

Mirosław Mossakowski, Zuzanna Kraśnicka,
Lech Iwanowski

(Adiunkci Zakładu Neuropatologii PAN)

ZESPOŁY NEUROPATHOLOGICZNE W BIAŁACZKACH

Celem pracy była analiza zmian morfologicznych w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych na białaczkę oraz próba korelacji tych zmian z obrazem klinicznym choroby.

W celu osiągnięcia większej reprezentatywności materiału badano mózgi nie tylko chorych, u których za życia występowały objawy neurologiczne, ale i tych, u których powikłań neurologicznych nie obserwowano.

Badanie przeprowadzono na 45 mózgach chorych w różnym wieku i reprezentujących różne kliniczne i cytologiczne odmiany białaczki. Ustalono, że obserwowane zespoły morfologiczne można uszeregować w 3 zasadnicze grupy — zaburzeń w krążeniu, nacieków białaczkowych i zmian mięszszowych. Autorzy dają próbę wyjaśnienia mechanizmów patogenetycznych poszczególnych typów zmian.

Stwierdzono, że zmiany morfologiczne w mózgach związane z procesem białaczkowym są znacznie częstsze niż kliniczne powikłania neurologiczne. Większość przypadków z niewątpliwymi morfologicznymi uszkodzeniami mózgu była klinicznie bezobjawowa pod względem neurologicznym.

Wstęp

Piśmiennictwo dotyczące powikłań neurologicznych w przebiegu białaczek i towarzyszących im zmian morfologicznych na terenie ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego jest obfite. Zgodnie z zestawieniem Brandta (1945) — od pierwszych opisów zmian białaczkowych w mózgu podanych w latach 1845—1853 przez Cragie, Bennetta i Virchowa do 1945 r. obejmowało ono ok. 160 pozycji omawiających ponad 230 przypadków. Od tego czasu liczba doniesień i opracowań kliniczno-patologicznych wzrosła niemal dwukrotnie. Obok licznych pozycji kazuistycznych zagadnienie doczekało się opracowania monograficznego, opublikowanego przez H. W. Williamsa i współaut. w 1959 roku.

Powikłania neurologiczne białaczek są stosunkowo częste. Odsetkowe

dane przytaczane w piśmiennictwie wahały się w granicach od 5% (Brandt, 1945) do 50% (Diamond, 1934; Welis i Silver, 1957) ogólnej liczby przypadków białaczek.

Schwab i Weiss (1935) oraz Litteral i Malamud (1955) podają, że objawy neurologiczne występują w 20% przypadków białaczek. W zestawieniu Williamsa i współaut. (1959) spostrzegano je w 251 przypadkach na ogólną liczbę 1364 białaczek.

Zespoły neurologiczne stanowią z zasady późny, niejednokrotnie zejściowy składnik obrazu klinicznego białaczki. Opisywano jednakże przypadki (Rougues, 1946; Nordenson, 1938; Reese i Middleton, 1932; Garvey i Lawrence, 1933; Litteral i Malamud, 1955; Schwab i Weiss, 1935), w których zespoły neurologiczne wyprzedzały objawy hematologiczne i ogólne lub też pojawiały się w okresie długotrwałej remisji hematologicznej (Sansone, 1954).

Celem tej pracy nie jest omawianie zespołów neurologicznych spotykanych w przebiegu białaczek. Praktycznie każda część układu nerwowego może ulec uszkodzeniu w przebiegu białaczki, dając różnorodny obraz kliniczny. Obok ogniskowych i ogólnych objawów mózgowych opisywano zespoły oponowe, rdzeniowe i obwodowe. Odrębną grupę powikłań stanowią zaburzenia wewnątrzwydzielnicze, związane z uszkodzeniem przysadki lub podwzgórza.

Bogatej symptomatologii klinicznej odpowiada stosunkowo monotony obraz anatomiczny dający się w zasadzie sprowadzić do trzech zasadniczych zespołów: a) zaburzeń w krążeniu i ich następstw, b) nacieków białaczkowych, c) zwyrodnień w mięszszu. Na podkreślenie zasługuje fakt, że wspomniane typy zmian patologicznych wielokrotnie występują obok siebie w tym samym przypadku, składając się na pełny obraz anatomopatologiczny zmian białaczkowych w układzie nerwowym.

Liczni autorzy, między innymi Fried (1926), Williams (1959), podkreślają częstość występowania zmian morfologicznych na terenie układu nerwowego bez ich wyraźnych odpowiedników klinicznych. Według Trömnnera i Wohlwilla (1927) 50—70%, a wg Leidlera i Russella 80% chorych z morfologicznymi cechami uszkodzenia układu nerwowego klinicznie nie ma objawów neurologicznych.

Celem naszej pracy było prześledzenie morfologicznych zmian w mózgu u chorych, u których w czasie choroby nie występowały wcale lub występowały tylko zejściowe (*sub finem vitae*) objawy neurologiczne oraz prześledzenie możliwych korelacji między tymi zmianami morfologicznymi a pewnymi zmianami ogólnoustrojowymi uchwytymi w obserwacji klinicznej lub w pomocniczym badaniu klinicznym, takimi jak skaza krwotoczna, niedokrwistość, stopień patologicznej leukocytozy obwodowej, czas trwania choroby, a nawet i stosowane leczenie.

Materiał

Nasz materiał obejmuje 45 klinicznie rozpoznanych białaczek pochodzących w większości z Kliniki Hematologicznej Instytutu Hematologii w Warszawie, a częściowo z Klinik Dziecięcych AM w Warszawie. W klinicznej i cytologicznej charakterystyce białaczek posługiwaliśmy się w związku z tym przyjętą w tych ośrodkach klasyfikacją.

W materiale naszym były 23 kobiety i 22 mężczyzn. Granice wieku chorych zamknęły się między 1 a 82 rokiem życia. Średnia wieku chorych wynosiła 49,6 lat.

Materiał obejmuje 38 białaczek szpikowych i 7 limfatycznych, w tym 21 przypadków białaczek ostrych, 8 podostrych, 13 przewlekłych i 3 przypadki białaczki przewlekłej zaostrożonej.

Pod względem cytologicznym, zgodnie z danymi badania biopsyjnego szpiku, materiał nasz możemy uszeregować w następujące grupy:

a) 13 białaczek paramieloblastycznych, w tym ostrych 8, podostrych 3, przewlekłych zaostrożonych 2;

b) 9 białaczek mieloblastycznych, w tym ostrych 7, podostra 1 i przewlekła 1;

c) 4 białaczki paramielocytarne: ostre 3 i podostra 1;

d) 8 białaczek mielocytarnych: ostra 1, podostre 2, przewlekłe 4 i przewlekła zaostrożona 1;

e) 4 białaczki cytologicznie niezróżnicowane: ostre 2, podostra 1, przewlekła 1.

Metoda

Badanie makroskopowe przeprowadzane na świeżych, utrudalonych mózgach, posługując się spielmeyerowską techniką sekcijną. Badanie mikroskopowe przeprowadzane na skrawkach pobranych z kory wszystkich płatów mózgowych, zwojów podstawy, pnia mózgowego i mózdzku, według standardu przyjętego w Zakładzie Neuropatologii PAN, utrudalanych w alkoholu i formolu. Preparaty barwiono metodami: Nissla, Woelcke-Heidenhaina i hematoksyliną-eozyną.

Dane kliniczne

Ze względu na przede wszystkim morfologiczny charakter pracy ograniczamy się tylko do omówienia tych danych z obrazu klinicznego, które zdaniem naszym mogły wykazywać pewne powiązania przyczynowe ze spostrzeganymi zmianami patologicznymi w ośrodkowym układzie nerwowym.

Wszystkie nasze przypadki charakteryzowały się znaczną niedokrwistością, która w 12 przypadkach wyrażała się mniejszą niż 1 500 000 liczbą czerwonych krwinek w 1 mm³, a w 23 przypadkach — mniejszą niż 2 500 000 czerwonych krwinek w 1 mm³. Niedokrwistości w naszym materiale były typu niedobarwliwego, nadbarwliwego i przeważnie normochromatycznego. W 13 z naszych przypadków występowały znacznie nasilone objawy skazy krwotocznej, objawiającej się krwawieniami do skóry, krwawieniami z nosa, z przewodu pokarmowego lub dróg moczowych. W 8 przypadkach skaza krwotoczna była umiarkowana, a w 12 — minimalna. W grupie tej obserwowano jedynie pojedyncze, na ogół drobne wybroczyny w skórze. W 12 przypadkach nie było objawów skazy krwotocznej, mimo znacznego obniżenia liczby płytek Bizzozera.

Niedobór krwinek płytkowych we krwi obwodowej występował we wszystkich przypadkach. W przeważającej większości spadek ich liczby osiągał wartości niższe niż 100 000 w 1 mm³, w 8 przypadkach między 20 000 a 10 000, w 15 natomiast poniżej 10 000, z czego w 12 przypadkach stwierdzono jedynie ich „pojedyncze okazy w preparacie”.

Wartości białych krwinek we krwi obwodowej wahały się również w szerokich granicach i wykazały znaczną zmienność w przebiegu choroby u tej samej osoby. W większości przypadków wielokrotnie przekraczały one wartości normalne, jedynie w 5 przypadkach były stałe niższe lub utrzymywały się w granicach normy.

Powikłania neurologiczne w żadnym przypadku nie stanowiły zespołu pierwotnego, z powodu którego chory zgłaszał się po poradę lekarską. Występowały one zwykle jako objaw późny w okresie zaawansowanej i klinicznie rozpoznanej białaczki. Zespoły neurologiczne spotykaliśmy ogółem w 16 przypadkach. Zaliczaliśmy do nich również utratę przytomności, zamroczenie i śpiączkę z okresu przedzgonnego. Najczęstszym zespołem neurologicznym były jedno- lub obustronne porażenia połowicze z towarzyszącą im niekiedy afazją i drgawkami a stale w okresie przedzgonnym — śpiączką (7 przypadków). Rozpóżnawane one były klinicznie jako objawy wylewu śródczaszkowego. We wszystkich wymienionych przypadkach objawy neurologiczne pojawiały się na kilka dni, a nawet i kilka godzin przed śmiercią. W 1 tylko przypadku na 10 dni przed śmiercią zanotowano objawy neurologiczne wskazujące na zajęcie V i XII pary nerwów czaszkowych. W innym przypadku na 10 tygodni przed śmiercią wystąpiły objawy guza mózgu z typowymi cechami wzmocnienia ciśnienia śródczaszkowego i z zespołem wewnątrzwydzielniczym wskazującym na zajęcie okolicy podwzgórzowo-przysadkowej. W 7 przypadkach obserwowano późne, ogólne zespoły neurologiczne w postaci zamroczenia, pobudzenia psychoruchowego, stanów śpiączko-

wych lub zapaści pochodzenia ośrodkowego. W większości natomiast przypadków, zarówno w czasie trwania choroby, jak i w okresie zejściowym, nie było klinicznych powikłań neurologicznych.

