

CONTRIBUTO CITOMETRICO ALLO STUDIO DELLA LEUCEMIA EOSINOFILA (*)

(con 2 tavole)

GALLO VITTORIO

SUMMARIVM. — In quodam leucemiae eosynophilae (mixtae) examen citometricum peractum est de sanguine peripherico et medulla.

Quod attinet ad neutrophilam seriem, quaedam citometricae mutationes repertae sunt, quarum nonnullae respondent mutationibus antea repertis in leucemia myeloide neutrophila; quo confirmari potest mixta leucemiae indoles (ex neutrophilia et eosynophilia simul), quam diversa ratione ipsi **ASTALDI** et **CURTI** ostenderunt.

Quod autem attinet ad seriem eosynophilam, nulla citometrica mutatio, quae percipi potest, inventa est, si excipias maiorem interdum dispersionem curvaturae qua exprimitur frequentia diametrorum ad immaturas series pertinentium.

Mentre nel campo delle leucemie mieloidi neutrofile si sono da tempo pubblicate ricerche di citometria (**FIESCHI**, **STORTI**, **STEINMAUER**, **GALLO**, **ROVERSI**, **FONTANA** e. a.), in tema di leucemia eosinofila non troviamo che pochi cenni di carattere qualitativo come quelli di **THOMSEN**, **PLUM** e **MAS Y MAGRO**. Utili mi sono apparse quindi indagini in tal senso su di un caso di leucemia eosinofila, gentilmente fornitomi dal collega **ASTALDI**, da lui descritto e commentato insieme al collega **CURTI**.

La probabilità di ammalarsi di leucemia eosinofila, di gran lunga inferiore a quella di ammalarsi di leucemia neutrofila, non permette di raccogliere facilmente più casi della malattia in questione. Ciò può così giustificare la pubblicazione di un solo caso nella presente nota,

(*) Nota presentata dall'Accademico Pontificio S. E. Antonio Pensa il 4 luglio 1947.

pensando che i miei risultati, aggiunti a quelli eventuali futuri di altri autori, possano concorrere a completare e fissare il quadro citometrico periferico e midollare di questa interessante malattia intorno alla quale ancor oggi non è del tutto spenta la discussione sulla sua natura leucemica.

Per evitare un'inutile ripetizione di quanto trovasi già nel lavoro di ASTALDI e CURTI sull'argomento, sia per l'esposizione come anche per la letteratura, rimando il lettore a quanto hanno scritto detti Autori, limitandomi qui solo a riassumere brevemente il caso da loro illustrato.

1) *Anamnesi familiare e personale*: Nulla di particolare.

2) *Inizio*: subdolo, *decorso* progressivo, *esito* infausto.

3) *Sintomatologia*: astenia, dolore sternale; febbre, pallore; modica epatomegalia, ingrandimento delle linfoghiandole latero-cervicali di sinistra, cospicua splenomegalia; nel periodo preterminale comparsa di emorragie e necrosi tonsillari e bucco-faringee. Dal lato ematico si rileva: elevato aumento delle cellule nucleate del sangue (da 35.000 a 165.000), con sensibile innalzamento del tasso percentuale degli eosinofili (da 26,1 a 30,2 %); presenza in circolo di emocitoblasti e di tutti gli elementi immaturi della serie mieloide, sia di tipo neutrofilo che di tipo eosinofilo, per quanto gli elementi maturi (di entrambi i tipi) siano i più numerosi; in periodo preterminale intensa *poussée* emocitoblastica (66 % di emocitoblasti su 165.000 elementi nucleati).

In quanto al midollo si rileva: cospicua iperplasia del tessuto mieloide con netta prevalenza degli elementi della serie eosinofila (rapporto neutrofilo/eosinofilo = 0,33); in periodo preterminale acutizzazione del quadro con aumento degli emocitoblasti (17 %) e degli elementi più giovani della serie mieloide, sia neutrofilo che eosinofilo (mieloblasti e promielociti 24,6 %).

4) *Quadri biopsici epatico e splenico*: infiltrazione di tessuto mieloide sia neutrofilo che eosinofilo.

5) *Esame istologico post-autopsico*: infiltrazione mieloide in gran parte eosinofila nei polmoni, nella parete gastrica, nella milza, nel fegato, nelle linfoghiandole latero-cervicali, tracheo-bronchiali, mesenteriche.

Dinanzi ad un simile quadro, potendo facilmente escludere l'esistenza di una ipereosinofilia costituzionale (esame ematico e midollare dei famigliari negativo in tal senso) o secondaria (assenza di parassitosi, fenomeni allergici ecc.), si può senza difficoltà porre la diagnosi di una ipereosinofilia leucemica anzichè una ipereosinofilia in leucemico basandosi sul fatto che l'affezione fondamentale descritta è di natura sicuramente leucemica e terminata acutamente con quadro ema-

tomidollare di leucemia emocitoblastica, che esiste iperplasia eosinofila notevole, nonchè metaplasia mieloide eosinofila degli organi e sensibile aumento degli eosinofili nel sangue periferico con passaggio in circolo di emocitoblasti e di diverse forme immature nelle varie fasi della loro evoluzione.

