

Mia 873/ 22
119.

RENATO GOSIO

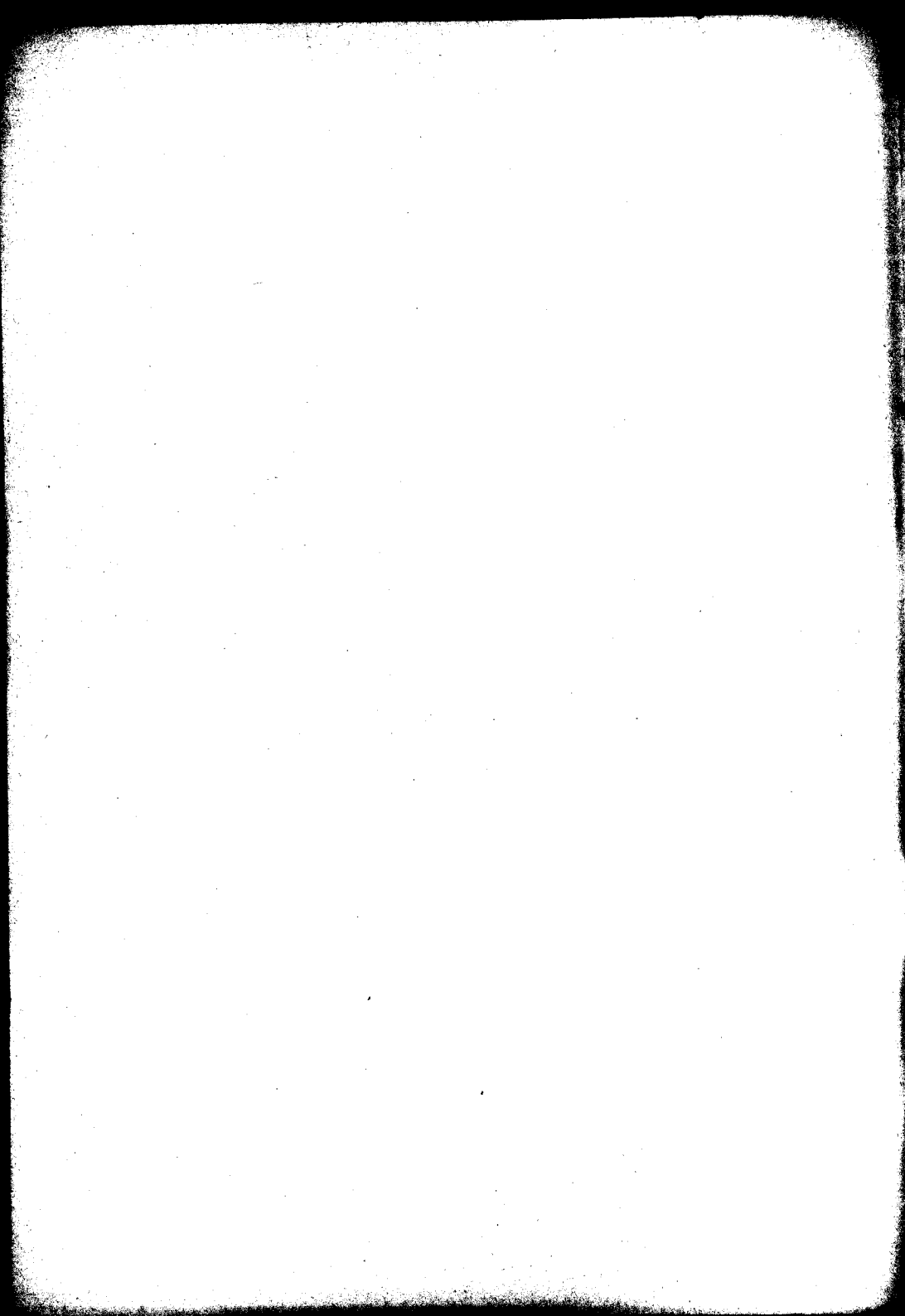
SULL' OPPORTUNITÀ DI PRO-
PORRE LA SPLENECTOMIA AD
ALCUNI ANEMICI PERNICIOSI.

Estratto dal BOLLETTINO E ATTI
DELLA R. ACCADEMIA MEDICA DI ROMA
Anno LXIX (1943) - Fasc. 6



