

HIPERSPLENIZMI DYTËSOR NË SËMUNDJEN WILSON

JOSIF ADHAMI, PASKAL CULLUFI *

Summary

SECONDARY HYPERSPLENISM IN WILSON DISEASE

The authors have studied 39 patients with Wilson disease, 14 or 35.9 % of whom had hypersplenism phenomenons. Two control groups were taken as comparison, the first of 60 cirrhosis of posthepatic and alcoholic nature with hypersplenism and the other comprised 30 non - Wilson hepatic cirrhosis without hypersplenism. From the study and statistical elaboration of the data the results were :

- 1) Hypersplenism in Wilson cirrhosis appears in young persons and rarely at those with viral and alcoholic cirrhosis ($p < 0.0001$).
- 2) Cupremia is too lower in Wilson cirrhosis with hypersplenism than in those without hypersplenism ($p < 0.01$).
- 3) Ceruloplasmina is lower at patients with Wilson disease with hypersplenism than those without hypersplenism ($p < 0.01$).
- 4) In patients with Wilson disease with hypersplenism the three series of peripheric blood are damaged. Comparing their average values with those of Wilson disease without hypersplenism, results that platelets are more affected ($p < 0.0001$) than leucocytes ($p < 0.001$) and erythrocytes (some changes that are not worth mentioning).
- 5) Comparison of average values of the three peripheric blood series of the Wilson disease with hypersplenism, with those of none Wilson cirrhosis with hypersplenism shows that the damages are more accentuated in non Wilson cirrhosis and especially leucocytes ($p < 0.001$), than platelets ($p < 0.05$), the erythrocytis changes are not worth mentioning. The damage of the three series are more accentuated at patients with Wilson disease with hypersplenism than those of the control group comprised of 30 non Wilson hepatic cirrhosis without hypersplenism ($p < 0.0001$).

Hipersplenizmi është sindromë që karakterizohet nga ulja e elementeve të figuruar të një, dy apo tri serive të gjakut qarkullues; ndryshime këto që zhduken pas splenektomisë, ndërkohë që hemopoeza është normale ose ka prirje për hiperplazi medulare. Në shumicën dërmuese të rasteve, hipersplenizmi shoqërohet me splenomegali, por kjo nuk është e domosdoshme (21), pasi ka edhe raste kur shpretkat janë të papalpushme, kurse funksioni i saj sekuestrues hemokateretik dhe antikorpoetik është i shtuar (2).

Sëmundja Wilson mund të shoqërohet me një pancitopeni të moderuar, por shpeshherë kjo ka karakterin e një bicitopenie ose monocitopenie, kur janë prekur dy ose vetëm një nga seritë e gjakut.

Të dhënat e literaturës (14) thonë se shkak i zakonshëm i hipersplenizmit është splenomegalia kongjестive, e ardhur nga hipertensioni portal i cirrozeve.

Megjithatë, ndryshimet hematologjike mund të shfaqen jo vetëm në cirrozat Wilson të ndërlukuara me hipertension portal, por dhe në stadet e kompensuara të sëmundjes, prandaj hipersplenizmi nuk është pasojë vetëm e hipertensionit portal, por edhe e hiperplazisë së indit retikular.

Shpretkat shpeshherë është shumë e madhe dhe hipersplenizmi mund të bëhet shkak i zbulimit të sëmundjes (13).

Hipersplenizmi duhet parë si proces citolitik, që më shpesh i detyrohet dy shkaqeve njëri splenik, që karakterizohet me shtim të aktivitetit sekuestrues, kurse tjetri me natyrë imunologjike, me pikënisje ndoshta nga shpretkat, por edhe nga vende të tjera si palca e kockave, apo qarkullimi periferik. Prandaj hipersplenizmi duhet kuptuar si një sindromë në të cilën mund të mbizotërojë njëri apo tjetri nga dy shkaqet kryesore patogjenetike citolitike: ai i sekuestrimit ose ai imunologjik.

Qëllimi i punimit

Punimi ka për qëllim të verë në dukje hipersplenizmin dytësor të shfaqur gjatë sëmundjes Wilson dhe veçoritë dalluese nga cirrozat jo Wilsoniane.

