

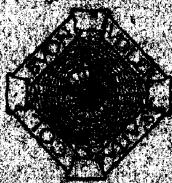


REVISTA DI ATTUALITÀ SCIENTIFICHE
FONDATA DA S. YODIA

PAOLO INTROZZI

TERAPIA EPATICA E NUOVE APPLICAZIONI

di PAOLO INTROZZI
e ANTONIO VERNICIONI

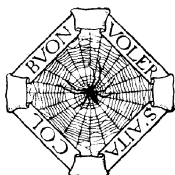


L. CAPPELLI - EDITORE

PAOLO INTROZZI

LA TERAPIA EPATICA E LE SUE APPLICAZIONI

CON PARTICOLARE RIGUARDO
ALL'ANEMIA PERNICIOSA



BOLOGNA - L. CAPPELLI - EDITORE

PROPRIETÀ LETTERARIA

Stab. Tipografico Licio Cappelli — Rocca S. Casciano, 1929



INTRODUZIONE

La terapia dell'anemia perniciosa, colla somministrazione di fegato, iniziata in America tre anni or sono, e seguita ormai ovunque con brillanti risultati, ha sollevato un grande entusiasmo in tutto il mondo medico ed ha richiamato l'attenzione sopra la terapia epatica, già per il passato non sconosciuta ed applicata in svariati campi della medicina.

Meglio interpretati alcuni risultati già constatati della terapia epatica, in base alle nuove conoscenze degli ultimi anni, queste ricerche sull'azione della somministrazione del fegato, hanno assunto un valore considerevole poichè, oltrepassando i confini della terapia hanno portato la questione in altri campi difficili e non meno importanti, quale ad es. quello della patogenesi dell'anemia perniciosa, fino ad ora tanto discussa, e sulla quale non ancora si è detta l'ultima parola.

Non sarà inutile, credo, fissare alcune idee generali e ricordare alcuni fatti basali perchè si possa giustamente valutare questa larga ripresa della terapia epatica, e perchè si possa seguire l'evoluzione del pensiero scientifico che ha condotto ad applicazioni così importanti ed impensate.

Molto addietro nella storia noi dobbiamo risalire, se vogliamo rintracciare l'epoca in cui il fegato ha incominciato a richiamare l'attenzione degli uomini, perchè considerato come un organo importantissimo, diverso dagli altri, vitale per eccellenza, in base al concetto, oggi in altra forma risorto, che questo viscere fosse un organo generatore di sangue.

Non perciò concezione esclusivamente moderna è questa importante funzione, attribuita alla ghiandola epatica, perchè già nota fin dai tempi di Grecia e di Roma, e anche nota ai popoli d'Oriente.

E non occorre d'altronde arrivare fino ai nostri giorni per vedere il fegato

assumere una sua definita parte in terapia. L'uso del fegato come medicamento, risale fin dai tempi di Ippocrate il quale raccomandava il fegato per la cura della emeralopia. Questo trattamento è diffuso del resto in tutto l'oriente, ed è apprezzato anche per la cura della xeroftalmia.

In Francia fu introdotto l'uso del fegato come medicamento per suggerimento di BROWN-SEQUARD, GILBERT e CARNOT nel 1896 furono però i primi autorevoli sostenitori di una vera opoterapia epatica, affermando che il fegato e gli estratti da esso ottenuti avevano la proprietà di eccitare l'attività ematica, e la proprietà di aumentare il fibrinogeno ematico, producendo così una rapida coagulazione del sangue. Le osservazioni cliniche di questi due autori francesi confermarono quanto sperimentalmente avevano osservato, poichè documentarono, in casi di emorragie intestinali ed uterine, che la terapia epatica produce, oltre ad un rapido arresto delle manifestazioni emorragiche, anche una pronta ed attiva formazione ematica, a riparazione della perdita subita.

Non molto tempo dopo CHAUFFARD somministrava il fegato sotto forma di estratto nella insufficienza di questo organo per cause infettive e tossiche (alcoolismo, gravidanza ecc.) ottenendone benefici effetti. Essendosi poi la somministrazione epatica dimostrata attiva sulla diuresi, aumentando la percentuale di urea eliminata, si ricorse ad essa nella cura della cirrosi (M. PERRIN nel 1904) influendo favorevolmente anche le altre funzioni alterate dalla malattia.

Partiti dal concetto che l'estratto l'epatico esercita una azione disintossicante, ebbe e continua ad avere anche oggi giorno, specialmente in Francia, Inghilterra ed America grande impiego la somministrazione di estratti epatici per la cura della tubercolosi polmonare.

Si è visto infatti che la terapia epatica determina nei tubercolosi un miglioramento generale ed una diminuzione della febbre (CASTELLINO, MULETTE e BERTHE), osservazioni confermate in seguito anche da H. PARMENTIER.

Questo autore, con altri, ritenne che l'azione dell'estratto è in prevalenza antitossica e che non si può escludere una sua azione lipolitica sopra l'involucro di cera del bacillo tubercolare.

Ma non qui cessarono le applicazioni della terapia epatica.

Già si conosceva da tempo l'attività ipotensiva del fegato, attività subito praticamente applicata da CARNOT, quando raccomandava gli estratti epatici come uno dei più efficaci ipotensivi di facile applicazione.

Ma la terapia epatica ha acquistato in questi ultimi tempi una enorme importanza nel campo delle anemie gravi, ed in particolare delle anemie perniciose progressive.

LA TERAPIA EPATICA NEL CAMPO DELLE EMOPATIE

L'applicazione terapeutica del fegato nella anemia perniciose progressiva ha una storia assai recente, e la terapia di questa forma morbosa, prima considerata pressochè inguaribile, ha subito in questi ultimi tre anni un cambiamento sorprendente ed interessantissimo. Veramente l'applicazione di una epatoterapia nelle anemie è antica, poichè dobbiamo risalire fino a GILBERT e

a CARNOT (1896), come ho già detto, per vedere le prime prove terapeutiche col fegato nelle anemie in generale.

C. S. ENGE, recentemente traendo lo spunto dagli odierni lavori sulla azione del fegato nell'anemia perniciosa, ricorda che egli sin dal 1898 ha dimostrato il valore terapeutico di una alimentazione a base di fegato nelle forme gravi di anemia, partendo da ricerche anatomo istologiche sullo sviluppo embrionale delle emazie eseguite nel majale. Sin da allora venne messo in commercio un prodotto costituito da fegato di maiale e denominato Sanguinoform.

PERRIN (1904) parla pure di una terapia epatica nelle anemie; così CZERNY e HAMBURGER raccomandarono molti anni fa del purè cotto di fegato come cura dell'anemia alimentare, consecutiva a continuata somministrazione latte.

CASTELLANI inoltre riferisce che da più di 30 anni gli indigeni nell'isola di Ceylon curano col fegato e con successo la sprue, affezione dei paesi caldi, che determina uno stato anemico che ha molti punti di contatto colla anemia perniciosa.

P. CASTELLINO fin dal 1912 si era occupato in modo particolare della azione del fegato in alcuni stati morbosì, e sperimentalmente aveva notato in animali sottoposti al regime epatico i seguenti risultati: aumento della pressione arteriosa, diminuzione dei fosfati e dei cloruri, aumento in modo che egli chiama addirittura impressionante dell'attività ematopoietica del midollo osseo, attivazione della funzione delle ghiandole surrenali e tiroidea.

Dalle esperienze sugli animali il CASTELLINO passò alle ricerche cliniche, osservando in particolar modo una grande e rapida efficacia sulle condizioni generali di individui affetti da tubercolosi polmonare. « È innegabile » — così si esprimeva il CASTELLINO fin dal 1912, « che in tutti i casi di anemia, già dopo i primi giorni di cura, si manifesta un miglioramento notevole, mentre gli esami di laboratorio dimostrano la rigenerazione dei globuli rossi. Come agisce il fegato sull'organismo? Il fegato stimola il midollo delle ossa, stimola i surreni, e la tiroide, la pressione arteriosa si innalza. È tutto il ricambio che viene sollecitato da una più pronta riparazione ».

CASTELLINO consigliava fin d'allora di somministrare, senza variare il regime dietetico, del fegato crudo di maiale e di oche, pestato e ridotto in poltiglia, alla dose di circa mezzo Kg. al giorno magari assieme a midollo delle ossa.

Anche il PIRERA nel 1912 eseguì numerosi esperimenti su animali che trattò con iniezioni endoperitoneali di succo epatico. Anche questo A. osservò un aumento dei globuli rossi del sangue ed un'attività maggiore degli organi ematopoietici.

Ma il valore della epatoterapia si è rivelato specialmente nel campo della anemia perniciosa progressiva. Osservazione questa che risale solo a questi ultimi anni. Il grande entusiasmo suscitato nel mondo medico è giustificato dal fatto che i risultati ottenuti coi numerosi interventi terapeutici escogitati da quando l'anemia perniciosa è nota, non avevano potuto fin qui mutare il concetto della fatalità di un processo morboso che doveva, sia pure con periodi più o meno lunghi di remissione, condurre alla morte chi ne era stato colpito.

Non starò ora a ricordare e a discutere singolarmente tutti i tentativi terapeutici suggeriti per opporsi al fatale andare dell'anemia perniciosa criptogenica: la terapia arsenicale, la radioterapia, la terapia con torio X, la terapia disinfettante intestinale, la splenectomia, l'autovaccinazione colibacillare,

L'ablazione del midollo delle ossa lunghe, proposta da WOLTERHOFFER e SCHRAMM (1921), e vantata da qualche A. (NEUBURGER) anche di recente.

La terapia colesterinica fu usata in qualche caso con discreto successo: e ciò va tenuto presente per i rapporti esistenti fra emolisi e colesterinemia. Pure essendosi mostrati taluni di questi interventi di una certa efficacia, nel procurare qualche miglioramento, in alcuni casi particolari, agli individui colpiti da tale processo morboso, nessuno di essi, ha potuto rappresentare un mezzo sicuro e definitivo di guarigione.

Si è proposto anche nell'anemia perniciosa di irradiare la milza con il radio: F. TOMARAK ha trattato 29 casi con ottimi risultati anche quando la trasfusione era rimasta senza effetto.

La trasfusione di sangue, per il passato discretamente in voga, e poi quasi del tutto abbandonata, recentemente era stata rimessa in onore su larga scala e in questi ultimi anni, malgrado non sempre desse brillanti risultati, rappresentava la terapia di scelta specialmente nelle cliniche tedesche, francesi, ed americane. Recente è il metodo di WALANSKI (1928) il quale consiste nel praticare delle trasfusioni di sangue ad intervalli, accompagnate da iniezioni quotidiane di insulina in ragione di due al giorno prima dei pasti. Pare che questo metodo ad alcuni (E. WEIL) abbia dato buoni risultati, perchè l'insulina avrebbe permesso alle trasfusioni sanguigne di avere un'azione più utile ed intensa.

Venne tentata anche l'opoterapia, servendosi di sieri eccitanti l'apparato ematopoietico e di preparati di midollo osseo, allo scopo di stimolare la funzione midollare insufficiente o deviata: questo metodo fu consigliato fin dal 1894 da MAXX, e seguito da FRASER e specialmente dagli autori francesi (MENERIER, AUBERTIN, BLOCH, MICHEL). I risultati però furono tali, da non consigliare di insistere con questo metodo di cura. Nessun risultato diedero gli estratti di milza.

Non è di oggi il trattamento dietetico dell'anemia perniciosa, poichè per quanto incerto e per quanto non sufficientemente valorizzato, nella letteratura medica anche non recente troviamo numerose prescrizioni relative.

Già da molti anni GRAWITZ (1911) dava precetti dietetici dettagliati ai suoi ammalati di anemia perniciosa: egli proibiva, fra l'altro, per lo meno in primo tempo, quasi completamente i cibi carnei ed a base di uova, in base ad una sua concezione secondo la quale la maggior parte dei casi di anemia perniciosa sarebbero provocati dagli abnormi prodotti di trasformazione dell'albumina animale, contenuta nel nutrimento, nel canale intestinale. Il regime dietetico di GRAWITZ latteo-vegetariano, associato a irrigazioni intestinali fu però abbandonato completamente, e subentrò quello di TÜRK secondo il quale il paziente doveva essere nutrito abbondantemente. Recentemente (1926) MORAWITZ escludeva la necessità di una speciale terapia alimentare nell'anemia perniciosa, seguito in questo da SCHLAUMANN e da SALTZMANN i quali consigliavano di «adattare la dieta al gusto dei pazienti».

Nel 1925 ROSENOW raccomandava una dieta nell'anemia perniciosa prevalentemente vegetale, per non aumentare ancor di più l'emolisi, già elevata abnormemente.