DITTA TIPOGRAFIA CUGGIANI
ROMA - VIA DELLA PACE, 35

1943

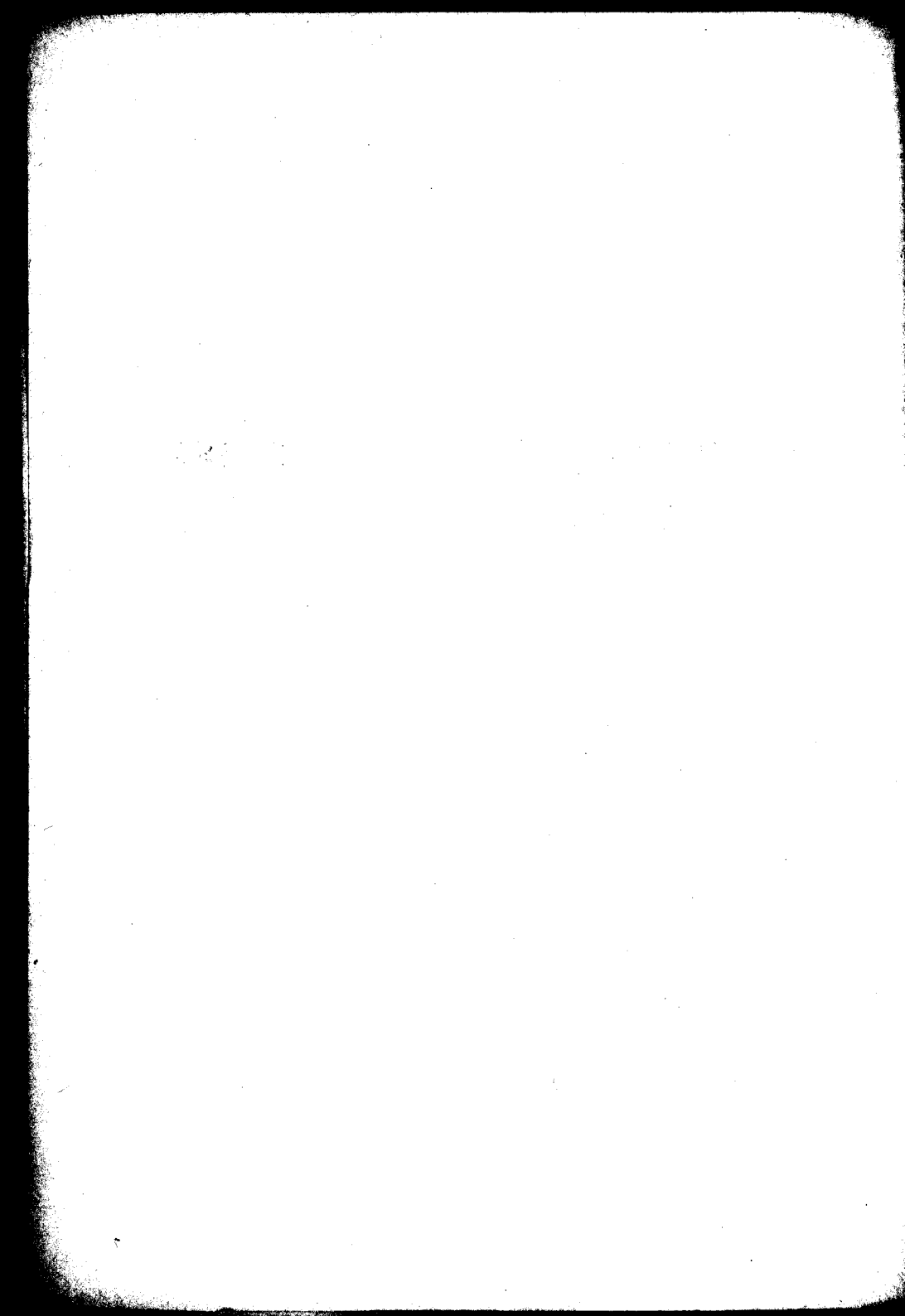


ISTITUTO DI SEMEIOTICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: PROF. ANGELO SIGNORELLI

RENATO GOSIO

**SULL'OPPORTUNITÀ DI PROPORRE LA SPLENECTOMIA
AD ALCUNI ANEMICI PERNICIOSI**

*Comunicazione alla Seduta del 25 giugno 1943
della Reale Accademia Medica di Roma*



Il concetto di operare di splenectomia gli anemici perniciosi risale agli studi di BANTI e veniva poco dopo messo in pratica quasi contemporaneamente da EPPINGER, EXNER e DE CASTELLO, con risultati che sembrarono in primo tempo molto soddisfacenti. Questo intervento fu in seguito praticato, come riferisce FERRATA, in numerosi casi di anemia di tipo pernicioso e va ricordato fra gli altri che KLEMPERER e HIRSCHFELD, EPPINGER, SCHNEIDER, TÜRK, HUBER, JAGIC, ROBERTSON, KATZNELSON, MAJO, VOLKMANN, BÖHM, COYON e BRUN ecc. riferirono sul buon esito di esso, definendo le particolari modalità con le quali si svolge la regressione morbosa, modalità che, come possiamo oggi giudicare, in parte coincidono con quelle in rapporto con la epatoterapia.

Il criterio informatore di addivenire a questo trattamento operativo si connetteva al concetto, oggi sempre meglio definito, dell'*ipersplenismo* che in genere veniva accettato come responsabile di una esagerata attività emolitica. Oltre a ciò, però, colla splenectomia si era pensato fin da allora a provocare una ripresa e magari una iperattività del midollo osseo, legata alla esclusione di un distretto che, come è noto, esercita influenze frenatrici sulla emopoiesi, sia ciò dovuto a un ormone splenico, come vogliono KLEMPERER e HIRSCHFELD, sia in base all'opinione sostenuta da DE CASTELLO, che avvenga una diminuzione dell'eliminazione epatica dei residui eritrocitari, i quali agirebbero da stimolo nutritivo sul midollo osseo favorendone l'attività.

Questi risultati della splenectomia sono però stati contraddetti e, in seguito, l'indicazione di asportare un organo, sia pure eminentemente emocateretico ed emolitico, ha diminuito la sua importanza da ché si è considerato che l'a. p. non appare come primitivamente emolitica, ma lo diventa soltanto in una fase secondaria (NAEGELI-FERRATA).

Perciò, dopo opportune discussioni, si giunse alla conclusione, sostenuta da MORAWITZ, da MICHELI e da FERRATA, e sotto speciali riguardi da ANTONELLI, di riservare la splenectomia a determinate contingenze cliniche e fisiopatologiche della perniciosità, e precisamente alle a. p. splenomegaliche, specie a quelle in cui fossero evidenti delle note di combinazione emolitica molto accentuate.

