

Essenciální panmyelofthisa se získanou anafylaxií dřeně kostní k jaterním přípravkům Pernaemylu a Campolonu.

Dr. VLADIMÍR JEDLIČKA a dr. FRANTIŠEK PATOČKA.

K 50. narozeninám prof. dr. Frant. Neuwirta.

V klinickém rozlišování chorob určujeme panmyelofthisu jen nálezem haematologickým: anemií spolu s granulocytopenií a s trombopenií. Klinický obraz a průběh panmyelofthisy bývá totiž rozličný. Probíhá-li nemoc chronicky, řídí její klinický obraz často jen progresivní anemie. Proto se jmenuje nemoc i anemií aplastickou, či anemií aleukickou. Probíhá-li však nemoc akutně, může v klinickém obrazu nemoci nabytí vrchu nad anemií trombopenická krvácivost. V akutním průběhu přidružuje se však k nemoci často i sepse, a tu poutává pozornost v haematologickém obrazu nemoci především zase granulocytopenie. Pochopíme tudíž snadno, proč někteří autoři jmenovali nemoc i aleukií haemorrhagickou (Frank), maligní trombopenií, též i maligní leukopenií (Pelnář).

Uslyšíme, že je u panmyelofthisy i častá neshoda mezi nálezem v kostní dřeni a pojmenováním panmyelofthisou, chápeme-li je přesně anatomicky. Naegeli nazýval proto tuto nemoc raději panmyelopathií. Panmyelopathie je však pojmenováním obsahově zase příliš neurčitým. Askanazy chtěl je zúžiti přídomkem panmyelopathia atrophica, leč s tímto přídomkem je pojmenování jen opisem panmyelofthisy. Stejně se nevžila ani jiná ještě pojmenování této nemoci: amyelie (Klemperer), amyelhémie (Kaznelson), panmyelotoxicosis (Bloch), l'anémie intermédiaire maligne (Chevallier).

Sami považujeme pojmenování nemoci panmyelo-

fthisou za název nejvhodnější. Musíme jím rozuměti ovšem především jen syndrom haematologický. Neboť právě jen deskriptivní obraz haematologický: anemie, granulocytopenie a trombopenie je nám posud jediným jednotícím článkem v onemocnění, jehož tvář v klinickém průběhu (a jak uslyšíme i v anatomickém obrazu) může býti tak rozličná. Proto také můžeme nemoc správně rozpoznati vždy jen rozbořením haematologickým. Musíme ovšem dobře znáti alespoň nejbližší diferenciální diagnostiku haematologickou tohoto onemocnění.

Nejčastěji musíme u panmyelofthisy vyloučiti akutní leukemii. Akutní i subakutní myeloblastosa probíhá totiž také často pod klinickým obrazem jen progresivní těžké anemie, snad s krvácivostí, často i se septickou nadstavbou. Leukopenická její forma s excesivní mnohdy granulocytopenií je pak panmyelofthise podobná i haematologicky. Pamatujme však, že u panmyelofthisy nikdy nenajdeme v periferní krvi leukemické buňky germinativní. Rozpoznání myeloblastů nečiní obvykle potíží. Jinak je tomu ovšem tehdy, jde-li o leukemickou mikromyeloblastosu. Bezpečné rozlišení mikromyeloblastů v nátěru krevním především proti lymfocytům, namnoze stejně velikým, vyžaduje totiž nejenom větší již zběhlosti v haematologické mikroskopii, ale vyžaduje i opticky bezvadného přístroje. Při leukopenické mikromyeloblastose najdeme někdy v nátěru krevním mikromyeloblasty jen ojedinělé. I jediný však mikromyeloblast bezpečně určený postačí tu obvykle k správné diagnóze leukemie. Z klinické symptomatologie může nám tu pomoci jen nádor sleziny. U leukemie nacházíme jej obvykle, u genuinní panmyelofthisy chybí prakticky vždycky. Nutnost včasného rozlišení obou nemocí nemá význam jen akademický. Prognosu panmyelofthisy lze totiž právě včasným energickým léčením někdy zlepšit, ba někdy můžeme jím dosáhnouti i trvalého zhojení nemoci.

Anemie u panmyelofthisy je zpravidla normochromní a nemívá osobité rysy morfologické. Jsouc však anemií z útlumu kostní dřeně (viz později), projevuje se, podobně jako i jiné anemie z útlumu často i makroplancytosou, ba i ovalo-megalocytosou. Nalézáme tu pak u ní i zvýšený průměrný diametr červených krvinek a též i vyšší index barvení. Diferenciální diagnosa proti anemii perniciosní bývá však obvykle snadná. U perniciosní anemie zastihneme jen zřídka leukopenii a zvláště granulocytopenii tak excesivní,

jaká obvykle bývá u panmyelofthisy. Ale i klinická symptomatologie anemie perniciosní je jiná, mívá subikterus, má pravidlem achylíi a také někdy i nádor sleziny. Tyto u panmyelofthisy chybějí. Jsme-li ještě někdy v nejistotě, můžeme si konečně pomoci i sternální punkcí a jmenovitě ex juvantibus — léčením játry. Náš dnešní příspěvek kasuistický je nám však příkladem toho, že rozpoznání panmyelofthisy od anemie perniciosní může skutečně někdy působiti potíže.

Někdy může činiti potíže také rozpoznání panmyelofthisy proti agranulocytose. Obě nemoci mívají nejenom podobný průběh klinický, ale mohou si býti podobny i haematologicky. Stává se tak zvláště u agranulocytosy, vyvíjející se chronicky, kdy se granulocytopenie sdružuje již s anemií, ba někdy i s trombopenií. Jestliže jsme nesledovali nemoc haematologicky již od počátku, nemusí se nám pak rozpoznání obou nemocí již vůbec zdařiti. Tuto obtíž pochopíme však snadno, když si uvědomíme, že pathogenesa obou těchto chorobných stavů kostní dřeně je, jak se zdá, asi velmi blízce příbuzná (viz později).

✓ V akutním průběhu panmyelofthisy se haematologická trias anemie, granulocytopenie a trombopenie stupňují obvykle progresivně až k infaustnímu konci choroby. Druhotné komplikace nemoci — nejčastěji krvácivost a sepse — mění tu jen průběh a klinický obraz nemoci.

Probíhá-li však nemoc chronicky, může se objeviti i u panmyelofthisy v nálezu krevním jisté kolísání a občasné i zřejmá spontánní tendence k zlepšení. Někdy, ač vzácně, může se počet granulocytů, červených krvinek, ale i trombocytů přiblížiti časem dokonce i hodnotám normálním. Tu lze již mluviti o jakýchsi »remisích« panmyelofthisy.

Remisi panmyelofthisy lze ovšem vzbuditi i opakovanými transfusemi krve. A transfuse krve jsou také posud jediným účinným prostředkem v boji proti panmyelofthise. Často opakovaná transfuse ztrácí tu však obvykle brzo svoji účinnost. A protože nemáme dosud proti panmyelofthise, jak jsme řekli, jiného účinného prostředku, je prognosa každého haematologicky bezpečně zjištěného syndromu pan-

myelofthisy svrchovaně vážná. Než i tak podaří se nám nejdnou změnití akutní, nejnebezpečnější průběh nemoci alespoň v chronický. Jen vzácně podaří se nám nemoc i trvale zhojiti. Nikdy ovšem nemůžeme rozhodnouti, jak dalece nám kdy v našem léčení napomáhá právě ona spontánní tendence panmyelofthisy k remisi, či dokonce k zhojení. A proto právě musíme býti v prognose panmyelofthisy velmi opatrní. Řekli jsme již, a bude to potvrzeno i dalším, že panmyelofthisa je jen chorobným syndromem, definovaným především jen haematologicky. Rozličná pak tendence panmyelofthis k spontánním remisím a snad i rozličná jejich reakce na léčení transfusemi mohou nasvědčovati tomu, že haematologický syndrom panmyelofthisy může býti způsoben vlivy, které se uplatňují v kostní dřeni pathogeneticky rozličně.

