

# 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

**SECRETARIO DI REDAZIONE**  
E. BERNABEO

**ANNO SESTO**  
**1940**



*Mari B*  
*OP*  
*93*

**La splenectomia nella leucemia  
mieloide cronica.**

**E. JASONNI**

**L. CAPPELLI - EDITORE - BOLOGNA**

## La splenectomia nella leucemia mieloide cronica.

E. JASONNI

Non sempre purtroppo il medico può usare una terapia veramente causale, atta cioè a combattere direttamente gli agenti morbigeni e capace addirittura di vincerli. « Sublata causa, tollitur effectus ».

La terapia causale, infatti, spesso difficilmente attuabile in processi morbosi che sono ben noti nella loro etiopatogenesi, lo è ancora più difficilmente in quelli in cui ci è sconosciuto questo fattore.

In molte malattie, spesso assai gravi ed a prognosi infausta, di ignota origine, l'arte del medico deve intervenire con cure semplicemente sintomatiche, le quali se non hanno come mira la guarigione vera della malattia, debbono essere una lotta efficace contro le manifestazioni cliniche più clamorose e moleste del processo morboso.

Anche in tali casi però l'opera del medico deve essere vigile e saggia, scegliendo tra i mezzi terapeutici quelli più idonei al caso, talvolta persino operando per tentativi, sempre che questi non siano nocivi, così da raggiungere con ogni mezzo un duplice scopo: quello altamente umano di attenuare al malato i disturbi più molesti e più dannosi, e quello scientifico della conoscenza della malattia e della sua guarigione.

Questo avviene nella terapia della leucemia, malattia da tempo conosciuta e studiata, della quale però ignoriamo il momento etiologico e per la quale pertanto abbiamo mezzi terapeutici solamente sin-

tomatici, numerosi e variamente applicabili caso per caso.

Di questa malattia riassumerò assai brevemente la storia e ricorderò le vedute più accreditate intorno alla sua etiologia perchè meglio possa essere compreso e giustificato ogni tentativo terapeutico.

Il suo nome deriva dal greco «λευκός αίμα» per la particolare modificazione del colore del sangue che, per l'enorme percentuale dei globuli bianchi, in qualche raro caso diviene biancastro.

È una malattia sistematica dei tessuti generatori degli elementi del sangue, capace di localizzarsi non solo negli organi ematopoietici, ma anche in altri sistemi di origine mesenchimale, aventi potenzialità citoematogena.

Nell'organismo sano la neoformazione dei globuli bianchi è regolata in modo che il loro numero oscilla entro determinati limiti fisiologici; nella leucemia invece si ha un enorme aumento degli elementi bianchi maturi ed immaturi, così che quasi costantemente il loro numero nel sangue circolante è elevatissimo.

Ma anziché parlare di leucemia, è assai meglio parlare di sindromi leucemiche.

Già infatti il VIRCHOW, che verso la metà del secolo scorso descrisse per primo il quadro di questa malattia, tumore di milza ed aumento dei leucociti, divise la leucemia in un tipo «liendale» e in un tipo «linfatico». Il VIRCHOW infatti, oltre all'aumento degli elementi bianchi sanguigni, aveva notato in un caso un notevole ingrandimento della milza, in un altro un ingrossamento delle ghiandole linfatiche.

Questa distinzione basata sulle alterazioni macroscopiche presentate dalla milza o dalle linfoghiandole tenne il campo per lungo tempo.

Il NETEMANN poi, scoprendo la compartecipa-

zione del midollo osseo nelle leucemie, distinte oltre alle forme linfatiche e lienaliche anche quelle mielogene e quelle miste.

Tali classificazioni caddero quando l'EHRlich, grazie ai suoi nuovi metodi di colorazione del sangue, mediante l'esame di questo, descrisse due forme di leucemie: la mieloide e la linfatica; la prima affezione sistematica del tessuto mieloide, la seconda del tessuto linfatico.

Al COHNHEIN infine spetta il merito di avere per primo descritto forme di leucemia nelle quali può mancare l'aumento dei globuli bianchi nel sangue circolante.

Ma oggi grazie ai numerosi studi compiuti su tale processo morboso, la classificazione delle leucemie è divenuta assai più complessa e precisa, benché provvisoria, giacché una classificazione definitiva si potrà avere solo quando sarà noto il suo momento causale.

La distinzione delle varie forme di leucemie è oggi fondata sulla durata del decorso e sulle particolari alterazioni cito-ematologiche. Dobbiamo infatti distinguere le forme acute dalle croniche, e, fra le croniche, la mieloide, la linfoide, e la monocitica.

Ricorderò infine le pseudoleucemie o forme aleucemiche, processi identici alle leucemie nel quadro clinico ed anatomico, ma che non presentano nel sangue alterazioni leucemiche.

Tra le varie forme di leucemia staccate, la più frequente è la mieloide cronica, il cui quadro clinico ed il cui reperto ematologico sono troppo noti perché io mi ci soffermi sia pure rapidamente.

La distinzione delle leucemie in forme acute e croniche è basata principalmente sul decorso più o meno rapido dell'affezione, ma è assai importante anche per l'etiologia di queste due forme, che è così diversa da far sospettare che, anziché due varietà di una stessa malattia, esse siano due malattie differenti.

Per le forme acute la natura infettiva è sostenuta da molti Autori. Il quadro clinico infatti delle leucemie acute, mieloidi o linfatiche, è molto simile a quello delle gravi sepsi, mentre d'altra parte infezioni acute note possono dar luogo a manifestazioni assai simili a quelle delle leucemie acute.

Il LENAZ, ematologo assai competente e geniale, sostiene che la leucemia acuta deve considerarsi una « reazione leucemoide » del midollo, dovuta ad uno stimolo infettivo di grandissima intensità; per tale ragione il quadro ematologico è assai simile a quello che si ha in alcuni processi infettivi acuti: leucocitosi più o

meno cospicua con deviazione a sinistra della formula di ARNETH e comparsa in circolo di numerosi elementi immaturi.

Nella leucemia cronica, secondo questo Autore, fra le cellule immature, « una » nettamente prevale sulle altre; dello stesso tipo di cellule sono formati i focolai o nidi extra-midollari che nella leucemia mieloide cronica si trovano nella milza, nel fegato, nei reni.

L'origine infettiva delle leucemie viene ad essere anche avvalorata dall'esistenza di una leucemia dei polli dovuta ad un virus filtrabile, trasmissibile.

A tale riguardo assai numerose sono le indagini e gli studi sperimentali. Ricorderò solamente le ricerche di LÖWIT, che riteneva di avere trovato l'*amoeba leucocytica*, quelle di AUER, che interpretava particolari formazioni come protozoi simili alle leishmanie, e, fra i numerosi tentativi di trasmettere la malattia, quello di SCHUEFER, che iniettò sangue leucemico in un soggetto canceroso, e quello di LUCHERINI, che iniettò sangue leucemico nel pollo.

Ogni tentativo però di dimostrare l'agente infettivo e di trasmettere la leucemia ha sempre avuto esito negativo.

Dobbiamo quindi concludere che l'ipotesi infettiva può sostenersi unicamente nelle forme acute per le ragioni che ho già brevemente enunciate.

Alcuni Autori (BANTL, RIBBERT, BENDA) considerano le malattie leucemiche di natura neoplastica, data la grande somiglianza che hanno questi due processi morbosi: moltiplicazione attiva e tumultuosa di elementi cellulari, irreversibilità del processo, metastasi e decorso mortale.

Il tumore primitivo è considerato il midollo osseo o l'apparato linfatico, mentre vengono considerati metastasi i focolai leucemici extra-midollari ed extra-ghiandolari.

Tralascierò di ricordare le numerose obiezioni (mancanza di atipia cellulare, di aggressività, ecc.) che sono state mosse contro tale teoria, limitandomi a ricordare come recentemente da molti Autori le neoformazioni leucemiche nei vari organi non vengano considerate metastasi tumorali, bensì metaplasie del tessuto emoistioblastico che si trova tanto diffuso, specie nella milza e nel fegato, e che per particolari stimoli patologici riprende un'attività leucopoietica.

In tal modo la leucemia viene considerata una iperplasia sistematica di tutto il sistema leucopoietico, emocitoblastico ed emoistioblastico (FERRATA).

Comunque anche oggi la teoria neoplastica ha molti sostenitori e il concetto di processo tumorale espresso dal BANTI, che sembrava qualche anno addietro definitivamente sopraffatto, ritorna in onore.

LENAZ, prendendo in considerazione il reperto ematologico delle leucemie croniche ed i focolai cellulari costituiti da cellule immature tutte nella stessa fase, ammette senz'altro che il tessuto leucemico per il suo carattere di « tessuto perpetuamente immaturo di cellule sorelle », è un tessuto di natura neoplastica, anche se di questo non ha tutti i caratteri.

Interessanti sono anche i risultati sperimentali. La STAYE, studiando nei topi il fattore ereditario nei tumori, ha constatato in alcuni stipi di animali, aventi una manifesta ereditarietà tumorale, la comparsa di leucemie o pseudo-leucemie ed ha visto inoltre le infiltrazioni leucemiche prediligere le sedi predisposte ereditariamente alle neoplasie.

STORTI, studiando la leucemia mieloidale trasmissibile dei topi, ha riscontrato che l'affezione non è provocabile che con elementi cellulari vivi, i quali, se sono inoculati sotto cute, danno luogo alla formazione di un classico tumore nel punto dell'inoculazione; se sono iniettati endovena determinano lo stabilirsi di una tipica leucemia. L'Autore giunge alla conclusione che la leucemia mieloidale trasmissibile dei topi possiede tutti gli elementi fondamentali per essere considerata un'affezione di origine neoplastica e che il tessuto leucemico extramidollare ha origine per colonizzazione e va considerato pertanto alla stregua delle metastasi tumorali.

Ricorderò infine le ricerche sperimentali di STORTI e ZAIETTA nella leucemia trasmissibile dei polli, che portano validi argomenti in favore dell'origine neoplastica di questa forma e dimostrano gli strettissimi rapporti che essa ha con le neoplasie sarcomatose.

Altro argomento che accredita questa teoria è il comportamento delle leucemie, assai simile a quello dei tumori, di fronte ai raggi Röntgen ed al radium. La Röntgenterapia e la radiumterapia infatti sono i mezzi terapeutici aventi più capacità di combattere efficacemente, anche se solo temporaneamente, sia i processi leucemici che quelli tumorali.

Così pure l'arsenito ha un'azione rallentatrice sul processo leucemico assai simile a quella che è capace di esplicare per i sarcomi.

Vi sono poi Autori che pongono le leucemie in posizione intermedia fra le neoplasie e le

iperplasie asserendo che fra queste non vi sono limiti di netta divisione.

Ricorderò così la teoria mista iperplastico-sarcomatoide di PAPPENHEIM e HIRSCHFELD, secondo cui talvolta l'iperplasia può divenire aggressiva ed infiltrante, acquistando carattere sarcomatoso.

In conclusione debbo dire che malgrado che la teoria neoplastica abbia autorevoli sostenitori, gli Autori moderni nella maggior parte accedono alla concezione iperplastica della leucemia.

Accennerò inoltre anche alla teoria armonica enunciata dal NAEGLI. Essa si fonda sul concetto che in condizioni normali i rapporti fra il sistema mieloidale e quello linfatico dipendano da un perfetto equilibrio armonico, rotto il quale un sistema prevale sull'altro e si ha la comparsa della leucemia mieloidale o linfatica.

