată și aspră, ca pielea tabăcită. Părul cade de pe cap, din axile și pubis; unghiile sunt lustruite, strălucitoare; ganglionii axilari, cervicali și inghinali, formează pachete, cari nu ajung la dimensiuni prea mari.

Dermatita sau Eczema universală, este o altă formă a limfadenozei cutanate. Pielea este îngroșată roșie, dar în loc să fie uscată ca în Eritrodermie, este umedă și eczematoasă. Histologic se găsește o infiltrație limfocitară a dermului.

Pinkus, pune tot în această grupă și boala lui *Kaposi*, numită Limfadenia pernicioasă.

Aceste limfadenoze cu afecțiuni generalizate ale pielii, sfârșesc ca toate leucemiile, prin moarte. Bolnavii prezintă un marasm, din ce în ce mai accentuat, în care sucombă; iar alți bolnavi mor de o boală intercurrentă: pneumonie, erizipel, septicemie. Razele, dau rezultate temporare bune.

Leukämidele, au fost numite astfel de *Audry*, niște erupțiuni cutanate de natură leucemică. Aceste afecțiuni nu sunt cauzate de leucemii se întâlnesc și în alte boale, dar sunt produse tot pe bază leucemică și nu se găsesc numai întâmplător asociate cu ele. Aceste afecțiuni sunt de mai multe feluri, putând fi erupții veziculare, herpetiforme sau de natură urticariantă.

Mieloza cronică, dă mai rar leziuni cutanate, cari se prezintă ca tumori mici pe piele, formate din o îngrămădire de celule mieloice; alte forme cutanate mieloice, se prezintă ca hemoragii purpurice.

2. STĂRI PSEUDOLEUCEMICE.

Aceste afecțiuni sunt hiperplastice și generalizate asupra organelor limfatice, ganglioni, foliculi, amigdale, splină, asupra măduvei osoase și asupra elementelor izolate limfatice, mieloide sau mielopotent. Aceste afecțiuni sunt procese cu totul deosebite de stările, leucemice sau aleucemice. În această grupă intră o parte din tumorile elementelor hematoformatoare, parenchimatoase sau stromatice, cât și hiperplazii inflamatorii generalizate ale țesutului stromatic (interstițial). Cât privește termenul de „Stări pseudoleucemice“, este un termen pe care l'ași propune pentru denumirea acestor afecțiuni diverse, dintr'un punct de vedere didactic. Accepțiunea aceasta, este deosebită de cele, ce i s'au dat în decursul evoluției cunoștințelor acestor afecțiuni și contrară accepțiunei primordiale dată de *Cohnheim*, *Ehrlich* și *Pinkus*, cari au voit să numească cu acest nume, forme cu totul identice proceselor leucemice, însă fără sindromul leucemic sanghin. Totuși din cauza necunoașterii histologiei, s'au pus la un loc afecțiuni cu structuri diverse, asemănătoare doar la exterior cu leucemia, dar structural deosebite, cari s'au numit tot pseudoleucemii, pe lângă „aleucemiile“ adevărate. Așa a fost boala lui *Hodgkin*, Adenia lui *Trousseau* etc. S'au cunoscut și diferențiat și forme de infecțiuni, cu etiologia cunoscută, ca tuberculoza, sifilisul, malaria și lepra, cari pot da forme generalizate ganglionare și splenice, hiperplastice, fără tendință la ramolire și cașexic, cari forme au fost

confundate cu procesele aleucemice pure. În special anumite tumori, mai cu seamă cele sarcomatoase generalizate, au fost trecute și confundate cu pseudoleucemiile. Pentru a evita confuzia am spus (pag. 375), că trebuie pe cât se poate elimina acest cuvânt din nomenclatura medicală. În felul cum îl întrebuițez în clasificția propusă, acest cuvânt are avantajul, că denumește un „grup de afecțiuni” deși de diverse naturi, fără sindromul sanghin leucemic, având între ele o asemănare exterioară generală, prin tumefierea unora sau mai multor organe hematopoietice. Această numire are avantajul de a fi scurtă și a trage de la început un cerc mai strâmt, în care în urmă, să se precizeze specia boalei. Vom numi deci „**Stări leucemice**” boalele și afecțiunile hiperplastice generalizate sistematice, cu sau fără simptome sanghine leucemice și vom numi „**Stări pseudoleucemice**” toate stările cu caracter exterior asemănător leucemiilor, fără leucemie sanghină.

Formele aleucemice ale leucemiilor, le punem la stările leucemice, de oare ce sunt pure leucemii. În felul acesta cuvântul „pseudoleucemic”, însemnează ceea ce spune etimologia: ceva „neadevărat” o falsă leucemie și îl excludem ca denumire a unei entități morbide.

Înainte de a intra în descrierea specială a acestor forme, să arătăm ce se înțelege de unii autori prin Pseudoleucemie lichenală, și Ps. mădulară (pag. 406-7). Sunt forme de limfadenoză aleucemică, în cari splina în special este mărită și unde oare cum splenomegalia domină aceste simptome; alte ori numai histologic se constată o adevărată formație de limfome generalizate, constituind o stare generalizată hiperplastică cu splenomegalie, iar cazurile unde în măduva osoasă se găsesc formațiuni limfatice, fără alte simptome leucemice, se numeau Pseudoleucemii mădule.

Aceste forme nu mai pot fi numite pseudoleucemii astăzi, pentru că pseudoleucemie, nu mai este o singură boală; se vor numi limfadenoze aleucemice splenomegalice sau limfadenoze medulare aleucemice; sunt afecțiuni pur leucemice, deci nu sunt stări pseudoleucemice. Sub numele de pseudoleucemie splenică de exemplu, se etichetau și alte afecțiuni ale splinei, ce nu au nimic de a face cu leucemia: tuberculoza splenică, boala lui *Banti*, anemia splenică. Pentru toate aceste afecțiuni localizate ale unor organe, cum este splina, ganglionii, sau măduva, nu vom întrebuiți cuvântul pseudoleucemic, lăsând acest cuvânt pentru afecțiunile hiperplastice generalizate, ale organelor hematopoietice.

Iată tabloul de clasificarea acestor sindrome generalizate: Stări pseudoleucemice, cu diferitele numiri, ce li se dau în literatură:

Hiperplazii inflamatorii	{	1. Limfogranulomatoza = Granulom malign (<i>Benda</i>). (<i>Hodgkin-Sternberg</i>) Boala lui <i>Hodgkin</i> (in sens restrâns). Linfocitom metatipic (<i>Benzançon</i>).
		2. Tuberculoza generalizată ganglionară.
		3. Granulomul sifilitic.
		4. Granulom lepros.
Hiperplazii neoplazice	{	5. Limfosarcomatoză (<i>Kumbrat</i>). Limfocitomi atipice (Autorii francezi).
		6. Mielomul multiplu (<i>Rustizky</i>).
		7. Sarcomatoza generalizată a gauglionilor (cu celule rotunde, fuzi- forme, celule melanice).
		8. Tumori sarcomatoase ale măduvei osoase, periostale, endostale sau plecate de la celulele endoteliale ale vaselor, precum și de la cele reticulo-endoteliale.

Limfogranulomatoza, tuberculoza, sifilisul, lepra și tumorile de sub 7—8, sunt hiperplazii interstițiale; Limfosarcomatoza și mielomul, sunt hiperplazii parenchimatoase.

GRANULOMATOZE, HIPERPLAZII STROMATICE INFLAMATORII.

LIMFOGRANULOMATOZA

(Boala *Hodgkin-Sternberg*).

Hodgkin, la 1832 a descris un sindrom caracterizat prin tumefacția ganglionilor și splenomegalie, însoțit de cașexie. Nu se poate afirma, dacă cele 7 cazuri, pe care le-a descris *Hodgkin*, erau una și aceeași boală, deoarece s'a văzut în urmă, că sunt multe boale, cari reușesc să dea un aspect general, până la un punct asemănător cu acest cadru clinic. Descoperirea leucemiilor și mai târziu a leucemiilor, fără sindrome sanghine leucemice, așa zisei Pseudoleucemii, a făcut să se creadă că și boala descrisă de *Hodgkin*, este o pseudoleucemie. *Wilks*, în Anglia descrie din nou un complex de simptome asemănător, pe care îl găsește identic cu cel descris de *Hodgkin*, și îl numește, Boala lui *Hodgkin*. Acest sindrom se confunda acum cu Pseudoleucemia lui *Cohnheim*, pentru că nu era încă un criteriu sigur de deosebire între ele. Același lucru este și cu Adenia lui *Trousseau*, sau cu boalele descrise de *Bilroth*, și numite de el „Limfome maligne“, de *Langhans*: Limfosarcom malign, de *Orth*, Limfadenie aleucemică malignă, de *Cossy*, Hipertrofie ganglionară fără leucemie, de *Bonfils*, Cașexie fără leucemie, de *Ciaccio*, Endoteliom sincițial, de *Pel* și *Ebstein* Febră recurentă ganglionară. Toate aceste cadre clinice, conțineau în ele mai multe afecțiuni și anume: o

tuberculoză generalizată așa numită pseudoleucemică. un sifilis generalizat ganglionar, tumori diferite generalizate ale ganglionilor limfatici și ale măduvei osoase, leucemii fără sindrome sanghine, limfosarcomele lui *Kundrat*, și boala pe care o numim astăzi *Limfogramulomatoză*. Această din urmă formă deosebită, pe care, dacă astăzi necunoscându-i perfect etiologia, nu o putem considera ca o entitate morbidă absolută, totuși este un sindrom bine limitat și perfect definit, atât anatomo-histologic, cât și clinic: o boală. Grație cercetărilor lui *Paltauf*, *Sternberg*, *Benda*, se stabilesc caracterele anatomice proprii ale acestei boale, separându-se de cele asemănătoare. Acești autori în 1895, arată caracterul *granulomatos*, al afecțiunii ganglionare, caracterizată prin polimorfismul celular și hiperplazia celulară, atât limfatică cât și conjunctivă. *Sternberg*, stabilește forma celulelor mari, cari îi poartă numele, celule cu unul sau mai mulți nuclei, de o formă cu totul deosebită de a celulelor gigante din tuberculoză, descrise de *Langhans*. Aceste celule sunt caracteristice pentru acest sindrom, care după el, este o afecțiune tuberculoasă specială a ganglionilor. *Paltauf*, denumește afecțiunea *Limfogramulom*, ca se arată că e vorba de un proces inflamator al ganglionilor care nu trebuie să se confunde cu hiperplaziile, neoplazice și leucemice.

Boala, este încadrată și se poate numi **Boala Hodgkin**, *Sternberg*, pentru a evita ori ce confuzie. *Benda*, propune numele de „Granulom malign“, pentru a arăta și mersul fatal al acestei boale; el nu crede că este vorba de o formă aparte de tuberculoză, ci opiniază că este o infecție nespecifică, dată probabil nu de un singur, ci de mai mulți agenți. Alți autori precum *K. Ziegler*, *Klein*, *Longope*, *Aschoff*, *Fubian*, *O. Mayer*, *Fränkel*, cred că este vorba de o inflamație specifică, dată de un agent specific. *K. Ziegler*, o numește „Boala lui *Hodgkin*“, definind-o ca o inflamație cronică specifică, care prinde aproape tot sistemul limfatic, provocând o tumefiere generală, dar care secundar, poate ataca și alte organe, ca pielea și mucoasele, însoțindu-se de febră, anemie și cașexie. Unii autori francezi propun altă numire și anume de *Limfocitom metatipic*, (*Bezançon et Clerc*), care nu se poate menține, de oarece nu este o proliferație limfocitară. În timpul din urmă *Favre* din Lyon, a propus denumirea de „Adenită prurigică eozinofilă“, ca exprimând mai bine, complexul patologie: o boală a țesutului limfatic, sau mai bine a ganglionilor, care se însoțește de prurit și histologic prezintă o eozinofilie caracteristică. Aceste fapte nu corespund perfect realității: pruritul, este un caracter clinic, care nu e absolut constant; eozinofilia de asemenea lipsește de foarte multe ori, iar termenul de „adenită“, înseamnă o afecțiune localizată la

ganglionii. Este un fapt astăzi incontestabil, că această boală are un caracter mai general, ceea ce face ca boala, să nu mai fie considerată ca o boală a ganglionilor limfatici, sau numai a țesutului limfatic chiar, ci a sistemului limfatic în general, care este mult mai răspândit și a țesutului conjunctiv. Aspectul histologic, este acela al unei inflamațiuni, cu polimorfism celular, reprezentat prin fibroblaste și celule epitelioide, celule speciale gigante, tip *Sternberg*, limfocite, plasmazellen, eozinofile, neutrofile și fibrină în locurile mai tinere. Inflamațiunea se petrece în țesutul stromatic (*Ferrata*), și anume în reticulul endotelial al ganglionilor, în măduvă și în țesutul conjunctiv din ficat, piele, intestin, stomac etc. Este dar un proces inflamator generalizat, stromatic, interstițial, produs de un virus care merge pe căile limfatice; infecția se face de la un punct la altul; virusul pătrunde prin gură, în intestin sau plămâni, fără să lase leziuni caracteristice la locul de intrare, difuzând pe calea limfatică și nu pe cea venoasă, luând un caracter de infiltrație prin continuitate. Caracterele generale seamănă cu cele ale tuberculozei, fiind vorba de o inflamație nodulară, hiperplazică, cu evoluție lentă și spre deosebire de tuberculoză, fatală. Din examenul multor cazuri, am impresia răspândirii prin spațiile conjunctive, interfibrilare, realizând transmiterea prin contiguitate.

În felul acesta nu vom mai vedea în boala lui *Sternberg*, o afecțiune ganglionară, ci o boală generalizată a țesutului conjunctiv, cu predilecție pentru țesutul reticuloendotelial al organelor hematopoietice.

Etiologia. *Sternberg*, a izolat acest sindrom de grupul vechiu al pseudoleucemiilor, unde se confunda cu limfosarcomul și cu limfadenozele aleucemice și cu alte inflamațiuni și tumori, cu caracter generalizat, așa zise „pseudoleucemice“. El l-a considerat ca un sindrom produs de bacilul tuberculozei, pe care l'a găsit în jumătate din cazuri, sau a putut produce o infecție la cobai, inoculând porțiuni din organele afectate, ganglioni, sau splină, provenite din cazuri unde nu fusese nici un semn de tuberculoză, atât microscopic, cât și macroscopic. El crede că această boală, este o formă atenuată, produsă de bacilul tuberculozei. *Lichtenstein* și *Bing*, au putut produce la cobai, cu culturi de bacili tuberculoși atenuați, oare cari leziuni cu caractere histologice asemănătoare celei din nodulii din limfogranulomatoză și asemănătoare cu leziunile găsite la cadavrul de la care a inoculat cobaii. Acest fapt este o confirmare a doctrinei lui *Sternberg*. Totuși obiecțiunile ce se fac, sunt foarte puternice. Prima obiecțiune, este greutatea de a explica, cum o formă atenuată de tuberculoză, să producă o boală progresivă și fatală, cu o evoluție destul de scurtă, de câteva luni până la câțiva ani (3—4)!

Trebue să se știe că sunt cazuri, unde nu s'a putut obține o tuberculizare a cobaiului, cu material infecțios provenit de la limfogranulomatoză. La prima obiecție, se răspunde prin ipoteza că ar putea fi o asociere între bacilul tuberculos și celulele atinse, formând un adevărat parasitism, care ar fi prin el însuși, vătămător organismului.

Rezultatele negative, în ceea ce privește tuberculoza, iarăș nu pot înlătura ideea etiologiei acestui microorganism, fiind cazuri când transmissibilitatea este sută la sută. Experiențele lui *Gougerot*, care a putut produce la animale, inoculând bacilul *Koch*, reacțiuni histologice identice cu tumorile conjunctive, dă un sprijin puternic ideei, că tot bacilul *Koch*, ar putea produce și forma anatomo-clinică de limfogranulomatoză.

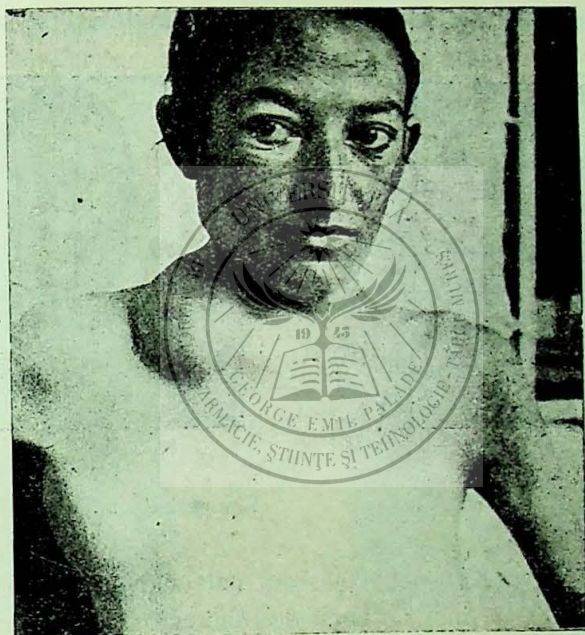


FIG. 144.

Limfogranulomatoză. (Clinica Medicală. Prof. *Hațieganu* Cluj). Bolnavă care a părăsit serviciul. Excizia unei porțiuni din ganglionii inghinali a arătat histologia tipică de limfogranulom.

Alți cercetători cred că bacilul tuberculos de tipul bovin al bacilului tuberculozei, este agentul care produce boala. *Much* și *Fränkel* au putut în cele mai multe cazuri să coloreze niște bastonașe și granulațiuni cu grăm, pe cari *Much* le consideră ca granulații identice cu ale bacilului tuberculozei. *Fränkel* crede că aceste granulațiuni constituie un virus special. Alți patologi (*Ziegler*, *Aschoff*) cred că este un agent specific necunoscut, dar care nu are nimic comun cu tuberculoza. În timpul din urmă

doi cercetători americani, *Bunting* și *Jates* au obținut culturi de un bastonaș „*Corynebacterium Hodgkini*” cu cari au putut reproduce la animale leziuni asemănătoare și pe cari îl consideră ca agentul propriu al limfogranulomatozei. Cercetări de control făcute în America, nu corespund celor afirmate de autori, în cât foarte puțini (*Colrat*), cred în această etiologie.

Inoculând la animale, s'au obținut următoarele rezultate: nu s'a putut reproduce boala în totalitate; unele animale mor de marasm, fără ca la autopsie să prezinte caracterele limfogranulomului. *Lichtenstein* a produs oare cari leziuni ce semănau cu tuberculoza, deosebindu-se până la un punct de ea și prezentând o ușoară asemănare cu histologia polimorfă a limfogranulomului. *Weinberg* pretinde că a reprodus asemenea leziuni limfogranulomatoase, cu material limfogranulomatos, însă nu dă detalii.

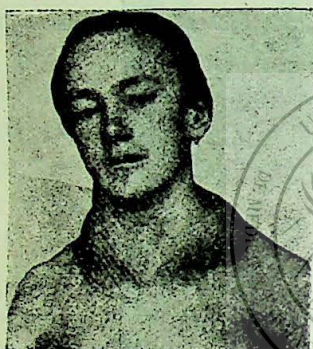


FIG. 145.

Limfogranulom. După K. Ziegler.



FIG. 146.

Limfogranulom. După K. Ziegler.

Granulațiile lui *Much* se găsesc câteodată și acolo unde nu se poate colora cu *Ziehl* nici un bacil de tuberculoză și inoculând animale, se produce o tuberculoză experimentală. Valoarea acestor granulațiuni și bastonașe, este contestată și controversată, de oare ce se găsesc și în alte afecțiuni.

Reacțiunile la tuberculină sunt fapte pozitive, dar faptul că de multe ori tuberculoza poate fi asociată cu limfogranulomatoza, face ca reacțiunea să piardă importanța ei.

În rezumat până astăzi putem considera, că nu cunoaștem etiologia limfogranulomului, deși unii admit părerea bacteriei a lui *Bunting*. Din cercetările personale, am căpătat aproape convingerea, că etiologia este tot tuberculoza. *Weinberg* din studiile făcute, conchide la fel.

Legătura între limfagranulom și tuberculoză, este foarte strânsă și foarte puțin clarificată. Se cunosc forme de tuberculoză generalizată a

ganglionilor, numite și forme tuberculoase pseudoleucemice. Această tuberculoză evoluiază altfel de cât cea obișnuită, având puțină tendință la necroză și din contra mare tendință la scleroză și hiperplazie. La microscop în acești ganglioni, nu se găsesc de cât foarte rar celule gigante *Langhans*, și în schimb mulți fibroblaști și celule epitelioid. Sunt descrise cazuri de *Askanazy*, *Buicliu*, *Roque*, de asemenea tuberculoze generalizate, cu mărirea splinei și a ficatului și fără tendință la necroză; examenul citologic a arătat caractere tipice de tuberculoză și inoculările au fost pozitive. Tabloul clinic se deosebește puțin de acel al limfogranulomatozei; ganglionii rămân mobili sub piele, ca și la limfogranulom.

Caracterele anatomo-clinice și hematologice. În descrierea simptomelor clinice ne vom servi afară de datele autorilor streini și de cercetările făcute în Clinica Medicală a Prof. *Hațieganu* împreună cu *Dr. Goia* conferențiarul clinicei, cu care urmărim împreună de câțiva ani această chestiune.



FIG. 147.

Limfogranulom. După *K. Ziegler*.



FIG. 148.

Limfogranulom. După *K. Ziegler*.

Boala aceasta afectează de obicei pe oamenii adulți între 20—40 ani, dar se găsesc cazuri și la bătrâni de 60 ani și la copii de câteva luni; sexul bărbătesc ar fi mai des afectat. Drept cauze predispozante, au fost incriminate, boli infecțioase ca gripa, pneumonia, fără însă a se putea dovedi, o legătură în mod pozitiv. Tuberculoza singură se găsește de cele mai multe ori în antecedentele personale și colaterale; această legătură este neexplicată încă și cercetările de până acum nu au lămurit raporturile de cauzalitate, îndepărtând totuși numai ideea unei coexistențe a acestor două boale.

Boala începe încet, insidios; de obicei sunt notate începuturi bine definite și totdeauna mergând împreună cu tumefacția ganglionilor, care are loc înainte ca simptomele subiective, să facă pe bolnav să se adreseze medicului, deci această tumefacție apare în plină sănătate.

Pachetele ganglionare se prind rând pe rând; cele mai des prinse, sunt pachetele cervicale (Fig. 144—148) posterioare, din triunghiul posterior al gâtului; de multe ori începe totuși a se prinde întâi alte grupe ca de exemplu cele axilare, inghinale sau chiar cele din cavitățile corpului, precum cele mediastinale și retroperitoneale. Modul de propagare al afecțiunii ganglionare, nu se poate fixa, fiind extrem de variat de la caz la caz. Ganglionii sunt și rămân mobili sub piele, izolați între ei, nedureroși, iar pielea nu este nici edemațiată nici inflamată.

Ganglionii în stadiul întâi sunt mai moi, mai târziu încep să se indureze, obținând o consistență dură, lemnoasă chiar.



FIG. 149.

Linfogranulomatoza ficatului și a intestinului. (Orig).

În acelaș timp cu tumefierea ganglionilor, se observă de cele mai multe ori, sau totdeauna după unii autori, o iritație cu mâncărime a pielii, un prurit mai mult sau mai puțin intens. Câteodată acest simptom este așa de pronunțat, încât constituie simptomul cel mai greu pentru bolnav. Sunt cazuri unde pruritul premerge tumefacției ganglionilor. În această epocă nu sunt citate afecțiuni vizibile ale pielii. Simptomele cutanate pot evolua și pot prezenta și alte caractere: adevărate eritrodermii ori exanteme simple, buloase și hemoragice. Simptomul acesta a fost bine observat de școala franceză de Favre și Colrat cari i-au dat o importanță mare, făcându-l să ia parte între simptomele caracteristice ale boalei. Un alt fenomen constant, este și o pigmentare, care apare în unele cazuri. Această pigmentare dă pielii un aspect cafeniu murdar,

mai cu seamă deasupra pachetelor ganglionare. În stadiile mai avansate, se observă pe piele, noduli de mărimea unui bob de cânepă, ceva mai turtiți și palizi, cari pe secțiuni prezintă caracterul histologic al limfogranulomului. Acești noduli se ulcerează, ombilicându-se, acoperindu-se cu cruste. Hemoragii cutanate se întâlnesc mai rar: sunt și peteșii sau chiar pete hemoragice mai mari.

Trebue de notat edeme ale pielii, cari se explică prin tulburări în circulația limfatică.

Transpirații abundente mai cu seamă în timpul ascensiunii termice; turburări de nutriție, atrofii parțiale, căderea părului.

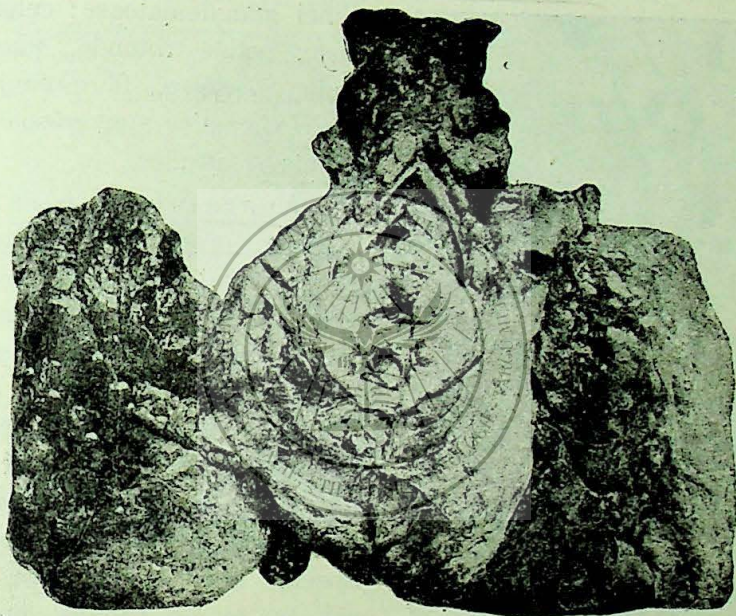


FIG. 150.

Masă ganglionară mediastinală posterioară. Limfogranulomatoză. (Original). Se vede la mijloc masa tumorală ganglionară; se observă cum ambii plămâni, sunt infiltrați cu noduli masivi tumorali.

Tulburări gastrointestinale apar câteodată la începutul boalei; senzație de greață, vărsături, diaree.

Aceste simptome ar constitui primul stadiu al boalei, care durează în mod variat, de la câteva luni, la 4—7 și chiar până la 17 ani! Această împărțire în stadii, de sigur că este mult schematică.

Splina este aproape totdeauna mărită; câteodată avem splenomegalii considerabile, putându-se simți chiar la palpație neregularități; alteori splina este puțin mărită, fără să întreacă coastele cele false. Sunt și cazuri unde splina nu este mărită, dar acestea sunt excepțiuni. (An. pat. Pag. 236).

Ficatul mărit de cele mai multe ori, întrecând marginea coastelor; dureros la palpare; icterul apare numai excepțional și se dovedește la autopsie, că este produs de compresii făcute de ganglionii hipertrofiați în jurul căilor biliare. Ficatul este și el afectat de limfogranulomatoză. Se observă în cele mai multe cazuri, o diseminare de noduli cenușii albicioși, de diferite mărimi, cât boabele de mei, sau mai mari, cu conturul neregulat. Acești noduli pătrund pe lângă vasele portale, între lobuli și chiar în lobuli. Am studiat un caz, unde limfogranulomul făcea o tumoră unică hepatică, ca un sarcom. (Fig. 149). Histologic a prezentat o structură ase-



FIG. 151.

Limfogranulom mediastinal. (Original). Tumoră în mediastinul anterior de natură limfogranulomatoasă. Aici este o asociație de tuberculoză cu limfogranulomatoză. (Vezi aceste capitole). Istologic constată un caracter sarcomatos al proliferației celulare.

mănătoare țesutului ganglionilor, sau splinei granulomatoase: celule fibroblaste, celule rotunde, plasmatică, celule *Sternberg*, fibre conjunctive. Celulele hepatice, sunt grăsoase, comprimate și atrofice.

Aparatul respirator dă simptome produse în primul rând prin compresia ganglionilor traheobronșici sau mediastinali. (Fig. 150). Pachetele ganglionare se contopesc în mase compacte, în regiunea hilului și pătrund înăuntrul pulmonilor de-a lungul bronșilor, (Fig. 150, 152) vaselor, dîstrugînd parenchimul. În aceste cazuri limfogranulomul ia aspectul unei tumori albe cenușii, unde nu se mai cunoaște limita ganglionilor (Fig. 153, 154), cazurile acestea se aseamănă în totul cu celelalte afecțiuni pseudoleucemice, cu cari au fost confundate: cu limfosarcomatoza (Fig. 153) în special și cu limfadenoma aleucemică. Structura histologică este însă caracteristică și stabilește diagnosticul. Într'un asemenea caz, am putut observa o proliferație celulară, cu totul excepțională, făcută

din celule mari fuziforme fibroblastice epitelioid; se văd treceri neîndoioase, între celulele endoteliale și cele reticulare, și între aceste forme sarcomatoase (Fig. 111). Nucleul acestor celule, este de multe ori în cariochinază, monstruos, intens colorat sau altă dată veziculos, palid. Totuși

polimorfismul celular și tendința la fibroză, face să nu le putem confunda cu celulele sarcomatoase.

Sunt dese ori citate afecțiunile pleurei: pleurezii cu lichid serofibrinos, rivalta pozitiv. În unele cazuri, cum era unul din cele observate de noi (Fig. 151), era o combinație de tuberculoză pulmonară, cu limfogranulom; aceste inflamațiuni pleurale, însă se întâlnesc și la cazuri pure de limfogranulom.

Tubul digestiv. Afară de simptomele subiective, ce pot apărea de la început, acest aparat poate fi el însuși locul afecțiunii principale. Se cunosc astăzi foarte bine cazuri, în care tot aparatul digestiv de la

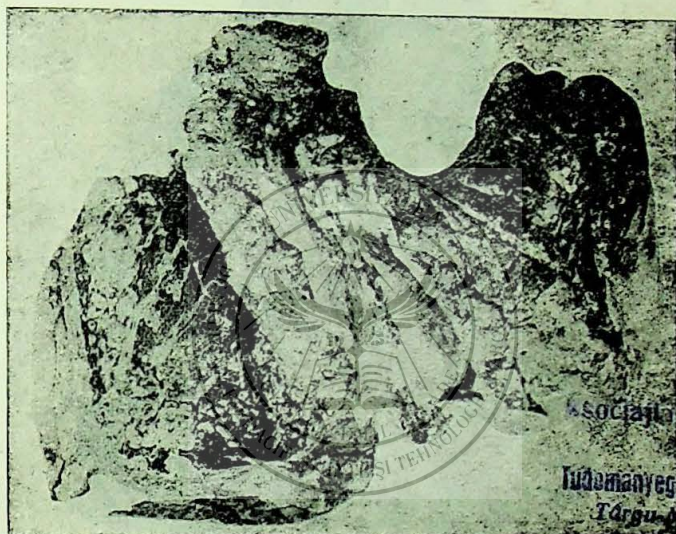


FIG. 152.