Essendo però la metaplasia mieloide non esclusivamente orientata verso la serie eosinofila ma anche verso la serie neutrofila, sebbene in minor misura, e notando pure in circolo la presenza di cellule immature neutrofile è logico pensare con ASTALDI e CURTI che, almeno in questo caso, tutto il sistema mieloide, nel suo complesso, debba ritenersi compartecipe e strettamente legato al processo leucemico, pur essendo il tessuto eosinofilo quello che più ha risentito dello stimolo leucemico.

Si deve quindi concludere che il caso in esame corrisponde a quello di una leucemia mista con prevalenza eosinofila.

Ciò è un argomento in più per giustificare una ricerca citometrica in entrambi i sistemi sia eosinofilo sia neutrofilo.

Passiamo allora all'esposizione dei dati citometrici.

Per quanto riguarda la fase della malattia le ricerche si sono espletate in due periodi diversi: l'uno che corrisponde al quadro, diciamo così, stazionario della malattia (marzo 1943) come descritto nei primi momenti che è capitato sotto osservazione, l'altro in fase preterminale (aprile 1943), caratterizzato da una spiccata immaturità delle cellule circolanti bianche con aumento notevole della quota emocitoblastica.

Si sono misurati nella leucemia 100 elementi per ciascuna categoria e per ciascuna seriazione si è calcolato la media aritmetica (A), la moda (N), lo scarto quadratico medio (σ) l'indice di variabilità (v) in $\%$, l'indice di asimmetria (Schewness di Pearson) (α) e gli errori medi triplicati delle diverse costanti statistiche (¹). Sul midollo la ricerca ha compreso i mielociti e i metamielociti sia eosinofili che neutrofilo.

Relativamente ai mielociti ho voluto stimare la velocità media relativa di accrescimento protoplasmatico mediante il coefficiente angolare dell'equazione interpolante lineare calcolato sulle dimensioni diametriche nucleari e protoplasmatiche (²).

(¹) Per maggiori dettagli si veda il mio lavoro sulla citometria degli eosinofili periferici. In quanto all'errore medio della moda si è dotato quello della differenza tra media aritmetica e moda.

(²) Per maggiori dettagli sull'argomento rimando il lettore al mio lavoro sulla « correlazione dimensionale nucleo-plasmatica dei mielociti neutrofilo normali, biemeriani e leucemici ».

Ho creduto bene di svolgere ricerche in tal senso perchè ho potuto osservare che la velocità media relativa di accrescimento protoplasmatico si presenta generalmente aumentata nelle forme leucemiche mieloidi neutrofile.

I dati relativi alle diverse costanti biometriche sono condensati nelle tabelle che seguono ove sono messi a confronto con dati, limiti, normali, desunti da seriazioni in parte compilate all'uopo per la presente nota e in parte già riportate in lavori precedenti. Si è pure messo a confronto la differenza delle medie e dei sigmi relativi al mese di marzo e aprile (ossia al periodo stazionario e preterminale) con il doppio del suo scarto quadratico medio per giudicare o meno la sua sistematicità (tabelle 9-10). Nella tabella 11 figurano i valori dei coefficienti angolari e delle rispettive costanti F di Snedecor alle quali si è giunto attraverso l'analisi della covarianza, onde poter anche qui giudicare probabilisticamente sulla significatività delle differenze tra i valori corrispondenti al periodo stazionario e al periodo preterminale della malattia in istudio.

Alle tabelle seguono i grafici, relativi alle diverse seriazioni e in ultimo il grafico (fig. 25 e 26) ove sono riportate le rette di regressione interpolate sui diametri protoplasmatici in funzione dei diametri nucleari.

Per le figure devesi osservare che i due poligoni di frequenza sovrapposti che si trovano nelle figure relative ai valori normali, corrispondono rispettivamente alla seriazione avente la media più piccola (1) ed alla seriazione avente la media più grande (2). In quanto alle figure 25 e 26 le rette contrassegnate dai numeri 1 e 2 corrispondono rispettivamente alle osservazioni fatte nel periodo stazionario e nel periodo preterminale. La retta 1 interpola i valori segnati da circoletti, la retta 2 interpola i valori segnati da punti, e questo, sia per la figura 25 che per la figura 26. Le rette 3 e 4 corrispondono rispettivamente ai casi normali aventi il minimo e il massimo coefficiente angolare.

Le ricerche citometriche svolte sui granulociti neutrofilii periferici permettono di rilevare un fenomeno assai interessante quale è quello della coesistenza di almeno due popolazioni di elementi, denunciata dall'aspetto plurimodale del poligono di frequenza relativo alla corrispondente seriazione del periodo stazionario. Le popolazioni si distinguono l'una dall'altra per la sensibile differenza dei loro caratteri dimensionali essendo l'una costituita da elementi la cui dimensione media non molto si discosterebbe dai limiti normali e l'altra formata invece da elementi di dimensioni che possiamo considerare abnormemente piccole.

