

0

DOTT. BENO CICATERRI

CONTRIBUTO CLINICO ALLO STUDIO DELLE ANEMIE GRAVI
di origine infettiva

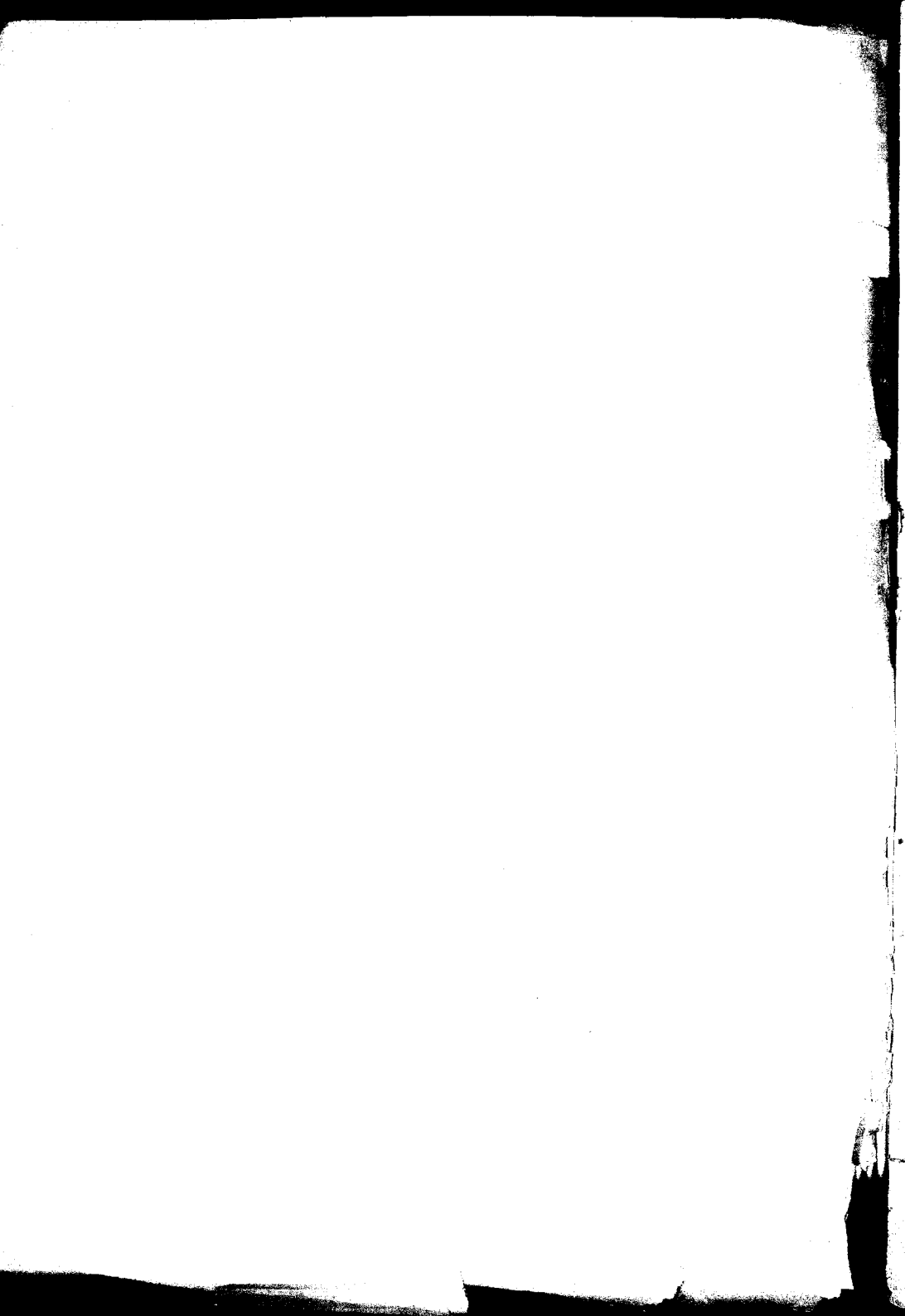
Estratto dal POLICLINICO, Volume XIV, Sezione Medica, 1907



ROMA

AMMINISTRAZIONE DEL GIORNALE "IL POLICLINICO",
N. 219 - Corso Umberto I - N. 219

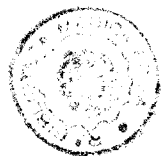
1907



DOTT. BENO CICATERRI

CONTRIBUTO CLINICO ALLO STUDIO DELLE ANEMIE GRAVI
di origine infettiva

Estratto dal POLICLINICO, Volume XIV, Sezione Medica, 1907



ROMA

AMMINISTRAZIONE DEL GIORNALE "IL POLICLINICO",
N. 219 - Corso Umberto I - N. 219

1907

Proprietà letteraria

Roma, 1907 — Tipografia Nazionale di Giovanni Bertero e C.

Contributo clinico allo studio delle anemie gravi di origine infettiva

per il dr. BENO CICATERRI, aiuto.