Tumori pulmonare și mediastinale. Limfogranulom. (Original).
Mase tumorale pulmonare și pleurale. Aceiași structură histologică.

gură până la anus, este prins de limfogranulomatoză. Sunt alte cazuri, în cari numai stomacul sau intestinul, este prins. Cazurile lui *Weinberg*, *Schlagenhauser*, *Catsara* și *Eberstadt*, se prezintau cu ulcerăriuni atât pe mucoasa stomacului, cât și a intestinului; aceste ulcerăriuni cu marginile îngroșate și dure, cu centrul scufundat, fără noduli tuberculoși, prezintă la microscop o structură caracteristică limfogranulomatoasă (Fig. 159, 110, 112). De notat că în toate aceste cazuri, era vorba de un limfogranulom fără tuberculoză. În unul din aceste cazuri, ganglionii cervicali, nu erau tumefiați. Aceste cazuri arată că limfogranulomul, se localizează în toate organele, nefiind numai o boală a ganglionilor. Sunt câteva cazuri de limfogranulomatoză a stomacului, prezentându-se ca niște ulcerăriuni greu de

diagnosticat macroscopic; histologia face să se rectifice diagnosticul. În cazul 149, era și o eroziune intestinală în dreptul masei ganglionare, care comprima peretele intestinului pe dinafară.

Limba, esofagul, pot fi deasemenea afectate de limfogranulomatoză.

Consecințele clinice ale turburărilor gastrointestinale, vor fi ca în cazurile descrise de *Weinberg*, în primul rând diarei mari.

Sistemul osos. Sunt alterații și simptome osoase datorite stărei generale cașectice.

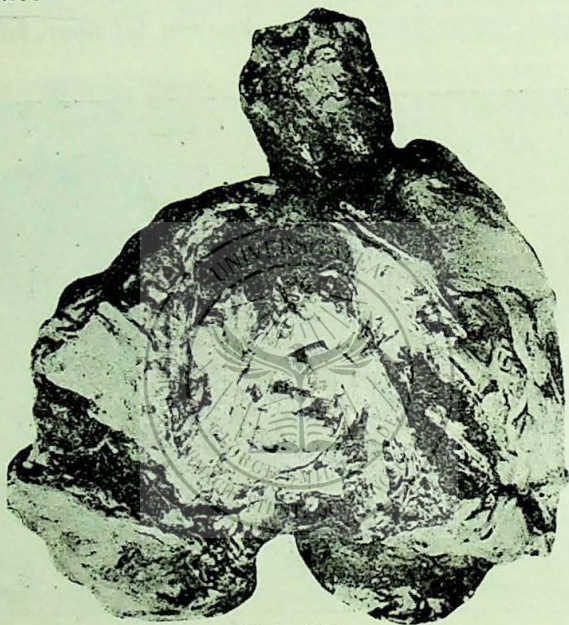


FIG. 153.

Limfosarcomatoză. (Orig). Massa tumorală mediastinală pătrunde în auriculă dreaptă.

Sunt simptome iritative nervoase, datorite metastazelor limfagranulomatoase ale meningelor, cum am găsit într'un caz studiat de noi (Fig. 151).

Starea generală, începe să fie din ce în ce mai rea; greutatea corpului scade ca și puterea bolnavului, destul de repede, variind după caz; bolnavul, ajunge la o stare cașectică pronunțată. Paliditatea tegumentelor, denotă, o stare de anemie secundară, ce poate fi destul de gravă.

Temperatura este unul din simptomele importante. *Pel* și *Ebstein* au observat de mult în așa zisa Pseudoleucemie, o formă particulară de temperatură, cu tip recurent, asemănătoare cu febra din tifusul recurent. Cercetările de atunci, au fost negative, în privința spirocheților *Obermeier*, totuși ei au descris aceste forme, sub denumirea de febră recurentă

cronică. Afară de acest tip, sunt și alte tipuri de temperatură în limfogrulomatoză: tipul remitent și intermitent; câteodată temperatura lipsește, sau are caractere cu totul neregulate. Sunt și tipuri de temperatură continuă, simulând infecțiuni acute. Odată cu febra, se observă și fiori de frig. Temperatura aceasta, așa de variabilă și neregulată, face să se asemene cu felul temperaturii din unele boale infecțioase. S'ar explica după unii autori, prin o stare anafilactică, produsă de pătrunderea în organism a unor substanțelor dezintegrate, produse de elementele limfatice ganglionare.



FIG. 154.

Limfogrulomatoză pulmonară plecată de la masele hilului și ale mediastinului. Acelaș caz ca Fig. 151.

Hematologia. Numărul hematiilor este diminuat de multe ori, ajungând până la 2 milioane și chiar mai puțin; în frotiuri uscate, se văd anizocite, poichilocite și polieromatofile. Câteodată nici numeric, nici calitativ, globulele roșii nu sunt alterate; în stadiile avansate, anemia nu lipsește aproape nici odată. Hemoglobina este diminuată în proporția hematiilor; valoarea globulară este mai mică de 1.

Leucocitele sunt sau în număr normal, dar de multe ori este o ușoară leucocitoză; se citează cazuri cu leucocitoză mare, până la 60.000 pe mmc.; sunt cazuri cari evoluează cu leucopenie. Leucocitoza este neutrofilă. Sunt cazuri în cari eozinofilele sunt înmulțite, dând un procent de 9—13%. *Naegeli* arată că totdeauna eozinofilele sunt înmulțite. Totuși după cercetările celor mai mulți și ale noastre, eozinofilia lipsește în unele cazuri și nu este ridicată într'un număr însemnat de cazuri. Limfocitele sunt în proporție normală;

Mononuclearele, sau monociti formează 10—20%.

Aceste forme sunt foarte caracteristice: sunt celule mononucleare, cu protoplasma abundentă, ușor bazofilă. De cele mai multe ori conțin granulații

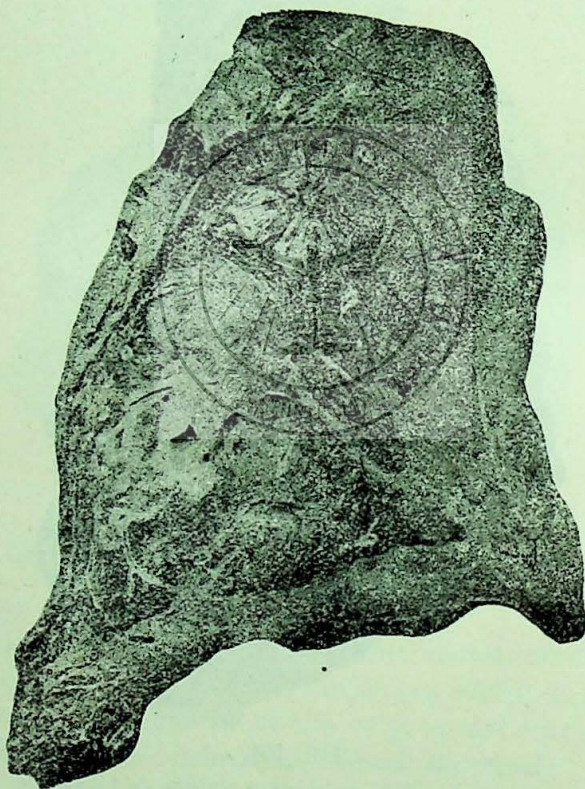


FIG. 155.

Limfosarcomatoză mediastinală și pulmonară.

azurofile. Mulți autori le numesc: mononucleare cu granulații azurofile. Aceste forme sunt numite astăzi de cei mai mulți, monociti (Pag. 145). Acești termeni diferiți, încă întrebuințați și astăzi în literatură, dau naștere la confuzii. Structura nucleului este caracteristică și cu totul diferită de a formelor tinere mieloblastice — hemocitoblastice, — deci nu se pot confunda cu celulele tinere ale proliferațiunilor leucemice.

În locul termenilor de: mononucleare mari, limfociți leucocitoizi, limfo-leucocite, celule de trecere (Übergangsformen) se poate spune: monociti.

În unele cazuri apar în sânge și elemente mielocitare și se observă o „îndreptare“ a leucocitelor spre stânga, după *Arneth*, denotând o iritație mădulară, fie indirectă, fie toxică.

Cât privește eozinofilia tisulară, se afirmă de mulți patologi, că este unul din caracterele inflamațiunii speciale limfogranulomatoase, constituind un simptom și o indicație pentru diagnostic. Astăzi este admis însă de aproape toți, că eozinofilia aceasta, poate lipsi de multe ori; nu este constantă și lipsa ei nu poate înlătura diagnosticul. Tabloul sanghin cu leucocitoză sau leucopenie, cât și în cazurile unde se găsește eozino-



FIG. 156.

Limfogranulomatoză abdominală. (Original). Masele intestinale sunt răsturnate peste marginea peretelui abdominal; de-a lungul coloanei vertebrale, se vede un pachet mare tăiat în două. Este pachetul limfogranulomatos perivertebral.

filie, nu poate da indicații sigure de diagnostic și este departe de a fi patognomonic. Prin negativitatea lui, tabloul sanghin, poate înlătura formele leucemice și o parte din cele aleucemice. Nici monocitoza nu este de cât o prezumție, putându-se întâlni și aiurea: inflamații cronice și acute nespecifice, anumite amigdalite etc.

Evoluția clinică a cazurilor este diferită și de aceea se pot stabili mai multe tipuri clinice. *Ziegler* face 6 tipuri și anume: forma

acută, forma localizată, forma generalizată, forma mediastinală, forma larvată sau tifică, forma splenomegalică.

Forma acută, evoluiază în câteva săptămâni, cu începutul bine definit. In această formă, ganglionii interni sunt totdeauna măriți. Această formă evoluiază repede numai în al doilea stadiu, pe când în primul stadiu are un mers destul de lent.

Forma localizată e aceea ce rămâne cantonată la anumite pachete. Dintre aceste forme, putem diferenția: forma mediastinală, forma cervicală, forma retroperitoneală. Simptomele în aceste forme, vor depinde de fenomenele mecanice, la cari dă naștere tumora localizată, confundându-se clinic cu tumorile de altă natură ale acelor regiuni. Așa forma mediastinală, va face pe clinicieni se facă diagnosticul dife-

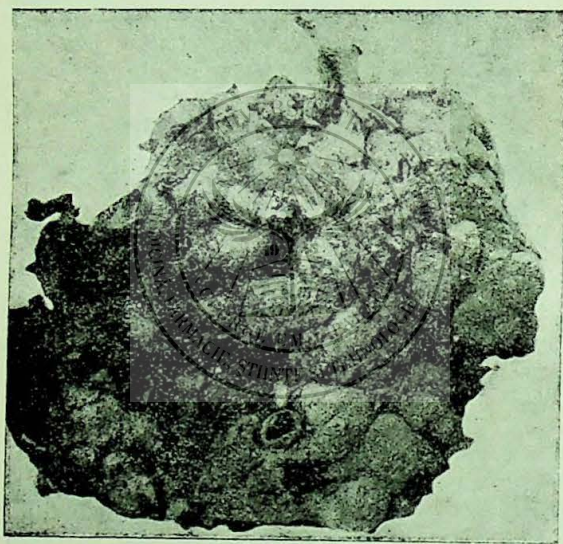


FIG. 157.

Masă ganglionară abdominală. Limfogranulomatoză. (Orig).

rențial cu tumorile mediastinale; vom înregistra edeme ale trunchiului, membrilor superioare, staze ale venelor gâtului, ale intercostalelor; transudate pleurale și pericardice, greutate în respirație, cornaj, greutate la înghițire, tachicardie, afonie, paralizia pneumogastricului, iar alteori degete hipocratice.

Forma retroperitoneală (Fig. 156) este de asemenea frecventă, cuprinzând toată masa ganglionară prevertebrală și producând fenomene de compresiune abdominală: ascită serohemoragică sau chiloasă. Cred că trebuie vorbit de o formă gastrointestinală, care deși mai rară totuși există. Dintre cazurile lui Weinberg, este unul despre care

am amintit mai sus, unde atât limba, cât și stomacul și intestinele, prezintau alterațiuni însemnate. În acest caz, este și o hipertrofie ganglionară generalizată, așa în cât acest caz, ar putea face parte și din formele generalizate. Un alt caz personal observat, era cu totul localizat, într-o porțiune a intestinului și în ficat sub forma de tumoră masivă.

Forma splenomegalică nu este rară, însă nici odată nu sunt forme pure, ci însoțite de o apreciabilă tumefacție ganglionară. O limfogranulomatoză numai a splinei, nu se cunoaște, deși sunt unele forme unde mărimea splinei, este în disproporție cu mărimea ganglionilor și unde splenomegalia formează punctul principal al boalei. În viață se întâmplă, ca splenomegalia, să apară destul de precoce și fără ganglioni vizibili mari, în cât diagnosticul să oscileaze între stările leucemice și limfogranulomatoză. Splina în aceste cazuri este mare, dură, cu neregularități; la secțiune este roșie-brună, pulpa nu se rade cu cuțitul.

Forma cea mai grea de diagnosticat, este forma tifică. În această formă, sunt prinși numai ganglionii retroperitoneali. Boala începe cu simptome generale, frisoane, temperatură neregulată, sau sub o formă recurentă; anemie, slăbiciune, de multe ori diaree și inapetență. Altă dată scăderea forțelor și a dispoziției, apar mai târziu, odată cu simptome mai accentuate, ca mărimea splinei și a ficatului, ascită etc. Pentru a ilustra mai bine, rezumez observația unui bolnav studiat cu *Dr. Goia* în clinica *Prof. Hațieganu* și în Institutul de Anatomie Patologică.

Bolnavul este un bărbat de 60 ani. G. P. A. intrat în serviciu la 28 Octombrie 1922 pentru dureri de cap și ușoară mișcare febrilă. La 17 ani, a avut febră tifoidă. Acum boala s'a manifestat pe nesimțite; o ușoară slăbire a forțelor; senzație de frig și fiori, ușoare dureri de cap și dureri în extremități; greață fără vărsături, temperatura 39,5, constipație.

Bine dezvoltat, mai mult înalt, țesutul adipos și muscular bine reprezentate. La pulmon nimic important, la inimă asemenea. Limba saburală; abdomenul balonat; nu se produce apărare musculară; ficatul depășește marginea coastelor; splina este mărită și se palpează ușor în hipocondrul stâng.

Urina nu are albumină.

29/XII. Bolnavul delirează; temperatura 39,5.

Examenul sângelui: leucocite 15,000: Polinucleare 40%.

Mononucleare 4%.

Limfocite 51%.

Metamielocite 4%.

După 3 zile bolnavul se simte mai bine; temperatura scade, starea generală bună, bolnavul vrea să părăsească clinica.

9/I. 1923. Cefalee dureri generale; temperatura 37,7; starea se agravează în zilele următoare, dând din nou tabloul de sus și temperatura menținându-se în formă de platou; numărul leucocitelor 18.000 pe 1 mmc.

14/I. Bolnavul se simte bine din nou; e bine dispus; de o săptămână aporetic iar starea generală bună, ca și în întâia remisijune. Temperatura începe din nou; vărsături. La 3/II o hematemeză abundantă, iar a doua zi, melenă; starea se agravează și temperatura se menține în platou până la 11/II când scade din nou. Bolnavul se simte bine, deși este adinamic. Splina și ficatul rămân mari; după altă săptămână, temperatura este ridicată, din nou perioada febrilă mai lungă; hematemeză, dureri în epigastru.

19/III. Temperatura normală. Peste o săptămână se ridică din nou. Sucombă la 8/IV. 1923.

Diagnosticul clinic a fost de febră tifoidă. Autopsia făcută în Institut, se constată un ulcer stomacal; foarte puțini ganglioni în hilul ficatului; nimic tuberculos în plămân, însă se observă o mică ulceratie pe intestin. Diagnosticul pe masa de autopsie nu s'a putut stabili; s'a presupus o infecție generală septicemică.

Histologia a deslegat problema: ficatul prezenta o infiltrație nodulară fină, care nu a putut fi văzută cu ochiul liber, făcută din o proliferatie de țesut conjunctiv periportal, în care se vedea o cantitate de



FIG. 158.

Limfogranulomatoză. Diagnosticat altădată (1893). Pseudoleucemie.

celule de diferite feluri, între cari și celule tipice *Sternberg*. Acești noduli aveau tendință la scleroză. Iată un caz cu o evoluție în adevăr rară și

unde diagnosticul, nu se putea să se facă, chiar dacă s'ar fi presupus, anume existența acestei boale. Chiar dacă s'ar fi făcut o puncție în splină, nu s'ar fi putut găsit celule, cari să dea deslegarea, de oare ce în splină erau în mod excepțional, foarte puține alterații. Este o formă tifică, dar și o formă localizată hepatică. Ca simptomatologie cazul acesta a realizat o formă de febră recurentă *Pel-Ebstein*. Acest lucru arată cât este de puțin îndreptățit, de a se considera această boală, ca o boală a ganglionilor limfatici: nici localizarea anatomică, nici simptomatologia, nu sprijină această concepție; este o boală a țesutului conjunctiv, sau mai bine zis a unei părți din țesutul conjunctiv de pretutindeni.

Histologia limfogranulomului. (Fig. 159, 110-113). Am arătat atât la ganglioni, cât și la splină și măduva osoasă, cum se prezintă acest pro-

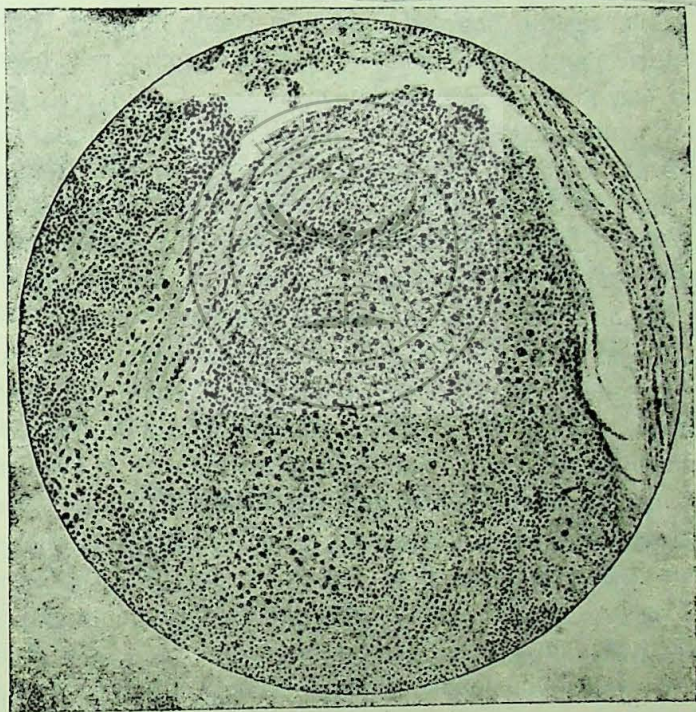


FIG. 159.

Limfogranulomatoză (original) obj. 14, oc. comp. 4)
Ganglion limfatic. Secțiune la gheață. Col. Hem — Eozină. Obj. 14
mm. Zeiss. Se vede o cantitate de celulele gigante. Sternberg.
(Secțiune în ganglionul din fig. 151.)

ces în acele organe (Pag. 260). Dar pentru că procesul acesta este general și nu ceva specific țesutului limfatic, să vedem cum se poate caracteriza.

Caracterul principal este o proliferatie inflamatorie, făcută de o reacție a celulelor conjunctive sau reticulare. Această reacție se arată

prin acel polimorfism celular, unde toate felurile de celule, iau parte: celule ale țesutului conjunctiv sau mai bine celule ce formează țesutul de granulațiune: celule rotunde, celule fuziforme, eozinofile, neutrofile, fibroblaste, plasmazellen, celule epitelioide și celule gigante, mastzellen. Absența chiar a eozinofilelor, nu poate fi considerată, ca o formă atipică a limfogranulomului, de oarece în urma numeroaselor cercetări, s'a văzut, că lipsesc de multe ori, mai cu seamă în ganglioni și splină. Toate aceste celule însă, sunt de multe ori în minoritate și ceea ce domină, sunt celulele fibroblaste și celulele gigante. *Loygue*, crede în adevăr, că nu polimorfismul celular, este caracterul principal, ci tendința la scleroză și celulele gigante. Celulele cari proliferază, sunt celulele tinere ale țesutului conjunctiv, celule limfocitare și mononucleare fixe, celule histioblastice, cari sunt capabile să se transforme atât în megacariocite, cât și în celule gigante *Sternberg*, cât și în celule sanghine. Iată dar substratul histologic a limfogranulomatozei: țesutul conjunctiv cu hemohistioblastii lui, cari se găsesc pretutindeni în el. Aparatul reticuloendotelial al organelor hematopoietice și altor organe, precum și aparatul hemohistioblastic, în urma unui proces inflamator anumit, dau caracterele histologice ale limfogranulomatozei. Pe lângă aceste forme celulare histiocitare, se observă în țesutul limfogranulomatos și multe plasmazellen.

Chiar în nodulii din alte organe, de cât în cei din ganglioni și splină, se observă de multe ori o proliferație de limfocite; în organele limfatice, limfocitele dispar, fiind înlocuite cu țesutul granulomatos. Sunt forme limfocitare descrise de *Ziegler*, cari ar preceda oare cum, procesul limfogranulomatos propriu zis. Prezența plasmociților este frecventă; plasmociții (plasmazellen), cari sunt elemente limfatice transformate, nu lipsesc din nici un proces inflamator, deși aici nu dau un caracter propriu zis acestei afecțiuni. Sunt forme în cari se găsesc aproape exclusiv numai plasmazellen și *Maresch* a descris un caz de Limfogranulom plasmacelular, în cari nodulii erau făcuți aproape în întregime, de celule plasmatic; în acest caz lipseau eozinofilele, dar erau celulele lui *Sternberg*. Iată celulele din limfogranulom: Celulele mastzellen se găsesc câteodată înmulțite. Celulele conjunctive deasemenea, celule gigante, celule mari (epitelioide), fibroblaste, celule endoteliale, clasmato-cite, hemohistioblasti.

Necroza. În unii ganglioni precum și în alte mase limfogranulomatoase, se găsesc porțiuni cu conturul bine limitat, de o culoare galbenă, mai dure; aceste sunt mase necrotice. Microscopic aceste mase sunt complet omogene, fără nuclei. Această necroză poate lipsi, prin urmare nu face parte din caracterele tipice ale procesului. Procesul nu este necrotizant și probabil necroza se datorește infecțiunilor secundare și proceselor

mecanice de circulație. Histologic este o necroză secundară, superficială, apărând în același timp în formă de focare și în alte părți și organe.

Diagnosticul diferențial, se face cu foarte multe afecțiuni, dintre cari iată cele mai principale:

1. Cu Limfogranulomele sigur tuberculoase, sifilitice și leproase. Acestea sunt tot forme pseudoleucemice inflamatorii, interstițiale. Punerea în evidență a agenților lor cunoscuți, face ușor diagnosticul. Histologia este și ea caracteristică.

2. Cu Sindroamele splenomegalice și anemice ca: Anemia splenică, boala lui *Banti*, Anemia pernicioasă.

3. Cu Leucemii aleucemice.

4. Cu Limfosarcomatoza.

5. Cu forme pseudoleucemice tumorale: mielome, sarcomele măduvei și sarcomele aparatului limfatic, generalizate, ale ganglionilor.

Cu toate aceste afecțiuni, diagnosticul se face prin studiul histologic al unui ganglion excizat în acest scop. Puncția în splină, în multe cazuri poate ușura diagnosticul.

Tratamentul. Am spus că această boală este fatală, dar totuși o terapeutică bine condusă, aduce o prelungire însemnată a vieții. Tratamentul reconstituitiv, prin tonice și arsenic, este indicat. Iodul dă rezultate bune, asemenea băile de soare. Tratamentul cel mai aplicat în timpul din urmă, este întrebuințarea Razelor X. Acest tratament este sigur că dă o oprire locală a procesului, făcând însă să crească în alte locuri celelalte tumori ganglionare, dând câteodată o schimbare rapidă în rău, aducând moartea bolnavului. Trebuie întrebuințate cu precauțiune.

SINDROMUL LUI MICULICZ.

v. *Miculicz* a descris un sindrom caracterizat prin tumefierea tuturor glandelor: glandele lacrimale, salivare, împreună sau separat. Tumefacția nu se face prin hipertrofierea elementelor glandulare, ci prin proliferarea elementelor limfatice, din jurul glandei. Această denumire de Sindromul lui *Miculicz*, este un nume de grup. Sunt mai multe forme, după diferitele procese, ce produc tumefacția glandelor. Astfel această tumefacțiune a țesutului limfatic, este câteodată o afecțiune leucemică, alte ori este un proces inflamator, care produce această tumefiere a țesutului, constituind o *granulomatoză* a țesutului conjunctiv glandular, asemănătoare în totul cu limfogranulomatoza. În sfârșit sunt forme pure de *Miculicz*, adică o hiperplazie a țesutului limfatic glandular, primitiv.

Forma pură Miculicz. Poate fi acută sau se însoțește de o conjunctivită, cu febră, sau se prezintă sub forma unui oreillon dublu.

Etiologia necunoscută; anatomia patologică constă într-o hiperplazie limfatică, care pătrunde în interiorul glandelor salivare și lacrimale.

Forma granulomatoasă. Tumefacția glandelor se face printr'un țesut foarte asemănător celui limfogranulomatos; alte ori acest țesut coexistă cu țesutul limfatic. Se poate spune, că este o formă localizată a limfogranulomatozei, sau o limfogranulomatoză cu Sindromul *Miculicz*.

Formele leucemice sunt mai cu seamă forme limfatice cronice și acute; rare ori se întâlnește în formele mieloid cronice și mai des în formele acute; au loc și în formele cloromatoase.

TUBERCULOZA GENERALIZATĂ PSEUDOLEUCEMICĂ.

(Granulomul tuberculos).

Am vorbit de această formă făcând comparația cu limfogranulomatoza. Tendința tuberculozei spre o generalizare la ganglionii limfatici, este cunoscută la copiii mici, sugaci, iar mai rar și mai târziu. Cazul lui *Naegeli* citat de *Chotimsky*, arată la un băiat de 17 ani o astfel tuberculoasă generalizată, asociată cu tuberculoza lobului superior. Histologie este o tuberculoză proliferativă, cu celule epitelioid și celule gigante și o îngroșare fibroasă. În afară de aceste forme generalizate, adevărate pseudoleucemice, sunt și forme localizate la pachete și grupuri, adevăratele granulome tuberculoase; se cunoaște forma mezenterică la copii; am văzut structura histologică specială a acestei tuberculoze (Pag. 256).

Sunt interesante cazurile studiate de *Lichtenstein* și de *Haerla*, unde tuberculoza se prezintă cu caracterele asemănătoare atât limfogranulomatozei, cât și tuberculozei propriu zise. Acești autori vor să arate, că legătura între aceste cazuri, nu este numai o coexistență de două afecțiuni, ci au o legătură patogenetică. Un caz bine studiat, este acela al lui *Bucliu* (București). În acest caz ganglionii sunt cât oule de găscă, mobili, nedureroși și s'au dezvoltat într'o lună de zile. Splina și ficatul mărite, nu s'a găsit bacilii *Koch* în spută; R. 2.200.000 albe 5.170; 65% polinucleare 1% eozinofile; 22% limfociți. Natura tuberculoasă a fost dovedită prin inoculări la cobai pozitive și prin histologia biopsiei ganglionare. Reacția la injecție subcutanată de tuberculina, pozitivă.

Caractere anatomo-clinice. Temperatura lipsește sau este puțin ridicată; temperatura mai ridicată se întâlnește la formele cazcoase. Hematologia este mai interesantă: leucocitoză normală sau foarte

mică; mai rar leucopenie, 7—8 eozinofile, 1—2 mastleucocite, limfociți 40—60%; neutrofilele în puținate; mononuclearele înmulțite: monocitoză. Starea anemică nu se produce în mod simțitor.

Câteodată tabloul clinic al tuberculozei generalizate ganglionare, seamănă cu acel al limfogranulomatozei, totuși fără să dea nici febră recurentă, nici dimensiuni mari ale tumorilor mediastinale și mezenterice.

Această tuberculoză, se însoțește câteodată de tuberculoza splinei, dând un tabloul pseudoleucemic și mai complex, deoarece și o stare gravă de anemie, poate avea loc în aceste cazuri. De remarcă că în tuberculoză, nu se înregistrează variații de volum ale ganglionilor ca în limfogranulomatoză.

Sunt cazuri în literatură descrise ca Tuberculoze pseudoleucemice: *Ferrata*, *Chiari*, semănând în totul cu limfogranulomul; aceste cazuri la o analiză detaliată, se vede că erau în realitate limfogranulomatoze, probabil asociate cu tuberculoze mari. Necrozele tuberculoase sunt totale, distrugând și ramolind ganglionul în întregime, ceea ce nu se observă la limfogranulomatoză.

În toate aceste cazuri, se găsesc în secțiuni tuberculi tipici, cu celule gigante, sau chiar fără aceste celule, cari precizează diagnosticul. Inoculările la animale sunt necesare, pentru a stabili diagnosticul.

Această formă de tuberculoză generalizată, poate fi primitivă sau secundară. Asupra modului de pătrundere și răspândire a tuberculozei în ganglioni, sunt discuții. *v. Baumgarten*, a stabilit, că tuberculoza ganglionilor, se face pe călea venoasă, în cele mai multe cazuri. Acest lucru nu este admis de toți patologii.

Tuberculoza primitiv ganglionară, este mai greu de explicat, mai cu seamă admițând teoria a lui *v. Baumgarten* și a școalei sale, care arată că ar putea fi vorba de o tuberculoză congenitală. Teoria pătrunderii bacilului prin pielea intactă, așa cum susțin ceilalți patologii, între cari *Babeș*, care a produs experiențe în această direcție, ar explica mai ușor penetrația prin mucoase și localizarea lor primitivă în ganglioni.