TABELLA 1. — *Granulociti neutrofilii periferici*. (Diametro cellulare).

	N o r m a l i		Marzo	Aprile
	da	a		
A	13,19 ± 0,39	14,05 ± 0,21	11,15 ± 0,60	14,11 ± 0,24
σ	0,85 ± 0,26	1,03 ± 0,31	2,00 ± 0,42	0,82 ± 0,17
ν	6,13 ± 1,84	7,46 ± 2,24	17,98 ± 3,81	5,79 ± 1,23
N	12,89 ± 0,44	14,88 ± 0,53	—	14,42 ± 0,30
α	-1,19 ± 0,52	0,65 ± 0,52	—	0,38 ± 0,37

TABELLA 2. — *Granulociti eosinofili periferici* (Diametro cellulare).

	N o r m a l i		Marzo	Aprile
	da	a		
A	14,39 ± 0,38	15,29 ± 0,35	14,91 ± 0,32	15,00 ± 0,24
σ	0,67 ± 0,20	0,91 ± 0,27	1,05 ± 0,22	0,82 ± 0,17
ν	4,53 ± 1,36	6,32 ± 1,88	7,06 ± 1,50	5,45 ± 1,63
N	13,95 ± 0,32	15,29 ± 0,43	14,71 ± 0,39	14,60 ± 0,30
α	0,00 ± 0,52	1,53 ± 0,52	0,21 ± 0,37	0,04 ± 0,37

TABELLA 3. — *Metamielociti neutrofilii*. (Diametro cellulare).

	N o r m a l i		Marzo	Aprile
	da	a		
A	12,49 ± 0,10	13,19 ± 0,16	14,70 ± 0,46	14,70 ± 0,47
σ	0,78 ± 0,07	1,17 ± 0,11	1,54 ± 0,33	1,57 ± 0,33
ν	5,98 ± 0,57	8,85 ± 0,84	10,51 ± 2,23	10,70 ± 2,27
N	12,55 ± 0,13	13,12 ± 0,19	13,82 ± 0,57	13,84 ± 0,58
α	0,08 ± 0,16	0,12 ± 0,16	0,57 ± 0,37	0,54 ± 0,37

TABELLA 4. — *Metamielociti eosinofili.* (Diametro cellulare).

	N o r m a l i	Marzo	Aprile
A	da 13,09 ± 0,59 a 14,29 ± 0,39	14,20 ± 0,70	14,11 ± 0,48
σ	» 1,31 ± 0,28 » 1,97 ± 0,42	2,32 ± 0,49	1,61 ± 0,34
ν	» 9,15 ± 1,94 » 15,05 ± 3,19	16,37 ± 3,46	11,41 ± 0,24
N	» 12,96 ± 0,73 » 13,86 ± 0,48	13,85 ± 0,85	13,71 ± 0,59
α	» 0,00 ± 0,37 » 0,38 ± 0,37	0,15 ± 0,37	0,24 ± 0,37

TABELLA 5. — *Mielociti neutrofili.* (Diametro protoplasmatico).

	N o r m a l i	Marzo	Aprile
A	da 11,85 ± 0,19 a 12,21 ± 0,21	12,78 ± 0,51	13,81 ± 0,50
σ	» 1,44 ± 0,14 » 1,73 ± 0,16	1,72 ± 0,36	1,67 ± 0,36
ν	» 12,03 ± 1,14 » 14,37 ± 1,36	13,45 ± 2,85	12,11 ± 2,57
N	» 11,67 ± 0,23 » 12,09 ± 0,28	12,50 ± 0,63	13,35 ± 0,61
α	» -0,17 ± 0,16 » 0,20 ± 0,16	0,16 ± 0,37	0,27 ± 0,37

TABELLA 6. — *Mielociti neutrofili.* (Diametro nucleare).

	N o r m a l i	Marzo	Aprile
A	da 10,31 ± 0,14 a 10,53 ± 0,15	11,20 ± 0,44	11,37 ± 0,41
σ	» 0,95 ± 0,09 » 1,15 ± 0,11	1,47 ± 0,31	1,35 ± 0,29
ν	» 9,11 ± 0,86 » 10,91 ± 1,04	13,02 ± 2,76	11,90 ± 2,52
N	» 9,09 ± 0,18 » 10,10 ± 0,15	9,74 ± 0,54	10,46 ± 0,50
α	» 0,23 ± 0,16 » 0,50 ± 0,16	1,05 ± 0,37	0,67 ± 0,37

TABELLA 7. — *Mielociti eosinofili*. (Diametro protoplasmatico).

	N o r m a l i	Marzo	Aprile
A	da 13,35 ± 0,57 a 15,18 ± 0,77	14,25 ± 0,61	14,07 ± 0,51
σ	» 1,35 ± 0,41 » 1,81 ± 0,54	2,02 ± 0,43	1,70 ± 0,36
v	» 10,14 ± 3,04 » 12,40 ± 3,72	14,20 ± 3,01	12,11 ± 2,57
N	» 13,12 ± 0,70 » 14,58 ± 0,94	14,20 ± 0,74	13,20 ± 0,63
α	» 0,10 ± 0,52 » 0,58 ± 0,52	0,11 ± 0,37	0,51 ± 0,37

TABELLA 8. — *Mielociti eosinofili*. (Diametro nucleare).