Comunque, però, resta sempre da tener presente il fatto che già prima dell'avvento della terapia specifica dell'a. p., dopo la splenectomia coincidevano delle remissioni di varia durata — ma per alcuni A.A. addirittura delle guarigioni stabili — che sono state controllate in una estesa casistica, e corrispondono in gran parte alle mutazioni delle condizioni ematologiche che oggi si osservano nelle forme di a. p. trattate col principio antianemico specifico.

Stanno così le cose nei riguardi della splenectomia degli a. p. — la prima comunicazione di ANTONELLI è del 1912, la relazione del MICHELI è del 1924 — quando viene consegnata al mondo la scoperta del fattore antianemico, la quale rivoluziona molti concetti dell'a. p., ne protrae il periodo di osservazione, permette uno studio delle remissioni morbose con una esattezza prima non consentita. Tutti gli altri indirizzi terapeutici, dalle cure salvarsaniche alle trasfusioni, alla splenectomia, che era in pieno periodo di acquisizione, subiscono un arresto e quasi diventa ingiustificato il prenderle ancora in considerazione.

Ma anche la terapia specifica, se ha cancellato l'attributo di progressività dell'a. p. e trasformato questa malattia in una forma sicuramente curabile, pure presenta ancora dei lati ancora da meglio precisare, soprattutto per quanto riguarda l'incompleta normalizzazione dell'emoipoiesi e reversione delle condizioni cliniche che in vari casi non viene ancora raggiunta. Scrive FERRATA che gli studi sulla cura specifica dell'a. p. « sono straordinariamente promettenti » e confida che con essa « nuovi passi si possano fare per raggiungere la chiarezza definitiva e la conoscenza intima dell'a. p., come per ottenere la sicurezza della terapia ».

Ora, col trascorrere degli anni, in base a una più lunga esperienza di terapia applicata, è possibile guardare sotto aspetti più completi l'unitario problema patogenetico dell'a. p. e i differenti sconfinamenti clinici che essa subisce, rispetto alla forma fondamentale, per effetto di eccedenze fisiopatologiche parziali che non di rado residuano al di là del raggio d'azione della terapia stessa e giustificano il concetto di una successione morbosa della perniciosità, più o meno sopportabile, ma non del tutto reversibile.

Riprendere dunque oggi l'argomento della splenectomia negli anemici perniciosi, significa considerarlo da un punto di vista in gran parte nuovo, con differenti orizzonti di applicazione che non quelli discussi in passato, quando da questo intervento ci si ripromettevano tentativi terapeutici che si possono definire disperati di fronte ad una malattia fatalmente progressiva.

Le mie comunicazioni precedenti mi hanno offerto l'occasione di esporre, sotto un punto di vista unitario, la patogenesi dell'a. p. come oggi la si può interpretare alla luce delle moderne acquisizioni sull'unitario sistema emoistiopoietico, cui le alterazioni istologiche e funzionali perniciose si possono ricondurre. È un argomento, quello della patogenesi della perniciosità, su cui va richiamata particolare attenzione, segnalando l'opportunità che venga oggi esaminato sotto una visuale più aggiornata e magari fatto oggetto di una estesa relazione, non costretta nei limiti di tempo di una semplice nota.

Non posso ora ripetermi, ma intendo proseguire direttamente a trattare l'argomento al punto in cui l'ho lasciato nella seduta del mese precedente. La concezione di a. p. come esponente di una alterazione mesenchimale diffusa che, per effetto di una carenza ormonica definita, si svolge come r. e. disemopoietica, nel triplice senso fisiopatologico emolitico, mieloinibitore e megalopoietico, permette in gran parte di capire perchè l'a. p. comprenda vari aspetti clinici i quali, pur rientrando nel quadro della perniciosità, ne differiscono per alcuni caratteri predominanti. Il predominio dei sintomi che caratterizzano una forma nosografica dell'a. p. è legato con tutta verosimiglianza all'emergenza fisiopatologica di una delle tre r. a. perniciose combinate: o prevale quella emolitica, o quella mieloinibitrice, oppure quella megalopoietica, distinta a sua volta in emoistioblastica ed emocitoblastica.

La prevalenza morbosa di una delle tre r. e. fa in modo che più o meno interessati ne risultino determinati distretti istologici e fra questi è probabile che l'indirizzo patogenetico mieloinibitore e quello emolitico preponderante, conferiscano alla malattia un'impronta più squisitamente splenomegalica.

Splenomegalici gli a. p. possono apparire fin dagli inizi della malattia, oppure può sfuggire all'epoca dell'esame clinico se non lo fossero in precedenza, ma certamente relativamente splenomegalici si sono visti diventare, mentre erano in precedenza soltanto portatori di un più modesto tumore di milza. Inoltre quasi tutti sono splenomegalici, o per meglio dire lo diventano, quegli a. p. che hanno decorso acuto o più tenacemente febbrile. Noi possiamo vedere in questo comportamento l'espressione del fatto già notato e considerato importantissimo agli effetti dell'a. p. da NÄGELI e FERRATA, che l'a. p. non è primitivamente emolitica, ma lo diventa in via secondaria. Comunque, primaria secondo EPPINGER, HIRSCHFELD e CESA-BIANCHI che sia o secondaria secondo NÄGELI, FERRATA e MICHELI, l'emolisi prende piede allo stato di malattia florida e collabora fortemente all'anemia; oggi possiamo dire anche che a lungo andare si statizza e residua spesso in maniera più o meno svilup-

pata come esito della perniciosità, anche dopo l'intervento della terapia epatica, riprendendo altresì ben presto nella sua entità fisiopatologica appena compaiono le ricadute da mancato o incompleto trattamento.