Metodika e punës konsistonte në marrjen e anamnezës, përcaktimin e anketës gjenetike dhe diagnostikimin e përpiktë të M. Wilson. Për këtë qëllim të sëmurëve iu përcaktoheshin: niveli i ceruloplazminës serike, kupremia dhe ekzaminimi oftalmologjik për të zbuluar praninë e unazës Kayser - Fleischer. Përveç këtyre ekzaminimeve më të tjera, shpretkat dhe kuadrat i gjakut periferik për të parë nëse paraqitnin shenja të hipersplenizmit ose jo.

Për të përcaktuar nëse të sëmuret kishin kaluar në stadin e cirrozës hepatike, krahas provave

* Dërguar në redaksi në 6 Qershor 1991, miratuar për botim 7 shtator 1991.

Nga Shkëmbimi i Gastrohepatologjisë të Qendrës Spitalore Universitare Tiranë (J. A., P. C). Adresa për letërkëmbim: J. Adhami, Shërbimi i Gastrohepatologjisë së Qendrës Spitalore Universitare të Tiranës.

funkionale të melçisë iu bëhej edhe laparoscopia. Si kupremia ashtu dhe gjaku periferik i të sëmurëve me Wilson dhe hipersplenizëm, u krahasuan me ato të sëmurëve me sëmundjen Wilson pa fenomene hipersplenizmi. Të dhenat e gjakut u krahasuan edhe me vlerat mesatare \pm devijimin standard të 60 të sëmurëve me cirroza hepatike jo Wilsoniane me hipersplenizëm, si dhe me një grup kontrolli me 30 cirroza hepatike jo Wilsoniane pa hipersplenizëm.

Materiali dhe diskutimi

Në studim u morën 39 të sëmurë me M. Wilson, të shtruar në klinikat e gastrohepatologjisë të spitalit klinik nr. 1 dhe Institutit të studimeve pediatrike. Prej këtyre 14 veta apo 35.9 % paraqitnin dukuri hipersplenizmi. Nga këta 10 ishin meshkuj dhe 4 femra, d.m.th. sipas raportit 2,5:1. Autorë të tjerë (6) kanë gjetur se në të sëmurët e tyre, ky raport ka qenë 1:1.

Për krahasim u mor një grup kontrolli i rastit prej 60 cirrozash me hipersplenizëm me etiologji të ndryshme, ku shumica ishin pas - hepatitit viral dhe alkoolike (4), ku u gjet se raporti M:F ishte edhe më i madh 3,6:1.

Mosha në të cilën kemi gjetur dukuritë e hipersplenizmit në 14 të sëmurët tanë me M. Wilson dhe hipersplenizëm ka qenë 8 - 40 vjeç, me vlera mesatare $16 \pm 1,2$ vjet, ndërsa te 60 të sëmurët me cirrozë jo Wilsoniane, mosha mesatare, kur u diagnostikua hipersplenizmi ishte më e lartë: $44,1 \pm 15,9$ vjet. Prej këtej duket qartë se hipersplenizmi në cirrozat Wilsoniane shfaqet në moshë shumë më të re se sa në cirrozat me etiologji virale apo alkoolike ($p < 0,0001$). Kjo dukuri lidhet me faktin se dëmtimi i melçisë në sëmundjen Wilson fillon shumë më herët dhe bëhet i dukshëm në moshat 6 - 14 vjeçare (8, 20, 16). Por diagnoza e Wilson, në këto mosha, është e vështirë, pasi simptomatologjia hepatike nuk është gjithmonë orientuese; ajo shfaqet si hepatit akut, kronik, cirrozë hepatike etj. (18, 19, 11, 6), pa ndonjë shenjë të veçantë dhe, për pasojë nuk njekohet në menyrë specifike me kelantë të bakrit.

Kështu ndonjëherë bilanci biologjik vë në dukje rritje të theksuar të transaminazave e gama - globulinave dhe bëhet shkak diskutimi për mundësinë e një hepatiti aktiv, i cili gjatë ekzaminimit histologjik mund të paraqitet të njëjtat shenja agresiviteti, si ato që vihen re gjatë hepatiteve kronike aktive, të shkakëtuara nga virusi B, ose me natyrë autoimmune. Herë tjetër zhvillohet kuadri i një cirroze të vërtetuar nga melçia e zmadhuar, e fortë, ndonjëherë e parregulltë, nga insuficienca hepatoqelizore më shumë ose më pak e shprehur, shenjat e hipersplenizmit dhe dukuri të tjera të lidhura me hipertensionin portal; këto të fundit mund të behen shkak i zbulimit të sëmundjes (17). Vlen të përmendet se ka raste, të cilët as cirroza as

