

Mola B73/70
192

Prof. FLAVIANO MAGRASSI

Direttore inc. della Clinica Medica Generale dell'Università di Sassari

85
330



LA TERAPIA PENICILLINICA DELL'AGRANULOCITOSI

Estratto da «CLINICA NUOVA»

Gennaio-Febbraio 1947 A. III - N. 1-2

«CLINICA NUOVA»

RASSEGNA DEL PROGRESSO MEDICO INTERNAZIONALE

DIREZIONE, REDAZIONE, AMMINISTRAZIONE

ROMA - VIALE XXI APRILE, 13 - TEL. 82458



Handwritten marks or scribbles, possibly initials or a signature, located in the upper right quadrant of the page. The marks are dark and somewhat illegible.

LA GRAVITA' delle sindromi settiche che sono nosologicamente contraddistinte dal sintomo fondamentale dell'agranulocitosi, è sostenuta non tanto dalla soppressione o dall'inibizione della funzione granulopoietica del midollo, quanto dalla particolare evoluzione che assume l'invasione batterica in assenza di granulociti: in queste condizioni le sepsi, considerate fino a pochi anni or sono a prognosi quasi sempre infausta, si manifestano spesso con quadri emorragici cutanei e mucosi, e con lesioni di tipo necrotico a livello specie della mucosa oro-faringea.

Fino al 1940-41 il compito della terapia si era limitato a tentativi tendenti alla stimolazione dell'attività del midollo osseo attraverso agenti leucocitogeni come i nucleotidi, gli estratti epatici, le trasfusioni sanguigne ecc. Ma questi rimedi troppo frequentemente si dimostrarono inefficaci a modificare in modo sensibile l'alta mortalità dell'agranulocitosi.

LA TERAPIA ANTINFETTIVA

Un passo decisivo fu invece compiuto nella terapia di questa grave forma morbosa, quando si affermò il concetto che più che a curare la granulocitopenia, gli sforzi terapeutici dovevano rivolgersi in senso antinfettivo, onde dominare le gravi conseguenze dell'invasione batterica. In un primo tempo la terapia antinfettiva fu condotta attraverso i sulfamidici [Damesek e Wolfson (1), Heilig e Visvewar (2)] con ottimo successo. Di particolare interesse sono i risultati ottenuti da Nixon, Eckert e Holmes (3) in tre casi di agranulocitosi conseguenti a un trattamento sulfamidico (con sulfodiazina), che furono curati con la stessa sulfodiazina responsabile dell'agranulocitosi: in tutti e tre fu ottenuta la guarigione dello stato settico, a cui seguì la spontanea rigenerazione dei granulociti. Queste osservazioni, che testimoniano della grande importanza del fattore infettivo nel determinismo della gravità del quadro morboso, giustificano le speranze riposte fin dall'inizio nella terapia penicillinica, che consentiva la sostituzione di un farmaco che, come i sulfamidici, di per sé

tende a dare granulocitopenia con la possibilità anche di provocare delle vere agranulocitosi, con un altro farmaco come la penicillina, che pur possedendo un'attività antifettiva non certo inferiore ai sulfamidici, non provoca invece nessuna inibizione sulla attività leucocitaria.

Dalla letteratura americana risultano ancora relativamente scarsi i casi di agranulocitosi trattati con penicillina; questi, a parte pochi casi isolati [Abraham e coll. (4), Herrell (5), Rothendler e Vorhaus (6)], vengono riassunti in un recente lavoro di Boland, Headley e Hench (7); in tutti fu ottenuta una pronta guarigione, in un numero di giorni variabili da 4 a 10, e con dosi di p. somministrata per via intramuscolare, comprese tra 200.000 e 6.4800.000 U.O.; l'esito in guarigione fu ottenuto in ugual modo sia con l'associazione della p. a comuni agenti leucocitogeni sia con la p. da sola.