Fra le varie dottrine emesse a spiegare la patogenesi delle anemie gravi ed anche della anemia pernicioso progressiva, quella microbica infettiva è relativamente recente, pure per i progressi della tecnica batteriologica è entrata oramai vittoriosa non sopra le altre, bensì a lato di esse. Ma i casi di anemie gravi, veramente infettive, in cui cioè l'invasione dell'organismo da parte di una o più specie microbiche fosse senza dubbio la causa e non una complicazione dello stato anemico stesso, non sono molti. Perciò noi crediamo utile riportare (per gentile concessione del prof. Ascoli) la storia clinica di un caso caduto sotto la nostra osservazione nel decorso anno, e farla seguire da brevi osservazioni dedotte dalla casuistica esistente.

V. L., di anni 11, da Rocca di Papa: nulla di notevole in via ereditaria. L'infermo è nato sano, a termine e non ha precedentemente sofferto di malattia alcuna. Nella terza decade del giugno 1906 gli si manifestò un foruncolo alla regione temporale destra, circondato da un vasto edema che prendeva la tempia, la guancia ed il collo; ebbe febbre elevata, ma tutto sembrò guarito in cinque o sei giorni. Quando il piccolo infermo cominciò ad accusare prima dolore alla gola, poi dolore alla spalla, al gomito destro ed alla regione lombare; era costretto al letto e febbricitava.

La madre non sa dire se il bambino accusasse brividi e sudore, ma afferma che la febbre talora rimetteva completamente. Da allora il malato si è levato raramente dal letto. La madre si accorse sin dal principio che gli si erano tumefatte le ghiandole del collo, e che, pur non dimagrando, era divenuto pallido, cereo. Mangiava con discreto appetito, digeriva bene, aveva talora diarrea; i dolori non sono mai cessati, ma vagavano da una regione all'altra.

Entra nel nostro padiglione il 15 settembre 1906. Si lagna di dolorabilità alla parete anteriore del torace; ha poca tosse, non espettorata. L'appetito è conservato, la digestione buona, l'alvo talora diarroico. Ha febbre a 37°3.

La cute del volto e del tronco è pallidissima, cerea: le mucose esangui. Si notano numerose petecchie della grandezza di una testa di spillo ad una lente sul tronco, più scarse sugli arti, tutte in vario grado di evoluzione. Il pannicolo adiposo è ben mantenuto.

Nulla di notevole a carico dei polmoni. La punta del cuore sta al 4° spazio un dito indentro della emiclaveare, il ventricolo destro non si mostra ingrandito. Il 1° tono è debole seguito da un soffio dolce udibile su tutti i focolai d'ascoltazione, ma meglio alla base. Il 2° tono è forte sugli orifici arteriosi. Il fegato in alto è nei confini normali, in basso invece deborda dall'arcata costale due dita all'ipocondrio, tre dita sulla mammillare, sulla linea mediana giunge a circa due centimetri sotto la metà della linea xifoombelicale; si nasconde sotto l'arco costale sinistro lungo la mammillare. La massima altezza di 13 cm. si trova sulla linea mammillare, la superficie è liscia, la consistenza aumentata, il margine smusso. La milza giunge in alto alla 6ª costola lungo l'ascellare media, in avanti esce da sotto l'arcata costale a due dita dalla linea mediana, giunge fino ad un dito dall'ombelico. Il margine inferiore si mantiene a questa altezza; notasi in esso una incisura. Il suo maggior diametro è di 16 cm. La superficie è liscia, la consistenza molto aumentata; è indolente alla pressione, e molto mobile.

La pressione sulle ossa riesce dolorosa, specie sul manubrio sternale.

Si rileva notevole ingrossamento del ganglio preauricolare destro, che raggiunge la grandezza di una nocciola; è duro, indolente. I gangli sottomascellari sono tumidi, riuniti fra loro, di grandezza varia, non spostabili, indolenti, piuttosto duri. Nelle altre regioni del collo, sotto le ascelle ed agli inguini, si palpano gangli, che dalla grossezza di un grano di riso, giungono fino ad una nocciola. Palpabili sono anche i gangli delle fosse iliache interne. Il malato è apatico, si leva raramente di letto, non accusa sofferenze all'infuori dei dolori ossei. L'urina è normale per quantità e qualità; l'alvo è diarroico. Il polso oscilla intorno a 90.

Nei primi giorni di degenza si nota che la temperatura è al mattino intorno ai 37°, talvolta rimanendo pochi decimi al disotto, talvolta superandolo, ma nelle ore pomeridiane e notturne giunge ai 38°, qualche volta a 39°. Lo esame del sangue praticato il 16 settembre dà 2,080,000 globuli rossi, 17,500 globuli bianchi, emoglobina 30 %, valore globulare 0.72. L'esame dei preparati colorati fa rilevare psichilocitosi poco accentuata, anisocitosi, policromatofilia, scarsi normoblasti.

Dei leucociti 12.30 % di polinucleati neutrofili, 2 % di forme di passaggio, 1 % di mielociti ed 1 % di eosinofili, 83 % di linfociti.

Il 18 settembre l'esame è presso a poco identico: globuli rossi 2,100,000, globuli bianchi 10,700, emoglobina 30 %, valore globulare 0.71: a carico delle emazie le stesse alterazioni che nell'esame precedente: la formula leucocitaria è la seguente: polinucleati neutrofili 14 %, forme di passaggio 2 % eosinofili 1 %, linfociti 83 %.

