



RATTO

ANNO VII — N. 2

PUBBLICAZIONE MENSILE
SPEDIZIONE IN ABBONAMENTO POSTALE

MARZO 1941-XIX

La Clinica

DIRETTORI:

PROF. ANTONIO GASBARRINI

DIRETTORE
DELLA R. CLINICA MEDICA
BOLOGNA

PROF. RAFFAELE PAOLUCCI

DIRETTORE
DELLA R. CLINICA CHIRURGICA
ROMA

REDATTORE CAPO
MARIO TRINCAS

REDATTORI PER LA MEDICINA

G. BASSI E G. SOTGIU

REDATTORI PER LA CHIRURGIA

A. QUIRI E E. RUGGIERI

SEGRETARIO DI REDAZIONE
E. BERNABEO

ANNO SETTIMO
1941



**Grave sindrome Werlohfiana
in corso di brucellosi. Splenectomia.**

PROF. AZZI ENRICO
AIUTO

DOTT. DOMENICO MIRCOLI
ASSISTENTE

L. CAPPELLI — EDITORE — BOLOGNA

La Clin.

Quarto gruppo



Grave sindrome Werlohfiana in corso di brucellosi. Splenectomia.

PROF. AZZI ENRICO

AIUTO

DOTT. DOMENICO MIRCOLI

ASSISTENTE

È noto che il complesso sintomatico vasculo-sanguigno del morbo di Werlohf, non è di esclusiva pertinenza del morbo maculoso costituzionale potendo la piastrinopenia, la fragilità vasale, l'irretrattilità del coagulo e il prolungamento del tempo di emorragia presentarsi associate in condizioni morbose svariate e diverse tra loro per significato clinico e patogenesi.

In quello la malattia è costituzionale, indipendente da fattori esogeni, presente per quasi tutta la vita, a decorso cronico con tendenza a ricadute anche molto distanziate potendo in alcuni periodi essere completamente silenti le manifestazioni emorragiche; in queste le stigmate emorragiche possono insorgere in soggetti di qualsiasi costituzione, in qualsiasi momento della vita, quale sintomo di affezioni tossiche o infettive le più diverse, ma ben definite. La distinzione essenziale fra diatesi e sindrome emorragica si basa di regola sulla presenza di note costituzionali e sull'assenza di un'eziologia nota, pur essendo risaputo che in pratica il fattore costituzionale e il fattore eziologico non sono sempre d'importanza decisiva, dovendosi anche per le sindromi emorragiche ammettere una certa disposizione all'emorragia; d'altra parte il criterio eziologico può in casi singoli fare completamente difetto.

Nonostante l'esistenza di quadri emato-vascolari simili, tuttavia al morbo macu-

loso di Werlohf compete un significato del tutto diverso dalle restanti sindromi emorragiche.

Esulano dal nostro compito ulteriori riferimenti alla sua sintomatologia ed alle teorie che sul meccanismo di formazione delle emorragie ancora si contendono il campo.

Per le sindromi emorragiche di tipo werlohfiano ricorderemo brevemente che si tratta in genere di manifestazioni secondarie a processi morbosi della più svariata natura, pur dovendosi, come dicemmo, per talune di esse ammettere una certa disposizione. Talvolta e più spesso alla base della sindrome stanno le comuni malattie infettive: la polmonite, la endocardite lenta, il reumatismo articolare, la varicella, il tifo, la parotite epidemica, la scarlattina, il vaiolo, il morbillo, la difterite, la brucellosi; in altri casi la vaccinazione antivaio-losa (Plamer, Knauer, Schwartz, Bemehmans). Altre volte si tratta di intossicazioni da sostanze medicamentose (Sedormid, Cloroformio, Salvarsan, Germanin, ecc.) o di avvelenamenti da benzina, benzolo, fosforo ecc. Talora sono incolpabili determinate avitaminosi o trattamenti Roentgen e radiumterapici; altrove si tratta di reazioni anafilattiche, di gravi lesioni a carico del parenchima epatico, della milza, dei reni. È noto come nella tubercolosi siano stati spesso descritti casi di porpora

emorragica (SCHUPFER, GAREN, PRATZICAS, PATERNI, ALESSIO, OPITZ, ROSENMAN, VALLE, ROBERT, MOENCH, KELLER, RUITINGA, etc.). Infine non è infrequente osservare manifestazioni emorragiche sintomatiche in corso di emopatie varie (linfogramuloma, leucemie), al termine di infezioni o intossicazioni cachettizzanti, e nelle epoche più inoltrate della vita, per processi regressivi a carico di organi e parenchimi diversi (porpore senili).

Andremmo troppo lontano dal nostro compito se ci addentrassimo in esami sia pure sommari, delle vie per le quali le diverse cause emorragipare giungono alle manifestazioni purpuriche. Basterà dire che i diversi fattori ematici e vasali che entrano nel normale meccanismo dell'emostasi (DI GUGLIELMO) possono essere colpiti, vuoi globalmente, vuoi singolarmente, col risultato della comparsa di manifestazioni emorragiche varie.

Limitiamo i nostri ricordi alla patogenesi delle sindromi purpuriche in corso di infezioni, e particolarmente di quelle che accompagnano talune brucellosi.

Si può fin da ora premettere che le manifestazioni emorragiche dipendono talora da riduzione delle piastrine, talora (in casi non meno numerosi), da maggiore permeabilità dei vasi (BEMEHRMANS) o infine da processi di endotelite, o da turbe della vasocontrattilità periferica per tossine microbiche; non per nulla LOESCHKE diceva che un uomo senza piastrine ma con endoteli capillari sani non presenta alcuna emorragia.

Che le complicanze emorragiche siano relativamente frequenti in corso di infezione da *Brucella melitensis* era già stato segnalato dal GROCCO. In seguito diversi AA. ritornarono sull'argomento descrivendo casi del genere (TRAMBUSTI, CAMMARATA, D'ALESSANDRO, TINTI, D'ARBELA, IZAR, CASTRONUOVO, PARESO, ecc.). Al CASSANO dobbiamo due nuove osservazioni del ge-

nere ed al BASERGA nel 1935 una statistica secondo la quale le manifestazioni emorragiche si riscontrano nel 7,14 % dei casi di brucellosi. Qualche AA. (CANTALOBUE) ritiene perfino che il genio epidemico abbia una certa importanza nel creare stati emorragipari potendo alcune epidemie essere accompagnate da manifestazioni emorragiche imponenti, altre esserne completamente esenti.

Si tratta di una casistica che raccoglie esemplari molto diversi per intensità di manifestazioni emorragiche, per localizzazioni, per epoca d'insorgenza, per gravità di decorso e per prognosi.

Accanto a casi in cui le emorragie rappresentano episodi secondari nel quadro dell'infezione fondamentale, altri sia pure in minor numero ne esistono nei quali la malattia infettiva passa in seconda linea di fronte alla imponente delle complicanze emorragiche.

Talora si tratta di semplici epistassi (CANTALOBUE, BASERGA) o di emottisi isolate (INTROZZI), di enterorragie o di ematurie che vanno disgiunte da manifestazioni emorragiche in altri territori mucosi o cutanei; tal'altra invece si arriva a delle vere porpore emorragiche che se in genere si dileguano in tempo più o meno breve, possono anche presentare decorso gravi e minacciosi (BASERGA, SIGNORELLI) o anche mortali (porpora fulminante - BAUGAS, TINTI).