Qualche caso isolato viene pure segnalato nella letteratura francese: Perrau (8) riferisce un caso di agranulocitosi da causa tossica sconosciuta, guarito in 48 h. con trattamento penicillinico; Gougerot, Schneider e Hervit (9) riportano un caso di agranulocitosi da novarsenobenzoli venuto a guarigione con 2,800.000 U. di p.; Bénard e Rambert (10) in un caso di porpora con anemia profonda e agranulocitosi ottennero con trattamento penicillinico un rapido miglioramento e la guarigione finale, nonostante l'estendersi della porpora nel corso dello stesso trattamento. Invece in casi di agranulocitosi secondarie a leucemie acute [Desbuquois e Brée (11), Ledieu, Baudelot e Brenet (12)] la terapia penicillinica riuscì a modificare solo temporaneamente alcuni aspetti della malattia (come le lesioni necrotiche-infiammatorie bucco-faringee), senza però evitare la conclusione fatale.

Tuttavia, poichè in molti dei casi surriportati, non appare chiarita l'eziologia batterica della sepsi che alla agranulocitosi si accompagna, rimane aperto il problema del meccanismo d'azione della p. nell'agranulocitosi. Acquista perciò maggiore interesse il caso di osservazione personale che mi accingo ora a riferire.

Trattasi di un uomo di 45 a. che fu accolto in Clinica con una sindrome settica caratterizzata da febbre elevata subcontinuo-remitteente, lingua fuliginosa, esantema diffuso di tipo scarlattinoso, alta leucocitosi neutrofila (GB 23.000, Neutrofilii 90, Monociti 3, Linfociti 7), reperti emoculturali ripetutamente negativi. Fu posta diagnosi di scarlattina e, dopo 10-12 gg. dall'inizio, in coincidenza con la remissione per lisi della febbre, fu osservata desquamazione a grosse squame di tipico aspetto scarlattinoso. La febbre però riprese dopo due giorni di apiressia con il carattere settico che già aveva precedentemente; nonostante la negatività delle emocolture più volte ripetute, venne iniziato di nuovo un ciclo di terapia penicillino-sulfamidica, che dopo 10 giorni portò a 2.400.000 le unità di p. e a gr. 105 i sulfamido-tiazolici somministrati complessivamente nel primo e nel secondo ciclo di cura. A questo punto il paz. sembrava avviato

a guarigione, in quanto la febbre era scomparsa e le condizioni generali erano in progressivo miglioramento. La conta leucocitaria aveva nel frattempo dimostrato una progressiva diminuzione di leucociti, che dai 23.000 iniziali erano passati a 6.000 con formula praticamente normale. Dopo due o tre giorni di benessere e di quasi apiressia, la febbre riprese violenta preceduta da brividi, con andamento subcontinuo-remittente, le condizioni generali di nuovo si aggravarono notevolmente e la conta leucocitaria rivelò nello spazio di 2 giorni dalla ripresa febbrile una completa agranulocitosi, con 2.000 globuli bianchi ed assenza totale di granulociti (N - E - Monociti 10 Linfociti 90). Il quadro midollare da sternopuntura confermò la diagnosi di agranulocitosi, rivelando una grande povertà di elementi della serie granuloblastica, rappresentati quasi esclusivamente da cellule mieloblastiche e promielocitiche.

E' da sottolineare che nonostante la gravità delle condizioni generali, mancarono quei fatti emorragici e necrotici a carico della mucosa orale, che sono descritti con tanta frequenza in corso di agranulocitosi. Un esame emoscopico, praticato in goccia spessa all'inizio della ripresa febbrile dimostrò in grande quantità forme bacillari gramnegative — che si sono poi mantenute nei giorni successivi fino alla scomparsa della febbre, pur quantitativamente diminuendo in parallelo col regredire della manifestazione febbrile della malattia. Tutti i tentativi culturali dal sangue capillare ottenuto dal dito, non ostante la ricchezza del reperto batterioscopico (v. fig. 1), risultarono negativi. Contemporaneamente invece una cultura da sangue venoso, con abbondante insemenzamento, portò all'isolamento dei b. coli. Dopo 6 giorni dall'inizio della febbre comparve un ascesso nella regione ascellare sinistra, che apertosi spontaneamente diede luogo a fuoriuscita di pus di aspetto normale, con reperto citologico ricco di cellule monocitiche ed istioidi, ma anche di polinucleati e con presenza di buon numero di forme bacillari gramnegative (v. fig. 2), morfologicamente identiche a quelle osservate nell'esame emoscopico da dito, con la differenza però che all'esame culturale si dimostrarono facilmente coltivabili, rivelandosi come b. coli in cultura pura.