In tutte le altre prescrizioni dietetiche che via via furono suggerite è note-

vole però il fatto della scarsità di grasso, contenuto nel cibo che si somministrava.

Comunque dobbiamo riconoscere che non vi era alcuna idea sul valore dell'alimentazione dell'anemia perniciosa, che si sia dimostrata, alla luce dei fatti nuovi, appropriata, almeno per quanto concerne le anemie degli adulti.

Per le anemie invece dell'età infantile, venne quasi generalmente riconosciuto il significato della alimentazione, tanto che il concetto dell'anemia alimentare si era facilmente introdotto in pediatria. Anche qui naturalmente le cose non erano pacifiche, poichè si discusse e si discute ancora se questa specie di anemia dell'infanzia, appartiene al gruppo delle malattie da carenza, in cui favore molte circostanze parlano, oppure se non si tratta invece di qualche sostanza, contenuta nel nutrimento, responsabile del quadro anemico, come, per citare un esempio, gli acidi grassi che agirebbero emolizzando nelle anemie da latte di capra.

Poco poco però, anche nell'anemia degli adulti, si è rivolta l'attenzione ai fattori alimentari.

ADLER (1923) ha dimostrato che l'emolisi può essere influenzata in modo considerevole dall'alimentazione: l'albumina animale aumenterebbe il ricambio emoglobinico. Anche MORAWITZ e KÜHL trovarono che l'alimentazione carnea negli animali e negli uomini sani determina un aumento del ricambio del sangue. FABER e SEYDERHELM raccomandavano la ingestione di Kefir agli ammalati di anemia perniciosa, allo scopo però di trasformare la flora intestinale.

Ma le prime ricerche sistematiche, e quelle che dettero veramente un risultato positivo, furono fatte su larga scala dagli americani pochi anni or sono.

La epatoterapia dell'anemia perniciosa, non tentata a caso o spinti dal concetto di un nesso causale fra fegato e anemia perniciosa, ma in base a criteri fondati su ricerche sperimentali in animali anemizzati, ha ottenuto invece dei risultati sorprendenti, mai prima raggiunti, tanto che il nuovo trattamento delle anemie perniciose criptogenetiche sembra abbia mutato, almeno fino a quanto possiamo dire ora, breve essendo il tempo trascorso dal giorno in cui fu sperimentato la prima volta, completamente la prognosi di queste anemie.

L'applicazione che se ne è fatta e si fa ovunque ci induce a considerarlo attualmente come il metodo di elezione per la cura delle anemie perniciose.

L'idea iniziale di usare il fegato nelle anemie gravi spetta a G. H. WHIPPLE, fisiologo americano, il quale fin dal 1920 intraprese coi suoi collaboratori (ROSCHEIT-ROBINS e HOPPER) delle ricerche, per constatare fino a quale punto, l'anemia prodotta dal salasso può essere influenzata dai vari alimenti. Fin da allora osservò che tra gli alimenti, la carne, ed in particolar modo il fegato, esercita una rapida influenza sulla rigenerazione dei globuli rossi e della emoglobina, nei cani nei quali si erano provocate delle anemie di breve durata, prodotte da 2-3 salassi copiosi.

Avendo però accertato che i cani sono in possesso di efficaci fattori di riserva e di compenso, per effetto dei quali è possibile una rigenerazione spontanea anche di grandi quantità di emoglobina, per evitare sovrapposizioni di condizioni e quindi per togliere le cause di errori, riuscì nel 1923, mediante salassi settimanalmente ripetuti, e un regime alimentare costante (razione basale) a mantenerli in uno stato di grave anemia secondaria persistente. Rag-

giunto così un determinato equilibrio, WHIPPLE e collaboratori studiarono quali fossero le varie sostanze, compresi gli alimenti, che più attivamente influenzassero il ristabilirsi in condizioni normali della crasi sanguigna, e quale fosse il meccanismo di rigenerazione del sangue nelle anemie.

Dal complesso delle ricerche di questi A.A. americani condotte dal 1920 al 1925 ne è risultato che l'anemia, provocata artificialmente col salasso, si ripara in modo particolarmente rapido, se si somministra ai cani abbondante nutrimento carneo, e specialmente dopo somministrazione di fegato. Dei visceri somministrati come alimenti, dopo il fegato, si mostrarono buoni stimolanti della ematopoiesi in via decrescente, il rene, il cuore e i muscoli. Egualmente capaci di accrescere la rigenerazione ematica, ma in misura di gran lunga minore, sarebbero il cervello, il pancreas, la milza, ed il midollo osseo.

Un estratto di carne comperato dal commercio e un estratto epatico acquoso furono senza effetto. Una soluzione fresca di emoglobina si è mostrata attiva, non lo fu invece la emoglobina secca e la emoglobina denaturata in altro modo.

L'attività esplicata sulla rigenerazione della emoglobina e delle emazie, dal tessuto epatico ingerito colla somministrazione ordinaria varia a seconda della specie animale a cui il viscere appartiene: il più attivo è il fegato dei bovini, meno attivo quello di maiale e di montone. Il fegato di pesce è del tutto inefficace; quasi del tutto inattivo è quello degli uccelli per il suo contenuto in grasso, il quale avrebbe un'azione sfavorevole sulla rigenerazione sanguigna (STOELZLER 1921).

Dal complesso delle ricerche degli americani sopra citati, sulla efficacia della dieta, risulta anche che il regime a base di vegetali determina una rigenerazione della crasi sanguigna meno attiva in confronto di quella determinata dal regime carneo; fra tutti i vegetali presi in esame, più efficaci si dimostrarono gli spinacci, seguono quindi le foglie di barbabietola, gli asparagi, la lattuga, i carciofi, i cavoli, le carote.

WHIPPLE allora in base ai risultati di queste ricerche ed in base ad un suo concetto, che l'essenza dell'anemia perniciosa consiste in una mancanza di materiale di costruzione per gli stromi dei globuli rossi, ritenne che la somministrazione di albumina organica (fegato, rene, muscolo ecc.) rimediasse a questa mancanza e già da allora espresse il parere che questo trattamento potesse essere utile anche nell'uomo nelle anemie in genere, nelle perniciose in ispecie, ed anche nelle forme secondarie, cancerose, da nefrite ecc.

L'applicazione clinica di questo concetto fu tentata nel 1923 da GUSOX e HOWARD; spetta però a MIXOR e a MURPHY dell'Università di Harvard a Boston il merito di aver fatto una applicazione del metodo su vasta scala e di aver fissate le modalità della dieta relativa. Questi autori partirono dalle osservazioni di WHIPPLE, e dalla considerazione che molte malattie da carenza alimentare, come la pellagra, il beri-beri, la sprue (diarrea cronica dei tropici) ecc. sono accompagnate da anemia grave, da sintomi gastro-intestinali e a carico del sistema nervoso centrale. Essi mettono perciò in analogia l'anemia perniciosa, con queste avitaminosi nella cui causa è da ritenersi una difettosa nutrizione.

I risultati da MIXOR e MURPHY ottenuti nella anemia perniciosa furono addirittura sorprendenti. Essi somministrarono cogli alimenti, del tessuto epatico in quantità copiosa, e ad essi anche il rene si è mostrato utile. La dieta precisa

da loro indicata consiste in somministrazioni giornaliere di gr. 200-250 di fegato di bue o di vitello e, quando i pazienti la tollerano, ancora circa gr. 100 di carne rossa. A questa alimentazione univano circa gr. 300 di verdura verde (spinacci e insalate di diverse specie); moltissima frutta, se possibile fresca, e povera di idrati di carbonio. Pochi infatti devono essere gli idrati di carbonio (pane, farinacei, zucchero), poco il latte (circa 1/4 di litro), circa gr. 40-70 di burro, ed eventualmente un uovo. Totale circa gr. 140 di albumina, gr. 340 di idrati di carbonio, 70 gr. di grasso: il tutto corrispondente a circa 2200 calorie al giorno.

Comparve nell'agosto 1926 una prima relazione di MIXOT e MURPHY riferentesi a 45 ammalati di anemia perniziosa. Essi completarono la loro prima relazione con un'altra presentata al congresso di medicina interna di Edimburgo nel luglio 1927, che riguarda 125 ammalati di anemia perniziosa, compresi anche i precedenti. Il trattamento proposto da WHIPPLE avrebbe avuto in tutti, meno pochissime eccezioni, un esito che gli stessi Autori dicono sorprendente: su 105 pazienti, 99 mostrarono delle vere risurrezioni; negli altri 6, non si ebbe un miglioramento notevole, nè si riuscì a portare durevolmente il numero dei globuli rossi al di sopra dei 4 milioni, poichè 5 di essi eseguirono una cura incompleta e imperfetta ed insufficiente, il sesto era affetto da plelite e da cirrosi epatica.

Su 125 ammalati tre morirono: due per cause intercorrenti (uno a 71 anni di apoplessia; un altro, in condizioni di crasi sanguigna pressochè normale, per accidente automobilistico); il terzo morì in seguito a mielite avanzatissima e senza che vi fosse grave stato anemico. Dei 125 casi riferiti da MIXOT e MURPHY, 108 avevano fin dal principio della terapia meno di 2.700.000 globuli rossi, il valore più basso fu di 500.000. La media era di 1.500.000. Dopo un mese di cura si arrivò in media a 3.360.000, alla fine del secondo mese a 4.650.000. In due di questi ammalati il numero iniziale dei globuli rossi esisteva da due anni e mezzo, in dodici ammalati da due anni, in cinquantadue da più di un anno.

Assai interessante è il decorso clinico ed ematologico. Da 4 a 7 giorni dopo l'inizio della terapia si può constatare una « crisi reticolare », poichè il numero degli eritrociti con reazione granulo-filamentosa aumenta fino al 20 % e secondo SEYMARTH anche fino al 40 %. MIXOT e MURPHY difatti hanno dimostrato che le forti dosi di fegato fanno aumentare in maniera assai evidente e con una regolarità straordinaria, il numero dei globuli rossi giovani, chiamati assai impropriamente reticolociti. Il numero di questi eritrociti granulo-filamentosi varia in modo assai regolare colla quantità di fegato somministrata: ciò fa pensare agli autori sopradetti che il medicamento attiva la maturazione dei corpuscoli rossi primitivi, e che l'anemia perniziosa è l'effetto di una mancanza di produzione dei corpuscoli rossi stessi.

Già in questo periodo in cui non ancora il numero dei globuli rossi accenna a salire, il paziente avverte un profondo cambiamento delle condizioni sue generali, poichè torna l'appetito, ricompaiono le forze, scompaiono la dispnea, la tachicardia ed i rialzi termici.

Nella seconda settimana incomincia generalmente l'aumento del numero dei globuli rossi: tale aumento è spesso di 1.000.000 in 8 giorni; MIXOT e MURPHY nei loro numerosi casi osservarono in media il seguente aumento:

prima del trattamento un milione e mezzo; dopo un mese di regime 3,36 milioni, al secondo mese 4,25 al 4° 6° mese 4,65 milioni.

In 5 casi MINOT e MURPHY hanno visto che la rigenerazione globulare si era prodotta con tale vigore che gli ammalati erano diventati iperglobulici. Le cifre dei globuli rossi arrivarono da 5.700.000 a 6.600.000 e si dovette abbassare la razione di fegato da gr. 100 a gr. 50 al giorno per ricondurre il sangue al valore normale. La poliglobulia, osservata anche da PAL, INTROZZI, MUDSOX, PHILIPS (5.580.000 in una donna neanche dopo un mese di cura) si può evitare, limitando la quantità di fegato introdotta, dopo che il numero normale degli eritrociti è stato raggiunto.

Per quanto riguarda le modificazioni della emoglobina, in genere si nota un aumento del pigmento ematico minore di quello che dovrebbe essere in rapporto all'aumento degli eritrociti, di modo che il valore globulare diminuisce, avvicinandosi al normale.

Nell'anemia perniciosa progressiva infatti non è l'emoglobina che manca, manca invece questo pigmento nelle anemie ipocromiche, come la clorosi, in cui pure, quando venne osservato aumento dei globuli rossi, non si vide un aumento proporzionale della emoglobina (PAL). Del resto il fenomeno del mancato parallelismo si osserva anche per influenza sul sangue del soggiorno in alta montagna ed anche per l'influenza di certi veleni ed inereci.

Già sin dall'inizio si nota una diminuzione del contenuto di bilirubina nel siero, più tardi diminuisce anche la urobilina e la stercobilina. Il diametro medio degli eritrociti diviene normale, diminuendo e scomparendo dal circolo le forme macrocitiche o gigantocitiche ipercromiche (megalciti), ed in genere i globuli di dimensioni superiori alle massime fisiologiche. La formula eritrocitometrica perciò, che si ottiene col metodo di Ganna, e che è nell'anemia perniciosa deviata più o meno verso destra, ritorna ad una configurazione pressochè normale o del tutto normale (GRIVA).