Il NAEGLI, considerando che nella evoluzione dell'organismo vi è un'alternanza di sviluppo del parenchima mieloidale e di quello linfatico, sostiene che la regolazione di tale fenomeno non può avvenire che per un equilibrio armonico. Contro tale teoria sta il fatto che nei leucemici non si trovano nei reperti autopsici alterazioni delle ghiandole a secrezione interna e che d'altra parte nelle più gravi disendocrinopatie non si hanno alterazioni leucemiche.

Degna di essere ricordata infine è la teoria chimica, secondo la quale il processo leucemico è dovuto alla presenza in circolo di sostanze chimiche anomale, di natura proteica, capaci di stimolare i centri emopoietici; come tale, la leucemia assume il significato di malattia del ricambio.

Meritevoli di menzione a tale riguardo sono le esperienze del PENTIMALLI che provocò nei conigli un quadro leucemico mediante la introduzione parenterale di proteine eterologhe e quelle del VOLTERRA che provocò nel topo alterazioni ematologiche leucemiche con iniezioni endoveneose di ultrafiltrato di sangue leucemico.

GADDA e ANGELERI però, proponendosi di interpretare le esperienze del VOLTERRA, videro come le alterazioni ematiche nel topo prodotte dall'ultrafiltrato di sangue leucemico, non sono specifiche per la leucemia, ma si hanno anche con l'inoculazione di ultrafiltrato di sangue non leucemico.

Per le esperienze del PENTIMALLI può sussistere il dubbio che non si tratti di un vero stato leucemico ma di una reazione leucemoide.

Dopo avere così, sia pure assai rapidamente, passato in rassegna le teorie più importanti sul-

l'etiologia delle leucemie, riportando quanto può avvalorarle e quanto diminuirle, debbo concludere che la etiologia della leucemia non è ancora ben chiarita e che le varie teorie non sono che ipotesi.

Ignorando perciò per ora quali siano i fattori etiologici di questi stati morbosi non è possibile contro di loro usare una terapia causale. Neppure infatti nelle leucemie acute, quando il quadro clinico fa molto sospettare una etiologia infettiva, abbiamo la possibilità di combattere il processo fondamentale, giacchè si ha a che fare con stati morbosi gravissimi, a decorso rapidamente mortale, inaccessibili a qualunque tentativo terapeutico.

Rimane al medico pertanto solamente la terapia sintomatica, con numerosi mezzi da usarsi non indifferentemente in ogni caso, ma realizzando una terapia individuale che deve avere come semplice mira il miglioramento dello stato generale, l'attenuazione dei disturbi più molesti e non già la guarigione ematologica.

Purtroppo però i vari tentativi terapeutici hanno una efficacia assai relativa, giacchè anche nelle leucemie croniche ed apparentemente più benigne, la malattia fa il suo corso fatale e conduce inesorabilmente verso l'esito.

Si comprende facilmente come, non conoscendo l'etiologia delle leucemie, i tentativi terapeutici siano assai numerosi e si svolgano nelle direzioni più varie.

In gran parte essi servono unicamente a mascherare la malattia e perciò talvolta può anche sembrare che la guariscano; vengono per esempio impiegate sostanze ad azione leucolitica, che hanno capacità di abbassare il numero dei globuli bianchi ma che non combattono certo il processo morboso.

A questa categoria di medicinali appartiene tipicamente il benzolo. Da qualche Autore (HRSCHFELD) i risultati della terapia benzolica sono

assai vantati ed addirittura paragonati a quelli della röntgenterapia. L'azione principale di questo medicamento è quella leucolitica, cioè sui globuli bianchi circolanti; secondo alcuni Autori inoltre (SELLING, VAQUEZ) il benzolo ha anche un'azione inibente sulla leucopoiesi.

Altro medicamento in passato assai largamente usato, è l'arsenico.

NAEGELI riporta numerosi casi di leucemia nei quali con un trattamento arsenicale intensivo ha potuto ottenere notevolissime riduzioni del numero dei globuli bianchi fino quasi alla norma. MÜLLER cita un caso in cui l'arsenico poté diminuire il numero dei leucociti da 254.000 a 2.000, il che dà modo a questo Autore di dimostrare la forte azione inibitrice dell'arsenico sulla leucopoiesi e come siano necessari l'oculatazza nelle dosi e i frequenti controlli del numero dei leucociti durante la cura.

Ma oltre che come mezzo per diminuire il numero dei globuli bianchi, l'arsenico serve anche a combattere l'anemia secondaria che accompagna le leucemie, mediante una azione stimolante sull'eritropoiesi.

È proprio anzi per questa seconda azione che oggi l'arsenico viene usato nelle leucemie contemporaneamente ad altri mezzi terapeutici (raggi Röntgen, ferro, manganese, fosforo); le dosi infatti che potrebbero esercitare un effetto leucolitico ed inibente sulla leucopoiesi agirebbero già prima lesivamente sui globuli rossi.

Dato il carattere sommario di questa mia rassegna sulla terapia delle leucemie, tralascio di parlare di altri mezzi medicamentosi (solfo, iodio, ferro) aventi azioni diverse, capaci anch'essi di dare temporanei miglioramenti dei sintomi generali ed ematologici della malattia.

Le terapie infine con sieri, sangue in toto (autocototerapia) e tossine microbiche non rappresentano che tentativi senza risultato.

Le trasfusioni di sangue invece sono un ottimo sussidio terapeutico giacchè servono a migliorare lo stato anemico e a combattere le manifestazioni emorragiche che assai spesso accompagnano le leucemie.

Un cenno particolare merita la terapia con i raggi X.

È la terapia sintomatica di elezione giacchè nelle forme croniche è quella che offre maggiori risorse, anche se i suoi risultati non sono di lunga durata e la sua azione non è che palliativa. Eseguita con i dovuti accorgimenti, essa è il mezzo più efficace per combattere i sintomi generali ed ematologici delle leucemie e rendere più lento il loro decorso inesorabile.

Anche con poche applicazioni di raggi in vari punti dell'organismo e specialmente dove si accumulano le masse leucemiche — nella leucemia mieloide sulla milza e sul midollo osseo — si ottiene una immediata diminuzione della iperleucocitosi e la scomparsa immediata degli elementi immaturi.

Nei primi tempi perciò della sua introduzione, la terapia Röntgen, con i suoi risultati immediati e brillanti, fece sperare ad una vera guarigione del processo morboso.

Purtroppo oggi sappiamo che i suoi effetti benefici hanno una durata media di 5 o 6 mesi, mentre la malattia progredisce inesorabilmente e dopo alcuni cicli di irradiazioni finisce per divenire röntgen-resistente. Solo rarissime eccezioni alla regola sono descritte nella letteratura, come un caso di leucemia mieloide cronica descritto da SCHASSI che dopo röntgenterapia ha presentato una guarigione clinica perdurata oltre dieci anni.

Dopo aver così, assai brevemente, accennato alle terapie medicamentose ed a quella Röntgen delle leucemie, debbo ora soffermarmi sulla terapia chirurgica.

Non merita di essere presa in considerazione l'ablazione delle linfoghiandole nelle leucemie linfatiche, giacchè tale tentativo terapeutico non ha portato che a peggioramenti del processo morboso.

Intendo parlare invece della splenectomia nella leucemia mieloide cronica. Questo intervento chirurgico, classicamente giustificabile nel morbo di BANTI, nell'ittero emolitico (MICHELI), nella porpora trombocitopenica, nei tumori splenici ed ultimamente eseguito nelle splenomegalie micotiche, è argomento di grande incertezza e discussione nelle mielosi leucemiche.

Tenendo presente quanto ho detto sulla oscura etiopatogenesi della leucemia, malattia da numerosi Autori ritenuta sistemica, ed esaminando i risultati nella maggior parte negativi dei tentativi operatori, debbo subito concludere che la splenectomia non è certo il mezzo capace di risolvere il problema terapeutico delle

leucemie. Comunque questo mezzo chirurgico pur non essendo una cura sempre applicabile, ha anch'esso i casi in cui può essere indicato e tentato.

La splenectomia infatti eseguita in casi di splenomegalie leucemiche in cui la diagnosi non era stata fatta od era stata errata, ha dato alcuni successi veramente sorprendenti per la perfetta tolleranza dell'atto operatorio e il netto miglioramento dell'ulteriore decorso ematologico clinico. Tali esempi fortuiti ed istruttivi hanno portato il FERRATA ad ammettere una certa limitazione al concetto di sistematicità delle leucemie e come esistano alcune forme, almeno nei loro primi stadi, « parziali », a focolaio, se non unico, prevalente nella milza.

In queste forme in cui la splenomegalia suole essere precoce e può rappresentare l'unico segno obiettivo, la splenectomia può essere indicata, giacchè ha come mira l'allontanamento del focolaio primitivo della malattia. Infatti, pur volendo ammettere che la leucemia sia un'affezione sistemica, noi possiamo pensare che essa abbia inizio solamente in uno, anzichè contemporaneamente in tutti i tessuti del sistema leucopoietico.

L'esistenza di forme di leucemia mieloide inizialmente localizzata è convalidata anche dall'esistenza di una forma unicamente midollare, in un primo stadio senza compartecipazione della milza (EMTLE WEIL).

D'altra parte invece se noi consideriamo la leucemia di natura neoplastica, come sosteneva il BANTI, anzichè una malattia sistemica, anche in questo caso l'asportazione precoce della milza nelle forme spleniche è ben giustificata.

Ma la splenectomia oltre che influire beneficamente sul processo leucemico, distogliendo il principale focolaio patologico di produzione dei globuli bianchi, può anche arrecare un miglioramento generale e

della crasi sanguigna frenando l'eccesso di emolisi che si verifica quasi costantemente nelle mielosi (BELTRAMETTI e RETTANJI) e togliendo l'influenza inibitoria che, secondo molti Autori, la milza ha sul midollo osseo.

Purtroppo però questi effetti che l'intervento operatorio dovrebbe teoricamente portare nelle forme « spleniche » della leucemia mieloide cronica, in pratica si sono ottenuti assai raramente ed in particolari casi.

Le principali condizioni che, secondo FERRATA, permettono di prospettare la splenectomia sono le seguenti:

1°) Possibilità di un intervento precoce: solo in tale modo infatti si può sperare di allontanare il focolaio unico od iniziale della malattia. Se teniamo conto che i malati che si presentano nelle Cliniche spesso già si trovano in uno stadio avanzato della malattia, si comprende facilmente come questa prima condizione limiti assai il numero dei casi nei quali la terapia chirurgica può essere indicata.

2°) L'esistenza di una cospicua splenomegalia possibilmente già ridotta da un trattamento Röntgen. Il fatto però che la röntgenterapia non dia una riduzione sufficiente non costituisce una controindicazione.

3°) La crasi sanguigna discreta e l'assenza di fenomeni di diatesi emorragica.

4°) Il midollo sternale scarsamente iperplastico; il che consente di definire queste forme spleno-iperplastiche pure e di ritenere che ancora la malattia non sia divenuta sistematica.

5°) Le condizioni generali buone.

Ma anche nei casi di mielosi leucemica a predominanza splenica, nei quali, per le circostanze suddette, la splenectomia appare veramente indicata, questa spesso porta solamente un breve, temporaneo miglioramento, dopo il quale la malattia ri-

prende il suo corso inesorabile, rapidamente fatale.