Fin dal momento in cui si delineò il grave quadro della agranulocitosi, fu ripresa, in associazione a ripetute trasfusioni, la terapia penicillinica a dosi di 200.000 U. al dì, con un totale di 1.600.000 U. in otto giorni. Dopo quattro giorni la febbre cominciò a declinare, e in parallelo i leucociti andarono progressivamente aumentando, con ricomparsa dei granulociti neutrofili; dopo 8 giorni l'apiressia era stabilmente raggiunta, il numero leucocitario era normale (6.000), pur persistendo ancora una relativa neutropenia (Neutrofili 34 Monociti 6 Linfociti 60); l'esame emoscopico da dito rivelava soltanto rarissime forme bacillari. Dopo pochi giorni il paz. fu dimesso definitivamente guarito.

CONSIDERAZIONI

Dato il tipo del germe che fu isolato dal sangue e dalla formazione accessuale nel corso della sindrome settica insorta in parallelo alla agranulocitosi (quest'ultima da riportarsi probabilmente all'azione tossica sulla famiglia), risulta evidente che a sostenere tale sepsi apparve, almeno quale germe dominante, il *b. coli*, che è noto non essere sensibile alla p.: se ne deduce che l'effetto terapeutico della p., che era sembrato clinicamente tanto evidente, o doveva considerarsi come una pura apparenza casuale, o doveva rivolgersi ad un fattore diverso da quel *b. coli* che era stato isolato dal sangue e dai tessuti.

Poichè nella agranulocitosi l'essenza della malattia deve essere fatta risalire alla lesione del midollo osseo, di cui l'agranulocitosi e secondariamente la sepsi sono la conseguenza, deve essere tenuto presente anche il singolare comportamento di questo tessuto di fronte alla p., largamente documentato da Leonardi e Trucchi (13), e cioè che la p. risulta indimostrabile in vivo a livello del midollo osseo.

Mi pare perciò che la complessità interpretativa del caso che ho descritto induca ad essere cauti nell'identificare semplicisticamente il meccanismo d'azione della p. nella agranulocitosi con la sua attività antibatterica: probabilmente entrano qui in gioco meccanismi più complessi che possono aver riferimenti anche col problema eziologico della agranulocitosi, non dovendosi dimenticare che non poche volte nel quadro settico che all'agranulocitosi si accompagna, risultano infruttuose le comuni ricerche batteriologiche intese a dimostrarne l'eziologia batterica.