Ogólna charakterystyka morfologiczna materiału

Zmiany patologiczne spotykane na terenie ośrodkowego układu nerwowego dają się uszeregować w 3 podstawowe grupy mianowicie:

- a) zaburzenia w krążeniu,
- b) nacieki białaczkowe,
- c) zmiany miąższowe*.

Zaburzenia w krążeniu. Obok najczęstszych zmian krwotocznych stosunkowo często występowało również przekrwienie bierne, obrzęk, znacznie rzadziej obserwowaliśmy zawały tkanki nerwowej. Specjalną grupę zmian zaliczonych przez nas do zaburzeń w krążeniu stanowią tzw. zakrzepy białaczkowe, dla których słuszniejsza wydaje się nam używana przez autorów anglosaskich nazwa „leukostasis”.

Wylewy krwawe, uchwytnie już w badaniu makroskopowym, spotykaliśmy w 20 przypadkach, a więc w ok. 50% naszego materiału. Przeważały one w białaczkach szpikowych (10 przypadków), gdzie najczęściej występowały w postaciach podostrych i przewlekłych zaostrzonych, najrzadziej w przewlekłych. Sumaryczny wykaz częstości krwotoków w poszczególnych typach białacek podaje tab. 1.

Zmiany krwotoczne zarówno w mózgu, jak i w oponach występowały w postaci dużych masywnych wylewów krwawych jedno- lub wielogniskowych lub też drobnych, rozsianych, typu plamicowego. Ogólnie w mózgu przeważały raczej jedno- lub wielogniskowe duże wylewy, podczas gdy w oponach miękkich częściej spotykaliśmy drobne skazowe wybroczyny, niewielkie podbiegnięcia i małe ograniczone wylewy podpajęczynówkowe. Masywne, pierwotne wylewy podpajęczynówkowe stanowiły zjawisko zupełnie rzadkie, jeśli nie liczyć przypadków dużych ognisk mózgowych z przebicciem do układu komorowego lub przestrzeni podpajęczynówkowej. Poszczególne rodzaje zmian krwotocznych występowały samodzielnie lub w skojarzeniu z innymi, jak np. w 2 przypadkach podostrej paramieloblastycznej białaczki szpikowej, gdzie ogniskom podpajęczynówkowym towarzyszyły świeże, drobne wylewy pod oponą twardą, bez wytworzonych jeszcze błon ograniczających.

* Przez zmiany miąższowe (*parenchymatous changes, lesions parenchymateuses*) rozumiemy zmiany wsteczne lub postępujące, dotyczące komórek i włókien nerwowych oraz gleju, tj. elementów pochodzenia ektodermalnego, w przeciwieństwie do tkanek pochodnych środkowego listka zarodkowego, tj. naczyń i opon.

Tabela 1

Liczbowe zestawienie częstości krwotoków makroskopowych
 Frequency of brain hemorrhages in various types of leukemia (gross examination)

Typ białaczki Type of leukemia	Białaczka szpikowa Myelogenous leukemia						Limfatyczna Lymphatic	Razem Total
	Ogólna liczba Total	Paramie- loblast. Paramye- loblastic	Mieloblastyczna Myeloblastic	Paramielocy- tarna Paramyelocytic	Mielocytarna Myelocytic	Niesklasyfiko- wana Unclassified		
Ostra Acute	21	3(8)*	2(7)	3(3)	1(1)	1(2)	0(0)	10
Podostra Subacute	8	3(3)	0(1)	1(1)	1(2)	1(1)	0(0)	6
Przewlekła Chronic	6	0(0)	1(1)	0(0)	0(4)	0(1)	1(7)	2
Przewlekła zaostrożona Chronic secondarily exacerbate	3	2(2)	0(0)	0(0)	0(1)	0(0)	0(0)	1
Razem Total	38	8(13)	3(9)	4(4)	2(8)	2(4)	1(7)	20

* Liczby w nawiasach podają ogólną liczbę przypadków w danej grupie białaczkowej.
 Figures in parenthesis indicate the total number of cases in each group of leukemia.

Oprócz krwotoków uchwytnych już w badaniu makroskopowym, spotykaliśmy również niezależnie od nich wynaczynienia mikroskopowe, głównie o typie tzw. krwotoków kolistych, ograniczonych do przestrzeni przynaczyniowej, rzadko przechodzących na okołonaczyniową tkankę nerwową. W 8 przypadkach towarzyszyły one wynaczynieniom makroskopowym, w 4 natomiast dotyczyły przypadków wolnych od zmian uchwytnych w badaniu okiem nie uzbrojonym. Do tej grupy nie zaliczaliśmy drobnych wynaczynień okalających duże ogniska krwotoczne, jak również wylewów do pnia mózgowego w przebiegu dużych ognisk w półkulach mózgu ze współtowarzyszącym znacznym obrzękiem mózgu. Traktowaliśmy je bowiem jako zjawisko wtórne, występujące typowo w przypadkach znacznego, a zwłaszcza ostrego wzrostu nadnamiotowego ciśnienia śródczaszkowego. Cechą typową obrazu mikroskopowego wylewów krwawych w białaczkach jest obecność zbitych skupień komórek białaczkowych, zajmujących część środkową ogniska krwotocznego. Ogniska krwotoczne otoczone są z zasady szerokim pasem zanemizowanej tkanki nerwowej, nie wykazującej żadnej reakcji tkankowej. Ma to swoje wytłumaczenie w późnym występowaniu powikłań krwotocznych. Mikroskopowe wynaczynienia, najczęściej spotykane w korze, mają typowy charakter krwotoków i towarzyszą zazwyczaj przekrwieniu i obrazowi zastoju naczyniowego (stasis).

Zawał tkanki nerwowej w naszym materiale stanowił raczej zjawisko sporadyczne. Rozmiękań dostrzegalnych makroskopowo nie spotykaliśmy w ogóle, jeśli nie liczyć nieznacznego rozmiękania przykomorowego w jednym przypadku ostrej paramielocytarnej białaczki szpikowej, gdzie towarzyszyło ono masywnemu krwotokowi. Ogniska martwicze mikroskopowej wielkości spotykaliśmy w 8 przypadkach. W 2 przypadkach dotyczyły one półkul mózdzku i przylegały bezpośrednio do dużych wylewów podpajęczynówkowych. W obu wykazywały zaawansowany proces reparacyjny mezodermalno-glejowy. Ze względu na fakt, że w obu przypadkach przylegające, ograniczone zresztą, wylewy podpajęczynówkowe znajdowały się również w stanie organizacji, wydaje się rzeczą do przyjęcia, że martwice w mózgu były zjawiskiem powstałym wskutek ucisku tkanki przez organizujący się wylew podpajęczynówkowy (v. n. Bogert — konsultacja osobista), w 2 dalszych przypadkach występowały martwice podwyściółkowe, sąsiadujące z dużymi zmianami krwotocznymi. Większą uwagę zwracają pozostałe 4 przypadki, gdzie obserwowaliśmy drobne ogniska martwicze, rozsiane w całym układzie nerwowym. W 2 przypadkach pola rozmiękania nacieczone były komórkami białaczkowymi; w 1 rozmiękaniu towarzyszyła żywa reakcja glejowa; w drugim zaś nie spostrzegliśmy oznak działalności reparacyjnej ani też nacieków.

Zjawiskiem uderzającym w obrazie mikroskopowym naszych przypadków była obecność tzw. rzekomych zakrzepów białaczkowych. Zjawisko to, polegające na szczelnym wypełnieniu światła naczyń włosowatych komórkami białaczkowymi bez innych cech zakrzepicy, wahało się w nasileniu, zasięgu, umiejscowieniu oraz typie naczyń, których dotyczyło. Z zasady te tzw. korki białaczkowe występowały w naczyniach małych i średnich głównie żylnych. W niektórych przypadkach czopowały one i naczynia tętnicze oraz naczynia większego kalibru. Nie spostrzegaliśmy równoległości w zajmowaniu naczyń mózgowych i oponowych. Ogólnie rzekome zakrzepy białaczkowe („korki”) obserwowaliśmy w 35 przypadkach w naczyniach mózgowych, a w 27 w oponowych. Zmiany tego typu rzadko występowały w naczyniach pnia mózgowego, najczęściej natomiast w istocie białej półkuli mózgu.

Nacieki białaczkowe. Uchwytnych makroskopowo nacieków w tkance nerwowej nie obserwowano ani razu. W 4 przypadkach występowały w oponach nacieki białaczkowe, w 2 spostrzegaliśmy je w oponach miękkich, w 2 pozostałych w oponie twardej. Nacieki w oponie twardej przedstawiały się w postaci grubych, żółtawych, płaszczyznowych nalotów pokrywających wewnętrzną powierzchnię opony (w przypadku ostrej, szpikowej białaczki paramieloblastycznej) lub w postaci drobnych guzków o opisanym powyżej wyglądzie i położeniu (przypadek ostrej szpikowej białaczki mieloblastycznej). Pierwszy przypadek przebiegał całkowicie bez objawów neurologicznych, w drugim przypadku obserwowano drobne, ogniskowe, rozsiane objawy neurologiczne. Nacieki w oponach miękkich występowały w postaci guzkowej, przebiegającej bez objawów klinicznych lub też jako gruby nalot wypełniający całą przestrzeń podpajęczynówkową zarówno na podstawie, jak i sklepiści mózgu. Nalot żywo przypominał obraz zaawansowanego ropnego zapalenia opon miękkich. Przypadek przebiegał z burzliwym klinicznym zespołem neurologicznym i wewnątrzwydzielniczym.