hipersplenizmi dhe as hipertensionin portal me pasojat e tij nuk e orientojnë drejt diagnozës e vërtetë. Në të tilla raste, rëndësi ka shfaqja e dëmtimeve në organet e tjera, veçanërisht në sistemin nervor. Për të ilustruar këtë, po paraqitim të sëmurin T.D., i cili në moshën 9 vjeç ka qenë shtruar në spitalin e pediatrikë me hepatosplenomegali. Pas 7 vjetësh, në moshën 16 - vjeçare, pati hemorragji gastrointestinale dhe dukuri hipersplenizmi, prandaj iu nënështua splenektomisë me anastomozë splenorenale dhe u transferua në klinikën e hepatologjisë të spitalit klinik nr. 1. AgHBs ishte negativ. U mjekua me diuretikë e vitaminoterapi dhe doli i përmirësuar. Një vit më vonë filloi të paraqiste çrregullime të të folurit dhe tremor të gjymtyrëve të sipërme, prandaj u dërgua në klinikë për t'u rishtuar me diagnozën encefalopati portokavale. Në shtrim amoniemia ishte midis 146 - e 122 γ /dl, gjë që nuk shpjegonte tremorin dhe shenjat e tjera neurologjike që ai paraqiste, kurse të folurit ishte i skanduar. Këto të dhëna na orientuan drejt diagnozës morbus Wilson dhe kërkuam kupreminë, që u gjet 101, 6 γ /dl dhe ceruloplazminën që ishte shumë e ulët: 10 UI (N.=60-140). Ekzaminimi biomikroskopik i syve tregoi praninë e unazës Kayser Fleischer në korne, më të theksuar majtas.

Kështu duhet të kalonin 9 vjet që nga shtrimi i parë me sindromën hepatolienale, pastaj të vihej diagnoza e vërtetë dhe të fillonte mjekimi specifik me D. Penicillaminë.

Në një punim tjetër, ku analizohen dëmtimet e sistemit nervor te të sëmurët me M. Wilson (5), kemi gjetur se më shpesh shenjat neurologjike shfaqen midis moshave 12 dhe 20 vjeç. Vënia në dukje e tyre e lehtëson diagnozën, por e keqëson prognozën, pasi kur shfaqen ato, janë zhvilluar dëmtime mjaft të rënda në organet e ndryshme.

Nga të sëmurët tanë që paraqisnin hipersplenizëm, shfaqja e shenjave klinike dhe diagnoza e M. Wilson pas moshës 20 vjeç, u vu vetëm në tre raste ose 21,4 % të tyre.

Për shkak të hipersplenizmit dhe të trombocitopenisë, që e pasonte atë, 6 nga të sëmurët tanë (42,9 %) ankoheshin për epistaksis, 2 veta paraqisnin gjëgjivoragji, kurse 4 petekie hemorragjike në lekura.

Gjatë ekzaminimit fizik të shprekës u pa se ajo e kalonte harkun brinjor 3 - 15 cm, mesatarisht $8,1 \pm 1,4$ cm. Por nuk ka gjithmonë paralelizëm midis përmasave të shprekës dhe dukurive të hipersplenizmit (21, 13, 9, 22, 1). Sot rëndësi e veçantë i jepet funksionit imunologjik të shprekës, pasi ajo shton fagocitozën me anën e prodhimit të shpejtë të kundërtrupzave, rregullimit të pergjigjes së tyre dhe imunitetit qelizor imediat (23). Për të vërtetuar sa më lart, mjafton të përmendim se nga 25 veta me M. Wilson pa dukuri

hipersplenizmi, 18 ose 72 % paraqisnin splenomegali.

Në bazë të sëmundjes qëndron çrregullimi i metabolizmit të bakrit (12, 10, 15, 7), prandaj ne studjuam nivelin e kupremisë dhe atë të ceruloplazminës serike.