L'infermo si lagna sempre di dolore all'omero sinistro ed allo sterno.

Il 1° ottobre si trova: globuli rossi 1,600,000, globuli bianchi 7300, Hb. 30 %, valore globulare 0.93; psichilocitosi, anisocitosi, policromatofilia, e normoblasti. Polinucleati neutrofili 16 %, forme di passaggio 3 %, eosinofili 1 %, linfociti 80 %.

Il 12 ottobre: globuli rossi 1,344,000, globuli bianchi 5700, Hb. 20 %, valore globulare 0.74. Polinucleati neutrofili 31 %, forme di passaggio 3 %, eosinofili 1 %, linfociti 65 %.

Intanto l'infermo rimane nelle condizioni già descritte al giorno di entrata in ospedale; la febbre è continua, con accentuazioni nel pomeriggio e nella

notte, raggiunge solo di rado i 39°. Il polso è piccolo, oscilla da 120 a 130. Periodi di diarrea si alternano a periodi di defecazione normale: le feci non contengono mai sangue, non vi esistono parassiti intestinali.

E' qui da notarsi che il piccolo infermo aveva praticato dal giorno di ingresso fino al 2 ottobre cinque applicazioni di raggi X della durata di 10 minuti ciascuna sulla regione splenica. Dal 19 settembre in poi gli veniva fatta ogni giorno per iniezioni una intensa cura arsenicale.

Il 30 ottobre si constata quanto segue: l'infermo da qualche giorno è di umore più lieto, la febbre e la diarrea sono scomparse, il polso oscilla da 80 a 90, è alquanto più pieno di prima.

Il piccolo malato si alza tutti i giorni per qualche ora. Il fegato mostra sull'emiclaveare l'altezza massima di 10 cm., è meno consistente che all'ingresso. La milza ha un'altezza massima di 12 cm., quindi è notevolmente diminuita. I gangli sempre palpabili in tutte le regioni sono un po' impiccioliti; sono scomparsi i dolori ossei spontanei ed alla palpazione. Un nuovo esame di sangue il 30 ottobre dà i seguenti risultati: emazie 1,232,000, leucociti 3400, Hb. 25 %, valore globulare 1.01; si osservano le alterazioni più volte dette a carico dei globuli rossi. La forma leucocitaria dà: polinucleati neutrofilii 12 %, forme di passaggio 1 %, eosinofili 1 %, linfociti 86 %.

Nella prima metà di novembre nulla di notevole nella storia clinica; il 14 di detto mese si sospende l'arsenico e si inizia la cura di ferro per iniezioni ipodermiche.

Il 16 novembre un nuovo esame di sangue dà: globuli rossi 950,000, globuli bianchi 2500, Hb. 20 %, valore globulare 1.005. Scarsissimi i normoblasti. La formula leucocitaria è la seguente: polinucleati neutrofilii 14 %, forme di passaggio 1 %, eosinofili 1 %, linfociti 84 %. Noto è in tutti gli esami la forte prevalenza dei linfociti grandi.

Nella terza decade di novembre le condizioni del piccolo malato si vanno aggravando; non si leva più di letto, a fatica si pone seduto, si affanna al più piccolo movimento; accusa di nuovo dolori ossei, ronzio alle orecchie, vertigini. Il 23 novembre la febbre diviene continua, non scende più sotto i 38°, sorpassa per molte ore del giorno i 39°; l'infermo ha vomito, che da allora si ripete spesso in tutte le ore del giorno sino alla morte, ha anoressia, diarrea. Si lagna di estrema debolezza, il polso oscilla intorno a 130, è debolissimo.

Il 28 novembre si nota che il malato è abbattutissimo, non può levare il capo dal guanciale, ha dispnea, vertigini, oscuramenti di vista, ronzii; seguita l'anoressia, il vomito e la diarrea. Il pallore generale è intensissimo, le mucose scolorate; gravi sono i dolori ossei spontanei ed alla pressione sullo sterno e sulle ossa lunghe. Nulla di nuovo all'esame del torace. La punta del cuore sta nel mezzo tra l'ascellare anteriore e la mammillare al quinto spazio intercostale, l'ottusità cardiaca è in toto ingrandita; l'itto è debole, il polso dà 144 battute al minuto, è disuguale, aritmico, debolissimo.

I toni del cuore sono deboli, alla base si ascoltano soffi dolci e lievi; notevoli ondulazioni venose in corrispondenza del bulbo delle giugulari.

L'esame del sangue dà 654,000 emazie, 2300 leucociti, Hb 20 %, valore globulare 1.5. Le alterazioni dei globuli rossi e la formula leucocitaria come nell'ultimo esame.

Tutto il 29 novembre la temperatura è rimasta al disopra di 39°, raggiungendo talora i 40°, il polso è intorno ai 140, il respiro da 40 a 50 per minuto. Il 30 la temperatura tende a diminuire, cade al disotto di 38° alla sera, ed alla mezzanotte, poco prima di morire, segna 37°. L'infermo muore con intensa dispnea, emettendo fievoli gemiti.