Haematologický syndrom panmyelofthisy v periferní krvi musíme chápati důvodně vždy jako projev útlumu, ba často i jako projev náhlého zániku v činnosti celého haematopoietického souboru kostní dřene, všech jeho krvetvorných systémů současně. Anatomicky projevuje se nám tento útlum činnosti v kostní dřeni sice rozličně, vždy jsou tu však anatomické změny velmi hrubé. Vzácně jde o zánik specifické krvetvorné kostní dřene vůbec, a to jak v diafysách, tak i v spongiose epifys a kostí plochých. To je pak panmyelofthisa v anatomickém slova smyslu. Vzhled kostní dřene bývá makroskopicky, ale i mikroskopicky převahou tukový až rosolovitý. Jindy však je atrofie parenchymu kostní dřene jen ložisková. Vedle tukové kostní dřene nalezneme pak v kostní dřeni i ostrůvky zachovalé nebo zřejmě novotvořené kostní dřene červené. Leč i v těchto ostrůvcích červené kostní dřene zjišťujeme zpravidla hrubé změny mikroskopické, projevující se jmenovitě zástavou zrání v tkáni granulocytopenické i v erythropoiese, též i megakaryocytů bývá tu málo.

Etiologie panmyelofthisy je nepochybně rozličná.

Víme, že nemoc může vzniknouti na př. po některých léčivech. Nejznámější takové panmyelofthisy jsou po salvarsanu, po injekcích solí zlata a těžkých kovů vůbec. V nové době objevily se panmyelofthisy po sulfonamidech. Panmyelofthisu lze způsobiti však i experimentálně na př. benzolem. Benzolová panmyelofthisa je nám ostatně známa i z pathologie klinické. Viděl jsem jednou i panmyelofthisu, která vznikla u šoféra asi po lehké otravě výfukovými plyny z benzinového motoru. Panmyelofthisa může však vzniknouti i po ozařování radiem a roentgenem. To jsou panmyelofthisy s etiologií známou. Velmi četné panmyelofthisy vznikají však naproti tomu zcela záludně a jejich příčinu neobjasníme si ani nejzevrubnějším rozbořem anamnesy. To jsou panmyelofthisy, t. zv. essentiální.

Panmyelofthisy se známou etiologií působí klinicky obvykle dojmem chorobných stavů samostatných. Rozlišujeme je jen označením panmyelofthisa po léčivu, panmyelofthisa po radiu, po roentgenu a pod. Panmyelofthisy essentiální postrádají naproti tomu dosti často tohoto samostatného nosologického vzhledu. Působí někdy dokonce přímo dojmem chorobných stavů jen přidružených. Vzpomínám na haematologický velmi těžký syndrom panmyelofthisy, který jsem viděl jednou v puerperiu a který se opakovanými transfusemi krve opět dokonale a trvale upravil. Připomínám výslovně, že tu nešlo o anemii z gravidity, a to ani podle anamnesy, ani haematologicky, ani konečně *ex juvantibus*. Tyto essentiální panmyelofthisy, které zjišťujeme někdy jako skutečně přidružené k jiným chorobným stavům, bude snad nejlépe rozlišovati jako panmyelofthisy při graviditě, puerperiu, infekčních chorobách a pod.

Mohlo by se snad zdáti, že rozčlenění syndromu panmyelofthisy do tolika podskupin není prospěšné. Neznáme však pathogenesú tohoto chorobného syndromu a známe také jen zčásti její etiologii. Tu pak

znamená takové rozčlenění, které nic nepředpokládá, jenom výhodné rozšíření biologického základu, z něhož přistupujeme teprve k bádání o vlastní pathofysiologii a pathogenesi panmyelofthisy.

Všimněme si jen anemie, granulocytopenie i trombopenie u akutní leukemie. I tu jde přece o haematologický syndrom panmyelofthisy, který je tu nepochybně také jen projevem útlumu všech krvetvorných tkání v kostní dřeni. A třebaže je tu takový útlum jistě jen souřadným projevem leukemického onemocnění kostní dřene, můžeme konečně i tu mluvití právem o panmyelofthise, panmyelofthise ovšem druhotné při akutní leukemii.

Pathogenetickému rozboru jsou prozatím přisuzovány jen panmyelofthisy po léčivech. Mezi léčivy je to však jediný benzol, který má přímý toxický účinek na kostní dřeň. Tímto účinkem působí benzol na kostní dřeň vždy a lze také tento účinek odstupňovati i dávkou: malými dávkami benzolu podařilo se totiž v pokusech vzbuditi i jen trombopenii (Santesson a Selling). Všechna ostatní léčiva, po nichž panmyelofthisa někdy vznikla, nemají však přímého toxického účinku na kostní dřeň. Většina osob snáší užívané dávky toho či onoho léčiva bez škodlivé reakce vůbec. Panmyelofthisa vznikla tu dokonce i po dávce léčiva zcela malé. Tu nám musí býti zřejmo, že panmyelofthisa po léčivu je chorobnou reakcí kostní dřene zcela osobitou.

Poohlédneme-li se v klinické haematologii po stavech podobných, nalézáme ihned nápadnou podobnost především s agranulocytosou a s trombopenií. Víme, že agranulocytosa, ale i trombopenie vznikají rovněž často po léčivech, a víme, že agranulocytosa i trombopenie jsou rovněž v podstatě útlumem v kostní dřeni. U agranulocytosy jde však především o útlum jen granulocytopenie, u trombopenie zase jen o útlum v produkci trombocytů. Panmyelofthisa je naproti tomu chorobnou reakcí kostní dřene, při níž se jeví útlum v celém krvetvorném parenchymu kostní dřene současně. Rozdíl proti agranulocytose

a trombopenii je zde tudíž jen kvantitativní, nikoliv druhově rozličný.

O agranulocytose po léčivech i o trombopenii po léčivech bylo již pokusně prokázáno, že jsou reakcemi povahy alergické. Anatomicko-histologické zkušenosti u těchto chorobných stavů v kostní dřeni nás pak učí, že sídlem anafylaxe, šokovým orgánem musí býti v této alergické reakci, ať už u agranulocytosy, či u trombopenie, právě jen kostní dřeň sama. Může-li pak vzniknouti po některém léčivu za podmínek jinak shodných někdy i panmyelofthisa, máme jistě dostatečný důvod, ba snad i právo k předpokladu, že panmyelofthisa; vznikla-li po nějakém léčivu, vznikla útlumem v kostní dřeni rovněž asi z reakce alergické.

Máme-li si nyní ovšem blíže představit, jak může z šokové reakce v kostní dřeni vzniknouti jednou jen monosymptomatická trombopenie, nebo, po jiném léku, zase jen monosymptomatická agranulocytosa, musíme — snad nevyhnutelně — viděti vlastní sídlo šokové reakce v kostní dřeni u trombopenie jen v systému megakaryocytovém, u agranulocytosy pak zase jen v systému granulocytopenickém. Jak jinak mohla by šoková reakce způsobiti útlum výlučně jen jediné ze specifických tkání krvetvorných?