Colla anisocitosi, diminuisce anche la poichilocitosi. Le piastrine aumentano rapidamente. Anche i leucociti aumentano, non però sempre in modo proporzionale all'aumento di globuli rossi. Le modificazioni qualitative consistono specialmente nel ristabilirsi del quadro leucocitario come in condizioni normali (aumento dei polinucleati, riduzione dei linfociti). Talvolta si verifica uno straordinario aumento degli eosinofili (WHITBY). In alcuni casi di MINOT e MURPHY, nei quali ripetute trasfusioni di sangue od altri mezzi stimolanti avevano preceduto la terapia epatica, l'aumento del contenuto di emoglobina è stato prevalente, in seguito alla forte stimolazione del midollo osseo.

DALLA VOLTA ha determinato prima e dopo la cura la massa totale del sangue, e quella delle frazioni plasma e globuli. Solo in 22ª giornata di cura trova un reale, e cospicuo aumento della massa globulare, e un cospicuo aumento del plasma. Protraendo la dieta epatica ha visto il quadro della poliemia o iperpletismemia totale.

Oltre alle modificazioni che abbiamo riferito apportate dalla epatoterapia sul numero, sulla qualità dei globuli rossi, sulla quantità della emoglobina, sul numero dei globuli bianchi, e delle piastrine, debbono certo verificarsi delle profonde modificazioni anche a carico degli altri componenti del sangue (azoto ecc.) e dello stato fisico chimico di esso. PONTICACCA, CAMPANACCI e DALLA

VOLTA osservarono una stabilità delle resistenze globulari prima e dopo il trattamento.

La somministrazione di fegato in casi di anemia secondaria mentre non dimostrò a PONTICACCIA ed a CAMPANACCI delle evidenti considerevoli modificazione dei dati ematologici, determinò invece un aumento della colesterina del sangue da 90-100 mmgr. % a 150 mmgr. %. Questi autori osservarono aumento della colesterina del sangue da 100 a 150 mmgr. % in un caso di anemia perniciosa tipica, e aumento da 90 a 140 mmgr. % in un caso di ittero emolitico con note ematologiche di anemia perniciosa.

Ulteriormente tutti i sintomi obbiettivi e soggettivi scompaiono: scompare l'astenia, diminuiscono i disturbi digestivi, l'appetito aumenta enormemente, secondo MURPHY e BLONTER probabilmente perchè la somministrazione di fegato abbassa lo zucchero del sangue. Aumenta il peso corporeo, ricompare il colorito roseo del viso e mucose visibili, scompare il subittero, il bruciore alla lingua, l'arrossamento e la papillite; cessano i soffii anemici, ritorna la capacità lavorativa.

Si è visto anche che la somministrazione di fegato influisce utilmente sulla diuresi la quale, in qualche caso di anemia perniciosa con edemi, fu così abbondante che dopo tre giorni di cura la rilevante diuresi produsse una perdita di peso di 10 Kg. (PORGES). Durante la cura epatica si è osservata anche una regressione dell'indacano dalle urine fin dall'inizio del trattamento, fin cioè dalla prima settimana.

LÖWENBERG e GOTTHEIL avrebbero osservato che colla epatoterapia non è più dimostrabile un aumento del ricambio basale esistente prima della cura. Dei valori di + 28 % e + 32 % scesero colla dieta epatica a - 4% e + 16%.

Due sintomi però si mostrano refrattari alla terapia epatica: l'acloridria e le manifestazioni legate alle degenerazioni del sistema nervoso (spinale o cerebrale). In 18 pazienti di MIXOT e MURPHY l'achilia gastrica continuò anche dopo la dieta epatica. Così anche dalle comunicazioni degli altri autori sembra che l'unico sintoma, oltre ai sintomi nervosi, non influenzabile colla dieta epatica è l'achilia gastrica. Però recentemente SEYDERHELM e OPITZ riferirono un caso di anemia perniciosa con achilia gastrica esistente già da due anni, in cui dopo un trattamento di 3 settimane con l'estratto epatico Epatrat la produzione di acido cloridrico riprese (HCl. libero 12; acido cloridrico totale 28). È certo troppo poco un caso unico per concludere sulla questione. Le parestesie ed i disturbi di coordinazione sembrano regredire, col trattamento dietetico, solo nei casi in cui erano comparsi da poco tempo.

Il metodo già dopo la prima relazione di MIXOT e MURPHY fu applicato su larga scala in tutti i paesi, e non tardarono a comparire i lavori di conferma, di modo che in poco tempo una ingente letteratura si è formata sull'argomento, e la casistica raccolta arriva ora a molte centinaia di casi.

Dai lavori di MIXOT e MURPHY sembrerebbe che la epatoterapia rappresenta il trattamento specifico per l'anemia perniciosa criptogenetica di Biermer, come l'opoterapia tiroidea è il trattamento specifico per il mixedema, l'olio di fegato di merluzzo per il rachitismo, il succo d'arancio per lo scorbut. Questi due autori, assieme ad altri autori americani, si ritengono autorizzati a supporre che l'anemia perniciosa possa essere guarita mediante la terapia epatica, la quale rappresenterebbe una terapia specifica, elettiva del-



L'An. Pern. di Biermer. I risultati da loro ottenuti li spingono a concludere che nei casi in cui la dieta epatica non è stata efficace in modo sufficiente, la diagnosi di anemia perniciosa era sbagliata. Anche MICHELI ritiene la cura epatica specifica dell'anemia perniciosa, per modo che l'insuccesso della cura può, in casi dubbi di anemia perniciosaforme, escludere la vera anemia perniciosa.

Non mancano tuttavia coloro che tentano di sollevarsi contro la dieta epatica nella stessa anemia perniciosa. DIAZ ALBERTINI e ALBERTO RECTO in un loro lavoro recente sulla anemia perniciosa vengono alla conclusione, molto discutibile per alcuni punti, che così si esprime: « tutte le terapie (ferrugineose, arsenicali, raggi X, e ultravioletti sulle epifisi ossee ecc.) ed anche il metodo di MINOT e MURPHY (ingestione di fegato quasi crudo) sono inefficaci nella vera anemia perniciosa; tuttavia, volendo dare qualche vantaggio al paziente anche se non definitivo, consigliamo la trasfusione del sangue e l'ingestione di fegato crudo ».

S. HAYEM in una sua comunicazione fatta alla Società Medica degli Ospedali di Parigi 27 Aprile 1928 sull'argomento del trattamento opoterapico, preteso specifico dell'anemia perniciosa progressiva, non mette in dubbio il valore del metodo, ma fa alcune riserve su molti dei casi guariti col fegato dei quali, secondo lui, non fu data la prova ematologica, che si trattasse veramente di anemia perniciosa progressiva protopatica.

Secondo HAYEM si continua a chiamare anemia perniciosa dei casi assai diversi di anemia sintomatica; l'anemia perniciosa protopatica, dice, è una malattia ben specificata, caratterizzata da una così profonda modificazione dell'ematopoiesi ematoblastica (gli ematoblasti di HAYEM corrispondono alle piastrine) che il coagulo diventa irretrattile. Questo A. fa osservare che in molte delle così dette anemie perniciose non fu rilevato questo dato, per lui importantissimo, per cui mette in dubbio le diagnosi. Se però è vero che la diagnosi di anemia perniciosa non è forse sempre attendibile, tuttavia lo scetticismo di HAYEM non può essere condiviso tanto più che egli dimostra di concepire l'anemia perniciosa con caratteri clinici quali sono propri soprattutto della forma morbosa nota col nome di anemia aplastica. E si capisce allora come la terapia epatica in questi casi di aplasia midollare rimanga senza effetto.

LYON recentemente esprime il parere che il metodo di WHITTLE è in linea generale efficace nelle anemie plastiche, cioè nei casi in cui il midollo osseo è capace di rigenerare i globuli rossi, mentre invece non dà che un miglioramento passeggero nelle anemie aplastiche, nelle anemie cioè in cui il midollo è incapace a rigenerare. Questo A. perciò ritiene che la cura della anemia perniciosa col metodo di WHITTLE non può costituire una medicazione specifica dell'anemia perniciosa stessa, poichè i suoi effetti sono notevoli, secondo lui, nelle forme recenti in cui il midollo è ancora capace di reagire, ossia nello stadio, in genere iniziale, in cui l'anemia perniciosa è una anemia plastica, o rigenerativa: quando invece l'anemia di BIERMER diventa in un tempo più o meno vicino una anemia aplastica, allora i risultati benefici della terapia epatica mancherebbero o sarebbero tutt'al più effimeri.

Numerosi Autori, dopo MINOT e MURPHY, applicarono nella anemia perniciosa il regime dietetico a base di fegato, che ormai va sotto il nome di me-

todo di WHIPPLE, e confermarono i brillanti risultati ottenuti dai primi autori americani. In America GIBSON e HOWARD, HURST, BRILL, MACHT, GOLDBLOOM, SAPPINGTON, BARACH, MUGRAVE, CORNER, BIERING, BAUMGARTEN ebbero sempre risultati sorprendenti; MEANS porta una casistica di 36 casi di cui uno morto per malattia intercorrente; LUCHY porta 12 casi; HOUSTON 30 casi.

In Francia furono riferiti cinque casi da AITOFF e LOEWY (i primi che introdussero in Europa il metodo di WHIPPLE), E. WEIL riferisce quattro casi; due BALTHERY e MAXIMIN, uno CROUZON; un caso FIESSINGER e CASTERAN; uno RIEUX; uno RAVAULT, VINCENT e PAUFIQUE.

In Austria trattarono casi di anemia perniziosa col fegato, PAL e KUTSCHERD; JAGIC e SPENGLER trattarono 10 casi ottenendo completo successo. Questi casi erano straordinariamente gravi: meno di un milione di eritrociti; in 6 settimane il numero dei globuli rossi andò a 4-5 milioni, con aumento anche dei globuli bianchi specie dei neutrofili e del contenuto del sangue in emoglobina. I risultati si manifestarono in modo evidente appena 14 giorni dopo l'inizio della cura. Altre osservazioni furono pubblicate da LUGER; SAXL; GOLDSTERN; REDLICH; ARNSTEIN, SCHIMAK e FELDNER, ecc.

In Germania, ROSENOW cura 5 casi in 4 dei quali ha un brillante successo, specialmente in quelli in cui aveva associato la cura epatica con somministrazione di ergosterina irradiata (Vigantol); SCHÖTTMULLER riferisce 5 casi; altri casi BRANDERBURG, R. SEYDERHEIM e GÜNTHER OPTZ; LUNGMAN 15 casi, SAYFARD 29 casi, ottenendo risultati mai osservati con altri metodi di cura; LÖWENBERG e GOTTHEIL curarono 12 casi.

In Olanda riferiscono HEERES ed HOGENDOORN. Nel Belgio riferisce su numerosi casi LEMAIRE, in tutti ottenne successi felicissimi. In Inghilterra ANDERSON, SPRIGGS, PHILLIPS, STANLEY, GULLAND, EAST, ecc. In Irlanda MOOR e DANGAN. In Spagna OPTIVEROS, riferisce su 3 casi: PITTALUGA e CALANDRE un caso.

In Italia fra gli altri A. GASPARINI ha trattato tre casi in due dei quali ebbe esito brillante; ZOJA riferisce sopra due casi, in cui osservò ottime remissioni. BETTONI A. su un caso. Griva della scuola di MICHELI riferisce su 7 casi di anemia perniziosa, accertati all'esame clinico ed ematologico, trattati con somministrazione di fegato per via orale ad alte dosi. L'esito della cura fu straordinariamente favorevole, e l'A. ha potuto assistere a delle vere risurrezioni degli ammalati, i quali da stati da estrema anemizzazione migliorarono rapidamente le condizioni del sangue, che andò anche perdendo i vari caratteri del reperto ematologico dell'anemia perniziosa. Solo in un caso molto grave la cura non riuscì, ma probabilmente ciò è da attribuirsi alla incompleta somministrazione di fegato. PONTICACCIA e CAMPANACCI riferiscono su un caso di anemia perniziosa progressiva curato col fegato in cui i globuli rossi da due milioni in 45 giorni si portarono a 6 milioni; l'Hb da 40 a 80 e i globuli bianchi da 4.000 a 6.000. Il valore globulare da 1 scese a 0.69. Buon esito ebbero pure in un ittero emolitico con note di anemia perniziosa. L'attività emopoietica del fegato usato in natura e come estratto, e quella del VIGANTOL non venne osservata però da PAL, in un caso di ittero emolitico ipercromico.