	N o r m a l i	Marzo	Aprile
A	da 9,78 ± 0,55 a 10,41 ± 0,49	10,29 ± 0,34	10,30 ± 0,42
σ	» 1,00 ± 0,30 » 1,29 ± 0,39	1,13 ± 0,24	1,41 ± 0,30
v	» 9,91 ± 2,98 » 13,25 ± 3,98	10,99 ± 2,34	13,71 ± 2,91
N	» 9,14 ± 0,52 » 10,20 ± 0,61	9,78 ± 0,41	9,91 ± 0,52
α	» 0,04 ± 0,52 » 0,92 ± 0,52	0,45 ± 0,37	0,28 ± 0,37

TABELLA 9. — *Confronto di medie*.

	A		D	2σ _(D)
	Marzo	Aprile		
Granulociti neutrofilii	11,15	14,11	2,96	0,34
Granulociti eosinofili	14,91	15,00	0,09	0,27
Metamielociti neutrofilii	14,70	14,70	0,00	0,53
Metamielociti eosinofili	14,20	14,11	0,09	0,40
Mielociti neutrofilii (protoplasma) . .	12,78	13,81	1,03	0,37
Mielociti eosinofili (protoplasma) . .	14,25	14,05	0,20	0,39
Mielociti neutrofilii (nucleo)	11,30	11,37	0,07	0,34
Mielociti eosinofili (nucleo)	10,29	10,30	0,01	0,32

TABELLA 10. — *Confronto di variabilità.*

	g		D σ	2 σ _(Dσ)
	Marzo	Aprile		
Granulociti neutrofili	2,000	0,819	1,181	0,24
Granulociti eosinofili	1,058	0,816	0,287	0,19
Metamielociti neutrofili	1,542	1,574	0,082	0,25
Metamielociti eosinofili	2,325	1,612	0,713	0,28
Mielociti neutrofili	1,718	1,671	0,047	4,26
Mielociti eosinofili (protoplasma) . .	2,020	1,702	0,318	0,27
Mielociti neutrofili (nucleo)	1,469	1,853	0,116	0,25
Mielociti eosinofili (nucleo)	1,129	1,412	0,283	0,22

TABELLA 11. — *Confronto delle regressioni.*
(Coefficienti di regressione)

	Normali		Marzo	Aprile	Costante F
Mielociti neutrofili . .	0,410	0,546	0,620	0,752	0,831
Mielociti eosinofili . .	0,636	1,258	1,020	0,600	2,62

I limiti di significato di F per N = 150 corrispondono a 3,90 e 6,81.

I limiti di significato di F per N = 200 corrispondono a 3,89 e 6,76.

Dato l'aspetto del poligono di frequenza (fig. 5), tali microleucociti non possono assolutamente considerarsi come valori estremi di elementi minusvarianti di una collettività omogenea che presenti semplicemente una maggiore variabilità rispetto alla norma. La presenza di microleucociti nelle leucemie non è certo cosa nuova, come del resto quella di macrociti, facendo entrambe parte del concetto di anisocitosi neutrofila, sulla quale si è fermata l'attenzione degli Autori già da alquanto tempo; FONTANA a tal proposito dice: « È ben evidente che nelle leucemie si può con facilità parlare di micro- e ma-

eroleucocitosi »; quello che però qui è interessante rilevare e che non è troppo noto è la scissione della collettività dei neutrofilii maturi in almeno due popolazioni.

Dinnanzi ad un simile fenomeno è difficile poter resistere alla tentazione di formulare qualche ipotesi interpretativa.

La prima causa del fenomeno che ci possa venire in mente è quella di un errore di tecnica nel senso che, per una non uniforme distribuzione della sostanza colorante, si abbia avuta in una zona ipercolorazione di elementi che ne ha prodotto una loro contrazione, come accade non raramente di osservare negli strisci che si fanno usualmente in clinica. Tale giudizio è però facilmente confutabile perchè obstando i seguenti argomenti:

1) I microleucociti descritti si trovano in ogni parte del vetrino mescolati agli altri elementi in modo apparentemente casuale.

2) Si è curata il più possibile l'uniformità di colorazione.

3) I globuli rossi che si trovano insieme agli elementi in questione non si presentano ipercolorati.

Scartato per queste ragioni l'intervento di un banale errore di tecnica restano in campo ipotesi patogenetiche. Uno sguardo alle costanti statistiche degli elementi neutrofilii immaturi ci permette di rilevare in genere una maggiore variabilità oltre che un maggior diametro medio; però le curve si estendono particolarmente verso le classi maggiori anzichè verso le classi minori ove esse scendono regolarmente senza raggiungere dimensioni piccole abnormi e senza evidenziare la presenza di una popolazione separabile di microelementi.