GRANULOMUL SIFILITIC.

Această formă se întâlnește în stadiul terțiar al sifilisului și este localizat de cele mai multe ori, deși sunt și forme generalizate. Diagnosticul histologic nu este deciziv; se poate face prin evidențierea treponemelor, ceea ce nu dă de cât foarte rar rezultate pozitive. Splina și ficatul, sunt mărite de cele mai multe ori. La secțiune, ganglioni, sunt neregulați, prezentând noduli duri, mai cenușii, cu aspect uscat. *v. Hansemann* citează masse ganglionare retroperitoneale sifilitice; se găsesc de predi-

lecție, asemenea masse în hilul ficatului, și pot pătrunde și în ficat, dând fenomene de compresiune și icter. Sifilisul secundar, produce și el o tumefacție gaglionară, câteodată generalizată. Sifilisul congenital de asemenea dă forme ganglionare generalizate.

TUMORI.

LIMFOSARCOMATOZA KUNDRAT.

Kundrat, studiind un material mare de afecțiuni ale ganglionilor, splinei și altor țesuturi hematopoietice, a putut să izoleze din grupul pseudoleucemiilor, forma anatomică a Limfosarcomatozei. Acest autor arată că anatomia și microscopia acestei forme, este cu totul caracteri-

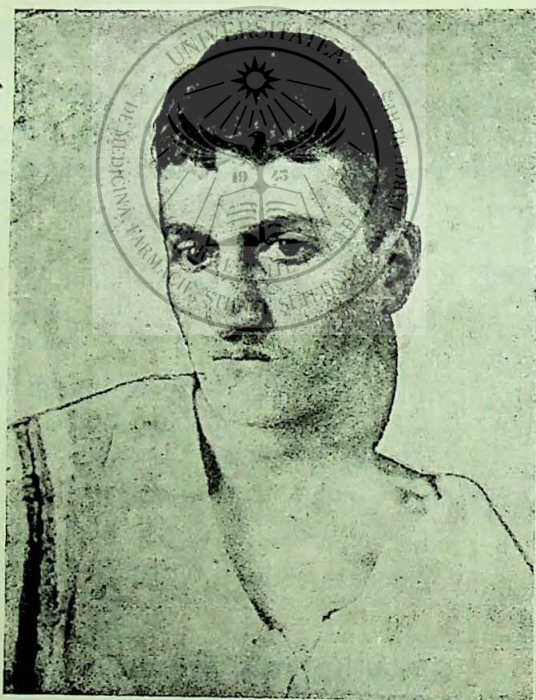


FIG. 160.
Limfosarcom localizat.

stică și că se deosebește, atât de leucemii, cât și de neoplazii. Până la el, aceste forme erau trecute sau între leucemii sau mai cu seamă erau confundate cu limfadenoză aleucemică, așa zisă pseudoleucemia lui *Cohnheim*, sau cu adevăratele tumori. *Kundrat*, stabilind prolifera-

țiile vegetative, pe care le deosebim de adevăratele neoplasme, pune și această formă, în grupul hiperplaziilor vegetative. *Palltauf* și *Sternberg*, au studiat mai departe această afecțiune și ca concluzie a studiilor lor, admit și ei opiniile maestrului lor *Kundrat*, și caută să stabilească conturul acestei afecțiuni. Acest mod de a vedea, nu este împărtășit de toți autorii, fie germani, fie străini și de aceea, această concepție, este încă discutabilă. *Ribbert*, consideră aceste forme ca tumori, numindu-le Limfocitome. *Naegeli*, aderă la opinia lui *Ribbert*, și pune în grupul limfocitomelor, atât limfadenoma aleucemică, cât și formele localizate, limfosarcomatoase. *Masson*, de la Strasbourg, este de aceeași părere cu *Ribbert*, numind aceste forme Sarcome limfoblastice. O mare parte din autorii germani, mențin limfosarcomatoza, ca o formă independentă. *Kaufmann*, se asociază în parte și recunoaște o histologie specială a acestor forme. (Fig. 116). *Virchow*, care a întrebuițat și a introdus cuvântul de Limfosarcom, îl aplică la toate felurile de tumori ganglionare, limitate la grupuri, așa cum este limfosarcomul lui *Virchow* (Fig. 160), corespunde la granulome maligne și la limfocitome. Este o numire de grup.

Kundrat, *Palltauf* și ceilalți, cari admit limfosarcomatoza, ca o formă izolată de procese tumorale, consideră această formă că fiind intermediară între hiperplazii și neoplazii, cu o tendință mai agresivă ca leucemiile, fără a avea caracterul erodant „arosiv“ al neoplasmelor; pătrunde în țesuturile dinprejur, mai mult ca leucemiile și poate și mai puternic, dar nu are calitățile destructive, asupra celulelor organelor invadate, cari dispar numai prin compresii, după acești autori. Limfosarcomele fac metastaze, chiar la distanță și tot prin pătrunderea pereților vasculari; această formă, nu rămâne totdeauna absolut localizată, ci are tendință la oare care grad de generalizare, totuși de obicei splina și ficatul, nu sunt prinse. Într'un caz pe care l'am studiat de curând la Institut, am putut constata o tumoră mediastinală anterioară, care pătrundea în ambii pulmoni, sub forma de mase tumorale (Fig. 153), transformând pleura și diafragma într'o tumoră groasă, albicioasă. Ganglionii profunzi cervicali și inghinali, sunt măriți, dar histologic, nu am putut vedea de cât o hiperplazie mare limfocitară. Structura histologică tipică, se deosebește complet de limfogranulom. Splina mică, ficatul cardiac. Este o tumoră incontestabil limfoidă.

Caracterul limfosarcomatozei stă în histologia ei. (Fig. 116).

Structura este limfoidă, făcută din celule foarte asemănătoare limfocitelor și limfoblastilor, din țesutul limfoid normal. Limfocitele sunt ceva mai mari ca cei din țesuturi; protoplasma este mai mare în jurul nucleului și mai puțin bazofilă; cu colorația eozină-hema-

toxilină, această protoplasmă se colorează în roz palid; nucleul este mai puțin intens colorat, decât nucleul limfocitului folicular; se văd nucleoli; limfoblaștii au caracterele limfoblaștilor centrelor germinative. Pe o secțiune de limfosarcomatoză, se vede imediat cu un obiectiv mic, deosebirea între partea normală a ganglionului și tumoră, prin intensitatea și nuanța mult mai albastră a porțiunilor normale limfatice. Afară de aceste două feluri de celule, cari formează masse compacte, cari distrug atât arhitectura foliculilor și cordoanelor ganglionare, cât și masa altor organe, de mușchi, glande etc. în cari pătrund, este și un țesut fin interitițial.

Acest țesut interitițial constituie un caracter esențial; el este reticulul, care se găsește între celulele tumorii și care formează rețeaua de susținere ca și la ganglionul normal. Acest reticul făcut din fibrile fine tinere, conjunctive, „tramula” cu celulele în ochiurile ei: (Fig. 116) acesastă rețea se colorează bine cu metoda *Mallory* sau *Bielschowsky*. Este totdeauna nevoie de a practica aceste colorații, pentru a pune în evidență reticulul și a face diagnosticul diferențial histologic, cu sarcomul rotundo-celular și cu infiltrațiile aleucemice.

Se văd și alte celule: macrofage (pirofagocite) și celule gigante, formate din mai mulți nuclei mici. Limfoblaștii sunt mari și mici și acest polimorfism, este o caracteristică a limfosarcomului.

Sunt și forme cu celule mari, cu nucleul neregulat, cari ar face parte din leucosarcomatozele lui *Sternberg* sau mielozile acute macrocitare sunt cazuri descrise ca limfosarcomatoze, dar cari seamănă mai mult a fi limfogranulome.

Caracterele clinice. Simptomele depind de locul ocupat de masa tumorală. *Nägeli* împarte boala în mai multe forme:

1. Limfosarcomatoza mediastinală.
2. Limfosarcomatoza laringelui și a faringelui.
3. Limfosarcomatoza ganglionilor retroperitoneali.
4. Limfosarcomatoza stomacului și a intestinului.
5. Limfosarcomatoza mai multor grupe ganglionare.

Această din urmă formă, are un caracter vădit generalizat și poate da naștere la confuzie în primul moment, cu alte stări pseudoleucemice.

Hematologie. Nu are o formulă diferită și caracteristică; se citează o leucopenie, iar unii citează o limfocitopenie până la 30%; în realitate există o leucocitoză neutrofilă, provenită probabil prin metastaze limfatice în măduva osoasă; anemia este neînsemnată,

Slăbire, cașexie; mers cronic, durând ani de zile, progresivă. Bolnavul sucombă prin fenomene de insuficiență cardiacă, asistolie. Unii

* Gitterfasern al germanilor.

autori pretind că ar fi combinată cu sindromul Miculicz, iar alții contestă faptul acesta.

SARCOME ALE GANGLIONILOR LIMFATICI.

Sunt sarcome fuziforme generalizate, cari produc greutate mari în diagnosticul clinic și chiar în diagnosticul anatomo-patologic pe masa de autopsie. Am putut observa un caz de melanosarcom generalizat (Fig. 161)

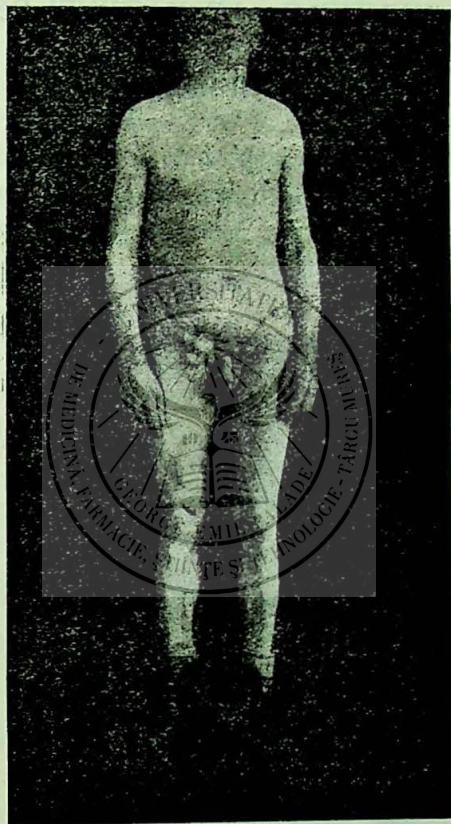


FIG. 161.

Melanosarcom generalizat ganglionar
și subcutanat.

la ganglionii cervicali, inghinali și piele, cu un aspect clinic pseudoleucemic; s'a făcut diagnosticul de limfogranulom. Biopsia a arătat un melanosarcom. Nu am putut urmări cazul.

Afară de sarcome sunt Endoteliome generalizate ale ganglionilor, cum e cazul de care am vorbit la metastazele mădule. (Pag. 277, Fig. 117).

CANCERE ȘI SARCOME METASTAZICE ALE GANGLIONILOR.

Se întâlnesc și metastaze ganglionare, provenite din cancere ale diferitelor organe, ca testicolul, stomac etc. Rare ori aceste forme iau caracterul mai generalizat. Un astfel de caz este figura de la 166, unde sunt metastaze ganglionare plecate de la un cancer al prostatei.

TUMORI MULTIPLE ALE MĂDUVEI OSOASE.

MIELOMELE

Kahler, clinician vienez, a descris la 1899 un caz observat de el, care a prezentat un tablou clinic destul de deosebit, pentru a constitui un sindrom clinic, special, care a fost numit în urmă de unii, Boala lui *Kahler*, (*Bozzolo*). În cazul lui *Kahler*, era vorba de un bărbat de



FIG. 162.

Carcinom metastatic al scheletului. (*Kraus-Brugsch*). Părțile albe sunt locul tumorilor osoase și mădule.

46 ani, medic de profesie, care a venit la el cu dureri în torace, mai cu seamă în timpul respirației; aceste dureri au dispărut, pentru a reveni după 5 luni; durerile erau mai mari la presiunea coastei a

treia drepte; durerile acestea trec, pentru ca în anul următor, să reapară din nou mai puternic, de data asta și în coloana vertebrală, care este foarte dureroasă la presiune; umărul și brațul stâng, deasemenea dureroase; are senzație de opresiune în mușchii abdomenului. După un an, începe să-l doară altă coastă și simte dureri dealungul nervilor; în urină se constată albumina *Bence-Jones*. În anii următori apar dureri în extremități, cu parestezii, artralгии, accese de astm, cardialгии, fioruri de frig fără temperatură; bolnavul ajunge într'o stare cașectică; este redus ca mărime, scăzând din ce în ce mai mult și luând aspectul unui pitic; capul este căzut înainte; se observă o fractură spontană a unei coaste; este inconștient; are halucinații; moare după 8 ani de la începutul primelor simptome subiective. La autopsie se găsesc tumori multiple în măduva osoasă. După câțiva timp *Chiari*, prof. de anatomie patologică din Viena, a constatat că acest caz a fost un Endoteliom generalizat al oaselor.

Un caz clasic este acel al lui *Jellinek* (Fig. 164). Bărbat de 45 ani fără antecedente, se îmbolnăvește brusc, cu fiori și dureri în piept și șale; continuă lucrul, cu toată oboseala mare și durerile fulgurante pe care le simte. Intră în spital, unde se crede că ar fi un tabes dorsal, din cauza turburărilor nervoase, pe care le prezenta. Bolnavul face o



FIG. 163.

Bolnavul studiat de *v. Rustitzky*, după care a denumit sindromul: Mielom multiplu.

fractură a colului femural, la o mișcare neînsemnată în pat; se constată o serie de deformități ale scheletului, a coastelor, sternului, claviculei. Sub pielea capului, se observă înfundături, locuri mai moi la palpat; o scurtare remarcabilă a corpului. *Bence-Jones* negativ în urină. La Röntgen pete rotunde în schelet (Vezi fig. 162 și 124). Boala a durat un an.

Autorul care a dat numirea de Mielom multiplu, a fost *v. Rustitzky* în 1873. În acest caz era vorba de tumori moi, encefaloide, albe cenușii, răspândite în măduvă, constituite histologic din celule rotunde,

cu o protoplasmă fină, fără granulații, deosebindu-se greu de elementele măduvei. (Fig. 163). Din cauza acestor asemănări *Rustitzky* a numit această afecțiune **Mielom multiplu**, separându-l de sarcomul lui *Virchow* format din multe celule gigante, și din celule fuziforme.

Zahn pronunță cuvântul de pseudoleucemie în aceste tumori multiple, din cauza aspectului generalizat, pe care-l dau aceste multiple tumori. Aceste tumori mădule nu dau metastaze. Este un fapt cunoscut, că pe lângă tumorile plecate de la elementele mădule, sunt și alte tumori ca *Sarcomele*, plecate de la elementele stromatice ale măduvei, cât și de la os. Cele dintâi sunt adevăratele mielome, deși cazul care a servit lui *Kahler* ca se descrie sindromul clinic, a fost în realitate nu un mielom, ci un *endoteliom*.

În ceea ce privește mielomul propriu zis, părerile nu sunt univoce. Unii consideră mielomele ca hiperplazii echivalente leucemiilor, iar alții le consideră ca tumori. *Sternberg*, *Pappenheim*, *Grawitz*, *Lubarsch* le consideră în felul dintâi; *Kaufmann*, *Ribbert* în felul din urmă.

Naegeli le consideră ci niște afecții generalizate a măduvei, asemănătoare mielozelor și limfadenozelor, iar metastazele le consideră ca locare compensatorii. Faptul că nici odată un mielom, nu s'a însoțit de sindromul sanghin leucemic, arată o deosebire în esența proceselor. Arată o analogie între limfosarcom și mielom: limfosarcomul ar fi o formă intermediară între limfadenoză aleucemică și tumori; mielomul o formă intermediară, între mieloza aleucemică și tumori.

După morfologia celulelor ce constituie mielomul, se pot considera următoarele forme: Mielome cu limfociți, Mielome cu mielociți, (Fig. 165) Mielome cu mieloblaști, Mielome cu plasmazellen, Mielome cu eritroblaști, (*Ribbert*) și Mielome unde toate elementele albe sunt reprezentate.

Cele mai frecvente cazuri, sunt acele cu celule limfoide, însă trebuie întrebuințate toate reacțiile de colorare: (colorația *May*, *Grünwald*, *Giemsa* special) pentru a putea elimina prezența mieloblaștilor și a mielociților.

Aceste leucocitome de obicei nu produc nici o reacțiune. alte ori însă, subțiază și perforează tabla osoasă, pătrunzând în țesuturile dinprejur. Nu se poate afirma dacă natura acestor tumori, este aceeași ca și acca a leucemiilor.

Caractere clinice și hematologice.

Aceste afecțiuni de natură deosebită anatomo-patologică, pot să se prezintă cu simptome clinice asemănătoare, dovadă cazul lui *Kahler*,

Simptomele cele mai importante stabilite de *Kahler* sunt: îndoirea oaselor și predispoziția lor la fracturi, friabilitate osoasă, prezența de albumină *Bence Joyes* în urină, fracturi spontane și cașexie.

Boala se întâlnește la oameni între 40—60 ani; s'a observat într'un caz la un bărbat de 26 ani; începe insidios cu dureri reumatice, cari se localizează în anumite puncte osoase; alte ori sunt tumori palpabile la exterior; slăbire, anemie, turburări nutritive, paraplegii; în cele mai multe cazuri febră. Mai târziu apare deformarea oaselor și fracturi multiple, provocate de cauze neînsemnate, precum întoarcerea în pat, sau îmbrăcarea hainei etc., cari atrag atenția medicului.

Durata boalei este lungă, cum a fost în cazul *Kahler*; alteori în câteva săptămâni, survine moartea.

Simptomele din partea scheletului sunt foarte importante, căci atrag atenția bolnavului; radiografia este indispensabilă.

Hematologia: o anemie ce poate să fie gravă; prezintă o scădere a hemoglobinei, oligocitemie. Leucocitele nu prezintă variații mari calitative și nici cantitative. Se citează de multe ori o leucocitoză ușoară. Rare ori normoblaști și megaloblaști, numeroase plasmazellen. Rare ori mielociți; *Sternberg*, într'un caz a găsit 20% mielociți.

Cât privește albumină *Bence Jones*, ea nu mai poate fi considerată, ca un sindrom patognomonic, de oare ce s'a găsit și în alte tumori mădule secundare sau primitive, de multe ori în leucemii și stări leucemice.

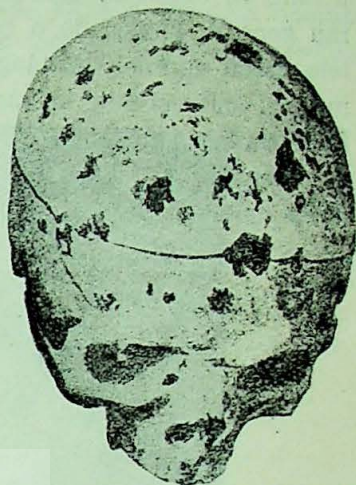


Fig. 164.

După *Jellinek*.
Mielome multiple osoase

TUMORI METASTATICE ALE MĂDUVEI OSOASE.

Mult mai frecvente decât tumorile primitive ale măduvei, sunt metastazele unor carcinome sau sarcome. Cancerul prostatei, mamelei, tiroidiei și stomacului, sunt acelea cari dau mai dese ori, metastaze osoase și mădule. Aceste metastaze mădule, constituie un sindrom clinic foarte asemănător cu al mielomelor și cu al leucemiilor. Sindromul a fost numite și Mielome secundare. Fenomenele clinice, sunt foarte asemănătoare cu cele din Mielomul multiplu și diagnosticul de multe ori, este mai ușor în acest sindrom, mai cu seamă când nu scapă din vedere, locul cancerului primitiv. Iată cum a evoluat un caz descris de *Hirschfeld*:

Femeie de 41 ani, văduvă, este primită în spital, la 3 Martie 1912; mama moartă de cancer; în antecedente pojar și o otită medie; în 1905, i s'a amputat mamela stângă pentru cancer. Boala actuală dețiază de 9 luni, cu dureri în articulația coxofemorală și în stomac; senzație de rău general. Femeie de o constituție debilă, este slabă și palidă; în perețele costal anterior, la stânga, prezintă, o cicatrice operatorie; nimic pulmonar; suflu sistolic la vârf; splina mărită și sensibilă la presiune. Examenul sucului stomacal, dă o aciditate de 66 cmc. *Wassermann*, negativ. Sângele: R=3.000.000; albe 9.000. Pe lame normoblaști și mielociți. Acest tablou a făcut să se gândească la o mieloză aleucemică. S'a

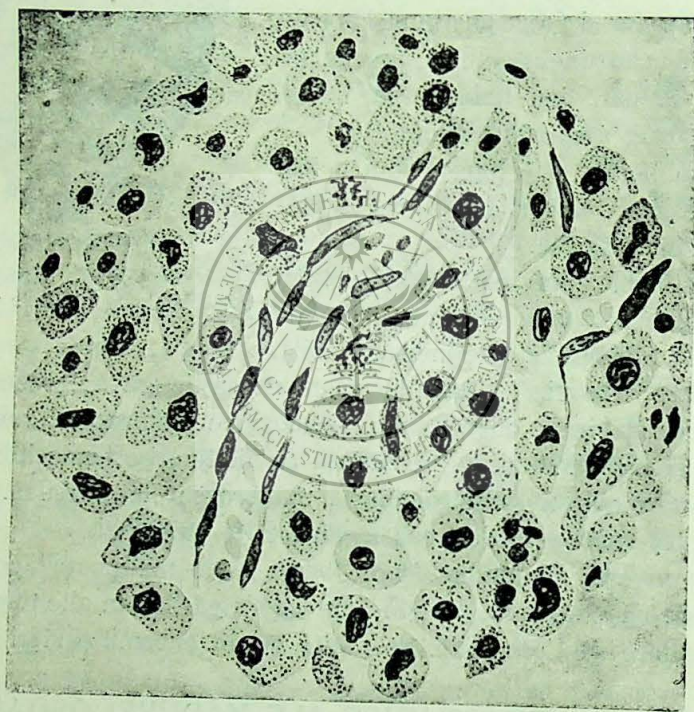


FIG. 165.

Mielom. Mielocitom, după Foà.

făcut o puncție în splină, în care s'a găsit un număr mare de elemente mie-loide, fapt care a întărit diagnosticul de mieloză aleucemică. Tratată cu arse-nic, s'a ameliorat și a părăsit spitalul în Iunie. A fost examinată acasă mai departe, constatându-se că leucocitele scad până la 3.000; mieloci-ții sunt între 4—6%; neutrofilele între 30—40%.

În August intră din nou în spital, cu dureri și slăbiciune. Ficatul mai mare, într'o zi bolnava întorcându-se în pat, dintr'o parte pe alta, a simțit o durere acută și a auzit un sgomot. S'a constatat o fractură,

La un examen radiologic amănunțit, s'a constatat în claviculă și alte oase, pete luminoase, cari a fost interpretate ca tumori mădulare. S'a corijat diagnosticul, în cel de Mielom multiplu.

La autopsia făcută în Decembrie 1913, după 8 ani dela operația de cancer al mamei. Diagnosticul, pus a fost de: Cancer osteoplastic al scheletului.

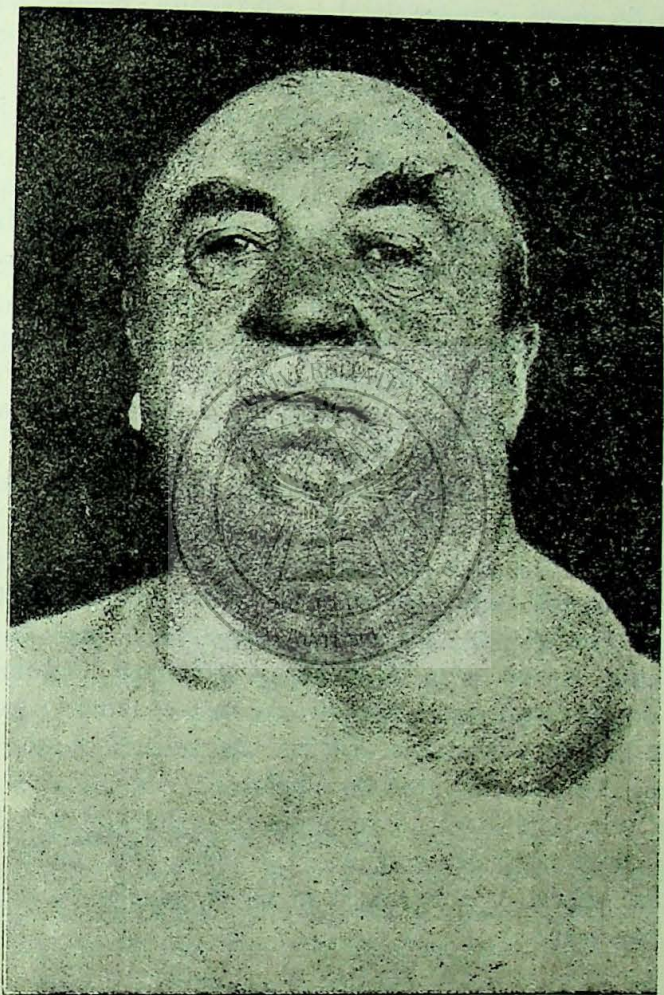


FIG. 166.

Metastaza unui cancer a. prostatei. *Lundsgaard*. (Copenhaga). Ganglionii cervicali și supraclaviculari formează pachete mari. Cazul are aspectul unor tumefacții leucemice sau pseudoleucemice.

Acest caz, este clasic și demonstrativ. Este de remarcă că albu-moza *Bence-Jones*, se găsește rare ori în acest sindrom, deosebindu-se astfel de mielomul multiplu. Foarte des se observă fenomene nervoase mădulare, din cauza metastazelor tumorale din corpii vertebrale.

Hematologic: este de observat, că în aceste cazuri tabloul sanghin, este mai modificat și mai bogat de cât în mielom. Sunt și excepții, când sângele este puțin alterat. De regulă anemia, este intensă, însoțită de leucopenie; se găsesc mielociți și mieloblaști. În unele cazuri, este o leucocitoză neutrofilă (*Frese*). Într'un asemenea caz de cancer stomacal cu metastaze medulare, pe care l'am studiat în serviciul prof. *Nanu Muscel*, din București, am constatat o leucocitoză enormă, leucemică. Tabloul sanghin a fost din cele mai deosbite: mielociți, promielociți, mieloblaști, normo și megaloblaști foarte numeroși, ceea ce a făcut să pue diagnosticul de mieloză, simptomele clinice de cancer, fiind dominate de procesul leucemic acut al bolnavei.

Hipertrofia și metaplazia mieloidă a splinei, se observă destul de des în aceste sindrome. *Frese*, a arătat o metaplazie mieloidă în splină. Probabil această metaplazie, este compensatorie, din cauza distrugerii unei mare părți din măduvă.

În afară de aceste metastaze canceroase, sunt și metastaze sarcomatoase în măduvă, dar mai puțin bine studiate. Pot da simptome asemănătoare metastazelor canceroase. Aceste tumori, având o acțiune mieloftizică în sensul lui *Pappenheim*.

Un caz interesant, este cazul pe care l'am amintit, din Institutul nostru, (pag. 277, fig. 117), unde este vorba de un endoteliom al ganglionilor mediastinali (poate pleural), cu metastaze multiple ganglionare și în măduva osoasă. S'ar fi putut să fie interpretat și ca o tumoră primitivă a măduvei osoase, plecată din elementele reticulo-endoteliale (stroma), dând metastaze în mediastin și ganglionii limfatici, meninge, pentru că de multe ori locul primitiv al acestor tumori, este cu totul neînsemnat, față de metastazele produse. Ar putea fi și un endoteliom multiplu, ceea ce este mai greu de admis,

Un alt caz interesant de generalizare endoteliomatoasă, am avut ocazia să constat de foarte curând: Un endoteliom masiv al pleurei, cu metastaze enorm de numeroase în splină, ganglioni ficat, măduva osoasă și pancreas.

SARCOMATOZELE MĂDUVEI OSOASE.

În afară de Mielome, sunt și tumori propriu zise, multiple ale măduvei; am văzut, că sindromul este asemănător mielomului și doar anatomia patologică, le diferențiază. Aceste sarcome sunt și ele de diferite feluri.

Sarcome periostale și sarcome medulare (ale țesutului stomatic).

Sarcomele periostale. Histologic sunt formate din celule fuziforme, sau rotundo-celulare, Pleacă de la periost și sunt răspândite

dealungul oaselor, fără nici o generalizare sistematică. Sunt forme dure și forme moi. Sunt și forme condrosarcomatoase. Aceste sarcome se dispun în jurul osului, care este enorm mărit, lăsând de multe ori neatinsă, compacta osului, dar de cele mai multe ori pătrunzând-o. Unii autori, *M. B. Schmidt* consideră și aceste tumori periostale, ca proliferații nodulare leucemice limfatice, (limfome) generalizate, pseudoleucemice. Sunt prea puține cazuri, pentru a se afirma ceva cu precizie.

Sarcomele medulare deasemenea pot fi fuziforme, cu celule gigante, polimorfe, sau rotunde. Au fost cunoscute de *Virchow*, care a descris de multe ori, arătând dispoziția lor alveolară. Alte sarcome de acestea, au o structură hemangiosarcomatoasă: Hemangiosarcom, altele Hemangioendoteliom, sau endoteliome limfatice, limfangioendoteliome. Am văzut, că cazul lui *Kahler* a fost un asemenea endoteliom, iar alt caz descris ca mielom a lui *Markwald*, a fost un hemangioendoteliom.

Afecțiuni pseudoleucemice ale Pielei.

Aceste afecțiuni sunt luate tot în înțelesul, ce l'am dat întreg grupului de „Stări pseudoleucemice”, adică procese generalizate, cu aspect exterior leucemic, fără leucemie sanghină. Intre aceste procese nu intră leucemiile aleucemice, pe care le-am spus în grupul de leucemii pure. În mod concret, vom studia aici afecțiunile produse în piele, de limfogranulomatoză, limfosarcomatoză, mycosis fungoides și chiar de tumori propriu zise, cu caracter generalizat. Trebuie să amintim și infecțiunile cronice, ca sifilisul și tuberculoza, cari pot dea în formele generalizate și afecțiuni cutanate.