Znacznie obficie występowały mikroskopowe nacieki białaczkowe zarówno w oponach, jak i w mózgu. Przez mikroskopowe nacieki białaczkowe rozumiemy stan (wyłączając powyżej omówione krwotoki) kiedy komórki białaczkowe znajdują się poza łożyskiem naczyniowym. Obecność nacieków białaczkowych w oponach miękkich i przestrzeni podpajęczynówkowej spostrzegaliśmy w 26 przypadkach, a mianowicie w 13 przypadkach białaczki ostrej, w 6 podostrej, w 6 przewlekłej i 1 przewlekłej zaostrej. W tym połowę stanowiły nacieki ograniczone do przydatki naczyniowej lub bezpośredniego sąsiedztwa naczyń. W 8 przypadkach naciekom przynaczyniowym towarzyszyły nacieki bardziej rozlane, zwykle wyraźniejsze w głębi rowków niż na szczycie za-

w. Intensywność obu rodzajów nacieku wahała się w szerokich granicach, od kilku komórek do grubych mankietów okołonaczyniowych lub komórkowych wypełniających całkowicie przestrzeń podpajęczynówkową. Grupę najciekawszą stanowiły przypadki rozlanych nacieków oponowych, nie wykazujące wyraźnego związku z układem naczyniowym. Wisko to występowało jednak w małej liczbie przypadków, bo zaledwie w 5; w 2 przypadkach nacieki w oponach stanowią mikroskopowy odpowiednik opisanych poprzednio zmian makroskopowych. Dokładne dane dotyczące nacieków oponowych z rozbięciem na cytologiczne typy nacieków przedstawia tab. 2.

Nacieki w mózgu obserwowano mikroskopowo w 26 przypadkach. Podobnie jak w oponach, występowały one w dwóch grupach:

1) Związane z układem naczyniowym.

Tabela 2

Nacieki oponowe
Meningeal infiltration

Typ nacieku Type of infiltration	Wyłącznie przynaczyniowe Exclusively perivascular infiltration	Przynaczynio- we i rozlane Perivascular and diffuse infiltration	Rozlane bez uchwytnego związku z na- czyniami Diffuse infil- tration with no relation to blood vessels	Ra- zem Total
Typ białaczki Type of leukemia				
Szpikowa paramieloblastyczna Paramyeloblastic	1	4	2	7
Szpikowa mieloblastyczna Myeloblastic	3	2	1	6
Szpikowa paramielocytarna Paramyelocytic	2	—	1	3
Szpikowa mielocytarna Myelocytic	2	1	—	3
Szpikowa niesklasyfikowana Myelogenous unclassified	1	1	1	3
Razem Total	9	8	5	22
Limfatyczna Lymphatic	4	—	—	4
Razem Total	13	8	5	26

2) Nie związane z nim, które określaliśmy nazwą nacieków prawdziwych.

Nacieki pierwszej grupy zależnie od ich nasilenia mogliśmy uszeregować w 3 podgrupy stanowiące niejako 3 stopnie zaawansowania procesu chorobowego:

a) nacieki ograniczone do ściany, a ściślej przydanki naczyniowej, z zachowaniem nie zajętej przestrzeni Robina-Virchowa (3 przypadki), zmiany tego typu obserwowaliśmy jedynie w dużych naczyniach mózgowych;

b) nacieki ograniczone do przestrzeni okołonaczyniowej (20 przypadków). Typowe dla nich umiejscowienie stanowiły małe i średnie naczynia komórkowe podstawy i pnia mózgowego, z wyraźnie rzadszym zajęciem przestrzeni białej. Ten typ zmian różni się od omówionych poprzednio nacieków okołonaczyniowych tym, że w przypadku krwotoku komórki białczkowe wymieszane są z krwinkami czerwonymi w proporcji odpowiadającej mniej więcej składowi krwi obwodowej, w przypadku zaś nacieku komórki białczkowe stanowią składnik wyłączny;

c) przerwanie okołonaczyniowej bariery glejowej przez komórki białczkowe i ich przejście na właściwy miąższ tkanki nerwowej obserwowaliśmy wyłącznie we wspomnianym już poprzednio przypadku ostrej szpikowej białaczki paramieloblastycznej.

Nacieki prawdziwe występowały w 4 przypadkach, przy tym dwukrotnie w postaci drobnych grudek białczkowych, rozsianych w całym układzie nerwowym, z przewagą formacji pniowych. Występowały one zarówno w istocie białej, jak i w szarej. Przeważnie nie towarzyszyła im żadna reakcja glejowa. W 1 przypadku podostrej białaczki szpikowej nie sklasyfikowanej komórkowo naciekom odpowiadał żywy odczyn astrogleju. W tym samym przypadku obserwowaliśmy ograniczone przejście nacieku oponowego na powierzchowne warstwy kory, również ze znacznym okalającym odczynem glejowym. W 1 przypadku spotkaliśmy duże, zupełnie bezodczynowe ognisko naciekowe w torebce wewnętrznej. Warto podkreślić, że ten przypadek przebiegał bez objawów neurologicznych. Wreszcie w czwartym przypadku nie związane z naczyniami, ograniczone nacieki w okolicy podwzgórzowej były prawdopodobnie przyczyną przysadkowo-podwzgórzowego zespołu klinicznego.

Nacieki białczkowe w mózgu występowały mniej więcej jednakowo często we wszystkich typach klinicznych białaczek. Stosunkowo częściej obserwowaliśmy je w białaczkach limfatycznych. Co się tyczy częstości występowania nacieków białczkowych w poszczególnych typach cytologicznych białaczek szpikowych, to najrzadziej obserwowaliśmy nacieki w białaczkach mielocytarnej; w pozostałych stosunki ilościowe były mniej

Tabela 3

Nacieki mózgowe
Infiltration of the brain

Typ nacieku Type of infiltration	Śródścienne Intramural infiltration	Przynaczy- niowe Perivascular infiltration	Przynaczy- niowe z prześciem na tkankę nerwową Perivascular infiltration with simul- taneous in- volvement of the brain parenchyma	Prawdziwe True infiltration	Razem Total
Typ białaczki Type of leukemia					
Szpikowa paramie- loblastyczna, Paramyeloblastic	2	5	1*	1*	8
Szpikowa mielobla- styczna Myeloblastic	—	5	—	1	6
Szpikowa paramie- locytarna Paramyelocytic	1	2	—	—	3
Szpikowa mielocy- tarna Myelocytic	—	1	—	—	1
Szpikowa niesklasy- fikowana Myelogenous unclassified	—	1*	—	2*	2
Razem Total	3	14*	1	4*	20
Limfatyczna Lymphatic	—	6	—	—	6
Razem Total	3	20	1	4	26

* Liczby oznaczają przypadki, w których różne typy nacieków występowały obok siebie.
Figures indicate the cases in which various types of infiltration occur simultaneously.

więcej jednakowe (tab. 3). Nacieki białaczkowe w oponie twardej występowały bądź wśród jej włóknistego utkania, bądź też na jej powierzchni wewnętrznej. W obrazie mikroskopowym miały one wygląd obfitych skupień i komórek białaczkowych, wśród których widoczne były liczne komórki olbrzymie oraz mnogie skupienia krwinek czerwonych.

Zmiany miąższowe. Uszkodzenia miąższu nerwowego przejawiały się głównie ograniczonymi lub rozlanymi ubytkami komórek nerwowych oraz uogólnionymi lub ogniskowymi, tzw. schorzeniami komórkowymi. Ubytki komórek najczęściej dotyczyły kory mózgu. Występowały one zazwyczaj jako opustoszenia okołonaczyniowe, rzadziej w postaci ubytków warstwowych (warstwa III i V). W wielu przypadkach po prostu ogólna liczba neuronów wydawała się zmniejszona. Uogólnione, rozlane ubytki komórek obserwowaliśmy w 8 przypadkach, w 19 natomiast ubytki były ograniczone i występowały tylko w pewnych okolicach i formacjach o wysokiej wrażliwości komórkowej, takich np. jak blaszka piramidowa kory amonalnej lub warstwa Purkiniego kory mózdzku. Wśród „schorzeń komórkowych” zdecydowanie przeważały tzw. schorzenia ischemiczne, „homogenizacyjne” i „ciężkie”. Inne formy schorzeń komórkowych („ostre”, „przewlekłe”, „osiowe”) występowały znacznie rzadziej. Zwyródnienia komórek występowały jako uogólnione, rozsiiane po całym układzie nerwowym, lub też ograniczone, podobnie jak ubytki komórek nerwowych, do okolic o większej uciążliwości komórkowej lub do sąsiedztwa ognisk krwotocznych i nacieków (tab. 4).

Nie obserwowaliśmy występowania zmian zwyródniających, włókien nerwowych: ani cylindrów osiowych, ani osłonek mielinowych, niewątpliwie wrażliwszych na działanie różnych czynników uszkadzających. Prawidłowy obraz mieliny pozostaje w dużym kontraście do częstości i nasilenia obrzęku mózgu, przemawiając jednocześnie za krótkotrwałym, niewątpliwie zejściowym jego charakterem.

Ani w jednym przypadku nie spotkaliśmy rozsianego uszkodzenia osłonek mielinowych występującego pod postacią tzw. postępującej, wielogniskowej encefalopatii opisanej po raz pierwszy przez Aströma, Mancalla i Richardsona [1958].