U panmyelofthisy po léčivech poškozují však alergická šoková reakce v kostní dřeni všechny krvetvorné tkáně současně. Máme-li si vysvětliti, jak může z šokové reakce kostní dřeně vzniknouti celkový útlum tohoto orgánu současně, vypomůže nám snad nejlépe představa, že sídlem alergické reakce antigen-antilátka, z níž panmyelofthisa druhotně vzniká, jsou nikoliv jako u agranulocytosy a u trombopenie specifické krvetvorné tkáně samy, nýbrž především a snad jediné endothelie sinokapilárních prostor v kostní dřeni. V této představě jeví se nám panmyelofthisa *sit venia verbo* jakýmsi vaskulárním »asthmatem« kostní dřeně. Útlum v činnosti kostní

dřeně en block vzniká v této představě poruchou výživy a anoxemií tkáně parenchymu kostní dřeně, kterážto porucha výživy i anoxemie jsou způsobeny primární alergickou reakcí vaskulární.

Vaskulární genesou alergické panmyelofthisy můžeme však také vysvětliti, proč bývá u této nemoci i anatomický nálezn v kostní dřeni tak rozličný. Ostrůvky červené kostní dřeně mohou se totiž v chronickém průběhu nemoci i regenerovati, ale jen tam, kde porucha výživy kostní dřeně nezpůsobila ještě naprostý zánik její regenerační vitality. A v této představě konečně i pochopíme, že i červená kostní dřeň může býti za těchto podmínek činnostně méněcennou.

Rozlišování alergických reakcí v kostní dřeni na reakce se sídlem ve specifické tkáni a na reakce endothelo-vaskulární je ovšem posud jen konstruktivní. Průkaz experimentální a histologický bude asi obtížný. S hlediska biologického nelze však proti němu nic namítati. Rozdělení reakcí je ovšem jen hrubě schematické. Ve skutečnosti půjde tu často i o reakce sdružené, vaskulární i parenchymové současně. Jen tak pochopíme totiž, proč agranulocytosa zprvu monosymptomatická (a. simplex Schultzova) přejde někdy v infaustní haematologický syndrom panmyelofthisy a proč se tak, ač jistě vzácně, může státi i s trombopenií zprvu monosymptomatickou. A tu i pochopíme, proč panmyelofthisa i agranulocytosa, probíhají-li chronicky, jsou si někdy i haematologicky tak podobné.

Nesmíme ovšem každý reakční projev kostní dřeně i u prokázané alergosy kostní dřeně považovati vždy jen za alergický. Tak na př. anemie a iritace granulocytopeniesy, většinou zcela benigní, jak je vidíme někdy v chronickém průběhu trombopenie, mohou býti zcela dobře způsobeny reakcí sice rovněž vaskulární, ale reakcí již nealergickou, reakcí pouze vynucenou, která se dostavuje ve formě zánětu v kterékoliv tkáni při jakémkoliv jejím poškození. Může se tudíž dostaviti i v kostní dřeni na poškození tkáně

z reakce antigen-antilátka. Tímto malým odbočením od vlastního tematu chceme v této souvislosti jen zdůraznit, jak musíme v patologii kostní dřeně, stejně jako to činíme v patologii orgánové vůbec, počítati při výkladu chorobných jejích stavů i s nedělitelnou účastí sinokapilárního jejího oběhu.

Rozbor agranulocytosy i trombopenie, a s jeho pomocí i rozbor panmyelofthisy po léčivých přivedl nás dnes tudíž k poznání, že se může v lidské patologii i kostní dřeň zcela samostatně alergisovati v šokový orgán. Modus alergisace kostní dřeně může býti asi zcela rozličný, tak jako je tomu při alergisaci i jiných orgánů v lidské patologii. Může se tak státi asi inhalací, ingescí, invasí a snad i zevním kontaktem, často se tak ale děje, podle klinických zkušeností, právě cestou injekční. Uzpůsobení alergické reakce v organismu v reakční pohotovost právě kostní dřeně jest asi určena individuální, získanou či převahou konstituční povahou jak celku, tak ovšem i kostní dřeně samé. Z posavadních zkušeností klinických je však pravděpodobno, že řízení alergického reakčního druhu v konečnou alergisaci kostní dřeně a tu pak i konečnou alergisaci jen té či oné specifické tkáně v kostní dřeni je určováno, u léčiv alespoň, i farmakodynamickými a toxickými jejich vlastnostmi.

Alergický původ útlumu kostní dřeně jest skutečně prokázán u agranulocytosy i u trombopenie po léčivých. U panmyelofthisy je ovšem takový průkaz velmi obtížný již pro samu povahu onemocnění. Srovnáme-li však panmyelofthisu s agranulocytosou i s trombopenií, můžeme i panmyelofthisy po léčivých s velkou pravděpodobností považovati za útlumové alergosy kostní dřeně. Ale skutečně a právě jen tyto. Neboť tak mnohé panmyelofthisy nemají v anamnesi často vůbec nič pozoruhodného. Také panmyelofthisy po roentgenu a po radiu nemůžeme posud považovati za alergické, byť bychom ovšem nemohli tuto možnost ani bezpečně vyloučiti. Benzo-

lová panmyelofthisa však je jistě povahy nealergické. A právě skutečnost benzolové nealergické panmyelofthisy nám říká, že chorobný děj, jímž může v kostní dřeni dojít k syndromu panmyelofthisy, jinými slovy k útlumu cytoplasmické činnosti celého krvetvorného parenchymu v tomto orgánu, může být asi pathogeneticky rozličný. Za tohoto stavu vědění musíme proto upřímně vítati každé kasuistické sdělení, které je klinicky dobře doloženo. Z tohoto důvodu předkládáme k uveřejnění i pozorování naše. Osobité zvláštnosti tohoto pozorování mohou totiž svým dílem přispěti v řešení pathogenese právě nej-
obtížnějšího problému panmyelofthisy esenciální.

Ing. V. R., 57letý, dlouholetý ředitel továrny na konser-
vování ovoce. Jeho onemocnění počalo se prý na podzim
1942. V říjnu za pocitu úplného zdraví byl na dovolené
v Lázních Poděbradech. Při celkovém vyšetření lékařském
bylo mu provedeno i vyšetření krve a jím po prvé byla
zjištěna již anemie. Hb: 9,5 g, E: 3.400.000, B. I.: 0,9, L: 4.100.
V diferenciálním obrazu leukocytárním N. S.: 19%, N. T.:
7%, Mono: 8%, Lymfo: 58%. V morfologickém obrazu z ná-
těru krevního uvedena anisocytosa, mikrocyty i poikilocyty.
Nebylo prý mu řečeno, o jakou anemii běží, ale byly mu
ihned ordinovány injekce Pernaemylu. Za pobytu v Podě-
bradech dostal pak celkem čtyři tyto injekce a měl pokračo-
vat v této léčbě i doma. Brzo po návratu z Poděbrad
onemocněl však, prý v listopadu téhož roku, lalůčkovým
zánětem plic a užíval tehdy po návrhu lékaře i velmi mnoho
Dolminy. A teprve po této nemoci se náš pacient začal cítit
sláb a dostával i první potíže s dechem. Kontrolní vyšetření
krve dal si ale provést až v dubnu 1943 v Praze doc. Be-
ránkem: Hb: 60%, E: 2.420.000, B. I.: 1,25, L: 1600. Rozpočet
bílých krvinek: NS: 16%, NT: 2%, Eo: 0, Mono: 3%,
Lymfo: 79%. V červeném obrazu zdůrazněna anisopoikilo-
cytosa, ale i makro- a megalocytosa, i hyperchromemie.
Diagnosa zněla na anemii perniciosní. (Reakce BW v krvi,
provedená současně, byla negativní.) Ošetřujícím lékařem
bylo proto ihned znovu zahájeno systematické léčení injekč-
ní Pernaemylem forte 2 ccm ob den. Nemocný necítil však
po tomto léčení žádné zlepšení subjektivní. Injekční reakce
místní byly velmi bolestivé a po 18. injekci udělal se do-
konce ve svalu hluboký absces, dostal i vysoké horečky a
byl k chirurgickému ošetření převezen do plzeňské nemoc-

Sestava nálezů krevních.