Ricorderò a tale proposito una particolare forma descritta da EMILE WEIL e SEE « leucemia myelogène a polinucléaires neutrophiles », simile alla pseudo-leucemia, la quale ha di caratteristico una leucocitosi polinucleata matura, scarsa reazione mielocitica, epato-splenomegalia e decorso apparentemente lento e benigno. Essa costituisce una tappa preliminare più o meno lunga delle comuni leucemie mieloidi croniche dalle quali differisce soprattutto nel reperto ematologico. Gli Autori riportano due casi trattati con splenectomia nei quali questa ha portato rapidamente ad un grave peggioramento del quadro ematologico e concludono che tali forme di mielosi, più gravi delle comuni perchè spesso non diagnosticabili, nelle quali la splenectomia parrebbe indicatissima, non debbono essere trattate chirurgicamente ma solamente con röntgenterapia.

Ho così succintamente accennato anche alla terapia chirurgica della leucemia, alle sue particolari indicazioni e all'incertezza dei suoi risultati.

\* \* \*

Passo ora a descrivere un caso di leucemia mieloide cronica splenomegalica, osservato nella Clinica di Padova, che abbiamo trattato con splenectomia.

Si tratta di un uomo, A. M., di anni 55, da Ponso d'Este, contadino, coniugato. Riporto riassuntivamente i principali dati raccolti:

*Anamnesi familiare.* - Nonni paterni e materni morti in tarda età. Padre morto a 72 anni in seguito ad un incidente di strada. Madre morta a 66 anni sembra per cardiopatia; ebbe 7 gravidanze, tutte condotte a termine, nessun aborto. Dei 7 figli due morirono in tenera età per malattie imprecisabili, uno all'età di 23 anni per un'affezione polmonare acuta, gli altri, oltre il paziente, sono viventi e godono buona salute. Nulla a carico dei collaterali.

*Anamnesi fisiologica.* - Nato a termine da

parto eutocico, ebbe allattamento materno, sviluppo normale sia somatico che psichico. Non ha frequentato alcuna scuola e fin da bambino ha sempre lavorato nei campi. A 20 anni ha prestato servizio militare. Ha partecipato a tutta la grande guerra. Sposò a 25 anni donna apparentemente sana, dalla quale ha avuto sei figli. La moglie ha avuto inoltre, interposte fra le altre condotte a termine, due gravidanze terminate in aborto al quarto mese. Abitò sempre zone sane, mai zone malariche. Buon mangiatore, forte bevitore di vino (fino due litri al giorno), modico fumatore.

*Anamnesi patologica remota.* - Non ha avuto i comuni esentemi dell'infanzia. Non blenorragia nè lue. Non ha sofferto di alcuna malattia degna di nota fino al settembre 1936. In tale epoca il paziente dice di avere incominciato ad accusare un dolore all'ipocondrio sinistro che progressivamente andò accentuandosi nel volgere di sei o sette giorni, fino a tal punto da costringerlo ad abbandonare il lavoro. Tale dolore continuo, si acuiva con i movimenti del corpo.

A tale disturbo ben presto si aggiunse anoressia, senso di astenia; l'alvo divenne stitico. Temperatura normale.

Si fece pertanto visitare da un sanitario che riscontrò un notevole aumento di volume della milza e consigliò il ricovero in Ospedale. Fu degente per una settimana all'Ospedale di Este. Quivi vennero praticate alcune ricerche (esami morfologici di sangue) e gli furono ordinate applicazioni Röntgen sulla regione splenica. Fece ambulatoriamente sei sedute di irradiazioni sulla milza e ne trasse grande giovamento. I dolori all'ipocondrio sinistro si attenuarono e poi scomparvero del tutto. Tornò l'appetito, l'alvo ridivenne regolare e il paziente, risentendosi in forze, ritornò al suo lavoro. Godette di un perfetto benessere per un periodo di 5-6 mesi. Durante il mese di aprile 1937 di nuovo comparvero i precitati disturbi; questa volta però il paziente accusò inoltre senso di bruciore e di peso allo stomaco dopo i pasti e talvolta ebbe anche vomito. Anche questo periodo di disturbi ebbe la durata di circa 15 giorni. Il paziente fece un secondo ciclo di irradiazioni sulla regione splenica ed ancora ne ebbe tanto giovamento da poter tornare al suo lavoro senza alcun disturbo. Stette bene così per altri 5-6 mesi. A questo nuovo periodo di benessere seguì un terzo periodo di dolori, nel quale però più che nei primi due i disturbi gastrici furono intensi. Essi rispetto ai pasti furono tardivi, insorgendo circa dopo 3-4 ore e si accompagnarono a dolori violenti all'epiga-

strio ed a vomito. Dopo il vomito, molto acido, il paziente dice che il dolore all'epigastrio si attenuava. Da allora in poi il paziente ha sempre avute alternative di periodi di benessere della durata di circa 5-6 mesi e periodi della durata di una ventina di giorni, durante i quali era tormentato da dolori all'ipocondrio sinistro, anoressia, senso di peso e bruciore di stomaco, dolori post-prandiali tardivi all'epigastrio e frequenti vomiti. Durante questi ultimi periodi le condizioni generali decadevano molto; il peso calava di 4-5 Kg.

*Anamnesi patologica prossima.* - Verso la metà del mese di marzo 1939 il paziente ha nuovamente accusato i predetti disturbi ma in forma assai più accentuata. I dolori all'ipocondrio sinistro erano continui ed intensissimi. Il paziente era costretto a stare in letto, in posizione seduta, immobile, perchè con il movimento tali dolori divenivano insopportabili. Accusava inoltre, senza ore fisse, dolori all'epigastrio accompagnati da senso di bruciore che si irradiava lungo l'esofago.

Aveva spessissimo vomito acido, e rimetteva i cibi poco prima introdotti senza alterazione. In venti giorni calò di peso di circa 10 Kg. Perdendo questo stato di cose ed accusando profonda astenia, per consiglio del sanitario si fece ricoverare in Ospedale. Fu accolto nel nostro Istituto il 3 aprile 1939.

*Esame obiettivo.* - (All'ingresso) Soggetto di conformazione scheletrica regolare (statura metri 1,68) in condizione di nutrizione scadente (peso corporeo Kg. 52.500). In letto assume una posizione seduta; accusa dolore alla regione splenica. Il dolore si acuisce col movimento del corpo e con gli atti respiratori profondi. Espressione del volto normale, psiche integra. Cute elastica, facilmente sollevabile in pieghe, di colorito roseo pallido. Pomelli leggermente arrossati. Pannicolo adiposo scarso, ugualmente distribuito. Non edemi. Sistema pilifero regolarmente sviluppato nelle varie sedi. Mucose visibili di colorito roseo pallido. Masse muscolari piuttosto ipotoniche, ipotrofiche. Alle regioni inguinali si palpano alcune ghiandole della grandezza di un pisello, dure, indolenti, non aderenti. Nulla di notevole si rileva nelle altre sedi.

Respiro di tipo costo-addominale, di ampiezza regolare e di una frequenza di 22 atti respiratori al m'. Polso ritmico, di normale ampiezza, piuttosto teso, di una frequenza di 84 al m'.

Pressione arteriosa Mx. 110. Mn. 80. o. d. al R. R. Temperatura normale.

Bulbi oculari leggermente incavati, con pupille

isocriche, ben reagenti alla luce, alla convergenza, alla accomodazione. Vista buona, udito normale.

**Torace - Apparato respiratorio.** - Torace di forma cilindrica, lungo e stretto con angolo epigastrico acuto. I due emitoraci sono simmetrici. Alla palpazione F. V. T. di normale intensità su tutto l'ambito polmonare. Non punti dolorosi. Alla percussione suono chiaro polmonare, basi di uguale altezza simmetricamente mobili. Alla ascoltazione murmure vescicolare su tutto l'ambito; non fatti umidi nè pleurici.

**Apparato cardiovascolare.** - Aia cardiaca di ampiezza e forma regolare, impulso puntale visibile e palpabile al quinto spazio intercostale sull'emilavare nel decubito supino. Angolo epato-cardiaco retto. All'ascoltazione lieve soffio sistolico alla punta, non aumentabile col movimento, non trasmesso fuori dell'area. Nulla sugli altri focolai.

**Addome.** - Di forma e volume regolare, ben trattabile, indolente alla palpazione superficiale e profonda. Non reticoli venosi. Cicatrice ombelicale introversa.

Fegato: limite superiore al quinto spazio sull'emilavare, margine inferiore regolare, indolente, palpabile un dito sotto l'arco costale.

Milza: il polo superiore si percute sull'ascella media al settimo spazio. Il polo inferiore raggiunge l'ombellicale trasversa. Diametro longitudinale cm. 18,5. La superficie è di notevole consistenza, piuttosto irregolare, indolente. Normale la mobilità respiratoria. All'ascoltazione si percepiscono su tutta la regione splenica numerosi piccoli rumori da sfregamento.

**Sistema nervoso.** - Motilità attiva e passiva normale, sensibilità generale, specifica normale. Riflessi superficiali e profondi presenti e di normale intensità. Psiche integra.

**Ricerche di laboratorio che abbiamo eseguito all'ingresso.** - **Esame morfologico di sangue** (4-4-39): esame a fresco: notevole aniso-poichilocitosi; colorazione vitale: reticolociti scarsi (0,5 per cento); globuli rossi: 3.300.000; valore globulare: 0,74; emoglobina: 50 %; globuli bianchi: 241.600; piastrine: (Fonio) 250.000.

Formula leucocitaria: linfociti 2, monociti 3, neutrofilii 50, eosinofili 1, basofili 5, metamicelociti neutr. 17, mielociti neutr. 8, promielociti neutr. 2, mielociti eos. 1, emocitoblasti 2, (eritroblasti ortocromatici 1/100 glob. bianchi).

**Prove emogeniche:** Tempo di coagulazione: 5', 30" - Durata dello stitlicidio (al lobulo dell'orecchio): 1', 30". - Prova del laccio (Grocco-Frugoni): negativa. - Prova del martello: negativa.

- Prova di Hess: negativa. - Prova di Koch: negativa.

**Ricerca delle resistenze globulari** (met. Viola):  $R_1 = 0,32$  -  $R_2 = 0,36$  -  $R_3 = 0,50$ .

**Bilirubinemia** (Hijmans Van Den Berg): diretta: negativa - indiretta: positiva - dosaggio: mgr. 0,67 %.

**Reazioni di Wassermann e Meinicke:** negative.

**Azotemia** (sangue in toto): 0,41 %.

**Glicemia:** a digiuno gr. 0,85 %.

**Esami delle urine:** in alcuni esami non si misero in evidenza particolari alterazioni. Abbondante eliminazione di urea e di acido urico. Talvolta presenza di albumina in lievissime tracce; il sedimento fu sempre normale.

**Prove della funzionalità renale e ricerca dell'equilibrio ureico-base** (sec. Addarii): normali. C. U. B.: 1,04.

**Reazioni tubercoliniche** (Von Pirquet-Mantoux): negative.

**Elettrocardiogramma:** tachicardia di origine sinusale (100/m<sup>2</sup>), normale la forma e il ritmo dei complessi - Basso il potenziale.

**Ricerca del sangue occulto nelle feci:** ripetuta più volte (prova della benzidina): positiva intensa.

**Esame del succo gastrico** (prova dell'istamina):

	Quantità	Hcl libero	Hcl combinato	Ac. totale
A digiuno	cc. 50	0,75 <sup>0</sup> / <sub>100</sub>	0,77 <sup>0</sup> / <sub>100</sub>	1,52 <sup>0</sup> / <sub>100</sub>
Dopo 10'	" 70	4,04	0,84	4,85
" 20'	" 40	3,95	0,87	4,52
" 30'	" 35	3,44	0,87	4,08
" 40'	" 30	2,73	1,00	3,82

**Esami radiologici del tubo digerente** hanno messo in evidenza l'immagine di una nicchia nel bulbo duodenale nella parete posteriore, riferibile ad ulcera.