Në 14 të sëmurët tanë me M. Wilson dhe hipersplenizëm, niveli mesatar i kupremisë ishte $78,64 \pm 17,61 \text{ } \gamma / \text{dl}$, ndersa në 25 pacientët e tjerë me M. Wilson, por pa hipersplenizëm, niveli i saj ka qene $90,31 \pm 28,24 \text{ } \gamma / \text{dl}$. Krahasimi i tyre tregoi se ndryshimi është i rastit. Kjo dëshmon se te të sëmurët me M. Wilson nuk ekziston ndonjë ndërlidhje ndërmjet nivelit të bakrit serik dhe hipersplenizmit.

Ndryshe ndodh po të krahasojmë vlerat mesatare \pm devijimin standard të kupremisë të të sëmurëve me Wilson dhe hipersplenizëm ($78,64 \pm 17,61 \text{ } \gamma / \text{dl}$) me atë të 30 rasteve me cirrozë hepatike jo Wilsoniane ($119,6 \pm 34,1 \text{ } \gamma / \text{dl}$), ku ndryshimet janë të medha ($p < 0,001$).

Përveç këtyre vlerat mesatare të kupremisë të 14 të sëmurëve me Wilson dhe hipersplenizëm ($78,64 \pm 17,61$) i krahasuam edhe me ato të një grup kontrolli prej 22 studentësh të fakultetit të mjekësisë ne gjendje shëndetësore të mirë ($100,36 \pm 12,02$) dhe gjetëm se ato ishin më të larta te këta të fundit ($p < 0,001$) (3).

Pasqyra Nr.1. Vlerat mesatare \pm devijimi standard i të dhënave të gjakut periferik te të sëmurët me M. Wilson dhe hipersplenizëm, krahasuar me ato të rasteve me M. Wilson pa hipersplenizëm.

Parametrat	M.W me hipersplenizëm		M.W.pa hipersplenizëm		t p
	Nr.	$\bar{X} \pm \sigma$	Nr.	$\bar{X} \pm \sigma$	
Eritrocite	14	3929000 ± 256000	25	4027000 ± 334000	$t=1.025$; ndryshimi i rastit
Leukocyte	14	3950 ± 683	25	6776 ± 1697	$t=7.33$; $p < 0.001$
Trombocyte !	14	89000 ± 19584	25	186578 ± 38927	$t=10.4$; $p < 0.0001$

Nga këto të dhëna rezulton se gjatë M. Wilson me hipersplenizëm dëmtohen të tri seritë e gjakut periferik, por në radhë të parë, trombocitet ($p < 0.0001$), pastaj vijnë leukocitet ($p < 0.001$) dhe më në fund eritrocitet. Këto të fundit, megjithëse kane vlera mesatare me të ulta se ato të të sëmurëve pa hipersplenizëm, ndryshimet janë të vogla dhe të pavlefshme nga pikëpamja statistikore.

Përveç këtyre ne deshëm të gjenim në se ka

Një nga indekset biologjike më të rëndësishme në përcaktimin e diagnozes së sëmundjes Wilson është ulja e nivelit të ceruloplazminës. Ajo ulet nën $20 \text{ mg } \%$ në rreth 95% të të sëmurëve me M.Wilson (20, 12, 15), ndërsa në 5% ato mund të jenë brenda shifrave normale.

Te të sëmurët tanë me M. Wilson dhe hipersplenizëm nivelet e ceruloplazminës i kemi gjetur ndërmjet zero dhe $13 \text{ mg } \%$ me vlerë mesatare $2,3 \pm 2,01 \text{ mg } \%$, ndërsa tek ata pa hipersplenizëm $7,8 \pm 4,1 \text{ mg } \%$. Krahasimi i vlerave mesatare të këtyre dy grupeve tregoi se ceruloplazmina ulet më tepër te të sëmurët me hipersplenizëm ($p < 0,01$). Kjo bën të mendohet se krahas defektit parësor në sintezën e ceruloplazminës, në kushtet e hipersplenizmit dëmtohet edhe funksioni sintetizues i melçisë.

Në përcaktimin e hipersplenizmit rëndësi të veçantë ka ekzaminimi i gjakut periferik. Me qëllim që të vemë në dukje rolin që luan hipersplenizmi dhe serinë e gjakut periferik, që preket më tepër, krahasuam vlerat mesatare \pm devijimin standard të tri serive të gjakut periferik të të sëmurëve me M. Wilson e hipersplenizëm dhe atyre me M. Wilson pa hipersplenizëm (Pasqyra nr.1).

ndryshime hematologjike ndërmjet të sëmurëve me hipersplenizëm gjatë M. Wilson dhe atyre me cirroza hepatike posthepatitike apo alkoolike, jo Wilsoniane. Për këtë qëllim krahasuam vlerat mesatare \pm devijimin standard të tri serive të gjakut periferik të 14 të sëmurëve me M. Wilson e hipersplenizëm me ato të një grupi prej 60 cirrozash hepatike jo Wilsoniane me dukuri hipersplenizmi.