W licznych przypadkach spotykaliśmy odczyny glejowe w postaci rozlanej lub ograniczonej glejozy włóknistej. W korze i w innych formacjach szarych przeważała uogólniona „satelitoza” oligodendroglejowa. Nawet w przypadkach rozległych i obfitych ubytków komórek nerwowych nie spotykaliśmy objawów „neuronofagii”. Wskazuje to zapewne na powolność procesu chorobowego. „Rozbiórka stała” w tych razach pokrywa całkowicie zapotrzebowanie tkankowe, bez koniecznej „doraźnej” działalności gleju mezodermalnego. Rozplem gleju w istocie białej występował zazwyczaj jako rozlana „glejoza uporządkowana”, zwykle

Tabela 4

Uszkodzenia komórek nerwowych
Damage to nerve cells

A

Rodzaj uszkodzeń komórkowych Type of cellular lesion	Ubytki komórkowe Neuronal loss		Schorzenia komórkowe „Neuronal diseases“	
	Uogólnione Generalized	Ograniczone Circumscri- bed	Uogólnione Generalized	Ograniczone Circumscri- bed
Typ białaczki Type of leukemia				
Szpikowa paramieloblastyczna Paramyeloblastic	1	6	7	2
Szpikowa mieloblastyczna Myeloblastic	1	4	3	2
Szpikowa paramielocytarna Paramyelocytic	2	1	3	1
Szpikowa mielocytarna Myelocytic	2	3	4	1
Nieźróznicowana Myelogenous unclassified	1	3	3	0
Razem Total	7	17	20	6
Limfocytarna Lymphatic	1	2	6	—
Razem Total	8	19	26	6

B

Rodzaj uszkodzeń komórkowych Type of cellular lesion	Ubytki komórkowe Neuronal loss		„Schorzenia komórkowe“ „Neuronal diseases“	
	Uogólnione Generalized	Ograniczone Circumscri- bed	Uogólnione Generalized	Ograniczone Circumscri- bed
Rodzaj białaczki Type of leukemia				
Ostra Acute	3	10	9	3
Podostra Subacute	4	3	5	2
Przewlekła Chronic	1	6	10	1
Wtórnie zaostrzona Chronic secondary exacerbate	—	—	2	—
Razem Total	8	19	26	6

Tabela 5

Zmiany glejowe
Glial reaction

A

Rodzaj zmian glejowych Type of glial reaction	Glejoza uogólniona Generalized gliosis		Glejoza okołogniskowa Perifocal gliosis
	Rozlana Diffuse	Ogniskowa Focal	
Szpikowa paramieloblast. Paramyeloblastic	6	2	1
Szpikowa mieloblastyczna Myeloblastic	6	4	0
Szpikowa paramielocytarna Paramyelocytic	2	2	0
Szpikowa mielocytarna Myelocytic	7	1	0
Nieźródnicowana Myelogenous unclassified	2	2	1
Razem Total	23	11	2
Limfatyczna Lymphatic	3	3	1
Razem Total	26	14	3

B

Rodzaj zmian glejowych Type of glial reaction	Glejoza uogólniona Generalized gliosis		Glejoza okołogniskowa Perifocal gliosis
	Rozlana Diffuse	Ogniskowa Focal	
Ostra Acute	12	5	1
Podostra Subacute	6	4	1
Przewlekła Chronic	7	4	1
Wtórnie zaostrzona Chronic secondarily exacerbate	1	1	—
Razem Total	26	14	3

najwyraźniejsza w okolicy podkorowej. Inną postacią rozplemu glejowego dotyczącą istoty białej, przede wszystkim pnia mózgowego, były drobne, ograniczone ogniska rozplemowe — grudki i gwiazdki glejowe, składające się przede wszystkim z astrocytów, niekiedy z niewielką domieszką komórek Hortegi. Rozlana glejoza występowała w 26 przypadkach, ograniczona w 14. Zjawiskiem wielokrotnie rzadszym, lecz ściślej związanym z procesem białaczkowym była tzw. glejoza okołogniskowa. Jak już wspominaliśmy, większość ognisk krwotocznych, martwiczych i naciekowych nie wykazywała reakcji glejowej. W 3 przypadkach jednak obserwowaliśmy wybitny odczyn glejowy (astrocytarno-mikroglejowy) okalający szerokim wałem drobne nacieki lub też drobne ogniska martwicy (tab. 5).

Omówienie materiału

Częstość opisywanych wylewów krwawych do układu nerwowego w przebiegu białaczek jest różna.

W materiale Williamsa i współaut. (1959) spostrzegano je w 140 przypadkach na ogólną liczbę 1864 białaczek. U Freireicha (1960) i współaut. w 18 przypadkach na 81 krwotok stanowił przyczynę zejścia śmiertelnego, a u Hunta, Bouzonele'a i Meaghera (1959) w 86 przypadkach na 815. Leider i Russell (1945) obserwowali krwotoki mózgowe w 47 przypadkach, a oponowe w 35 na ogólną liczbę 67 zbadanych białaczek. Wylewy krwawe do mózgu i do opon (miękkich i twardej) opisywali wszyscy niemal, przytaczani w tej pracy autorzy. Rougues (1940) i Gordin (1936) zgodnie podkreślają, że drobne skazowe wybroczyny do mózgu i opon, jak również krwotoki stanowiące składową część krwotocznego zapalenia wewnętrznnej powierzchni opony twardej w przypadkach białaczek, w większości przypadków nie odgrywają żadnej roli w symptomatologii klinicznej, podobnie zresztą jak i drobne niezmiernie rzadkie krwotoki do opon i miąższu rdzenia kręgowego (Critchley i Greenfield, 1930).

Sprawą do dziś sporną jest częstość występowania krwotoków w zależności od typu i przebiegu klinicznego białaczki.

Rougues (1946) jest zdania, że występują one równie często w białaczkach limfatycznych i szpikowych, częściej niż w przewlekłych. Podobne stanowisko zajmują Williams (1959) oraz Dreyfus i Rosenkranz przytaczani za Brandtem (1946), sądząc jednak, że występują one częściej w białaczkach szpikowych. Leider i Russell (1945) przyjmują natomiast, że zarówno krwotoki, jak i nacieki białaczkowe są częstsze w białaczkach przewlekłych.

Zagadnieniem do dziś spornym jest sprawa patogenezy śródczaszkowych krwotoków w przebiegu białaczek. Analiza naszego materiału skłania nas do przyjęcia jej złożonego mechanizmu. Wydaje się, że czynnikiem podstawowym jest uogólniona skaza krwotoczna, związana przede wszystkim z niedoborem krwinek płytkowych krwi. Pogląd ten repre-

zentują w piśmiennictwie Leidler i Russell (1945), Williams (1959), Brandt (1945), Gordin (1936), Rougues (1946). W naszym własnym materiale krwotoki do mózgu były jedynymi krwotokami w ustroju zaledwie w 4 przypadkach. We wszystkich pozostałych, obok krwotoku w mózgu spotykaliśmy wylewy krwawe w innych narządach i układach. U 21 spośród 24 chorych, u których w badaniu pośmiertnym stwierdziliśmy zmiany krwotoczne w mózgu, klinicznie obserwowano objawy skazy krwotocznej; nie występowała ona tylko u 3 chorych z wylewami krwawymi do mózgu. Interesująco przedstawia się stosunek częstości śródczaszkowych wylewów krwawych do liczby płytek Bizzozera we krwi obwodowej. W 19 przypadkach wylewy krwawe w mózgu występowały u chorych, u których liczba krwinek płytkowych wynosiła poniżej 50 000 w 1 mm³ krwi obwodowej, w tym u 16 poniżej 20 000 u 9 stwierdzono tylko pojedyncze ich okazy w preparacie. Tylko w 3 przypadkach krwotoki obserwowaliśmy w grupie chorych posiadających poniżej 50 000 trombocytów w 1 mm³. Podkreślić wypada, że na ogólną liczbę 38 chorych z badaną liczbą trombocytów, zaledwie u 4 liczba ta przekraczała 100 000/1 mm³.

Uogólniony zespół krwi, którego znaczenie dla powstawania krwotoków do mózgu podnoszą Nordenson (1938), Fried (1926) i Groch ze współprac. (1960), spotykaliśmy dość często. Mogliśmy obserwować różne jego okresy poczynając od obrazów zwykłego poszerzenia światła naczyń iowych poprzez zsiadanie płynu surowiczego aż do obrazu maksymalnego zastój żylnego z przenikaniem upostaciowanych składników krwi do przestrzeni okołonaczyniowej i tworzeniem tzw. krwotoków okólnych *per diapedesim*. Według Grocha i współaut. (1960) ten krwinkotokowy mechanizm jest ogólnym i podstawowym mechanizmem krwotoków na terenie ośrodkowego układu nerwowego. Pogląd ten podziela również Fried (1926) i Nordenson (1938). W naszym materiale w 31 przypadkach mogliśmy spostrzegać obraz nasilonego zastój w oponach miękkich i w mózgu. W 6 przypadkach zastój osiągał bardzo znaczne nasilenie, przebiegając z wynaczynieniami do przestrzeni okołonaczyniowych, 3 przypadki spośród nich dotyczyły osób bez klinicznych objawów skazy krwotocznej i ze stosunkowo wysoką liczbą krwinek płytkowych we krwi obwodowej. Wydaje się, że zastój zwłaszcza w najwyższym nasileniu prowadzący do niedotlenienia śródbłonek i zwiększonej przepuszczalności naczyń, odgrywa niewątpliwą rolę w powstawaniu zmian krwotocznych w ośrodkowym układzie nerwowym. Niektóre obrazki mikroskopowe, zwłaszcza małych i średnich krwotoków, nasuwają przypuszczenie, że powstały one przez zlanie szeregu ognisk „okólnych”.

Trudno jest wypowiedzieć się, czy prócz zastój, który w wielu prz-

padkach jest zapewne zejściowy, istnieją inne czynniki uszkadzające śródbłonek naczyń i prowadzące do wzrostu jego przepuszczalności. Wyszukane przypuszczenia o istnieniu ciał toksycznych, takich jak np. proteaza wyzwolona z rozpadłych leukocytów (Frissinger i Pierre Marie — przytoczeni za Rougues'em, 1946) są nadal hipotezami. Najbardziej prawdopodobnym czynnikiem uszkadzającym śródbłonek naczyń mogłoby być przewlekłe niedotlenienie, związane ze znaczną niedokrwistością istniejącą u większości chorych (anoksja hematyczna K ö r n e y'a). Niedotlenienie ośrodkowego układu nerwowego mogłoby tłumaczyć zarazem uszkodzenie śródbłonek, jak i współistniejący zastój krwi (Scheinker, 1948; Opalski, 1949). Przeprowadzona przez nas próba zestawienia stopnia niedokrwistości z częstością zmian krwotocznych nie dała jednoznacznych wyników, jakkolwiek największa liczba przypadków nasilonego zastoju z krwinkotokami przypada na grupy chorych z niedokrwistością poniżej 2 000 000 czerwonych krwinek w 1 mm³.