SOROKA G. ottenne un notevole miglioramento in un caso; GIAUNI vide migliorare notevolmente due ammalati di anemia perniziosa progressiva e Pro-

RENTINI trattò pure due casi; LUCCHI ottenne effetti addirittura sorprendenti in un caso di tipica e grave anemia perniciosa progressiva. DALLA VOLTA trattò con ottimo esito due casi di anemia perniciosa progressiva.

Anche l'anemia perniciosa dei lattanti viene beneficamente influenzata dalla terapia epatica, purchè fatta razionalmente ed a dosi sufficienti; e questo trattamento in pediatria fu esteso anche alle anemie post-infettive ed alle anemie alimentari.

Il miglioramento evidente dei reperti ematici si appalesa generalmente dopo 3-4 settimane di cura (TUSCHERER). Dapprima aumentano anche qui i globuli rossi, poi l'emoglobina, e si migliora lo stato generale. Talvolta avviene poliglobulia. Nella clinica di Czerny in Berlino furono trattati con successo col fegato parecchi bambini anemici. In Italia, BENTIVOGLIO, fra gli altri, ottenne un buon risultato in un caso di anemia perniciosa in un lattante. LEMAIRE provò il regime di MINOT e MURPHY in un centinaio di bambini anemici, non però affetti da anemia perniciosa: il risultato è stato negativo.

Guariscono, o meglio migliorano col fegato tutti i casi di anemia perniciosa? Secondo WEIL ci sarebbero dei casi di anemia perniciosa fortunatamente assai rari che sarebbero epato-resistenti; altri sarebbero epatoresistenti parziali, poichè raggiunto un certo miglioramento anche continuando il trattamento, le condizioni ematiche non migliorano ulteriormente.

SEYDERHELM nel congresso di Medicina Interna tedesco del 1928 riferì che di fronte a 2000 casi di anemia perniciosa che trovarono nella terapia epatica un mezzo se ancora non si può dire di guarigione definitiva, certo di notevole miglioramento, si possono contrapporre solo 20 casi che non ebbero dal trattamento alcun beneficio.

Ma non soltanto si è trattato col fegato l'anemia perniciosa progressiva criptogenetica, ma il metodo fu esteso per ora ad alcune delle anemie perniciose ad eziologia nota. DESCHAMPS e FROYEZ hanno visto una anemia perniciosa gravidica trasformarsi coll'opoterapia epatica a tal punto da permettere la continuazione della gravidanza che fu portata a termine.

L'epatoterapia fu applicata poi anche a forme di anemie semplici secondarie, quali: anemie post-emorragiche, da emorroidi, da metrorragie. MINOT e MURPHY espressero infatti l'opinione che l'epatoterapia può essere efficace anche nelle anemie secondarie, ma solo a titolo adiuvante ed in genere nelle anemie con segni di reazione midollare. PAL avrebbe visto un aumento degli eritrociti, mentre rimase immutata la quantità di emoglobina, non solo nelle anemie secondarie ipocromiche, consecutive a grandi perdite di sangue e nella clorosi, ma anche nella cachessia tubercolare, da carcinoma e da linfogranuloma. Anche SEYFARTH parla di buoni risultati nelle anemie secondarie.

A qualche autore la epatoterapia diede buoni risultati nelle anemie consecutive a radioterapia, nelle anemie di origine intestinale (RATHERY e MAXIMIN), nelle anemie post-malariche (AITOFF e LOEWY, GIAUNI), nelle anemie consecutive a suppurazioni (NELME), nelle anemie splenomegaliche tipo BANTI. FIESSINGER e CASTERAN trattarono col fegato una forma di anemia splenica essenziale: migliorò l'anemia, che era ipocromica, scomparve la splenomegalia, si modificarono le condizioni generali. Questi autori perciò consigliano di tentare il trattamento epatico nelle anemie con splenomegalia prima

del trattamento chirurgico. JAGIE e SPENGLER in base all'aumento provocato dalla cura epatica dei globuli rossi, dell'emoglobina e dei globuli bianchi, e ritenendo che si tratti di una stimolazione del midollo osseo, consigliano d'impiegare la epatoterapia oltretutto nell'anemia perniziosa, anche in altri casi di anemia, in cui occorre una stimolazione intensiva del midollo osseo, come sarebbe nelle anemie arigenerative, nell'anemia aplastica, nell'agranulocitosi, nelle leucemie accompagnate da forte anemia e anche nella clorosi.

Nell'anemia acuta aplastica in una bambina di poco più di due anni la terapia epatica fu provata per via sottocutanea con un estratto di fegato da A. HAYES SMITH, con effetto immediato tanto sulle condizioni generali quanto sulla crisi sanguigna, che andò rapidamente migliorando, per ritornare normale nel corso di un mese. AUBERTIN in una discussione alla seduta della Società Medica degli Ospedali di Parigi del 20 gennaio 1928 disse di ritenere che la cura di fegato possa agire anche sulle anemie gravi sintomatiche, contrariamente all'opinione degli americani. Egli dice di aver seguito un caso di anemia cancerosa in cui l'ingestione di fegato, associata ad una sola trasfusione, ha fatto salire in tre settimane la cifra globulare di 1.500.000 oltre i 3 milioni. KLEIN della Clinica Medica di Sofia ha curato con buon risultato 8 casi di anemia di origine diversa (pellagra - anemia perniziosa, anemia da gravidanza e anemia secondaria). Non tutti però sono concordi sull'efficacia del fegato nelle anemie non perniciose. Furono infatti trattate delle anemie secondarie senza successo, delle leucemie senza modificazioni dello stato anemico concomitante.

LION ha trattato col fegato un caso di leucemia linfoide senza ottenere alcun miglioramento apprezzabile, come non ha ottenuto alcun miglioramento ACHARD in due casi di leucemia acuta. MINOT, MURPHY e COHN non ottennero modificazioni dimostrabili nella leucemia aleucemica.

Qualche tempo fa fu comunicato un caso di grave anemia ipocromica in una donna di 32 anni, anemia che si rilevò per una vera clorosi tardiva (SPÄTKLO-ROSE): fu somministrato fegato per alcune settimane senza successo; una terapia di ferro invece ad alte dosi portò la guarigione. LEMAIRE somministrò senza successo il fegato in casi di anemie post emorragiche. GRIVA provò la cura epatica in una grave forma di anemia da anchilostoma: il trattamento iniziato dopo la cura di timolo riuscì poco efficace: ottenne miglioramento notevole delle condizioni generali, ma non vide i segni di una più attiva rigenerazione globulare.

PONTICACCIA e CAMPANACCI in casi di anemia secondaria (convalescenza di malattie infettive di lunga durata, per emorragia da ulcus duodenali) non osservarono che la ripresa ematologica fosse più pronta che nei casi di confronto non trattati coll'epatoterapia.

SORGE sulla base di osservazioni cliniche, ritiene che alcune anemie secondarie risentono prontamente l'azione del trattamento, altre no. L'A. vede la ragione di questo diverso modo di comportarsi di fronte allo stesso stimolo, nella diversità patogenetica delle varie anemie secondarie, cosicchè ritiene che lo sviluppo ulteriore degli studi sulla epatoterapia dei vari stati anemici, forse potrà portare alla revisione degli attuali concetti interpretativi e della classificazione delle anemie in genere. Se tuttavia risultati si ottengono col trattamento epatico delle anemie secondarie, questi risultati, secondo la mag-

gioranza degli autori, per quanto soddisfacenti, non sarebbero paragonabili a quelli che si ottengono nell'anemia perniciosa. *SORGE* però riferisce di aver avuto, in due casi di anemia secondaria [uno riguardava una forma di anemia tossica, a carattere rigenerativo da elminti (tenia solium) guarita prima del trattamento antelmintico, l'altro caso riguardava una sindrome anemica ipercromica in soggetto affetto da amebiasi] risultati buoni e nell'ultimo caso risultati veramente sorprendenti, esattamente sovrapponibili, così dice, per la rapidità e l'intensità del miglioramento del reperto ematologico e delle condizioni generali del paziente a quelli osservati da *MINOT* e *MURPHY* e successivamente dagli altri autori, nell'anemia perniciosa così detta genuina. *DALLA VOLTA* ha applicato la dieta epatica in circa venti casi di anemie gravi di tipo secondario, di varia natura: solo quattro casi dimostrarono di rispondere favorevolmente. E siccome il miglioramento si è verificato soltanto in quelle forme ipocromiche a ricambio pigmentario esagerato, mentre i casi con emolisi normale hanno poco risentito gli effetti terapeutici della dieta, *DALLA VOLTA* sostiene che il fegato agisce come antiemolitico, e che la epatodieta diventa la terapia di elezione di tutte le anemie a fondo emolitico o con componente emolitica, qualunque possa essere il momento etiogenetico dell'eritrolisi. Conclude l'A. pertanto che di tutte le anemie secondarie possono risentire l'azione dell'epato-dieta quelle aventi una componente emolitica.

Come si vede non tutti sono d'accordo nell'ammettere la benefica azione del fegato nelle anemie secondarie o, per essere più precisi, nelle anemie non aventi i caratteri clinici ed ematologici della forma di *BIERMER*. Gli scarsi effetti dati dalla epatoterapia nelle anemie sintomatiche dell'uomo, contrastano non poco, coi brillanti risultati ottenuti da *WHIPPLE* nei cani affetti da anemia sintomatica postemorragica. Dall'esame della letteratura risulta però evidente infatti quanto anche il *MICHEL* espresse in una seduta della R. Accademia di Medicina di Torino nel gennaio 1928 parlando a proposito della comunicazione *GRIVA* e cioè l'azione della terapia epatica, nelle forme di anemia secondaria non è in genere neppure lontanamente paragonabile a quella che si esplica nell'anemia perniciosa. Forse fanno eccezione i casi che io ho ricordato di *SORGE*, di *AITOFF* e *LOEWY*, e di *DALLA VOLTA*.

Comunque sia, è certo che dai lavori americani, e dalle osservazioni che ci vennero dagli altri paesi, è dimostrato che in particolari condizioni, il fegato determina una maggiore quantità di sangue. Pare però che questa proprietà non sia specifica del fegato poichè si comporta nello stesso modo il tessuto renale, il muscolo cardiaco e il muscolo dello scheletro.

H. ZONDEK dimostrò che piccole dosi di ghiandole tiroide secca aumentano il numero dei globuli rossi; secondo *STEPHAN* si avrebbe aumento anche iniettando estratto di corteccia di capsula surrenale; secondo *STEINACH* con estratti di ghiandole genitali, e secondo *VERZAR*, *LEAKE*, *WEISS* e *KOLTA* con estratti di milza e con milza secca. *PAL* in un recente articolo sulle sostanze animali capaci di aumentare la rigenerazione dei globuli rossi, riferisce di aver avuto ottimi risultati dal punto di vista della rigenerazione degli eritrociti, somministrando piccole quantità (pochi grammi) di corteccia di capsule surrenali ad individui affetti da anemia perniciosa, e anemia secondaria. Studiò anche l'azione ematopoietica dei componenti chimicamente noti dei tessuti animali, e vide che l'istamina somministrata a dosi giornaliere di 10 mmgr. in anemie

secondarie e perniciose è capace di aumentare i globuli rossi. A queste osservazioni aggiungo quella che ho avuto occasione di fare personalmente di recente e di cui parlerò in seguito, riferendosi alla attività ematopoietica del tessuto linfatico, somministrato per via orale.

LA TERAPIA EPATICA IN ALTRI STATI MORBOSI.

Al di fuori del campo delle emopatie si è tentata, e talvolta pare con discreto successo, la epatoterapia anche in altri processi morbosi. GROSSMANN, a cognizione dei benefici effetti della dieta di fegato nell'anemia perniciosa specialmente sulla crasi sanguigna, e sulla diuresi che, aumentando, determina il riassorbimento della succulenza dei tessuti ed anche la scomparsa di veri edemi, ed in base all'opinione di PICK e MOLLER i quali da tempo sostengono che nel fegato è presente una sostanza ormonica che influenza l'economia dell'acqua, ha sottoposto a trattamento epatico, privo di sale, un ammalato affetto da nefrosi lipoidica genuina con edema diffuso a tutto il corpo e con spiccata anemia, a tipo ipercromico (indice emoglobinico 1,6). Refrattaria la forma a tutte le prescrizioni dietetiche e terapeutiche, la cura epatica ha dato un successo sorprendente. Tanto la eliminazione di acqua, quanto la eliminazione di cloruro sodico cominciano a salire dopo 24 ore, aumentando parallelamente. L'edema si riassorbe, il peso del corpo diminuisce, il numero degli eritrociti aumenta rapidamente raddoppiandosi in 3 settimane. L'indice emoglobinico prima alto, si avvicina al normale; la cachessia scompare, ricompaiono le forze, scompaiono dal sedimento urinario i granuli lipoidici, mentre l'albuninuria e la cilindruria diminuiscono lentamente. Dopo 4 settimane l'ammalato si sente in grado di lavorare.