È nozione ormai acquisita che l'insorgenza delle manifestazioni emorragiche avviene in genere quando l'infezione è in atto da tempo, talora dopo mesi dall'inizio della malattia. Questa è la regola: ma non mancano le eccezioni e con le eccezioni i casi nei quali le manifestazioni emorragiche insorgono in epoche molto precoci. Ricorderemo ad esempio le osservazioni di D'ARBELA (sesta giornata di malattia) di TINTI, di CAMMARATA (decima giornata) di IZAR (seconda settimana) e l'osservazione

presente nella quale la sindrome emorragica è insorta tra la fine della seconda e l'inizio della terza settimana. All'estremo opposto troviamo i casi di CASTRONUOVO e PERESO, nei quali le manifestazioni emorragiche insorsero rispettivamente dopo 23 e 30 giorni dall'inizio della malattia, quelli di CASSANO, di CAMMARATA (11^o) nei quali la sindrome purpurica fu particolarmente tardiva essendo insorta dopo 2 e 5 mesi (CASSANO) dopo 40 giorni (BASERGA) e dopo otto mesi (CAMMARATA) dall'inizio della piressia.

La gravità delle forme di brucellosi che si accompagnano a manifestazioni emorragiche è per lo più tradita (BASERGA) dal decorso ipertossico, altamente febbrile, con delirio e grave compromissione dello stato generale. Ma regole assolute non esistono in proposito: altre osservazioni (CASSANO, BASERGA e osservazione personale) dimostrando che la forma purpurica può insorgere dopo un decorso uniformemente blando, oppure in occasione dell'esordio di fenomeni generali gravi (delirio, stato tossico) nel corso di una brucellosi che fino allora non aveva presentato fenomeni allarmanti. Talvolta le ernottisi, le melene, le epistassi, le ematurie e le petecchie diffuse in varie parti del corpo insorgono soltanto (DI GUGLIELMO, FRUGONI) durante la vaccinoterapia endovenosa, pur non potendosi escludere (DI GUGLIELMO) che tali manifestazioni dal FRUGONI riferite ad azioni tossiche o a sensibilizzazioni viscerali, debbano essere ritenute indipendenti dal trattamento vaccinic e valutate come fenomeni che avrebbero potuto presentarsi spontaneamente all'infuori di ogni intervento curativo.

La causa delle manifestazioni emorragiche in corso di melitococcemia investe problemi di particolare interesse, alla cui soluzione sono state dedicate da Scuole Italiane (DI GUGLIELMO) numerose ricerche sperimentali.

Qualche volta si è voluta incolpare una particolare virulenza dello stipte infettante (TINTI, CANTALOBUE). Ma non vi è chi non veda come a questa interpretazione si possa obiettare (CASSANO) che molto più numerosi dovrebbero essere i casi di sindromi emorragiche in corso di epidemie, nelle quali solo pochi soggetti vengono colpiti da manifestazioni purpuree, mentre altri, più numerosi, ne restano indenni. Del resto un rilievo del genere ci è consentito dalla nostra osservazione: il paziente proveniva da regione dell'Appennino dove lo stesso medico curante stava trattando diversi altri casi di brucellosi sierologicamente accertati; ma la sindrome emorragica che aveva colpito tanto gravemente il nostro paziente aveva risparmiato tutti gli altri ammalati.

Nei casi in cui le emorragie si presentano isolate, localizzate ad un unico distretto corporeo, prive del carattere diffuso delle vere porpore emorragiche (emorragie meningee e polmonari, subperitoneali, epistassi, ematemesi, etc.) è possibile (ROGER, HANSMANN e SCHENKEN, DE LA CHAPELLE, REITANO) che si tratti di lesioni arteritiche da localizzazioni del granuloma brucellare nella compagine della parete arteriosa, sia come fatto primitivo, che come processo propagato da lesioni brucellari situate nelle vicinanze. Questo provano le descrizioni che delle arteriti e trombo-flebiti brucellari hanno fatto dal lato clinico il PONTONI, il FONSEGA, il CANTANI e il BOLAFFI, e le illustrazioni anatomico-patologiche del WEGENER, LEOFFLER e ALBERTINI su processi di vascolite diffusa con formazione di noduli infiammatori tipici per la infezione brucellare da BANG nelle pareti vasali. È anche probabile che da tal genere di lesioni possano derivare emorragie plurime quando l'alterazione vascolare anziché unica, investa molti distretti o comunque sia talmente diffusa da interessare più territori vascolari ad un

tempo. Si tratta tuttavia di forme che debbono essere tenute distinte dalle sindromi emorragiche vere e proprie nelle quali a lato di fattori vascolari rientrano fattori ematici.

In queste la patogenesi è molto più complessa essendo diversi gli elementi che concorrono alla produzione ed al mantenimento della sindrome emorragica.

Come primo fattore troviamo vere e proprie modificazioni morfologiche del sangue che tradiscono una compromissione del midollo osseo (piastrinopenia). A parte l'anemia che si ritrova più o meno spiccata in buona parte dei pazienti affetti da brucellosi anche esenti da manifestazioni emorragiche (ORTNER, HEGLER), e la leucopenia con neutropenia che con la prima sta a dimostrare l'azione dannosa della brucella melitense sul sistema emopoietico, è certo che la maggior parte dei casi di sindromi emorragiche in corso di brucellosi ricorre con valori nettamente trombopenici (CASSANO, BASERGA) fino alla scomparsa delle piastrine dal circolo periferico e dallo stesso midollo osseo; lo dimostra fra le altre l'osservazione presente.

Che non si tratti di piastrinopenia da esaltata distruzione di trombociti lo dimostrano gli esami del midollo osseo da puntato sternale, ove si vedono far completamente difetto le piastrine ed i loro progenitori, i quali essendo gli elementi più labili del midollo osseo sono più facilmente danneggiati dalle azioni tossi-infettive (ARIGONI, CALABRESE, FRANK). È opportuno a tale proposito ricordare le ricerche cliniche della Scuola di DI GUGLIELMO, sulla funzionalità dei tessuti emolinfopoietici nelle brucellosi (SALANITRO, SIGNORELLI, MODICA, DE MICHELIS) dalle quali risulta che all'infezione brucellare il midollo reagisce con un'ipofunzione: la diminuzione dei granulociti e dei linfociti in circolo accompagnati, nella grande maggioranza

dei casi, da diminuzione delle piastrine, ne costituisce la diretta conseguenza.

Anche dal lato anatomo-patologico SIGNORELLI trova negli animali di laboratorio segni di ipoplasia funzionale nel midollo osseo, proporzionale alla gravità dell'infezione, mentre nell'uomo furono riscontrate frequentemente, nel midollo osseo di pazienti giunti al tavolo anatomico, fatti degenerativi interessanti la totalità degli elementi midollari, spesso focolai di necrosi (PEPERE, TOMASELLI) e zone di reazione istiocitaria (DE GIORGI).

Rimane pertanto associato che nel caso delle sindromi emorragiche da brucellosi si tratta di sofferenza vera e propria del tessuto formatore delle piastrine con alterazione quantitativa (fino alla scomparsa) e qualitativa dei trombociti circolanti e conseguente alterazione dei componenti ematici del normale meccanismo della emostasi; l'eventuale aumento della distruzione delle piastrine non trova conferma nei fatti sperimentali e clinici.