Jednym z czynników odgrywających istotną rolę w patogenezie krwotoków do mózgu są również uszkodzenia ścian naczyń przez nacieki białaczkowy.

Schmidt, przytaczany za Rougues'em (1946) oraz Freireich (1960) przyjmują w ogóle wtórność zmian krwotocznych w stosunku do naciekania ściany naczyniowej. Leidler i Russell (1945), Brandt (1945) i Gordin (1936) zakładają również istnienie tego czynnika równorzędnie z innymi. Freireich i współaut. (1960) różnicują krwotoki wywołane przez szakę krwotoczną i przez nacieki białaczkowe. Krwotoki do opon i płamicy mózgowa są według nich wyrazem uogólnionej szaki krwotocznej. Masywne krwotoki w mózgu mają występować tylko w związku z nacieczeniem jego naczyń. Zjawiska te autorzy wiążą z tzw. przełomem białaczkowym, wyrażającym się w przekroczeniu pewnej wartości krytycznej leukocytozy obwodowej. Za poziom krytyczny przyjmują oni 300 000 krwinek białych w 1 mm³ krwi obwodowej.

W materiale naszym w 17 przypadkach obserwowaliśmy różnego stopnia naciekanie naczyń i przestrzeni okołonaczyniowych, współistniejące z różnego typu wylewami krwawymi, jednakże w 7 przypadkach krwotoki występowały w mózgach, gdzie nie obserwowaliśmy żadnych nacieków ani w ścianach naczyń, ani w przestrzeniach przynaczyniowych. W 14 zaś z kolei naciekiem białaczkowym nie towarzyszyły żadne zmiany krwotoczne. Pewne cechy specjalne niektórych ognisk krwotocznych nasuwają przypuszczenie ich „naciekowego” mechanizmu patogenetycznego. Są nimi zbite skupienia komórek białaczkowych, położone wśród mas krwotocznych. Ogniska te są widoczne już w badaniu makroskopowym w postaci szarych, policyklicznych skupień. Występują one niezmiernie typowo w większości krwotoków w mózgu. Ich obecność stanowić może morfologiczne uzasadnienie „naciekowej teorii” krwotoku.

Obserwowaliśmy je we wszystkich przypadkach krwotoków do mózgu z wyjątkiem krwotoków okólnych. Czy istotnie mamy tu do czynienia z naciekaniami i wtórnymi krwotokami, czy tylko ze swoistą właściwością komórek białaczkowych do układania się w tego typu ugrupowania w ognisku krwotocznym, nie możemy rozstrzygnąć, ani na podstawie materiału własnego, ani też danych z piśmiennictwa. Występowanie opisanych skupień wyłącznie w ogniskach krwotocznych, jak też brak ich w tkance nerwowej w przypadkach bez krwotoków każe raczej wątpić o ich naciekowym charakterze. Równocześnie możliwość obserwowania nieco zbliżonych obrazów (wprawdzie nie tak nasilonych) w krwotokach u osób bez białaczki nasuwa przypuszczenie, że omawiane twory są zjawiskiem wtórnym w stosunku do krwotoku, być może związanym ze zwiększoną lepkością krwi białaczkowej, a w szczególności znaczną lepkością białych krwinek. Obserwacje nasze nie potwierdzają w pełni spostrzeżeń Freireicha (1960) dotyczących związku krwotoków z tzw. przełomem białaczkowym.

Zjawiskiem niezmiernie częstym, łączonym zarówno z krwotokami w białaczkach (Gordin, 1936; Friedl, 1926), jak i z naciekaniami przynacyniowymi (Groch, 1960) są tzw. rzekome zakrzepy białaczkowe. Sprawiają one na nas wrażenie zmian czysto zejściowych, przedzgonnych, analogicznych do znanych rzekomych zakrzepów leukocytarnych, stanowiących wyraz zwolnienia przepływu krwi. Za tym charakterem omawianych zjawisk przemawia brak cech zakrzepicy, takich jak obecność złogów włóknika, zmian w śródbłonku nacyniowym, obecności krwinek czerwonych w ich składzie, jak również brak następstw w mięszu tej rzekomej zakrzepicy. Ich rola w powstawaniu martwic (Nordenson, 1938; Gould, 1948) wydaje się bardzo wątpliwa, jeżeli zestawimy się niezmierną rzadkość martwic z ogromną częstością występowania rzekomych zakrzepów białaczkowych („korków”). Ich lokalizacja głównie w układzie żylnym istoty białej pozwala na ich łączenie ze zwolnionym przepływem krwi i jej zwiększoną lepkością (Rougues, 1946). „Korki” w naczyniach występowały w $\frac{3}{4}$ przypadkach z krwotokami w mózgu i w oponach, a nawet niekiedy ich liczba wzrastała wyraźnie w otoczeniu wylewów krwawych. Nie wydaje się nam jednak, żeby można było im przypisywać jakąkolwiek rolę przyczynową, przede wszystkim ze względu na ich niezmierną pospolitość. Występowały one w tej samej proporcji w przypadkach bez krwotoków, co i z krwotokami. Ich zagęszczenie przy ogniskach krwotocznych jest zjawiskiem analogicznym do reakcji leukocytarnej przy świeżych „niebiałaczkowych” krwotokach.

Nacieki białaczkowe są jedyną swoistą, patologiczną zmianą białaczkową w ośrodkowym układzie nerwowym.

Według danych piśmiennictwa występują one głównie jako zmiany przynacyniowe lub związane z oponami (Fried, 1926; Garvey i Lawrence, 1933; Diamond, 1934; Gordin, 1936; Nordenson, 1938; Murphy i Brody, 1940; Leidler i Russell, 1945; Rougues, 1946; Alajouanine i współaut., 1949). Obok tego jednak opisywano guzki białaczkowe rozsiane w całym układzie nerwowym nie wykazujące związku z naczyniami (obok cytowanych poprzednio Murray Bass, 1921; Sansone, 1954).

Nacieki guzkowe osiągają różne rozmiary, większe z nich występują przeważnie w części środkowej ognisk krwotocznych. W wielu przypadkach nacieki guzkowe i przynacyniowe występują obok siebie. Wydaje się, że podobnie jak w przypadku krwotoków jedynie większe zmiany odgrywają istotną rolę w symptomatologii klinicznej, podczas gdy mniejsze guzkowe i drobne przynacyniowe nacieki pozostają bez wpływu na obraz kliniczny.

Hill (1932) i Hunt ze współaut. (1959) podkreślają istotną rolę nacieków przynacyniowych jako czynnika wpływającego na wzrost ciśnienia śródczaszkowego, prowadzącego niejednokrotnie do obrazów tarczy zastoinowej, bez neurologicznych objawów ogniskowych. Zmianom naciekowym w mózgu towarzyszą nacieki oponowe dotyczące zarówno opon miękkich, jak i opony twardej (Bass, 1921; Garvey, 1933; Diamond, 1934; Schwab, 1935; Gordin, 1936; Litteral i Malamud, 1955; Lipton, 1948; Alajouanine i in., 1949; Sansone, 1954; Gilbert i in., 1957). Nacieki te niejednokrotnie stanowią zjawisko zupełnie samodzielne. Częstowarzyszą one naciękom w utkaniu nerwów czaszkowych (Fried, 1926; Tromner i Wohlwill, 1927; Garvey i Lawrence, 1933; Diamond, 1934; Leidler i Russell, 1945), korzonków rdzeniowych (Critchley i Greenfield, 1930; Alajouanine, 1949; Litteral i Malamud, 1955), a niekiedy i nerwów obwodowych (Critchley i Greenfield, 1930; Alajouanine, 1949). Co do pochodzenia nacieków białaczkowych, nie ma do dziś zgodności poglądów. Litteral i Malamud (1955), Nordenson (1938) przyjmują ich powstawanie miejscowe. Groch i współaut. (1960) wiążą je z zastojem krwi. Fried (1926), Leidler i Russell (1945) wypowiadają się za pierwotnie naczyniowym pochodzeniem nacieku z wtórnym rozplemem jego elementów na terenie ośrodkowego układu nerwowego (kolonizacja).

Nacieki białaczkowe stanowiły w materiale naszym zjawisko częste. Istniała wyraźna tendencja do występowania ich przede wszystkim w tkankach pochodzących ze środkowego listka zarodkowego — naczyniach i oponach i rzadkim przechodzeniu na miąższ właściwy. W oponach istniała znacznie większa liczba nacieków rozlanych, niezależnych od naczyń, niż w mózgu. Obecność figur podziału komórek białaczkowych w skupieniach przynacyniowych może świadczyć o ich miejscowym rozplemie. Nie rozstrzyga to oczywiście problemu ich pochodzenia, ale wydaje się nam, że stanowi argument przeciwko wyłącznie ich naczyniowemu (przesiękowemu) pochodzeniu (Groch 1960). Przeciwko temu pogładowi przemawia również fakt istnienia szeregu przypadków ze znacznym zastojem krwi, a bez nacieków lub tylko z nieznacznymi na-

ciekami obok przypadków z dużymi nawet naciekami bez współistniejącego zastoju.

Wydawało się nam interesujące zestawienie częstości nacieków białaczkowych w stosunku do wysokości leukocytozy we krwi obwodowej. Liczby, uzyskane przez nas, jakkolwiek wykazują odsetkowo wyższą częstość nacieków w przypadkach z wysoką leukocytozą, są zbyt rozstrzelone na poszczególne grupy, ażeby pozwoliły na wiążące wnioski. Na podkreślenie zasługuje obecność nacieków w białaczkach aleukemicznych, jak również to, że wszystkie nasze 4 przypadki z masywnymi makroskopowymi naciekami znajdują się w grupach z leukocytozą poniżej 100 000, a 3 spośród nich poniżej 50 000 w 1 mm³.