In seguito a questo brillante successo si è tentata la epatoterapia nel corso di *edemi cardiaci e di asciti da cirrosi*, pare con qualche risultato, che però ha bisogno ancora di conferma.

Secondo GROSSMANN gli edemi nefritici non reagirebbero alla epatoterapia, poichè viene probabilmente influenzato da questo trattamento il ricambio, ma non già il rene.

Le ricerche di JAMES, LANGHORE, MC. CALLUM, confermate poi da SWALE, VINCENT e CURTIS, dimostrarono che i materiali epatici hanno un'azione ipotensiva, che si conserva anche se tali estratti vengono privati dall'istamina e dalla colina. L'americano HARROWER due anni fa isolò allo stato di purezza un ormone epatico fortemente ipotensivo che egli chiama anabolina, mettendo così a disposizione della medicina un nuovo rimedio contro l'ipertensione.

MILLER e MARTINEZ hanno usato l'estratto di fegato in 50 casi di tossemie della gravidanza di cui 7 con eclampsia e 43 preeclampitici: sempre ottennero buoni risultati e le convulsioni cessarono o non comparvero.

MECCANISMO D'AZIONE

WHIPPLE, ed in questo è seguito anche da MINOT e MURPHY, espresse l'opinione che l'essenza dell'anemia perniciosa consiste in un disturbo primario della funzione del midollo osseo, e specialmente in un disturbo della fabbri-

cazione dei globuli rossi, in una mancanza cioè di materiale di costruzione per la sostanza stromatica degli eritrociti, e ritiene che la somministrazione di albumina organica, quale si ha ingerendo fegato, rene, muscolo ecc. rimedii a questa mancanza, poichè si viene ad introdurre nell'organismo del materiale di costruzione. Nell'anemia perniciosa la fabbricazione della emoglobina non sarebbe disturbata, e non vi sarebbe mancanza di ferro. Gli eritrociti infatti sono particolarmente ricchi di emoglobina. Perciò per la presenza di queste condizioni, il processo di formazione normale del sangue sarebbe disturbato, inibito, e la ematopoiesi avverrebbe per altre vie che una volta, nella vita embrionale cioè, erano le fisiologiche, ossia si avrebbe la formazione megaloblastica. Il concetto però di fornire agli ammalati di anemia perniciosa con la dieta, una quantità sufficiente di materia prima per la elaborazione degli stromi corpuscolari e del pigmento ematico non è nuovo, poichè noi lo troviamo già esposto nei lavori di MORAWITZ e KÜHL; PERARCE ecc. Secondo MINOR e MURPHY un primo segno della reazione favorevole dell'organismo, in seguito alla assunzione del fegato, sarebbe rappresentato dall'aumento notevole e precoce dei globuli rossi a reazione granulo-filamentosa, ossia di quegli elementi impropriamente chiamati da alcuni autori reticolociti. L'aumento di questi elementi sarebbe dovuto, secondo MINOR e MURPHY, alla stimolazione e alla maturazione apportata dal fegato sui megaloblasti presenti, come è noto, in grande quantità negli organi ematopoietici (midollo e milza) degli individui colpiti da anemia perniciosa.

Pearbody ha dimostrato infatti, studiando la struttura del midollo osseo ottenuto colla puntura, che la somministrazione di fegato attiva probabilmente la crescita dei megaloblasti che sono così abbondanti nel midollo nel corso delle ricadute. KRUMBHAAR invece avrebbe osservato mediante biopsia, un cambiamento del midollo osseo dai tipi megaloblastici ai tipi normali, e ritiene che questo fatto, insieme all'aumento dei globuli rossi a reazione granulo-filamentosa, parli per una diretta influenza del fegato sulla funzione midollare. Nei primi tempi della terapia epatica non avverrebbe una vera e propria « crisi di sangue » (JUNGMAN, PONTICACCIA e CAMPANACCI; INTROZZI) già nota nella anemia perniciosa progressiva ossia comparsa in circolo di globuli rossi nucleati, o contenenti resti nucleari, con protoplasma policromatofilo e con punteggiature basofile, ma solo aumenterebbero gli eritrociti con sostanza granulo-filamentosa (crisi reticolare). L'assenza della crisi di sangue sarebbe per PONTICACCIA e CAMPANACCI un segno della ripresa fisiologica della rigenerazione midollare, per il fatto che la rigenerazione midollare fisiologica e nelle anemie semplici si compie abitualmente senza comparsa in circolo di cellule rosse nucleate, ma solo di cellule provviste di sostanza granulo-filamentosa e di policromatofili, e di leucociti neutrofili ed eosinofili.

Prima infatti che aumentino in circolo gli eritrociti maturi, il numero delle emazie, con sostanza granulo-filamentosa salirebbe, quando il fegato è preso a sufficienza, oltre il 15 per cento e talvolta fino al 40 per cento dei globuli rossi, per abbassarsi in circa 16 giorni ad un contenuto percentuale normale (Biberfeld).

Questa crisi reticolocitaria sembra l'esponente più fedele e più precoce dell'azione utile del trattamento. Essa non dura che qualche giorno e si accompagna sovente ad un afflusso di emazie policromatofili ed emazie nucleate.

Sulla costanza però del fenomeno comparsa di elementi nucleati non ancora si può parlare con sicurezza, poichè si è vero che tutti gli osservatori hanno trovato un aumento di eritrociti con reazione granulo-filamentosa consecutivo alla ingestione di fegato, non si trova invece quasi mai riferito che sia stato visto un aumento in circolo di eritroblasti. Solo SORGE, da quanto mi costa, vide in ratti normali e anche in uomini normali comparire in circolo eritroblasti basofili e policromatici in abbondanza durante la somministrazione epatica. La questione è di troppa importanza, perchè ad essa si ricollega tutto il problema del come agisce il fegato, se cioè questa terapia ha azione specifica direttamente stimolante il tessuto eritroblastico. Dirò già fin d'ora, e meglio sarà riferito in seguito, che dalle mie osservazioni cliniche ho notato non già un aumento in circolo degli eritroblasti, bensì una scomparsa di essi, in un coi megaloblasti, nei casi nei quali questi elementi erano abbondantemente presenti prima della terapia nel circolo sanguigno.

Nella seconda settimana i globuli rossi aumentano: e l'aumento da questo momento avviene con una rapidità straordinaria (in tre settimane possono andare da 1 milione a 3 milioni). Poco dopo la crisi reticulocitaria avviene una crisi di piastri; il cui numero poi si riporta alla cifra normale.

I polinucleati aumentano nello stesso tempo: più tardi si constata una eosinofilia che può raggiungere il 20%.

Secondo SEYFAERTH colla dieta epatica aumentano i globuli rossi a reazione granulo-filamentosa e gli eosinofili nel sangue circolante non solo negli ammalati ma anche nei sani; e ciò sarebbe il primo segno morfologico di un aumento dell'attività del midollo osseo. DERRA, ricercando coll'apparecchio di van Slyke il contenuto di ossigeno del sangue ha osservato che il consumo di ossigeno e la reazione granulo-filamentosa decorrono parallelamente, e che nei casi di anemia perniziosa trattati col fegato si ha accanto ad un aumento di globuli rossi a reazione granulo-filamentosa, anche un aumento di consumo di ossigeno: ciò è da attribuirsi, secondo le classiche ricerche di MORAWITZ, specialmente agli eritrociti giovani.

Secondo MINOT e MURPHY nelle anemie secondarie l'azione del fegato sarebbe diversa, poichè in questi casi non esistono negli organi ematopoietici i megaloblasti, di conseguenza la somministrazione di fegato non può provocare un aumento di eritrociti a reazione granulo-filamentosa dimostrabile in circolo. La rigenerazione ematica sarebbe dimostrabile anche, secondo JAGGIE e SPELXGER, dall'aumento dei leucociti, specialmente dei leucociti neutrofili, e dallo spostamento a sinistra della formola di ARSET; fatti questi che, secondo i due autori sopra citati, si verificherebbero prima ancora dell'aumento numerico dei globuli rossi.

Ma per la comprensione del meccanismo di azione del fegato nell'anemia perniziosa, non vanno dimenticati altri fatti che pure possono avere una grande importanza.

Non solo l'aumento numerico dei globuli rossi a reazione granulo-filamentosa, non solo l'aumento dei granulociti, e degli eritrociti maturi, ma il comportamento dei fenomeni emolitici deve essere tenuto presente, poichè questi tanta parte hanno nella patogenesi della anemia perniziosa.

È noto infatti che fra distruzione dei globuli rossi e formazione di essi,

esiste normalmente un equilibrio, il quale nell'anemia perniciosa è spostato in favore della distruzione degli eritrociti.

Orbene tenendo presente che dopo prolungate somministrazioni di fegato furono osservati degli stati policitemici, [PAT in una sua comunicazione riferisce che in un caso suo dal trattamento del fegato ne è risultata una eritremia, (forse intendeva dire eritrocitosi?)], e tenendo presente che l'efficacia della terapia epatica nelle anemie secondarie e nelle anemie postemorragiche, la cui patogenesi si discosta assai da quella della anemia perniciosa, è ancora in discussione perchè fino ad ora scarsi risultati ha dato, e infine non dimenticando che nei casi di perniciosa trattati col fegato diminuiscono rapidamente la bilirubina del siero e la urobilina e la stercobilina, tutto ciò fa supporre che il fegato agisca non aumentando la eritropoiesi ma inibendo la emolisi. Favorevoli all'azione del fegato inibitrice del processo iperemolitico, sono lo ZORA, JUNGMANN, DALLA VOLTA, PONTICACCIA e CAMPANACCI i quali ultimi si schierano contro l'ipotesi di una diretta attività del fegato sul midollo osseo in base ad alcuni argomenti, fra cui quelli dedotti da ricerche personali e concludenti sulla nessuna o scarsa influenza della epatoterapia nelle anemie secondarie e nei soggetti normali. Ammessa pertanto una azione inibitrice della dieta epatica sui processi emolitici è logico chiedersi con quale meccanismo essa si verifica. LABBÈ ritiene che il fegato contenga delle sostanze che proteggono i globuli rossi dalla emolisi. EPPINGER ritiene che nell'anemia perniciosa esista una alterazione specifica del sistema reticolo-endoteliale e specie del fegato e delle ghiandole emolinfatiche, (CECONI) in seguito alla quale avverrebbe una esagerata distruzione ematica per una eritrolisi intracellulare. La dieta epatica determinerebbe un impedimento della funzione emolitica del sistema reticolo-endoteliale.

Nettamente contrari però a questa concezione sull'azione del fegato nella An. Pern. e contrari alla teoria patogenetica di questo processo morboso, che pone come base fondamentale il fattore emotossico-emolitico, sono MINOT e MURPHY i quali, come ho detto, ritengono che il fegato nella A. P. agisce in quanto che fornisce all'organismo, o meglio al midollo osseo la sostanza stromatica necessaria per la fabbricazione dei globuli rossi. Per loro normalmente si introduce cogli alimenti nell'organismo una particolare sostanza specifica sconosciuta, la quale è indispensabile per la formazione degli eritrociti. La mancanza nel cibo di questa sostanza non può condurre subito ad una anemia perniciosa perchè il fegato normale può ancora fornire la stessa sostanza o per lo meno una sostanza eguale.

Quando però questa funzione del fegato è inibita, avverrebbe un grave disturbo nella fabbricazione dei corpuscoli rossi e quindi l'insorgenza del grave stato anemico. Anche LYON è del parere che il fegato agisce come stimolante molto energico dell'ematopoiesi, piuttosto che come un mezzo per impedire l'emolisi. Dello stesso parere sono IAGI e SPENGLER, SEYFARTH, DEIRA, SORGE ed altri. MICHELI escludendo che il meccanismo d'azione della terapia epatica dipenda dal ferro contenuto nel fegato, se non altro perchè alcuni degli animali erano stati trattati inutilmente con le più svariate preparazioni a base di ferro, ed aderendo all'ipotesi di una terapia sostitutiva da parte del fegato somministrato sulle funzioni ematopoietiche e su altre importanti funzioni, non è alieno dall'ammettere che esista nell'anemia perniciosa un'alterazione

epatica. A sostegno di questa ipotesi il MICHELI giustamente ricorda vari fatti fra i quali il verificarsi di quadri ematologici a tipo perniciosiforme nella cirrosi epatica, la frequenza dell'alcolismo, ossia di un agente tossico sul fegato, nell'anemia perniciosa degli adulti.