Limfogranulomatoza pielii, este caracterizată prin o diseminare de tumori de diferite mărimi, cât un bob de mazăre, sau mai mari, pe toată suprafața pielii. Aceste tumori sunt constituite histologic, nu numai din celule limfatice, ca alte limfome ale pielii, în limfadenoză, ci din un țesut de granulație, cu caractere cu totul specifice. Celulele lui *Sternberg*, caracteristice, se întâlnesc și aici, dând nota afecțiunei. Este vorba de o afecțiune cutanată limfogranulomatoasă *Hodgkin-Sternberg*.

Aceste tumori pot semăna cu cele din lepră, din sifilis și din tuberculoză. Coloarea lor este roșietică, brună câteodată, lividă. De multe ori sunt ulcerate, prezintă un punct necrotic în centru. Așa a fost unul din cazurile noastre. Este interesant simptomul clinic de **prurit** în limfogranulomatoză, care este determinat de iritații cutanate, chiar atunci când nu se vede cu ochiul, tumori pe piele.

Limfosarcomatoza. Este de multe ori greu de recunoscut natura limfosarcomatoasă a acestei afecțiuni, care se prezintă tot cu tumori roșii brune ale pielii, ale feței, a brațelor și ale trunchiului, tumori turtite. Aceste tumori pătrund până în musculatură de multe ori și sunt însoțite de tumefacții localizate ganglionare; edeme mari a scrotului și gambelor. Se pare, că lipsa structurii caracteristice, pentru limfogranulom și lipsa de leucemie sanghină, sunt semne ce arată, că este limfosarcomatoză.

Leucosarcomatoza. Am văzut mai înainte, ca *Sternberg* a descris o formă de leucemia neoplasică, pe care a numit-o leucosarcomatoză Fig. 139 și 140, pag. 423, reprezintă un caz studiat de *Hirschfeld* și *Buschke*, unde tabloul era asemănător cu cel din formele de leucosarcomatoză de tip *Sternberg*, cu tumori mari pe piele. Acest caz a fost în realitate o mieloză, dar formată din celule, fără granulațiuni. *Hirschfeld* o numește chiar Sarcomatoza cutis. În sânge la un moment dat apar în mod predominant formele celulare, ce se gaseau și în tumoră. Deci această afecția cutanată, nu intră în grupul pseudoleucemiilor, ci mai bine în acel al leucemiilor adevărate.

Mycosis fungoides. Această afecțiune tumorală a pielii, a fost obiectul multor cercetări și discuții. Este o boală proprie a pielii și nu o localizare a unor boale generalizate. De aceea nu intră în cadrul ce am tras acestui capitol. Pentru că unii autori au crezut, că este tot o limfogranulomatoză (*Ziegler*), este necesar să insistăm cât de puțin. Școala franceză numește această formă Lymphadénie cutanée. Este o dermatoză generalizată, ce durează ani de zile; începe cu o eczemă, cu prurit; în urmă se formează o serie de plăci lichenoide, puțin proeminente cu aspect psoriaziform. La un moment dat se formează tumori de diferite mărimi, cât bobul de mazăre, mergând până la mărimea unui fund de farfurie; centrul tumorii este scufundat. Aceste tumori, ajung la dimensiuni colosale, având în același timp tendința la ramolire. Histologic se observă o infiltrațiune leucocitară și pe lângă aceste celule, se văd între ele și niște celule mai mari, cari fac să se bănuiască afecțiunea micozică; aceste celule sunt rotunde și pe lângă ele se găsesc eozinofile și plasmazellen; sunt și celule, ce au asemănare cu celulele gigante lui *Sternberg*. Este un țesut tot granulomatos, asemănător până la un punct cu acel al limfogranulomatozei; această boala însă, nu are nici, o legătură cu tuberculoza.

SINDROME SPLENOMEGALICE.

Am studiat la splină, modificările anatomo-patologice ca afecțiuni izolate (pag. 222) ale splinei, în diferite boale generale, precum și în diferite boale speciale, sau Sindrome clinice. Splina ca organ hematopo-

ietic, ia parte aproape în toate sindromele și boalele ansamblului acestor organe, precum în stările leucemice și aleucemice și este afectată în mod deuteropatic, în toate boalele generale și în special în septicemii și toxemii. Reacțiunea și alterațiile acestui organ, nu sunt totdeauna specifice, pentru un sindrom, ci sunt nespecifice. Sunt și afecțiuni proprii ale splinei, dând naștere la sindrome sau splenopatii izolate: tuberculoza solitară a splinei, tumorile splinei, după *Banti* Fibroadenia sa, diversele anemii, icterul hemolitic în cea mai mare parte, leucemiile și aleucemiile. Mai toate aceste splenopatii, sunt caracterizate prin splenomegalii. Relațiunile precise între rolul alterațiilor splinei și a celorlalte organe în boalele generale, dar mai cu seamă rolul splinei în unele sindrome, în care splenomegalia este simptomul de pe planul întâi, cu un cuvânt ipotezele asupra primitivității alterațiilor acestui organ, nu sunt încă perfect stabilite. Să schițăm un tablou de toate splenomegaliile grupate după procesele cari le produc și acolo unde nu se poate determina acest proces, după legătura clinică și simptomatică, cu alte organe. Aici vom avea adevărate sindrome, compuse din simptomul splenomegaliei și alte simptome clinice, cu cari apare totdeauna în strânsă legătură: Anemii cu splenomegalie, cirozele ficatului cu splenomegalii, Stări leucemice cu splenomegalii, Icter etc. Până când vom ști mai mult asupra etiologiei și patogeniei acestor sindrome, trebuie să le studiem astfel:

SPLENOMEGALII:

Boli infecțioase acute și cronice	Febra tifoidă, reumatism, pneumonie, gripa, boli eruptive, Kala-Azar, malarie, tuberculoza, sifilis, amiloidoză, cărbune, abces splenic, rachitism.
Sindrome leucemice:	Mieloză leucemică Limfadenoză leucemică Stări leucemoide
"	Anemia splenică <i>Strümpell, Banti</i> Boala lui <i>Banti</i>
Sindrome anemice:	Icterul hemolitic (Tip <i>Chauffard-Minkowsky</i> (Tip <i>Hayem-Widal</i>) Anemia Pseudoleucemică (r. <i>Jaksch-Hayem</i>)
Sindrome hepatolienale:	Ciroza atrofică Ciroza <i>Hanot</i> Tromboflebită splenică Sindromul <i>Cruveilhier-Baumgarten</i>
Boale generale pseudo-leucemice	Limfosarcomatoza Limfogranulomatoza Sarcomatoza Mieloză aleucemică Limfadenoză aleucemică
Tumori:	(Primitive Secundare
Chiste:	(Parazitare Neparazitare
Boala <i>Gaucher</i> :	(Spline limfoide

Din toate aceste afecțiuni vom studia splenomegalia ce formează sindrome izolate, mai mult sau mai puțin distincte. O parte din splenomegalii au fost studiate ca simple afecțiuni, în diferite boale generale, la capitolul splinei, din Partea II, (pag. 222).

SINDROME ANEMICE SPLENOMEGALII PRIMITIVE. FIBROADENII.

BOALA LUI BANTI.

Banti, a descris o boală bine caracterizată după el, atât clinic cât și mai cu seamă anatomopatologic. Asupra acestui cadru morbid, a fost multă discuție, unii contestând independența lui, considerându-l ca un sindrom, datorit tuberculozei, sifilisului sau malariei, iar alții aducând probe de independența lui. După *Banti*, există două forme de afecțiuni distincte: o Splenomegalie la adulți cu anemie, numită de el și Anemie splenică, (1882) iar a doua este o Splenomegalie cu ciroză, care este numită și cunoscută în literatură, sub numele de Boala lui *Banti*. Aceste două sindrome, fac parte din „Fibroadeniile“ lui *Banti*, fiind cauzate după el, tocmai de această fibroadenie a splinei. Deci:

Fibroadenii:		Anemia splenică a adulților (Anemia splenică <i>Banti</i>).
		Splenomegalia cu ciroză hepatică (Boala lui <i>Banti</i>).

Griesinger la 1867 descrie sub numele de Anemia splenică un sindrom caracterizat prin splenomegalie și anemie, fără alterații leucemice. În urmă s'a văzut, că sub acest titlu, se pot ascunde multe sindrome diverse și nu un tip precis.

Strümpell a numit tot astfel o formă de anemie asemănătoare cu anemia lui *Biermer*, cu splenomegalie; sub acest nume s'au publicat, tot felul de stări anemice.

Sub această denumire așa dar se înțeleg în patologie sindrome diferite și nu există de loc o unitate de vederi. Sunt alți autori cari admit acest sindrom anemic și splenomegalic, dar îl interpretează diferit decât *Banti*. Cel dintâi care a introdus această denumire, *Griesinger*, înțelegea un sindrom caracterizat prin splenomegalie și anemie, însoțit de leucopenie. *Strümpell*, admitând acest termen, înțelege prin el, anumite stări anemice cu splenomegalie, deosebite de leucemii și mai aproape sau chiar greu de diferențiat de anemia pernicioasă, mai cu seamă în acele cazuri, unde splina este ușor mărită, cum se întâmplă în unele cazuri de anemie pernicioasă. După concepția lui

Strümpell, alterațiile splinei ar fi cauza anemiei; cu cât splina se face mai mare, cu atât anemia se înrăutățește. *Senator* și *Micheli*, au menținut această grupă, apropiind-o de grupul confuz al pseudoleucemiilor; admiteau pe de altă parte părerea lui *Banti*, adică considerau această anemie splenică, ca un stadiu premergător al boalei lui *Banti*. Concepția lui *Strümpell*, asupra boalei, este deci diferită de aceia a lui *Banti* și

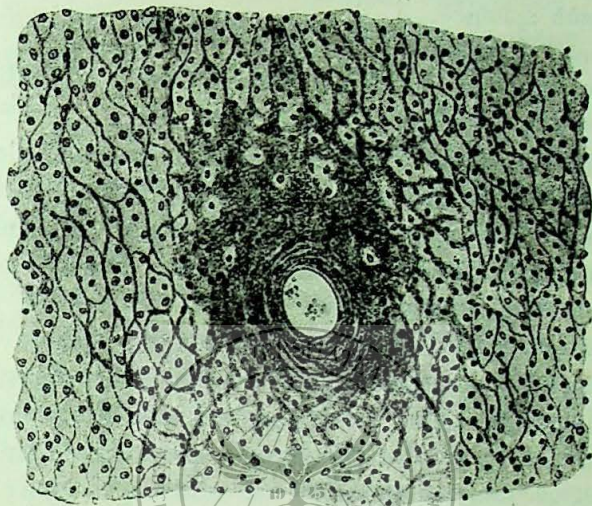


FIG. 167.
Splină. Boala lui Banti, (după Banti).

Senator: pe când cel dintâi o apropie de anemia pernicioasă, cel din urmă mai mult de sindromul icterului hemolitic. *Naegeli* într'un studiu asupra acestei chestiuni, ajunge la concluzia, că numele de anemie splenică, ar trebui îndepărtat din nomenclatura hemopatiilor.

Anemia splenică a lui Banti, este o boală a ^{adulților} ~~infanției~~, evoluând cu splenomegalie și anemie, fără a fi în legătură cu nici una din boalele cronice splenomegalice, evoluând în 2 stadii. Nu este însoțită de icter; ficatul nu e modificat și nu există ciroză în ficat; măduva osoasă nu e transformată.

Anatomo-patologic, este o fibroadenie caracterizată prin o îngroșare a reticolului, în jurul arteriolei foliculare. Celulele foliculare se atrofiază, suferă o carioliză și necroză; această fibroadenie începe în jurul ramificațiunilor penicilare ale pulpei; vena splenică prezintă o endoflebită cronică. Etiologia nu se cunoaște, probabil este de natură toxiinfecțioasă. *Banti*, explică acest proces astfel: agentul ar veni pe calea hematogenă în splină, făcând primele alterații în ramurile mici arteriale; splina prin

un proces de iritație, face o fibroadenie. Din cauza acestor alterații splenice, se produc toxine anemizante, cari desvoltă anemia.

A propus splenectomia, care aduce vindecarea.

În 1894 *Banti*, a descris celalalt sindrom splenomegalic, cu ciroza ficatului, care poartă numele de **Boala lui Banti**. Debutul după el ar fi acelaș ca și anemia splenică, descrisă de el, însă de la un timp, acest sindrom ar fi urmat de o ciroză a ficatului, care ar fi după el, o hepatită toxică, de origină splenică.

După *Banti*, acest sindrom evoluiază în trei stadii:

1. Stadiul anemiei, 2. stadiul intermediar și 3. stadiul ascitic și cirotic.

Primul stadiu, seamănă cu cel descris la anemia splenică. Acest stadiu trece neobservat, mai mulți ani, și poate rămâne acelaș, constituind o Anemie splenică, în sensul lui *Banti*. În stadiul intermediar, urina conține urobilină, este bogată în urați; mucoasele sunt palide, pielea gălbue, durata acestui stadiu, este 12—18 luni.

Stadiul al treilea, se caracterizează prin diminuarea ficatului de volum și apariția ascitei, cu caracter de transudat. Urina, este înpuținată, cu urme de bilirubină. Splina voluminoasă. Pielea are o colorație pământie. Nu există un icter propriu zis: lipsesc simptomele hemoragice. Formula hematologică, nu este specifică: se notează o leucopenie cu limfocitoză. Hematiile înpuținate, sub 3.000.000. p. 1 cmm.

Anatomia Patologică, este caracteristică. Splina în stadiul întâi, este mărită de 2—3 ori, consistentă, roșietică și la secțiune se văd foliculă.

Microscopic, se vede capsula îngroșată, trabeculii apreciabil îngroșați; foliculii, nu sunt încă modificați simțitor; centrul germinativ, este transformat într'un nodul conjunctiv; rare ori se văd foliculi fibroși. În pulpă fibroadenia, este difuză; vena splenică are intima îngroșată, printr'un proces de endoflebită. (Fig. 167). Ficatul mărit, palid la secțiune. În stadiul final, splina nu crește mult ca volum, foliculii sunt sclerozați; s'a găsit și o neoproducție de țesut elastic; această splină, este sclerozată.

Etiologia este necunoscută, dar se exclud după *Banti*, infecțiile cronice, precum malaria, tuberculoza și intoxicațiile acute ca alcoolismul.

Patogenia, este aceeaș arătată pentru anemia splenică. Agentul toxic infecțios, s'ar localiza în splină, unde fie din cauza alterațiilor speciale ale splinei, făcute prin însuși produsele agentului patogen, s'ar pune în circulație substanțe anemizante: aceste substanțe, ar lucra asupra măduvei osoase, împiedecând producerea hematiilor. Leziunile ficatului, ar fi produse tot de aceleași substanțe fibrogenice, ca și alterațiile splinei;

stadiul al treilea al boalei lui *Banti*, leziunile ficatului, sunt absolut identice, cu cele din ciroza atrofică *Laënnec*.

În literatura americană și engleză se vorbește mult de Anemie splenică, fără să se precizeze prea mult, care este cadrul acestei anemii splenice. Probabil că este vorba de boala lui *Banti*, în stadiul anemiei. *Mayo*, are o statistică mare, de splenectomii în afecțiuni, pe care le etichetează „Anemii splenice“, cu rezultate foarte bune; cazurile suspectate de sifilis, vor urma tratamentul specific. S'a mai încercat (*Blanc*) legătura arterei splenice, cu rezultate bune.

Cât privește raportul între anemia splenică a sa și splenomegalia cu ciroză, *Banti* arată că este una și aceeași boală, produsă de un singur agent, care produce două tipuri diferite de substanțe toxice: unele sunt substanțe anemizante, altele sunt substanțe sclerogene. Stadiul inițial este același, identic pentru ambele afecțiuni, care însă poate evolua numai cu anemie, sau poate trece mai departe în ciroză. Splenectomia făcută în stadiul prim, oprește procesul în evoluție.

Tocmai pentru că acest sindrom, este încă neclarificat, prezentând încă dificultăți mari în stabilirea diagnosticului, credem că este bine a schița unele din simptomele lui și posibilitatea de a-l diferenția de altele asemănătoare. În ori ce caz, chiar dacă acest sindrom anemic, nu ar constitui o entitate aparte, cu o etiologie proprie, formează un cadru bine limitat, atât clinic cât și anatomo-patologic, caracterizat mai cu seamă prin vindecarea după splenectomie; se cere o indicație precisă a diagnosticului și o excludere fără greș a altor stări splenomegalice asemănătoare și în special a stărilor leucemice.

Sindromul *Banti*, trebuie deosebit de toate formele leucemice și aleucemice, unde se întâlnește o splenomegalie cu anemie. De formele leucemice, diagnosticul este cât se poate de ușor. Mult mai greu este cu formele aleucemice. Limfadenoză aleucemică, prezintă o splenomegalie și anemie, iar în cazurile când tumefacția ganglionilor externi lipsește, limfadenoză aleucemică ia o formă asemănătoare cu totul sindromului lui *Banti*, ținând seamă că sunt cazuri de limfadenoză aleucemică leucopenică, diagnosticul este aproape imposibil. În acest caz numai efectul razelor *Röntgen* decide diagnosticul: în sindromul *Banti* splenomegalia nu cedează cu acest tratament, pe când în limfadenoză aleucemică, splina se reduce după iradiație. În cazurile în care deși avem leucopenie, în sângele limfadenozei aleucemice se găsesc forme leucocitare tinere, atipice, care înlesnesc punerea diagnosticului.

Cu mieloza aleucemică, se aseamănă foarte mult, mai ales în cazurile cu leucopenie pronunțată; prezența mielocitelor și formelor tinere

mieloide, conduce la diagnostic; de asemenea acțiunea reductoare a razelor *Röntgen*, indică mieloza.

Cu splenomegaliile din malarie, sunt dificultăți mari, deoarece, nu odată s'a descris simptome de *Banti*, de etiologie malarică; în ori ce caz anemia și splenomegalia, sunt caracterele malariei cronice. De multe ori numai o puncție în splină și găsierea parazitului, fixează diagnosticul.

Tot puncția splinei poate face diagnosticul față de *Kala-Azar*. Cu chistele hidatice, prin eozinofilia sanghină, ce are loc în acestea din urmă; cu chistele neparazitare, tot prin puncția splinei, se poate stabili boala. Cu tumori ale splinei, prin evoluția repede a tumorilor; cu abcesele splinei, prin temperatură și evoluție.

Cu Icterele hemolitice prin stabilirea rezistenței hematiilor. Cu limfogranulomele, greutatea este mare în cazul când ganglionii externi, nu sunt mult tumefiați. Cu splenomegaliile sifilitice, diagnosticul este greu de oare ce simptomele sunt de multe ori aproape identice (*Pseudo Banti* numit de unii clinicieni); antecedentele, *R. W.* și tratamentul, ajută și decide diagnosticul. Tuberculoza splinei în formă de noduli izolați mari, poate evolua ca un *Banti*: diagnosticul este greu și puncția se impune; de multe ori se poate să nu nimerim în focarele tuberculoase; negăsirea bacilului *Koch*, nu poate să ne facă să eliminăm etiologia tuberculoasă.

Cu boala lui *Gaucher*, prin faptul că este familială; evoluția și lipsa de simptome subiective; îndrumă diagnosticul, iar puncția în splină, îl poate confirma prin prezența celulelor lui *Gaucher*.

Este imposibil aproape de făcut diagnosticul cu formele de splenomegalie tromboflebitice, cari dau splenomegalii și anemii cu ascită. Greu este de diferențiat și formele de ciroză cu splenomegalii mari, mai cu seamă când mărirea splinei, se face în faza precirotică: leucopenia și durata mai lungă a tumefacției splenice, conduce spre *Banti*.

Tratamentul. Splenectomia a dat rezultate bune. *Banti* a adunat la 1910, 30 cazuri, din cari 20 s'au vindecat, dând deci o mortalitate de 44%. Mortalitatea după el depinde de stadiul boalei: în primul stadiu 25%, în al doilea 40%, în a 3-lea 60%. În clinica din Florența, au avut o mortalitate de 0% în primul stadiu și 16% în al doilea. La noi acest sindrom este extrem de rar, dacă există. *Eppinger* arată, că în Europa de mijloc, aproape nu există acest sindrom, deși se diagnostichează așa de frecvent de către clinicieni.

SINDROMUL *v. Jaksch-Hayem*.

Sinonime: Anemia pseudoleucemică; Anemia splenică infantum.
Anemia pseudopernicioasă infantum.

Acest sindrom este greu de clasat din cauza polimorfismul lui caracterelor hematologice și lipsa de unitate etiologică.

Acest sindrom a fost descris întâi de *Cardarelli* (1888) și apoi peste 3 ani de *v. Jaksch* însă necomplect, observându-se mai cu seamă leucocitoza mare, ceea ce l-a făcut să claseze acest sindrom, între leu-

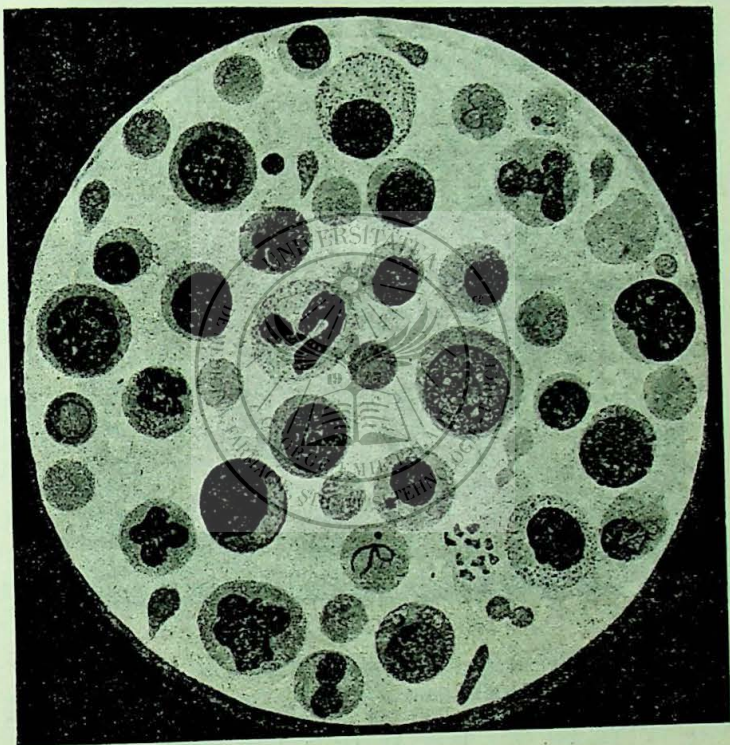


FIG. 168.

Anemia *v. Jaksch-Hayem-Luzet*. Normoblaști, megaloblaști, eritroblaști bazofili, proeritroblaști (nucleoli). Inele Cabot, poichilocite. Corpusculii lui Jolly. (Dess. O. B.)

cemii; autori francezi cu *Hayem* și elevul sau *Luzet* au arătat partea eritroblastozei în acest sindrom. Această formă nu constituie după majoritatea autorilor o boală independentă, de oarece se întâlnește în legătură foarte frecventă cu rachitismul, cu sifilisul, tuberculoza, infecțiuni gastro-intestinale, turburări de nutriție, precum și alte infecțiuni, ce au o acțiune asupra aparatului hematopoietic. Trebuie

privit ca o reacție a aparatului eritro și leucoblastic în special, în urma unei acțiuni asupra măduvei osoase. După *Naegeli* acest sindrom ar fi o variație biologică, a unei anemii secundare. Cu alte cuvinte în epoca primelor luni, ar fi încă posibilă o întoarcere a hemopoiezei, la forma fetală prehepatică.

Caracterele anatomo-clinice. Boala se întâlnește la copii de unu, până la cel mult trei ani; nu s'a constatat ereditatea, totuși s'a observat de multe ori boala la frați și gemeni. Încetul cu încetul se instalează o anemie ce merge paralel cu o slăbire și scădere a greutatei

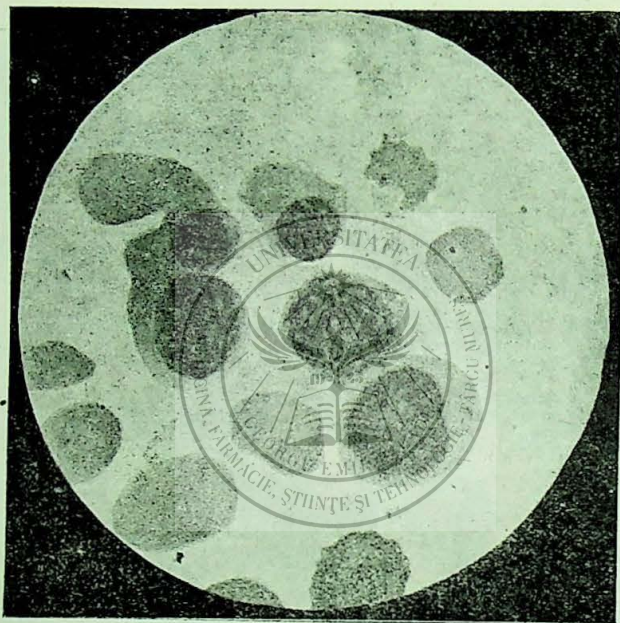


FIG. 169.

Anemie pseudoleucemică. Eritroblaști bazofili și megalo-
blaști. Sunt elemente mari nucleate, însă structura nucleului, este grunjoasă, fără a fi radiată: sunt megaloblaști.
(Microf. Orig. Imm. Ap. Oc. c. 15 X Zeiss).

cu o creștere a abdomenului, unde se simte splina enorm mărită; ficatul este mărit, moale, cu marginea inferioară ascuțită. Ganglionii, în cele mai multe cazuri, nu sunt măriți. La inimă se aud de multe ori sufluri anemice. Temperatura ridicată, însă nu este constantă. Pot interveni complicații, iar altă dată, apar simptome de diateză hemoragică. În câteva luni copilul sucombă, de multe ori însă se vindecă, în urma tratamentului s'au chiar fără tratament.

Ficatul, este mare și la microscop se văd infiltrații mieloide în spațiile intraacinoase; măduva osoasă cu activare exagerată. Ganglionii conțin metaplazii mieloide.

Hematologie. Globulele roșii sunt înpuținute: 2—1 milion pe 1 mmc., cu anizocitoză, poichilocitoză, policromazie, granulații bazofile, inele *Cabot*; macro și microcite. Valoarea globulară sub 1. Se găsește foarte mulți normoblaști, precum și megaloblaști, forme intermediare și policromazice.

Leucocitele sunt înmulțite, ajungând la 20.000 și chiar mai mult; dintre elemente, domină, când polinuclearele neutrofile, când limfocitii. Polinuclearele eozinofile puține; monocitii trec peste 20%, se găsește mielocitii și mai rar mieloblaști. Acest tablou mielemic, a făcut pe pe autori să considere sindromul ca o leucemie, cu anemie, punându-l în rândul leucemiilor.

Anatomo-patologic modificările organelor hematopoietice, seamănă foarte bine, cu cele din mieloză, în cât unii autori consideră această formă ca o mieloză a vârstei primei copilării. În capilare eritroleucopieză abondentă. *Naegeli* găsește și focare extracapilare normo și leucoblastice. Ficatul mare și palid; hemosideroză multă. Măduva osoasă roșie vântată; câteodată se găsește și foliculi limfatici. Splina mărită, foliculii nu se văd distinct; la microscop, se observă o metaplazie importantă a țesutului mieloid; se văd focare eritromieloice, formate din mielocite, mieloblaști și eritroblaști, cari comprimă foliculii, distrugându-i și înlocuind țesutul său, cu elemente mieeloide.

După ficat, metaplazia cea mai mare este a ganglionilor și splinei în special.

Ganglionii de multe ori măriți, roșii pulpoși; la microscop metaplazie mieloidă și eritremică. Tabloul sanghin se modifică în cursul boalei; după unii cantitatea mare de normo și megaloblaști, arată un mers bun.

Cauza este necunoscută propriu zis, unii afirmând, că este în legătură cu eredsifilisul (*Haller*), cu rachitismul, iar alții crezând, că este produsă de turburări de nutriție. Prin intoxicații experimentale la animale tinere, s'a putut produce un tablou asemănător, cu cel din sindromul *Jaksch-Luzet*.

În vârsta copilăriei, sunt și alte splenomegalii cu cari o putem confunda; splenomegalia din boala *Banti*, nu are loc la copii; sifilisul megalosplenic, poate da sindrome asemănătoare, cu cele din *Jaksch-Luzet*. Tumorile, tuberculoza, *Kala-Azar* și boala *Gaucher*, se pot diagnostica prin puncție în splină. Splenectomia a dat rezultate bune, copii vindecându-se complet.

Weil și *Clerc* descriu o formă de aceste anemii sau splenomegalii cu anemie și mielemie la adulți, echivalentă cu formă lui *Jaksch-Hayem-Luzet* de la copii. O numesc Anemie cu splenomegalie

și mielemic. Cazul descris de ei însă, este un caz, care intră în cadrul mielozei aleucemice, încât este inutil a face un nou cadru.

Tratamentul. Se îndreaptă în sensul unui sifilis: când sunt semne de sifilis se face tratamentul specific. Se lucrează contra turburărilor gastro intestinale, cu dezinfectante intestinale, acid lactic, fermenți lactici. Opoterapia splenică. Băi de iod (*Pittaluja*).

Radioterapia nu este indicată.

Splenectomia a dat după unii rezultate bune; alți autori nu o consiliază.

Splinele lipoide. Am văzut la boala lui *Gaucher*, caracterele acelor celule mari, care sunt o transformare a celulelor endoteliale ale splinei; Aceste celule se găsesc și în ficat, provenite prin dilatarea celulelor *Kupffer*. În afară de acest sindrom, sunt și alte cazuri, unde celulele splinei se transformă în celule mari pline cu substanțe lipoide, provenite prin o turburare de asimilare a lipoidelor. *Schultze* într'un caz de diabet lipemic, a găsit în splină celule mari epitelioide, al căror conținut se colorează ca lipoidale. El opiniază că și splina *Gaucher*, este tot o hiperplazie de celule lipoidice. Cercetările experimentale ale lui *Anitschkow*, făcute prin inocularea la iepuri de colesterină și alte produse bogate în colesterină, au arătat că se poate produce o incrustație, a pereților vasculari cu colesterină. În splină, ficat și măduva osoasă, a observat următoarele: Pulpa splenică este infiltrată cu lipoizi și anume celulele pulpei, se măresc și în interiorul lor se depune colesterină; Aceste celule se găsesc între sinurile splinei; cu metoda luminei polarizate, a găsit că sunt substanțe anizotrope lipoidice.

În ficat deasemeni s'a observat o depunere de lipoizi în celulele *Kupffer*; asemenea în măduva osoasă, în celulele endoteliale ale capilarelor sanghine, cât și în celulele stromei.