Staraliśmy się również prześledzić częstość występowania i nasilenie nacieków białaczkowych w stosunku do stosowanych leków cytostatycznych. Ponieważ w zestawieniach nie uwzględniliśmy czasokresu leczenia, nasze dane w tym względzie można traktować jedynie jako bardzo orientacyjne. Leki cytostatyczne otrzymywało 13 chorych, z czego u 4 nie obserwowaliśmy w ogóle nacieków białaczkowych. W grupie chorych leczonych cytostatykami znajdowały się 3 spośród 4 przypadków z masywnymi naciekami makroskopowymi. W pozostałych występowały raczej tylko umiarkowane nacieki w oponach. Nie uchwycono różnicy w obrazie nacieków i w ich natężeniu w porównaniu z przypadkami otrzymującymi inne leczenie. Na podkreślenie zasługuje fakt, że w jednym przypadku z niezmiernie masywnymi naciekami w oponach i w mózgu chora otrzymała leczenie cytostatyczne. W obrazie klinicznym uzyskano tu znakomitą poprawę hematologiczną wobec całkowitego braku poprawy neurologicznej. Potwierdza to obserwacje Sansone'a (1954) w podobnych zresztą przypadkach klinicznych.

We wszystkich przypadkach nacieki w ośrodkowym układzie nerwowym towarzyszyły naciekom w innych narządach. W niektórych tylko mózg był jedynym zajęтым układem poza szpikiem i tkanką limfatyczną.

Zmiany zwyrodniające w układzie nerwowym niezmiernie rzadko występują samodzielnie w obrazie patologicznym białaczek. Dołączają się one zazwyczaj do jednego z poprzednio wymienionych powikłań, np. zwyrodnienie powrózków bocznych i tylnych w przypadku Litterala i Malamuda (1955) towarzyszyło rozległym naciekom i krwotokom. Opisywano jednak przypadki, gdzie systemowe zwyrodnienia długich dróg rdzenia kręgowego stanowiły jedyną zmianę patologiczną na terenie układu nerwowego, jak przytoczanych przez Rouguesa (1946) — przypadkach opisanych przez Nonne, Müllera i Schulza. Rougues wypowiedział się zdecydowanie przeciwko istnieniu tego typu zmian w białaczkach, traktując wymienione opisy jako błędną interpretację obrazów morfologicznych.

Opisane przez nas zespoły uszkodzenia elementów miąższowych ośrodkowego układu nerwowego w większości przypadków mają charakter uogólnionych zmian wtórnych. Typ zmian komórkowych („schorzenia ischemiczne” i „homogalizacyjne”) i rozlane ubytki w korze mózgowej wskazują na ogólne działanie hipoksemiczne. Taki sam charakter mają prawdopodobnie zmiany glejowe. W nielicznych tylko przypadkach reakcja glejowa, głównie ograniczona, związana była z naciekami białaczkowymi. Ze względu na występowanie „schorzeń komórkowych” i odczynu glejowego we wszystkich zbadanych przypadkach, trudno jest mówić o tej przewadze w jakimś klinicznym czy cytologicznym typie białaczek. Wydaje się jednak rzeczą bezsporną, że nasilenie i rozległość ubytków komórek i rozplemu glejowego jest największe w białaczkach przewlekłych. Pozostaje to zapewne w związku z długotrwałym niedożywieniem ośrodkowego układu nerwowego. Natomiast przewaga „ostrych schorzeń komórkowych” cechuje białaczkę ostrą, gdzie obok czynnika hipoksemicznego wchodzi prawdopodobnie w rachubę i czynnik toksyczny.

Reasumując z 45 przypadków białaczek w 23 obserwowaliśmy krwotoki oponowe i mózgowe, w 31 różnego rodzaju i nateżenia nacieki białaczkowe oraz we wszystkich mniej lub bardziej nasilone uszkodzenia miąższu ośrodkowego układu nerwowego. Zestawiając te dane z obrazem klinicznym, możemy stwierdzić, że z 16 chorych, u których obserwowano ogniskowe lub ogólne zespoły neurologiczne, w 12 przypadkach mieliśmy do czynienia z wylewem domózgowym. Z tej liczby tylko 7 chorych miało neurologiczne objawy ogniskowe; 5 chorych wykazywało jedynie ogólne objawy neurologiczne, takie jak utrata przytomności lub zamroczenia w okresie bezpośrednio przedzgonnym, 2 chorych ze stosunkowo dłużej, bo kilka tygodni trwającymi zespołami neurologicznymi wykazywało obecność masywnych zmian naciekowych, 1 chory z głębokimi zmianami psychicznymi miał jedynie drobne przynacyniowe nacieki mózgowe. W 1 przypadku nie znaleźliśmy żadnych zmian morfologicznych poza niewielkimi ubytkami komórkowymi w korze.

Z powyższych zestawień wynika, że za wystąpienie zespołu neurologicznego w przeważającej liczbie przypadków odpowiedzialne są krwotoki, podczas gdy nacieki białaczkowe odgrywają w tym względzie mniejszą rolę, chyba że osiągną odpowiednio duże rozmiary. Znaczna część zarówno krwotoków, jak i nacieków pozostaje klinicznie bezobjawowa.

Jeżeli zmiany miąższowe potraktujemy jako wtórne i całkowicie nieswoiste (nie manifestujące się przy tym nasileniu w szeregu innych schorzeń ogólnych i neurologicznych, jako zespoły kliniczne), to 40 przy-

padków z naszego materiału (88%) wykazywało obecność zmian morfologicznych, które musimy traktować jako istotne, podczas gdy tylko 16 przypadków (35%) przebiegało z objawami neurologicznymi.

Wnioski

Zbadano 45 przypadków białaczek:

I. Zmiany morfologiczne w ośrodkowym układzie nerwowym w przebiegu białaczek są znacznie częstsze, niż wskazuje na to symptomatologia kliniczna. Większość przypadków przebiega klinicznie bezobjawowo.

II. Zmiany patologiczne w ośrodkowym układzie nerwowym w przebiegu białaczek występują w trzech postaciach: zaburzeń naczyniowych, nacieków białaczkowych i zwyrodniających zmian mięszkowych. Z tego tylko dwie pierwsze grupy objawiają się klinicznie osiągnawszy odpowiednio duże nasilenie. Niekiedy jednak i zmiany o znacznej intensywności przebiegają bez objawów klinicznych.

III. W grupie zaburzeń w krążeniu występują najczęściej krwotoki. Ich mechanizm patogenetyczny jest złożony. W większości stanowią one część obrazu ogólnej skazy krwotocznej, uwarunkowanej niedoborem krwinek płytkowych. Istotną poza tym rolę odgrywa uszkodzenie ściany naczyniowej wywołane przez takie czynniki, jak nacieki białaczkowe, niedotlenienie, a może i działanie toksyczne uszkadzające śródbłoni naczyniowe. Mechanizm przesiekowy, związany z zastojem, musi być również brany pod uwagę. Rola tzw. rzekomych zakrzepów białaczkowych jest raczej wątpliwa. Ostre i podostre białaczki szpikowe stanowią w naszym materiale grupę, gdzie zmiany krwotoczne występują najczęściej. Przeważają krwotoki mózgowe nad oponowymi.

IV. Nacieki białaczkowe stanowią najczęstszy typ zmian morfologicznych, spotykanych w naszym materiale. Procentowo częściej występują one w białaczkach przewlekłych. Nacieki umiejscawiają się wyraźnie częściej w oponach i przynaczyniowo. Nacieki guzkowe, których związku z naczyniami nie udało się ustalić, są bardzo rzadkie. Nie możemy na podstawie naszych obserwacji wypowiedzieć się co do pochodzenia nacieków. Pewne ich cechy morfologiczne przemawiają za ich miejscowym rozplemem. Być może, mamy tu do czynienia tylko z omówionym powyżej zjawiskiem kolonizacji. Nacieki są jedyną swoistą zmianą białaczkową na terenie ośrodkowego układu nerwowego. Nie udało się ustalić bezpośredniego związku między naciekami a poziomem leukocytozy, jest jednak faktem niewątpliwym, że przy wysokiej leukocytozie nacieki są częstsze.

V. Uszkodzenie miąższu nerwowego objawia się bądź to ubytkiem, bądź „schorzeniem” (zwyrodnieniem) komórek nerwowych. Zmianom

tym niekiedy towarzyszy odczyn glejowy. Typ „schorzeń komórkowych”, ogólny charakter zmian obok topograficznej wybiórczości uszkodzeń, równoległy do stopnia wrażliwości na niedobór tlenu wskazują na hipoksemiczny, a być może i toksyczny charakter zmian. Zmiany mięszkowe są zjawiskiem wtórnym. Mimo ich znacznej pospoliczości nie odgrywają one istotnej roli w klinicznej symptomatologii neurologicznej.

Autorzy wyrażają podziękowanie Panu Profesorowi Włodzimierzowi Ławkowiczowi i Pani Doktor Janinie Kozłowskiej za udostępnienie materiału klinicznego oraz Pani Doktor Zofii Czechowskiej i Pani Doktor Czerskiej za udostępnienie materiału sekcyjnego.