Nei tentativi di interpretazione del meccanismo d'azione della terapia epatica furono formulate ancora altre ipotesi.

K. KOESSLER, MAURER e LOUGHLIN ritengono che il fegato agisce per il suo contenuto in vitamine. Anche MINOT e MURPHY ed altri autori ritengono che fra anemia perniciosa ed avitaminosi debbano esistere dei rapporti, ma non arrivano al concetto di KOESSLER e MAURER che cioè la dieta epatica sia efficace soltanto per il suo contenuto in vitamine.

Essi dicono di aver ottenuto dei successi terapeutici impiegando in 42 soggetti una dieta ricca di vitamina, raccomandando anche, contrariamente a MINOT e MURPHY, una dieta ricca di grassi: molto burro, olio di fegato di merluzzo (vitamina A), fegato, rene, germi di frumento (vitamina E). Secondo questi autori la maggior frequenza della anemia perniciosa nell'Europa centrale dopo la guerra sarebbe dovuta alla mancanza di vitamine, come la maggior frequenza di questa malattia in primavera sarebbe da attribuirsi alla mancanza durante l'inverno di frutta e verdura fresca, ed essendo in questa stagione il latte ed il burro più poveri di vitamine. È certo però che alcune delle manifestazioni che alle volte compaiono a completare il quadro clinico della anemia perniciosa, e che mai compaiono nelle anemie secondarie pr quanto gravi esse sieno, fanno pensare che vi debbano avere con probabilità importanza anche le vitamine nella patogenesi della anemia perniciosa; così le alterazioni del sistema nervoso potrebbero essere attribuite alla mancanza della vitamina E; le emorragie delle mucose alla mancanza delle vitamina C. Infine certi sintomi della anemia perniciosa richiamano alla mente certi stati di avitaminosi. Difatti secondo BICKEL in alcune avitaminosi (pellagra, sprue, beri-beri) esiste diarrea, anacloridria e sintomi a carico del sistema nervoso centrale che assomigliano molto alle manifestazioni spinali e cerebrali dell'anemia perniciosa. Nella sprue poi il quadro ematico ricorda assai quello dell'anemia perniciosa: e nella pellagra, beri-beri, scorbuti si ha la comparsa di una anemia grave.

Anche SIMMUNDS, BECKER, Mc. COLLEUM attribuiscono l'effetto della terapia epatica alla vitamina E, la quale venne per la prima volta dimostrata nel 1922 da EWANS e BISHOP nell'olio di estratto dai grani di frumento. La vitamina E di EWANS è indispensabile nei fenomeni della moltiplicazione, e la sua mancanza impedisce alle femmine di portare a termine la gravidanza, e determina nel maschio la sterilità.

Come la vitamina antirachitica ha la funzione di fissare il calcio nell'organismo, così la vitamina E ha il compito di fissare il ferro all'emoglobina.

Questo ormone vitaminico sarebbe presente in alcuni tessuti vegetali ed animali e abbondantemente nel fegato, il quale sarebbe perciò il vero serbatoio naturale del catalizzatore ferro-fissatore. Queste nuove conoscenze permetterebbero, secondo alcuni, di interpretare in modo verosimilmente più esatto alcuni dei risultati che si ottengono colla somministrazione di fegato, ed in particolare gli effetti veramente prodigiosi, e fino ad ora non mai ottenuti, riscontrati colla terapia epatica nelle anemie gravi.

Secondo SIMMUNDS, BECKER e MAC. COLLEUM il grasso che fa parte costitu-

tiva del fegato conterrebbe una forte proporzione di vitamina E; d'altra parte il fegato è molto ricco in ferro, perciò i buoni risultati che si ottengono nell'anemia perniciosa con l'ingestione di fegato sarebbero, secondo i sopradetti autori, da attribuirsi alla presenza della vitamina E, che rende il ferro assimilabile.

Questo concetto però contrasta colle ricerche di biochimica ulteriormente eseguite. La vitamina E è insolubile in acqua, e solubile invece in etere, viceversa il principio attivo isolato dal fegato è solubile in acqua, e insolubile in etere.

Inoltre contro l'ipotesi della attività vitaminica stanno le prove terapeutiche fatte da MINOT e MURPHY con le vitamine, prove rimaste infruttuose. HAYEM pensa che somministrando il fegato si introduce nell'organismo del ferro organico assimilabile: ipotesi questa però poco sostenibile poichè un buon numero di ammalati è stato curato col ferro senza il minimo risultato.

LEMAIRE ritiene che i parenchimi viscerali agiscono per il loro contenuto in proteine e in nucleine; i legumi verdi per il contenuto in ferro organico e in vitamine: coll'azione combinata del ferro, delle vitamine, delle proteine, a cui si aggiungerebbe anche un probabile assorbimento, da parte dei vegetali, delle sostanze tossiche elaborate nell'intestino, si spiegherebbe l'azione benefica della dieta suggerita per la cura della anemia perniciosa.

LABBÈ ritiene che il fegato contiene delle sostanze che, fissandosi sui globuli rossi, li proteggono dalla emolisi, con un fenomeno analogo a quello che permette alla colestierina di opporsi all'azione emolitica della lecitina e del veleno dei serpenti.

D. I. MACHT ha dimostrato che il siero di ammalati di anemia perniciosa è fortemente tossico: tale tossicità venne studiata in base al ritardo di sviluppo che subiscono dei semi di lupinus albus, messi a contatto con diluizione di siero: si parla perciò di un indice fitotossico, elevato nell'anemia perniciosa, normale invece nella sprue, e nelle altre forme di anemie. Irradiando il siero con raggi ultravioletti MACHT vide la fitotossina diminuire: l'aggiunta al siero di sostanze fotosensibilizzatrici quali eosina, ematoporfirina, tetrabromofluoresceina, aumenta l'azione dei raggi ultravioletti, e quindi la inattivazione della fototossina è più rapida e intensa. In base perciò a queste ricerche MACHT ritiene che il fegato contenga un fermento fotosensibile.

BAUMGARTEN e LICHTY trattarono ammalati di perniciosa con iniezioni endovenose di eosina, tetrabromofluoresceina e fecero contemporaneamente irradiazioni di raggi ultravioletti: secondo gli A. questo trattamento avrebbe avuto ottimo successo.

Se è vero che col miglioramento della anemia perniciosa diminuisce la tossicità del siero, espressa dall'indice fitotossico, queste ricerche di MACHT fornirebbero una importante dimostrazione per la teoria tossica di questa malattia. MINOT e MURPHY invece ritengono che la tossicità del siero deve essere considerata come una conseguenza, e non come la causa dello stato morboso.

È certo che la tossicità del siero della anemia perniciosa, la diminuzione della emolisi che si osserva al posto di una tumultuosa neoformazione di eritrociti quando lo stato morboso migliora, sono tutti dei dati a sostegno della antica opinione di EMBECCER, per il quale oltre alla attività anormale degli

organi ematopoietici, i processi emolitici hanno una parte importantissima nella patogenesi della anemia perniziosa.

Secondo WEINBERG e ALEXA non è possibile comprendere il meccanismo d'azione della cura dell'anemia perniziosa mediante l'ingestione di fegato, se non si tiene conto della patogenesi di detta malattia.

Secondo le osservazioni di HEETER, SIMONDS, KAHN, MOENSCH, TORREY, la flora intestinale degli individui affetti da anemia perniziosa è assai ricca in bac. perfringens e, d'altra parte, WEINBERG e SÉGUIN, KAHN e TORREY, CORNELL, PATTERSON e KAST, sono riusciti a riprodurre negli animali sia una emoglobinuria seguita da ematuria sia delle alterazioni ematiche paragonabili a quelle che si notano nell'individuo colpito da anemia perniziosa. È pertanto evidente l'importante parte che il bacillo perfringens ha nella patogenesi della malattia.

Partendo da queste considerazioni, WEINBERG e ALEXA hanno studiato l'azione del fegato sui germi emolitici della flora intestinale, ed in particolare sul bac. perfringens.

Essi hanno constatato che l'estratto di fegato neutralizza energicamente l'emolisina di questo e di altri germi intestinali, mentre l'azione neutralizzatrice è talvolta meno evidente quando si adopera la tossina totale dello stesso bac. perfringens; ciò che si spiega del resto tenendo presente la variabilità quantitativa della emolisina contenuta nelle tossine provenienti da stiptipi diversi.

Questi dati permetterebbero di comprendere la diversità degli effetti della cura di fegato, constatata nei vari casi.

Quando l'anemia perniziosa è causata da un germe a potere emolitico elevato, l'azione benefica è rapida e radicale; ciò che non avviene o per lo meno avviene soltanto entro certi limiti, quando il microbo segreghi, oltre all'emolisina, una tossina assai attiva contro la quale l'estratto di fegato resta senza azione.

Da ultimo gli A. pensano che il trattamento dell'A. P. progressiva potrebbe essere intensificato mediante la somministrazione dell'estratto epatico non solo per bocca ma anche per clistere dato che il bacillo perfringens, oltre che nel tenue, si trova abbondante anche nell'intestino grosso; in tal modo potrebbe essere aggredito direttamente il focolaio di produzione delle tossine emolitiche. Dello stesso parere non sarebbe KNORR, il quale, in base a ricerche batteriologiche accurate da lui praticate sul contenuto gastroduodenale in cinque casi di anemia perniziosa progressiva, prima e dopo la cura epatica, ritiene che la cura col tessuto di fegato non ha influenza sulla infezione intestinale che, come sappiamo, da un gran numero di dati risulta essere fra i reperti costanti dell'A. p. p. e alla quale non pochi Autori attribuiscono un'importanza essenziale nell'eziologia della malattia.

Per la interpretazione del meccanismo d'azione della dieta epatica, si resero necessarie ricerche al di fuori del campo delle emopatie, e si iniziarono alcune esperienze, in questo momento ancora incomplete, sulle variazioni del quadro ematico, e della composizione del sangue in rapporto fin'ora ad alcuni soltanto dei suoi componenti, in soggetti non anemici, e in animali normali, sottoposti al trattamento di WHIPPLE.

JUNGSMANN avrebbe osservato in due individui sani sottoposti a dieta epa-

rica. (gr. 500 di fegato al giorno per 6 giorni) una diminuzione della bilirubina del siero (mmg. 0.25%) ed una diminuzione della eliminazione della bilirubina colle urine. La quantità di emoglobina invece salì in un soggetto da 75 % a 90 % e in un altro da 88 % a 95 %. I globuli rossi aumentarono da 4 milioni e mezzo a 4 milioni e 800 mila in un caso, nell'altro da 4.100.000 a 4.400.000.

SORGE sia negli uomini che nei ratti durante l'alimentazione ricca di fegato ha visto aumentare il numero degli elementi figurati del sangue: negli uomini questo aumento fu più evidente a carico dei globuli rossi, nei ratti a carico dei monociti, dei neutrofili e delle pastrine. Negli uni e negli altri, a trattamento protratto comparvero segni manifesti di iperfunzione del sistema emopoietico (elementi rossi immaturi).

In base perciò a queste osservazioni SORGE tende ad appoggiare il concetto che il principio antianemico del fegato agisca, almeno in parte, aumentando la produzione di elementi figurati del sangue, probabilmente attraverso uno stimolo, diretto od indiretto, sugli organi ematopoietici. Che gli organi ematopoietici, comprendendovi anche il sistema reticolo-endoteliale, siano facilmente influenzabili dagli alimenti è stato dimostrato dalle ricerche di GOLDMANN e KUCZINSKI. Secondo questo ultimo i grassi e i lipidi avrebbero principalmente effetto anemizzante e linfoblastico; i derivati dell'albumina invece, effetto specialmente iperenizzante ed eritroblastico.

Dopo l'esposizione della casistica clinica personale esporremo anche la nostra interpretazione sul probabile meccanismo d'azione della terapia epatica nella anemia perniziosa.

Abbiamo in precedenza riferito che la somministrazione di fegato ha la proprietà di aumentare notevolmente la diuresi, determinando perciò la scomparsa degli edemi. Questo fatto venne osservato nell'anemia perniziosa, nella nefrosi lipoidea genuina, e, pare anche negli edemi cardiaci, e nelle asciti da cirrosi.

L'interpretazione del fenomeno non ancora è stata data. GROSSMANN ritiene che nel fegato bollito o fritto ci sia una sostanza fortemente diuretica, o che vi si formi durante la digestione. Non si sente autorizzato ad identificare questa sostanza coll'urea che si forma, poichè vide che il cibo carneo somministrato in primo tempo al paziente suo affetto da nefrosi non ebbe alcuna influenza sulla diuresi, profondamente invece influenzata dal fegato, successivamente somministrato.