L'autopsia fu eseguita circa trenta ore dopo la morte; si trovò il reperto

anatomopatologico di un'anemia perniciosa. Si notava subito l'estremo pallore della cute, come degli organi interni.

Le ghiandole linfatiche mostrano un discreto aumento di volume al collo, come alle altre regioni, poco ingranditi sono i gangli mesenterici.

Nulla di notevole a carico delle pleure e polmoni.

Il cuore è pallidissimo e mostra una punteggiatura bianco-giallastra, dovuta alle parti in più intensa degenerazione grassa.

Il fegato è liscio, poco aumentato di volume; al taglio i lobuli sono evidenti; nella parte centrale di essi si vede una colorazione ocreacea con punticini gialli per infiltrazione grassa.

La milza è aumentata di volume e di consistenza, presenta quasi la struttura normale.

Nell'intestino si vede un ingrandimento dei follicoli linfatici, che si presentano sollevati sulla superficie della mucosa.

Il midollo delle ossa lunghe è divenuto rosso.

Esame microscopico. — Nel cuore e precisamente nel centro dei fascetti di fibrocellule muscolari striate del miocardio, specie in quelli prossimi all'endocardio, si notano aree di degenerazione grassa. Tra le singole fibre si vedono scarsi leucociti, e qua e là emboli batterici, che alla periferia lasciano distinguere gli speciali aggruppamenti degli stafilococchi, e catene di streptococchi, e che di tali microrganismi appunto si dimostrano composti trattati col Gram.

Nel fegato si nota anzitutto forte stasi (dilatazione delle colonne di cellule epatiche), poi degenerazione grassa discretamente accentuata nelle cellule del centro dell'acino, e in tutte le altre infiltrazioni di pigmento ematico; inoltre qua e là i soliti accumuli di stafilococchi e streptococchi contenuti sotto forma di zooglee nei vasellini sanguigni, e cospicua infiltrazione leucocitaria del connettivo, che accompagna i vasi. La polpa splenica è ben conservata; in essa si nota un accumulo straordinario di elementi linfoidi e di leucociti, molti dei quali polinucleati. Il numero dei leucociti col nucleo in cariorressi è molto inferiore a quanto vedremo nel midollo osseo. Si vedono scarsissime emazie nucleate; le trabecole spleniche sono ispessite, esistono numerosi fagociti con pigmento, colonie di stafilococchi e streptococchi disseminate, più numerose sotto la capsula, specie al limite della sostanza splenica stessa.

La capsula renale come i glomeruli non presentano nulla di anormale. I tubuli invece, specie i retti, non presentano un rivestimento epiteliale perfettamente normale, ma qua e là le cellule di rivestimento mancano del loro nucleo ed il protoplasma si mostra più o meno intorbidato. Fra i singoli canalicoli si notano accumuli di stafilococchi e streptococchi in vicinanza dei quali si vedono leucociti ed elementi d'infiltrazione.

Nel midollo osseo risalta subito l'enorme aumento di leucociti, che in gran parte sono polinucleati; un buon numero di questi presenta il nucleo in cariorressi. Si vedono pure molti mononucleari grandi, emazie nucleate megaloblasti e normoblasti. Sono scarsi i mieloplaxi. Anche nel midollo osseo si nota accumulo di stafilococchi e streptococchi, specie in corrispondenza dei vasellini e dei capillari. Intorno ai vasi di un certo calibro, si ha infiltrazione leucocitaria, come l'indizio di una raccolta, reazione all'invasione stafilo-streptococcica, rappresentata dalla polinucleosi neutrofila; mentre si nota pure la reazione del midollo allo stato anemico.

Nelle ghiandole linfatiche si nota anzitutto enorme accumulo di elementi linfoidi; il reticolo di sostegno si mostra a maglie molto larghe, quasiché fossero state dilatate dall'accumulo dell'essudato. Attorno ai seni si nota aumento degli elementi connettivali, e qua e là i soliti accumuli di stafilococchi e streptococchi. La capsula del ganglio è notevolmente ispessita.

Abbiamo dunque veduto nella storia clinica riportata lo svolgersi d'una affezione acuta, in cui due sintomi predominavano: 1° la febbre, dapprima a tipo intermittente e poi continuo remittente, che accompagnò dall'inizio all'esito mortale il processo morboso, e che (esclusi altri processi, come il tifo, la tubercolosi, l'endocardite, ecc.), fu troppo elevata e costante perchè si potesse spiegare colla sola distruzione globulare; 2° il grave stato anemico. Questo attrasse in modo speciale la nostra attenzione, e ci fece ammettere la diagnosi di anemia perniciosa progressiva. Certo che le emorragie cutanee, la febbre, il tumore di milza deponavano per uno stato infettivo; ma la storia clinica e gli esami ripetuti di sangue orientavano la diagnosi verso il concetto della *forma acuta dell'anemia perniciosa progressiva*, « intendendosi sotto tale denominazione — dice il Bozzolo — l'anemia e la sua rapida e perniciosa progressività ». L'autopsia rivelò pertanto insieme alle alterazioni proprie d'una anemia perniciosa, un'invasione degli organi da parte di germi, che mostravano i caratteri di stafilococchi e streptococchi.