Tutto ciò porta a concludere che la presenza della popolazione di microcellule nella collettività immatura neutrofila esiste, se mai, allo stato puramente potenziale e può essere evidenziato solamente quando le cellule siano mature, per un meccanismo periferico.

Ragionando per analogia e pensando che microcellule simili si possono provocare artificialmente con un più lungo tempo di permanenza di sostanza colorante o con una sua maggior concentrazione, si può essere indotti a pensare che il carattere di questa abnorme popolazione sia quello di essere meno resistente agli agenti chimico-fisici del processo di fissazione e colorazione degli strisci; si può altresì pensare che la riduzione dimensionale sia invece attiva, ossia avvenuta per un maggior effetto di cause intrinseche (invec-

chiamento? atteggiamenti autodifensivi verso l'emacateresi, come pensa ROVERSI?).

La mancanza di un uguale fenomeno nelle forme immature ci vieta di applicare lo schema interpretativo proposto da DI GUGLIELMO sulla anormalità dei processi di omoplasia tra macro- e micromieloblasti e tra mielociti e leucociti, o, per meglio dire, lo limiterebbe al passaggio da metamielocito a leucocito maturo.

Comunque sia, rimane ancora ignota la causa della presenza di due distinte popolazioni; nè abbiamo argomenti per stabilire un rapporto di causa ed effetto con le due modalità con cui si potrebbe considerare scissa nella leucemia la serie bianca, ossia in cellule di provenienza emocitoblastica normale e in cellule di diretta provenienza emoistioblastica (FERRATA), oppure in cellule di carattere neoplastico e in cellule di reazione leucemoide secondo il concetto di ARITZ, applicato da SIRTORI e FIORANI GALLOTTA nelle leucemie, se ammettiamo la teoria neoplastica delle stesse.

A complicare le cose sta anche il fatto che il fenomeno è contingente. Infatti negli elementi osservati nel periodo preterminale non si riscontra traccia di microciti nel senso sopra spiegato. Del resto, sfogliando la letteratura, ci si può facilmente convincere che il carattere dimensionale dei granulociti non si presenta in modo univoco nella leucemia; così, per esempio, mentre FONTANA ha riscontrato in alcuni casi di leucemia neutrofila forme piccole addirittura di μ 5-7 oltre che forme grandi di μ 20-21, ROVERSI ha osservato semplicemente uno spostamento a destra notevole della formula leucocitaria per assenza di forme a piccolo diametro e prevalere di forme a diametro maggiore, senza però che si siano osservate, sempre fra i leucociti maturi, dimensioni superiori a quelle fisiologiche. Tutto ciò fa apparire il problema della leucemia, anche da questo punto di vista, come piuttosto complesso e abbisognevole di essere ulteriormente studiato. Resta poi ancora, del resto, da provare in modo sufficiente se la presenza delle due collettività sia caratteristica delle leucemie eosinofile miste oppure si presenti talvolta anche nelle comuni leucemie mieloidi neutrofile.

Il problema della duplicità micro-normocitometrica dei granulociti neutrofilii maturi, riscontrata in una fase della malattia da noi studiata rimane perciò ancora un problema aperto agli effetti di determinare l'assenza eziopatogenetica di tale duplicità.

Rivolgiamo ora l'attenzione alle cellule immature neutrofile. L'esame delle tabelle e delle figure relative mette in evidenza:

1) *A carico dei metamielociti*: aumento del diametro cellulare medio, che trovandosi al di sopra dei limiti relativi ai casi normali, può, con una certa probabilità, considerarsi patologicamente superiore a quello che preesisteva alla malattia. Così dicasi dei sigmi. Anche gli indici di asimmetria si presentano superiori. Non si rileva invece differenza fra le due collettività rispettivamente del periodo stazionario e del periodo preterminale.

2) *A carico dei mielociti*: notiamo per i diametri protoplasmatici un valore medio superiore ai valori normali, onde si può, con una certa probabilità, considerarlo patologicamente superiore a quello che preesisteva allo stato della malattia. Essendo poi la differenza tra il diametro medio del periodo stazionario e quello del periodo preterminale superiore al doppio del suo scarto quadratico medio, si è indotti a pensare alla sua significatività ed a presumere quindi che dal periodo stazionario al periodo preterminale tale diametro medio si sia aumentato.