Dat.	Hb%	E	BI	L	Thr.	Ret%	$\varphi\mu$	%NS	NT	NW	Fo	Ba	Mo	Ly	Pl. b.
7. I. 44	75	3,300	1,13	9,300	286.000	2,9	7,8	33,6	3,2	—	25,6	0,8	4,0	32,8	—
22. II.	90	3,900	1,15	2,500	201.000	0,7	7,7	9,6	0,8	0,8	17,6	—	0,8	70,4	—
29. II.	80	3,590	1,11	2,150	71.800	1,2	7,8	8,0	1,6	—	9,6	—	6,4	72,8	1,6
14. III.	80	3,180	1,26	2,550	95.400	0,4	7,7	9,2	2,0	—	8,8	0,4	5,2	73,6	0,8
27. III.	81	3,330	1,22	1,650	86.500	0,5	7,8	11,2	2,4	—	4,0	—	4,0	77,6	0,8
no 3 hod.	72	3,120	1,16	1,700	24.960	0,8	7,7	4,8	0,8	—	6,4	—	3,2	84,8	—
17. IV.	60	2,370	1,27	1,650	66.000	0,6	7,8	3,2	0,8	—	0,8	—	4,0	91,2	—
29. IV.	48	1,960	1,20	1,450	78.400	0,2	7,9	14,4	0,8	—	1,6	—	1,6	80,8	0,8
13. V.	71	3,170	1,12	3,050	165.000	1,5	7,9	37,6	4,8	—	0,8	—	4,8	52,0	—
25. V.	88	4,050	1,10	9,100	279.000	1,2	7,5	52,0	1,6	—	11,6	—	7,2	28,0	—
13. VI.	90	4,150	1,09	5,500	281.000	1,1	7,6	22,4	0,8	—	24,0	—	6,4	46,4	—
2. VIII.	76	3,620	1,05	2,750	79.600	0,2	7,5	5,6	0,8	—	8,0	—	3,2	82,4	—
28. VIII.	66	2,760	1,20	1,800	44.000	0,5	—	6,4	0,8	—	3,2	—	2,4	87,2	—
17. X.	55	2,710	1,0	2,650	21.600	0,7	—	2,4	1,6	—	0,8	—	2,4	92,8	—
21. XI.	20	780	1,33	1,050	21.800	1,2	—	35,0	6,0	—	—	—	3,0	56,0	—

nice. Horečky trvaly však i po otevření abscesu; dostával potom opakované transfuse, nitrožilně i glykosu a vápno. Haemogram provedený v nemocnici po první transfusi krve: Hb: 54%, E: 2,290.000, B. I.: 1,0, L: 2400. Opakovanými transfusemi podařilo se konečně horečky potlačit a celkový stav nemocného se podstatně zlepšil. Podle haemogramu ze dne 4. VIII. 1943 měl již Hb: 91%, E: 4,620.000, B. I.: 1, L: 6200. (Rozpočet bílých krvinek není mi bohužel z této doby znám.) Po sedmidedelním léčení v nemocnici byl nemocný opět propuštěn.

24. IX. 1943 měl v kontrolním vyšetření krve ještě 87% Hb, E: 4,260.000, B. I.: 1,0, L: 6000, ale v listopadu nato necítil se opět zdrav a v kontrole haematologické, provedené v Praze doc. Beránkem, bylo zjištěno již jen: Hb: 81%, E: 3,360.000, B. I.: 1,2, L: 2500. V rozpočtu bílých krvinek bylo NS: 34%, NT: 1%, Eo: 5%, Baso: —, Mono: 6%, Lymfo: 54%. V morfologickém obrazu je opět uváděna anisocytosa, ovalocytosa i hyperchromemie. A protože byla znovu vyslovena diagnosa anemie perniciosní, bylo zavedeno ošetřujícím lékařem opět energické léčení jaterními injekcemi, tentokrát Campolonem. Nemocný měl dostati pro první serii 20 injekcí po 5 cm denně do svalu. Tentokrát však již třetí injekce způsobila nový absces v hýžděvé krajině. Byl znovu převezen do plzeňské nemocnice, kde byl absces otevřen, ale septický stav trval i tentokrát dále. Dostával opět opakované transfuse krve, a když se jeho subjektivní stav zlepšil, opustil nemocnici dne 22. XII. 1943 s Hb 50%, E: 2,820.000, B. I.: 0,9, L: 4700. Doma se léčil potom jen sympatolem a užíval Ferronat C.

Dne 7. ledna 1944 přišel do ordinace jednoho z nás (J.). V somatickém nálezu je nápadná bledost pleti i sliznic bez subikteru. Jizvy po incisích prvního abscesu jsou již zhojeny, v pravé hýždi je však dosud secernující píštěl po druhém abscesu. Interní nález orgánový je beze změn; zdůrazňuji, že jazyk má sliznici normální, játra a slezina nejsou zvětšeny. Skiaskopicky v pravém hrotu plicním je diskretní fibroindurativní zhojený proces tbc. V moči je urobilinogen slabě pozitivní. Tlak krevní 175/100 mm Hg Tycos. Neurologický nález nejeví odchylek od normálního stavu, není ani subjektivních potíží, které by ukazovaly na počínající syndrom neuroanemický.

Nález krevní*) je však i v této době utvářen vskutku tak, že se i nám zdá diagnosa anemie perniciosní správnou. Je

*) Haemogramy námi provedené jsou sestaveny v připojené tabulce k lepšímu přehledu.

tu ovalocytosa i zřejmá megalocytosa v nátěru krevním, průměrný diametr červených krvinek je halometricky nápadně veliký, chybí tu pouze hypersegmentace neutrofilních leukocytů. Vše se zdálo velmi jednoduché a nepokládal jsem ani za nutné vyšetření sekrece žaludeční. K oběma nezdarům v léčení jaterními injekcemi, k abscesům i k těžké sepsi; mohlo přece nejsnáze dojíti technickým nedopatřením při aplikaci injekcí. Vyhověl jsem proto ochotně žádosti nemocného, abych mu další jaterní injekce dával sám, a začali jsme pak novou, čtvrtou serií injekcí s Campolonem po 8 cem jednou týdně.

Po první injekci sdělil mi nemocný, že byla velmi bolestivá a projevila se i větším infiltrátem; další injekce v týdenních intervalech snášel však nemocný již dobře, vce'ku i bez místních větších reakcí vůbec. Měl však po nich prý vždy pocity horka v hlavě a návaly krve v obličeji. Podobné reakce jsou však při injekcích jaterních u anemie perniciosní dosti obvyklé a proto také jsme pokračovali v injekcích nerušeně dále. Nemocný se však nelepšil. Před osmou injekcí provedl jsem proto dne 22. II. 1944 kontrolu haemogramu. Červený obraz krevní se tu sice numericky mírně z'epšil, naproti, tomu však došlo v bílém obrazu k těžké leukopenii a k excesivní neutropenii a počet trombocytů se také patrně snížil.