Alte sindrome splenomegalice.

Pe lângă sindromele descrise până acuma și pe lângă afecțiunile speciale și locale ale splinei, pe care le-am tratat la capitolul anatomiei patologice a splinei, s'au mai descris și alte sindrome splenomegalice, fără o etiologie și patogenie precisă. Le descriem pentru a completa acest grup și pentru ca să dăm posibilitatea de a înțelege unele lucrări în această direcție. Această categorie de afecțiuni a fost numită:

Splenomegalii primitive. Tot în aceste splenomegalii primitive intră și Anemiile cu splenomegalii ale lui *Banti* descrise mai sus: Anemia splenică și Anemia cu ciroză (Boala lui *Banti*).

O altă formă a fost descrisă de *Gamna*, Splenomegalie primitivă sideroasă

Tot aici vom pune: Boala lui *Gaucher*, Splenolimfoza sau Splenomegalia cu limfocitoza a lui *Banti*. Splenomegalia hemolitică primitivă a lui *Debove-Brühl-Banti*.

Splenomegalia cu celule mari (*Gaucher*). Acest sindrom familial a fost descoperit de *Gaucher* în 1882; mersul foarte lung și cronic; fără simptome însemnate; splina crește foarte mare, ficatul se mărește și el; în urmă răul progresează și ajunge la cașexie.

Pielea are un colorit gălbui; o tendință la transpirație abundentă. Hematologic nimic specific: o ușoară leucopenie, iar mai târziu o anemie moderată; rare ori puține mielocite; o oligocitemie puțin importantă.

Bolnavul poate trăi zeci de ani cu această boală, care totuși sfârșește prin a răpune bolnavul.

Anatomia patologică (pag. 245). Etiologia necunoscută. Terapia se face prin splenectomie. În cazul publicat de *Babeș*, bolnavul a fost operat și a evoluat normal.

Această afecțiune a splinei, nu-și poate găsi locul ei în cadrul hemopatiilor, tocmai pentru că nu se știe nimic, nici asupra etiologiei, nici asupra procesului, prin care se dezvoltă însăși celulele și conținutul lor.

Barat, într-o lucrare făcută pe un caz, deduce că celulele acelea mari, sunt celule reticulo-endoteliale de tipul histioblaștilor, cari se umplu cu o substanță albuminoasă particulară, fără a distruge celula. Această substanță nu este nici amiloid, nici grăsime după acești autori. *Anitschkow*, înclină în a crede, că sunt substanțe lipoide. *Rusca* într'un studiu arată, că aceste celule se găsesc și în alte organe, în special în ganglioni, în măduva osoasă și în ficat.

Splenolimfoza sau Splenomegalia cu limfocitoză, a fost descrisă de *Banti*, dar este un caracter anatomo-patologic mai mult, fără o consistență clinică: ar fi poate greu de deosibit de o limfadenoză aleucemică. Această confuzie este cu atât mai ușor de făcut, cu cât în această formă clinică, se întâlnește o hiperleucocitoză subleucemică cu limfocitoză. Foarte puțini autori citează acest sindrom.

Splenomegalia hemolitică primitivă. Indepărtând alte splenomegalii, cari altă dată făceau parte din grupul splenomegaliilor primitive, precum *Kala-Azar*, tuberculoza, sifilisul și malaria, rămâne să amintim un sindrom etichetat astfel de *Debove* și *Brühl* și apoi de *Banti*. Este un sindrom clinic, care are oare care asemănare cu icterele

hemolitice și cu anemia splenică *Griesinger-Banti*. Splina este mare, câteodată colosală; pusă la microscop, se vede o fibroadenie însemnată, cu hipertrofia foliculilor splinei; multe macrofage. În sânge o ușoară mononucleoză și monociti azurofili. Splenectomia, dă rezultate bune.

SINDROME HEPATO LIENALE.

Afecțiunile ficatului amintite sub numele general de ciroze, sunt de mai multe feluri și o clasificare, care să mulțumească toate concepțiile, nu există. Școala franceză admite două feluri de ciroze: *Ciroza atrofică* a lui *Laënnec*, numită și alcoolică, care ar avea și un stadiu hipertofic și a doua formă: *Ciroza hipertrofică*, care ar avea mai multe specii, dintre care o formă cunoscută sub numele de *Ciroza Hanot*.

Ciroza Laënnec, sau atrofică, este caracterizată prin o micșorare a ficatului, ascită, circulație colaterală și splenomegalie. Splenomegalia în această formă, este de diferite grade, de multe ori, prezentându-se ca o ușoară hipertrofie, iar alte ori ca adevărate tumori splenice. Boala evoluează fără icter, care poate fi numai excepțional și atunci trebuie privit ca o complicație a boalei. Alte ori această ciroză, se întovărășește cu o anemie destul de gravă, cu caracterile unei anemii grave. Această formă anemică, este însă numai excepțională și tardivă, spre deosebire de forma ce începe cu anemie, adică boala lui *Banti*.

Ciroza Hanot, se caracterizează prin hipertrofia ficatului; capsula ficatului rămâne netedă, fără granulațiuni; splenomegalia este mare; lipsa ascitei și a circulației colaterale.

Ambele aceste forme, se pot însoți de simptome purpurice, peteșii și tendință la hemoragie, fenomene numite: Hemoragii colemice.

S'au studiat alterațiunile celulei hepatice, în raport cu țesutul conjunctiv interstițial și s'a căutat în clasificarea cirozelor, să se ție seamă de deosebirea histologică a ficatului, în diferite forme. Ca și în boalele rinchiului, cum spune *Eppinger*, s'a insistat prea mult, numai asupra fenomenelor morfologice ale ficatului, voind să se deducă toate simptomele din structura histologică a ficatului și astfel existența tuturor celorlalte simptome, chiar splenomegalia, nu numai icterul, să se explice tot ca consecințe ale afecțiunii hepatice. În adevăr explicația clasică a măririi splinei, a fost căutată în o stânjenire a circulației portale. Pentru forma atrofică, explicația, este plauzibilă, întrucât coincide și cu celelalte simptome: ascită și circulație colaterală. Și aici sunt totuși multe obiecțiuni de făcut.

întrucât sunt forme de ciroză, adică simptome clinice de ciroză, cu ascită și circulație colaterală, fără să se poată constata la microscop, o scleroză importantă a ficatului; trebuie reamintit totuși că acțiunea mecanică în ciroza atrofică, este importantă. În ciroza *Hanot* însă, această explicație nu mai este suficientă, pentru că splina este totdeauna mare, splenomegalică, contrar de ceea ce se întâmplă în ciroza atrofică, unde de multe ori splina este mică. De multe ori splenomegalia, se face în stadiile incipiente, precedând atrofiei ficatului; s'a descris o splenomegalie precirotică. *Ostreich*, a arătat că histologia splinei, nu este aceea a unei spline de stază, ci o consideră ca o alterație independentă de stază din splină.

Bleichröder, este cel dintâi autor german, care a arătat legătura între boalele sângelui și ciroza ficatului; el găsește cristalele lui *Charcot-Leyden* în măduva osoasă, în aceste afecțiuni. Acest autor consideră ciroza ca secundară unei afecțiuni a venei porte.

Cercetările autorilor francezi pun în evidență rolul hemolitic al splinei, și arată importanța aparatului macrofagic al splinei. Lucrările lui *Gauckler*, stabilesc prin histologie, rolul macrofagic al splinei, constatând două feluri de celule macrofage în splină: unele celule mononucleare ale splinei, cu nucleul intens colorat și altele cu nucleul palid, cu protoplasma neregulată, pe care le numește celule plasmoidale. Tot acest autor arată că în splinele scleroase, se disting două procese: 1. O scleroză atrofică și 2. O scleroză hipertrofică. Scleroza hipertrofică, este după el, un caracter propriu al cirozelor. Cauza acestor scleroze hipertrofice ale splinei, ar fi după el o iritație eritrolitică, care va fi actul din urmă al reacțiunii hemolitice a splinei. Procesul descris de *Gauckler*, seamănă până la un punct cu procesul de fibroadenie, descris de *Banti*, cu deosebirea, că procesul descris de *Banti*, este folicular, pe când cel descris de *Gauckler*, este pulpar. Această explicație nu cadrează cu cea ce se petrece în icterul hemolitic, unde hemoliza, este mai activă de cât în toate procesele hemolitice și unde nu se formează nici odată o fibroadenie.

Din toate aceste cercetări rezultă că procesul splenomegaliei în ciroze, este un proces independent. cauzat poate de acelaș agent, ca și afecțiunea hepatică.

Trebuie arătat și rolul măduvei osoase în aceste afecțiuni. *Eppinger*, în cazurile pe care le-a examinat, a constatat o măduvă roșie activă, ca și la icterile hemolitice. Cirozele ficatului, sunt dar afecțiuni, nu ale ficatului, ci ale sistemului reticular hepatolienal, iar modificările măduvei, sunt fenomene de reacțiune față de distrugerea eritrocitică, ce are loc în acest aparat.

Fenomenele hemoragice din afecțiunile hepatice, cum se explică? Am arătat la purpuri concepțiile moderne ale lui *Hayem*, *E. Weil*, *Kaznelson* și *Franck*, asupra simptomelor hemoragipare. Trombocitopenia lui *Franck* sau Tromboliza lui *Kaznelson*, s'ar explica, prin rolul pe care îl au plăcuțele în coagularea sângelui. *Eppinger*, a arătat în câteva cazuri de ciroze, cu astfel de manifestațiuni hemoragipare, că a găsit o diminuare a numărului plăcuțelor sanguine: piastrinopenie și conchide, că o parte din aceste fenomene, se explică prin faptul piastrinopeniei, iar faptul că după splenectomie în ciroze, plăcuțele cresc și fenomenele clinice se ameliorează, arată că ar fi vorba și de o „liză“ a plăcuțelor în splină cum prelinde *Kaznelson*.

Cu această ocazie *Eppinger*, arată efectul rău pe care îl au câteodată iradiațiunile splinei cu raze X: Se știe că razele X distrug plăcuțele, încât iradiația splinei mari, cu raze X, trebuie făcută cu circumspecție și totdeauna după un diagnostic precis.

Constatările lui *Eppinger*, asupra cirozelor hipertrofice.

Acest autor a studiat clinic și anatomopatologic afecțiunile splinei, în cazurile de ciroză hepatică. El admite clasificarea ea în: *Ciroze atrofice* și *Ciroze hipertrofice*, cu tipul *Hanot*.

Arată că în cirozele hipertrofice de tip *Hanot*, splenectomia a dat rezultate bune, făcând să dispară fenomenele hemoragice și pruritul. Operația, este bine suportată. Totodată constată că această boală este destul de frecventă. Icterul după el nu este numai mecanic, pentru că scaunele nu sunt decolorate; după el cel puțin o parte din icter, este hemolitic. Această afirmație o bazează pe histologia găsită în ficat și splină, în aceste sindrome.

Ficatul, nu prezintă caracterele cirozei inelare; țesutul conjunctiv este înmulțit și arhitectura ficatului cu totul distrusă; capilarele biliare sunt pline cu trombi de bilă și din loc în loc se văd rupturi ale acestor capilare. El explică icterul prin pleiocromie.

Splina, este dură; la secțiune nu se văd foliculi. La microscop se observă o scleroză însemnată a pulpei; această scleroză este generalizată, spre deosebire de splina din boala lui *Banti*, unde scleroza începe în folicul și rămâne cu totul izolată. Cu numărul mic se vede o serie de spații goale; sinurile sunt limitate la interior de celule mari, cu aspectul aproape epitelial, asemănător cu cele ce se găsesc în boala lui *Banti*. În pulpă se văd și eritrocite extravazate, formând insule; în jurul lor se observă, prin colorația pentru fier, mase albastre; extravazațiile sanghine sunt deci de mai multă vreme.

Prin metoda *Weigert*, pentru fibre elastice, se observă de jur împrejurul vaselor splinei, o îngroșare a fibrelor elastice, ca și în secțiunile din anemia pernicioasă.

În rezumat histologia în ciroze seamănă cu aceia din splinele din icterul hemolitic, prin abundența vaselor dilatate și pline cu eritrocite, precum și prin extravazarile ce au loc, sămănând și cu procesul din anemia pernicioasă, unde este tot un proces de hemoliză al splinei, după el; arată apoi că icterul se produce și în ciroze, prin un proces mecanic, de ruptură a capilarilor biliare, dar numai în parte, pentru că o parte din icter este de natură hemolitică, produs de splina mărită. Pentru el **pleiocromia**, care provine dintr'o distrugere abondantă de eritrocite, se produce și în stare normală, cu ficatul sănătos, deci cu atât mai mult ficatul cirotic, ar fi sensibil la pleiocromism și va reacționa cu icter. El atribuie celulelor lui *Kupffer*, o mare importanță în formarea bilirubinei; aceste celule ar fabrica bilirubina, pe care celulele hepatice ar excreta-o numai. Icterul hemolitic s'ar explica printr'o pleiocromie și printr'o insuficiență a celulelor hepatice, de a absorbi bilirubina fabricată.

În ceiace privește faptul că nu fiecare ciroză este combinată cu splenomegalie, *Eppinger* și-l explică prin independența afecțiunii splenice, față de ciroza ficatului. El rezumă astfel concepția sa, asupra ansamblului simptomelor clinice în cirozele hepatice:

Rolul principal îl are splina, care în împrejurări patologice, prin o mărire a transformării hemoglobinei, încât înbolnăvește organismul în mai multe feluri, încât simptomele cirozei, sunt date atât de o insuficiență a ficatului, cât și de alterațiile funcționale ale splinei.

Nu toate simptomele cirotice în cursul boalei, sunt datorite afecțiunii cirotice a ficatului.

SPLENOMEGALIA TROMBOFLEBITICĂ.

În afară de mărirea splinei în boala lui *Banti*, splina mai poate fi mărită consecutiv unei tromboflebite a venei splenice. Această afecțiune a fost descrisă de *Bonne* și mai târziu de *Rommclaire*, *Dock*, *Cauchois*. Toți acești autori sunt de părere că tromboflebita este primitivă și splenomegalia secundară, și boala se caracterizează prin: anemie, splenomegalie și hemoragii. După acești autori, acest sindrom trebuie separat de grupul splenomegaliilor primitive și de sindromul lui *Banti*. *Banti* a arătat că la cazurile ce prezentau sindromul descris de el, se asociază de multe ori un proces de endoflebită, care poate merge mai departe până în vena portă, explicându-se după el prin procesele îndurative din splină, cari aduc o încetinire a circulației în vena splinică.

În modul acesta este foarte greu de hotărât dacă procesul începe întâi cu tromboza venei splenice sau dacă tromboza este o consecință a afecțiunii lienale.

În ceea ce privește histologia tromboflebitei splenice, avem următoarele date: *Bormann* consideră ca afecțiuni primitive endoflebitele cari s'ar produce în urma unor inflamațiuni din jurul peretelui venei: peritonite cronice, pancreatite, procese tuberculoase. Asupra cauzei inițiale a acestor endoflebite nu vorbește. *Loosen* crede că sifilisul tardiv poate fi această cauză. *Ponfick* și *Eden* cred că ar fi cauza un traumatism. *Cauchois* crede că sunt cauze generale, locale și necunoscute. În prima categorie ar intra sarcinile și nașterile; alte ori tifosul și dezinfecția. În categoria a II-a, cauzele ar fi afecțiuni ale ficatului, iar în a treia pune traumatismele.

Caractere anatomo-clinice. Simptomele principale ale acestei afecțiuni sunt: splenomegalia, hemoragiile și anemia. Splenomegalia se dezvoltă repede la formele acute și atunci diagnosticul se impune. *Eppinger* citează un caz în care în 5 săptămâni, s'a semnalat o splină ce ajungea până la ombilic; rare ori sunt dureri și senzație de greutate în flanc. Combinația de splenomegalie și ascită este rară, de obicei aceste două simptome alternează (*Eppinger*). Splina este dură, semănând cu cea leucemică.

Când tromboza este de dată recentă, atunci splina este plină cu sânge.

Greutatea splinei ajunge în cazurile cunoscute între 500—2200 gr. La secțiune este roșie, pulpoasă. În cazurile de tromboză recentă, nu se deosebește atât macroscopic cât și microscopic de o splină de stază. În cazurile acestea, este o scleroză care începe în jurul vaselor trombozate. După *Eppinger* histologia splinei în aceste cazuri, este foarte asemănătoare cu aceea a splenomegaliilor cirotice: bande de țesut conjunctiv înlocuiesc țesutul limfoid. Celulele sinurilor sunt mai tumefiate simulând aproape celulele epiteliale din cazurile lui *Banti*. Alții au găsit în sinuri și celule gigante (*Eppinger*), ce nu sunt de cât megacariocitele. În ficat nu se vede nici un proces de ciroză, ci numai degenerescență grasă; nu se găsește hemosideroză. Alte simptome: Ascita, are loc sau la început, sau apare în urmă de tot. Când este prinsă vena portă, ascita se face și reface foarte repede, după evacuare. Circulația colaterală, are loc de cele mai multe ori, căutând să compenseze dificultatea de circulație; mai totdeauna venele esofagiene, diafragmatice, stomacale și ale colonului, sunt dilatate. Rare ori apare aspectul de cap de meduză în jurul ombilicului, care este caracteristic pentru ciroza ficatului.

Fenomene dispeptice apar și în tromboflebitele splenice, din cauza compresiunii făcută de splină.

Febra are loc mai mult la începutul boalei și nu este prea mare. *Eppinger* a găsit de două ori glicozurie. În urină nu a găsit urobilină în stadiul de latență; în momentul de înrăutățire al boalei, a găsit întotdeauna urobilină în urină.

Hematologie. Simptomele anemice nu lipsesc nici odată (un singur caz a făcut excepție). Anemia se explică atât prin hemoragii, cât și prin splenomegalie. G. Roșii 3.400.000 până la 4.000.000; leucocitele 2.000—6.000; mielociți neutrofili și normoblaști rari. De cele mai multe ori, este o leucopenie.

HEMOCROMATOZA (v. *Reclinghausen*).

Ciroza hipertrofică pigmentară. (*Hanot-Chauffard*). **Diabetul bronzat.**

Tot în afecțiunile hepatolienale cu splina mare, trebuie să socotim și acest sindrom stabilit de *Hanot* și *Chauffard*, întrevăzut întâi de *Troissier* (la 1871). Este o afecțiune caracterizată printr'o infiltrație generală cu pigment fier, care dă organelor o culoare particulară, ce se observă cu ochiul liber, pentru cel ce o cunoaște. Ficatul este organul cel mai caracteristic: mare și cirotic, cu suprafața netedă. Ficatul ajunge la o greutate de 2500—3000 gr; se prezintă ca o ciroză hipertrofică. Pancreasul este dur. Icter propriu zis nu are loc; ascita nu este un fenomen constant și nici circulația colaterală. Splina mare totdeauna.

Unii autori au descris simptome hemoragipare. *Eppinger*, nu le-a găsit niciodată. Pielea, este caracteristică: acest organ prezintă o culoare galbenă cafenie, cu o nuanță albastrue câteodată. Autorii francezi o numesc: couleur bistre; Această colorație începe la față și la extremități. Sunt cunoscute cazuri când deși a fost o hemocromatoză generalizată, pielea nu prezintă această culoare.

Un alt simptom caracteristic, este glicozuria. Simptomele subiective ca: Polidipsia și polifagia, oboseala, atrag atenția. Se găsește zahăr în urină aproape totdeauna, sau rareori lipsește la început, pentru a apărea către sfârșitul vieții: câte odată glicozuria nu cedează la regimuri severe. Toate organele, sunt impregnate cu fier. În secțiunile histologice se pune în evidență prin metodele de colorat, fierul: *Perls*, și metoda *Turnbul*; se pune în evidență pigmentul infiltrativ făcut în majoritate din fier. Ficatul se prezintă ca o ciroză atrofică cu cordoane conjunctive fibrilare și inelare, cari distrug arhitectura lobulară.

Pigmentul se găsește atât în țesutul conjunctiv cât și în celulele lui *Kupffer*, cât și în celulele ficatului, dar mai puțin abundent; epiteliul canaliculilor biliare, este deasemenea infiltrat cu pigment.

În secțiunile din pancreas, deasemenea se observă o înmulțire a țesutului conjunctiv, dând aspectul unei ciroze pancreatice; foarte mult pigment; insulele *Langerhans*, sunt împuținată.

Splina, este hiperemică, foliculii mari; în jurul trabeculilor inele fibroase și pline cu pigment. Cantitatea de pigment din splină, este mică și se găsește mai cu seamă în celulele interstițiale ale trabeculilor. Mult mai mult pigment conțin ganglionii limfatici. Acest pigment atât după cercetările vechi, cât și cele nouă, provine din pigmentul hemoglobinei; o parte din el, nu mai conține fer; în constituția lui, ia parte pe lângă fer și lipoizi.

Patogeneza, este foarte puțin lămurită; s'a vorbit de o mărire a distrucției globulelor roșii și de o incapacitate a celulelor endoteliale de a transforma hemoglobina. Ar fi după *Murri*, o distrofie a elementelor celulare ale corpului, care ar fi în acelaș timp și cauza diabetului.

Rössle, prin cercetările sale crede că este o alterație a celulelor sincitiale endoteliale (celulele lui *Kupffer*), iar eritrocitele ar ieși din capilare între peretele lor și celula hepatică, care ar fagocita și distruge aceste hematii. *Eppinger*, crede tot într'o alterație a celulelor endoteliale, deci o boală de sistem.

Mersul, este mai grav decât în ciroză, fiind complicat cu diabet.

BIBLIOGRAFIA GENERALĂ: TRATATE ȘI ATLASE.

- Archives d'Anatomie microscopique.* Masson Paris.
- Archives des Maladies du Coeur, des Vaisseaux et du Sang.* Baillière Paris.
- Aschoff: *Lerbuch der Pathologischen Anatomie.* VI. Aufl. 1923.
- Banti: *Anatomia Patologica.* 1907 și Soc. edit. Milano 1912.
- Bezancon, Lesourd, Pagniez, Agasse-Lafond: *Precis de Patologie médicale* (Maloine 1920). Sang et organes hematopoietiques
- Brugsch, Kraus: *Spezielle Pathologie.* 1918. Band VIII.
- Cornil et Ranvier: *Manuel d'Histologie Pathologique.*
- Delafield P. and Wood: *Textbook of Patology.* 1919.
- Domarus: *Metodik der Blutuntersuchung.* 1921.
- Eppinger H: *Die hepatolienalen Erkrankungen.* 1919.
- Foa P.: *Sangue et organi ematopoietici.* 1920.
- Folia Haematologica: Colecția completă.* 1904—1923.
- Ferrata A.: *Li Emopatie* vol. I. și vol. II. 1918 și 1923.
- Gilbert et Weinberg: *Le sang.* 2 vol.
- Grawitz E.: *Klinische Patologie des Blutes* IV. Ed.
- Haematologica: Arch. Ital. di Ematologia* 1920, 1921, 1922, 1923.
- Hayem G.: *Du sang et de ses alterations anatomiques* 1889.
- Hirschfeld: *Blutkrankheiten.* 1918.
- Hutira și Marek: *Spezielle Pathologie der Tiere.* 1923.
- Jolly: *Traité technique d'Hématologie.* 1923. Maloine Paris.
- Kaufmann: *Lehrbuch der Pathologischen Anatomie.* VII. Aufl. 1923.
- Krehl-Marchand: *Handbuch der Allgemeinen Pathologie.* II. Aufl. 1920.
- Mac Callum: *A text book of Patology.* 1920.
- Mallory: *Principles of pat. Hystologie* 1918.
- Morawitz: *Blut und Blutkrankheiten.* *Tratatul Mohr-Stähelin.*
- Naegeli: *Blutkrankheiten und Blutdiagnostik.* Ed. II, III, și a IV. 1923.
- Nothnagel: *Spezielle Pathologie* II, Ed.
- Pappenheim: *Technik und Metodologie der klinischen Blutuntersuchung* 1919.
- „ *Grundriss der Blutuntersuchung* 1913.

Pappenheim: Atlas der menschlichen Blutzellen.

„ Morphologische Haematologie.

„ Haem. Bestimmungstafeln.

„ Die Zellen der leukämischen Myelose.

„ Polycythämia.

Parkes-Weber: Polycythämia *Vaquez-Osler*.

Pittaluga G.: Enfermedades de la Sangre. 1922.

Rieux: *Precis d'Hematologie*.

Türk: Vorlesungen über die Klinische Haematologie. 1912.

Virchows Archiv, für path. Anatomie.

Weil E. et Bloch M.: *Maladies du sang. Traité de Patologie interne.*
Masson Paris.

Ziegler's Beiträge zur pathologischen Anatomie.



INDEX ALFABETIC DE MATERII ȘI AUTORI.

- Abbé 27.
 Abcesul subfrenic 246.
 Abcese în splină 229.
 Abderhalden 20, 206, 365.
 Abrami 338, 342.
 Acanthocheilonema perstans 186.
 Accelerarea sedimentărei hematiilor 128.
 Accesul febril 169.
 Acetotul 57.
 Achard 216.
 Acizii biliari 25.
 Acid carbonic 20.
 " carbonic 31, 126.
 " hipuric 20.
 " osmic 57.
 " oxalic 26.
 " paralactic 20.
 " uric 20, 24, 123.
 Acromaticus vesperuginis 176.
 Actinomicoza 257.
 Activatori 10.
 Activitate embrionară 310.
 Acțiunea hemolitică 327.
 Acul Franke (Fig. 21) 38.
 Addison 321.
 Adenia lui Trousseau 257, 373, 440, 432.
 Adenita eozinofilă prurigenă 266, 443.
 Adler 342.
 Adrenalina 130, 219.
 Adsorbțiune 201.
 Afecțiune 298.
 Agenți hemoftizici 309.
 " mieloftizici 309.
 " mielotoxici 309.
 Agresine 191.
 Aglutinare în titosul exantematic 198.
 Aglutinare în cărbune 198.
 " în dizenterie 198.
 " hematiilor 198.
 " în lepră 198.
 " micoze 199.
 " morvă 198.
 " pneumonie 198.
 " streptococii 198.
 " tifosul recurent 198.
 Albastrul boraxat a lui Manson 63
 " de izamină 81.
 " de metil 59.
 " de metilen 58, 59.
 " de naftol 65.
 " lui Löffler 63.
 " lui Sahli 63.
 " de toluidină 58.
 Albrecht 282.
 Albumina serului sanghin 123.
 Albumoza Bence-Jones 383, 469, 471, 473.
 Alcalinitatea actuală a sângelui 17, 18.
 Alcoolul absolut 56.
 " metilic 57.
 Aldehidoreacția 210.
 Alder 36.
 Aleucie 421, 427, 436.
 " acută 429.
 " hemoragică 361, 428.
 " splenică mielotoxică 214.
 Aleucemii 374.
 " măduvă (în) 287.
 Alexine 20, 187, 188, 199.
 Allan Burns 421.
 Altmann 64.

Ambard 346, 349.
 Amboceptor 188.
 Amestecul Giemsa 61.
 " lui Helly 84.
 " lui Langeron 91.
 " Romanowsky 60.
 Amestecătorul Potain (Fig. 22) 38.
 Amilaza 20.
 Amiloid în splina (Fig. 81) 224.
 Anafilaxia 190, 453.
 Anaplasma marginata 176.
 Anchiostoma duodenale 186.
 Anemie. 306, 337.
 " aplastică 381, 427.
 " acută 312.
 " cronică 312.
 " clasificare 309.
 " cu ciroză de denutriție 309
 " experimentală 138.
 " falsă 307.
 " gravidică 212.
 " hemolitică 308, 336.
 " în boalele infecțioase 314,
 " minerilor 186.
 Anemia pernicioasă 245, 321, 478.
 " " criptogenetică 324.
 " " concepția 321
 " " cu Botriocfal 326.
 " " diagnostic diferențial 335.
 " " etiologie 324.
 " " hematologie 332.
 " " în graviditate 326.
 " " măduvă (in) 288
 " " " sifilis 327.
 " " " mecanismul
 " " " producerei 327
 " " " patogenie 324.
 " " " studiu anatomo-clinic 330.
 " " " tratament 336
 Anemiile posthemoragice 311, 137.
 " primitive pancreatice 213.
 " profesionale 315.
 " proletarilor 309.

Anemiile pseudoleucemice 335, 483
 Anemia pseudoleucemica infantum 234.
 Anemia pseudo-pernicioasă infantum 483.
 Aneritremie 345.
 Aneurisme ale arterei splenice 228.
 Anemia splenică a adulților a lui
 " " Banti 238, 478,
 " " 479.
 " " Griesinger 244, 478.
 " " infantum 483.
 Anemia de tunel 186.
 Angina gangrenoasă 417.
 Angiocrinoza 345.
 Angiopatie 363.
 Anhematopoieza 307.
 Anhidremia 123.
 Anitschkow 486, 487.
 Anizocitoza 130, 332.
 " " neutrofilă 47.
 Anizocromia 131.
 Anizopiastrinemia 391.
 Anofel 160, 164.
 Anomalii ale coagulabilității și ale
 " " timpului de sângerare 120.
 Anomalie sanghină 368.
 Antagonism farmacologic 220.
 " " fiziologic 220.
 Anticorpi 188, 291, 193.
 " aglutinanți 193.
 " bacteriolizanți 193.
 " coagulanți 191.
 " litici 191.
 " precipitanți 193.
 " specfici 154.
 Antifagine 191.
 Antifermenți 20.
 Antigenul sifilitic 201.
 Antitoxine 20, 189.
 " tetanică 189.
 " botulinică 189.
 " dizenterică 189.
 Antitripsină 193.
 Antitrombină 213.
 Antiser 192.
 Antonelli 213.
 Antracoza 223.