La r. e. emolitica rappresenta dunque una ben molesta componente della perniciosità, che nel lungo logorio fisiopatologico porta fatalmente al tumore di milza — perchè la milza è organo r. e. e il r. e. è lo strumento principale dell'emocateresi — e residua spesso a molestare la eritropoiesi normalizzata dalle cure specifiche.

Diceva recentemente il SOTTI nella sua lunga esperienza di anatomo-patologo, che oggi non si vedono più al tavolo anatomico con la frequenza di una volta le a. p. cosiddette splenomegaliche, e interpretava il fatto come in parte dovuto ad una più esatta discriminazione diagnostica e alla diminuzione di quelle forme splenomegaliche infettive, specie malariche, che assumevano un tipo perniciosiforme assai sviluppato. In realtà io penso in primo luogo che, per la spiegazione di questa importantissima informazione, si debba tener conto del fatto che da circa 20 anni quasi tutti gli anemici, fra cui i perniciosi, fanno uso precoce irrazionale e talvolta abuso di estratti di fegato — fenomeno di terapia collettiva indiscriminato degli anemici che va a tutto detrimento dei veri a. p. — per modo che, l'usura del r. e. che lo porta all'ipertrofia compensatoria dapprima, e si associa, prima o poi, alla disfunzione emolitica, viene notevolmente ridotta, limitando l'esito splenomegalico della perniciosità continuamente evolutiva.

D'altra parte nella evoluzione della perniciosità specificamente curata colla terapia epatica, dobbiamo tener conto anche degli esiti di una continua e protratta r. e. mielo-inibitrice — il cui significato ho cercato di definire in una mia precedente comunicazione — che ci spiega — sulla guida delle attuali conoscenze circa i rapporti splenomidollari e quindi della ipersplenemia, nonché degli effetti della splenectomia e della irritazione intrasplenica primaria — la eritropenia, la leucopenia e la piastrinopenia proprie del pernicioso. La splenectomia libera il midollo osseo dai freni inibitori e comporta leucocitosi, persistente crisi reticolocitaria, piastrinosi, sgancia dal tessuto produttore elementi giovani della serie rossa proprio in maniera parallela agli effetti più completi dell'epatoterapia; invece la irritazione funzionale intraparenchimale della milza — da noi sperimentata per via chimica — accentua in primo tempo le caratteristiche inibitive dei rapporti splenomidollari (ipersplenismo), salvo che l'esito fibroscleroso consecutivo della milza può determinare poi effetto esclusivo analogo a quello della splenectomia.

Ora la r. e. mielo-inibitrice, che si svolge affiancata alle altre r. e. nel quadro patogenetico della perniciosità, è responsabile del blocco eritro-

poietico, e, mentre abitualmente per effetto della terapia antianemica regredisce, sbloccando l'attività del midollo osseo, altre volte accade che resiste oltre la regressione delle altre componenti della perniciosità, oppure ha determinato tale remora nella ripresa funzionale di un sistema, quale quello normopoietico, per tanto tempo bloccato, che l'anemia persiste, mutandosi però nel quadro della ipocromia anche assai accentuata.

Così può accadere anche della leucopenia, che, in un certo numero di casi, come ha fatto notare già da tempo e con molta precisione il CECCONI, dimostra una tenacia inconsueta anche quando altre manifestazioni ematiche, per una ragione qualsiasi, siano venute temporaneamente a mancare (FERRATA): « persino i fattori di leucocitosi non riescono a modificare, o solo di poco, la leucopenia delle forme anemiche perniciose ». Eppure spesso il midollo delle ossa si mostra ancora efficientemente mieloipoietico. Io riferisco questo comportamento ad un particolare aspetto della mieloinibizione — che può essere globale o parziale — e può svolgersi sia per rallentata maturazione che per ostacolata liberazione cellulare, fatti però che a lungo andare sono suscettibili di provocare danni istologici definitivi non più rimediabili.

Un'altro aspetto della r. e. mieloinibitrice è fornito da quella forma di a. p. che dà luogo a frequenti emorragie (epistassi, gengivorragie, manifestazioni mucose e cutanee ecc.), verosimilmente in cui la sezione piastrinopoietica è particolarmente interessata dalla mieloinibizione o in cui l'azione piastrinolitica vi è particolarmente esaltata.

Due sono pertanto i pericoli principali della perniciosità male o insufficientemente curata, o che si svolgono anche per ragioni inerenti al particolare aspetto intrinseco assunto dal meccanismo patogenetico della malattia:

1) quello della componente emolitica che insidia oltre la reversione megaloblastica la normalizzazione della crasi sanguigna;

2) quello della componente mieloinibitrice che corrode grado per grado la ematopoiesi nelle sue tre componenti eritro, mielo e piastrinopoietica, limitandone a lungo andare definitivamente la capacità di ripresa. In più, negli splenomegalici è da ponderare anche di quanto possa essere responsabile nel ritmo della malattia, specie nelle ricadute e negli aggravamenti la iperplasia r. e. del distretto splenico e quanto possa assorbire di fattore antianemico autoctono residuo o importato il suo mantenimento ad uno stato d'inerzia morbosa.

Ma soprattutto l'emolisi e la mieloinibizione, riportate nell'ambito della disfunzione r. e. spiegano la sua ipertrofia o anche soltanto il suo esaltato valore funzionale, e quindi l'aumento di volume della milza, e d'altra parte giustificerebbero la splenectomia, dappoiché anche se non

rappresentano l'essenza della malattia, che va ritenuta fondamentale una displasia mesenchimatica universale megaloblastica reversibile, pure si aggiungono prima o poi e si statizzano a lungo andare, divenendo componenti fondamentali del quadro morboso, essendo proprio quegli elementi che risultano meno sensibili alla terapia antianemica.