Un secondo elemento che nelle brucellosi porta ad alterazione di tutto il complesso meccanismo dell'emostasi deriva dalla particolare predilezione che il germe infettante dimostra per il fegato. Dal lato clinico la nozione è troppo comune per doversi insistere ancora, mentre dal lato anatomo-patologico numerose osservazioni dimostrano lesioni del parenchima epatico, che da fatti di degenerazione grassa (CASANOVA, D'IGNAZIO) vanno ad emorragie parenchimali diffuse (AJELLO) fino a processi necrotici variamente estesi e numerosi (PEPERE, BUSACCHI). Sta di fatto che più di un Autore (GARNIER, CATHALA) mette nel conto di alterazioni epatiche le manifestazioni purpuriche che insorgono nel corso delle brucellosi così come attribuiscono a sofferenza epatica la maggior parte delle sindromi emorragiche insorgenti nel decorso delle più svariate malattie infettive. Dati gli stretti rapporti esi-

stenti tra emostasi e condizioni anatomiche e funzionali del parenchima epatico è certo che le alterazioni del fegato da *Brucella melitensis* debbono incidere in modo notevole nel produrre le manifestazioni purpuriche.

Vi è poi la componente vasale dimostrata dalla positività delle prove cliniche dirette a saggiare la resistenza capillare (venulare di LUNEDI) in corso di brucellosi. Così che a lato delle osservazioni cliniche ed anatomo-patologiche di alterazioni dei grossi vasi arteriosi e venosi, esistono casi in cui l'infezione melitense si accompagna a segni indubbi da angiopsatirosi per alterazione settica degli endoteli vascolari. Il D'ARBELA ad esempio pensava nel caso di propria osservazione che il germe infettante avesse leso gli endoteli vasali in modo diffuso e particolarmente grave a livello della rete capillare, ove ragioni di rallentamento della corrente sanguigna consentono al micrococco di svolgere più a lungo e in maniera più efficace azione deleteria. Senza voler discutere fino a qual punto una simile interpretazione possa essere generalizzata alla totalità delle restanti osservazioni è certo che nella nostra, come in numerose altre citazioni, le prove dirette a saggiare la resistenza vasale mettono in evidenza un particolare stato di fragilità. I processi di vasculite diffusa dimostrati al tavolo anatomico dal WEGENER, dal LEOFFLER e dal VERDINI, porrebbero su basi anatomiche il problema impostato dapprima su basi puramente cliniche.

Da ultimo un elemento dal quale è difficile prescindere nella spiegazione delle emorragie che accompagnano le brucellosi e sul quale opportunamente richiama l'attenzione il CASSANO, è il fattore costituzionale inteso sia come errore già manifesto e conclamato, che come disposizione ad ammalare per ragioni insite nella costituzione del soggetto (GALDI). Da questo

elemento oltre che dal germe infettante debbono in ultima analisi dipendere le porpore che accompagnano le brucellosi, ove la maggiore o minore gravità o precocità di insorgenza della sindrome emorragica è condizionata da un lato dal fattore insito nella costituzione del soggetto, dall'altro dalla virulenza del germe. Simile concezione può derivare dal rilievo che manifestazioni emorragiche sono molto raramente ricordate nei precedenti clinici di pazienti colpiti da accidenti emorragici nel corso di infezioni brucellari. La predisposizione comprende (GALDI) non solo l'errore costituzionale già manifesto, ma anche l'abnorme morbilità che si rende evidente solo quando il soggetto viene colpito da una causa infettiva tossica, o di altra natura capace di evidenziare lo stato diatesico.

In questa associazione fattore costituzionale-agente infettivo deve in ultima analisi risiedere la ragione della diversa frequenza con la quale ammalano i singoli individui: la esagerazione o la virulenza dell'uno o dell'altro termine del binomio può spiegare i casi ad insorgenza precoce (TINTI, D'ARBELA, CAMMARATA), quelli a decorso particolarmente grave (TINTI, BASERGA, osservazione personale, ecc.) ed in genere il diverso destino di questi pazienti.

Comunque associando a questi gli altri fattori invocati nella produzione degli stati emorragici che complicano (fino a renderlo fatale) il decorso delle brucellosi si spiegano le varianti cliniche consegnate alla letteratura.

A questi stessi fattori noi faremo appello per spiegare le particolarità di decorso presentate dal caso di nostra osservazione.

Un giovane maestro di 24 anni (C. Danilo) entra in reparto il giorno 6 del marzo scorso, in condizioni generali gravissime per stato tossico e manifestazioni emorragiche diffuse. Mute

essendo l'anamnesi familiare e la fisiologica, l'anamnesi patologica remota lascia registrare un morbilli in tenera età, oltre ad una certa facilità agli attacchi influenzali e ad una tendenza, nei primi anni dell'adolescenza, alle frequenti epistassi che senza mai assumere proporzioni allarmanti si dileguarono in seguito completamente. Nessun accenno esiste nel passato a tendenze emorragipare a livello di altre mucose o dell'ambito cutaneo; neppure i prolungati stitilicidi di sangue in occasione di ferite accidentali figurano nell'anamnesi del nostro paziente.

La malattia che portò il giovane alla nostra osservazione iniziò il 5 dello scorso febbraio quando il paziente fu colpito in pieno benessere da febbre elevata fin oltre i 39° che un Sanitario attribuita a forma influenzale. All'indomani e per tutti i quindici giorni successivi il paziente poté in parte attendere alle proprie occupazioni, essendo completamente sfebbrato nelle ore del mattino, mentre in quelle del pomeriggio era costretto al letto per il risalire della temperatura al disopra dei 37°. Per le prime due settimane tali rialzi serotini si mantennero modesti e raramente raggiunsero o sorpassarono i 38°. Verso il 20 dello stesso febbraio invece la febbre cominciò a presentarsi anche nelle ore del mattino (il paziente non ne sa riferire l'entità per non averne mai praticato un controllo sistematico) ed essendo nel frattempo insorta una profonda astenia egli fu costretto ad abbandonare il lavoro ed a tenere il letto in permanenza. Verso i primi giorni dello scorso marzo oltre alla febbre, all'astenia e alla nausea che nel frattempo era insorta fin quasi a vietargli ogni assunzione di cibo, il paziente cominciò a presentare un modico stitilicidio di sangue dalle gengive, mentre sotto i colpi di tosse emetteva dapprima escreato striato di sangue, poi sangue rosso rutilante. I sanitari che ebbero a visitarlo tentarono diverse terapie, senza tuttavia riuscire ad avere ragione della febbre e della perdita di sangue dalle gengive e dall'apparato respiratorio. Anzi essendo sopraggiunte delle melene il paziente fu d'urgenza inviato nel nostro Istituto.

L'esame obiettivo praticato al momento dell'ingresso lo presentava come soggetto delirante, disorientato, che a fatica e molto vagamente rispondeva alle domande che gli venivano rivolte. Il colorito della cute e delle mucose visibili era notevolmente pallido; regolare la costituzione scheletrica. Scadente era lo stato di nutrizione generale per marcata riduzione di tutto il pannicolo adiposo sottocutaneo; masse

muscolari ipotrofiche ed ipotoniche. Dalle gengive fuoriusciva abbondantemente sangue, l'escreato era ematico e di quando in quando con il vomito il paziente emetteva materiale di colorito scuro. La narice di destra sanguinava abbondantemente e neppure il tamponamento era sufficiente ad arginare la perdita di sangue. Nulla all'apparato linfoghiandolare superficiale.

Al cuore il reperto era di una negatività assoluta: il polso radiale era molle, ritmico, della frequenza di 100 battute al minuto. La pressione arteriosa misurava 110 e 60 mm. di Hg rispettivamente per la massima e per la minima (Riva-Rocci).

Neppure l'apparato respiratorio tradiva note patologiche degne di particolare rilievo eccezione fatta per un certo grado di dispnea, e per la presenza all'ascoltazione di qualche sibilo sparso un po' dovunque su tutto l'ambito respiratorio, e di rantoli umidi a grosse bolle ad entrambe le basi.