- Aparatul Bancroft-Haldane pentru determinarea gazelor în sânge (Fig. 14) 31.
- Aparatul Fleischl-Mischer (Fig. 17) 33.
- Aparatul lui Jolles (Fig. 8) 27.
- Aparatul metabolic reticulo-endotelial 80.
- Aparatul pentru determinarea coagulabilității sângelui 11.
- Aparatul reticulo-endotelial al splinei 73.
- Aparatul lui Sahli 32.
- „ splenic 362.
- „ Tallquist (Fig. 18) 34.
- „ Thoma-Zeiss 38.
- Aplastic 333.
- Aplazia măduvei 284, 436.
- Areometru 12.
- Aressu 128.
- Argumente chimice asupra formării elementelor sanghine 113.
- Argumente de ordin histogenetic asupra formării elementelor sanghine 113.
- Argumente de ordin patologic asupra formării elementelor sanghine 114.
- Argumente embriologice asupra formării elementelor sanghine 112.
- Argumente morfologice asupra formării elementelor sanghine 113.
- Arhangeli 318.
- Aria embrionară 93.
- Aria vasculară, epure (Fig. 47, 49) 93, 95.
- Aria vasculară, cobai (Fig. 48) 94.
- Arloing 198.
- Arneth 47, 48, 141, 153, 334, 430, 455.
- Arrhenius 190.
- Arsenic 351.
- Artera cu teacă (Hülsenarterie) 68.
- Arterele centrale ale foliculilor 68.
- Arterele cu teacă a lui Schweigger-Seidel 69.
- Anterioscleroza splinei 228.
- Askana z y 447.
- Aschoff 46, 48, 71, 80, 81, 112, 117, 118, 362, 375, 424, 445.
- Așezarea celulelor sanghine în ficat (Fig. 52) 102.
- Aspect puriform sau pioid a măduvei 289.
- Atrofia 325.
- Aubertin 307, 330, 341, 349, 350, 388, 417, 419, 420, 437.
- Audry 440.
- Auer 376.
- Autoaglutinare 340.
- Autohemolizinele 192.
- Autoseroterapie 356.
- Autotonus 221.
- Autotoxine 325.
- Avitaminoze 364.
- Azotul rezidual 24.
- Azur 60.
- Azurul de metilen 59, 65.
- Aynaud 51, 52.
- Babeș 173, 178, 183, 189, 197, 255, 326, 359, 418, 463, 487.
- Babezioze 178.
- Babesia calului 179.
- „ câinelui 179.
- „ oilor 179.
- „ Theileria parva 179.
- Bacilul Koch 482.
- Bacteriemii 154, 155.
- Bacteriile sângelui 154.
- Bacteriolizine 20, 188.
- Bacteriotropinele 191.
- Bancroft 185.
- Baltazar 14.
- Bandelet hemoglobinei și ale derivatelor sale 28.
- Banti 73, 112, 149, 235, 342, 243, 296, 310, 311, 341, 343, 361, 368, 377, 380, 394, 395, 418, 423, 441, 461, 477, 478, 486, 489.
- Barat 487.
- Barbaci 228.
- Barlow 364.
- Barta 228.
- Barthélemy 314.
- Basedow 120, 149, 212.

- Bastonașe cromatiniene 133.
 Bäuer 212.
 Baumgarten 252, 374, 279, 463.
 Bazofilie 131, 139.
 Behring 16.
 Benda 118, 375, 442, 443.
 " 119.
 Bennet 150, 369.
 Bensaude 363.
 Bezançon 442.
 Benzidin monosulfat de sodiu 67.
 Benzol 351, 436.
 Bergel 149.
 Berger 329.
 Bergh (van der, Hymans) 128.
 Beri-Beri 365.
 Bielschowsky 466.
 Biermer 122, 310, 315, 321, 322, 324, 326, 329, 332, 428, 478.
 Bignami 158.
 Bilhartioza arterio-venoasă 184.
 " egipteană 184.
 Bilharz 184.
 Bilharzia haematobia 183.
 Biligenia 125.
 " teoria hematică 125.
 " " hepatogenă 125.
 " locală 126, 127.
 Bilirubina 73, 124, 127, 210, 224, 340.
 Billet 145.
 Billroth 68, 341.
 Bing 444.
 Binucleate 157, 159.
 Bizzozero 50.
 Blastoderm la găină (Fig. 46) 92.
 Blefarooplast 176.
 Bleichröder 489.
 Bloch 212.
 Blood diseases 295.
 Blumenfeld 347, 349, 346.
 Blutkrankheit 295.
 Blutkrise 332.
 Boala lui Addison 212.
 " anemice 306.
 Boala lui Banti 150, 235, 244, 340, 398, 478, 481, 486, 490.
 Boala lui Barlow 364.
 " Basedow 146.
 " Biermer 138.
 " Biermer-Ehrlich 321.
 " Blumenthal 348.
 " din Caderas 178.
 " Chagas 178.
 " constituțională 221, 329.
 " lui Gaucher 238, 244, 245.
 Boala lui Hayem-Widal 337.
 " hepatolienale 348.
 " lui Hodgkin 257, 266, 373, 374, 442, 443.
 Boala lui v. Jaksch-Luzet-Hayem 243.
 Boala lui Kahler 468.
 " Kundrat 273.
 Boala lui Minkowsky-Chauffard 337.
 Boala Nagana sau Te-te 177.
 " neagră 179.
 " lui Nicolassi Favre 265.
 Boala lui Hodgkin-Paltauf-Sternberg 257, 374.
 Boală prin carență 364.
 " protopatică 379.
 " sângelui 295.
 Boalele sângelui clasificare 599.
 " serului 146.
 " de sistem 424, 244, 378.
 Boala somnului 176.
 " lui Hodgkin-Sternberg 375.
 " de țesuturi 370.
 " lui Vaquez 344.
 " P. E. Weil 120, 363.
 " Werlhoff 358, 363.
 " Winckel 343.
 Böhmner 86.
 Bonne 491.
 Bonfils 373, 442.
 Boophilus 178.
 Bordet 188, 191, 194, 199, 200.
 Bordet-Gengou reacția 199.
 Bordet-Wassermann reacția 204, 367.
 Bormann 492.
 Botriocefalus latus 187, 323.
 Böttner 351.

Bozzoló 468.
 Boyé 215.
 Branchiome 282.
 Breuil 270.
 Brillanterezilblau 65.
 Bromur de mezaotoriu 436.
 Brugsch 127.
 Brülé 487.
 Brulé 125, 338, 342.
 Brumpt 180.
 Brun 276.
 Buba orientală 179.
 Bucura 354.
 Buiciu 447, 462.
 Bürker 10, 36, 42, 242.
 Bușilă 204.
 Bunting 446.

 Cabot 132, 133, 333, 391, 485.
 Calcificarea în ganglionii limfatici 249.
 Calmette 189.
 Camera lui Bürker (Fig. 27 bis) 42.
 Câmp întunecat (Fig. 75) 181.
 Câmp de numărare al ap. lui Hayem (Fig. 28). 43.
 Cancer endoteliale 279.
 Cancer osteoplastic al scheletului.
 Cancer vert 421.
 Cancer ganglionare 468.
 Cantitatea sângelui 122.
 Capilar în sacul vitelin (Fig. 50) 96.
 Carboxihemoglobină 127.
 Carcinomele ganglionilor limfatici 281.
 Cardarelli 483.
 Cariochineza 135.
 Cariorexis 136.
 Carnoy 84, 128.
 Carré 222, 345.
 Carrière 214.
 Cașexie fără leucemie 373, 442.
 „ malarică 172.
 „ puerperală 326.
 Casimir Funk 365.
 Cassar 383.
 Castelani 182.
 „ metoda saturatiei 197.
 Castelino 320, 419, 420, 424.

Catsara 451.
 Cavernome 247.
 Cauchois 491, 492.
 Cauzele anemiilor 307.
 Ceconi 326.
 Celli 158, 168.
 Celulele adventițiale Marchand 80.
 Celulele endoteliale 93.
 „ eozinofile 80, 83.
 „ epitelioid 242.
 „ fixe 99.
 Celulele gigante Sternberg 78, 259.
 Celulele grăsoase 80.
 Celule hemocitoblastice 81.
 „ hialine 270.
 „ histioblastice 460.
 „ indiferente 76.
 „ de iritație Türk 152.
 „ Reizungsformen 152.
 „ limfoblastică 152.
 „ limfoide 289.
 „ limfocitare 152.
 „ limfatice 370.
 „ mieloide 370.
 „ macrofage 79.
 „ mădule hialine 119, 370.
 „ „ limfoide 119.
 „ mastzellen 83.
 Celula-macă (cellule-souche) 76, 388.
 Celula ortobazofilă 76.
 Celula mezenchimatotoasă primitivă 115.
 Celula mielopotentă 371.
 Celulă migrantă în repaus ale, lui Maximow 80, 99, 100, 107, 118, 119.
 Celula nediferențiată 118.
 Celule ale peretului vascular (Gefäss-Wandzellen) 99.
 Celula plasmatică 79, 152.
 „ plasmoidală 489.
 „ plasmazellen 82.
 „ primitivă 76, 97, 114.
 „ primordială 388.
 Celula primordială cu granulații azurofile 388.

- Celule pirrolofile 81.
 " pulpei 71.
 " raggiocrine 81.
 " reticulare 68.
 " Rieder 152, 390.
 " sanghine 93.
 " " primitive 94.
 Celulele sinurilor sanghine în
 splină (Fig. 37) 70.
 Celula stelate ale lui Kupffer 80.
 " Sternberg 261.
 " stromatică 80.
 " tulpină 100.
 " Türk 390.
 Centru germinativ 68.
 Cercurile de irizație ale lui New-
 ton 42.
 Cesa-Bianchi 397.
 Cesaris-Demel 66, 72.
 Chabrol 26.
 Chagas 178.
 Charcot 489.
 Chauffard 337, 338, 493.
 Chiag iretractil 120, 367.
 Chiari 285, 291, 463, 469.
 Chinina 167, 351, 435.
 " muriatică 167.
 Chininizarea preventivă 166.
 Chimiotaxia 139.
 Chistadenolimefome 282.
 Chistadenome 282.
 Chiste ale splinei după Coenen
 (Fig. 102) 248.
 Cholemimetrul 26.
 Chotimsky 462.
 Chvostek 213.
 Ciaccio 442.
 Circulație colaterală 442.
 Circulația în măduvă 79.
 Circulația în splină schema lui
 Eppinger (Fig. 39) 68.
 Ciroza atrofică Laënnec 481,
 488.
 Ciroza hipertrofică Hanot 490,
 488, 493.
 Cisticerc 187, 248, 282,
 Citolizine 20, 188.
 Clamidozoe 183.
 Clasmatoците lui Ranvier 80.
 Claude Bernard 14, 124.
 Clerc 397, 443, 485.
 Clorobrightism 320.
 Cloroleucemie mieloică 422.
 Cloroleucosarcomatoze 422.
 Clorolimfadenoze 422.
 Clorolimfosarcome 422.
 Cloromul 421.
 " mieloic 422.
 Cloromielosarcomatoze 422.
 Cloroza, caractere anatomo-clinice
 318.
 " Tulb. endocrine 212.
 " (Titlul) 316.
 " diagnostic diferențial 320.
 " hematologie 319.
 " tratament 321.
 " egiptiană 186.
 " de involuție 319.
 " infantilă 320.
 " sifiliticilor 314.
 Cloruri 27, 126.
 Coagularea sângelui 7.
 " mecanismul 7.
 Coagulometru capilar cu perle
 (Fig. 1) 8.
 Coeficientul de disociație 18.
 Cohnheim 440, 464.
 Colemia 124.
 " familială Gilbert 340,
 356.
 Colemia pigmentară 124.
 " salină 124.
 Colesterină 20, 25, 222.
 Colesterinemie 124.
 Colina 219.
 Colonizare 371.
 Colorație 58, 86.
 " directă 58.
 " difuză 58.
 " combinată 58.
 " electivă 58.
 " indirectă 58.
 " metacromatică 58.
 " monocromatică 58.
 " progresivă 58.
 " regresivă 58.
 " simplă 58.
 Coloranții acizi 60.

- Colorația cu albastrul de metil.
 " " " anilină.
 " " " apă.
 Colorația cu albastru de metilen 63.
 Coloranți bazici 58.
 " " roșii 60.
 Colorația celulelor plasmatice și mastzellen 90.
 Colorația lui Ehrlich 63.
 " granulațiilor iodofile, Metoda Best 65.
 Colorația cu hematoxină-eozină 63.
 Colorația May-Grünwald 61.
 Coloranți metacromatici 58.
 " naturali și artificiali 58.
 " neutri 60.
 " panoptici 64.
 Coloranți proprii pentru granulațiile leucocitelor 87.
 Colorațiuni speciale 86.
 Colorația van Gieson 86.
 " Mallory 86.
 " cu Sudan III. 87.
 " Hueck pentru fer 87.
 " cu triacidul Ehrlich 87.
 " vitală 65.
 Colrat 446, 448.
 Complement 187, 192, 200, 202.
 Compoziția chimică a serului 20, 123.
 Concentrarea Ionilor de hidrogen 17.
 Condriozome 82.
 Conductibilitatea electrică a sângelui 30.
 Congestion des cordons de Billroth 341.
 Cohnheim 269, 372, 373.
 Constanta Ambard 24.
 Copemann 368.
 Coppelli 335.
 Comby 365.
 Cordonele lui Billroth 68, 341.
 " limfatice 74.
 Cornil 119, 359.
 Corpi albaștri 132.
 Corpusculii lui Castelani 183.
 " Sergent 183.
 Corpi lui Ehrlich-Heinz 132.
 " animale 154.
 " anticorpi specifici 154.
 " bacterii 154.
 " paraziți ai sângelui 154.
 " pigmenți 154.
 " străini în sânge 154.
 Corpul tiroid ca organ endocrin 214.
 Corpusculii lui Jolly 132.
 " " Kurloff 376.
 " " Malpighi 68.
 Corynebacterium Hodgkini 446, Cossy 373, 442.
 Couleur bistre 493.
 Courmont 198.
 Crase sanghine 352.
 Creatina 20.
 Creatinina 20.
 Crescenti 365.
 Crioscopul Claude-Baltazard (Fig. 6) 14.
 Cristalele lui Charcot-Leyden 148, 211, 186, 390.
 Criza hemoclastică 190, 367.
 " sanghina 332.
 Cruor 7.
 Ctenocephalus seraticeps, irritans 179.
 Culex pipiens (Fig. 61) 162, 175.
 Cutie Petri 62.
 Czerny 365.
 Dantschacoff 85, 113, 119.
 Débove 487.
 Delcalcifiant 85.
 Degete hipocratice 456.
 Degenerescență amiloidă în ganglionii limfatici 249.
 Degenerescență hialină în ganglionii limfatici 249.
 Deglobulizare 329.
 Delafield 86.
 Denny 332, 334.
 Densitatea sângelui 11.
 Dermatita sau Eczema Univ. 439.
 Determinarea densității sângelui 11.
 " metoda pirometrică 11.
 " capilară 11.

Desvoltarea embriologică 79.
plasmodiului (Fig. 63)

163.

Determinarea albuminilor în sânge
21.

Determinarea alcalinității sanghine
17.

Determinarea concentrației de hi-
drogen prin metoda catenilor
gazoase 19.

Determinarea consumației oxige-
nului după Moravitz 34.

Determinarea fierului; metoda lui
Jolles 27.

Determinarea hemoglobinei 31.
" raportului între volu-
mul elementelor figurate și al
plasmei 35.

Determann 13.

Deuteropatic 297.

Deviație la stânga Arneith 47.

Diabet 124.

Diagnosticul chistului hidatic 206.

" malariei 172.

" sângelui 207.

Diapedeza 358.

Diatezele exudative 148.

" hemoragipare 352.

Diazo-reacția lui Ehrlich 210.

Dicrofilaria immitis repens 186.

Dieulafoy 320.

Difteria 417.

Diluția sol. Giemsa 92.

Diminuarea rezistenței globulare 15

Discrazie 352.

Dispepsie 493.

" endotelio-plasmatică 363

Disociația icterului 125.

Dispariția nucleului 135.

Distomum haematobium 183.

Distrofia endotelio-plasmatică 363.

" vasculo-endotelială 120.

Dock 491.

Domarus 377.

Dominici 107, 113, 115, 118,
119, 240, 242, 371, 277, 388,
431.

Donath 367.

Donné 50.

Doumer 214.

Downey 48.

Dozarea azotului total 24.

" urcei în sânge 24.

Doyon 213, 214, 215.

Dracunculus medinensis 186.

Dualist 107.

Ducrey 251.

Dufourt 222, 356.

Duke 11, 52, 120, 360, 427.

Dum-dum-fever 179.

Dungern v. 193, 204.

Dunker 213.

Durand Fardel 421.

During 147.

Dürk 175.

Eberstadt 451.

Ebstein 442, 452, 459.

Echinoze 357.

Echinococ 248, 282, 187.

Eczema universală 439.

Eden 492.

Efectele razelor Röntgen 146.

Ehrlich 43, 46, 48, 60, 65, 80,

83, 96, 99, 107, 112, 114, 132,

134, 135, 146, 148, 188, 189,

190, 191, 200, 210, 240, 297,

316, 322, 326, 329, 332, 367,

370, 371, 372, 386, 421, 424,

440.

Ehrenberg 363.

Elefantiaza arabilor 185.

" brațului (Fig. 77) 185,

Elementele celulare ale măduvei
osoase 76.

Elementele figurate 7.

Elementele leucocitare patologice
din sânge 151.

Elementele mielocitare 455.

Ellermann 141, 289, 335, 344,

376, 417, 432, 434.

Emopatie 195.

Endoflebita 480.

Endoteliome 279, 468, 470.

" ganglionar 277, 467.

Endoteliomul Sincițial 442.

Endotelioza ganglionilor și mădu-
vei osoase (Fig. 117) 278,

Endotelioza hemoragică 363,
 Engel 96, 119, 333
 Enoftalmie 218.
 Eozinate de albastru de metilen
 60.
 Eozinile 60,
 " bromate 60.
 " etilate 60.
 " metilate 60,
 Eozinofile 259, 359, 386
 " hemohistioblastice 117.
 Eozinofilie 139, 220, 455.
 " relativă 146,
 Eppinger 70, 73, 216, 219, 220,
 221, 222, 327, 328, 329, 330,
 336, 337, 342, 343, 348, 351,
 362, 482, 488, 489, 490, 491,
 492, 493.
 Eredosifilis 485.
 Eritremia 344, 350, 351,
 " caractere anatomo-cli-
 nice 345,
 " etiologie 348.
 " forme clinice 348,
 " hematologie 347,
 " patogenie 348,
 " pură 349.
 " subleucemică 347, 350,
 " Vaquez 242, 289,
 Eritroblast mare bazofil și normo-
 blasti în picnoză (Fig. 58) 136,
 Eritroblast bazofil 106, 135,
 " definitiv 97, 114,
 " ortocromatic 77, 135,
 Eritroblast primitiv 95, 96, 99, 114,
 332,
 Eritroblast policromatofil 106, 135,
 " secundar 100.
 Eritroblastoza 484.
 Eritrocit 7, 77,
 " adult 106,
 " primitiv 114,
 Eritrocitoze 344, 351,
 " patologice 129.
 " simptomatice 130.
 " toxice 129,
 Eritrodermia limfatică 439, 448,
 Eritrofagele 71,
 Eritrogonii 289, 335,

Eritroleucemii 430, 348, 350,
 " adevărate 350,
 " fără eritrocitoză 350,
 Eritroleucopiastrinemie 350,
 Eritromelalgia Parkes-Weber
 345,
 Eritropoieza 212,
 Erlandsen 141,
 Eter glicerinat 88,
 Evans 176.
 Exod leucocitar 216,
 Exoftalmie 218,
 Extract total de suprarenală 351,
 Eylenberg 336.
 Fabian 443.
 Fagocite 71.
 Fahræus 36, 128.
 Falta 212, 213, 317.
 Favre 265, 443, 448.
 Febra cuartă 169.
 " diurnă 169.
 " estivoautumnală 169.
 Febra hemoglobinurică „Schwarz-
 wasserfieber“ 171.
 Febra intermitentă 168.
 " în malarie cuartă 170.
 Febra în malarie terțiană (Fig. 67,
 69) 170, 171.
 Febra în malarie tropică (Fig. 65,
 66) 168, 169.
 Febra de Maltă 150.
 " palustră 158, 168.
 " tifoidă 458.
 " rece 168.
 " recurentă: 180, 452.
 " americană 180.
 " europeană 180.
 " din Africa 181.
 " din India 181.
 " ganglionară 442.
 " de țarm 179.
 " terță 169.
 Fièvre des Tiques 180.
 Febră tropică 169.
 Fehling 25.
 Felletti 158.
 Fenomenul iretractibilității chia-
 gului 121

- Fenomenul paradoxal al lui Ferrata 106.
- Fermenți 20.
- „ anticoagulanți 20.
- „ antitriptic 20.
- Fermenți de apărare: Abwehrfermenten 20.
- Fermenți glicolitici 20, 124.
- „ oxidanți 66, 91.
- Fermenți propriu ziși: fibrinfermentul, plasmaza și trombinul 20.
- Fermenți proteolitici 138.
- „ ai sângelui 20.
- Ferrata 44, 46, 48, 49, 51, 66, 71, 75, 76, 79, 80, 81, 82, 83, 95, 98, 99, 103, 106, 107, 108, 109, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 132, 133, 134, 136, 140, 149, 151, 152, 242, 289, 296, 299, 309, 316, 323, 324, 326, 327, 328, 329, 332, 333, 334, 347, 348, 349, 350, 371, 372, 376, 377, 378, 387, 388, 389, 390, 394, 417, 419, 420, 424, 444, 463.
- Ferroni 326.
- Fibre inelare 69.
- Fibrin ferment 7.
- Fibrina 7.
- Fibronogen 7.
- Fibrinoliza 121.
- Fibroadenie 243, 244, 478, 480, 488.
- Fibroblastele 80, 82.
- Ficatul ca organ endocrin 214.
- Fierul 27.
- Fiessinger 339, 346, 349.
- Filaria Bancrofti 184.
- „ diurna 185.
- „ equium 186.
- „ immitis 186.
- „ Loa 185.
- „ perstans 186.
- „ repens 186.
- „ romanorum 186.
- „ sanguinis hominis 184.
- „ sanghis equis 186.
- Filaride 184.
- Filarioza 185.
- Finkelstein 365.
- Fixarea la căldură 56.
- „ lamelor uscate 55.
- Fixatori 56, 84.
- „ Helly 57.
- „ Schaudinn 57.
- Fleboliți 228.
- Flemming 84.
- Floculația serului 190.
- Foa P. 72, 112, 243, 377.
- Foliculii 68.
- „ limfatici 74.
- „ lui Malpighi 74.
- Fonio 360.
- Fontana 182.
- Forma hematiilor 130.
- Formarea celulelor sanghine 92.
- „ perioada prehepatică 93.
- „ epoca hepatică 100.
- „ epoca medulară 103.
- „ elementelor sanghine în viața extrauterină 106.
- Formarea plăcuțelor (Fig. 44 și 45) 78.
- Formația extravasculară 100.
- Formula leucocitară 73.
- Fosfații 126.
- Fosfor 435.
- Fotometrul spectral al lui König-Martens 34.
- Fragilitatea globulară 339.
- Fragmentația nucleară a megalo-blaștilor 133.
- Framboezia 182.
- Franco 389.
- Frank 214, 342, 360, 361, 362, 363, 368, 421, 427, 428, 429, 436, 490.
- Fränkel 443, 445.
- Friedberg 221.
- Frese 474.
- Friguri 158, 168.
- Fuld 193.
- Funcțiunea măduvei 79.
- Funcția splinei.
- „ acțiunea hemolitică.
- „ rolul spodogen.
- „ „ leucolitic 73.

Functionarea aparatului Determann (Fig. 5) 13.
Funk 364.

Gabritschewsky 198.
Gallois 421.
Gameți 164.
Gamna 244, 487.
Ganglionii hemolinfatici 75.
 „ limfatici 74, 249.
 „ cu actinomicoză 257.
 „ anomalii 249.
 „ atrofii 249.
 „ degenerescență 149.
 „ desvoltare 75.
 „ inflamațiuni 250.
 „ lepra 257.
 „ morva 257.
 „ pigmentație 249.
 „ rolul lor 75.
 „ scrofuloza 255.
 „ sifilisul 256.
 „ structură 74.
 „ tuberculoză 252.
 „ tulburări de circulație 250.

Ganglion limfatic Limfadenita acută (Fig. 103) 251.

Ganglion limfatic (Fig. 119) 252.

Ganglion limfatic Metastaza canceroasă (Fig. 119) 281.

Ganglion limfogranulomatos (Fig. 108, 109, 110, 111, 112, 113) 258—264.

Gänssle 36.

Gärtner 35, 197.

Gaskell 217.

Grauer 482, 485, 486, 487.

Gaukler 341.

Gazele sângelui 30, 126.

Gefäss-Wandzelle 115.

Geissböck 349, 345, 346.

Generațiune intravasculară 114.

Gengou 200.

Georgi 205.

Ghedini 377, 394.

Ghon 424.

Giemsa 46.

Giffin 424.

Gigantocite 130.

Gilbert 26, 368, 419.

Giroux 424.

Gitterfassern 74.

Glanda interstițială 317.

Glande endocrine 212.

Glanzmann 360, 363.

Gley 317.

Glicoliza 124.

Globuline 7, 50, 151.

Globule albe 7, 43.

 „ roșii 7.

Glossina morsitans 177.

 „ Palpalis 177.

Glossine 176.

Glossita 328, 330.

Glucosa 25, 123.

Gluzinski 424.

Gmelin 25.

Goldmann 82.

Golgi 158, 168.

Gomot 358.

Gonodină 219.

Gougerot 445

Gräffe 36.

Gräffe-Giercke 91.

Granulațiile Altmann 417.

 „ bazofile 134, 132.

Granulațiile bazofile Sabrazès 339.

Granulațiile colorate vital 136.

 „ grăsoase 153.

 „ lui Much 376, 446.

 „ Schüffner 163.

 „ tinere eozinofile 338.

 „ neutrofile 338.

Granulocitele 47, 71.

Granulocitele bazofile (mastzellen) 48.

Granulocitele eozinofile 48.

 „ neutrofile 47.

Granulom malaric 175.

 „ malign 443.

 „ tuberculos 462,

 „ sifilitic 463.

Granulomatoze 442.

Grassi 158.

Grăsimile și lipoizii sângelui 124.
20, 25.

- Grawitz 46, 134, 141, 297, 314, 317, 470.
 Griesinger 478, 488.
 Grigaut 24, 25, 26.
 Grimberg 25, 26, 126.
 Gruber 125, 194.
 Guggenheimer 213.
 Guglielmo 117, 151, 333, 348, 350, 389, 391, 399, 420.
 Guillaume 217, 221.
 Gusserow 326.

 Haemamoeba 182.
 Haemogregarina bovis 183.
 " canis 183.
 " felis 183.
 " muris 183.
 " rati 183.
 Haemoproteide 182.
 Haemoproteus nocturnae 182.
 Haerla 462.
 Haldane 16, 348.
 Haller 485.
 Hallé 320.
 Halteridium Danilewsky 182.
 Hamburger 35, 337.
 Hamilton 346.
 Hammerschlag 12.
 Hanot 488, 489, 490, 493.
 Hans 213, 215.
 Hansemann 463.
 Haptofor 191.
 Harley 366.
 Harmozonii 317.
 Hartmann 167, 180.
 Hayem 25, 38, 50, 51, 52, 117, 120, 126, 316, 321, 322, 331, 332, 333, 336, 337, 369, 429, 483, 490.
 Hedding 78.
 Hedin 35.
 Hédon 314.
 Heinz 132.
 Heineke 435, 435.
 Helly 57, 112, 255.
 Hemalaunul Böhrer 63.
 " Meyer 63.
 Hemangiomatoza 247.
 Hemangioendoteliom 475.

 Hemangiosarcom 475.
 Hemateina 125.
 Hematiile 37, 129.
 " adulte 71.
 " deplasmatizate 15, 339.
 " fagocitate (Fig. 80) 223.
 " granuloase 339.
 " nucleate 71, 77, 135.
 " embrionare 119
 Hematimetrul lui Henocque (Fig. 15) 31.
 Hematimetrul Mallassez (Fig. 20) 37.
 Hematina 127.
 Hematoblast 50.
 " bazofil 77.
 " I și II, 117.
 Hematoblastoze (Orth) 344.
 Hematocritul Hedin (Fig. 19) 35.
 Hematogonie 117, 242.
 " Sabrazés 76.
 Hematoidină 127, 250.
 Hematomiologonia Sabrazés 388
 Hematoporfirina 127.
 Hemina 127.
 Hemoblast 117, 102.
 Hemocaterenza 223, 307, 341.
 Hemocitoblast 72, 112, 115, 118, 242, 283, 284, 387, 371, 389.
 " definitiv 114.
 " Ferrata (01. II, fig. 10, 11) 76.
 " hepatic 116.
 " limfoid 108.
 " mieloid 108, 116, 390.
 " primordial 98.
 " transitoriu 114.
 Hemocolorimetru lui Autenrieth 33.
 Hemoconiile 151.
 Hemocromatoza 245, 493.
 Hemocromogen 127.
 Hemodistrofii 212, 345, 355, 365.
 Hemofilia 353.
 " diagnosticul 356.
 " hematologia 354.
 " tratament 355.

- Hemofilia sporadică 356.
 Hemogenia 363.
 Hemoglobina 28, 126.
 " redusă (Fig. 12) 30.
 Hemoglobinemia 123, 367.
 Hemoglobinimetrul lui Sahli
 (Fig. 13) 32.
 Hemoglobinurie 367.
 " bovină 178.
 " paroxistică 366.
 " caractere cli-
 nice 366.
 " diagnosticul 368
 " etiologie 368.
 " hematologie 366
 " tratament 368.
 Hemogonie 102, 117.
 Hemogonia lui Mollier 103.
 Hemohistioblastul 81, 99, 109, 115,
 118, 151, 371, 460.
 Hemohistiociti 116.
 Hemoliza 14, 122, 188, 307, 341.
 Hemolizine 192, 339.
 Hemopatie 295, 297.
 " deuteropatică 297.
 " esențială 137, 297.
 " protopatică 297.
 " simptomatică 297.
 Hemoproteus Mansonii (Fig. 76)
 183.
 Hemoragii colemice 488.
 Hemosiderina 164, 250.
 Henderson 19.
 Henocqu 31, 358.
 Hermann 84, 205, 213.
 Hertmann-Prowacek 157.
 Hertz 138.
 Herzfeld 10, 37.
 Herzog 81.
 Hess 12, 216, 219, 220, 222.
 Heteroplasie 275.
 Hidrați de carbon 20.
 Hidremie 123, 137, 306, 320.
 Hidropizia universală congenitală
 235.
 Higier 216.
 Hildebrandt 26.
 Hipercolemia 125.
 Hipercromie 126, 132, 330, 333.
 Hiperglicemii 124.
 Hiperglobulie 129.
 Hiperinoza 123.
 Hiperleucecitoza 139, 147.
 Hiperplasie ganglionară (Fig. 105)
 253.
 " stromatice inflamatorii
 442.
 Hipertrofie ganglionară fără leuce-
 mie 442.
 Hipersplenie 341.
 Hiperuricemia 123.
 Hipinoza 123.
 Hipoalbuminoza 123.
 Hipocolesterinemie 124.
 Hipocromia 132.
 Hipofiza ca organ endocrin 215.
 Hipofizina 219.
 Hipoglicemii 124.
 Hipoglobulie 367.
 " falsă 306.
 Hipoleucocitoza 139.
 Hipotonie 222.
 Hirschfeld 39, 40, 243, 299, 347,
 348, 350, 395, 397, 398, 399,
 424, 430, 432, 434, 371, 476.
 Histiocite 80, 81.
 Histohemogonia 118.
 Histoplasma capsulatum 182.
 Höber 36.
 Hodgkin 373, 266, 442.
 Hoffmann 182.
 Hoffmeister 141.
 Hormoni 20, 73, 219, 348.
 " glandulari 20.
 Hufner 34.
 Hymans van der Bergh 26,
 73, 210, 340.
 Icter 450, 488.
 Icterile anhepatogene 210.
 " familiar 336.
 " hemafeic 124.
 " hemolitice 122, 125, 336,
 482.
 " anatomia patologică 341.
 " caractere anatomo-clinice
 337.
 " hematologia 337.