In sostanza possiamo dire che con l'epatoterapia si è quasi disperso il concetto di progressività dell'a. p. ma si sono rivelati anche alcuni punti deboli del trattamento stesso, che consistono soprattutto, per alcuni casi, nel residuo o nell'esito emolitico più o meno larvato e nell'anemia iporigenerativa — persino aplastica qualche volta — che sta alla base delle escursioni perniciose più o meno facilmente evitabili con gli opportuni e tempestivi cicli terapeutici.

Ecco come va impostata oggi la nuova questione della splenectomia nell'a. p.; ma in proposito c'è da domandarsi se metta conto di sottoporre determinati ammalati ad un tale trauma operativo in vista di reliquati metaperniciosi, o meglio paraperniciosi, che emergono dalla regressione terapeutica specifica della condizione perniciosa nel senso stretto del termine.

Noi dobbiamo anzitutto cercare di recuperare il malato e in secondo luogo di farlo integralmente guarire. L'a. p. oggi è quasi sempre recuperabile, salvo speciali condizioni che vanno a parte considerate, il nostro sforzo va quindi ora diretto a consolidare il recupero verso una più completa riabilitazione del malato.

In base a queste vedute sembra giustificato discutere ancora dell'argomento che ha assunto così un tale nuovo significato.

* * *

Se diamo uno sguardo d'insieme al nosografismo dell'a. p. notiamo, allo stato attuale dei fatti, che tra le forme cliniche che più interessano il nostro argomento vanno considerate:

- 1) la forma essenziale di ADDISON-BIERMER;
- 2) la forma splenomegalica semplice di STRUMPELL-BIGNAMI;
- 3) la forma splenomegalica atonico-congestizia nel senso di GREPPI;
- 4) la forma emolitica di ANTONELLI;
- 5) la forma splenomegalica mieloplastica di PENDE;
- 6) la forma ipersplenica mieloinibitrice di CECCONI, distinta in varietà leucopenica, in varietà a tendenza aplastica globale e in varietà piastrinopenica piastrinolitica;

7) la forma splenomegalica associata emolitico-perniciosa che si svolge sulla base di un preesistente morbo di COOLEY.

La *forma essenziale di Addison-Biermer* corrisponde a quella descritta in origine, meglio definita e più comunemente nota appunto perchè più frequente ad osservarsi. In essa, per quanto si possa qualche volta riconoscere precocità di manifestazione a carico della metaplasia megakloblastica (che come ho specificato in altre occasioni può già presentarsi in un periodo in cui di anemia in senso stretto non si può ancora parlare) benchè si osservino talora nel suo decorso delle periodiche prevalenze emolitiche o di mieloinibizione, e benchè comporti spesso un certo asinocronismo di regressione terapeutica, pure per lo più le tre direttive fisiopatologiche della r. e. sono armonicamente rappresentate e concordano nel caratterizzare la malattia allo stato del suo completo sviluppo.

Nella *forma splenomegalica di Bignami-Strumpell* originariamente descritta, l'intimo significato fisiopatologico della preminente splenomegalia non era ancora stato definito e quindi nel gruppo si compresero probabilmente varie forme che oggi è possibile distinguere tra loro. Per STRUMPELL si tratterebbe solo di una « sottospecie clinica » della malattia, « che decorre senza peculiari note emato-cliniche differenziali » se si eccettuino la splenomegalia e alcune particolarità di andamento. Però, già analizzando queste ultime, troviamo motivo di orientarci ad interpretarle — almeno in parte — più esattamente, alla luce delle moderne vedute patogenetiche. Infatti come lo ha notato lo stesso STRUMPELL si tratterebbe spesso di forme che hanno durata spontanea più prolungata, « con fasi di remissione, soste, miglioramenti e ricadute » durante le quali si osserva che « per lo spazio di 2-3 anni gli accessi di anemia (che noi riportiamo volentieri a crisi emolitiche) si ripetono più volte e raggiungono tale intensità che i relativi miglioramenti consecutivi sembrano addirittura miracolosi ». Dice anche STRUMPELL testualmente che « durante i periodi di aggravamento si accentua un evidente tumore di milza » il che ci lascia molto in dubbio se considerare questo comportamento come legato a crisi emolitiche intercalate, oppure a semplici variazioni congestizie del tipo atonico di GREPPI, da mettersi cioè in rapporto a particolare astenia di splenocontrattilità dell'organo.

La forma di STRUMPELL-BIGNAMI verrebbe così a smembrarsi e comprendere almeno un'aliquota di casi che rientrano verosimilmente nei gruppi successivi 3° e 4°. Del resto, riportandoci ai termini del trimonio patogenetico che interviene nell'a. p. l'eccedenza della r. e. emolitica è quella che meglio giustifica l'accentuarsi per crisi dell'anemia, il prolungamento e la relativa benignità del decorso, analogamente a quanto si verifica nella malattia emolitica costituzionale. La componente emo-

litica nella perniciosità della anemizzazione¹, deve dunque considerarsi meno maligna rispetto a quella mieloinibitrice e megalopoietica, per quanto risulti più spesso meno riducibile di queste ultime.

Ad ogni modo, se vogliamo conservare l'entità di STRUMPELL-BIGNAMI col puro significato clinico di un'a. p. tipo ADDISON-BIERMER che decorre con splenomegalia, dovremo ammettere che questo non rappresenti altro che una occasionale compartecipazione in eccesso del sistema r. e. splenico alle direttive patogenetiche abituali della perniciosità, a patto che — come nella concezione originale — vi siano tutte rappresentate nelle proporzioni e con la intensità abituale.