Apparato digerente; l'ispezione del cavo orale dimostrava una lingua ricoperta da coaguli sanguigni, e gengive tumide bluastre dai cui orletti fuoriusciva sangue in quantità abbondante. Alla superficie interna della guancia sinistra una erosione della grandezza di un piccolo bottone si presentava ricoperta da coaguli sanguigni.

L'addome di forma regolare non tradiva particolare sensibilità alle manovre palpatorie. La milza che verso l'alto giungeva all'8ª costola debordava in basso di circa due dita trasverse dall'arco costale con un margine arrotondato non molto consistente. Anche il fegato che verso l'alto era nei limiti fisiologici, debordava verso il basso di oltre due dita dall'arco costale corrispondente con una superficie regolare. Abbondanti ematemesi e ripetute melene minacciavano il paziente, mentre le urine erano decisamente emorragiche.

Nulla degno di particolare rilievo a carico del sistema nervoso.

L'esame morfologico e quantitativo del sangue praticato al momento dell'ingresso, del paziente in Istituto dava 2.820.000 globuli rossi e 54 di Hb con 0,90 di valore globulare. Esisteva leucopenia sui 4200 elementi per mmc. con la seguente formula leucocitaria: neutrofili 76, basofili 0, eosinofili 0, linfociti 20 e monociti 4 per 100 globuli bianchi. Ma il rilievo di maggiore interesse nell'esame ematologico era fornito dal contegno delle piastrine di cui non si rinveniva esemplare nello striscio periferico.

Le reazioni di Wassermann-Meinicke e Kahn sul siero di sangue erano negative.

Negativa la sierodiagnosi per tifo e paratifi. Era invece intensamente positiva la sieroaagglutinazione per la Melitense a titoli superiori ad 1/1000. Identico risultato aveva fornito una sierodiagnosi praticata in altro Istituto Clinico nei giorni immediatamente precedenti il ricovero del paziente in Istituto.

Un esame di sangue praticato sul puntato sternale fornì il seguente reperto: globuli rossi 3.100.000; Hb 60 %; valore glob. 0,98. Piastrine assenti; cellule nucleate 26.400 con la seguente formula leucocitaria: neutrofili 61,5, basofili 0, eosinofili 2,5, linfociti 6, mielociti neutrofili 22,5, mielociti eosinofili 1; metamielociti neutrofili 5, metamielociti eosinofili 1, elementi di tipo plasmacellulare 0,5 per 100 globuli bianchi. Megacariociti: assenti. Numerosi eritroblasti in prevalenza basofili.

Anche lo striscio praticato con la comune tecnica dell'arricchimento risultò privo di piastrine.

L'emocultura e la sterno-mielocultura in brodo ed agar-sangue, ed in brodo di fegato furono ripetutamente negative.

Prove emogeniche: prova del laccio positiva, tempo di emorragia 15', tempo di coagulazione 18', retrazione del coagulo assente.

Per evitare un arido elenco dei numerosi esami del sangue periferico e sternale eseguiti durante il soggiorno del paziente in Istituto, e delle prove emogeniche ripetutamente studiate al pari di altre ricerche sistematicamente eseguite, ne tratteremo quando nel corso della nostra esposizione se ne presenterà l'opportunità.

Decorso: per i primi tre giorni successivi al ricovero del paziente la febbre presentò un andamento remittente con massimi serotini di 38°, 5-39°. Le epistassi, le gengivorragie, le ematemesi, la melena, l'ematuria, anziché ridursi sotto il trattamento medicamentoso istituito (Cebion, Zimema, Coaguleno, Calcio, Manetol, ecc.) andarono fatalmente aggravandosi. Neppure le numerose e generose trasfusioni di sangue alle quali si fece subito ricorso riuscirono ad arginare le emorragie. Anzi l'ultima ematemesi, la più imponente, quella che impose l'intervento chirurgico insorse poco tempo dopo terminata una trasfusione.

In tali condizioni ogni ulteriore attesa rischiava di riuscire fatale. Si decise la splenectomia preceduta da trasfusione di 700 cc. di sangue e seguita da altra di 500 cc. praticata subito dopo l'intervento. « In anestesia eterea si asportò una milza molle del peso di 450 gr., aderente per una piccola zona al diaframma in vicinanza del legamento gastro-splenico. Lussazione della milza

dopo distacco ottuso delle aderenze. Legatura dell'a. e della v. splenica per via posteriore dopo isolamento della coda del pancreas. Sezione previa legatura del legamento gastro-splenico; i vasi brevi furono sezionati a livello dell'ilo di tipo raccolto. Chiusura completa a strati della parete (prof. VALDONI) ».

L'esame istologico di un frammento di milza ha dato il seguente risultato (prof. DE GAETANI); la capsula assottigliata presenta lievi segni regressivi. Le travate dimostrano arterie in cui è dimostrabile una discontinuità, quasi un edema avventiziale. Le arterie centro-follicolari presentano iperplasia degli endoteli. I follicoli sono atrofici senza centri germinativi e sono perverti nella loro struttura nel senso che l'arteria centrale si trova spostata alla periferia; tutti segni questi di sofferenza del follicolo.

Le arterie pennicillari presentano iperplasia degli endoteli. Sono assenti formazioni che si rinvenivano con relativa frequenza nelle splenomegalie da Brucella a tipo di istiocitomi.

I canali di Billroth ed i seni sono infarciti di sangue. Assenza di eritrofagia; assenza di pigmenti. Negativa la reazione di Perls per il ferro. Iperplasia delle cellule pulpari; reticolo scarso.

In breve si tratta di splenomegalia congestizia con iperplasia del reticolo endotelio, senza cumuli istiodi, senza cellule eritrofagiche, senza cellule pigmentifere, o cellule giganti di sorta ».

Esami di sangue ripetutamente praticati durante e dopo l'atto operatorio allo scopo di controllare il comportamento delle piastrine dimostrarono che la loro comparsa in circolo fu molto tardiva. Una puntura sternale eseguita dopo due giorni dall'intervento (12-3-40) dimostrava un comportamento delle piastrine identico a quello del periodo precedente l'intervento. Fino al giorno 14 (la splenectomia era stata praticata il 10-3-40) il numero delle piastrine non si modificò sensibilmente sia sugli strisci del sangue periferico che su quelli del puntato sternale. Le prime modificazioni nel senso di un aumento si ebbero il giorno 15 ed un esame praticato il 16-3 dava il seguente reperto: globuli rossi 3.640.000, Hb 82, valore glob. 1,1, piastrine 80.000; globuli bianchi 8.900 con la seguente formula leucocitaria % globuli bianchi: neutrofili 75, basofili 0, eosinofili 0, linfociti 23, monociti 2.

Una puntura sternale praticata il giorno 15 mostrava nel midollo osseo piastrine in discreta quantità, ma ancora atipiche dal lato morfologico essendo molto più grandi che di norma.