Icterile patogenia 341.
 Ictère infectieux cronicque spleno-
 megalique 336.
 Icterul pernicios 343.
 Idiopatic 297.
 Ido 182.
 Imunitate în malarie 165.
 Inado 182.
 Includerea la celoidină 85,
 „ la parafină 85.
 Incluziuni bazofile (Sabrazès)
 153.
 Incubația în malarie 164.
 Indice antitriptic 193.
 „ de colorație 126.
 Inelele lui Cabot 133.
 Infarctul anemic 227.
 „ hemoragic 227.
 Infecțiuni mixte 172.
 „ „ cu malarie 172.
 Inflamație cronică a ganglionului
 (fig. 106) 254.
 „ spinei 229.
 Intermitent Hematuria 366.
 Intoxicațiuni 315, 365.
 „ cu medicamente 146.
 „ cu plumb 135, 366.
 Intumescența splinei 225.
 Iod 461.
 Iodotirina 219.
 Ion 30, 219.
 Ionescu Mihăești 62.
 Itami 34.
 Ivar Bang 25.
 Izohemolizinele 192.
 Izohemoterapie 336.
 Ixodide 178.
 Jaksch v. 395, 433.
 Jakson 102.
 Jancsó 173.
 Jates 446.
 Jaws 182.
 Jenner 64.
 Jellinek 469.
 Jolles 26.
 Jolly 107, 132, 133, 134, 285,
 310, 312, 320, 247, 366, 376,
 388, 391.

Juspa 133.
 José Nosserand 330.
 Kahler 290, 293, 468, 470, 471.
 Kala-Azar 179, 231, 482.
 Kaposi 440.
 Katayama 184.
 Katsurada 184.
 Katz 128.
 Kaufmann 268, 289, 465, 470.
 Kaznelson 52, 214, 342, 362,
 368, 429.
 Kenotoxine 188.
 Kiyono 46, 80, 81, 82, 112,
 118.
 Kjeldahl 22, 24.
 Klasmatocit 118.
 Klausner 204.
 Klein 83, 88, 103, 109, 113, 116,
 118, 148, 242, 363, 388, 443.
 Klinger 10, 36.
 Koch 158, 166, 198, 199, 253,
 445, 462, 482.
 Kocher 214.
 Kohlrausch 30.
 Koeppe 35.
 Korány 436.
 Kottmann 10, 16, 35, 214.
 Kronecker 16.
 Kuhn 129.
 Kndrat 268, 275, 279, 374, 443,
 464, 465.
 Kupffer 46, 328, 331, 362, 386,
 491, 494.
 Laederich 315.
 Laënnec 481, 488.
 Lama cu celule de numărat Bür-
 ker (Fig. 27 b. și 29) 40, 41, 44.
 Lama cu celule de numărat glo-
 bulele 39.
 Lama Duke (Fig. 2) 11.
 „ de numărat a lui Türk
 (Fig. 27) 41.
 „ cu sânge 55.
 „ Thoma-Zeiss 39.
 Landau 205.
 Landouzy 358.
 Landsteiner 367.

Langerhans 494.
 Langhans 442, 443, 447.
 Langley 217.
 Laveran 158, 168, 182.
 Laubry 214, 315.
 Lazarus 322, 323.
 Lebert 321, 326, 353.
 Lecitina 201.
 Leishmaniozele 179.
 " buba orientală 179.
 " Donovani 179.
 " infantum 179.
 " Kala-Azar 179.
 " tropica 179.
 Leishmann 69, 179.
 Lemmaire 377, 388, 432, 433.
 Lenoble 330.
 Leopold Levy 345.
 Lepre 257.
 Lesné 342.
 Le Sourd 75, 213, 360.
 Leube 398, 418, 430.
 Leucanemia 273, 397, 430.
 Leucemii 150, 335, 344, 368, 369,
 376, 377.
 " etiologia 376.
 " patogenia 376.
 " tratament 434.
 " acută 271, 272, 438.
 " aleucemice 375.
 " eozinofile 424.
 " ganglionare 369.
 " limfoidocitemice 419.
 " mielogenă (Fig. 115) 270.
 " mieloide cronice 380.
 Leucemie monocitică 424.
 " neoplasică 418.
 " plasmacelulară 424.
 " splenomioidă 330.
 " splenică 369.
 Leucoblast 118.
 Leucoblastoze 368, 379.
 Leucocitele 138, 220, 334, 385.
 " alterate 153.
 " cu nucleul polimorf 47
 " polinucleare 71.
 Leucocitemie 150, 369.
 Leucocitom 470.

Leucocitoza 129, 139, 150, 220,
 344, 369.
 " agoniilor 146.
 " cașectică 146.
 " digestivă 141.
 " fiziologică 140.
 " gravidației 140.
 " neutrofilă 466.
 " noilor născuți 140.
 " în urma exercițiilor
 " musculare și sub in-
 " fluința căldurei 141.
 " miogenă 141.
 " eozinofilă în diferite
 " boli 146.
 Leucocitoze patologice în diferite
 boli 142.
 " post hemoragice 146.
 Leucocitozoide 182.
 Leucocitozoon Danilewsky 182.
 Leuco-mielotoxicoze 428.
 Leucopatie 369.
 Leucopenie 139, 144, 146, 149,
 220, 324, 334, 466, 480, 482, 487
 Leucopoieza 212.
 Leucosarcomatoze 273, 418, 423.
 " pielei (Fig. 139, 140)
 " 424, 425.
 Leucotoxine 188.
 Leucoze 344, 369, 379.
 " experimentale 434.
 " mieloida 380.
 Leukämide 440.
 Leucanemii 418.
 Levaditi 192, 201, 204.
 Lewis 176, 185.
 Leyden 489.
 Lichidul lui Dominici 84.
 " Marcano 52.
 Liebreich 48, 148, 286.
 Limfadenia aleucemică malignă
 442.
 Limfadenie cutană 476.
 Limfadenitele acute 250.
 " cronice 251.
 " generalizate . tuber-
 " culoase 374.
 Limfadenom 267.
 " malign 275.

Limfadenoză 276—375.
 „ clasificare 266.
 „ acută 417.
 „ aleucemică 417.
 „ aspecte anatomo-
 clinice 418.
 „ diagnosticul 420.
 „ diagnosticul dife-
 rențial 419.
 „ hematologia 418.
 „ în măduva 286.
 „ mersul boalei 419.
 „ subleucemia 417.
 „ aleucemică 263,
 394.
 „ aleucemică în mă-
 măduva 286. 288.
 „ cronică 240, 266.
 „ leucemică
 (Fig. 98, 99) 241,
 242.
 „ leucemică în mă-
 duvă 286.
 Limfangita purulentă 250.
 Limfangioendoteliom 475.
 Limfadenii 393.
 Limfoblaști 68, 75.
 Limfoblastom 267, 268.
 Limfociți 44, 75, 83, 95, 100, 104,
 107, 386.
 „ leucocitoizi 44.
 „ mari 71, 386.
 „ Maximow 96.
 „ mezolimfocite 44.
 „ mici 71.
 „ tipici 44.
 Limfocitom 267, 268, 465.
 „ atipic 268.
 „ metatipic 443.
 „ tipic Ménétrier
 268, 275.
 Limfocitoză 139, 140, 149, 334, 480.
 „ relativă 149.
 Limfogonie 118, 272.
 Limfogranulom plasmacelular 264,
 460.
 Limfogranulomatoză 257, 374.
 „ 442, 461, 482,
 „ acută 456.

Limfogranulomatoză generalizată
 556
 „ larvată 456.
 „ localizată 456.
 „ mediastinală
 456.
 „ splenomega-
 lică 456.
 „ tifică 456.
 „ gastrointesti-
 nală 456.
 „ Hodgkin-
 Sternberg
 266.
 „ inghinală 265
 „ Aparatul respi-
 rator 450.
 „ în splina (Fig.
 92, 93, 94, 95,
 96, 97) 235,
 240.
 Limfoidociți 85, 100, 109, 116,
 118, 386.
 Limfoidociții lui Pappenheim
 (Pl. II. fig. 9) 76.
 Limfome 251, 267.
 „ malign Billroth 267,
 442.
 „ plasmacelular 152.
 Limfopenia 150, 320.
 Limfosarcomatoză 292, 450, 454.
 „ Kundrat,
 Virchow 258,
 275, 375, 464.
 „ Kundrat-
 Paltauf (fig.
 127) 293.
 Limfosarcome 273, 275, 393, 442,
 465.
 „ atipice 268.
 „ ale gâtului 275.
 „ localizate 275.
 „ mediastinale 275.
 „ mezenterice 276.
 Limfosarcome 393.
 Lindstroem 437.
 Lipaze 20, 138.
 Lipoizi 25, 201, 224, 201, 245, 494.

- Liză 144.
 Löffler 50, 193.
 Loosen 492.
 Longope 443.
 Lorrain-Smith 16.
 Loygue 460.
 Löwitz 376.
 Löwy 351.
 Luarea sângelui și prepararea lamelilor 53.
 Lubarsch 470.
 Lüdke 329, 376.
 Lucatelli 437.
 Lummière 190.
 Lundsgaard 473.
 Luteină 124, 210.
 Luzenmaier 128.
 Luzet 483.
 Macaigne 315.
 Macroblast 119.
 Macrocite 130, 332.
 Macrofage 71.
 Macrogametocit 160.
 Macrolimfocite 76.
 Măduva activă 285.
 „ în anemia pernicioasă (Fig. 123) 28.
 „ limfoidă 103.
 „ osoasă (Pl. III. Fig. 26, 53, 54, 120, 121, 122), 75, 104, 105, 213, 283, 284, 287.
 Malaria 158, 164, 223.
 „ acută, forma comatoasă 173.
 „ comatoasă (Fig. 87) 175, 230.
 „ cronică 172.
 „ tropică, capilar din creier (Fig. 72) 174.
 Mallassez 37.
 Mallory 466.
 Manipularea refractometrului 22.
 Manson 103, 158, 168, 184.
 Maragliano 320.
 Marañon 319.
 Marcano 52.
 Marchand 80, 82, 109, 118.
 Marchiafava 158, 168.
 Marckoox 158.
 Maresch 460.
 Marfan 358.
 Marschalko 80.
 Martelli 319, 377.
 Martius 212, 325, 329, 336, 437.
 Massă mobilă, Kreutzisch 43.
 Massa sanghină 16, 122.
 „ determinarea 16.
 Masson 128, 267, 275, 291, 465.
 Mastigophore 159, 182.
 Mastleucolice 49.
 Mastleucocitoza 149.
 Mastmielocite 77.
 Mastzellen 75, 79, 348, 390.
 „ ale lui Waldeyer 80.
 Mas y Magro 114, 117.
 Maurer 163.
 Maximow 46, 48, 49, 80, 81, 83, 85, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 100, 101, 103, 104, 106, 107, 109, 112, 113, 114, 115, 117, 118, 119, 240, 371, 378.
 May-Giemsa 44, 47.
 Mayer 86.
 Megacarioblast 78.
 Megacariocite 71, 72, 78, 99, 119, 151, 242, 362, 389, 391.
 Megacariocitoza 391.
 Megaloblaști 97, 114, 119, 135, 332, 484, 485.
 „ adulți 96.
 „ tineri 96.
 Megalocite 114.
 „ bazofile 119.
 Megalocitoza 334.
 Meinert 318.
 Meinicke 204.
 Melanină 223.
 Melanosarcom 279.
 Membrană undulantă 176.
 Mendel 355.
 Ménétrier 268, 275, 341, 349.
 Menière 383.
 Mercur 434.
 Merozoizi 159, 160, 167.

- Metabolism 435.
 Metacromazie 58.
 Metamielocit 386.
 Metaplazie 371.
 mieloidă 240.
 Metastaze 240.
 tumorale în măduva
 osoasă 146.
 Methemoglobina 28, 30, 127.
 Metoda Altmann 89.
 cu albastru de azur 87.
 de colorare 53.
 Dominici 90.
 eozina-hemateină 86.
 Metoda de coloare Giemsa 61, 87.
 Gregersen 209.
 Jenner 64.
 Leismann 62.
 cu pancrom 89.
 panoptică Pappenheim
 61.
 Pappenheim cu May-
 Giemsa 87.
 pentru aprecierea activi-
 tății măduvei osoase în
 anemie 34.
 pentru colorarea fermen-
 tor oxidanți 91.
 Romanowsky 61.
 Sabrazes 66.
 Schriddé 88, 89.
 Schulze 91.
 spectrofometrică a lui
 Vierordt, Hüfner 34.
 supravitală 53.
 cu triacidul lui Ehrlich
 63.
 vitală 53, 66.
 verde de metil-pironină 64.
 Metrociți 96.
 Metschnicoff 138, 188, 189.
 Meulengracht 337, 342.
 Mezocitoblastul 114.
 Meyer 209.
 Michaelis 19, 424, 479.
 Microbi 155.
 Microciți 130, 332.
 Microcitoza 130, 338.
 Microfage 47.
 Microfilariele 184.
 "volvus 186.
 Microgamet 160.
 Microgametocit 160.
 Micrometode 25.
 Microzidin Merk 67.
 Miculitz 460, 462.
 Midriaza 218.
 Mieloadenia 380, 393.
 Mielemie 486.
 Mieloblast 119, 242, 370, 382, 389,
 399, 485.
 "lui Naegeli și Schrid-
 de 76, 387.
 "proeozinofil 112, 119, 388
 "proneutrofil 112, 119, 388.
 Mieloblastom 293.
 Mielocitemia 380
 Mielociți 388, 472, 485.
 "atipic 390.
 "bazofili (Dominici) 76,
 77, 107, 119, 242, 289.
 "eozinofili 77.
 "neutrofili 77, 117, 386,
 Mielocitom (Fig. 125) 191.
 Mielocitoza iritativa 418.
 Mielofizie 360, 474.
 Mielogonia 116, 119, 242, 387.
 Benda și Klein (Pl.
 II. Fig. 12, 13), 76,
 289.
 Mielom 291, 382, 393, 468, 469,
 470, 471, 473.
 Mielomatoza 293, 380.
 "eritremică 349.
 Mieloplaxele lui Robin 78.
 Mielopotență 376, 378.
 Mielosarcomatoza 423, 424.
 "neoplazică 423.
 "nodulară 423.
 "lui Sternberg
 273.
 Mielosarcome 292.
 Mielosarcoze 383.
 Mieloze 266, 375, 485.
 "acute 266.
 "aleucemice 266, 472.
 "cloromatoase 266.
 "cronice 266, 440.

- Mieloze leucemice 266.
 „ necolorate 266.
 Mieloza aleucemică 271, 288, 394.
 „ „ cronică 269, 394.
 „ „ cronică eritroleucemică 271, 285, 399.
 „ „ în ficat (Fig. 132) 389.
 „ „ în măduvă 285.
 „ leucemică 426.
 „ „ acută în măduvă 286.
 „ „ cloromatoasă (Fig. 138) 422.
 „ „ cronică 239, 269, 380, 391.
 „ „ în ficat (Fig. 131) 387.
 „ „ în ovar (Fig. 130) 385.
 „ pseudoleucemică cronică 394.
 „ splenomegalică 380.
 „ subleucemică 394.
 „ Totală 350.
 Mills 215.
 Minkowsky 336, 337.
 Minot 113.
 Miozis 218.
 Miricidiu 184.
 Mitoze 335.
 Mixosporide 183.
 Modificările afinității tinctoriale a hematiilor 131.
 „ patologice ale elementelor figurate ale sângelui 129.
 „ patologice ale proprietăților chimice și fizice ale sângelui 120.
 Modul de a întinde sânge pe lamele (Fig. 30, 31) 53, 55.
 Mollier 70, 100, 102 103, 113, 117.
 Monoblaști 75, 112.
 Monociți 45, 75, 116, 117, 119, 386, 424, 454, 455, 485, 488.
 Monocitengranula 46.
 Monocitoza 139, 149, 455, 463.
 Monofiletic 107.
 Mononucleare 71, 454, 463.
 Mononucleoza 139, 488.
 Moral 129.
 Morawitz 16, 34, 308, 318, 326, 327, 329, 336.
 Mordant 58.
 Moreschi 350.
 Morfologia plasmodiului în diferitele lui stadii 162.
 Morva 257.
 Mazo 481.
 Much 445.
 Müller 65 289.
 Murry 567, 494.
 Mutatie 342.
 Mycosis fungoides 476.
 Naegeli 36, 46, 48, 49, 64, 76, 83, 106, 107, 109, 112, 115, 117, 118, 131, 132, 133, 134, 135, 140, 141, 142, 148, 152, 212, 213, 214, 282, 289, 308, 309, 316, 317, 320, 322, 323, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 333, 334, 335, 342, 346, 348, 389, 363, 370, 374, 376, 377, 378, 383, 387, 390, 391, 393, 417, 419, 422, 424, 429, 433, 434, 435, 454, 462, 465, 466, 419, 484, 485.
 Nanu Muscel 279, 358, 474.
 Nasse 141.
 Nazim 62.
 Necator americanus 186.
 Necroza nodulară a splinei 230.
 Negreiros-Rinaldi 323, 333.
 Nematози 184.
 Nernst 19.
 Neuffeld 191.
 Neuffer 214.
 Neuroza 345.
 Neutrofilie 139, 220.
 Neutropenie 436.
 Neurotonie 221.
 Nicolas 265.
 Ninhidrina 206.

- Nițescu 141, 222.
 Nöcht 166, 167.
 Noguchi 201, 204.
 Nolf 214, 354, 356, 368.
 Noorden 212, 317, 332.
 Normoblaști 77, 97, 135, 472, 485.
 Nothnagel 318, 374.
 Noțiuni generale asupra clinice
 malariai 168.
 „ de epidemiologie, profilaxie
 și terapeutică 165.
 Nova Santos 345, 349.
 Nucleoid 51.
 Numărarea leucocitelor 49.
 „ plăcuțelor sanghine 52.
 Număratoarea eozinofilelor 50.
 Numărul global leucocitelor 139.
 „ hematiilor 38, 129.
 „ leucocitelor 138.
 Nutramine 365.

 Obermeier 156, 180, 452.
 Ocular spectral 27.
 „ Abbé (Fig. 10) 27.
 Oochinet 161.
 Oochist 161.
 Oelhafen 391.
 Oettinger 341.
 Olighemie 122, 306.
 Oligocitemia 130, 137, 307, 332,
 398.
 Oligocromemie 126, 307.
 Onchocerca Volvulus 186.
 Opoterapie 486.
 Opsonine 192.
 Orange G. 60.
 Ordinul Binucleatelor 158.
 Organele hematoformatoare 67, 92.
 „ hematopoitice 222.
 „ sanghinoformatoare 92.
 Origina eozinofilelor 148.
 Ornitodoros maubata 180.
 Orth 374, 442.
 Osmoactivitate 122.
 Osteoblaste 78.
 Osteoclaste 78.
 Osteomalacia 212.
 Ostiomielite varioloasă 285.
 Otrăvuri ale sângelui 365.

 Oestreich 489.
 Otten 319.
 Oxidaze 20.
 Oxidul de carbon 31.
 Oxigenul 31, 126.
 Oxihemoglobina (Fig. 11) 28, 126.

 Pachidermia hematiilor 122.
 Pagniez 52, 213, 360.
 Pahar Borrel 60, 61.
 Paltauf 257, 274, 275, 374, 422,
 423, 432, 433, 443, 465.
 Paludismul 158.
 Pancrom 62, 89.
 Pander 93.
 Panmieloftiza 361, 428.
 Pappenheim 43, 44, 46, 48,
 49, 53, 61, 62, 64, 76, 83, 88,
 95, 96, 100, 103, 104, 106, 109,
 111, 112, 116, 117, 119, 131,
 132, 134, 149, 153, 297, 309,
 310, 316, 323, 329, 333, 335,
 350, 371, 375, 378, 386, 399,
 417, 418, 419, 422, 428, 430,
 470, 474.
 Parasimpaticul cranian 217.
 „ pelvian 217.
 Paragonimus Westermanni 184.
 Parahemoglobinemie autotoxică
 128.
 Paraziții animali 156.
 „ clasificare 157.
 „ endoglobulari 156.
 „ extraglobulari 156.
 „ febrei palustre 158.
 „ ganglionilor 282.
 „ malariai (Fig. 64) 164.
 „ vegetali ai sângelui 154.
 Parkes-Weber 289, 348, 427,
 428.
 Partenogeneza 165.
 Patologia generală a globulelor
 roșii 137.
 Paviot 421.
 Paulian 36, 128.
 Payre 128.
 Pel 442, 452, 459.
 Pelagra 365.
 Pelioza reumatică 358.

- Pende 318.
 Pentastom 248.
 Peptona 356.
 Periadenoită 251, 265.
 Perisplenite 246.
 „ adesive 246.
 Perls 224, 493.
 Pernicios 330.
 Perrin 213, 215, 437.
 Perroncito 186.
 Pete și striții a urofile 133.
 Petenkoffer 26.
 Pfeiffer 188, 194.
 Pian 182.
 Piastrine 7, 50, 151.
 Piastrinemie 151, 348, 350, 384,
 399, 334.
 Piastrinoblaști 350.
 Piastrinopenie 151, 392, 428, 490.
 Piastrinoza 151, 348, 350, 384, 399
 Piele 437.
 „ dermatita 439.
 „ eczema universală 439.
 „ eritrodermia limfatică. 439.
 „ leucemiile acute 438.
 „ limfomele 438.
 „ limfadenia pernicioasă 440.
 „ leukämide 440.
 „ mieloza cronică 440.
 „ limfogranulomatoza 475.
 „ leucosarcomatoza 476.
 „ limfosarcomatoza 476.
 „ Mycosis fungoides 476.
 Piemie 155.
 Pigmenții biliari 25.
 „ de cărbune 223.
 „ feruginoși 224.
 „ în ganglionii limfatici
 249.
 „ în malarie 164.
 Pienometru 11.
 Pilulele lui Blaud 321.
 Pinkus 421, 440.
 Pipeta cu aparat de aspirație
 (Fig. 24) 39.
 „ lui Hirschfeld (Fig. 25)
 40.
 Piroplasma 178.
 „ bigeminum 178.
 Piroplasmide 178.
 Pirrolblau 81.
 Pissavy 215.
 Pittaluga 117, 212, 316, 317,
 342, 343, 245, 351, 354, 355,
 365, 368, 377, 380, 388, 393,
 423, 434, 486.
 Pituitrina 219.
 Plăcuțe sanghine 7, 50, 72, 151.
 334.
 Plămânul ca organ endocrin 215.
 Plasma sângelui 7.
 Plasmază 7.
 Plasmazellen 75, 79, 80, 152, 390,
 424.
 Plasmocitom 265.
 Plasmodide 159.
 Plasmodium brasilianum 176.
 „ cynomolgi 176.
 „ immaculatum 159,
 163.
 „ inui 176.
 „ Kochi 176.
 „ malariae 159, 163.
 „ Pitechi 176.
 „ praecox 175.
 „ vivax 159, 160, 161,
 162.
 Plasmoterapia 314.
 Plehn 166.
 Plesch 436.
 Pletismografie 16.
 Pleiocromie 490.
 Pletora hidremică 306.
 „ vera 123, 129.
 Poichilocitoza 131, 332.
 Poichilopiastrinoza 391.
 Poliblastele Maximov 80, 119.
 Policariocitele 78.
 Policetemie 129, 344.
 „ absolută 129.
 „ mieloidă 347.
 „ relativă 129.
 Policromatofilia 131, 132.
 „ azurofilă 133.
 Policromatofili 77.
 Policromatofilus melaniferus 176.
 Policromazia 131.
 Polifiletic 107.

- Poliglobulie 129, 398.
 " vera 344.
 Polinuclearele 46.
 " eozinofile 261.
 " fără granulațiuni 138.
 Poliplasmie 306, 320.
 Ponfick 492.
 Porges 204.
 Porphyrmilz 237.
 Port Ajama 362.
 Potain 38.
 Pott 365.
 Pötzl 221.
 Prepararea lamelelor 53.
 Presiunea osmotică și concentra-
 rea moleculară 14, 121.
 Principii generale de tehnica co-
 lorației 57.
 Privire rezumativă asupra forma-
 ției sângelui 114.
 Procedee de aglutinare 195.
 " metoda macroscopică 196.
 " microscopică 195.
 " rapid 195.
 Proces hiperplastic 329.
 " mielopatic 332.
 Proeritroblaști 111, 119, 135.
 " lui Ferrata 106.
 " hemohistioblastic
 (Vasiliu Titu) 117.
 Profilul unei lame de numărare
 (Fig. 26) 40.
 Prohemohistioblaști 95.
 Proleucemie 277.
 Prolimfociți 112.
 Proliferațiile vegetative 465.
 Promegaloblaști 98, 119, 333.
 Promielociți 388.
 " neutrofili 386.
 Proprietățile fixatorilor 56.
 Pröschner 210.
 Proteozoma 175.
 Protiste 157, 180.
 Protopatic 297.
 Protozoare 157, 159.
 Protrombina 8.
 Protoxalatul lui Hayem 321.
 Prowazek 183.
 Prurit 448, 475.
 Pseudo-Banti 482.
 Pseudohemofilia 360, 430.
 Pseudoleucanemia 430.
 Pseudoleucemia 372, 399, 442,
 464, 470.
 Pseudoleucemia lienală 441.
 " în măduvă 287,
 441.
 Pseudoleucemie splenică Carda-
 relli 243.
 Pseudolimfocite 138, 153.
 Pseudorecidivă paludică 165.
 Pugliese 73.
 Pulfrich 21.
 Pulpa cenușie 68.
 " roșie 68.
 Punctul crioscopic al sângelui 121,
 " de înghețare al sângelui 121.
 Puntea lui Wheatstone 19.
 Purpurile 356.
 " anafilactoide 363.
 " cronică cu pete mari 258
 fulminans 358.
 " hemoragique, protopati-
 que 360.
 " infecțioase 558.
 " primitive 358.
 " reumatoidă 353, 358.
 " secundare 357.
 " simplă 353.
 " trombotică 214, 361.
 " lui Werlhof 417.
 Pusey 435.
 Puxedu 128.
 Quincke 322, 245.
 Radkernplasmazellen 152.
 Ranvier 49, 80, 82. 118.
 Ranzi 336.
 Ravaut 265, 337, 342.
 Ravenna 279.
 Raymond 345.
 Raynaud 345.
 Raze X 461, 481, 482.

- Sarcomatoza măduvei 474.
 Sarcom cu celule rotunde Kaufmann 268.
 „ ganglionilor 279, 280, 467, 468.
 „ generalizate 279.
 „ limfoblastic 466.
 „ localizate 279.
 „ mădular 474.
 „ periostal 474.
 „ primitive 279.
 Sărurile „tampon“ 19.
 Saxer 83, 100, 109, 119.
 Saundby 345.
 Scarlatto 46.
 Schapiro 323.
 Schaudinn 158, 182.
 Schaumann 323.
 Schema dezvoltării celulelor după Ferrata 99.
 „ lui Ferrata pentru derivarea celulelor sanghine 111, 116.
 „ „ Maximow, pentru dezvoltarea elementelor sanghine 97.
 „ „ Mollier pentru dezvoltarea elementelor sanghine 103.
 „ „ Pappenheim pentru derivarea celulelor sanghine (Fig. 57) 110.
 „ „ Schridde arătând generația leucocitelor (Fig. 55) 108.
 Schilling 424.
 Schistosomiaza Japonică 237.
 Schistosomum haematobium 183.
 „ japonicum 184, 237.
 „ Mansonii 184.
 Schizocitoza 131.
 Schizogonia 159.
 Schlagenhauer 451.
 Schlecht 148.
 Schlössing aparat 17.
 Schmidt 221, 290, 363, 371, 475.
 Schmoltz 12.
 Schneeberger Lungenkrebs 275.
 Schönlein 358.
 Schizont 159.
 Schridde 76, 83, 84, 85, 88, 98, 99, 100, 106, 107, 112, 114, 115, 118, 235, 362, 375, 377, 388.
 Schüffner 50.
 Schultze 49, 67, 91, 245, 377, 486.
 Schwartz 391.
 Scleroză atrofică 489.
 „ hipertrofică 489.
 Scorbutul 364, 417.
 Scrofuloza 255.
 Secreția pancreasului 219.
 Secțiunea sagitală prin anofel (Fig. 62) 163.
 Sedimentarea globulelor roșii 36, 121.
 Selling 436.
 Semnul lui Rumpel-Leede 356.
 „ „ Weil 356.
 Senator 348, 379.
 Senn 435.
 Sensibilizatoare 20, 188, 199, 192.
 Septicemie 155.
 Ser albumina 20.
 „ antihemolitic 192.
 „ antiplastric 52.
 „ antiseric 356.
 „ antitoxic 190.
 „ globulină 20.
 „ hemolitic 192, 202.
 „ loucolitic 437.
 „ lui Löffler 193.
 Serorexia Widali la vaccinați 197.
 Shok anafilatic 149, 290.
 „ coloidoclastic 190.
 Sideroza 341.
 Sifilisul progenitorilor 355.
 Simpaticotonici 220.
 Simpaticotonism 220.
 Simptical cranian 217.
 „ propriu zis 217.
 „ toracic 217.
 Simptomul leucemic 150.
 „ sanghin 142.
 „ simplu 142.