I sigmi trovansi invece entro i limiti della norma e la differenza tra le due variabilità (quella del periodo stazionario e quella del periodo preterminale) è inferiore al doppio del suo scarto quadratico medio; per cui appare meno probabile una loro variazione rispetto ai valori preesistenti allo stato di malattia. In quanto agli indici di asimmetria troviamo per il periodo stazionario un valore che rientra nei limiti normali mentre li supera nel periodo preterminale. Osservando però i parametri, insieme ai rispettivi valori medii triplicati, non ci sentiamo di dimostrare variazioni sistematiche in proposito. In quanto ai nuclei dei mielociti neutrofilii osserviamo che i diametri medii si trovano al di sopra del limite superiore dei valori normali, onde con una certa probabilità possiamo sospettare un aumento dimensionale patologico di tali nuclei rispetto ai valori relativi allo stato preesistente alla malattia. Non vi sono però variazioni significative tra il periodo stazionario ed il periodo preterminale. Altrettanto si può dire per quanto riguarda i sigmi che però si trovano al di sopra dei valori normali, ciò che rende probabile un loro aumento rispetto allo stato preesistente alla malattia. Patologicamente aumentato è molto probabile che sia l'indice di asimmetria relativo al periodo stazionario,

perchè, anche diminuito del triplo del suo errore medio, conserva ancora un valore superiore al limite normale; così pure superiore all'indice di asimmetria relativo al periodo preterminale, aumentato del triplo del suo errore medio.

In quanto al coefficiente angolare della retta interpolante i valori diametrici protoplasmatici medii rispetto ai corrispondenti valori nucleari, notiamo che esso appare sopra i limiti dei casi normali da me studiati già nel lavoro sulle correlazioni, fenomeno che si è già riscontrato a proposito delle leucemie mieloidi neutrofile e che si è interpretato come disturbo ontogenetico nello sviluppo intercinetico dei mielociti. Il valore della costante F di SNEDECOR essendo inferiore ai limiti significativi delle tavole di tale autore, ci indica che il numero delle osservazioni compiute non ci permette di dimostrare che la differenza tra il valore corrispondente al periodo stazionario e il valore corrispondente al periodo preterminale sia significativa.

Riassumendo quanto abbiamo detto, ci risulta dai dati citometrici relativi alla serie immatura neutrofila che:

- 1) si hanno dimensioni medie maggiori rispetto alla norma;
- 2) una maggior variabilità rispetto alla norma ad eccezione dei diametri protoplasmatici (dei mielociti);
- 3) un ulteriore aumento di questi nel periodo preterminale;
- 4) una maggior velocità media relativa di accrescimento protoplasmatico dei mielociti;
- 5) in genere una maggior asimmetria con prevalenza dei valori superiori alla moda.

Di questi fenomeni alcuni sono stati già da me riscontrati o dedotti nei miei casi già studiati di leucemie mieloidi neutrofile (aumento del diametro medio protoplasmatico, aumento della velocità ecc.), mentre altri (aumento del diametro nucleare medio, maggior variabilità) si possono osservare in alcuni dei casi leucemici studiati da FRESCHI e STORTI.

Va inoltre rilevato come, mancandoci gli elementi per stabilire una differenza sistematica tra la velocità relativa media protoplasmatica corrispondente al periodo stazionario e quella corrispondente al periodo preterminale, l'aumento del diametro protoplasmatico, riscontrato in questa ultima fase della malattia, potrebbe considerarsi indipendente da variazioni della velocità di accrescimento protoplasmatico.

Per quanto riguarda la serie eosinofila, dalle tabelle e figure relative possiamo facilmente osservare come i diversi diametri medi relativi sia agli elementi maturi sia ai meta- e mielociti, si presentano entro i confini della norma, onde con una certa probabilità di essere nel vero potremo pensare che non vi siano state variazioni patologiche di tale costante statistica; mentre è molto probabile che patologicamente aumentata sia invece la variabilità dei metamielociti e dei protoplasmi mielocitari nel periodo stazionario e dei nuclei mielocitari nel periodo preterminale. Risultano pure differenze significative fra i due stadii in cui si è studiata la malattia, in quanto esse superano sempre il doppio del loro scarto quadratico medio. I valori dei sigmi risultano significativamente diminuiti nel periodo preterminale ad eccezione di quelli relativi ai nuclei dei mielociti eosinofili che, mentre presentano una variabilità entro i limiti della norma nel periodo stazionario, tanto da farci sospettare che non si abbiano avute in questo periodo variazioni patologiche, dimostrano un suo chiaro aumento nel periodo preterminale. In quanto agli indici di asimmetria, ad eccezione dei diametri protoplasmatici dei mielociti ove, dal confronto degli errori medii, si può sospettare un aumento patologico dell'asimmetria nel periodo preterminale, non si possono rilevare altre modificazioni significative.

In quanto al coefficiente angolare della retta interpolante i valori diametrici protoplasmatici medii rispetto ai corrispondenti valori nucleari, osservando la tab. 10 e la fig. 25 vediamo come, mentre nel periodo stazionario il coefficiente angolare appare entro i limiti della norma, nel periodo preterminale ne è al di sotto; però per il valore assunto dalla costante F di SNEDECOR non potendo considerare significativa la differenza tra i due periodi, con una certa probabilità di essere nel vero possiamo pensare che non avvengano modificazioni del parametro in questione o, almeno, che esse siano state molto modeste.

Da quanto risulta dalla serie eosinofila possiamo allora concludere che il comportamento di essa nel processo leucemico studiato non presenta dal lato citometrico tutte quelle caratteristiche che qui troviamo per la serie neutrofila, e ciò può essere una prova in più di quanto sia diversa la biologia degli elementi eosinofili da quelli neutrofilii.