Sarebbe in altri termini una forma di a. p. in cui la r. e. conduce alla ipertrofia di quel distretto splenico ove il r. e. è più largamente rappresentato. Noi pensiamo tuttavia, secondo criteri precedentemente esposti, che si tratti quasi sempre di forme in cui predomina una delle componenti patogenetiche della perniciosità, in genere quella emolitica, o se questo si può escludere, che rientrano nel tipo atonico-congestizio, sia nella fase ancora squisitamente funzionale (contrattile) che come esito di questa (ipertrofico-fibro-congestizia).

Infatti siamo indotti a considerare con fondatezza di argomentazioni una forma di a. p. *splenomegalica atonico-congestizia semplice* nel senso originale di GREPPI, che dal punto di vista fisiologico rientra nella forma classica di BIERMER, dato che non si notano in essa eccedenze disfunzionali imputabili con elezione al distretto splenico. A parte la variabilità spontanea di volume osservata a breve scadenza di tempo in molte forme di a. p. e ricordata da molti AA. abbiamo osservato dei casi di a. p. con tumore di milza non francamente emolitica, nè mieloinibitrice o altrimenti combinata a manifestazioni elettive, in cui l'esercizio farmacodinamico della splenocontrattilità aveva in gran parte — talora solo temporaneamente — ragione del tumore splenico, così da modificare l'aspetto clinico di questa forma splenomegalica dal tipo STRUMPELL-BIGNAMI in quello più comune fondamentale di ADDISON-BIERMER. Questo comportamento si è dimostrato possibile qualche volta prima di addivenire al trattamento specifico, ma specialmente durante e dopo la reintegrazione terapeutica della perniciosità, quando cioè l'aumento della milza persisteva, più o meno modificato, come entità meta o paraper-

¹ La r. e. mieloinibitrice contribuisce all'anemia bloccando la rigenerazione del sangue; quella megalopoietica invadendo e impegnando il distretto emoformatore, quella emolitico-cateretica distruggendo il sangue nel circolo o nei tessuti.

niciosa. In complesso noi riteniamo molto probabile che il « *primum movens* » di una forma splenomegalica di a. p. sia rappresentato da un'atonia congestizia primaria, che si stabilisce nel corso della perniciosità in relazione alle vicende emodinamiche locali causate dalla emocateresi e in ispecie per il disturbo n. v. che comporta l'anemia nei riguardi del trofismo tissurale e della contrattilità della milza. Questa, dapprima variabile nelle vicende della malattia — come è descritto da molti AA. in molti malati di a. p. — potrà infine statizzarsi in splenomegalia irriducibile a causa di irritazione e ipertrofia pulpale e magari essere secondariamente indotta in eccedenze funzionali affiancate, dovute all'iperplasia stessa e allo stimolo congestizio protratto. Non è improbabile che perfino gli esiti istologici della milza, specie nelle forme inveterate o comunque più prolungate di a. p. si debbano considerare come lesioni sclero-congestizie che si realizzano con meccanismo analogo a quello che ingenera il tipo fibro-adenico della milza.

La *forma emolitica dell'anemia perniciosa* deve considerarsi quella in cui prende terreno sempre più accentuato la componente fisiopatologica emolitica e riconosce il suo pieno sviluppo nell'associazione della perniciosità dell'anemia all'ittero emolitico, secondo la descrizione originaria che ne ha dato ANTONELLI fin dal 1912, e in cui si inquadrano anche i più recenti casi di GREPPI.

Oggi, a mio modo di vedere, e in base alle nuove vedute patogenetiche unitarie, non è più il caso di discutere l'opportunità di classificare più tra le a. p. (MEULENGRACHTN, ALBEN e HIRSCHFELD) o più tra gli i. e. (MICHELI) queste forme che della perniciosità e dell'emolisi mostrano più o meno spiccate le stigmate, ma occorre soltanto considerare lo sviluppo maggiore o minore che ha assunto nell'emopatia una delle componenti della r. e. emolitico-perniciosa. Queste vedute del resto sono vicine a quelle espresse nel 1936 dal GREPPI quando dice che « la splenomegalia emolitica perniciosiforme può rappresentare sia una perniciosia complicata da un momento spleno-emolitico, sia una splenomegalia emolitica complicata da un fattore emopatico perniciosiforme ».

In queste forme prevale di gran lunga l'iperplasia r. e. con quelle direttive di r. e. emolitica che caratterizzano la sindrome, mentre sono più modestamente rappresentate la componente megalopoietica e quella mielo-inibitrice. Ciò non esclude che la perniciosità e la emolisi abbiano proporzioni tali da convalidare la interpretazione di una vera e propria associazione morbosa.

In realtà la casistica di queste forme varia gradualmente in catena, da quelle che meritano di essere chiamate di a. p. con note spiccate di

labilità globulare, fino a quelle per cui sembra più appropriato il termine di ittero emolitico con note spiccate di perniciosità. L'indicazione terapeutica della splenectomia nei casi di manifesta preponderanza emolitica è stata sostenuta in primo tempo da ANTONELLI, confermata dal MICHELI, dal GREPPI e praticata sempre con successo sia nei riguardi della perniciosità che della emolisi.

Nella *forma splenomegalica di Pende* il tumore splenico è mutevole nel volume, la megalopoiesi vi è pienamente rappresentata, l'emolisi dubbia o periodica, il blocco emopoietico forse è solo parziale, essendo la r. e. anche nel distretto splenico in parte megalopoietica, in parte metaplasica mieloide; è probabile anche una forte componente congestizia responsabile della mutevolezza di volume della milza. In queste forme con la epatoterapia non si ottengono risultati molto brillanti, tanto da indurre a proporre in simili casi la splenectomia (PENDE).