Dal lato clinico la tendenza emorragipara del paziente si attenuò notevolmente dopo l'intervento per scomparire completamente solo nelle ore del pomeriggio successivo. Senonchè dopo due giorni di tregua il quadro cambiò completamente fisionomia: si ripresentò un modico stillicidio di sangue dalle gengive, poi ricomparvero le epistassi, indi l'ematuria ed in breve si ripristinò un quadro emorragico che se non presentava la stessa violenza di quello precedente la splenectomia era tuttavia minaccioso. In tali condizioni il paziente fu soccorso per 3-4 giorni con trasfusioni dirette quotidiane di 300-400 cc. di sangue finchè le emorragie accennarono a ridursi fino ad arrestarsi completamente in sesta giornata dopo l'intervento. Scongiurato il pericolo più grave si attese per ovvie ragioni fino alla fine del marzo prima di istituire una energica terapia antimelitense. I diversi esami che vennero praticati in questo intervallo dimostrarono insieme ad una ripresa dei valori della serie rossa e dell'emoglobina e ad aumenti del numero dei leucociti che oscillavano tra gli 8.400 e i 13.400 con scarse modificazioni della formula leucocitaria, la progressiva tendenza delle piastrine a riportarsi verso la norma sia come morfologia che come numero fino a superare i valori normali. Possiamo riassumere il comportamento delle piastrine dopo splenectomia dicendo che, rimaste praticamente assenti dal circolo per quattro giorni dall'intervento, dopo cinque giorni (15 marzo) ricomparvero in circolo dapprima scarse e atipiche dal lato morfologico essendo di dimensioni superiori alla norma, poi sempre più numerose e morfologicamente normali con l'aumentare di numero, fino a rientrare nella norma quando le piastrine raggiunsero e sorpassarono le cifre abituali. Il giorno 16-3 erano in numero di 80.000 per mmc., il giorno 21-3 raggiungevano la cifra di 490.000; il giorno 25-3 erano di 380.000 per mmc. Le punture sternali praticate nel frattempo dimostravano a lato dell'aumento dei globuli bianchi la ricomparsa delle piastrine e dei loro normali progenitori.

Nel frattempo le prove emogeniche erano tornate normali: negativa la prova del laccio, il tempo di stillicidio era di 3' e di 15' il tempo di coagulazione; buona la retrazione del coagulo.

Il 30 marzo (venti giorni dopo l'intervento) venne per la prima volta praticata un'iniezione endovenosa (prima della serie con 5.000.000 di germi) di vaccino antimelitense. La reazione febbrile raggiunse nella stessa giornata i 38°,5.

Ma all'indomani mattina le gengive tornarono a sanguinare, dapprima lievemente poi sempre più insistentemente, le epistassi si ripresentarono, le urine tornarono ematuriche e nel pomeriggio del 1° aprile il paziente ebbe due scariche alvine con emissione di feci picee. Fu ripreso il trattamento trasfusivo somministrando il 31-3, l'1-4 ed il 2-4 rispettivamente 300, 400 e 400 cmc. di sangue. A partire dalla seconda trasfusione la tendenza emorragipara si attenuò e scomparve completamente all'indomani dell'ultima trasfusione, esattamente cinque giorni dopo la iniezione di vaccino.

In occasione di questo nuovo periodo emorragico il quadro ematologico e le prove emogeniche cambiarono completamente. Senza modificazioni di particolare rilievo a carico della serie rossa e della bianca (eccezione fatta per un discreto grado di anemia) le variazioni interessarono pressochè esclusivamente le piastrine. Queste dal numero di 380.000 per mmc. raggiunto il 25-3 erano precipitate il 31-3 a cifre così basse da ripetere quelle osservate prima e immediatamente dopo la splenectomia. Con il trattamento trasfusivo e con il miglioramento progressivo delle modificazioni emorragiche anche le piastrine andarono gradatamente riportandosi verso valori normali: il giorno 8-4 erano in numero di 95.000 ed il 15-4 di 415.000 per mmc.

Durante questo episodio emorragico (1-4-40) le prove emogeniche fornirono i seguenti risultati: prova del laccio positiva; tempo di emorragia 12', tempo di coagulazione oltre un'ora; retrazione del coagulo pressochè assente. Anche queste alterazioni regredirono col migliorare delle condizioni del paziente. Dal giorno 4-4 questi non presentò più emorragie ed eccezione fatta per la febbre che continuava con massimi serotini sui 38°,5-39°, le sue condizioni generali divennero soddisfacenti. Per otto giorni ancora si continuò con medicamenti emostatici, fino a che il 10-4 fu iniettata la seconda fiala di vaccino endovena (10.000.000 di germi). Vere emorragie non seguirono questa volta all'iniezione; però le gengive accennarono a farsi più tumide e a sanguinare al minimo tocco.

Si continuò allora la terapia con iniezioni di Salvvarsanici che se mitigarono il decorso della malattia non riuscirono tuttavia a stroncarla definitivamente. Verso la metà dello scorso maggio fu ripreso il trattamento vaccinic per via endovenosa ed il paziente poté sopportare tutta la serie (fino a 200.000.000 di germi) senza che all'esame clinico ed alle prove di laboratorio ripetutamente interrogate (conteggio del-

le piastrine, prove emogeniche) si rilevassero segni di accenno a ripresa delle manifestazioni purpuriche.

Il 20 giugno 1940 il nostro paziente lasciava la Clinica in ottime condizioni generali e completamente guarito.

Si tratta in breve di un paziente colpito da brucellosi nel quale dopo quindici giorni dall'inizio del periodo febbrile insorgono gravi manifestazioni emorragiche, cui fanno riscontro dal lato ematologico e vasale la scomparsa completa delle piastrine dal circolo periferico e dal midollo osseo e segni manifesti di fragilità capillare. Sottoposto alla splenectomia le emorragie regrediscono e con esse i segni della abnorme fragilità vascolare, mentre le piastrine tardano a ripresentarsi cinque giorni ancora dopo l'intervento. Ma lo stato purpurico ben presto si ripresenta per dileguarsi completamente solo dopo la ricomparsa delle piastrine nel midollo osseo e nel circolo periferico. Proprio quando il pericolo sembra definitivamente scongiurato un'iniezione di vaccino endovena determina caduta delle piastrine fino a scomparsa completa dal circolo, ripresa dei segni di fragilità capillare e turbe della coagulazione del sangue. Un nuovo trattamento trasfusivo pone fine a questo episodio: la piastrinopenia, le lesioni capillari e le manifestazioni emorragiche regrediscono completamente. In seguito la terapia vaccinica ripresa dopo opportuno periodo di riposo viene bene tollerata dal paziente che guarito e in ottime condizioni generali è dimesso dopo oltre tre mesi di degenza in Reparto.

In base alle nozioni premesse sulla patogenesi degli stati emorragici in corso di Brucellosi potremmo così ricostruire il quadro del nostro paziente: in un soggetto costituzionalmente predisposto la infezione da *Brucella melitense* insorta quindici giorni prima che comparissero le manifestazioni emorragiche, agendo sul pa-

renchima midollare, sugli endoteli vascolari e sul fegato, finì per lederli in modo grave e diffuso. Nel midollo gli elementi che maggiormente risentirono l'azione dannosa dell'infezione furono i megacariociti sensibili più degli altri sistemi alle azioni tossi-infettive (CALABRESE, ARRIGONI, FRANK). Che si trattasse di piastrinopenia da arresto di formazione e non da eccesso di distruzione piastrinica era dimostrato dalla scomparsa delle piastrine dal midollo osseo oltre che dal sangue periferico.

Non sapremmo dire fino a qual punto le facili epistassi ricordate nella storia clinica del nostro paziente negli anni della prima adolescenza possano documentare uno stato diatesico già manifesto. Comunque una sicura predisposizione del midollo osseo e degli endoteli vascolari in genere a una più facile vulnerabilità da parte dell'agente infettivo ci sembra provata dalla concomitanza sul posto da cui proveniva il paziente, di altri casi di Brucellosi decorsi senza la minima manifestazione emorragica. Se al germe soltanto si dovesse riconoscere una particolare virulenza, la maniera di evolvere della nostra osservazione resterebbe insufficientemente spiegata; all'elemento diatesico insito nella costituzione stessa del paziente deve competere pertanto una sicura importanza nella produzione della sindrome emorragipara.