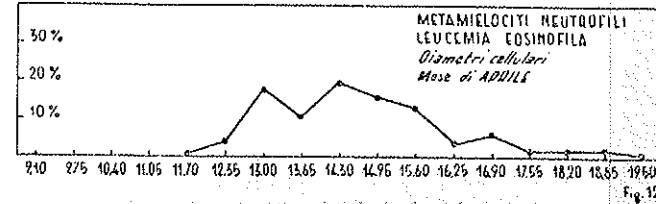
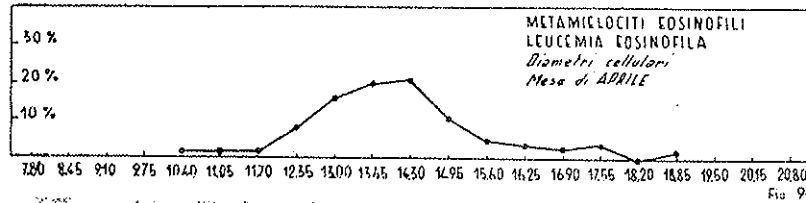
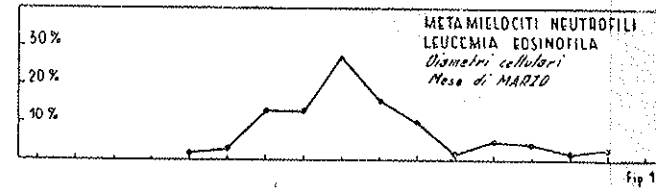
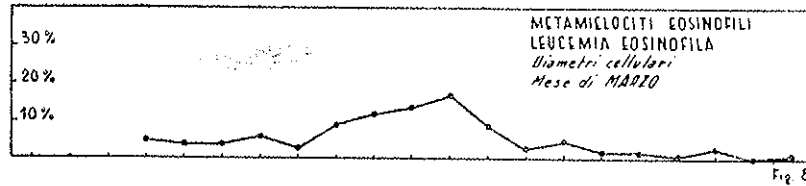
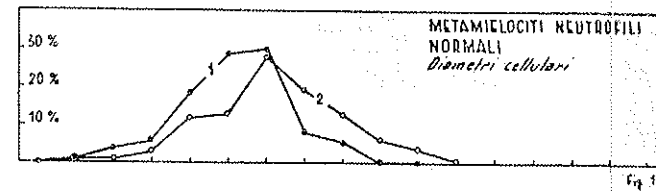
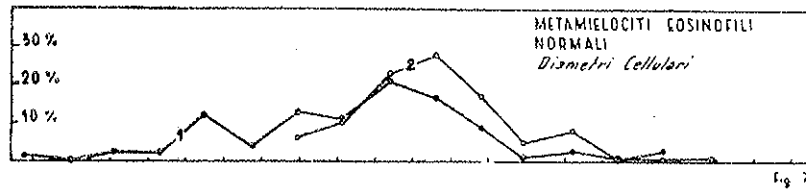
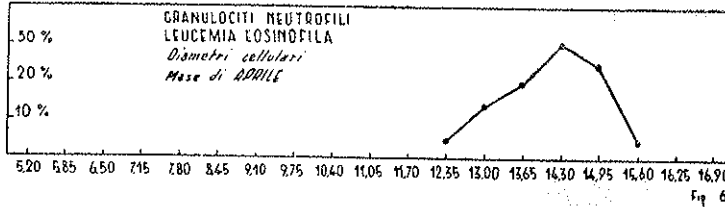
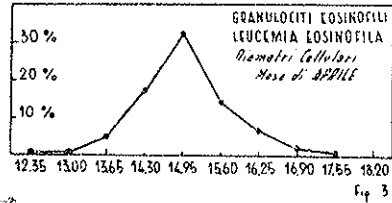
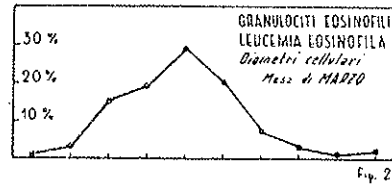
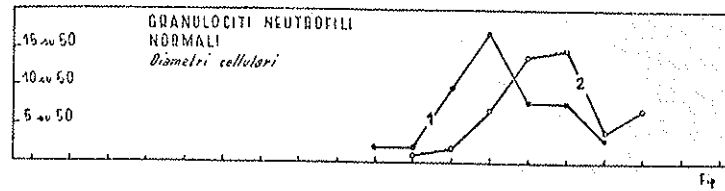
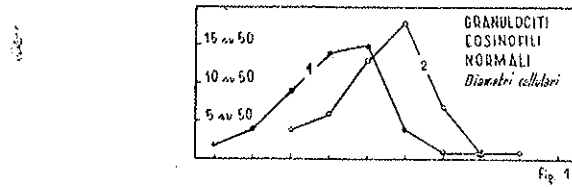