La *forma ipersplenica mieloinibitrice* che rientra nell'ambito di quelle segnalate da ZIEGLER, CECONI, MORAWITZ, MARINI, MAYER e HEINECKE, BREIDENBACH, OLIVET, BITTORF, WIGNOGRADOW, SCHERESCHEWSKY ecc. è sempre più o meno splenomegalica e si caratterizza per un'eccedenza di quello « *splenismo* » che nei normali rapporti spleno-midollari esercita un'azione frenatrice sulla attività emato-mielopoietica. L'eccedenza perniciosa di questa direttiva funzionale si traduce in « *ipersplenismo* » che può investire e bloccare simultaneamente e separatamente la componente mielopoietica (leucopenia ostinata), quella eritropoietica (anemia irriducibile), quella piastrinopoietica (tendenza emorragica) con manifestazioni che possono resistere alla terapia specifica.

Nascono così, a seconda della preponderanza di una di queste direttive fisiopatologiche dell'ipersplenismo, vari tipi ematoclinici di a. p. più o meno splenomegalici, e sono:

1) la *varietà ipersplenica ostinatamente leucopenica*, segnalata da CECONI e ricordata anche da FERRATA, in cui la leucopenia, oltre ad accompagnare lo stato di malattia, non cede nei periodi di sosta o di regressione sia spontanea che terapeutica (leucopenia meta e paraperniciosa) ed è irriducibile anche di fronte ai più comuni stimoli eccitofunzionali sperimentali (FERRATA);

2) la *varietà ipersplenica ostinatamente eritropenica* in cui, a parte la sostituzione megalopoietica che invade il midollo emoformatore, la eritropoiesi è essenzialmente bloccata dall'ipersplenismo pernicioso; essa rappresenta quella forma, da noi già segnalata altre volte, in cui il malato, dopo la reversione della r. e. megalopoietica, spontanea o terapeutica, resta ostinatamente anemico o abnormemente ipocromico, in tendenziale andamento verso l'esito aplastico;

3) la *varietà ipersplenica piastrinopenica* (ipersplenismo mieloinibitore) e *piastrinolitica* (ipersplenismo piastrinolitico) in cui si affianca alla perniciosità la sindrome emorragica e di fragilità vasale, forma che spesso compare acutamente e ricorre acutamente, ma che per lo più risulta riducibile con l'epatoterapia. Frequentemente vari elementi di mieloinibizione si trovano combinati in proporzioni variabili, così da dare l'impronta clinica alla malattia; ciò vale soprattutto per l'ipersplenismo leucopenizzante e anemizzante.

4) Ma l'ipersplenismo può anche interessare la stessa reticoloendoteliosi megalopoietica, limitandola o deviandola nella sua evolutività, in maniera che la metaplasia megaloblastica si arresta alle fasi primordiali e non arriva che sporadicamente, in minime percentuali, alla maturazione ipercromica dei megalociti. Il risultato di questa preponderante direttiva patogenetica porta quindi a spiegare quella varietà ipersplenica ipocromica di a. p. — o quanto meno solo sporadicamente ipercromica — che è stata segnalata da vari AA. ma soprattutto da CECCONI e da ZIEGLER, già nel periodo che precede la scoperta del principio antipernicioso. In questa forma d'altra parte, le resistenze osmotiche dei gl. rossi sono normali, la formula eritrocitometrica e il ricambio emoglobinico non appaiono di tipo emolitico preponderante.

Infine possiamo prospettare la possibilità di comprendere nel nosografismo dell'a. p. anche una speciale *forma splenomegalica associata a sindrome di Cooley* o forse meglio come trasformazione di un COOLEY che ha soppiantato i limiti della sua stessa gravità, rappresentata con molta evidenza in un caso di recente osservazione, in cui il quadro pernicioso era completamente dichiarato ma si svolse come episodio epatosensibile in una malata di anni 25 che era sicuramente portatrice di una antica sindrome di COOLEY. Coesistevano evidenti note emolitiche collaterali realizzandosi la sindrome associata emolitico-perniciosa sulla base di un preesistente morbo di COOLEY.

Ciò investe la questione dei rapporti molto discussi fra malattia di COOLEY e ittero emolitico e forse porta un contributo alla questione, poiché quest'ultimo può, come è noto, associarsi a note di perniciosità anemica più o meno dichiarata, ciò che riuscirebbe a favore del concetto che tra le tre manifestazioni, riunite in un unico quadro morboso, possano rispettivamente riconoscersi dei punti di correlazione etiopatogenetica sulla base di una primitiva reticolo-endoteliosi che si svolge in direzione molteplice.

Di fronte a questo polimorfo quadro nosografico dell'a. p. che giunge perfino ad allacciarsi a quadri emopatici affini senza assumerne in pieno la parvenza, non è necessario però di pensare a diminuire il valore della sua unità etiopatogenetica.

A parte la possibilità che singoli sintomi, o anche gruppi di sintomi possano mancare o preponderare, dobbiamo ritenere con FERRATA: « che l'unità nosografica dell'a. p. abbia ancora una ben sicura base e che non sia affatto uno smembramento di essa l'ammettere e il riconoscere alcune distinte forme, controsegnate appunto da alcuni tratti caratteristici » (FERRATA).