**Riassunto dei diari dei primi giorni di degenza.** - Le condizioni generali sono subito andate migliorando. La sindrome dolorosa epigastrica ed ipocondriaca sinistra è andata progressivamente attenuandosi. Il vomito, costante nei primi tre giorni, dominato al terzo dall'atropina (1 mgr. ipoderm.), è poi scomparso completamente. L'appetito è tornato e il peso è aumentato nella prima settimana di Kg. 1. Costante apiressia. La pressione arteriosa Mx. è salita da 110 a 130, la Mn. è rimasta immutata a 75.

Terapia: Pantopon, canfora, ipodermoclisi, lecitina e cacodilato.

La storia del nostro malato non è delle più semplici e chiare. Mentre infatti l'a. familiare e fisiologica è muta, noi troviamo nella patologica remota e nella prossima due sindromi dolorose sovrapposte: quella localizzata all'ipocondrio sinistro e quella epigastrica, ambedue a periodica comparsa. La prima è iniziata antecedentemente alla seconda, ha dominato il quadro per lungo tempo, e due anni or sono costrinse il paziente a farsi ricoverare in Ospedale. La seconda, non certo tipica ma tale da far sospettare un'ulcera duodenale, ha predominato nell'ultimo episodio per cui il paziente è entrato nel nostro Istituto. L'esame obiettivo del malato ci ha fatto rilevare un unico dato di grande importanza: una notevole splenomegalia.

Volendo giungere subito alla interpretazione di questo sintomo, abbiamo eseguito, primo fra le altre ricerche di laboratorio, un esame morfologico di sangue. Questo ha messo in evidenza una alterazione quantitativa e qualitativa dei globuli bianchi che ci ha illuminato sulla natura del processo morboso. Abbiamo trovato cioè una iperleucocitosi (241.600) ed una formula leucocitaria con netta prevalenza dei neutrofili maturi e presenza di alcune forme immature.

Per ciò che riguarda la serie rossa abbiamo riscontrato alterazioni di minore importanza: notevole diminuzione del numero delle emazie (3.300.000), dell'emoglobina e del valore globulare; una considerevole anemia ipocromica.

Dall'esame clinico pertanto, ma particolarmente da quello del sangue appare evidente la diagnosi di leucemia mieloide cronica.

Abbiamo poi voluto chiarire l'origine dei disturbi gastrici che il paziente accusava da circa un anno; eseguite a tale scopo alcune ricerche, abbiamo trovato che questi erano sostenuti da un'ulcera duodenale.

Il fatto che i dolori alla regione splenica ed i dolori gastrici hanno avuto sempre uguale epoca di comparsa e durata pressochè uguale, e che soprattutto gli ultimi sono comparsi secondariamente ai primi, mi ha spinto a pensare che vi potesse essere uno stretto rapporto fra gli uni e gli altri e cioè che l'ulcera potesse essere impiantata su una zona di infiltrazione mieloide della mucosa duodenale.

A tale proposito ho fatto eseguire alcune applicazioni Röntgen sulla regione pilorica, sperando in un miglioramento clinico e radiologico dei sintomi dell'ulcera, con scarso risultato. Ho dovuto pertanto concludere che la mia ipotesi non doveva essere giusta e che si trattava invece di una fortuita concomitanza di due processi morbosi differenti. Ricorderò a tal proposito che da qualche anno l'attenzione e l'interesse di vari Autori sono stati richiamati dal fatto che le ulcere duodenali vanno associate a splenopatie di vario tipo con una frequenza superiore a quella che si attenderebbe da una coincidenza di due processi morbosi privi di reciproci rapporti.

GREPPI per primo descrisse nel 1934 tre casi di splenomegalia con ulcere duodenali. Altri casi sono stati descritti in seguito da ALESSANDRI, PALLASSE, PAOLAZZI, CELLINA e STELLA, DE CASTRO e DELL'ACQUA, VOLTERRA.

Si tratta nel maggior numero di casi di splenomegalie trombo-flebitiche, fibroso-congestizie, con cirrosi epatica.

Questa frequente associazione delle due malattie ha fatto pensare ad una loro origine comune e che il fatto splenico, per quanto primitivo, non sia che l'espressione di alterazioni circolatorie venose addominali che potrebbero essere causa, per lo meno predisponente, delle lesioni gastro-duodenali.

Nel nostro caso, trattandosi di una splenomegalia leucemica, tale rapporto non può essere preso in considerazione; si po-

teva invece pensare, come ho già accennato, che l'ulcera fosse impiantata su un infiltrato mieloide della mucosa duodenale e non fosse che una « metastasi » leucemica. Scartata tale ipotesi, l'ulcera duodenale e lo stato leucemico debbono essere considerate malattie differenti fortuitamente concomitanti.

Conosciute così le origini dei disturbi denunciati dal paziente, era necessario istituire subito una duplice cura, tenendo però in particolare conto l'affezione principale, la mielosi leucemica e di conseguenza la sua prognosi.

Pertanto abbiamo combattuto i disturbi gastrici con antiacidi, antispastici e cura dietetica, ed abbiamo contemporaneamente fatto applicazioni di raggi X sulla milza e cura arsenicale per lo stato leucemico.

Nello spazio così di circa 15 giorni le condizioni del malato migliorarono notevolmente: nessun disturbo soggettivo, miglioramento dello stato generale, aumento del peso, lieve riduzione della splenomegalia.

Il numero dei globuli bianchi è notevolmente diminuito, da 241.600 a 22.600; pressochè immutata è rimasta la formula leucocitaria.

Non altrettanto benefico invece è stato l'effetto della röntgenterapia per la serie rossa, giacchè lo stato anemico si è aggravato per la diminuzione dei globuli rossi da 3.300.000 a 2.480.000 e dell'emoglobina da 50 a 36 %.

Abbiamo anche eseguito l'esame del midollo sternale allo scopo di conoscerne le condizioni e, con una certa sorpresa, praticando la puntura sternale due volte in punti differenti, non abbiamo trovato un tessuto mieloide iperplastico, come abitualmente si osserva nella mielosi leucemica, bensì un tessuto poverissimo di elementi cellulari.

Tale nostra osservazione unitamente al reperto ematologico, povero di elementi

molto immaturi, ed al fatto che l'unico segno obbiettivo rilevabile fosse una cospicua splenomegalia, ci fece ammettere trattarsi di una forma di leucemia mieloide a focolaio prevalente nella milza.

Trattando pertanto di un soggetto in condizioni generali e di sanguificazione abbastanza soddisfacenti, senza fenomeni di diatesi emorragica, senza febbre e con tumore di milza scarsamente riducibile con röntgenterapia, la splenectomia ci parve indicata e fu proposta.

Non consigliamo in verità l'intervento perchè pensassimo in tal modo di potere risolvere il processo leucemico, ma solamente allo scopo di togliere la quota patogena dovuta alla splenomegalia, i gravi disturbi da lei prodotti e soprattutto di migliorare la crisi sanguigna.

Non è qui il caso di ricordare le varie teorie sui rapporti che esistono fra la milza e il midollo osseo (EPPINGER, MASSER e KRUMBHAR, HIRSCHFELD, PONTICACCIA, WEINERT, ASHER, FRANK, SILVESTRI, ecc.); nel nostro paziente si poteva ammettere una influenza inibitrice, celluliformativa o cellulospulsiva, per la serie rossa giacchè l'anemia presentata dal paziente aveva più i caratteri dell'anemia da sofferenza midollare che i caratteri dell'anemia iperemolitica (bilirubinemia mgr. 0,67 %).

Prima di passare l'infermo in sezione chirurgica, abbiamo anche eseguito la prova della splenocontrazione (FREY) con iniezione ipodermica di un milligrammo di adrenalina, allo scopo di studiare le variazioni della splenomegalia e della formula leucocitaria. Durante la prova il volume della milza è rimasto pressochè invariato; non si è avuta alcuna particolare sensazione soggettiva e si è rilevato solamente un lieve aumento della frequenza del polso, del respiro e della pressione arteriosa.

I glob. rossi sono aumentati da 2.480.000 a 2.580.000, l'emoglobina è rimasta inva-

riata a 36%, mentre il valore globulare è sceso da 0,75 a 0,72. I globuli bianchi sono saliti da 22.600 a 42.300. Nella formula leucocitaria sono aumentati di numero gli elementi immaturi della serie granulocitica, mentre invariati sono rimasti i linfociti; linfociti 2,5; monociti 2; neutrofilii 55,5; eosinofili 0,5; basofili 4,5; metamielociti neutr. 16,5; mielociti neutr. 12; promielociti neutr. 4; metamielociti eos. 0,5; mielociti bas. 1; mieloblasti 0,5; erocitoblasti ortocromatici 0,5; policromatofili 1; basofili 1% gl. bianchi.

Il giorno 4-5-39 viene eseguita la splenectomia. L'operazione è stata eseguita presso l'Istituto di Patologia Chirurgica della R. Università di Padova, dal Direttore prof. V. PUCCINELLI, con la consueta abilità e rapidità. Non ha dato luogo a perdita sensibile di sangue nè ad alcun disturbo accessorio. Furono trovate numerose aderenze perispleniche. Durante l'atto

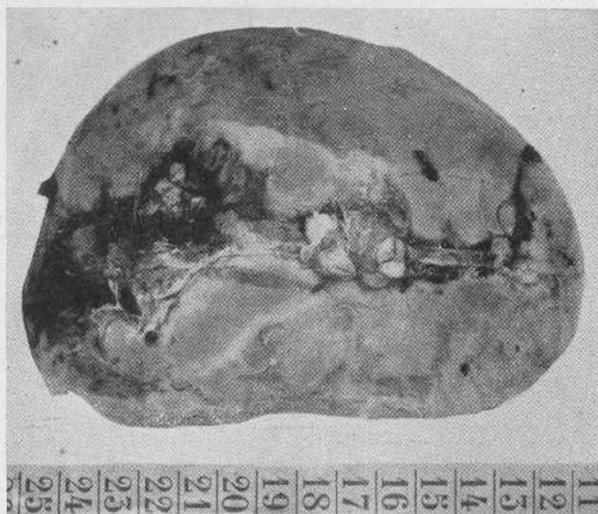


Fig. 1.

operatorio, il chirurgo alla ispezione diretta ed alla palpazione, confermò il reperto di ulcera duodenale, già messo in evidenza radiologicamente, sostenendo anche l'opinione che essa si presentava di tipo comune.

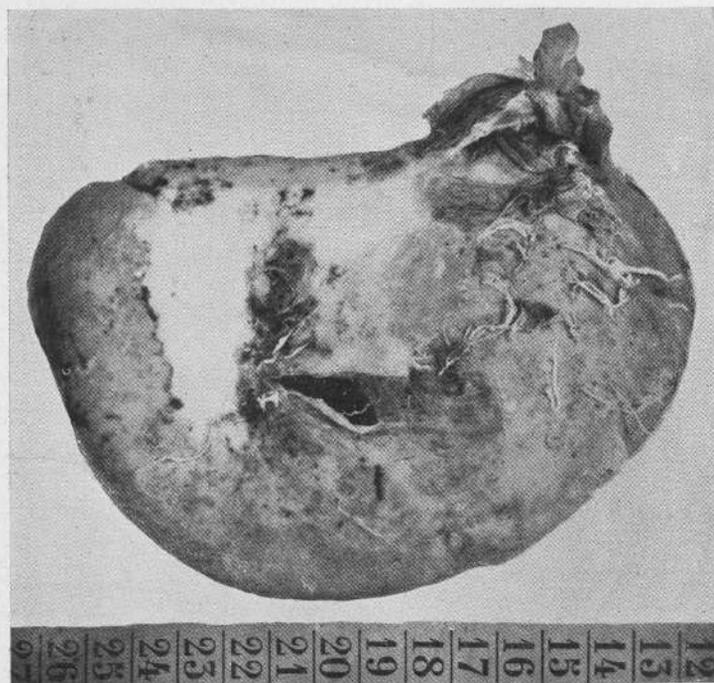


Fig. 2.