- Sindrom anemice 306, 311, 137, 478.
 „ anhematopoitice 330.
 „ Clough și Richter 343.
 „ Dresbach 343.
 „ hemocitoblastic 419.
 „ hemoragipare 352.
 „ hepato lienale 488.
 „ lui Herrik 343.
 „ v. Jaksck Hayem 489.
 „ leucemice 150.
 „ „ atipice 423.
 „ leucemoide 379.
 „ lui Malins 343.
 „ „ Miculicz 460, 467.
 „ forma granulomatoasă 462.
 „ „ leucemică 462.
 „ „ pura 461.
 „ pernicioase 329.
 „ poliglobulice 251.
 „ splenomegalice 477.
 Sinteza albastrului de Indol 66.
 Sinurile limfatice 74.
 „ venoase 68.
 Sinuzite 260.
 Sistemul hemohistioblastic 79.
 „ hemolitic 200, 202.
 „ limfatic 74.
 „ mieloid 74.
 Sistem nervos vegetativ 216.
 „ „ animalic 216.
 „ „ autonom 217.
 „ „ involuntar 217.
 „ „ organo-vegetativ 217.
 „ „ parăsimpatic 217.
 „ „ de relație 216.
 „ reticulo-endotelial 80, 489.
 „ specializat al organelor hematopoitice 74.
 „ vegetativ 216.
 „ „ glande endo 216.
 „ „ parăsimpatic 216.
 „ „ simpatic 216.
 Snapper 128.
 Sneath 222.
 Socul coloidoclastic 216.
 Soluția Altmann 89.
 „ Best 65.
 „ Hunger 50.
 „ Hayem 38.
 „ Kiyono 89.
 „ Löffler 50.
 „ Müller 65.
 „ Pancrom 62.
 „ Rubens Duval 91.
 Sørensen 17.
 Spectrografia 30.
 Spectroscopul Bürker 27.
 „ de buzunar (Fig. 9) 27.
 Spectroscopia sângelui 27, 29.
 Spermatozoid 160.
 Spermatoxine 188.
 Spirochete 180.
 „ lui Obermeier (Fig. 74) 180.
 „ „ Withe 376.
 Spirochetoze 180.
 Spiroptera sanghinolenta 186.
 Spirosoma berbera 181.
 „ cartensi 181.
 „ Duttoni 180.
 „ galinarum 181.
 „ ictero-hemoragică 182.
 „ novyi 180.
 „ Obermeieri 180.
 „ recurentis 180.
 Splenectomie 147, 336, 351, 485, 486, 487, 488.
 Splenită 229.
 „ acută (Fig. 85) 228.
 „ cronică 237.
 „ indurativă 237.
 Splenocite 68, 71, 119.
 Splenolimfoză 487.
 Splenom 247.
 Splenomegalii 237, 238, 337, 346, 449, 477, 482.
 „ cu celule mari 487.
 „ în eritremia 238.
 „ hemolitice 238, 487.
 „ hiperplasice 238.
 „ lipoidă 238.

Splenomegalii primitive 238, 242, 478, 486.
 .. precirotică 489.
 .. în tromboflebite 238, 490.
 .. avec anémie et myelémie 497.
 .. la adulți 244, 478.
 .. cu ciroză 244.
 .. cu limfocitoză 244.
 .. produsă de Leishmania 244.
 .. cronică primitivă 244.
 .. endotelioidă 245.
 .. malarice (Fig. 86) 229.
 .. tromboflebitică 340.
 .. tropice 231.
 .. tuberculoase 235.
 Splenopatii 477.
 Splina 67, 222.
 .. Abcese 230.
 .. accesorii 222.
 .. anomalii 222.
 .. atrofia splinei 226.
 .. cu boabe de sâgu 225.
 .. ca organ endocrin 213.
 .. celule în splina 70.
 .. chiste
 .. dermoide 248.
 .. neparazitare 247.
 .. parazitare 247.
 .. circulație 68.
 .. degenerescențele 224.
 .. ectopia 222.
 .. embolii 227.
 .. embriologia 72.
 .. funcția splinei 73.
 .. hemoragii 227.
 .. histologia 67.
 .. în ciroza ficatului 228.
 .. infarcte cicatrizate (Fig. 84) 227.
 .. infarcte limfogranulomatoase (Fig. 83) 226.
 .. inflamațiile 229.
 .. în malaria acută comatoasă 231.

Splina întumescența 226.
 .. de limfadenoză (Fig. 100) 243.
 .. lobulată 222.
 .. lipoide 486.
 .. metabolism 223.
 .. mobilă 223.
 .. necroza nodulară 230.
 .. note anatomice 67.
 .. sifilisul 235.
 .. slăbinoasă 225.
 .. succenturiate 222.
 .. traumatisme 222.
 .. tromboze 227.
 .. tuberculoza 233.
 .. Tumori 246.
 .. carcione 247.
 .. condrome 246.
 .. endoteliome 246.
 .. fibrome 246.
 .. hemangiomele 226.
 .. limfagiome 246.
 .. limfosarcome 247.
 .. osteome 246.
 .. sarcome 246.
 .. secundare 249.
 .. splenom 247.
 .. turburări de circulație 226.
 Sporoblast 162.
 Sporogonie 159, 161.
 Sporotrichoza 199.
 Sporozoid 159.
 Stadelmann 26.
 Stagnin 213.
 Stalagmometrul 207.
 Stammzelle 118.
 Stări anafilactice 148, 453.
 .. anemice 206.
 .. hemofilice 352, 356.
 .. leucanemice 431.
 .. leucemice 150, 266, 368, 441.
 acute 241.
 cu celule plasmatice 152.
 .. leucemoide 272, 398, 419.
 limfatice 233.
 mieloides 433.
 .. pseudoleucemice 239, 440.

- Stări limfocolimfatice 273.
 Starling 20.
 Status farmacologic 221.
 Steiger 213.
 Stephons 164.
 Stern 349.
 Sternberg 46, 237, 257, 259.
 260, 262, 266, 273, 274, 393.
 417, 418, 420, 422, 423, 424,
 426, 432, 445, 444, 450, 458,
 460, 465, 466, 470, 471, 575,
 476.
 Stielmann 424.
 Stiller 220.
 Strichnina 336.
 Stricht v. der 100.
 Strongilus sublatuș 186.
 " vasorum 186.
 Strongyloides stercolaris 187.
 Structura unui ganglion (Fig. 4) 74.
 Strümpell 477, 478, 479.
 Strygowsky 208.
 Substanțe anorganice 27, 126.
 " anemizante 480, 481.
 " cristaloides 148.
 " diferențiatore 58.
 " ce se determină prin metoda spectroscopică 27.
 " fibrogenice 480.
 " fixatoare 55.
 " granulofilamentoase 136.
 " hemolitice 308, 366.
 " litice 188.
 " metabolice 219.
 " sclerogene 481.
 Sulfhemoglobină 30, 127, 128.
 Suprarenală 219.
 Tabela lui Reiss 23.
 Tabloul sanghin 64.
 Taenia saginata 326.
 Talquist 323.
 Tapie 383.
 Tatuaj 250.
 Tautomerie 58.
 Technica histologică a organelor hemotopoietice 84.
 Teichmann 208.
 Tensiunea superficială 14.
 Teoria lui Arneeth 153.
 " catenelor laterale a lui Ehrlich 190.
 " humorală 188.
 " rezonanței Traube 191.
 Terapia 167.
 Terminarea unei vene a pulpei (Fig. 38) 70.
 Tesut adenoid (Fig. 4) 74.
 " conjunctiv 76, 444.
 " hematopietic difuz 79.
 " hemocitoblastic 79.
 " hemohistioblastic 79.
 " limfatic 74.
 " stromatic 444.
 Theiler 176.
 Thompson 164, 222.
 Thyroiditis parasitaria 178.
 Tifus angiohematic 358.
 Timpul de sângerare 11.
 Timusul ca organ endocrin 213.
 Tinel 216.
 Tiroidină 351.
 Titraj 202.
 Toeniensen 437.
 Toluidină 60.
 Tomovici 36, 128.
 Tonus neurogen 818.
 Toriu 436.
 Toxici hematici 309.
 " ale hemoglobinei 366.
 Toxine 154, 327.
 " anemizante 480.
 " röntgeniană 146.
 Toxofor 191.
 Tramula 74, 228, 466.
 Transformarea mieloidă 229.
 Transfuziunea sanghină 313, 336.
 Tratamentul anemiilor posthemoragice 312.
 Traube 191.
 Trematozi 183.
 Treponemele 182.
 " palidum 182.
 " pertenuis 182.
 Triacid 60.
 Tribondeau 182.

Trichnina 282.
 " spiralis 187.
 Trichinele 187.
 Tricocefalul 326.
 Tripanosoma 176.
 " Brucei 177.
 " Cruzi 178.
 " Durina 177.
 " Duttoni 176.
 " Equinum. 178.
 " Equiperdum 177.
 " Evansi 177.
 " Gambiense 176.
 " Lewis 176.
 " Rodensiense 177.
 " Surra 177.
 " Theileri 178.
 Tripanozomiază 177.
 " diagnostic 177.
 " patogeneza 177.
 Tripsina 377.
 Traube 191.
 Troisier 493.
 Trombină 7, 354.
 Trombochinaza 354.
 Trombocite 7, 50, 51.
 Trombocitoliza 52, 429.
 Trombocitopenie 151, 360, 436, 490.
 Trombocitoza 151.
 Tromboflebită 490.
 Trombogenul 354, 357.
 Tromboliza 361, 490.
 Trombopenie 151.
 Trombopenia esențială 360, 428.
 " lui Frank 360.
 " intermitentă 429.
 " malignă 363.
 " simptomatică 363.
 Tromboza 7.
 " veneii splenice 228.
 Trombozim 354.
 Trousseau 373.
 Tschernobugoff 204.
 Tsuchya 329.
 Tuberculina 437.
 Tuberculoza ganglionilor 252.
 " forme cazeoase 252.
 " " difuze 253.

Tuberculoza forme miliare 252.
 " " nodulare 252.
 " hiperplasie tuberculoasă cu celule mari 253.
 " generalizată a ganglionilor 256.
 " generalizată pseudo-lencemică 462, 463.
 " hepato-lineală 234.
 " specială Sternberg 257.
 " splinei (Fig. 88, 89, 90, 91) 231, 234, 463.

Tumori 464.

Tumoriile măduvei (Fig. 124) 289, 290, 468, 471, 473.
 " carcinom osteoblastic 294.
 " endoteliom 291.
 " eritroblastome 293.
 " hemangioendoteliome 290.
 " hemangiosarcome 290.
 " leucocitom 293.
 " limfocitom 293.
 " maligne 146.
 " mielocitom 290.
 " mielome multiple 290.
 " mielom 290.
 " plasmom 293.
 " plasmocitom 293.
 " primitive 290.
 " sarcomele endogene 290.
 " " mieloblastice 291
 " " mielogene 290.
 " " periostale 290.
 " secundare 290.

Türk 41, 119, 144, 152, 288, 315, 351, 367, 399.

Uhlenhuth 199.

Unicist 107.

Unități antitoxice 189.

Unna 80, 82, 88.

Uree 20.

Urina acholurică 338.

Urobilina 26, 124, 340.

Ustovici 191.

- Vagotonie 148, 220.
 Vagotonism 220.
 Valentin 1/6.
 Valery-Radot 315.
 Valoarea globulară 126.
 Valsuani 326.
 Van Deen 208.
 Vaquez 214, 315, 341, 344, 345,
 346, 349, 350, 351, 399.
 Varietățile patologice cantitative
 126
 „ „ ale densi-
 tății sân-
 gelui 121.
 Vâscozimetrul lui Determan (Fig.
 4) 13.
 „ „ Hess (Fig. 3) 12.
 Vâscozitatea sângelui 12, 121.
 Vasele splinei (Fig. 40) 72.
 Vasiliu Titu 117, 456.
 Vibices 357.
 Viermi 157, 183.
 Vierord 34.
 Viglioli 133.
 Vigono 71.
 Violetul de crezyl 58.
 „ de dahlia 58.
 „ de metilen 60.
 Virchow 125, 141, 255, 268,
 273, 275, 317, 372, 375, 368,
 369, 383, 421, 464, 475.
 Vitamine 364.
 Volumul eritrocitelor 130.
 Vries de 318.
 Vulpian 21.
 Waldeyer 80, 82.
 Wanderzelle 119.
 Ward 343.
 Wassermann 199, 200, 201.
 Weichard 188.
 Weidenreich 46, 48, 49, 68, 69,
 70, 81, 82, 113, 115, 133, 138.
 Weigert 491.
 Weil 198, 214, 25, 22, 354,
 456, 359, 363, 397, 419, 485, 490
 Weinberg 193, 368, 446, 451,
 452.
 Weissblutikeit 368.
 Weissenbach 312.
 Werlhof 359, 363.
 Wheatstone, puntea 19, 30.
 Widal 15, 24, 125, 193, 194,
 196, 198, 216, 312, 332, 335,
 337, 338, 339, 342, 367.
 Wicham Legg 353.
 Wilks 373, 442.
 Winckel boala 301, 304, 343.
 Winkler 66.
 With 376.
 Wolf 93.
 Wright 51, 192, 391.
 Wrisberg 217.
 Zahn 470.
 Zenker 84.
 Ziegler 112, 253, 259, 374, 443,
 445, 446, 447, 460.
 Ziehl 446.
 Zipkin 396, 398.
 Yacoel 351.

ERATA.

Pagina	Rândul	A se citi:
42	Fig. 27 bis	Un patrat mare 1/25 mm. în loc de 1/125 mm.
114	18	eritroblast în loc de mieloblast.
212	28	hipofuncție „ „ hiperfuncție.
232	2	frotiuri „ „ froturi.
266		„Ganglionul“ în stările hiperplastice în loc de „Splina“ în stările hiperplastice.
282	13	aderanți în loc de aderenți.
417	3	au destulă „valoare“ în loc de au destule „argumente“.
607	37	Gaucher în loc de Grauer.

TABLA DE MATERII.

Pag.
5

Prefața

PARTEA I.

Noțiuni de anatomie și histologie normală, embriologie, fiziologie și metode de cercetare	7
A) Sângele	7
I. Plasma sângelui	7
1. Proprietăți chimice și fizice ale sângelui	7
II. Elementele figurate ale sângelui	37
1. Morfologie, fiziologie și număratoarea lor	37
Globule roșii, globule albe și plăcuțe sanghine	37
2. Metode pentru studiul morfologie al elementelor sanghine	53
3. Metode de colorație	53
B) Organele hematopoietice	67
1. Morfologie, fiziologie, embriologie și citologie	67
Splina	67
Măduva osoasă	75
Sistemul hemohistioblastic	79
2. Tehnica histologică a organelor hematopoietice	84
Recoltarea și fixarea materialului	84
Colorații	86
C) Formarea celulelor sanghine	92
Perioda prehepatică	93
Epoca hepatică	100
Epoca mădulară	103
Formarea elementelor sanghine în viața extrauterină	106

PARTEA II.

A) Sângele	120
I. Modificările patologice ale proprietăților chimice și fizice ale sângelui	120
II. Modificările patologice ale elementelor figurate ale sângelui	129
Hematiile	129
Patologia generală a globulelor roșii	137
Leucocitele	138
Leucocitozele	139
Leucocitozele patologice	142
Plăcuțele sanghine	151
Hemoconiile	151
Elementele leucocitare patologice din sânge	151
III. Corpi străini în sânge	154
Paraziți vegetali: Bacteriile sângelui	154
Paraziți animal	156
Parazitul febrei palustre. Malaria	158
Tripanozomele	176
Babesiozele	178
Leishmaniozele	179

	Pag.
Viermii	183
Nematozii	184
Elemente nefigurate; substanțe biologice	187
Metode de diagnostic bazate pe prezența anticorpilor	193
Reacțiile de precipitare	199
Reac. de fixare a alexinei. Reac. Bordet-Gengou. Reac. Wassermann	199
Diagnosticul sângelui	207
Diagnosticul sângelui în materiile fecale	209
Reaștiunea cu tinctura de Gaiac și Benzidina	209
Diazo-reacția și aldehido-reacția	210
Relațiuni între glandele endocrine și alte organe asemănătoare cu compoziția și funcțiunea sângelui	212
Sistemul nervos vegetativ	216
B) Organele hematopoietice	222
I. Anatomia patologică a organelor hematoformatoare	222
1. Splina	222
Turburări de asimilație	223
Degenerescențele splinei	224
Atrofia splinei	226
Turburări de circulație	226
Inflamațiile splinei	229
Tuberculoza splinei	233
Splenomegaliile hiperplazice	238
Splenomegalii primitive	243
Splina în anemii grave	245
Tumori ale splinei	246
Chistele splinei	247
2. Ganglionii limfatici	249
Inflamațiuni	250
Tuberculoza ganglionilor	252
Sifilisul	256
Lepa, Morva, Actinomicoza și Limfogranulomatoza	257
Limfogranulomatoza inghinală. Boala lui Nicolas și Favre	265
Ganglionii limfatici în stările hiperplastice	266
Limfosarcomul	273
Limfosarcome localizate	275
Sarcomele ganglionilor	279
Carcinoamele	281
3. Măduva osoasă	282
Procese hiperplastice	285
Tumori medulare	290

PARTEA III.

Hematologia clinică. Boalele și sindromele sângelui și ale organelor hematopoietice	295
Introducere	295
Hemopatii esențiale, simptomatice, protopatice și deuteropatice	297
Privire generală asupra tuturor afecțiunilor sângelui și organelor hematopoietice. Incercare de clasificare	299
I. Anemii, stări anemice secundare	306
Sindrome anemice secundare	311

	Pag.
Cloroza	316
Anemia pernicioasă. Boala Biermer-Ehrlich	321
Icterile hemolitice. Anemiile hemolitice	336
II. Eritrocitoze, policitemii (eritremii)	344
Eritremia, poliglobulia vera Boala lui Vaquez	344
III. Sindrome hemoragipare. Diateze hemoragice	352
Hemofilia	353
Purpurile	356
Hemoglobinuria paroxistică	366
IV. Stări hiperplazice generalizate	368
1. Stări leucemice (Leucoblastoze, Leucoze Leucemiile)	369
Pseudoleucemia	372
Mieloza leucemică cronică	380
Mieloza aleucemică cronică	394
Limfadenoză leucemică cronică	400
Limfadenoză aleucemică. Aleucemia limfatică	405
Leucemiile acute	409
Mieloza leucemică acută	412
Limfadenoză acută	417
Sindromul hemocitoblastic (Ferrata) Leucemia limfoidocitemică Pappenheim	419
Cloromul Formele verzi leucemice	421
Sindrome leucemice atipice	423
Aleucie. Anemie aplastică	427
Leucanemia	430
Stări leucemoide	431
Stările leucemoide mieloide	433
Stările leucemoide limfatice	433
Considerațiuni generale asupra leucemiilor	434
Afecțiunile leucemice ale pielei	437
2. Stări pseudoleucemice	440
Granulomatoze, Hiperplazii stromatice, inflamatorii	442
Limfogranulomatoza (Boala Hodgkin-Sternberg)	442
Sindromul lui Miculicz	461
Tuberculoza generalizată pseudoleucemică	462
Granulomul sifilitic	463
Limfosarcomatoza Kundrat	464
Sarcome ale ganglionilor limfatici	467
Tumori multiple ale măduvei osoase. Mielomele	468
Tumori metastatice ale măduvei osoase	471
Sarcomatozele măduvei osoase	474
Afecțiuni pseudoleucemice ale pielei	475
Sindrome splenomegalice	476
Sindrome anemice. Splenomegalii primitive. Fibroadenii. Boala lui Banti	478
Sindromul v. Jaksch-Hayem	483
Sindrome hepato-lienale	488
Splenomegalia tromboflebitică	491
Hemocromatoza	493
Bibliografia generală	497
Indicile alfabetic de autori și materii	497

PLANȘA I

Sânge normal. Col. *Ehrlich*, Fixare pe platină încălzită. (Orig.)

Fig. 1—2. Polinucleare neutrofile.

Fig. 3. Polinucleară eozinofilă.

Fig. 4. Limfocit.

Fig. 5. Monocit.

Fig. 6—32. Fixare *May-Grünwald*; Colorația *Giemsa*.

Fig. 6—7—8. Polinucleare neutrofile.

Fig. 9. Polinucleară eozinofilă.

Fig. 10. Polinucleară bazofilă.

Fig. 11. Limfociți mici.

Fig. 12. Monociți cu granulațiuni azurofile.

Fig. 13. Monociți fără granulațiuni azurofile.

Fig. 14—15. Monociți cu granulațiuni azurofile.

Fig. 16—32. Simptome anemice. Modificări ale Hematiilor.

Fig. 16. Poichilocitoză și anizocitoză.

Fig. 17. Policromatofile.

Fig. 18. Corpusculi *Howell-Jolly* și Inele *Cabot*.

Fig. 19. Hematii cu granulații bazofile (după *Ferrata*).

Fig. 20. Hematii cu granulații azurofile (după *Naegeli*).

Fig. 21. Corpusculii lui *Heintz* (după *Pappenheim*).

Fig. 23—32. Forme tinere dintr'un caz de anemie gravă purpurică. (Orig.) Forme tinere hematice megaloblastice.

Fig. 23. Promegaloblast.

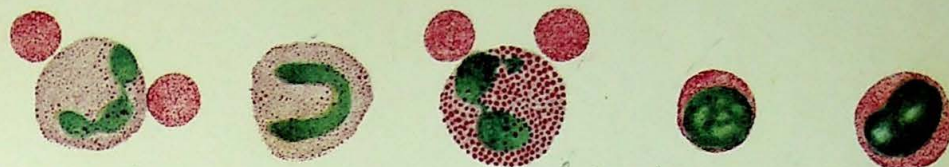
Fig. 24. Promegaloblast.

Fig. 25—27. Formă de trecere între hemohistioblast și promegaloblast.

Fig. 28—29. Promegaloblast.

Fig. 30—31. Megaloblast în diviziune.

Fig. 32. Formă megaloblastică (formă de trecere).



1. *leucocit* 2. *a. m.* 3. *leucocit* 4. 5.



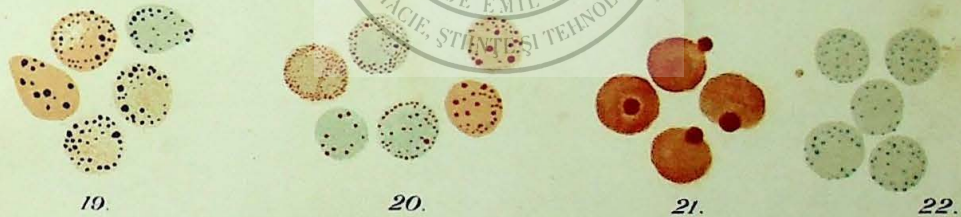
6. 7. 8. 9. 10.



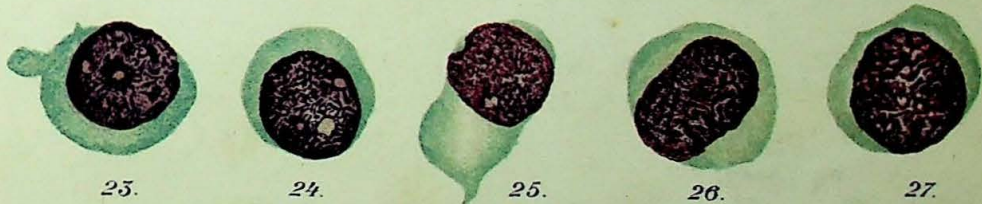
11. 12. 13. 14. 15.



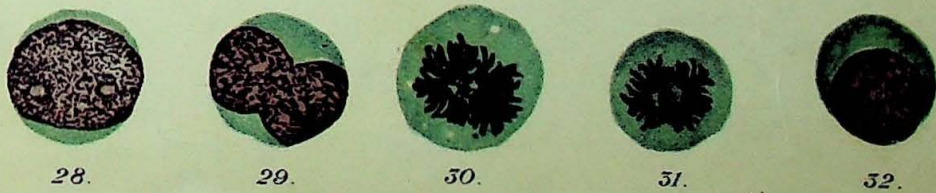
16. 17. 18.



19. 20. 21. 22.



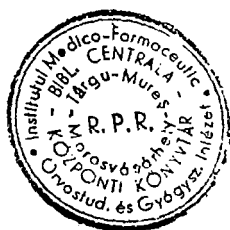
23. 24. 25. 26. 27.



28. 29. 30. 31. 32.



Costeșu Mihail



PLANȘA II.

Elemente sanghine întâlnite în stări patologice.

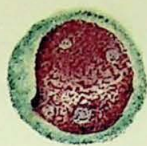
Colorația *May-Grünwald-Pancrom*.

- Fig. 1. Hemocitoblast (după *Ferrata* Tabla 14 No. 1 Vol. I).
Fig. 2. Hemocitoblast (după *Ferrata* Tabla 6 No. 1 Vol. I).
Fig. 3. Proeritroblast (după *Ferrata* Tabla 4 No. 3 Vol. I).
Fig. 4. Megaloblast limfoid (după *Ferrata* Tabla 9 No. 1 Vol. I).
Fig. 5. Megaloblast limfoid spre maturare (după *Ferrata* Tabla 9 No. 8 Vol. I).
Fig. 6. Hemohistioblaști cu filamente azurofile (*Hematologica* Vol. II. Tabla 16 No. 2).
Fig. 7—8. Evoluția granulațiilor neutrofile la Hemohistioblast.
Fig. 9. Limfoidocitul bazofil (după *Pappenheim*, Colorație *May-Pancrom*, Leukämie Zellen Tabla 14).
Fig. 10. Limferitroblast (după *Pappenheim*, Leukämie Zellen Tabla 16 No. 16).
Fig. 11. Limferitroblast (după *Pappenheim*, Leukämie Zellen Tabla 16 No. 19).
Fig. 12. Mielogonie tipică cu protoplasma mare intens bazofilă și nucleoli
Klein Die Myelogenie (Colorație cu policromul *Klein*).
Fig. 13. Mielogonie mare cu granulațiuni azurofile *Klein*. (Policrom *Klein-Zeiss* 1—1/2 Oct. 3).

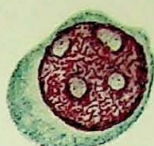
Elemente dintr'o limfadenoză. (Eritrodermie). I. Ap. 2 m. Oc. 10).

(Orig).

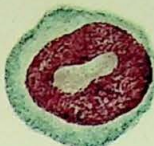
- Fig. 14, 15, 16, 17, 18. Limfoblaști.
Fig. 19, 20, 21, 22. Limfociți (mari) nucleul caracteristic; unele forme au granulații azurofile.
Fig. 23. Limfociți.
Fig. 24. Hemocitoblast (Mieloblaști lui *Naegeli*).
Fig. 25. Hemocitoblast.
Fig. 26, 27, 28. Mieloblaști *Ferrata* Mieloblaști lui *Naegeli*.
Fig. 29, 30. Mielociți neutrofili.
Fig. 31. Mielocit eozinofili.
Fig. 32. Mielociți bazeofili.
Fig. 33. Metamielocit neutrofil.



1.



2.



3.



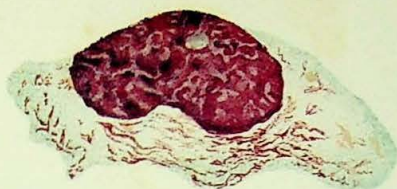
4.



5.

mesoblast limfoid
sme matu
ritie

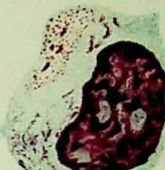
hemocytoblast



6.



7.



8.

hemocytoblast

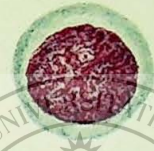
hemocytoblast



9.



10.



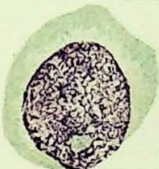
11.



12.



13.



14.



15.



16.



17.



18.



19.



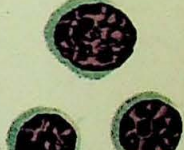
20.



21.



22.



23.



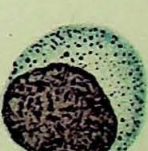
24.



25.



26.



27.



28.

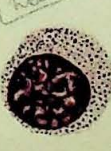
hemocytoblast

hemocytoblast

miceloblasti



29.



30.



31.



32.



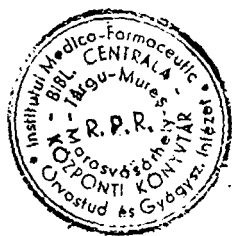
33.

miceloblast neutrofil

miceloblast neutrofil

miceloblast bazofil

metamiceloblast neutrofil



PLANȘA III.

Fig. 1—15. Paraziții sanghicoli Colorația *May-Grünwald-Giemsa*.

Fig. 1—5. (După *Neumann*) *Plasmodium vivax*.

Fig. 6—10. " " *Plasmodium malariae*.

Fig. 11—15. " " *Plasmodium immaculatum*.

Fig. 16. *Babesia bovis*.

Fig. 17. *Babesia bigemina*.

Fig. 18. *Spirocheta galinarum*.

Fig. 19. *Spirocheta Obermeieri*.

Fig. 20. *Spirocheta palida* și *refrigens*, într'un frotiu din papule anale. Col. *Giemsa*.

Fig. 21. *Leishmania Donovanii*. Celulă mare cu paraziți.

Fig. 22. Cultură de *Leishmania Donovanii*. Forme ovale într'o cultură de 5 zile.

Fig. 23. *Tripanosoma gambiense*. Col. *Giemsa*.

Fig. 24. *Tripanosoma animalelor* cu sânge rece: *Raja oxirinchus*. Col. *Giemsa*.

Fig. 25. *Tripanosoma equiperdium*. Col. *Giemsa*.

Fig. 26. *Filaria Bancrofti*.

Fig. 27—28. Megacariociți Colorația *Giemsa*. (Original).

Fig. 29. Frotiu din Măduva osoasă. Colorația *May-Grünwald-Giemsa*. (Original).

a) Hemocitoblast. Limfoidociții lui *Pappenheim*.

b) Mielocit neutrofil.

c) Normoblaști.

d) Normoblaști.

e) Proeritroblaști.

f) Mielocit eozinofil.

g) Normoblast (diviziune).

h) și k) Eritrocit bazofil.

i) Normoblaști.

n) Proeritroblaști. Hemocitoblaști tineri cari se diferențiază în proeritroblaști.

m) Hemocitoblaști cu granulații (Mieloblaștii lui *Ferrata*).