Pasqyra Nr.2. Vlerat mesatare \pm devijimi standard i të dhënave të gjakut periferik të të sëmurëve me M. Wilson dhe hipersplenizëm, krahasuar me ato të cirrozave hepatike jo Wilsoniane me hipersplenizëm

Parametrat	M.W. me hiperplenizëm		Cirroza jo Wilsoniane me hipersplenizëm		t p
	Nr.	$\bar{X} \pm \sigma$	Nr.	$\bar{X} \pm \sigma$	
Eritrocite	14	3929000 ± 256000	60	37399166.6 ± 629418.5	$t=1.78$; ndryshimi i rastit
Leukocyte	14	3950 ± 683	60	3014.6 ± 746.7	$t=4.53$; $p < 0.001$
Trombocyte	14	89000 ± 19584	54	110612.7 ± 59571.7	$t=2.24$; $p < 0.05$

Nga kjo pasqyrë del në pah se dukuritë e hipersplenizmit janë më të theksuara në cirrozat jo Wilsoniane sesa në ato që ndërlikojnë M. Wilson. Midis këtyre, dëmtimet më të theksuara prekin serinë leukocitare ($p < 0.001$), pastaj vijnë ato të trombociteve ($p < 0.05$), kurse vlerat mesatare të eritrociteve, megjithëse janë më të ulura në cirrozat jo Wilsoniane, ndryshimet janë të rastit, d.m.th. të pavlefshme nga

pikëpamja statistikore.

Ndryshimet janë edhe më të dukshme në qofte se do të krahasojmë vlerat mesatare \pm devijimin standard të tri serive të të sëmurëve me M. Wilson e hipersplenizëm, me ato të një grup kontrolli të përbërë nga 30 cirrotikë pa dukuri hipersplenizmi (Pasqyra nr. 3).

Pasqyra Nr. 3. Vlerat mesatare \pm devijimi standard i të dhënave të gjakut periferik të të sëmurëve me M. Wilson me hipersplenizëm me ato të cirrozave jo Wilsoniane pa hipersplenizëm.

Parametrat	M.W. me hipersplenizëm		Cirroza hepatike pa hipersplenizëm		t p
	Nr.	$\bar{x} \pm \sigma$	Nr	$\bar{x} \pm \sigma$	
Eritrocite	14	3929000 \pm 256000	30	4384000 \pm 554506.4	t=3.72; p< 0.001
Leukocite	14	3950 \pm 683	30	6343.3 \pm 203.6	t=5.78; p< 0.001
Trombocite	14	89000 \pm 19584	30	188332.1 \pm 75210.9	t=6.76; p< 0.001

Këto të dhëna tregojnë se në të sëmurët me Wilson dhe dukuri hipersplenizmi, vlerat mesatare \pm devijimi standard i të tria serive të gjakut periferik, janë më të ulta në krahasim me ato të grupit të kontrollit ($p < 0.001$).

Përfundime

1) Hipersplenizmi në cirrozat Wilsoniane shfaqet te të sëmurët me moshë shumë më të re sesa tek ata me cirroza virale apo alkoolike ($p < 0.0001$).

2) Kupremia është shumë më e ulët në cirrozat Wilsoniane me hipersplenizëm sesa në ato jo Wilsoniane, ose njerëzit e shëndoshë ($p < 0.001$).

3) Ceruloplazmina ulet më tepër te të sëmurët me M. Wilson dhe hipersplenizëm sesa tek ata pa hipersplenizëm ($p < 0.01$).

4) Në të sëmurët me M. Wilson dhe hipersplenizëm dëmtohen të tria seritë e gjakut periferik, por duke i krahasuar vlerat mesatare të tyre me ato të të sëmurëve me M. Wilson pa hipersplenizëm, rezultojnë se më tepër dëmtohen trombocitet ($p < 0.0001$), pastaj leukocitet ($p < 0.001$) dhe më pak eritrocitet (ndryshime të pavlefshme statikisht).