ŹRÓDŁA PIŚMIENNICZE

- [1] Alajouanine T., Thurel R., Castaigne P., Lhermitte F., Leucémie aiguë avec syndrome polynévritique leucostique des nerfs. *Revue neurologique*. 1949, 81: 249—261.
- [2] Aström K. E., Mancall E. L., Richardson Jr. E. P., Progressive multifocal leucoencephalopathy. *Brain*. 1958, 81: 93—111.
- [3] Bass M. H., Leukemia in children, with special reference to lesion in the nervous system. *Am. J. of the Med. Sciences*. 1921, 68: 647—654.
- [4] Brandt S., Alternations leucémiques du système nerveux. *Acta psychiat. et neurol. scand.* 1945, 20: 107—126 oraz 127—145.
- [5] Critchley M., Greenfield J. G., Spinal symptoms in chloroma and leukemia. *Brain*. 1930, 53: 11—36.
- [6] Diamond I. B., Leukemic changes in the brain. *Arch. Neurol. Psychiat.* 1934, 32: 118—142.
- [7] Freireich E. I., Thomas L. B., Frei III E., Fritz R. D. i Forner Jr. C. E., A distinctive type of intracerebral hemorrhages associated with blastic crisis in patients with leukemia. *Cancer*. 1960, 13: 146—154.
- [8] Fried B. M., Leukemia and the central nervous system. *Arch. Path.* 1925, 2: 23—47.
- [9] Garvey P. H., Lawrence J. S., Facial diplegia in lymphatic leukemia. *J. A. M. A.* 1933, 1944—1944, 101.
- [10] Gilbert E. F., Rice E. C., Neurologic manifestation of leukemia: report of three cases in children simulating acute bacterial meningitis. *Pediatrics*. 1937, 19: 801—810.
- [11] Gordin R., Leukemia and the central nervous system. *Acta Psych. Neurol.* 1936, 11: 227—250.
- [12] Groch S. N., Sayre G. P., Heck F. J., Cerebral hemorrhage in leukemia. *Arch. Neurol.* 1960, 2: 439—451.
- [13] Gould W. R., Leukemia presenting with neurological manifestation. *Lancet*. 1948, 254: 939—941.
- [14] Hill E., Papilloedema and intracranial complications of leukemia. *Am. J. Ophthalm.* 1932, 15: 1122—1131.
- [15] Hunt W. E., Bouzonele B. A., Meagher J. N., Neurologic complications of leukemias and lymphomas. *J. Neurosurg.* 1959, 16: 135—151.
- [16] Környey St., *Histopathologie und Klinische Symptomatologie der Anoxisch-vasalen Hirnschädigungen*. Budapest 1955, Akadémiai Kiadó.
- [17] Leider I. F., Russell W. O., The brain in leukemia. *Arch. Path.* 1945, 5: 14—33.
- [18] Lipton B. S., Bucy P. C., Aleukemic leukemia with involvement of the central nervous tissue. *J. Nerv. Ment. Diseases*. 1948, 107: 480—483.
- [19] Litteral E. B., Malamud N., Leukemia with predominant neurologic manifestations. *Neurology*. 1955, 5: 740—744.
- [20] Murphy J., Brody R., Nerve root infiltration in myelogenous leukemia. *J. A. M. A.* 1940, 115: 1544—1546.

- [21] Nordenson N. S., La complication nerveuse des leucémies. Le Sang. 1938, 12: 605—613.
- [22] Opalski A., Histopatologia układu nerwowego. Warszawa 1949. PZWL.
- [23] Rougues L., Les complications nerveuses des leucémies. Ann. Méd. 1946, 47: 157—196.
- [24] Reese H. H., Middleton W. S., Mechanical compressions of the spinal cord by tumorous leukemic infiltration. J. A. M. A. 1932, 98: 212—217.
- [25] Sansone G., Pathomorphosis of acute infantile leukemia treated with modern therapeutic agents; meningoleukemia and Froelichs obesity. Ann. Ped. 1954, 183: 33—42.
- [26] Scheinker I. M., Neurosurgical pathology. Springfield 1948. III. Ch. C. Thoma.
- [27] Schwab R., Weiss S., The neurological aspect of leukemia. The Am. J. Med. Scs. 1935, 189: 766—782.
- [28] Trömmner E., Wohlwill F. H., Periphere Nervenkrankung bei Leukämie. Dtsch. Zeitsch. Nervenheilk. 1927, 100: 233—259.
- [29] Wells Ch., Silver R. T., The neurological manifestations of the acute leukemia. A clinical study. In Med. 1957, 46: 439—449.
- [30] Williams H. M., Diamond H. D., Craver L. F., Parsons R., Neurological complication of lymphomas and leukemias. Springfield 1959. III. Ch. C. Thomas.

Praca wpłynęła do Redakcji 25.IX.1961

М. Моссаковский, З. Красьницка, Л. Ивановски

НЕВРОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ В ТЕЧЕНИИ ЛЕЙКОМИИ

Содержание

Исследовано 45 случаев лейкомии.

I. Морфологические изменения в центральной нервной системе в течение лейкемии более значительны, чем на это указывает клиническая симптоматология. Большинство случаев протекает клинически бессимптомно.

II. Патологические изменения в центральной нервной системе в течении лейкомии проявляются в трех формах: а) васкулярных изменений и б) лейкемических инфильтратов и в) дегенеративных изменений головного мозга.

III. В группе васкулярных изменений прежде всего появляются кровотечения. Их патогенетический механизм весьма сложный. В большинстве случаев они являются элементов картины общего геморрагического диатеза, обусловленного тромбоцитопенией. Кроме того существенное значение имеет повреждение сосудистой стенки, вызванные такими факторами как: лейкемические инфильтрации, аноксия, а возможно и токсическое повреждение сосудистого эндотелия. Следует учитывать также возможность трансудации обусловленной. Значение т. наз. лейкемических тромбозов однако сомнительно. Острые и подострые миелозы в нашем материале составляют ту группу, в которой сосудистые изменения наиболее часты. Преобладают мозговые кровотечения, а не менингеальные.

IV. Лейкемические инфильтрации являются наиболее частым видом морфологических изменений, встречающимся в нашем материале. Процент этих изменений в хронических лейкемиях выше. Инфильтрации локализируются главным образом в мозговых оболочках и параваскулярно. Узелковые инфильтра-

ции, которых отношение к кровеносным сосудам невыяснено встречаются очень редко.

Авторы на основании своих наблюдений не в состоянии определить происхождения инфильтратов. Некоторые данные указывают на их локальную пролиферацию. Возможно, что дело касается вышеописанного явления „колонизация”. Инфильтрации являются единственным специфическим лейкомическим изменением в центральной нервной системе. Не удалось определить непосредственной зависимости между инфильтрациями и уровнем лейкоцитоза, однако несомненно, что при высоком лейкоцитозе инфильтрации наблюдаются более часто.

V. Повреждение нервной паренхимы проявляется либо дефектом, либо „заболеванием” (дегенерацией) нервных клеток. Иногда этим изменениям сопутствует глиевая реакция. Характер „клеточных заболеваний”, общий характер изменений, топографическая избирательность изменений, их параллельность к степени чувствительности на недостаток кислорода указывают на гипоксемический, а возможно и токсический характер изменений. Паренхиматозные изменения носят вторичный характер. Несмотря на их распространенность они не имеют существенного значения в клинической неврологической симптоматологии.

M. Mossakowski, Z. Kraśnicka, L. Iwanowski

LEUKEMIC CHANGES IN THE BRAIN

Summary

45 cases of leukemia were examined.

I. It was stated, that morphological changes within the central nervous system are much more common than one could expect on the basis of the clinical neurological symptomatology. The majority of cases has not presented any neurological symptoms or signs.

II. The pathological changes occurring within the central nervous system in the course of leukemia could be summarized in the three fundamental groups:

- a) vascular disturbances
- b) leukemic infiltrations
- c) parenchymatous degenerations.

Only groups a) and b) manifest themselves in the clinical picture of the disease if they reach the sufficiently great extent and intensity. Occasionally cases with severe and extensive pathological changes are clinically mute.

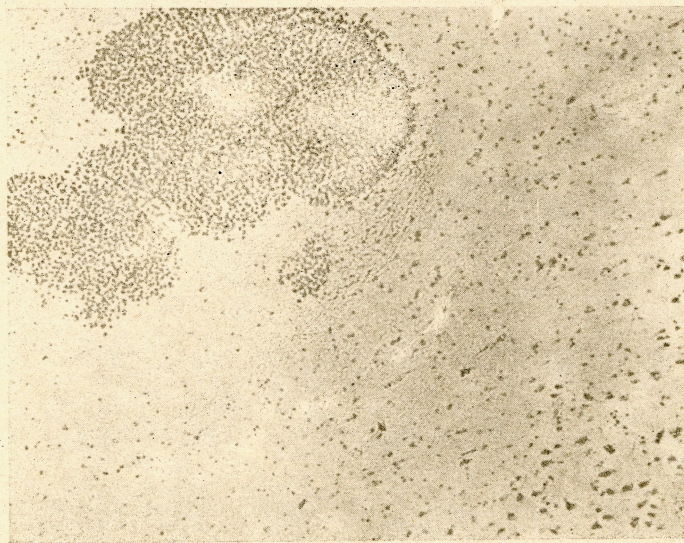
III. The hemorrhage is the commonest type of the vascular disturbances. The hemorrhage pathogenetic mechanism is complicated. In the majority of cases hemorrhage occurs as part of the generalized hemorrhagic diathesis due to the thrombopenia.

The lesions of the vascular walls are the second important pathogenic factors. These can be due to such types of injury as the leukemic infiltrations, hypoxemia and probably the toxic lesion of the vascular endothelium.

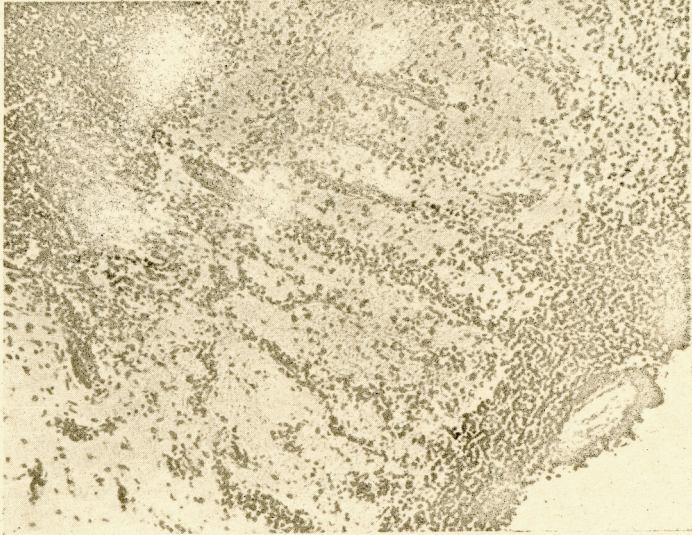
The exudative mechanism of hemorrhage closely connected with the vascular stasis should also be taken under consideration. The pathogenic role of the leukostasis seems rather doubtful.