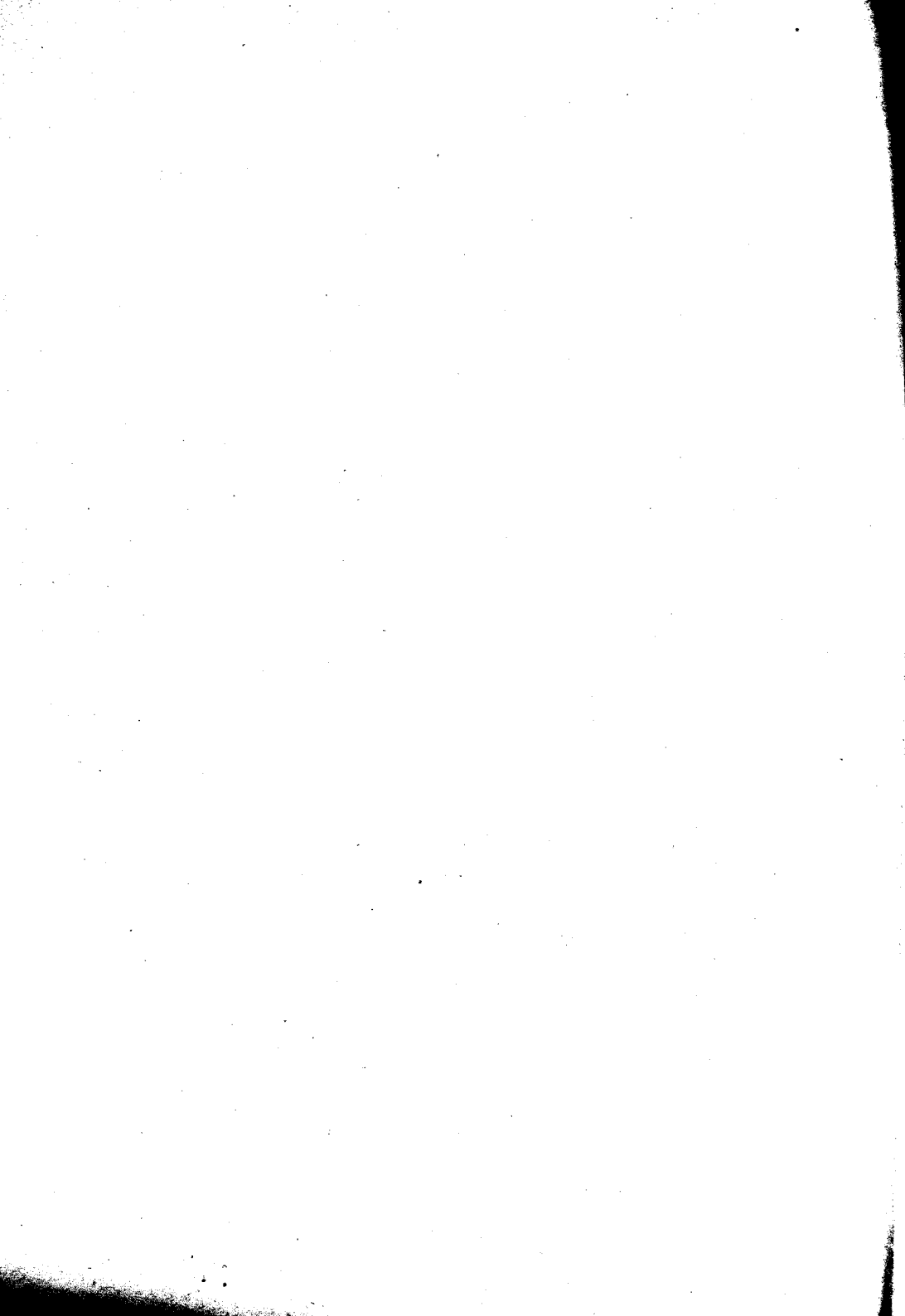
* * *

Nel caso descritto deve essere inoltre sottolineato il reperto emoscopico da sangue capillare da dito che conferma una volta di più le osservazioni che ho fatto raccogliere da Bozzo e Castelli (14); e cioè che in determinate forme settiche, come ad esempio in alcuni casi di tifo, si riconosce nel sangue capillare all'esame emoscopico un elevatissimo contenuto batterico che contrasta singolarmente con la costante negatività culturale di tale sangue nei comuni terreni in aerobiosi e in anaerobiosi. Nel caso qui descritto è particolarmente evidente il contrasto tra i risultati culturali ottenuti dal pus ascellare, ove i germi all'esame batterioscopico apparivano in numero anche inferiore a quelli osservati nel sangue da dito, ma coltivabili con grande facilità, e quelli invece totalmente negativi ottenuti dal sangue capillare, ove il contenuto batterico all'esame emoscopico era davvero considerevolissimo (v. figg. 1 e 2). A questo proposito sono interessanti i reperti morfologici osservati nei germi presenti nel sangue capillare: si ritrovano infatti qui rappresentate, oltre a numerose forme bacilli-

lari che anche di fronte al gram si rivelano identiche a quelle presenti nel pus ascessuale, anche un certo numero di forme rigonfiate, talora con atteggiamento coccoide (V. fig. 1). E' probabile che questi atteggiamenti morfologici siano da interpretarsi come espressioni degenerative, che forse possono in parte darci ragione delle difficoltà culturali. Su questo punto ad ogni modo le ricerche sono tuttora in evoluzione, nella speranza ch'esse possano chiarire i lati ancora oscuri nei problemi aperti da queste nostre osservazioni.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Damesek a. Wolfson, *Am. I. M. Sc.*, 203, 819, 1942.
- (2) Heilig a. Visvewar, *J.A.M.A.*, 122, 591, 1943.
- (3) Nixon, Eckert a. Holmes, *Am. I. M. Sc.*, 206, 713, 1943.
- (4) Abraham, Chain, Fletcher, Gardenr, Heatley, Jennincs a. Florey, « *Lancet* » 2, 177, 1941.
- (5) Herrel, « *Proc. Staff. Meet, Mayo Clin* » 18, 65, 1943.
- (6) Rothendler a. Vorhaus, « *J.A.M.A.* » 129, 739, 1945.
- (7) Boland, Headley a. Hench, « *J.A.M.A.* » 130, 556, 1946.
- (8) Perreau, *La Presse Med.*, n. 4, 55, 1946.
- (9) Gougerot, Schneider et Hewitt, *La Presse Med.*, n. 41, 574, 1946.
- (10) Bènard et Rambert, *La Presse Med.*, n. 54, 754, 1946.
- (11) Desbuquois et Brèe, *La Presse Med.*, n. 34, 492, 1946.
- (12) Leducq, Badelot et Brenet, *La Presse Med.*, n. 41, 564, 1946.
- (13) Leonardi e Trucchi, « *Acta Med. Ital di Mal. Infet.* » 1, 188, 1946.
- (14) Bozzo e Castelli, « *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* » 22, 322, 1946.