Che la compromissione del sistema megacariocitico fosse particolarmente grave era documentato dal quadro clinico; ma un elemento al quale non era facile dare sicura risposta prima della splenectomia, era la possibilità di ricupero di tale sistema una volta sottratto al blocco funzionale della milza forse esaltata nella sua funzione inibitoria sul midollo osseo dal processo infettivo cui essa ampiamente partecipava. Il problema riguardava la natura della piastrinopenia: se legata al

semplice blocco funzionale o a scomparsa irreversibile del tessuto piastrinopoietico irreparabilmente leso nella sua compagine dal processo infettivo come lasciava sospettare l'assenza dei megacariociti dal puntato sternale; nell'uno e nell'altro caso diversa sarebbe stata l'azione dell'intervento. Una soluzione definitiva fu però solo possibile mediante il controllo del quadro ematologico dopo splenectomia. La ritardata crisi piastrinica dopo ablazione della milza dimostrava forse che non si trattava di puro blocco funzionale. Subito dopo l'intervento e per tutti i cinque giorni successivi non riuscimmo a documentare sugli strisci periferici e su quelli da puntato sternale la sicura ripresa della funzionalità megacariocitica. Indubbiamente doveva coesistere una grave sofferenza di tutto il sistema megacariocitico che solo allora riuscì a riprendere la propria funzione, quando con l'ablazione della milza si sopprime il blocco funzionale che sicuramente aggravava gli effetti dell'offesa anatomica. Questa era adunque presente anche se non definitiva ed irreversibile; lo dimostravano anche le alterazioni morfologiche delle piastrine per prime ricomparse in circolo.

Eppure dopo splenectomia le emorragie si ridussero notevolmente fino a scomparire mentre nel circolo e nel puntato sternale erano ancora assenti le piastrine. Il fatto diversifica da quanto siamo soliti osservare nelle vere forme di Werlohf, ove subito dopo la splenectomia, talora appena dopo legati i vasi splenici, si assiste nella maggior parte dei vasi ad una vera crisi piastrinica.

Il miglioramento della emostasi si è pertanto compiuto non attraverso una normalizzazione della formazione del trombo bianco, ma attraverso altri meccanismi; del resto è noto (DI GUGLIELMO) che anche in casi di vero Werlohf le emorragie

guariscono mediante splenectomia pur persistendo talora la piastrinopenia.

Quando nel nostro soggetto andammo ad interrogare le prove di fragilità capillare dopo splenectomia noi le trovammo negative, essendo scomparsa la positività che la prova del laccio presentava prima dell'intervento. Con ogni probabilità il primo elemento a modificarsi nel nostro caso dopo la splenectomia fu il vasale, riuscendo ad arginare prima ed arrestare poi le gravi manifestazioni emorragiche; in periodo più tardivo la normale ripresa della attività trombogenetica del midollo osseo venne a rassodare ed a rendere stabile questa prima barriera della quale l'organismo si era servito per allontanare la grave minaccia che su di esso incombeva. Si viene in tal modo a ribadire il concetto che la milza agisce sulle manifestazioni purpuriche non solo attraverso i rapporti funzionali esistenti fra splene e tessuto mieloide, ma anche attraverso rapporti tra organo splenico ed endoteli vasali. Che deviazioni funzionali spleniche possano essere responsabili di particolari stati di angiospatirosi sembra fuor di dubbio (GREPPI). CECONI e MICHELI avevano già sostenuto che rapporti funzionali esistono tra milza ed endoteli vascolari, e recentemente sugli stessi rapporti è stata richiamata l'attenzione dal FERRATA. Anche KAZNELSON, SPITZ, EHRENBURG videro dopo splenectomia, tornare normale la resistenza vascolare che prima dell'intervento aveva presentato segni indubbi di abnorme fragilità. MINO infine ammette che la splenectomia influisca favorevolmente sulla permeabilità vasale, pur rimanendo dubbie ancora le correlazioni esistenti tra milza ed endoteli vasali. Forse si tratta di azioni neurovegetative a punto di partenza splenico o di azioni endocrine della milza con ripercussioni sul governo dei vasi e degli endoteli (sostanze vaso-paralitiche per alcuni, adrenalinosimili per altri) o infine di azioni di-

rette sui vasi, ma svolgentisi a traverso le ghiandole a secrezione interna (particolarmente ghiandole sessuali). Certo è che su tali rapporti l'osservazione clinica tende sempre più ad attirare l'attenzione degli studiosi. Nel nostro caso il meccanismo della migliorata emostasi dopo splenectomia con regressione delle manifestazioni purpuriche quando ancora persisteva invariata la piastrinopenia, potrebbe trovare facile spiegazione in questi rapporti senza poter dire se si tratta di attività diretta ormonica splenica agente sulla opsonizzabilità sulla contrattilità dei capillari o indiretta a traverso il sistema neurovegetativo.

Nella nostra osservazione dovevano esistere con tutta probabilità anche fatti di endotelite diffusa infettiva. Tuttavia si può pensare che neppure per gli endoteli vascolari come già per il midollo osseo l'alterazione anatomica fosse definitiva ed irreversibile avendo potuto ripristinarsi dopo splenectomia la loro attività funzionale in maniera soddisfacente e con relativa rapidità.

Non va infine dimenticato che il GREPPI tra gli esiti immediati della splenectomia annovera l'aumento della coagulazione intravascolare del sangue « che di solito trova la spiegazione nell'aumento improvviso delle piastrine, ma che talora si dimostra indipendente dalla crisi piastrinica per rimanere ancora oscura nel suo significato » dovendoci per il momento limitare a « parlare in termine generico di un'influenza antiemorragica esercitata dalla splenectomia sul sangue e sui vasi » (GREPPI).

Con tale forma di emostasi che potremmo definire provvisoria, il nostro paziente fu in grado di arginare le manifestazioni purpuriche proprio quando queste sembravano prendere il sopravvento con conseguenze fatali. Si trattava tuttavia di una emostasi che difettava degli elementi fondamentali e indispensabili ad assicurare

l'organismo contro il pericolo di una ripresa emorragica. Lo dimostrò la ricomparsa delle gengivorragie e delle altre manifestazioni dopo due giorni appena dalla loro scomparsa; solo quando in circolo ricomparvero le piastrine la emostasi poté dirsi completa ed atta ad assicurare il paziente contro eventuali riprese emorragiche.

Perché ad un certo momento dopo l'asportazione della milza le manifestazioni purpuriche siano ricomparse per regredire definitivamente dopo il ritorno delle piastrine, è difficile dire con assoluta certezza. Non è improbabile che il restante sistema reticolo-endoteliale colpito in modo elettivo dall'infezione brucellare, abbia esaltato la sua attività fino a supplire la mancanza stessa della milza. In altre parole si sarebbe assistito a qualche cosa di simile a quanto avviene dopo splenectomia nella vera forma di Werlhoff e nell'ittero emolitico familiare, essendo possibile nella prima una ripresa delle manifestazioni emorragiche, o anche una caduta dei trombociti fino ai valori precedenti l'intervento senza obbligatoria ripresa delle emorragie (BRILL, VOGEL, HATZKY, MINKOWSKI, ROSENTHAL ecc.), nell'altra la ricomparsa di fenomeni di esaltata emolisi, fino a ricadute di estrema gravità, con decorso poco o nulla mutato dall'intervento nei suoi segni più caratteristici. Questa stessa esaltazione avrebbe potuto nella nostra sindrome Werlohf-simile tramutare la sopita lesione endoteliale in manifestazione vasale conclamata fino alla ricomparsa delle manifestazioni purpuriche.