Tak těžká granulocytopenie nebývá obvyklou ani u neléčené anemie perniciosní a byla proto tím nápadnější, že se objevila až po několikanedělním léčení játry. Ač tu šlo zřejmě jen o reakci po jaterních extraktech zcela neobvyklou, reakci, jejíž alergický ráz nám byl ihned nápadný, pomohla nám právě teprve tato reakce, v níž se sdružila tak značná granulocytopenie s trombopenií a s anemií k poznání, že nemoc u našeho pacienta nebude asi anemií perniciosní, nýbrž panmyelofthisou.

Přehlédneme-li s tohoto opravného hlediska haemogramy, provedené u našeho nemocného v říjnu 1942 a v dubnu 1943, vidíme, že již tehdy býval počet granulocytů vskutku nápadně malý. Zvýšení tohoto počtu v některých z nálezů pozdějších a podobně i v prvním našem nálezu z ledna 1944 nemůže nám panmyelofthisu již vyloučiti, neboť kolísání v počtu

leukocytů i granulocytů je u chronicky probíhající panmyelofthisy dosti obvyklé.

Přes to však, že bylo naše podezření na panmyelofthisu jistě oprávněné, museli jsme si přece ještě vyloučiti anemii perniciosní s naprostou určitostí. Protože vznikla těžká leukopenie a excesivní granulocytopenie u našeho nemocného, podle našich záznamů, bezprostředně až při léčení injekcemi Campolonu bylo možno totiž i usuzovati, že se mohla kostní dřeň takto sensibilisovati předcházejícími seriami injekcí jaterních také u anemie perniciosní. V této šokové reakci kostní dřeně na injekce Campolonu mohlo pak dojíti i u anemie perniciosní k projevům útlumu v typu panmyelofthisy. Taková možnost byla sice a priori méně pravděpodobnou, leč konečné rozhodnutí diagnosy žádal si tu především zájem nemocného. Kdyby totiž šlo skutečně o anemii perniciosní, museli bychom se za těchto okolností bezvýhradně pokusiti o systematickou desensibilisaci. U panmyelofthisy naproti tomu můžeme toto léčení prostě přerušiti, neboť je nejen nepotřebujeme, ale okolnostmi právě zjištěnými je tu toto léčení i jako symptomatické kontraindikováno.

Při vyšetření žaludeční sekrece kofeinem (doc. Beránek) zjistili jsme u našeho nemocného volnou solnou kyselinu 27, celkovou aciditu 40. (V této době přinesl nemocný i výsledek vyšetření žaludeční sekrece z nemocnice plzeňské. I z tohoto vyšetření jsme poznali, že již při prvním pobytu jeho v nemocnici bylo tam po snídani Ewald-Boasově zjištěno volné solné kyseliny 17, celkové acidity 39.) Chtěli jsme provésti u nemocného ještě i sternální punkci, leč nemocný nesvolil a nepodařilo se nám toto jeho rozhodnutí změnit ani později.

Doplňujícím vyšetřením mohli jsme tudíž pouze zjistiti, že sekrece žaludeční je u našeho nemocného normální. Uvážíme-li však, že haemogram, ale i klinický obraz i průběh nemoci se přece jenom lišily od

anemie perniciosní, že nemoc zřejmě na léčení jaterními injekcemi nereagovala, ač bylo toto léčení zkoušeno čtyřikráte po sobě, že injekcemi jaterními byla u našeho nemocného způsobena reakce kostní dřeně právě opačná a u anemie perniciosní vskutku i svým obsahem neobvyklá, můžeme považovati i samotné zjištění normální sekrece žaludeční za konečný a dostatečný již průkaz toho, že v našem pozorování vskutku o anemii perniciosní nejde.

Vyloučením anemie perniciosní jeví se nám pak ovšem onemocnění kostní dřeně u našeho nemocného nutně jako chronická panmyelofthisa. Počátek nemoci musíme ovšem klásti již před léto 1942. Vlastní příčina onemocnění zůstává nám tak zcela neznámou. Nemocný měl zřetelnou anemii, leukopenii i granulocytopenii (a pravděpodobně i tromboopenii) již před prvním léčením jaterními extrakty, ale i před podáváním sulfonamidů při bronchopneumonii v listopadu 1942. Nemocný na můj přímý dotaz popíral, že by se byl před létem 1942 léčil, nebo užíval nějaké léčivo vůbec. Je proto jisto, že nemoc nemohla u něho vzniknouti po léčivech a že jeho panmyelofthisa byla tudíž panmyelofthisou esenciální.

V tomto poznání budou se nám ovšem jeviti některé detaily z posavadního průběhu nemoci snáze pochopitelné a snáze si vysvětlíme i zřejmě alergickou reakci na jaterní injekce, která by u anemie perniciosní byla tak neobvyklá a svým obsahem u této choroby přímo absurdní (ač nikoliv a priori nemožná!). Opakujme si, že nemocný dostal prvních několik injekcí Pernaemylu již v říjnu 1942, kdy byla jeho anemie objevena. Toto léčení bylo pak přerušeno a znovu zahájeno až na jaře 1943. V této druhé serii injekcí dochází však již k bolestivým infiltrátům a po 18. injekci konečně i k abscesu a k sepsi. Léčení jaterními injekcemi bylo přerušeno, ale ošetřující lékař vrací se k němu znovu v listo-

padu 1943. Nemocný dostává však znovu absces a sepsi, tentokráte již po injekci třetí. Teprve ve čtvrté serii injekcí Campolonu docházíme vyšetřením krve k včasnému pochopení, že tu jde o projevy anafylaxe na jaterní přípravky a chápeme nadto, že v alergické reakci odpovídá nám tu kostní dřev sama, a to útlumem, který se projevuje především výraznou granulocytopenií a trombopenií. K alergisaci tohoto obsahu a formy došlo u našeho pacienta asi již prvními injekcemi Pernaemylu v říjnu 1942. Neboť vznik abscesu a sepse po 18. injekci druhé serie jaterních injekcí a vznik abscesu a sepse i v třetí serii těchto injekcí, tu ovšem již po injekci třetí, můžeme nejsnáze vysvětliti právě granulocytopenií, vzbuzenou z anafylaktické reakce kostní dřevě, jak jsme ji poznali sami v průběhu čtvrté serie jaterních injekcí.

Je nepochybné, že mezi přípravky léčebnými mohou se i jaterní extrakty státi alergenem. Známe přece antigenní vlastnosti i u insulínu a pestré alergické projevy, které ztrpčují často léčení insulínem. Známe po insulínu dokonce i vznik trombopenie (U. Strasser), jedné z prokázaných orgánových alergos kostní dřevě. Protože v pozorování Strasserově působil trombopenii opakovaně insulín různých továrních značek, a protože nešlo o anafylaxi na conservační přísadu přípravku, lze předpokládati, že alergenem byl tu asi komplex účinného inkretu sám. Antigenní vlastnosti insulínu nepodařilo se totiž K. Hansenovi a Eyerovi odstraniti ani u insulínu Wellcomova dvojím jeho překrystalisováním. Cerboni popsal alergické reakce i po extraktech z hypofysy. I tu byl antigen vázán na specifický komplex inkretu, nikoliv na conservační přísady, či na bílkovinné příměsi preparátu.

Podobně jako po insulínu uvádí K. Hansen časté alergické reakce i po injekcích jaterních extraktů: urtikarii, eosinofilní bronchitis, astma, erythemý, pruritus, prchavé infiltráty v místě injekce, ale i únavu a nevolnost, zvýšenou teplotu i otoky kloubů. (Eosinofilie, která provází velmi často léčení extrakty jaterními a projevuje se zvláště výrazně při požívání jater syrových u anemie perniciosní, je asi reakcí zcela osobitou, neboť se s ní setkáváme právě a

především jen u anemie perniciosní. Její vztah k projevům alergickým je sporný.)