Volendo ammettere che la sostanza diuretica fosse stata l'urea, si può obiettare che la quantità di questa sostanza formatasi dal fegato ingerito non sarebbe stata certamente sufficiente a determinare una diuresi così spiccata. L'azione diuretica è certo di natura extrarenale, come lo dimostrarono i lavori di PICK e MOLLER. Essa ricorda l'azione diuretica della tiroide, che si verifica solo in determinate forme di idropisia e specie nella nefrosi lipoidea genuina.

Secondo GROSSMANN l'azione diuretica della terapia avviene per influenza non sul rene, ma sul ricambio, poichè ha notato che gli edemi nefritici non reagiscono a questa terapia, che influenza invece così favorevolmente gli edemi della nefrosi lipoidea, affezione morbosa questa da ritenersi non essenzialmente

ed unicamente renale, ma prevalentemente una affezione del ricambio e specie del ricambio proteico (diabete albuminurico secondo EPSTEIN).

LAMPE dell'Istituto di Farmacologia di Vienna, partendo dal fatto che il fegato ha una influenza sulla regolazione del ricambio idrico, e che ciò avverrebbe non soltanto per via emodinamica, ma anche per via chimica (forse ormonale) preparò degli estratti epatici che furono provati sulla diuresi.

Mediante precipitazione con solfato di ammonio, dall'estratto alcoolico di fegato di bue, furono ottenute diverse frazioni le quali iniettate entro le vene arrestarono per lungo tempo già in piccolissime dosi la eliminazione di urina. Secondo LAMPE probabilmente si deve trattare di una sostanza organica, la cui natura chimica è ancora ignota. Il peptone e le albumose non sono contenute nelle frazioni usate, e così pure la colina e l'istamina, le quali, secondo le ricerche di MOLITOR e PICK, sarebbero capaci di inibire la diuresi con un meccanismo extrarenale. Secondo i due Autori ricordati, l'istamina, la colina, come anche altre sostanze, se introdotte per via parenterale, determinerebbero una alterata distribuzione dell'acqua nell'organismo, provocando una transitoria stenosi delle vene sopraepatiche per cui il sangue idremico, ristagnando nel fegato non potrebbe giungere ai reni. AGNOLI studiando l'azione antidiuretica dell'istamina e dell'ergotamina, ammette, come PICK MOLITOR, il meccanismo extrarenale.

E d'altra parte non va dimenticato che secondo qualche Autore (PAL) il fegato agirebbe sul quadro clinico ed ematologico per l'istamina che contiene. Come si vede, la questione dell'azione diuretica della terapia epatica è assai complessa, e non può essere definita se non con ulteriori osservazioni cliniche e sperimentali.

Recenti ricerche di SAXL e DONATH hanno richiamato l'attenzione sul sistema reticolo endoteliale per il ricambio idrico dell'organismo, perciò, riconducendo il successo della dieta epatica nell'anemia perniciosa a un impedimento della funzione emolitica del sistema reticolo endoteliale, si è pensato che l'aumentata diuresi che si osserva in seguito a somministrazione di fegato, sarebbe pure da ricondurre ad un'azione sugli elementi di questo sistema.

PRINCIPIO ATTIVO

La individualizzazione della parte attiva del fegato ha una grandissima importanza scientifica e pratica.

Importanza scientifica poichè, in base alle cognizioni fisico chimiche del componente attivo, è possibile ammettere ed escludere le molte ipotesi emesse sul modo di azione del fegato nell'anemia perniciosa; importanza pratica poichè la somministrazione di preparati (estratti, polveri) di fegato meglio commercializzabili ovviano agli inconvenienti che la ingestione di fegato crudo o lessato può determinare (ripugnanza, nausea). Le ricerche però fino ad ora fatte non hanno permesso ancora di isolare questo principio: sono tuttavia stati determinati alcuni suoi caratteri. La sostanza attiva estratta dal fegato da MINOT, WILLIAM, MURPHY, COUX ed altri in forti concentrazioni (l'estratto corrisponde all'1,52 % di tessuto epatico) è solubile in acqua, insolubile in etere, precipita in alcool e acetone, è priva di lecitina, di idrati di carbonio e di lipoidi, contiene il 7 % di azoto, non contiene che tracce di albumine, di

zolfo e di ferro, non ha azione vitaminica. Questi dati sono importantissimi perchè non certo sono in appoggio alle varie teorie emesse sul meccanismo d'azione del fegato: cade la teoria vitaminica di SIMMONDS, quella del ferro di HAYEM, quella della proteina di LEMAIRE.

La sua efficacia non sarebbe perciò dovuta ad una vitamina nota, ma piuttosto ad un polipeptide o a una base azotata. MINOT e MURPHY pur avvicinandosi all'idea che l'essenza dell'An. Pern. è una avitaminosi, non ritengono però che il principio attivo capace di guarire l'anemia perniciose sia la vitamina E trovata da SIMMONDS, BEKER e MAC KOLLUM nel fegato e importante per il ricambio del ferro. Secondo PAL il fegato agirebbe per l'istamina che contiene.

MINOT e MURPHY e COHN, somministrarono qualche grammo di estratto purissimo, preso giornalmente in soluzione acquosa per bocca e videro un aumento rapido e marcato delle emazie granulo-filamentose, e un aumento degli eritrociti, ossia lo stesso effetto ottenuto col fegato naturale.

Altri estratti epatici furono fatti da WHIPPLE, ROESCHET-ROBBINS, da WEST, da JENEY e JOGLING, da PAL, HANOWER, SEYDERHEIM, ROESSLER ecc.

PIAZZA C. mediante una tecnica speciale diversa da quella degli altri autori, è riuscito ad isolare dal fegato di bue un corpo, nella proporzione del 2-2,5% di aspetto amorfo, polverulento, di colorito marrone chiaro, solubile in acqua lievemente alcalina. Somministrandolo per bocca alla dose di gr. 2 prodirebbe di migliorare casi di anemie primitive e di anemie secondarie.

Anche il rene contenebbe la stessa sostanza attiva e può sostituire il fegato (MINOT, MURPHY e COHN); e anche le ghiandole linfatiche (INTROZZI).

Gli estratti epatici, in forma liquida o in forma di polvere, in commercio sono numerosi: in America ci sono preparati di: «British Drug House Lt.»: «Borroughs Wellcome»: «Eli Lilly and Co.». In Germania Hepatopson, Hepatrat, Procythol, Martol Stroschein, Pleotibin ecc.

In Italia abbiamo l'Exepin Zambelletti, la Citepatina Schiapparelli, la Wipleina Zanoni, l'Epaton F.A.P.A., l'Emopatina dell'I. S. N., l'Eparina Erba, ecc. La Ditta Zambelletti ha messo in commercio la Linfoadenoidina, che sarebbe un estratto di ghiandole linfatiche sul cui valore terapeutico nelle anemie avrà occasione di occuparmi in seguito.

L'uso degli estratti di fegato semplifica il trattamento soprattutto negli individui in gravi condizioni.

CONTROINDICAZIONI

Le controindicazioni alla ingestione di grande quantità di fegato nell'anemia perniciose sono rappresentate dalle affezioni renali. HOUSTON ricorda dei casi in cui per effetto della dieta epatica insorse albuminuria, la quale si ridusse e sparì con la riduzione della dieta stessa. Vide morire per uremia un nefritico che si era sottoposto alla cura senza sorveglianza. Egli perciò consiglia di procedere con cautela date le cattive condizioni generali degli infermi, e la forte quantità di sostanze albuminoidee che si introducono. Perciò consiglia di saggiare ripetutamente negli infermi così trattati la funzionalità renale per evitare che la continuazione della cura induca alterazioni irrimediabili. Infatti la grande massa di proteina e specialmente di purine

che devono essere ingerite possono in molti individui con labilità renale apportare conseguenze non indifferenti. A questo proposito però non va dimenticato che M. GROSSMANN ha ottenuto in un caso di nefrosi lipoidea buoni risultati colla dieta epatica senza sale.

Però per evitare i surricordati inconvenienti e specie se ci sono delle affezioni renali si possono usare gli estratti epatici al posto della sostanza epatica: in tal modo la ingestione di proteine è minima.

TECNICA

La cura della anemia perniziosa a base di fegato, fu dai vari sperimentatori adottata alle diverse esigenze che potevano emergere sia dalla durata della cura, sia dalle condizioni generali del malato e specialmente dalle sue facoltà digestive.

La quantità di fegato necessaria perchè si possano raggiungere buoni risultati terapeutici è discretamente alta: e la somministrazione va fatta tutti i giorni e continuata per mesi.

Però dalle ricerche fin ora fatte risulta la necessità di seguire una certa dosatura della quantità giornaliera di fegato, a seconda della tolleranza dell'ammalato, e anche allo scopo di non provocare colla assunzione di troppa quantità di fegato uno stimolo esagerato che porti ad una produzione dei globuli rossi, non accompagnata da una produzione egualmente intensa di emoglobina (BIEBERFELD). Per evitare la poliglobulia che talvolta compare, occorre limitare la quantità di fegato introdotto, dopo che il numero normale degli eritrociti è stato raggiunto.

MINOT e MURPHY consigliano il fegato di vitello; in sostituzione di questo si può dare quello di bue, di montone o di pollo. Però il fegato dei mammiferi è più efficace di quello degli uccelli; quello di maiale è da escludere in modo assoluto perchè troppo ricco di grasso, come è da escludere quello d'oca per la stessa ragione. Anche il rene può essere somministrato, ma è meno attivo. Il rene può essere dato in sostituzione del fegato, o, molto meglio, col fegato. Pare che l'aggiunta di tessuto renale contribuirebbe ad una maggior formazione dei globuli rossi.

Le sostanze attive del fegato resistono alla cottura, purchè questa non sia eccessiva: perciò si raccomanda di somministrare il fegato o crudo, sotto forma di poltiglia con succo d'arancio, con gelatina ecc., o poco cotto, lessato per una decina di minuti.

MINOT e MURPHY somministrano 120-200 gr. di fegato cotto corrispondente a circa 200-300 gr. di fegato crudo durante la giornata in una o più volte.

MINOT e MURPHY consigliano di utilizzare anche il liquido di cottura del fegato, poichè ricco di principi attivi.

Consigliano anche di ridurre il consumo dei grassi per evitare l'azione emolitica degli acidi grassi liberi; un eccesso di grassi, anche indipendentemente da questo fatto, può disturbare la digestione. È necessario restringere gli alimenti zuccherati e quelli ricchi di amido, poichè non avrebbero alcun effetto favorevole sulla rigenerazione del sangue, ed inoltre favoriscono le fermentazioni coliche che sovente complicano la malattia.

La somministrazione di verdura in grande quantità, assieme alla terapia

epatica, viene consigliata da tutti gli autori; LEMAIRE vi insiste in modo particolare avendo osservato che in uno dei suoi malati curato col fegato non avendo mangiato legumi, il tasso emoglobinico ed il numero dei globuli rossi diminuirono.

MINOT e MURPHY non danno più di 70 gr. di burro al giorno. Somministrano anche circa gr. 300 di verdura verde (spinacci, insalate), moltissima frutta fresca. Riducono gli idrati di carbonio a non più di gr. 70 di pane ben cotto o tostato; prescrivono anche carne muscolare rossa in quantità di gr. 100. Latte preferibilmente scremato. Con questa dieta si riesce a mantenere l'equilibrio energetico dell'organismo, poichè con essa si ottengono circa 2200-2400 calorie al giorno.

Ecco l'esemplare di una dieta, seguita dagli autori americani: ore 8 gr. 240 di mirtilli, gr. 120 di frutta cotta, gr. 60 di uva passa, 2 cotolette di agnello o gr. 80 di reni, gr. 25 di crostini con gr. 10 di burro, gr. 30 di caffè e latte. Ore 10: gr. 15 di carne di bue tritata con gr. 15 di pane e 6 di burro. Ore 13: polpetta di gr. 80 di fegato o gr. 60 di reni, gr. 90 di vitello arrosto con gr. 120 di patate e 240 di pesche. Ore 16: gr. 140 di fragole e ananas, gr. 90 di uva passa cotta. Ore 18: zuppa di gr. 90 di spinacci e 30 di latte, gr. 80 di fegato triturato con gr. 30 di pane, gr. 200 di pomodoro e lattuga condita con poco olio, gr. 200 di albicocche. Ore 20: gr. 80 di fegato in gelatina.