Ci si potrebbe obiettare che il reperto batteriologico sia una complicazione piuttostochè la causa dello stato anemico. Noi sappiamo infatti che non è rara la complicazione infettiva e l'insorgenza di stati setticoemici durante forme di anemia. Così l'Erb *junior* cita casi suoi, e ne riporta dell'Holst, del Türk e di altri autori, in cui si trattava di complicazioni setticemiche in leucemie acute.

Ma dalla storia del caso da noi riportato, il nesso di causa ad effetto risulta così logico, che l'obbiezione ci sembra invero un fuor di luogo. Ed in seguito noi riassumeremo altri casi simili al nostro terminati in guarigione, in cui l'organismo liberandosi dalla causa infettiva, si libera pure dallo stato anemico (come in due casi di anemia da b. di Eberth). Nel nostro malato l'inizio dello stato anemico e della febbre coincidono colla manifestazione di un foruncolo, porta d'ingresso dei germi: e se manca l'esame batteriologico del sangue in vita, il decorso clinico e l'autopsia escludono assolutamente che si debba parlare solo di un'invasione dei germi *post-mortem*. Vediamo allora in quale relazione possono essere gli stati anemici con gli stati setticoemici.

L'etiologia dell'anemia perniciosa, dicevamo dunque, si è arricchita di nuove concezioni, e la causa infettiva è entrata anche in questo capitolo della patologia.

Già il Grawitz scriveva: « La genesi del complesso sintomatico dell'anemia perniciosa non è unilaterale, poichè parecchi e svariati momenti morbosi possono essere in grado di richiamarla ».

Certo le ricerche batteriologiche non sono nuove in questo campo, ma fino a poco tempo fa sembrava non fossero ancora sufficienti a spiegare la patogenesi della malattia. Qualche anno fa Feltz ed Engel avevano visto dei bacilli nel sangue, ed Henrot vi aveva notato delle piccole granulazioni, ma

tali reperti non furono confermati, come pure i reperti di Petrone, Frankenhäuser e Klebs. Ricorderemo pure come lo Zchohke e l'Imminger attribuiscono l'anemia perniciosa progressiva dei buoi e dei cavalli ad infezione, e che essa è trasmissibile anche all'uomo.

« Più recentemente, scrive il Donzello, il Pane ha trovato nel sangue di un ammalato di anemia perniciosa progressiva un bacillo sottilissimo, che andò perduto dopo il terzo trapianto: anche Fischer ed Auiler hanno creduto di poter dimostrare in questa forma morbosa la presenza in circolo di streptococchi. Silva nel 1894 in due casi isolò dal sangue del cuore lo stafilococco piogeno albo, il Mircoli ed il Bozzolo più tardi dimostrarono nel sangue circolante di ammalati di anemia perniciosa il *bacterium coli*, ed in un caso descritto dal Caccini, il Marchiafava notò più volte forme ameboidi endoglobulari, alle quali essi diedero importanza nell'etiologia del morbo di Biermer ».

Uno dei casi del Silva somiglia molto ad un caso (che noi riporteremo in seguito), pubblicato dal Bozzolo nel 1897; trattavasi di un mandriano, che, oltre ai sintomi di grave anemia presentò dolore e tumefazione alla regione deltoidea destra con febbre alta per la localizzazione dello stafilococco, mentre in vita le colture del sangue riuscirono sterili. Il Bonardi pubblicò altri due casi di simile alterazione del sangue: uno dovuto a setticemia da *proteus vulgaris*, l'altro a setticemia da *bacillus coli communis*.

Era risaputo da molto tempo e da tutti ammesso che le infezioni croniche, tubercolosi, paludismo, sifilide, come le croniche intossicazioni danno anemie, e talora anche anemie a tipo pernicioso. « caratterizzate cioè da una deglobulizzazione estrema, che si produce in maniera lenta, continua, progressiva, ciò che non esclude remissioni e guarigione ».

E, come le infezioni croniche ogni infezione acuta s'accompagna ad un certo grado d'anemia, che scompare rapidamente nella convalescenza; basta pensare al reumatismo articolare acuto, specie se complicato ad endocardite, all'osteomielite, ecc.; ma è raro che nel corso delle affezioni acute, anche gravi, anche setticemiche, la cifra globulare s'abbassi al disotto di tre milioni e mezzo. Non è di queste anemie passeggiere che noi intendiamo qui di occuparci: di esse ha ben presto ragione l'organismo, sia perchè al cessare dell'infezione cessa la produzione dell'emolisine, e quindi la distruzione globulare, sia per la reazione degli organi emopoietici, o meglio del midollo osseo, che secondo H. Dominici « in tutti gli stati infettivi reagisce non solo per formare leucociti, ma anche per formare globuli rossi, come lo prova la pullulazione alle volte considerevole dell'emazie nucleate in seno a questo tessuto ». Dicevamo, dunque, non delle anemie secondarie ad infezioni croniche ed acute coi caratteri sopra descritti noi vogliamo qui parlare. Esistono invece casi in cui un'infezione acuta, a tipo setticemico, può provocare un'anemia grave.