Grün (cit. K. Hansen) viděl jednou silnou pozitivní reakci intrakutánní proti přípravku „Exhepar“ v zředění 1:1000. Průkaz antilátek provedl pasivním přenosem. Výrazný šokový efekt po injekci jaterních extraktů viděl i v. Herff a Pake (cit. K. Hansen). V pozorování Pakeově byla kutánní reakce testovaných jaterních extraktů i při zředění 10^{-6} silně pozitivní a přenos Praussnitz-Küstnerovou methodou byl vždy pozitivní. A ani tu nešlo o alergii proti conservačním přísadám toho či onoho přípravku, ani proti specifické bílkovině zvířecí. Koncentrované přípravky jaterní reagovaly tu vždy silněji. Positivně reagovaly pak nejenom extrakty z jater hovězích, vepřových, kozích a koňských, ale i extrakty z jater ovčích, morčecích, kuřecích i z jater žáby. Nepatrná reakce byla naproti tomu s extrakty z jater rybích. Extrakty z ledvin, z pankreatu, ze sleziny a ze sliznice žaludeční měly rovněž vlastnosti antigenní, nikoliv však již extrakty ze sera, ze svalů příčně pruhovaných i ze svalu srdečního. Zdá se tudíž, že i u extraktů jaterních je antigen vázán na komplex účinného principu antiperniciosního. Exaktní definice však tohoto antigenního jádra v tom či v onom inkretu nebyla posud možná.

Skutečnost anafylaxie kostní dřeně na jaterní extrakty byla sice u našeho nemocného nejvýš pravděpodobnou již klinicky, pokusili jsme se však prokázat ji i experimentálně. Nemocného odeslali jsme zprvu na venek a vynechali jakoukoliv terapii vůbec, abychom získali opět plnou jeho citlivost k alergenu. Z haemogramů v tabulce vidíme, že se v tomto období stav našeho nemocného vůči hledě horšil (haemogramy ze dne 29. II. a 14. III. 1944). Ke zkouškám s testováním přípravků Campolonu a Pernaemylu přikročili jsme až dne 27. III. 1944.

Oba preparáty k testování byly vzaty z ampulek v originálním balení, tak jak je nemocný sám v lékárně koupil. Z každého vzorku za aseptických kautel otevřena jedna ampulka, přepipetována do sterilní zkumavky a zředěna karbofysiologickým roztokem do koncentrací 1:10,000, 1:1000, 1:100, 1:10. Kontrolou byl karbofysiologický roztok, jakého se používá ke zhotovování vakcín. Jelikož jsme nevěděli, jakého bylo užito conservačního prostředku v in-

jekciích Campolonu a Pernaemylu (podle zvláštního zabarvení vůně soudíme, že je to pravděpodobně karbolová kyselina), udělali jsme ještě jednu kontrolu se zředěným roztokem Chinosolu a Nipagin-Nipasolu.

Čerstvě připravené roztoky jaterních i kontrolních preparátů vstříknuty do kůže předloktí podle metody, obvyklé pro zkoušky alergenových testů. Do kůže pravé ruky vstříknuta příslušná zředění Campolonu, do levé ruky Pernaemylu.

Kontroly s karbofysiologickým roztokem i oběma antiseptiky zůstaly zcela negativní. U jaterních přípravků se již po několika minutách objevila ve všech zředěních pozitivní reakce, jež dostoupila vrcholu přibližně po 10—20 minutách. U Campolonu jsme označili reakci při zředění na 1:10.000 na 3 křížky, na 1000 na 4 křížky, na 100 a na 10 rovněž. U Pernaemylu byla reakce ve zředění 1:10.000 o něco slabší nežli u Campolonu, ostatní koncentrace však byly stejně silné, t. j. rovněž 4křížkové. K porozumění podotýkáme, že 4křížková reakce v našem případě se projevovala jako mohutný urtikariální pupenec, rozsahu přibližně 1 K, vysílající četné panožky do okolí a obklopený živě rudým erythémem o průměru 4—5 cm. Pupenec byl silně podlitý lymfou, takže prosvítal do žlutava a velmi svědil. Po delší době ztrácely již pupence svoje ostré obrysy, erythém se však ještě více rozšířil takže jednotlivé kruhy navzájem do sebe zasahovaly.

Při druhém etání reakcí po 24 hodinách urtica zcela zmizela a kromě nepatrného zrudnutí v místě vpichu, nebylo rozdílu mezi kontrolou a vlastními reakcemi; označili jsme je tedy jako prakticky negativní.

Jak je z výsledku viděti, běželo v našem případě o alergickou přecitlivělost vysokého stupně na preparát Campolon a Pernaemyl, prokazatelnou též intrakutánním testem podle obvyklých zásad. Šlo o charakteristickou časnou reakci, jež se podivuhod-

ně shoduje s tím, co se současně odehrávalo u pacienta v krevním obraze, jak z dalšího popisu patrně. Stejně tak uklidnění šokové reakce po 24 hodinách souhlasilo s vyhasnutím pozitivní intrakutánní reakce.

Jak již uvedeno, byly všechny kontrolní reakce negativní. Negativními kontrolními reakcemi jsme vyloučili možnost event. námitky, že by snad alergická reakce, projevující se velmi silně pozitivními testy, mohla platiti konservačnímu prostředku.

V další serii pokusů jsme zkoušeli stejným způsobem a ve stejných koncentracích oba preparáty na pěti různě nemocných lidech, abychom se ujistili, že přecitlivělost na preparáty jaterní, prokazatelná intrakutánním testem, není zcela běžným zjevem. Cítili jsme se povinni vykonati tuto zkoušku tím spíše, že nám není známo, že by se u nás někdo touto reakcí pravidelně ujišťoval o snášenlivosti pacienta na tento preparát.

První kontrolní případ se nám zdál býti zvláště vhodný, neboť šlo o pacientku velmi dobré tělesné konstituce, která pro různé vnitřní obtíže dostávala po několik měsíců před tím intramuskulární injekce jaterních přípravků. Jelikož se v místě vpichu po posledních injekcích objevoval stále bolestivější infiltrát, měli jsme dojem, že tyto byly čím dále tím hůře snášeny.

I. Pí C., choť lékaře. Zředění Campolonu, Pernaemylu 1:10.000, 1:1000, 1:100 zcela negativní, zředění 1:10 + — (lehká erythematosní reakce bez urticy, velikosti sotva desetihaléře).

II. Pí P. Perniciosní anemie, léčená Pernaemylem na odd. doc. dr. Jonáše. Po 20 min.: 1:10.000, 1:1000 zcela negativní, zředění 1:100 a 1:10 reakce + —, ale poněkud jiného charakteru nežli v předcházejícím případě (lehounká papulosní eflorescence, působící spíše dojmem nevstřebaného preparátu z místa vpichu, téměř bez zánětlivého erythému). Po 24 hod. všechny reakce negativní.

III. Pacientka A. z téhož oddělení, akutní kloubní hostec, t. č. již téměř v rekonvalescenci. Všechny koncentrace jaterních preparátů po 20 minutách dávají sotva znatelnou — + reakci, ale kontrola s karbofysiologickým roztokem reaguje stejně silně. Po 24 hodinách persistuje ještě slabá — + reakce u koncentrací jaterních preparátů 1:100 a 1:10. Jak vidno, tyto reakce nelze hodnotiti, neboť není mezi nimi a kontrolou rozdílu.