5) Krahasimi i vlerave mesatare të tri serive të gjakut periferik të të sëmurëve me M. Wilson dhe hipersplenizëm, me ato të cirrozave jo Wilsoniane dhe hipersplenizëm, tregoi se dëmtimet janë më të theksuara në cirrozat jo Wilsoniane dhe prekin më tepër serinë leukocitare ($p < 0.001$), pastaj atë trombocitare ($p < 0.05$), kurse ato të serisë së kuqe, megjithëse më të ulëta, janë të pavlefshme nga pikëpamja statistikore.

6) Dëmtimet e të tria serive janë më të theksuara te të sëmurët me M. Wilson dhe hipersplenizëm, sesa ato të grupit të kontrollit, të përbërë nga 30 cirroza hepatike jo Wilsoniane pa hipersplenizëm ($p < 0.001$).

BIBLIOGRAFIA

- Adhami J. E., Basho J. Hepatopati të kronike dhe hipersplenizmi (Sesion shkencor 21-22 dhjetor 1984). Punime mbi sëmundjet e brendshme 1986, 8, 11.
- Adhami J. E.: Hipersplenizmi. Në "Hepatologjia" e Adhami J.E. dhe Resuli B. Tiranë 1987, 213.
- Adhami J.E., Troja K., Basho J., Buzo S.: La détermination des micro - éléments plasmatiques des malades atteints de cirrhose du foie et d'hépatite chronique. Médecine et chirurgie digestives, 1990, 19, 4, 229.
- Adhami J.E., Vasili A.: Hipersplenizmi dytësor te të sëmurët me cirrozë hepatike. Revista mjekësore 1990, 6, 28.
- Adhami J. E. Cullufi P.: Dëmtimet e sistemit nervor në sëmundjen Wilson (Degjenerimin hepatolentikular) Revista mjekësore, 1991, 1, 46.
- Bljuzer A.F. i sot.: Gepatocerebralna distrofi: "Praktičeskaja gepatologija", Moskva, 1984, 291.
- Bowcock A. M. et al. DNA markers at 13Q14 -Q 22 linked to W. D. in : Molecular probes: Technology and medical Application. 1989.51
- Cartwright E.G.: Diagnosis of Wilson's disease. New England J. Med. 1978, 298, 1347.
- Chisholm M.: Haematological disorders in Liver disease. In: "Liver and biliary disease". Edited by Wright R. et al. London, 1979, 159.
- Danks M. David : Wilson's disease. In: "Metabolik basis of inherited disease". New York, 1988, 1416.
- Doering J. et al.: Hemolysis coagulation defects and fulminant hepatic failure as a presentation of W.D. Am.J. dis child, 1979, 133, 440.
- Guerin J., et al.: Maladie de Wilson. La vie medicale, 1988, 1, 31.
- Hecht Y., Levy V.G.: Hipersplenizme. Précis des maladies du foie, du pancréas et des voies biliaires. Publié sous la direction de Caroli J., Ribet A. et Paraf A. Paris, 1975.

14. **Krupp M., Chatton M.** : Medical diagnosis and treatment. Philadelphia, 1988, 324.
15. **Mc Kusick V.**: Wilson's disease in Mendelian inheritance in man. London, 1988, 1233.
16. **Odievre M.** : Hypertransaminasemie persistente revelatrice d'une maladie de Wilson. Ann. péd. 1984,1 43 - 45, Bsp. 3.
17. **Odievre M.** : Maladie de Wilson de l'enfant. Le pediatre 1987, XIII, 105, 193.
18. **Roche - Sico J., Benhamou J.P.**: Acute intravascular hemolysis - and acute liver failure associate as first manifestation of Wilson's disease. Ann. of int. med. 1977, 86, 301.
19. **Scott J. and coll.**: Wilson's disease, presenting as chronic active hepatitis. Gastroenterology, 1978, 74, 651.
20. **Scheinberg H, Sternlieb J.** : Wilson's disease. Philodelphia 1984, 78.
21. **Stricland G.** : Hipersplenism in Wilson's disease. Gut, 1972, 13, 220.
22. **Varet B.** : Neutropenies d'adulte. Revue du praticien, 1981, 46, 3269.
23. **Zollinger R.M.** : Surgery of the spleen. Medicine et chirurgie digestives, 1981, 10, 5, 217.