In questa enunciazione è racchiuso il concetto patogenetico delle anemie che vogliamo studiare.

Desumeremo e dal nostro caso e dagli altri, che brevemente riassumeremo, nozioni più precise circa la specie degli agenti causali più comuni.

Riportiamo intanto la casuistica meglio studiata.

E ci piace cominciare col caso già accennato del Bozzolo, che ne fece argomento di una sua lezione, anche perchè esso è di molto anteriore agli altri che riassumeremo in seguito.

Nell'aprile 1897 era accolto nella clinica del Bozzolo un giovane contadino in gravissime condizioni. Egli all'età di 15 anni aveva cominciato a soffrire cefalea, vertigini, ambliopie passeggere e frequenti, ed abbondanti epistassi; ebbe anche frequenti diarree con scarso sangue, e da allora divenne e rimase sempre pallidissimo. Un anno innanzi era stato ricoverato nella clinica medica propedeutica per un'ulcera boccale, febbre e grave stato anemico: 960,000 globuli rossi, 4200 leucociti, emometria 10-15. Uscì migliorato dopo 4 mesi, ma nell'aprile 1907 riapparvero le ulcere boccali e gravissima debolezza. Il giorno 22 aprile all'entrare in clinica si notava estremo pallore della cute e mucose, macchie emorragiche sul tronco e sugli arti, tumore di milza, polso molle a 120, temperatura 40° 6, respiro 18-20, feci diarroidiche, non presenza in esse di elminti, nulla di patologico nelle urine. L'esame del sangue dette il seguente risultato: emometria (Fleischl) 20-25, globuli rossi 1,250,000, globuli bianchi 1340, valore globulare eguale ad uno. Scarsissimi i globuli rossi nucleati; predominio di linfociti piccoli e grandi, molto scarsi i polinucleati neutrofili, non cellule eosinofile. Le colture con sangue preso con puntura dal polpastrello furono sterili; la reazione di Widal negativa. L'infermo morì il 24 aprile.

All'autopsia oltre allo stato anemico spiccatissimo di tutti gli organi, si rinvenne una colite e proctite alcerativa; negli organi interni si trovarono ammassi di microrganismi riconosciuti per il *b. coli communis*, che l'A. dimostra non dovuti a fatto di migrazione postmortale.

Sul principio del 1906 i dottori F. Mouisset, G. Mouriquand e Thévenot osservarono una donna di 29 anni, accolta in ospedale per un'affezione febbrile mal determinata e con gravi sintomi anemici. Ciò che risultava subito in essa era un pallore estremo: la pelle aveva una tinta giallo-cerea, e le mucose erano oltremodo scolorate. L'esame del sangue mostrava cifre analoghe a quelle che si riscontrano nell'anemia perniziosa: i globuli rossi erano 1,084,000 con un valore globulare quasi normale, esisteva poichilocitosi ed un certo numero di emazie nucleate; i globuli bianchi erano in numero quasi normale, ma presentavano una mononucleosi marcata. In presenza di questa affezione si pensò ad una setticemia; la coltura del sangue diede b. di Eberth in abbondanza, e la sierodiagnosi fu positiva. Si trattava dunque di una setticemia ebertiana, e non di una febbre tifoide, di cui i sintomi intestinali

mancavano d'altronde completamente. La paziente poté abbandonare l'ospedale guarita solo dopo tre mesi.

In due casi più recenti osservati dal dottor Brugnola, assistente alla clinica medica dell'Università di Sassari, l'anemia acuta era sintomatica di una setticemia da tetrigeni. La 1^a malata, una donna di 40 anni con febbre, presentava un'anemia considerevole; 668,000 globuli rossi con un valore globulare molto aumentato, deformazioni globulari, globuli piccoli e giganti; 4000 globuli bianchi con mononucleosi. La milza ed i gangli erano leggermente aumentati di volume, aveva soffi anemici al cuore, marcatissimi disturbi di gestivi. Da una coltura del sangue si sviluppò e si isolò un micrococco avente tutti i caratteri del tetrigeno. L'evoluzione della malattia durò circa tre mesi, ed il miglioramento fu lentissimo: al momento di lasciare l'ospedale non esisteva più febbre, la milza ed i gangli erano ridivenuti normali, i disturbi digestivi erano scomparsi, ma, quel che più importa, erano scomparse anche le già dette alterazioni del sangue.

La 2^a osservazione riportata dal Brugnola concerne egualmente una setticemia da tetrigeni: tuttavia l'anemia era in questo caso molto meno intensa, poichè la cifra globulare non discese che a 3,184,000 per rimontare a 6,104,000 al momento della convalescenza; il valore globulare era qui al disotto del normale. Aggiungiamo che la milza era leggermente aumentata di volume, che i gangli erano percettibili alla palpazione e che esistevano delle emorragie retiniche. L'evoluzione durò egualmente più di due mesi.

Nell'ospedale di San Giovanni Battista a Torino, il dottor F. P. Arullani osservò anch'egli una setticemia da tetrigeni con una deglobulizzazione considerevole, emorragie retiniche, tumefazione splenica; questo caso terminò colla morte, realizzando così il tipo di un'anemia perniciosa progressiva a decorso acuto.