IV. Pí Š., vitium cordis. Jaterní preparáty ve zředění

1 : 100 a 1 : 10 dávají po 20 min. sotva viditelnou — + reakci, po 24 hod. zcela negativní.

V. Pí P. Diabētes a Tbc pulmonum. Pacientka velmi sešlá (odd. doc. Jonáše). Po 20 minutách obě největší zředění jaterních preparátů negativní, koncentrace 1 : 100 dává — + reakci, 1 : 10 + — reakci, opět ve formě papulosní eflorescence nepatrných rozměrů bez jakéhokoliv erythému. Po 24 hod. persistuje ještě částečně reakce na koncentraci 1 : 10.

Nelze tedy v žádném z našich pěti kontrolních případů mluvit o skutečné přecitlivělosti na jaterní preparát, která by se projevovала zřetelnou kutánní reakcí jako u našeho nemocného, ačkoliv dvě z kontrolních osob, a to ty, které byly léčeny již dříve po řadu měsíců jaterními preparáty, by pro získání alergie, či spíše rozšíření její hladiny mohly mít nutný předpoklad.

Před i po tomto testování provedli jsme kontrolní nálezy haematologické. Tyto haemogramy jsou v tabulce uzavřeny v rámečku. A tu vidíme, že haemogram, zhotovený za 3 hodiny po testech kožních, projevuje změny velmi nápadné: pokles počtu E i Hb, hrubý pokles zvláště v počtu granulocytů, který již před zkouškou byl ovšem značně nízký, současně však je tu i výrazný pokles v počtu trombocytů.

Silně pozitivní zkoušky kutánních testů, celkové příznaky šoku, byť příznakově podobné lehkému jen účinku histaminu, výrazná šoková reakce v krvi, jejíž charakter svědčí jednoznačně o jejím původu v kostní dřeni,*) jsou tudíž u našeho nemocného již bezpečným důkazem antigenních vlastností jaterních přípravků Pernaemylu a Campolonu. V reakci na

*) Měl jsem jednou příležitost zastihnouti u anemie perniciosní podobnou šokovou reakci po Hepraktonu. Reakce se projevila náhlou nevolností, horkem a erythémem v obličeji i na rukou a doma následovala pak vysoká teplota. Celá reakce do večera vymizela. V haemogramu za půl hodiny po počátku šoku nebylo žádných zřejmých změn vůbec. Šlo tu o pacientku, u které jsme musili již před časem právě z týchž důvodů nahraditi injekce Hepraktonu Campolonem.

tyto preparáty musíme si však všimnouti jako nejdůležitějšího především toho, co jsme tu skutečně prokázali asi vůbec po prvé, že je to právě kostní dřev, která sensibilisována u našeho nemocného v šokový orgán, reaguje v anafylaktickém šoku současným útlumem všech krvetvorných tkání, reakcí, která je vlastní právě panmyelofthise.

Panmyelofthisou esenciální trpěl však náš nemocný, jak jsme dokázali, již před léčením jaterními extrakty. Opakujme si jenom, že se alergisace kostní dřevě na jaterní extrakty, dnes již pokusně námi prokázaná, vyvinula u našeho nemocného s esenciální panmyelofthisou nápadně snadno a překvapivě brzo, pravděpodobně již v první serii injekcí Pernaemyly v říjnu 1942. A právě tato skutečnost přivádí nás přímo k domněnce, že sensibilisace jaterními extrakty tak neobvykle snadná a řízená právě na kostní dřev sama, je u našeho nemocného s esenciální panmyelofthisou projevem pouhé polyalergisace tohoto orgánu. Panmyelofthisa u našeho nemocného byť etiologicky, nejasná, esenciální, byla by tak ve své pathogenese v podstatě panmyelofthisou alergickou.

Sledovali jsme tuto myšlenku dále. Pohnutkou k tomu bylo nám vedle zájmu vědeckého i úsilí o další léčení nemocného. Když jsme totiž došli k závěru, že může jíti u našeho nemocného o panmyelofthisu alergickou, bylo jistě nejdůležitějším příkazem pro další léčení postarati se především o odstranění příčinného alergenu. V anamnese choroby nenašli jsme ovšem nic, co by nám tento alergen přiblížilo. Šlo však o inženýra chemie, který byl již dlouhá léta zaměstnán v továrně na konservování ovoce a v tomto pracovním prostředí bylo jistě mnoho a snadné příležitosti k alergisaci vůbec. Vyžádali jsme si proto od nemocného vzorky tovarů

i polotovarů, vzorky i všech konservujících prostředků, abychom z nich připravili vhodné testy. Naše přípravy byly však přerušeny dalším infaustním průběhem choroby.

Stav nemocného se totiž včihledě horšil a dne 17. IV. bylo proto rozhodnuto poslati nemocného znovu do plzeňské nemocnice k léčení transfusemi. Byl přijat na interní oddělení p. prim. dr. Bobka a pobyl v nemocnici od 20. IV. do 25. V. 44. Za tuto dobu dostal celkem 9 transfusí po 300 ccm krve od rozličných dárců své vlastní skupiny IO $\alpha\beta$. Dostával mimo to nitrožilně C vitamin a nitrosvalové injekce Nukleotratu. Při konsiliárním zájezdu do Plzně dne 29. IV. našel jsem stav krve ještě velmi špatný, jenom neutropenie a počet trombocytů se mírně zlepšily. Dne 13. V. bylo však patrné v haemogramu již celkové jeho zlepšení a dne 25. V. mohl býti nemocný v relativně dobrém stavu propuštěn dokonce z nemocnice. V haemogramu objevil se však náhle velký počet eosinofilních leukocytů. Jejich počet se pak v nálezu ze dne 30. VI. 44 ještě zvýšil. Tu zaznamenali jsme však již i nový značný pokles leukocytů a zvláště granulocytů. Po dalším měsíci je zhoršení v nálezu krevním zřejmě již všestranné a nemoc postupovala od té doby nezadržitelně k svému konci. Opětované transfuse krve, prováděné nyní ambulantně, byly již neúčinné a nemocný je snášel také čím dále tím hůře. Dne 28. VIII. 44 odmítl můj návrh, aby pro snazší kontrolu vstoupil do nemocnice v Praze, a dal se dne 2. IX. opět přijmouti do nemocnice plzeňské. Tam dostával znovu transfuse, celkem asi sedm po 200—300 ccm, také injekce Nukleotratu. Na toto léčení nemoc však již neodpovídala. Poslední můj kontrolní haemogram ze dne 17. X. po propuštění z nemocnice je zřejmě zase horší, anemie, granulocytopenie i trombopenie stávají se již kritické. Zkoušky o léčení nemoci přípravkem AT10 a na návrh p. prim. dr. Bobka i Homoseranem, prováděné již doma, zklamaly rovněž. Nemocný odmítal konečně i další transfuse krve a zůstal jen při domácím léčení symptomatickém. V této době začaly se již projevovati první lehké projevy haemorrhagické diathesy trombopenické. Ve velmi těžkém stavu převzla rodina nemocného dne 21. X. 44 narychlo ještě do Prahy na interní oddělení p. doc. V. Jonáše. Tam byla nemocnému ihned po převozu v těžkém stavu provedena ještě poslední transfuse krve, ale nemocný brzo nato zemřel. Laskavostí p. doc. Jonáše mohl jsem k tabulce svých nálezů krevních připojiti i poslední haemogram nemocného ze dne 21. X. 44.