*Esame anatomico-istologico della milza:* l'organo, di forma normale, è fortemente aumentato di volume; ha le seguenti dimensioni: lunghezza (diametro verticale) cm. 14,5; larghezza (diametro sagittale) cm. 9; spessore (diametro latero-laterale) cm. 6. Peso gr. 500 (vedi figg. 1-2).

Colore esterno rosso violaceo, consistenza teso elastica. Al taglio polpa di colorito grigio-rosastro, a superficie uniforme; non sono visibili i corpuscoli di Malpighi.

*Reperto microscopico:* gli elementi della polpa sono più abbondanti del solito a scapito dei follicoli linfatici che appaiono molto piccoli e rari. Tra gli elementi della polpa che sono rappresentati da cellule di varie specie, si vedono nidi formati da gruppi più o meno grandi di cellule mieloidi perfettamente uguali, con ampio nucleo e protoplasma piuttosto abbondante (fig. 3).

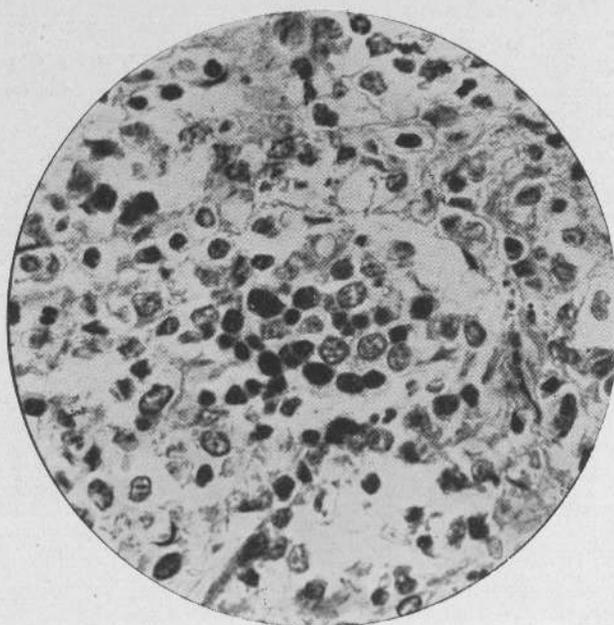


Fig. 3.

Il reperto anatomico-istologico pertanto conferma la diagnosi di leucemia mieloide cronica.

*Decorso clinico dopo la splenectomia.* - Il decorso post-operatorio immediato fu disturbato dalla comparsa di violenti dolori all'ipocondrio sinistro e dal riacutizzarsi dei disturbi gastrici.

Il comportamento della temperatura confermò quanto era già noto: comparve febbre di tipo remittente con rialzi fino a 38°.

La cicatrizzazione della ferita avvenne di prima intenzione. Non vi furono complicazioni.

I predetti disturbi ebbero la durata di una quindicina di giorni. In seguito le condizioni generali del paziente andarono notevolmente migliorando; ricomparve solamente di tanto in tanto qualche lieve rialzo termico.

All'uscita dal nostro Istituto (4-6-39) avvenuta dopo un mese dall'intervento chirurgico il peso corporeo risultò aumentato di Kg. 2,600.

Ritornato al proprio domicilio il paziente stette bene per circa un altro mese; scomparve ogni disturbo, ritornò l'appetito, aumentarono le forze e il peso corporeo.

A due mesi dalla splenectomia, visitato in Clinica ambulatoriamente, il paziente appariva in buone condizioni. L'esame del malato mise in evidenza un unico dato di rilievo: un lieve ingrandimento del fegato (il margine inferiore era palpabile a due dita dall'arco sull'emiclavare).

Ma dopo questo breve periodo di benessere lo stato generale del paziente incominciò a decadere: comparvero nuovamente le turbe digestive di tipo ulceroso che divennero intense e costanti. Per tali disturbi il 15-7-39 il paziente fu costretto a farsi ricoverare in Ospedale.

Dalla cartella clinica risulta che fu degente per una ventina di giorni e fu dimesso migliorato dei disturbi gastrici ma in condizioni di nutrizione e sanguificazione assai scadenti. Obiettivamente fu rilevata una cospicua epatomegalia (marg. inf. a tre dita dall'arco).

Da questo momento le condizioni del paziente andarono sempre peggiorando: la febbre divenne costante, l'astenia profonda ed il paziente, accusando intenso malessere generale e dispnea ad ogni sforzo anche minimo, fu costretto a tenere costantemente il letto.

L'esame del malato, raccolto a domicilio il 28-9-39 (quattro mesi e mezzo dopo la splenectomia) dice: facies sofferente, stato di nutrizione scadentissimo, masse muscolari ipotoniche e soprattutto ipotrofiche, intenso pallore della cute e delle mucose visibili, edemi diffusi specie agli arti inferiori. Agli inguini si palpano linfoghiandole della grandezza di un fagiolo, dure, mobili, indolenti. Nessun rilievo di interesse offre l'esame del torace. L'addo-

me invece richiama la nostra attenzione: il fegato è fortemente ingrandito (cupola epatica al quarto spazio sulla linea emiclavare, margine inf. sulla stessa linea a cinque dita dall'arco).

L'insieme degli ultimi sintomi soggettivi ed oggettivi presentati dal paziente non rappresentano che il comune quadro clinico terminale della leucemia mieloide cronica. Dai famigliari ho poi appreso che pochi giorni dopo la mia visita il paziente è deceduto. Nel nostro caso pertanto, dopo la splenectomia, la malattia non solo ha continuato, ma ha anzi accelerato il suo corso fatale, e ciò è convalidato dal reperto ematologico.

*Comportamento ematologico dopo la splenectomia.* - Inizierò col descrivere le modificazioni avute a carico della serie rossa.

Lieve e di breve durata è stato l'aumento dei reticolociti: la loro percentuale nei primi due giorni è salita dal 0,5 al 2 %. Si è notato contemporaneamente la comparsa nel sangue periferico di qualche elemento rosso immaturo (eritroblasti policromatofili ed ortocromatici 0,5-1 per cento glob. bianchi) e di qualche emazia contenente corpi di JOLLY.

Il numero dei globuli rossi ha seguito le seguenti variazioni: poche ore dopo la splenectomia è disceso da 2.860.000 a 2.130.000, ciò, almeno in parte, per effetto della perdita di sangue operatoria, ma già 24 ore dopo era di 2.550.000, per salire poi una settimana dopo l'intervento a 3.050.000. Da tale cifra il numero dei globuli rossi è lentamente disceso ad un valore medio di 2 milioni e mezzo, che è rimasto pressochè invariato per la durata di circa tre mesi. In seguito lo stato anemico si è aggravato e nell'ultimo esame (28-

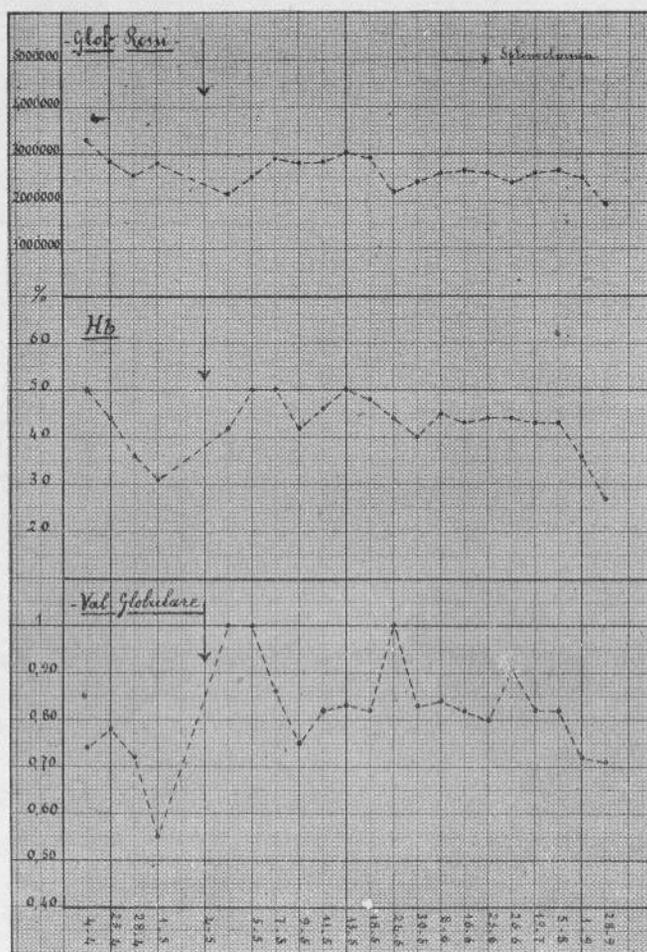


Fig. 4.

9-39) i globuli rossi erano 1.920.000.

Lievemente differente è stato il comportamento dell'emoglobina: subito dopo la splenectomia essa è aumentata da 31 a 42 %, per salire poi 24 ore dopo l'intervento a 50 %. Da tale valore l'emoglobina è poi lentamente discesa ad un valore medio di 45 %, che è rimasto invariato per circa tre mesi. In seguito è iniziata una discesa, proporzionatamente più rapida di quella dei globuli rossi, fino al valore 27 % trovato il 28-9-39.

In modo assai simile all'emoglobina si è comportato il valore globulare: rapida ascesa dopo la splenectomia da 0,55 a 1, e, dopo una permanenza di circa tre mesi ad



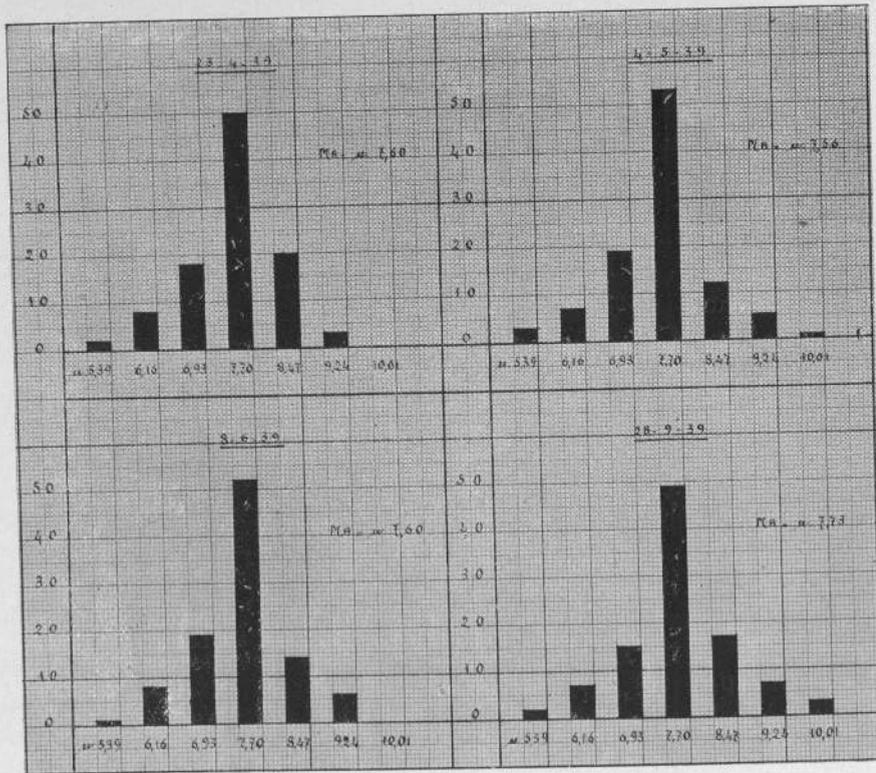


Fig. 5.

un livello medio di 0,85, discesa fino al valore 0,71 (vedi fig. 4).