Anche ora la positività delle prove dirette a saggiare la resistenza vasale, documentava la sicura partecipazione alla ripresa delle manifestazioni emorragiche degli endoteli lesi dal processo infettivo brucellare.

Solo in occasione della ripresa purpurica dopo vaccino, la sindrome del nostro paziente presentò oltre alle note del WER-

LOHF anche un ritardo nel tempo di coagulazione avvicinandosi alle forme miste di WEIL e ISCH-WALL. Tuttavia data la indubbia compromissione del parenchima epatico in corso di brucellosi la sindrome mista può trovare da questa parte spiegazione esauriente.

L'asportazione della milza dimostrò certo benefici effetti sull'uno e sull'altro elemento della sindrome emorragica del nostro soggetto, il quale poté riportare a condizioni normali la sua emostasi e trascorrere senza ulteriori incidenti il periodo successivo fino a quando un intervento praticato a scopo terapeutico non venne nuovamente a turbare il raggiunto equilibrio.

Che il nuovo episodio purpurico fosse legato alla somministrazione di vaccino endovena noi non sapremmo escludere nella nostra osservazione. La brusca ricomparsa delle emorragie proprio quando il paziente sembrava avviato verso una guarigione definitiva delle manifestazioni emorragiche, ci sembra argomento molto suggestivo per ammettere che talune almeno delle sindromi emorragiche che compaiono in corso di vaccinoterapia antibrucellare, siano legate all'intervento terapeutico, e come tali, dipendenti da azioni tossiche consecutive all'introduzione del vaccino. Il nuovo stimolo sopraggiunto quando la emostasi del nostro paziente era in via di assestamento, produsse nuova scomparsa delle piastrine ed una ripresa dei segni di angiopsirotosi appena dileguati dopo splenectomia. La breve durata dell'uno e dell'altro fenomeno dimostrò trattarsi di un fatto puramente episodico dileguato nel breve volgere di pochi giorni. Ma sul perchè le manifestazioni purpuriche abbiano accompagnato solo una (la prima) delle iniezioni di vaccino praticate al paziente, mentre sono rimaste completamente silenziose per tutto il restante trattamento vaccinicco, è argomento cui riesce difficile fornire una spiegazione

esauriente. L'unico elemento che figurava nella prima e mancava nelle restanti iniezioni era l'intervallo relativamente breve di tempo passato tra l'inizio del trattamento vaccinicco ed il grave episodio emorragico iniziale che aveva condotto alla splenectomia. Le iniezioni successive furono eseguite in epoca molto più tardiva quando il periodo di attesa ci parve sufficientemente lungo per garantire una ripresa della normale efficienza emostatica del nostro soggetto. La ragione di tanto diversa reazione alla prima ed alle successive iniezioni va probabilmente ricercata nel fatto che il processo di sensibilizzazione vaccinica in soggetto già per note costituzionali proclive al reagire alle influenze nocive dell'ambiente esterno con segni di minorata efficienza del sistema più vulnerabile, doveva avere maggiore effetto nel momento in cui il sistema piastrino-poiotico e l'universale endotelio vascolare uscivano da un grave insulto che li aveva profondamente lesi. In epoca più tardiva il processo di riparazione dell'uno e degli altri era talmente avanzato da renderli invulnerabili ad ulteriori stimoli. Il rilievo acquista valore ai fini dell'azione della terapia vaccinica endovenosa, dimostratasi innocua nell'ulteriore decorso della nostra osservazione. Il trattamento trasfusivo che prima della splenectomia si era dimostrato insufficiente a scopo emostatico, bastò in seguito a troncamento definitivamente la tendenza emorragica, mentre la mancanza di manifestazioni emorragiche in coincidenza delle iniezioni successive stava a dimostrare che, ove non concorrono altri elementi contingenti, la vaccinoterapia endovenosa non è in grado di produrre manifestazioni emorragiche neppure in quei soggetti che per note costituzionali vi sarebbero particolarmente esposti. Sulla base della nostra osservazione non possiamo annettere eccessiva importanza alla terapia vaccinica nella produzione di stati purpurici.

Ci rimane da accennare alla indicazione della splenectomia in queste forme che pur presentando molti dei caratteri del vero Werlohf, da questo si allontanano per significato e patogenesi. Pur ritrovandosi nell'uno e nelle altre identici segni clinici quali la piastrinopenia, la fragilità vasale, l'allungamento del tempo di emorragia, la irretrattilità del coagulo, è certo che la splenectomia agisce con meccanismi molto diversi nell'uno e negli altri casi. Nel Werlohf si tratta di una vera e propria diatesi a carattere costituzionale, con complesso sintomatico costante e permanente per quasi tutta la vita, indipendente dalla influenza di qualsiasi fattore esogeno, nella quale (qualunque sia il meccanismo di formazione delle emorragie) la splenectomia porta alla rottura di una catena di alterazioni funzionali e sfocia in modo costante in guarigioni e miglioramenti che l'esperienza clinica dimostra duraturi, anche se in qualche caso la ricomparsa di lievi episodi emorragici si presta a considerazioni di ordine patogenetico. Nel Werlohf l'indicazione alla splenectomia rimane tassativa perchè suffragata ormai da tutta una casistica che può dirsi esauriente. Per le forme invece di manifestazioni emorragiche secondarie ad azioni tossiche od infettive con sintomatologia Werlohf-simile (qualche volta si hanno caratteri che partecipano della emofilia e del Werlohf, o semplicemente aspetti di tossicosi capillare emorragica), la splenectomia suggerita da criteri di semplice analogia deve di volta in volta essere opportunamente valutata potendosi avere a lato di risultati buoni, insuccessi completi. Primo fra tutti sta l'apprezzamento del danno subito dal sistema emopoietico e dagli endoteli capillari da parte del processo tossi-infettivo. Perchè la splenectomia possa sortire risultati benefici fino a giustificare un intervento la cui gravità viene ulteriormente esagerata dalle condizioni dei

pazienti, in preda al processo infettivo fondamentale, è necessario che il danno arrecato al parenchima midollare ed al sistema vasale non sia talmente grave da riuscire irreversibile; in questo caso l'intervento sarebbe destinato a fallire. Purtroppo la valutazione nel quadro morbosissimo, di quanto esiste di funzionale e reversibile, da ciò che essendo basato su di un vero danno anatomico non è più emendabile, è di tale difficoltà che la soluzione del problema diventa spesso impossibile. Basterà ricordare che la scomparsa completa delle piastrine dal circolo periferico e dal midollo osseo, e l'alterazione dei capillari sanguigni tradita dalla positività delle prove dirette a saggiarne la resistenza possono avere un'origine puramente funzionale in alcuni casi, prettamente anatomica in altri. Nella nostra osservazione ad esempio la ritardata crisi piastrinica dopo splenectomia doveva essere interpretata come espressione di alterata efficienza anatomica oltre che funzionale del sistema megacariocitico; se l'alterazione fosse stata più avanzata la splenectomia probabilmente sarebbe rimasta senza effetto. Purtroppo in questo campo è difficile avere elementi sicuri di giudizio sulla possibilità di ripresa del midollo osseo e dei capillari sanguigni una volta sottratti alla influenza inibitoria della milza.