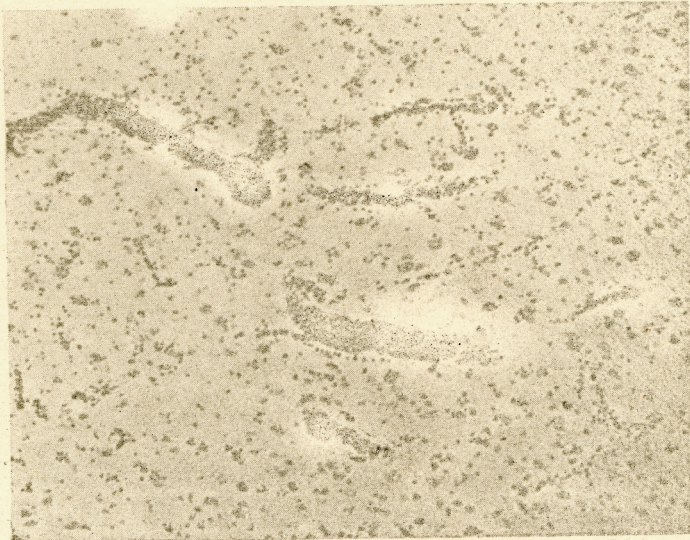
Rys. 1



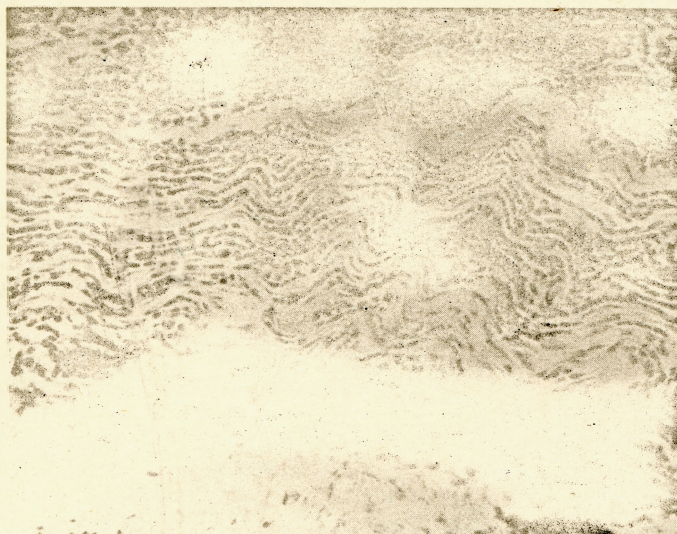
Rys. 2



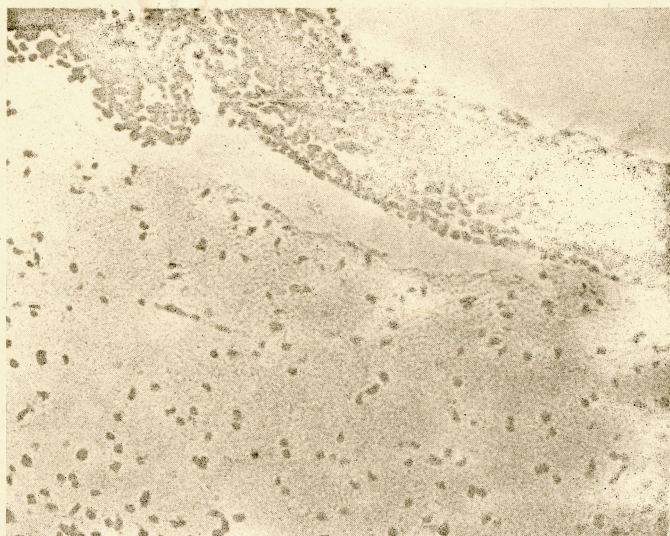
Ryc. 3



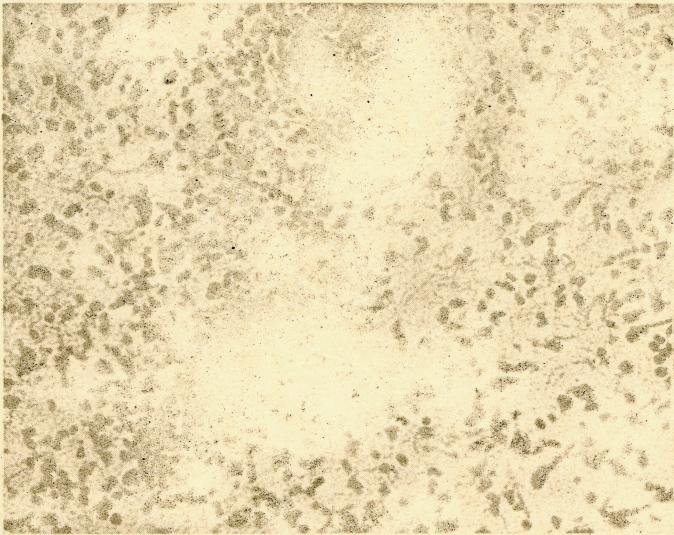
Ryc. 4



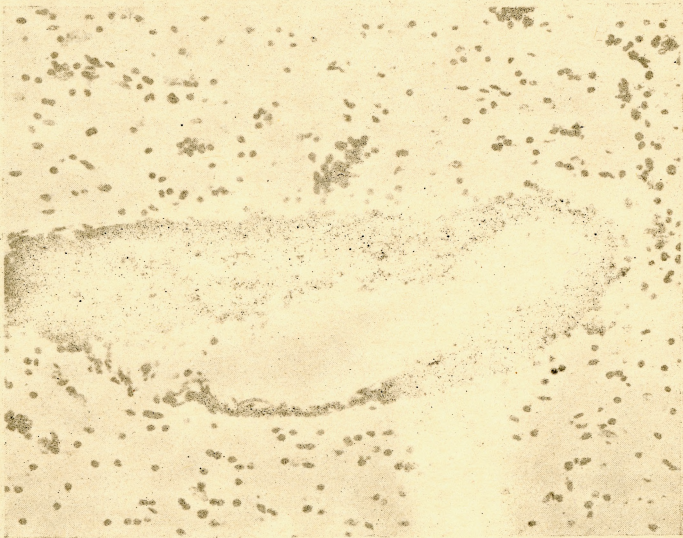
Ryc. 5



Ryc. 6



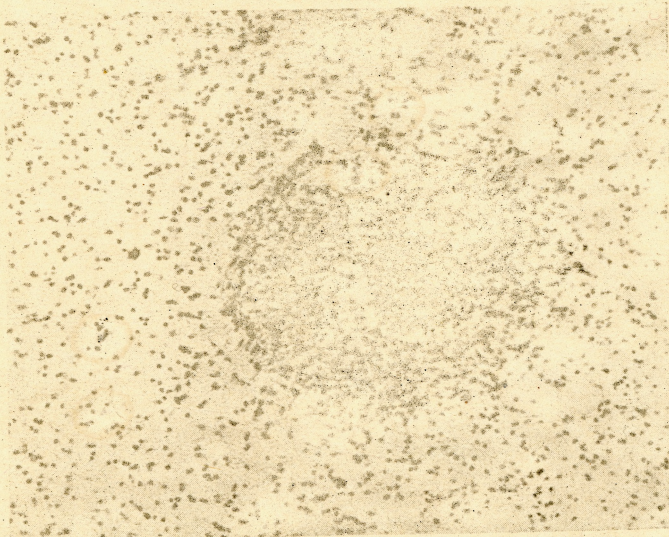
Ryc. 7



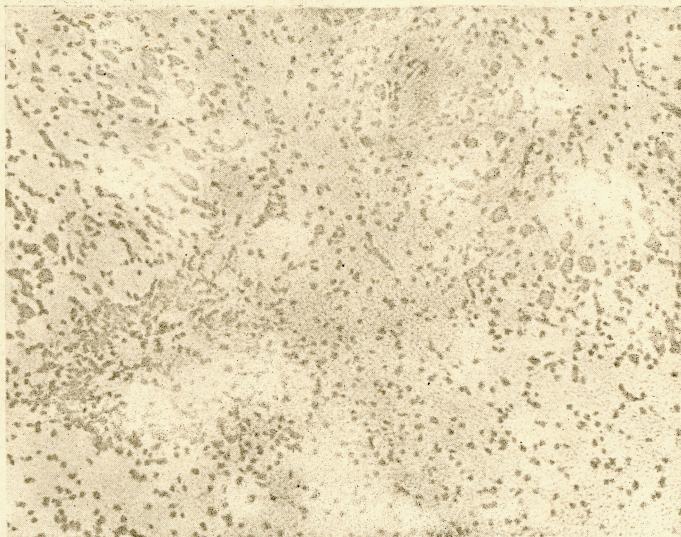
Ryc. 8



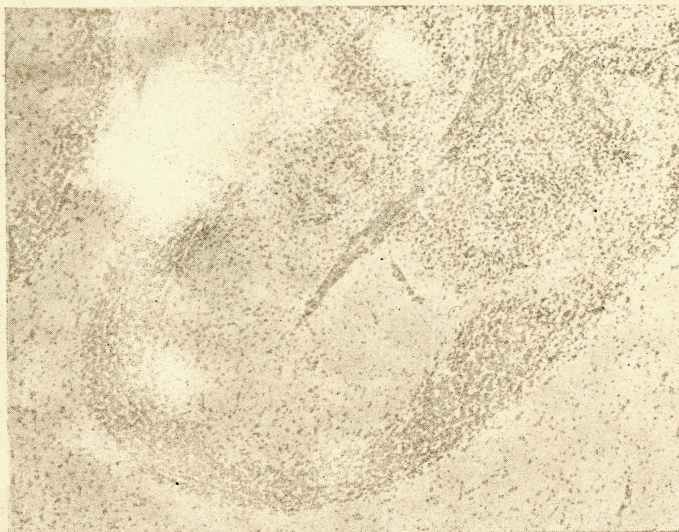
Ryc. 9



Ryc. 10



Ryc. 11



Ryc. 12

Ryc. 11. Samotna grudka glejowa w utkaniu oliwy dolnej rdzenia przedłużonego. Rozrzedzona tkanka nerwowa w części środkowej grudki wolna jest od komórek białaczkowych. Barwienie wg Nissla. Pow. $\times 200$

The solitary glial nodule within the inferior olive of the medulla. The rarified tissue of the nodular center is free of infiltrative elements. Nissl's method. Magn. $\times 200$

Ryc. 12. Rozplem gleju włóknistego w warstwie drobinowej kory mózdzku. Warstwa komórek ziarnistych mózdzku nieznacznie rozrzedzona. W przestrzeni podpajęczynówkowej organizujący się wylew krwawy. Barwienie wg Nissla. Pow. $\times 70$

Fibrous glial proliferation in the molecular layer of the cerebellar cortex. A moderate damage to the granular cell layer of cerebellum is seen. The partially organized subarachnoid hemorrhage is seen within the subarachnoid space. Nissl's method. Magn. $\times 70$