In conclusione possiamo dire che il comportamento dopo la splenectomia dei globuli rossi è stato abbastanza conforme a quanto era già noto (BUCCALOSSI, SILVESTRINI, JONESCU, AZZURRINI e MASSART, JSRAEL, BRUNO, ASCHER, GORARD, PALIOS e CODONUIS, ecc.): si è avuto infatti nei primi giorni, malgrado una crisi reticolocitaria assai modesta, un aumento del numero degli eritrociti, dell'emoglobina e soprattutto del valore globulare.

In seguito nel nostro caso si è istituita una anemia ipocromica di tipo secondario che, mantenutasi pressochè costante per circa tre mesi, si è poi assai aggravata nel periodo terminale della malattia.

Allo scopo di completare lo studio morfologico degli eritrociti abbiamo eseguito alcune formule eritrocitometriche (GAMNA): in queste non si sono avute modifi-

cazioni degne di menzione (vedi figura 5).  
Nella formula eseguita prima della splenectomia e nelle successive il diametro globulare avente la massima percentuale di globuli rossi è stato di micron 7,70. Il diametro medio ha avuto lievissime oscillazioni: 7,60; 7,56; 7,60; 7,73.

Il modico allargamento che si nota nella formula eseguita subito dopo la splenectomia, deve essere considerato come la rappresentazione grafica dell'anisocitosi rigenerativa. La formula del periodo terminale della malattia appare anch'essa lievemente allargata a causa dell'aggravarsi dello stato anemico e della spiccata anisopoichilocitosi.

Anche il comportamento della bilirubinemia e delle resistenze globulari è stato nel nostro caso conforme a quanto era già noto: la bilirubinemia si è ridotta da mgr.

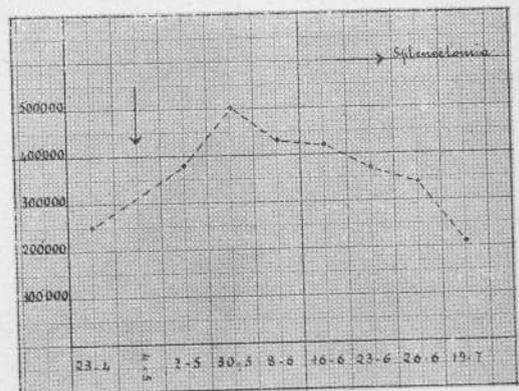


Fig. 6.

0,67 % a mgr. 0,40 % (tale valore è stato trovato a distanza di 15 giorni e di un mese dall'intervento). Le resistenze osmotiche degli eritrociti sono invece notevolmente aumentate:  $R_1$  da 0,32 a 0,28;  $R_2$  da 0,36 a 0,32;  $R_3$  da 0,50 a 0,46.

Le modificazioni numeriche delle piastrine dopo la splenectomia sono state le seguenti: da 250.000 sono salite dopo 3 giorni a 380.000; dopo 25 giorni a 500.400. Sono poi lentamente discese: dopo 35 giorni a 430.200; dopo 50 a 370.000; dopo due mesi e mezzo a 218.000 (vedi fig. 6). In seguito non è stato più possibile eseguire conteggi delle piastrine.

Le prove emogeniche, eseguite 15 giorni dopo l'intervento, sono rimaste invariate: tempo di coagulazione: 5',20"; durata dello stillicidio: 1',30"; prove del laccio, del martello, di Hess e di Koch: negative.

Assai interessante infine è stato il comportamento in seguito alla splenectomia del numero dei globuli bianchi e della formula leucocitaria, ossia dello stato leucemico.

In seguito al trattamento Röntgen pre-operatorio, nel nostro infermo, la leucocitosi discese rapidamente da 241.600 a 22.600. La formula rimase invece pressochè invariata: linfociti 3; monociti 1; neutrofili 61,5; basofili 6; metamielociti neutr. 18; mielociti neutr. 7; promielociti neutr. 2; mielociti bas. 0,5; mieloblasti 0,5; emocitoblasti 0,5.

Dieci ore dopo l'intervento i leucociti salirono a 76.800 e la formula risultò la seguente: linfociti 1; neutrofili 81,5; basofili 1; metamielociti neutr. 10; mielociti neutr. 4; promielociti neutr. 1; mieloblasti

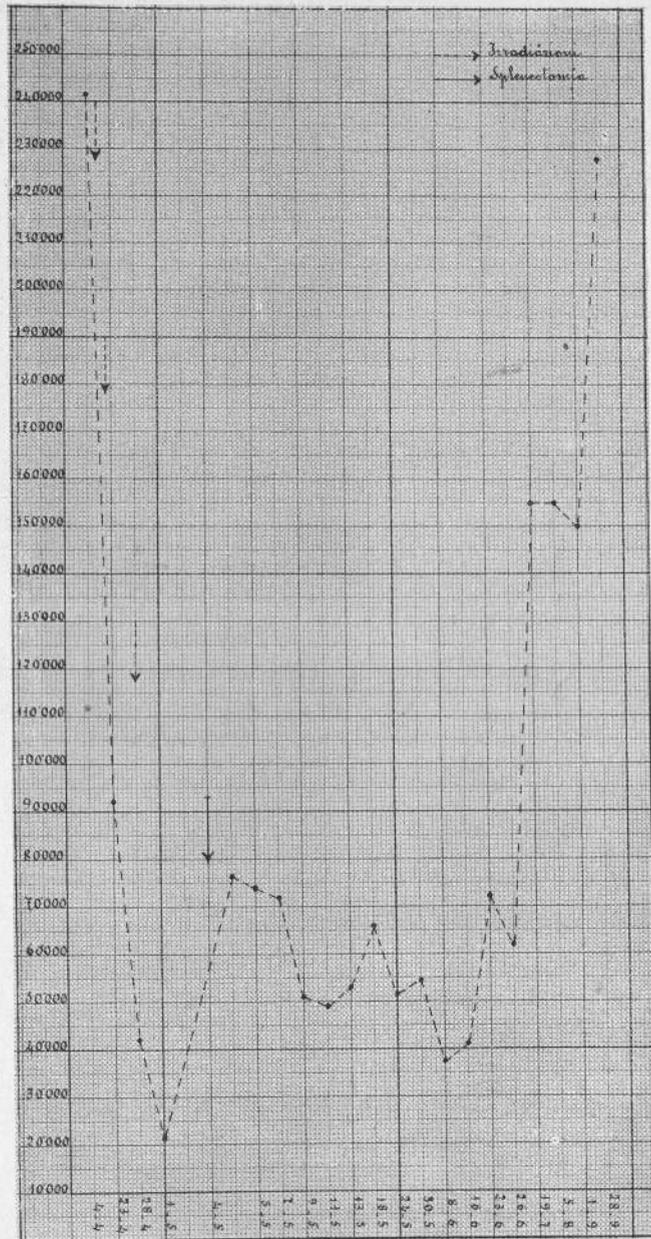


Fig. 7.

1; emocitoblasti 0,5.

Anche nel nostro caso pertanto, concordemente a quanto è stato già riscontrato da molti Autori (BUCCALOSSÌ, CHIRON e MARINO, AZZURRINI e MASSART, PUGLIESE e LUZZATTI, TRAMONTANO, ZESAS, LEOTTA ecc.), la splenectomia ha determinato u-

na immediata iperleucocitosi. Nella formula si è avuto un notevole aumento dei neutrofilii maturi (dal 61,5 all'81,5 %), una diminuzione delle forme immature (metamielociti dal 18 al 10 %, mielociti dal 7 al 4 % e di conseguenza uno spostamento a destra della formula di ARNETH.

In seguito il numero dei globuli bianchi è andato discendendo lentamente: dopo 24 ore a 75.000; dopo tre giorni a 72.100; dopo cinque a 51.400; dopo una settimana a 49.600; dopo circa un mese (8-6-39) a 37.400.

La formula è rimasta pressoché invariata: linfociti 2,5; monociti 0,5; neutrofilii 80; eosinofili 1,5; basofili 4; metamielociti neutr. 6,5; mielociti neutr. 3; promielociti neutr. 2.

Allo scopo di esplorare le condizioni del midollo osseo abbiamo eseguito la puntura dello sterno (29-5-39).

Il mielogramma risultò come segue: linfociti 0,5; neutrofilii 17; eosinofili 1; basofili 3,5; metamielociti neutr. 32,5; mielociti neutr. 24; promielociti neutr. 5,5; mielociti eos. 2; mielociti bas. 3; mieloblasti 4; emocitoblasti 1; eritroblasti bas. 5; policromatof. 0,5; ortocromatici 0,5.

Ma dopo questo periodo di discesa, i globuli bianchi ripresero a salire: un mese e venti giorni dopo la splenectomia a 62.200; dopo due mesi e mezzo a 155.000; dopo quattro mesi e mezzo (28-9-39) a 228.200 (vedi fig. 7). Contemporaneamente al progressivo aumento della leucocitosi, nella formula leucocitaria la percentuale dei neutrofilii maturi andò diminuendo (dall'80 al 46, al 31, a, l 17 %), comparve una notevole basofilia e gli elementi immaturi divennero assai numerosi (vedi tab. fig. 8).

L'ultima formula (28-9-39) è stata la seguente: linfociti 1,5; monociti 1; neutrofilii 17; eosinofili 2,5; basofili 7; metamielociti neutr. 1; mielociti neutr. 12; promielociti neutr. 6; metamielociti eos. 4,5; mie-

lociti eos. 4; metamielociti basof. 14; mielociti basof. 14; mieloblasti 1; emocitoblasti 3; cellule di Turk 0,5; eritroblasti basof. 1 % glob. bianchi.

Anche il ricambio dell'acido urico ha subito modificazioni parallele alle variazioni del numero dei globuli bianchi: il suo tasso nel sangue, massimo nel periodo post-operatorio (10-5-39) di mgr. 6.4 %, è calato a distanza di circa venti giorni a mgr. 5 %, per scendere dopo un mese a mgr. 4,2 %.

La discesa dell'uricemia è stata pertanto perfettamente parallela a quella della leucocitosi, e, come per quest'ultima, il valore più basso è stato trovato a distanza di circa un mese dalla splenectomia.

In seguito, con l'ascesa dei leucociti, anche il tasso ematico dell'acido urico è salito: il 18-7-39 è risultato di mgr. 4,9 %. Analogo comportamento ha avuto la sua eliminazione: massima nel periodo post-operatorio (nelle 24 ore gr. 0,7-1) è poi discesa ad una quantità media di gr. 0,4-0,6. Lieve rialzo post-operatorio infine è stato riscontrato anche nell'azotemia (0,50 per mille) e nella clinimazione dell'urea (gr. 50-60 *pro die*).

Il capitolo delle indicazioni della splenectomia nelle emopatie è un capitolo ancora pieno di incertezze e di lacune. La posizione infatti della milza nelle varie malattie del sangue, cui quest'organo sempre largamente partecipa, molto spesso non è precisabile nel suo significato causale.