Un caso di anemia infettiva subacuta pubblicò pure il Lecène prodotta da setticemia puerperale.

I dottori Vaquez ed Esmein hanno nel dicembre 1906 pubblicato un caso di anemia grave per setticemia ebertiana. Una donna di 40 anni viene portata all'ospedale di Sant'Antonio al 21° giorno di malattia. Essa presentava i sintomi di una febbre tifoide, ma aveva pure il colorito d'una clorotica, soffriva di melena e presentava emorragie buccogengivali e porpora. La sierodiagnosi di Widal fu positiva sino a 1.70.

L'esame del sangue mostrò la formula sanguigna di un'anemia perniciosa plastica; la cifra dei globuli rossi scese sino a 780,000 con emazie nucleate, anisocitosi, poichilocitosi, discreta policromatofilia. Dalle colture del sangue si poterono isolare uno streptococco a catene corte ed il b. di Eberth. Il decorso di questa anemia fu favorevole, talchè dopo circa un mese e mezzo la formula sanguigna non era più quella d'un'anemia perniciosa.

Altri due casi di anemie gravi da malattie infettive acute sono stati pubblicati dai dottori Ribadeau-Dumas e Poisot; noi li riassumeremo brevemente.

Nel primo si tratta di un fanciullo di 11 anni, condotto all'Ospedale al 15° giorno di malattia; il fanciullo febbricitava. L'esame dei polmoni non presentava nulla di anormale; la punta del cuore batteva energicamente al 6° spazio, si palpava un fremito sistolico e si udiva un soffio sistolico su tutta la regione precordiale, specie però alla base. Il fegato e la milza erano alquanto ingrossati.

Si pensò subito ad un'endocardite: sorprende però il colorito pallido cereo del malato. L'esame del sangue diede emazie 1,800,000, leucociti 2200, Hb. 12.5% al Gowers. A carico dei globuli rossi presenza di normoblasti, anisocitosi e cromofilia.

Il malato morì dopo 6 settimane dall'inizio dell'infermità con febbre alta, diarrea dissenteriforme, in preda al più grande abbattimento.

Il sangue mantenne gli stessi caratteri che nel 1° esame, solo l'emazie erano anche ulteriormente diminuite di numero. All'autopsia granulia e stenosi aortica di antica data: i gangli mediastinici erano in preda ad infiltrazione tubercolare, la milza ingrossata è piena di tubercoli miliari. Il midollo osseo è rosso e seminato pure di tubercoli miliari. Si trattava dunque di anemia plastica, dovuta alla granulia tubercolare, che aveva invaso con predominio gli organi della sanguificazione.

Il secondo caso pubblicato dagli stessi AA. concerne una bambina di 20 mesi creduta affetta da bronco-polmonite. Sorprende il suo estremo pallore; ha dispnea, febbre a 40°, polso frequentissimo. Si trova una suppurazione dell'orecchio destro e sulla pelle in diverse regioni flittene sanguinolenti e macchie ecchimotiche.

La coltura del sangue fa sviluppare uno stafilococco aureo, che gli AA. trovarono pure nell'orecchio. L'esame del sangue diede 950,000 globuli rossi, 400 globuli bianchi; emazie nucleate, cromofilia ed anisocitosi, nella formula leucocitaria grande prevalenza di linfociti. La piccola inferma muore il 2° giorno, (16° di malattia). Gli organi interni all'autopsia sono pallidi; si trova un'otite media bilaterale.

Il midollo osseo è roseo, ed in esso, come in tutti gli organi, esistono ammassi embolici di stafilococchi.

Questi da noi accennati o riportati sono il maggior numero ed i meglio studiati dei casi di anemia grave di origine infettiva, che abbiamo rinvenuto nella letteratura: come appare chiaro si tratta di vere setticemie da tetragei, da b. di Eberth, da stafilococco, da streptococco, da b. di Koch e talvolta da associazioni batteriche.

A spiegare la patogenesi di queste gravi anemie fu invocata l'emolisi batterica. Ma se bene si conosce l'azione emolitica dei batteri *in vitro* non

così può dirsi dell'emolisi nell'organismo vivente. Se il b. di Eberth è notevolmente emolitico *in vitro*, solo lo streptococco è dipiù emolitico negli organismi viventi. Esiste pure una tetanolisina, una stafilolisina; sono capaci di dare emolisi i prodotti tossici del piocianeo, b. coli, b. del tifo, e del vibrione colerico. Nel nostro caso oltre allo streptococco, che possiede in alto grado la proprietà emolitica, vi era lo stafilococco, capace in grado minore di provocare emolisi. Ma noi ci domandiamo se unicamente all'emolisi siano dovute queste anemie gravi; perchè ammessa questa speciale patogenesi, sorprenderebbe che solo raramente esse si verificano, mentre nelle malattie infettive lo stato setticoemico è così frequente. Nei casi seguiti da morte, l'autopsia rivela una gravissima alterazione a carico degli organi emopoietici. Ora il Donzello, riportando un caso da lui studiato di anemia perniciosa, si sofferma alle alterazioni del midollo osseo, e conclude « che allo stesso modo come pare oggi dimostrato per la tiroide, per il rene e per gli altri organi, così anche per il midollo osseo dobbiamo ammettere l'esistenza di una speciale secrezione interna, di cui la diminuzione e conseguente abolizione si verrebbe a tradurre con i sintomi che sono propri dell'anemie »; egli ammette pure che la soppressione di questa secrezione interna midollare possa dipendere anche da veleni batterici. Forse dunque e nell'emolisi e nelle lesioni in genere degli organi emopoietici (sia sostenibile o no la teoria del Donzello) si deve ricercare la patogenesi di queste gravi anemie infettive.