Fig. 13



Fig. 16

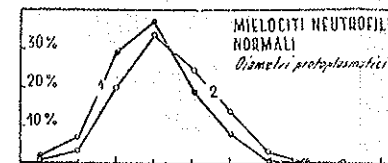


Fig. 19

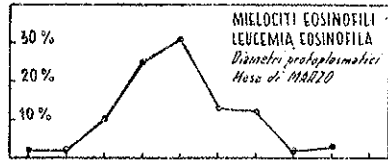


Fig. 14



Fig. 17

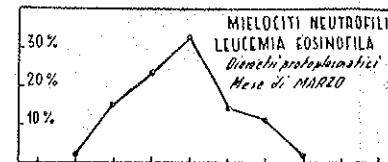


Fig. 20

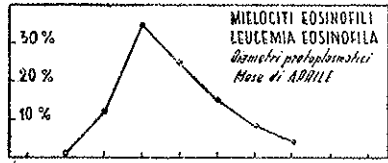


Fig. 15



Fig. 18



Fig. 21

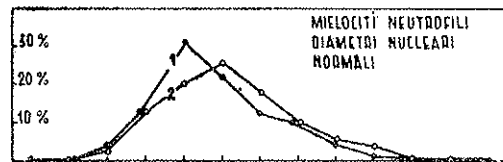


Fig. 22



Fig. 23



Fig. 24

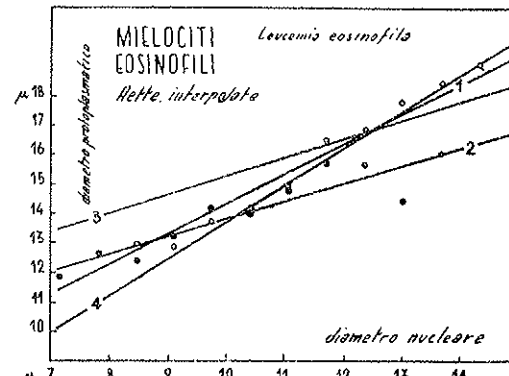


Fig. 25

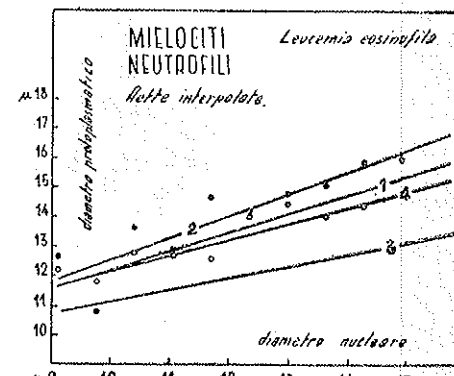


Fig. 26

BIBLIOGRAFIA

- APITZ. cit. da SIRTORI.
- ASTALDI G. e CURTI P. C., *Contributo alla conoscenza della leucemia eosinofila*. « Haemat. » in corso di stampa.
- BRAVI A., *La questione dell'emoistioblasto*. Tip. già Cooperativa, Pavia, 1934.
- DI GUGLIELMO G., *Anisocitosi e poichilocitosi dei polimorfnucleati neutrofili*. « Folia Medica », 8, 281, 1924.
- FERRATA A., cit. da BRAVI.
- FIESCHI A. e STORTI E., *Ricerche di citometria nelle leucemie*. « Haemat », 5, 15, 1934
- FONTANA A., *Anisocitosi e poichilocitosi dei globuli bianchi nelle malattie infettive e nelle emopatie*. « Haemat. », 8, 301, 1937.
- GALLO V., *Ricerche di citometria nel tessuto mieloide dei soggetti normali*. « Haemat. », 24, 245, 1942.
- *Correlazione dimensionale nucleoplasmatica dei mielociti neutrofili normali, biermeriani e leucemici in periodo intercinetico*. « Haemat. », 29, 1946.
- *Ricerche di citometria sui granulociti eosinofili periferici*, in « Acta » della Pont. Ac. Sc., corso di stampa.
- MAS Y MAGRO, *Nota a proposito de la anisoleucosis*. « Arc. de Cardiol. y Hemat. », I, 331, 1924
- ROVERSI A. S., *La formula leucocitometrica*. « Min. Med. », 1, 47, 1933.
- SIRTORI C. e FIORANI GALLOTTA A., *Studio dei caratteri morfologici delle cellule leucemiche su striscio* (con riferimento alle reazioni leucemoidi). « Arch. Ist. Bioch. », 15, 104, 1942.
- SNEDECOR G. W., *Statistical Methods*. « The Collegiate press », Ames, Iowa U.S.A., 1946.
- STEINNAURER I. H., *Vergleichende Grossmessungen an den neutrophilen Leucocyten und ihren Vostufen bei 10 fallen chronischer Myelose*. Fol. « Haemat », 50, 410, 1933.
- THOMSEN S. e PLUM P., *Eosinophilic leukemia*. « Acta medica Scand. », 101. II e III, 1939.

Dall'Istituto di Clinica Medica dell'Università di Pavia
(Direttore Prof. Paolo Introzzi)