Neppure il volume dell'organo può essere calcolato come indice assoluto del fattore splenico nella emopatia e conseguentemente come indicazione operatoria: nella porpora trombocitopenica, ad esempio, in cui il tumore di milza è piuttosto ridotto, la splenectomia dà i risultati migliori.

Comunque è accertato che la splenectomia dà ottimi risultati in alcuni stati mor-

	4-4	33-4	26-4	4-5	4-5	5-5	7-5	9-5	11-5	13-5	18-5	24-5	30-5	8-6	16-6	23-6	26-6	19-7	28-9
Linfociti . . . . .	2	3	2,5	1	1	3	1	1	2	1	3	5	5	2,5	2	6	1	2	1,5
Monociti . . . . .	3	1	2	—	0,5	1	1	1	2	—	2	3	0,5	0,5	2	1	1	1	1
Neutrofil . . . . .	59	61,5	55,5	81,5	81,5	80	76,5	74,5	74,5	77,5	71	64	73,5	80	49	40	46	31	17
Eosinofil . . . . .	1	—	0,5	—	0,5	—	—	—	0,5	2,5	1	1	1	1,5	2	—	1	—	2,5
Basofili . . . . .	5	6	4,5	1	2,5	0,5	2	2	2	3,5	1	4	1	4	13	16	14	4	7
Metamielociti neutr. . . . .	17	18	16,5	10	10	8	8	8	8	6	7	10	8	6,5	11	15	16,5	28	12
Mielociti neutr. . . . .	8	7	12	4	2	5	5	5	6,5	7,5	11	8	8	3	6	10	9	23	12
Promielociti neutr. . . . .	2	2	4	1	1	1,5	3	2,5	1,5	2	3	2	2	2	4	4	4	7	6
Metamielociti eos. . . . .	—	—	0,5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4,5
Mielociti eos. . . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	4
Promielociti eos. . . . .	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Metamielociti bas. . . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4	2	—	—	14
Mielociti bas. . . . .	—	—	1	—	—	—	—	1	0,5	—	1	—	—	—	4	4	3	—	14
Promielociti bas. . . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Mieloblasti . . . . .	—	—	—	1	0,5	0,5	2	1,5	0,5	1	2	0,5	0,5	—	1	1	2	1	1
Emocitoblasti . . . . .	2	0,5	0,5	0,5	—	—	—	—	—	—	—	—	0,5	—	—	—	2	3	3
Emoistioblasti . . . . .	—	—	—	—	—	—	0,5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Cellula di Rieder . . . . .	—	—	—	—	—	0,5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Cellule di Turk . . . . .	—	—	—	—	0,5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1	0,5	—	0,5

Fig. 8.

bosi nei quali l'interpretazione della splenopatia come elemento causale, è tutt'altro che sicura e concordemente accettata. Pertanto non si deve pretendere di potere affermare che l'affezione della milza sia la causa unica o fondamentale della malattia per poter riconoscere l'indicazione della splenectomia, ma, come ha detto recentemente FERRATA, « tener conto soprattutto delle manifestazioni che esprimono un patimento funzionale autonomo della milza, anche quando esso si inquadri in un processo più generale o a tipo sistemico ».

Così mentre nel morbo di Werloff, nell'ittero emolitico costituzionale, nel morbo di Banti, per i suoi risultati quasi costantemente brillanti, la splenectomia va considerata come cura di elezione, in molte altre emopatie essa può essere consigliata solo in determinate circostanze ed in particolari casi. Nella cura delle leucemie la splenectomia è stata tentata da oltre mezzo secolo.

Si pensò che con l'asportazione della milza, principale focolaio patologico leucopoietico, si potesse fronteggiare l'enorme leucogenesi ed evitare i numerosi disturbi generati dalla splenomegalia.

I risultati inizialmente furono disastrosi e la mortalità elevatissima (maggiore del 90 %) a causa della facilità alle emorragie di questi malati e soprattutto della scadente tecnica operatoria.

Il numero perciò degli interventi negli ultimi decenni è andato notevolmente diminuendo, anche perchè si è affermato il concetto che la leucemia è un'affezione sistemica di tutto il sistema leucopoietico e che la splenomegalia non è che una manifestazione secondaria di un processo morboso generalizzato.

Con i miglioramenti della tecnica però la mortalità operatoria è andata diminuendo ed è stato possibile valutare meglio i risultati della splenectomia.

Così, accanto a numerosi esiti sfavorevoli, sono stati descritti casi fortunati nei quali l'intervento chirurgico, eseguito per errata diagnosi, ha portato un notevole giovamento al quadro clinico ed ematologico della malattia.

Tali casi fortunati e istruttivi hanno portato FERRATA e gli assertori della dottrina che considera la leucemia come un'affezione sistemica, ad ammettere l'esistenza di forme « parziali », a focolaio prevalente nella milza.

Il problema così del trattamento chirurgico della leucemia, già del tutto abbandonato, recentemente è stato ripreso in considerazione per le forme « spleniche ».

I primi tentativi furono disastrosi: BRYANT (1866) vede morire i suoi due operati dopo tre ore; GIBSON (1885) raccoglie 19 casi dalla letteratura, tutti seguiti da insuccesso immediato, all'infuori di uno; VANVERTS (1897) su 29 operati ha 25 morti immediate, 3 morti entro un anno e, nel caso sopravvissuto, il proseguimento normale della malattia. Nella statistica di BESEL-HAGEN (1900) la mortalità supera il 90 %, essendosi avute quattro sopravvivenze su 42 casi. LEGNANI (1903) raccogliendo sei casi operati in Italia, trova 5 insuccessi. JOHNSON (1908) riferisce di sette casi con 5 morti immediate.

Questa breve rassegna mostra come fino al 1910 la mortalità fu elevatissima (> 90 per cento); in seguito le statistiche sono migliorate ed i risultati immediati sono divenuti meno sfavorevoli: ZIEGLER (1910), WILLER (1912), RENON (1913), BEGOUIN, SEEFISCH (1914), MAC COWAN (1915) riportano qualche caso con successo più o meno lungo.

DELHOUGNE (1917) su dieci casi — fra 43 — sopravvissuti all'atto operativo, ha 5 morti nei primi nove mesi e 5 sopravvivenze, di cui una con diagnosi dubbia, dopo un anno.

GIFFIN (1918) della Clinica di Mayo, riferisce di 20 casi dei quali solo 10 seguiti da morte quasi immediata.

MAYO (1924) riferisce di una ampia casistica (33 casi) con un solo decesso post-operatorio e alcuni esiti favorevoli (4 malati sono tornati abili al lavoro per più di 5 anni).

Il netto miglioramento delle statistiche è attribuito da LECÈNE e AUBERTIN, oltre che alla migliore tecnica operatoria, al trattamento radioterapico pre-operatorio, mediante il quale è possibile ridurre il volume della milza e migliorare la crasi sanguigna.

Questi due Autori riferiscono di una paziente affetta da lungo tempo da mielosi leucemica (glob. bianchi 133.800, mielociti 21,5 %). Un trattamento radioterapico preventivo non diede gran giovamento alle condizioni ematiche (globuli bianchi 80.000, mielociti 17 %); dopo la splenectomia i leucociti salirono da 78 a 136 mila, per scendere poi spontaneamente a 19.500 dopo 10 giorni e risalire quindi a 45.000, cifra alla quale si mantennero per 15 mesi.

FORNI e BOTTA in un malato di leucemia mieloide cronica, constatarono in seguito alla splenectomia la caduta dei globuli bianchi da 296.000 a 32.000; i leucociti si mantennero su tale cifra per parecchi mesi. Dopo l'intervento chirurgico venne praticata una röntgenterapia, applicata con il concetto di terapia stimolante, che portò ad un miglioramento della formula leucocitaria per la progressiva diminuzione degli elementi immaturi (mielociti dal 50 al 36 %).

RANZI e AVANCINI riferiscono di sei casi, dei quali cinque morirono pochi mesi dopo l'intervento, ma un caso, operato con errata indicazione per gravi emorragie, visse 4 anni.

TOENIENSEN riferisce di un paziente che, trattato con radioterapia preventiva, era

in buone condizioni un anno e mezzo dopo l'intervento.

LAIGNEL-LAVASTINE, OBERLING e BOQUIEN descrivono un caso di leucemia mieloide che dopo la splenectomia, senza röntgenterapia, trascorse quattro anni in buone condizioni; la morte fu dovuta a sepsi stafilococcica.

EMILE WEIL e SEE riferiscono di due casi interessanti: si tratta di una forma di leucemia mieloide caratterizzata da una iperleucocitosi polinucleata matura con scarsa reazione mielocitica e ipersplenomegalia. In entrambi i casi in seguito all'intervento, in apparenza indicatissimo, si è avuto un peggioramento del reperto ematologico e il decesso dopo 7 mesi. Gli Autori concludono che tale forma rappresenta una tappa preliminare della comune mielosi leucemica e non va trattata con splenectomia, bensì con röntgenterapia.

In questi ultimi anni alcuni casi di leucemia sono stati trattati con splenectomia su indicazione del FERRATA.

FERRATA e FIESCHI riferiscono di tre casi: nel primo si tratta di un paziente affetto da una leucemia mieloide cronica con modica anemia, modica leucocitosi (31.000) e formula leucocitaria assai favorevole (mielociti e metamielociti 7 %). Non esistendo nè epatomegalia, nè iperplasia ghiandolare, ed essendo buone le condizioni generali, viene consigliato e praticato l'intervento. Dopo questo i leucociti salirono a 83.000; furono fatte irradiazioni sulle ossa ed i leucociti, dopo una breve discesa a 17.000, tornarono ad aumentare fino a 58.000. Praticate altre irradiazioni il paziente fu dimesso in condizioni generali ed ematiche assai migliorate. È deceduto in America a distanza di circa un anno, sembra per leucemia acuta.

Nel secondo caso si tratta di una paziente affetta da leucemia linfatica con gravissima anemizzazione. L'intervento provocò un miglioramento veramente inaspet-

tabile perchè gli eritrociti salirono in breve tempo da valori inferiori ad 1 milione a circa 4 milioni, con valore globulare pressochè normale. Questa interessante esperienza è stata interrotta dopo circa un anno dalla morte dell'ammalata avvenuta per meningite.

Il terzo caso infine tratta di una paziente affetta da leucemia mieloide cronica. La leucocitosi era elevatissima (500.000) e numerose erano le cellule immature della serie mieloide. La splenomegalia notevolissima. L'esame del midollo sternale, eseguito ripetutamente, mostrò un tessuto povero di elementi cellulari; sottoposta a terapia Röntgen, le condizioni generali migliorarono e la leucocitosi discese a 20.000. Per le buone condizioni generali della paziente e soprattutto per il rilievo di un midollo non iperplastico, venne tentata la splenectomia. I leucociti, anzichè salire, diminuirono, instaurandosi una spiccata leucopenia che giunse a valori inferiori ai 2.000 leucociti. Venne praticata una terapia a base soprattutto di trasfusioni ripetute e la crisi fu superata. A 14 mesi dall'intervallo la paziente aveva circa 10.000 leucociti ed una formula leucocitaria pressochè normale.

Ulteriori notizie di questo caso sono rese note dal FERRATA: a distanza di quasi due anni e mezzo dall'intervento, le condizioni generali permangono buone e pressochè normale la crasi sanguigna. È stato necessario eseguire qualche applicazione Röntgen per abbassare la leucocitosi che si era lentamente instaurata (70.000).

Un altro caso favorevole è pure riportato da FERRATA: si tratta di una paziente affetta da leucemia mieloide, nella quale, malgrado il midollo fosse iperplastico la splenectomia portò un netto miglioramento dello stato generale e del reperto ematologico. A distanza di vari mesi i leucociti si mantennero a 4.000.