D'altra parte quando si può spiegare il poliedrico aspetto di una unica malattia spostando appena l'intensità di escursione dei termini che si compongono nella patogenesi abituale della malattia stessa, noi possiamo vedere in questo fatto, oltre che la prova della unità nosografica dell'a. p. in tutte le sue varietà, anche un conforto all'accettazione di quella concezione patogenetica che da noi è stata elaborata, e che oggi sembra illuminata da nuova luce.

Ma una deduzione speciale si deve fare in base a quanto è stato sopra esposto, ed è quella che giustifica il titolo e il movente di questa comunicazione. Se la splenomegalia viene considerata come organo r. e. patologico, mobilitato a comporre la r. e. mieloinibitrice nella forma di STRUMPELL-BIGNAMI, di irreversibilità mesenchimale della forma di PENDE, di emolisi preminente nella forma di ANTONELLI, di mieloinibizione elettiva ecc., è logico pensare che essa rappresenti l'ostacolo più grave alla regressione terapeutica integrale sotto lo stimolo normalizzatore del principio antipernicioso.

Per la forma in cui predomina l'emolisi e in cui il r. e. splenico ha raggiunto il parossismo emocatonistico dell'emolisi costituzionale è quindi pienamente giustificato il tentativo di affiancare la terapia specifica con la splenectomia, come già è stato consigliato e fatto con successo da ANTONELLI fin dal 1912.

Nelle altre forme in cui esiste splenomegalia e la terapia specifica non risolve per qualche lato la condizione perniciosa, come nella forma di PENDE, o quando coll'epatoterapia si raggiunge la reversione megaloblastica e un abbassamento troppo ipocromico del vl. globulare, perchè come ho precisato nella precedente comunicazione, non avviene lo sblocco della normopoiesi, della mielopoiesi e della piastrinopoiesi, dopo avere accertato che il mielogramma non è di tipo aplastico, ma subisce ancora soltanto l'influenza inibitrice della r. e. perniciosa — il ché equivale a dire dell'ipersplenìa — sembra anche logico di proporre precocemente la splenectomia a fianco della cura specifica, per sopprimere una delle

principali cause disfunzionali della sindrome perniciosa, prima che si siano determinate quelle lesioni di *anelasticità reversiva* che caratterizzano le forme di a. p. inveterata e che conducono agli esiti paraperniciosi.

Colla splenectomia precoce, nelle forme di a. p. in cui predomina una delle tre direzioni patogenetiche della r. e. perniciosa o in cui la milza ha assunto speciale significato patologico, mielopoietico o emolitico e piastrinolitico, o semplicemente iperplastico col valore di una ipersplenia mieloinibitrice, oppure nelle forme in cui non si ottengono in tempo utile quei brillanti risultati propri alla epatoterapia (mancate crisi reticolocitarie con sblocco della normopoiesi e della piastrinopoiesi, oppure invece di normalizzazione del vl. gl., persistenza elevata di esso o, al contrario, troppo marcata ipocromia residuale ecc.), colla splenectomia dicevamo, si toglie l'organo della emolisi elettiva primaria o secondaria che sia la sorgente della inibizione midollare splenopatica, un distretto che, specie quando è fortemente atonico, rappresenta serbatoio di sangue sottratto al circolo, un organo r. e. impegnato nella metaplasia megaloblastica e talora più spiccatamente, come nella forma di PENDE, anche nella metaplasia mieloide poco reversibile; si riduce inoltre la cacherisia splenomegalica e forse si combatte il pericolo degli esiti aplastici o neuro-anemici, poichè si limita l'estensione di quel protratto logorio fisiopatologico responsabile della perniciosità che risale alla complessa disfunzionalità mesenchimatica e r. e., in definitiva di quel tessuto che è primariamente impegnato nella malattia ed è largamente rappresentato nella milza tumefatta.

CONCLUSIONE.

Nuove vedute patogenetiche unitarie dell'a. p. permettono di spiegare le varietà cliniche in cui questa si presenta, senza ricorrere ad uno smembramento della malattia, che si mantiene come entità autonoma precisamente definitiva. Il discostarsi di alcuni sintomi dal quadro più comune, dipende verosimilmente dall'emergenza di una delle componenti disfunzionali della r. e. perniciosa, quella emolitica, quella mieloinibitrice e quella megalopoietica. Esistono pertanto dei casi in cui l'epatoterapia non completa in senso integrale la regressione dell'a. p.; si tratta in genere di forme splenomegaliche in cui il distretto r. e. splenico assume tale portata patogenetica e soggiace ad una progressiva usura fisiopatologica da consigliarne la esclusione mediante una tempestiva splenectomia, in vista delle componenti morbose paraperniciose che può sostenere e degli esiti metaperniciosi che può favorire.

RIASSUNTO. — Sebbene il criterio di splenectomizzare gli a. p. sia stato prospettato da molto tempo, attuato e discusso in termini anche favorevoli, esso è stato del tutto abbandonato dopo la scoperta del principio antianemico specifico. Di fronte ai mirabili risultati ottenibili con questo mezzo terapeutico è sembrato quasi un non senso continuare a indugiare su direttive ormai superate.

Ma oggi in base alle nuove luci gettate sulla patogenesi della perniciosità e alle complesse vicende terapeutiche cui soggiacciono gli a. p. che — a parte il recupero dell'ammalato — non sempre lo avviano ad una integrale riduzione delle singole componenti morbose o ad evitare alcuni esiti metaperniciosi, la opportunità di proporre la splenectomia trova, in determinati casi, nuovi motivi di giustificazione.

Si passano in rassegna pertanto le forme cliniche di a. p. in cui la splenectomia, affiancata al trattamento specifico, dovrebbe nuovamente essere presa in seria considerazione.

351002