Vogliamo ora brevemente fermarci sopra un fatto comune a tutte le anemie perniciose, ma che ci sembra più evidente nelle forme infettive: la grandissima varietà cioè della formula sanguigna. Così l'emazie nucleate sono in alcuni casi numerose, in altre scarsissime; tale differenza si accentua nella formula leucocitaria. Il Grawitz dice che circa le forme di leucociti nell'anemia progressiva si hanno reperti svariati; Lazarus ed altri trovarono aumento delle forme mononucleari, che spesso raggiungono fino il 60 %, ed il Grawitz scrive pure che « la morfologia dei leucociti nell'anemia perniciosa non ha valore molto importante »; nel caso nostro, come in quello del prof. Bozzolo ed in uno riportato dei dottori Ribadeau-Dumas e Poisot si aveva un'enorme preponderanza di linfociti.

« E concludendo, ci sembra di potere affermare che esistono casi di anemie gravi, che si svolgono come setticemie e sono a queste dovute. Si tratta di malati che presentano una grande debolezza generale, una febbre elevata, a tipo vario, generalmente con grandi oscillazioni termiche, e soprattutto un pallore estremo; la milza è tumefatta, ma non vi ha alcuna localizzazione viscerale predominante e solo un doppio esame di sangue, batteriologico ed ematologico, permette di stabilire una diagnosi precisa ». Noi dobbiamo richiamare l'attenzione su altri sintomi frequenti in queste forme, pur non avendo nulla di speciale ad esse, e cioè le emorragie, la tumefazione dei gangli linfatici, i dolori ossei.

In presenza di questi quadri sintomatici bisogna cercare le porte d'entrata ai batteri: il tubo gastro-intestinale a cominciare dalla bocca, come gli organi genitali sono, bisogna ricordarlo, delle vie sempre pronte ad aprirsi alle infezioni; talora, come abbiamo veduto, è un'otite, un foruncolo, o la sepsi dei genitali femminili che segnano l'inizio di queste anemie infettive, varie nella gravità e nel tipo; chè mentre alcune sono vere e proprie anemie perniciose, altre, pure essendo gravi, non presentano i caratteri della perniciosità, mentre altre ancora, le più rare, sono anemie lievi.

Circa la prognosi di esse a noi sembra doversi tener conto e delle alterazioni del sangue, e dell'agente, che è causa dell'anemia stessa: infatti abbiamo veduto che le forme da b. di Eberth possono alle volte guarire.

Riassumendo, possiamo dunque dire che:

1° Esiste un gruppo di anemie di origine infettiva, varie nella gravità e nel tipo.

2° Molti sono gli agenti causali più comuni: streptococco, stafilococco, *b. coli communis*, b. del tifo, tetrageno, b. di Koch, ed associazioni di essi.

3° La patogenesi riposa essenzialmente sulla proprietà emolitica dei batteri.

4° Tali anemie hanno decorso acuto febbrile.

5° La diagnosi si fonda sul doppio esame istologico e batteriologico del sangue.

AUTORI CITATI.

GRAWITZ. *Die Anemie*.

DIEULAFOY. *Manuale di patologia interna*, vol. IV.

STRÜMPFEL. *Manuale di patologia medica*.

DONZELLO. *Lo Sperimentale*, LV, n. 5. *Contributo alla patogenesi dell'anemia perniciose progressiva*.

E. AGASSE-LAFONT. *Les anémies pernicieuses*. Gazette des Hôpitaux, nn. 26 e 29 del 1907.

— *Les anémies graves d'origine infectieuse*. Semaine médicale, n. 51 del 1906.

VAQUEZ ed ESMEIN. *Sur un cas d'anémie grave survenue au cours d'une fièvre typhoïde*. La Tribune médicale, 1906, n. 50.

LUSTIG. *Patologia generale*, vol. 1°.

W. FERR junior. *Septische Erkrankungen und akute Leukämie*. Deutsche Medizinische Wochenschrift. Berlin, aprile 1907.

— *Contribution à l'étude pathogénique de l'anémie perniciose*. Semaine Médicale, 1906, n. 50.

L. RUBADEAU-DUMAS e POISOT. *Les anémies graves au cours des maladies infectieuses aiguës*. La Presse Médicale, 1907, n. 40.

Id. *Le rôle de l'infection dans les anémies graves*. La Presse Médicale, 1907, n. 47.

BOZZOLO. *Un caso d'anemia perniciose secondaria e colite ulcerativa con setticemia da b. coli communis*. Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, 1897.

ARULLANI. *Anemia perniciose progressiva da micrococco tetrageno*. Gazz. Ospedali e Cliniche, 1905, n. 85.

46771