In seguito a tali risultati lusinghieri il FERRATA è giunto ad ammettere in alcuni casi l'indicazione all'intervento: questo infatti, secondo l'Autore, se precoce, può agire direttamente sullo stato leucemico, asportando quello che per un certo tempo sembra esser il focolaio principale della malattia e migliorare la crasi sanguigna, sia frenando l'eccesso di emolisi che assai spesso si riscontra nei leucemici, sia togliendo al midollo il fattore spleno-inibitorio.

Ricorderò infine che anche nelle pseudo-leucemie e sindromi affini la splenectomia ha dato risultati incerti e contraddittori (CESA-BIANCHI e STEINDL, ZADEK, VILLA, CHINI, GREPPI).

Nel nostro caso erano presenti le condizioni che secondo FERRATA permettono di prospettare l'intervento chirurgico.

Si trattava infatti di una mielosi leucemica, apparentemente splenica. La splenomegalia, scarsamente ridicibile col trattamento Röntgen, era cospicua ed arrecava al paziente dolori molesti e disturbi da compressione di altri organi addominali. Il reperto ematologico metteva in evidenza una modesta leucocitosi con scarso numero di elementi immaturi in circolo ed una anemia notevole, progressiva malgrado la terapia Röntgen e quella ferro-arsenicale. Il midollo sternale, esaminato ripetutamente, apparve non iperplastico ma povero di elementi cellulari. Non esisteva epatomegalia. Le condizioni generali del paziente erano soddisfacenti ed avevano dimostrato di possedere una buona facoltà di ricupero dopo il trattamento röntgen-terapico; non vi era febbre nè fenomeni di diatesi emorragica.

Pertanto, dopo un preventivo trattamento radiologico sulla regione splenica, eseguito allo scopo di ridurre il volume della milza, abbassare la leucocitosi e mettere il paziente nelle migliori condizioni di operabilità, abbiamo fatto praticare la

splenectomia, tenendo anche presente che questa era caldamente desiderata dall'infermo.

Gli scopi dell'intervento erano vari. Principalmente esso era diretto a migliorare la crasi sanguigna che nel nostro paziente andava lentamente peggiorando malgrado le cure, ma non posso negare che avevamo speranza anche di agire direttamente sullo stato leucemico, asportando quello che sembrava essere il focolaio principale della malattia.

L'atto chirurgico fu ben tollerato, ma i suoi vantaggi furono di lieve entità e soprattutto di breve durata.

Osservando infatti il comportamento ematologico, perfettamente parallelo a quello delle condizioni generali, noi vediamo che la malattia, dopo una sosta di circa due mesi, ha ripreso, accelerandolo, il suo corso inesorabile.

Potrebbe farsi l'obiezione che nel nostro caso l'intervento non è stato precocissimo, giacché i primi sintomi della malattia comparvero due anni prima.

Ho già detto comunque come i segni di una generalizzazione del processo leucemico, ipoteticamente localizzato inizialmente nella milza, mancavano, giacché il midollo sternale, esaminato più volte a varie al-

tezze, apparve sempre tutt'altro che iperplastico.

D'altra parte, pur ammettendo l'esistenza di mielosi leucemiche a localizzazione iniziale splenica, secondariamente generalizzabili, credo che sia impossibile praticare la splenectomia prima di questo secondo stadio, se non per caso fortuito. Infatti i sintomi clinici e le alterazioni ematologiche che servono a far diagnosticare questa malattia, si rivelano lungo tempo dopo il suo inizio.

Il caso da noi studiato non ha la pretesa di avere un valore decisivo; è certo però che pur trattandosi di una leucemia mieloide cronica, avente tutti i caratteri delle forme a prevalente localizzazione splenica, la splenectomia, dopo un breve periodo di miglioramento, ha peggiorato il decorso della malattia.

In base all'osservazione del nostro caso e all'esame della non ampia letteratura sull'argomento, credo si possa concludere che, come per le neoplasie maligne, anche per la leucemia si potrà sperare che l'intervento chirurgico agisca beneficamente solamente se precocissimo; per le ragioni suaccennate, ciò può avvenire purtroppo solo in pochissimi casi fortunati.

#### RIASSUNTO

L'Autore ha studiato accuratamente prima e dopo splenectomia un caso di leucemia mieloide cronica "splenica". In base a questo studio ed alla rassegna della letteratura sull'argomento, l'Autore giunge alla conclusione che questo intervento operatorio non può considerarsi al giorno d'oggi particolarmente giovevole.

#### BIBLIOGRAFIA

ADDARI F. - Sull'equilibrio ureico base. *Atti della Soc. Medico-Chirurgica*, Padova, 1938, 16, 421.  
ALESSANDRI R. - Splenomegalia ed ulcera duodenale. *Il Baglivi*, 2, 1936.  
BANTI G. - Le leucemia - VII Riunione Soc. Italiana di Patologia. *Pathologica*, aprile 1913.

BELTRAMETTI L., RETTANNI G., BESCAPÈ A. - L'anemia nelle leucemie. *Haematologica*, 336, 1937.  
BESEL-HAGEN - Citato da FORNI e BOTTA.  
BRYANT - Citato da FERRATA e FIESCHI.  
CELLINA M. e STELLA G. - Sindromi splenomegaliche ed ulcere-duodenali. *Med. It.*, 12, 1935.

- CESA-BIANCHI D. - Splenomegalia mieloide aleu-  
mica. *Haematologica II*, 1921.
- CHINI V. - Risultati della splenectomia in alcune  
emopatie della serie rossa. *La Medic. Intern.*,  
78, 219, 1939.
- D'ALESSANDRO R. - Milza e resistenza leucocita-  
ria. *Policlinico, Sez. Medica*, 91, 2, 1938.
- DE CASTRO U. e DELL'ACQUA G. - Osservazioni  
sulla splenomegalia tromboflebitica. *Atti e Me-  
morie Soc. Lombarda di Chirurgia*, 3, 1935.
- DELHOUGNE - Beitrage zur Frage der Splenecto-  
mie bei myeloider Leukemye. *Beitrage zur  
Klinischen Chirurgie B. D.*, 104, 1917.
- EMILE-WEIL P. e SEE - Leucémie myelogène à  
polinucéaires neutrophiles. *Presse Médicale*,  
11, 1071, 1932.
- EMILE-WEIL P. - La leucémie myelogène sans  
splenomegalie. *Presse Médicale*, 609, 32, 1938.
- ESCUADERO P. - La splenectomie en la leucemia  
cronica mielogena. *Rev. de la Assoc. Med. Ar-  
gentina*, 1927.
- FERRATA A. - Trattato « Emopatie ». Soc. Ed.  
Libr., 1935.
- — Leucemie e tumori - Vecchie e nuove teo-  
rie. *Athena*, 1937.
- — Osservazioni Cliniche su alcuni casi sple-  
nectomizzati. *Gazzetta degli Ospd. e delle Cli-  
niche*, 10, 219, 1939.
- FERRATA A. e FIESCHI A. - Considerazioni sulla  
operabilità dei leucemici. *Gazzetta degli Osp.  
e delle Clin.*, 21, 531, 1938.
- FONTANA L. - Reazioni leucemoidi e processi leu-  
cemici. *Archiv. per le Scienze Mediche*, 9,  
1928.
- FORNI G. e BÓTTA B. - Considerazioni su un caso.  
DELHOUGNE - Beitrage zur Frage der Splenecto-  
Boll. *Scienze Mediche*, 1928.
- GEDDA L. - Indirizzi moderni nella cura delle leu-  
cemie. *Comunicaz. Mediche* ed. C. Erba 1932.
- GEDDA L. e ANGELERI C. - Ricerche sperimentali  
sulla etio-patogenesi delle leucemie. *Haemato-  
logica*, 12, 277, 1932.
- GIFFIN - Citato da FERRATA e FIESCHI.
- GODARD H., PALIOS C. e CODONUIS A. - Le modi-  
ficazioni del sangue in seguito alla splenecto-  
mia. *Journal de Physiologie et Pathologie gé-  
néral*, 30, 1932.
- GREPPI G. - Presenza di ulcera duodenale in casi  
di splenomegalia con ematemesi. *Arch. Ita-  
liano mal. app. dig.*, 4, 1935.
- — Ulcere e duodeniti in terreno di splenome-  
galia cronica o di splenopatia. *Boll. e Atti R.  
Acc. Roma*, 69, 1936.
- — Successi e insuccessi della splenectomia  
nelle emopatie splenomegaliche. *Baglivi*, 1, '39.
- HIRSCHFELD H. - Leucemia. *La Clin. Med. Mod.*  
UTET, 1931.
- LAINEL, LAVASTINE, OBERLING e BOQUIEN - É-  
volution prolongée d'une leucémie myéloïde  
après splenectomie. *Bull. Soc. Med. Hop. Pa-  
ris*, III, 1932, 48, 1064.
- LECÈNE P. e AUBERTIN - La splénectomie dans  
la leucémie myéloïde. *Presse médicale*, 1928,  
36, 4.
- LEGNANI - Citato da FERRATA e FIESCHI.
- LENAZ L. - Lezioni di Ematologia. Ed. Wasser-  
mann, 1935.
- LEOTTA N. - Contributo alla Chirurgia e fisiolo-  
gia della milza. *Annali Italiani Chirurgia*,  
1925.
- MAYO I. W. - Certain blood diseases depending  
on pathological conditions of spleen. *I. A.  
M. A.*, 11, 33, 1924.
- MICHEL I. F. - Indicazioni di operabilità nelle  
varie forme di splenomegalia. *Minerva Medi-  
ca*, 1, 1925.
- — Emopatie splenomegaliche. *Minerva Me-  
dica*, 929, 30, 1925.
- NAEGELI O. - Leukaemia und pseudoleukaemia.  
1913.
- PELLASSE M. - Hémorragies gastriques par ulcères  
perforantes avec splenomegalie non cirrho-  
tique. *Presse Médical*, 1935, 946.
- PAOLAZZI L. - Sulla combinazione dell'ulcus  
duodeni col tumore cronico di milza tipo Ban-  
ti. *Riv. San. Sicilia*, 1935, 2.
- PONTIACCIA L. - Milza e midollo osseo nei loro  
rapporti fisiopatologici. *I-II Giorn. di Clin.  
Med.*, 1925, 1-2.
- SCHIASSI F. - Mielosi leucemica cronica clinica-  
mente guarita dopo 10 anni. *Bull. Scienze  
Mediche*, 1933.
- RANZI e AVANZINI - Citati da FERRATA e FIESCHI.
- SILVESTRINI - Patologia e Chirurgia della milza.  
Cappelli, Bologna, 1924.
- STORTI E. - Primi risultati di ricerche sulla  
leucemia mieloide trasmissibile del topo. *Ri-  
forma Med.*, 1937, 49, 1731.
- STORTI E. e ZAIETTA A. - Sui rapporti delle leu-  
cemie con le neoplasie sarcomatose. *Arch. per  
le Scienze Med.*, 1938, 65, 897.
- VANVERTS - Citato da FERRATA e FIESCHI.
- VILLA L. - Splenomegalia mieloide aleucemica:  
Splenectomia, sopravvivenza, successivo stato  
eritro-piastri-no-leucemico. *Arch. di Patol. e  
Clinica Med.*, 1927, 6, 91.
- VOLTERRA M. - Contributo clinico allo studio  
delle associazioni splenopatie-lesioni gastroduo-  
denali. *Riv. Clin. Med.*, 1937, 267.