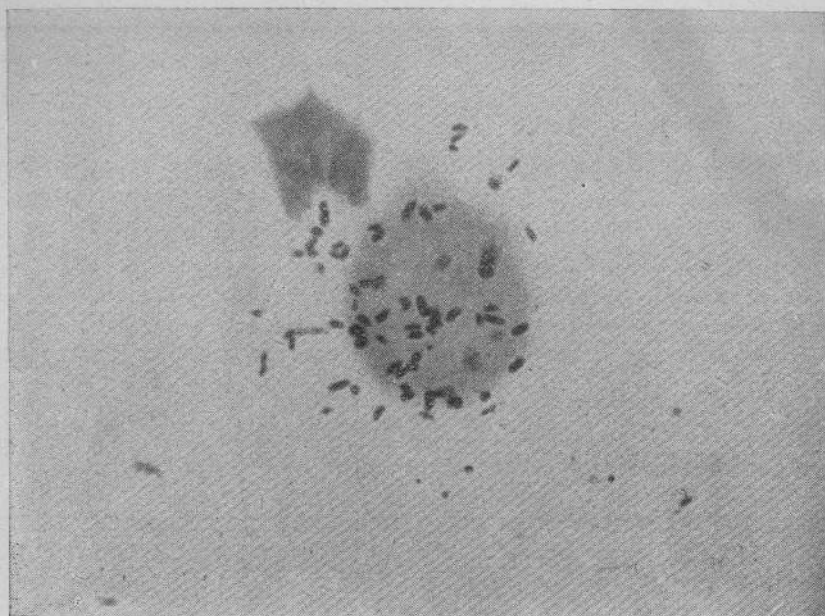


FIG. 1 - Goccia spessa di sangue capillare da dito.
(Coloraz. Giemsa; ingrand. 1500 x)

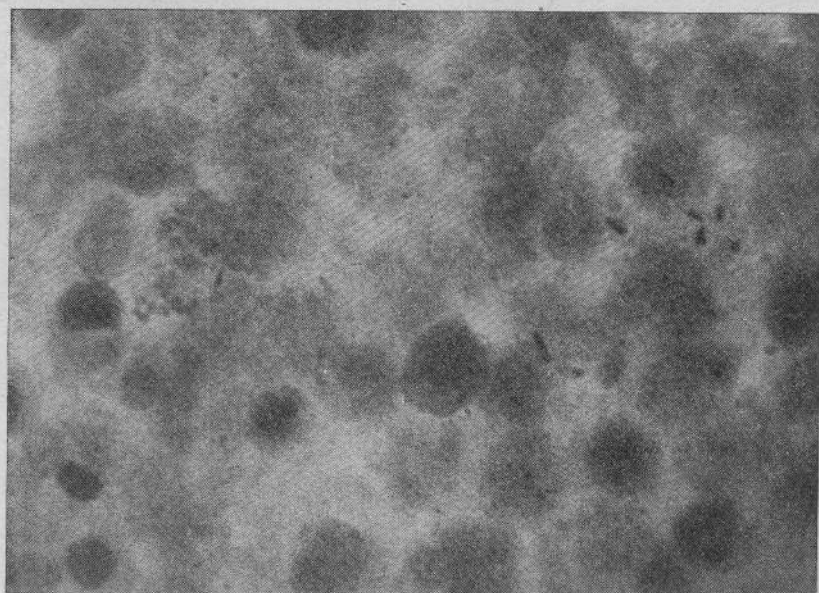


FIG. 2 - Pus da ascesso.
(Coloraz. Giemsa; ingrand. 1500 x)