È certo però che in presenza di quadri gravi e minacciosi come quello presentato dal nostro paziente, ove avevamo visto fallire l'uno dopo l'altro tutti i sussidi terapeutici messi in opera (trasfusione del sangue compresa) un tentativo in questo senso trova giustificazione perchè capace di apportare miglioramenti insperati fino ad avviare verso la guarigione pazienti che sembravano irrimediabilmente perduti. Il MICHELI fin dal 1925 affermava che « le indicazioni della splenectomia si sono sensibilmente moltiplicate. Gli è che la moderna terapia ha superato brillantemente

il concetto di primitività della lesione o dell'alterazione funzionale splenica, quale indicazione tassativa di splenectomia, per raccogliere successi operatori non di rado brillanti anche in sindromi morbose, in cui il tumor splenico non rappresenta che una manifestazione, che un elemento, che un anello di una complessa catena d'alterazioni anatomiche o funzionali più o meno estese oltre i confini della milza.

La rimozione cioè dell'unico anello della catena che può essere rimosso è capace talvolta di ristabilire un certo grado di equilibrio o comunque, di migliorare con vario meccanismo la situazione morbosa ».

In queste parole che il MICHELI premetteva alla sua relazione al XXX Congresso di Medicina Interna trovano giustificazione i casi da noi considerati che per significato e patogenesi si allontanano da quelli classici in cui la splenectomia è tassativa. In essi lo scopo dell'intervento non vuole essere decisivo, ma tende a rompere quella catena di alterazioni anatomiche e funzionali nella quale la milza occupa una posizione dominante. La sua asportazione allora è in grado di riportare verso la norma funzioni che sembravano alterate in modo irreparabile; dalla eventuale concomitanza di lesioni organiche irreversibili già costituite dipenderà poi il risultato pra-

tico dell'applicazione di simili concetti teorici.

Sull'influenza che la splenectomia è in grado di esercitare sul decorso dell'infezione fondamentale, non è il caso di soffermarsi nelle forme simili alla nostra nelle quali il carattere setticemico della malattia fondamentale esclude ogni possibilità di raggiungere con l'ablazione di un organo, (anche se colpito elettivamente dall'infezione) risultati apprezzabili sull'andamento di una forma che esorbita dai confini splenici.

Non crediamo di dover valutare in questo senso la tendenza della temperatura a riportarsi verso i limiti della apiressia dopo splenectomia, poichè sappiamo essere caratteristiche della forma della quale si occupiamo diminuzioni spontanee periodiche seguite prima o poi da nuovi rialzi termici.

In forme nelle quali la milza rappresenta l'unico o il principale focolaio settico non è da escludersi una benefica influenza della splenectomia anche sulla malattia fondamentale. Ma nei casi simili al nostro l'unico vantaggio della splenectomia è quello di consentire l'applicazione di procedimenti terapeutici che per quanto efficaci richiedono un certo periodo di tempo prima di potere agire, tempo che certamente sarebbe negato dal fatale incalzare della malattia.

RIASSUNTO

Gli AA. descrivono un caso di grave diatesi emorragica, per la quale si è dovuto ricorrere alla splenectomia, insorta in un giovane affetto da brucellosi.

Dopo avere ricordato gli elementi vasali ed ematici della sindrome purpurica, ed i criteri più verosimili in tema di patogenesi, gli AA. si soffermano a considerare i rapporti tra splene ed emostasi. In particolare ricordano le relazioni esistenti tra milza ed endoteli vasali, che insieme a quelle ormai note esistenti tra milza e midollo osseo concorrono ad una più esauriente spiegazione dell'azione favorevole della splenectomia sulla emostasi.

Dopo aver discusso l'importanza della vaccinoterapia endovenosa per la produzione di stati emorragici, gli AA. parlano dei limiti di applicazione della splenectomia in corso di affezioni Werlohf-simili.

BIBLIOGRAFIA

- AJELLO L. - Studi sulle brucellosi. *Archivio Italiano di Anatomia e Istologia Patol.*, 1939, pag. 223.
- ANNONI G. - *Haematologica*, 1937, pag. 465.
- BASERGA A. - *L'osservatore medico*, 1935, numero 10.
- — *Polichinico*, Sez. Prat., 1936, 43.
- BEMELMANS E. - *Haematologica*, 1935, pagine 369 e 461.
- CASANOVA e D'IGNAZIO - *Polichinico*, 1933, 33.
- CASSANO CATALDO - *La Riforma Medica*, 1931, n. 37.
- CECONI A. - *Minerva Medica*, 1925, n. 18.
- DE GIORGI L. - *Giornale Clinica Medica*, 1937.
- DI GUGLIELMO G. - *Boll. del centro antibrucellare di Catania*, 1938.
- — *Boll. della Soc. Medico-Chirurgica di Catania*, vol. III, n. I, 1936.
- — Le malattie emorragiche, in: FERRATA, *Le emopatie*, 1935.
- — *Minerva Medica*, 1934, II, pag. 644.
- DOMINICI G. - *Haematologica*, 1936, pag. 185.
- FALZOI M. - *Archivio di Patologia e Clinica Medica*, 1939, fasc. 1-2.
- FATZER HEDWIG - *Folia Haematologica*, Bd. 63, H. 2.
- FIESCHI A. - *Giornale di Clinica Medica*, 1932, p. 678.
- FIESCHI A. e VILLALOBAS F. - *Haematologica*, 1939, p. 535.
- FRUGONI C. - *Lezioni di Clinica Medica*, Roma, Pozzi, 1934.
- GALDI F. - *La Riforma Medica*, 1926, n. 22.
- GAMMA C. - *Rass. di Med. di Torino*, 1922.
- GASBARRINI A. - *Boll. delle Scienze Mediche*, Bologna, 1924.
- GREPPI E. - In: FERRATA « Le emopatie », Milano, 1934.
- HATZKY K. - *Folia Haematologica*, 1933, 3-4.
- INTROZZI P. - *Boll. del Centro antibrucellare di Catania*, 1937.
- KAZNELSON P. - *Deutsches Arch. f. Klin. Med.*, Bd. 122, p. 72.
- LEVI - *Lo Sperimentale*, 1938.
- LIZIER E. - *La Riforma Medica*, 1933, p. 552.
- MICHELI F. - *Minerva Medica*, 1925, 26.
- — *Minerva Medica*, 1925, p. 722.
- MINO P. - *Polichinico*, sez. Medica, 1922.
- — *Polichinico*, sez. Medica, 1925, p. 365.
- MODICA R. - *Boll. del Centro antibrucellare di Catania*, 1935.
- PEPINO e BARBERO - *Minerva Medica*, 1937, I, p. 264.
- RAYBAUD A. e SCARPELLINI L. - *Comptes Rendus Soc. de Biol.*, 1933, p. 376.
- REITANO e GARAU - *Arch. Italiano di Anatomia e Istologia Patologica*, 1934, n. 4.
- RIETTI F. - *Accademia Scienze Mediche*, Ferrara, 1938.
- ROESSLER R. - *Münch. mediz. Wochenschr.*, 1933, 80.
- SCHUPFER F. - *Rivista di Clinica medica*, 1927, n. 23.
- — *Minerva Medica*, 1933.
- — *Minerva Medica*, 1923.
- SIGNORELLI S. - *Lo sperimentale*, 1935.
- — *Boll. del Centro antibrucellare di Catania*, 1935.
- STEPP - *Münch. Mediz. Wochschr.*, 1935, n. 31.
- TEODORI U. - *Archivio « De Vecchi »*, 1939, fasc. I, vol. II.



60493