Pro čtení nálezu pitevního a zvláště nálezu mikroskopického považují za nutné ještě zdůrazniti, že nemocný za dobu své nemoci dostal celkem asi 40—45 transfusí krve po 200—400 ccm.

Nález pitevní.

Anaemia gravis. Medulla ossium partim rubra in sterno atque in parte media et proximali femoris. Haemorrhagiae submucosae lentiformes multiplices cavi oris, linguae et epiglottis. Anaemia organorum, mucosarum et cutis. Anlipoidosis corticis glandularum suprarenalium. Oedema pulmonum.

Atheroma aortae incipiens. Atheromatosis modica trunci et ramorum arteriae pulmonalis. Emphysema pulmonum vesiculare medii gradus. Dilatatio cordis dx. non magna. Adhaesiones pleurales pulmonis sinistri praecipue cum pericardio. Adipositas intestini crassi. Autolysis organorum progressa.

Nález mikroskopický (prof. dr. H. Šikl).

Slezina: Pulpa značně buničná, četná ložiska erythropoesy, siderofagy v drobných ložiskách. Lymfatické folikly zachovány, zárodečná centra nejsou vytvořena.

Játra: Místy pericentrálně nevelká nekrosa, zčásti s vazivovou reakcí. Značná siderosa jaterních a místy i Kupfferových buněk, nevelká steatosa nepravidelně rozptýlená, hrubě kapénková. Mírná lymfocytární infiltrace v portobiliárním vazivu.

Parafinový řez:

Játra: Značná siderosa Kupfferových buněk, nahromadění siderofagů v ložiskách granulační tkáně v parenchymu. Značná kadaverosní hniloba.

Slezina: V pulpě porůznu drobná ložiska siderofagů. Erythropoesa celkem nepatrná.

Dřeň z femoru: Aktivace nevelká, převážně erythropoesa, značné kadaverosní změny.

Dřeň ze sternu: Poměrně hojné tukové buňky, erythropoesa poněkud převládá nad leukopoesou.

Závěrem

k našemu kasuistickému sdělení.

V našem pozorování šlo o panmyelofthisu, jejíž příčinu se nám nepodařilo vůbec zjistiti. Klinický obraz i průběh nemoci činil dojem choroby zcela sa-

mostatné. Progresivní spád nemoci byl třikráte přerušen remisí; podnětem k remisí byly tu vždy opakované transfuse krve. Třetímu zhoršení nemoci nemocný konečně podléhá. Klinika a konečně i haematologie našeho případu je zcela obvyklá a neliší se od běžného obrazu esenciální panmyelofthisy.

Výrazná makroplanocytosa a ovalo-megalocytosa v nátěru krevním způsobila však, že nemoc byla zprvu i námi považována za anemii perniciózní. Byla také léčena jaterními přípravky Pernaemylem a Campolonem. Léčení toto bylo, jako u panmyelofthisy obvykle, i u našeho nemocného neúspěšné. Následky tohoto léčení byly však zcela neobvyklé a přivedly nás teprve k správné diagnóze panmyelofthisy; učinily také z tohoto jinak všedního pozorování sdělení kasuisticky skutečně cenné.

Jaterní přípravky Pernaemyl a Campolon neměly sice léčebný účinek žádný, avšak injekční aplikací těchto přípravků se náš nemocný alergisoval. Řízení a uzpůsobení anafylaktické reakce na tyto přípravky byly poznány a blíže studovány až ve čtvrté serii jaterních injekcí, až v době, kdy nemocný přišel teprve do našeho pozorování. Již dříve však v druhé serii injekcí i v serii třetí mívával nemocný po injekcích bolestivé infiltráty, v serii druhé po 18 injekci vznikl v místě injekce dokonce absces, na který se připojil těžký septický stav. Totéž se opakovalo i v serii třetí, tu však již po injekci třetí. Můžeme proto důvodně usuzovati, že k alergisaci jaterními preparáty došlo u našeho nemocného velmi brzo, pravděpodobně již v první serii několika injekcí Pernaemylu. Mezi první a druhou, serii jaterních injekcí byla přestávka dlouhá asi půl roku a stejně dlouhá přestávka byla pak i mezi serii injekcí druhou a třetí.

Ve čtvrté serii jaterních injekcí, které jsme aplikovali již sami, projevila se nám anafylaxe u našeho nemocného vedle bolestivého infiltrátu po

první injekci především v nálezu krevním. Zde našli jsme po 8. injekci Campolonu nejenom excesivní leukopenii a granulocytopenii, ale i patrný pokles v počtu trombocytů.

Intrakutánní testy, provedené s Campolonem a Pernaemylem, byly velmi silně pozitivní do zředění 1:10.000. Bylo tu také prokázáno, že antigenní vlastnosti zkoušených přípravků jsou vázány na organický komplex přípravků, nikoliv na přísady konzervující. Subjektivně projevil se šok pouze pocitem horka v hlavě a zrudnutím v obličeji a celkovou únavou. Nejzajímavější je však, jak se projevila šoková reakce v krvi. Za tři hodiny po silně pozitivním kožním testu zjišťujeme tu náhlý pokles jak červených krvinek a haemoglobinu, tak i granulocytů i trombocytů. Je to táž reakce, kterou jsme zastihli u nemocného po léčení jaterními přípravky. Považujeme tuto reakci v krvi po kožních testech těmito přípravky za průkazné potvrzení našeho pozorování klinického, že totiž v alergické reakci na jaterní přípravky stala se u našeho nemocného šokovým orgánem přímo kostní dřeň sama. Šoková reakce kostní dřene projevila se tu v krvi příznaky náhlého útlumu všech krvetvorných tkání v kostní dřeni současně, tedy syndromem, který je haematologicky i podstatou panmyelofthisy.

Zhoubný spád nemoci nedovolil nám pokračovati u našeho nemocného v dalším výzkumu jeho anafylaxe. Skutečnosti však, že se jaterními extrakty alergisoval náš nemocný již několika injekcemi v první serii léčení, dále, že řízením alergické reakce stala se tu šokovým orgánem právě kostní dřeň, a konečně, že se šoková reakce v kostní dřeni projevila útlumem v typu panmyelofthisy, choroby to již trpěl náš nemocný v esenciální její formě již před aplikací extraktů jaterních, všechny tyto skutečnosti ukazují nám jediným směrem, že totiž panmyelofthisa, byť nepochybně esenciální, byla

u našeho nemocného pathogeneticky rovněž asi panmyelofthisou alergickou. Neboť jen orgán jednou již sensibilisovaný, stává se přecitlivělým touž reakcí alergickou tak snadno i k antigenům jiným podobným, ale i k antigenům nestejnorodým. Jde tu o t. zv. polyalergisaci, která je příčinou, proč alergie zprvu monovalentní, se stává v klinické pathologii zvláště chronických alergos tak často alergií polyvalentní.

Pisemnictví.

Berger, W. a Hansen, K.: Allergie, Thieme, Lipsko 1940.
— **Frank, E.:** Berl. kl. W. 1916; Aleukia haemorrhagica (Neue D. Kl., sv. IV, 421, 1930). — **Jedlička, Vl.:** ČLČ 83, 1292, 1944. — **Naegeli, O.:** Blutkrankheiten, J. Springer 1931.
— **Netoušek, M.:** ČLČ 80, 14, 1941. — **Pelnář, J.:** ČLČ 63 1653, 1924 a 66, 1716, 1927. — **Schulten, H.:** Lehrb. d. Haematologie, Lipsko 1939. — **Strasser, U.:** W. kl. W. 908, 1935.