Nella Clinica Medica del Prof. BERGMANN di Berlino ho visto dare la seguente dieta, con fegato crudo, poichè da ricerche comparative nella stessa Clinica eseguite fu visto che agiva meglio il fegato crudo del fegato bollito. Al mattino alle ore 8: caffè e latte, panini e frutta. Alle ore 10: purè di fegato crudo con pepe, sale, cipolla e un uovo; il tutto spalmato sul pane, e frutta. Alle ore 13: gr. 150 di fegato bollito nella minestra, molta verdura verde, pane, molta frutta. Alle 17: caffè e latte, panini, frutta. Alle 19: verdura, carne, oppure il resto del fegato non terminato durante il giorno, pane e frutta. In seguito il fegato era sostituito dal rene.

Pare però che non sia assolutamente necessario seguire delle diete particolari e rigide prescrizioni alimentari, poichè molti autori hanno ottenuto buoni risultati colla sola somministrazione del fegato, lasciando piena libertà di scelta degli altri cibi.

La parte essenziale della cura è la somministrazione del fegato, e la tecnica di farlo tollerare agli ammalati, poichè in molti di questi sorgono delle difficoltà, provando un ribrezzo insuperabile, tanto per il fegato crudo che per il fegato cotto quando si insiste nel consumo.

Per eliminare queste difficoltà e per facilitare la terapia si è suggerito di confezionare il fegato sotto forma di arrosto, puddings, polpette, poltiglie ecc., unendovi altri ingredienti appetitosi e tali da rendere il fegato meno sgradevole. In questi ultimi tempi la difficoltà di trovare un modo di somministrazione è stata superata poichè varie case straniere ed italiane fabbricano degli estratti di fegato a concentrazione forte in forma liquida o di polvere da mescolarsi a purè di verdure, a marmellata, composta di frutta da spalmarsi sul pane.

Per facilitare la digestione del fegato, in considerazione anche della con-

comitante achilia gastrica, è consigliabile somministrare o durante o subito dopo il pasto dell'acido cloridrico.

La dose di fegato che fino ad ora fu somministrata dai vari autori è varia: MINOT e MURPHY parlano di gr. 200-300 di fegato al giorno; JAGIE e SPLENGER arrivano fino a 400-500 gr.; SCHOTTMÜLLER perfino a gr. 600; in linea generale però ci si attiene a 200-250 grammi di fegato pesato crudo.

Gli estratti epatici devono essere somministrati in quantità tale che corrisponda alla suddetta dose di fegato fresco.

Alcuni autori, in base alle diverse ipotesi sulla patogenesi della anemia perniziosa, e sul meccanismo d'azione della terapia epatica, trattano il fegato in diversi modi prima della somministrazione, o lo uniscono a qualche sostanza speciale: così ROSENOW, in base alla considerazione che le esperienze di SEYDERHELM e TAMMAN hanno dimostrato che nei cani con anemia sperimentale (anemia da fistola biliare) la somministrazione di ergosterina irradiata determina un miglioramento notevole, somministra ai suoi pazienti oltre al fegato anche ergosterina irradiata sciolta in olio d'oliva (8 gocce, 3 volte al giorno) sotto forma di un preparato speciale detto Vigantol della I. G. Farben-Industrie. MACHT fa iniezioni di sostanze fotosensibilizzatrici (eosina e tribromofluoresceina); PAL somministra pure ergosterina; KUTCHER irradia il fegato che deve essere ingerito; SEYFAIT ha irradiato con raggi ultravioletti (HÖHENSONNE) della polvere di fegato della casa Merk: ebbe però lo stesso risultato della somministrazione di fegato fresco e cotto. EML. WEIL segue la cura epatica accompagnata dal metodo di Walinski: trasfusioni di sangue e iniezioni quotidiane di insulina.

Nei casi in cui l'ammalato assolutamente non può ingerire il fegato anche sotto forma d'estratto, perché disgustoso, o perché si trova in uno stato grave di anoressia, o ha gravi disturbi digerenti, come tendenza al vomito ecc., ciò che può succedere negli stadi avanzati della malattia, si è ricorso (ÄTTOFF e LOEWY) alla introduzione della sostanza colla sonda ottenendo ottimi risultati. PULFER ha proposto di ricorrere, quando si incontrano queste difficoltà, alla somministrazione del fegato per via rettale. Ne dà anche le indicazioni necessarie. Si diluisce con latte il fegato ridotto in poltiglia e passato attraverso uno staccio sottilissimo, si aggiungono 15 gocce di tintura di oppio. Il fegato così manipolato viene introdotto lentamente nel retto in precedenza svuotato. PULFER avrebbe ottenuto con questo sistema risultati meravigliosi.

Eviterebbero alcune delle difficoltà che talvolta si incontrano i preparati di fegato iniettabili, ma a parte il fatto che la loro fabbricazione è ancora allo stato di ricerca, il loro prezzo sarebbe eccessivamente elevato.

Non si è mai parlato di disturbi provocati dalla somministrazione anche prolungata di fegato, ad eccezione dei disturbi renali ricordati nel capitolo: Controindicazioni. In un caso di PAL si è notata la comparsa d'ipertensione, ma mai fenomeni gottosi.

Il fegato fresco, o sotto forma di estratto come abbiamo detto può essere somministrato anche ai bambini piccoli e ai lattanti. Nella Clinica Pediatrica di Czerny di Berlino la somministrazione vien fatta in questo modo. La quantità di fegato viene aumentata successivamente fino a che i bambini ingeriscono col loro nutrimento solito e appropriato all'età: gr. 15 di fegato

per kg. di peso corporeo. Usano fegato di vitello cotto in acqua, finemente tritato, mescolato col cibo, e diviso coi vari pasti. In questo modo vengono somministrate bene grandi dosi.

Naturalmente saranno di più facile somministrazione gli estratti fra i quali consiglio l'Exepin Zambelletti che si dà a cucchiaini coi cibi, o dopo ogni poppata se trattasi di lattante.

In casi estremi e gravi in cui il reperto ematico deve essere migliorato rapidamente, sarà bene prima praticare una trasfusione di sangue e poi istituire subito la terapia epatica. Nei casi lievi e di media gravità invece basta la terapia epatica.

Quanto tempo deve durare la somministrazione del fegato?

In genere quando si è ottenuto un miglioramento evidente, si consiglia di continuare la cura, riducendola però d'intensità. Perciò non più somministrazione di fegato tutti i giorni, ma solo tre giorni per settimana riducendo anche, se è il caso, la dose a gr. 150 di fegato, e qualche volta anche sostituirlo col rene; seguendo sempre naturalmente i principii fondamentali: pochi grassi, ma molta frutta e verdura.

Guarigione definitiva o remissione?

Uno sguardo alla letteratura internazionale relativa alla terapia epatica ci dimostra che il successo del metodo è superiore ad ogni dubbio.

Le scarse critiche che da qualche A. furono sollevate non ne diminuiscono il valore.

Il metodo segna certo un enorme vantaggio nella terapia delle anemie rigenerative. È logico che esso fallisca nelle forme di anemie aplastiche in cui il midollo osseo è in condizioni tali da non poter più rigenerare dei globuli rossi sia pure in modo anormale.

L'unico dato che può essere messo in discussione è se si tratta di guarigione, sia pure soltanto clinica, ma definitiva o solo di remissione. Il tempo troppo breve trascorso da quando fu consigliata ed iniziata per la prima volta la terapia epatica, non ci permette di dire se, cessata la somministrazione di fegato dopo aver raggiunto il risultato favorevole, si ha di nuovo a scadenza più o meno lunga una ricaduta, oppure se si può pensare ad una guarigione definitiva.

Da quanto fu fin'ora pubblicato risulta che dei casi si mantennero a dieta epatica per due o tre anni, osservando sempre il miglioramento; in altri casi, smessa la cura epatica dopo aver raggiunto un evidente miglioramento, si ebbero delle ricadute, in alcuni dei quali già due mesi dopo cessata la dieta epatica. Una nuova introduzione di fegato rimise il paziente in migliorate condizioni.

LEMAIRE ritiene che il miglioramento ottenuto nell'A. P. P. col regime a base di fegato è paragonabile alle remissioni che spontaneamente possono anche intervenire nel corso dell'anemia perniziosa: egli dice infatti, contrariamente a quanto afferma Griva, che nel sangue di questi individui si può ancora sempre svelare un certo grado di macrocitosi: e ciò dimostrerebbe che il male non è definitivamente guarito, ma rimane soltanto latente.

Da alcune osservazioni pubblicate finora risulta che il miglioramento può essere mantenuto somministrando dosi di fegato inferiori alle dosi curative.

A questo breve riassunto dello stato attuale delle nostre cognizioni sugli effetti della somministrazione del fegato in alcuni stati morbosi e specialmente nelle forme di anemia perniciosa criptogenetica, in quelle perniciosiformi e nelle anemie gravi, farò seguire la descrizione di alcuni casi di anemia che furono tutti sottoposti alla nuova cura dietetica a base di fegato, ad eccezione di uno che fu trattato con estratto di ghiandole linfatiche, la massima parte dei quali furono degenti nella Clinica Medica di Pavia.

Non certo mi indugerei a riferirli trattandosi di una casistica clinica esigua di fronte a quella straordinariamente numerosa degli autori stranieri e specialmente americani, se da essa non si traesse sempre degli utili ammaestramenti e se non offrisse l'occasione di dedurre alcune considerazioni.

OSSERVAZIONI CLINICHE PERSONALI

Caso I. - F. M. di anni 24, casalinga, coniugata, da Donada (Prov. di Rovigo).

Nulla di particolare nella anamnesi familiare e remota della paziente. Mestruazioni a 16 anni, poi normali. Sposatasi a 23 anni diede alla luce, sei mesi prima della entrata in clinica, un bambino sano e robusto. Dopo tre mesi, durante i quali allattava regolarmente il bambino, viene presa improvvisamente e trovandosi allora in pieno benessere, da brivido di freddo intenso, seguito da febbre elevata e cefalea. Cinque ore dopo, la febbre scompare con sudorazione. Lo stesso accesso febbrile si ripeté, cogli stessi caratteri ancora per quattro volte, durante il periodo di una settimana circa. Da questo momento si inizia uno stato di anemia gradualmente crescente con febbre a decorso quasi continuo, e l'ammalata nota tensione dolorosa all'ipocostro sinistro, per lo stabilirsi di una splenomegalia che in seguito andò aumentando progressivamente. Fu sottoposta per circa due mesi a intense cure ricostituenti e a base di Hémostyl, ferro e arsenico. Le fu somministrato anche chinino. Non osservando alcun miglioramento e peggiorando sempre più le sue condizioni, la paziente entra in Clinica il 21 novembre 1927. La paziente avverte un profondo senso di debolezza generale che la rende assolutamente incapace a compiere fatiche anche modeste e a mantenere la stazione eretta; ha modica cefalea e cardiopalmo; dispnea intensa se compie qualche sforzo anche lieve. Non anestesia e parestesie agli arti.

La cute è pallidissima con tinta giallo terrea, sclere con lieve tinta giallastra; non manifestazioni emorragiche. Pannicolo adiposo discretamente conservato. Temperatura a carattere continuo con lievi oscillazioni: 38° al mattino, 39° alla sera. Lieve succulenza della cute e lievi edemi agli arti inferiori.

Non papillite, non glossite, nè stomatite. Non dolente la regione dello sterno alla pressione. Nulla a carico dell'apparato respiratorio; aja cardiaca lievemente ingrandita: soffio sistolico alla punta che si diffonde sui focoli della base, specie sulla polmonare, dove il soffio sistolico è particolarmente accentuato e dove il secondo tono è aumentato.

La milza appare notevolmente ingrandita, invade l'area del Traube; il margine inferiore giunge alla ombellicale trasversa; il mediale alla linea mediana; superiormente si nasconde il viscere sotto l'arcata costale e il margine superiore arriva alla ottava costa. Ha consistenza notevolmente dura, è lievemente dolente, la superficie non appare perfettamente liscia ma lievemente irregolare come se fosse granulosa.

L'ottusità data dalla milza ha l'estensione misurata sul suo diametro massimo verticale di 23 cm.

Fegato: limite superiore in 4° spazio intercostale; limite inferiore 3 dita trasverse al di sotto dell'arcata costale, sull'ascellare anteriore; margine liscio regolare, un po' arrotondato, indolente. Sistema nervoso sensitivo e motorio normale.

Esami collaterali: eseguiti durante i primi giorni di degenza in Clinica.

Urine: quantità delle 24 ore cc. 1450 circa. Peso specifico 1011; colore giallo citrino

piuttosto intenso, albumina, zucchero, pigmenti biliari, sangue, assenti. Indacano tracce. Urobilina stria limite spettroscopica: 1:16.

Feci: sangue assente. L'esame microscopico mette in evidenza numerose goccioline di grasso neutro e molti cristalli di acidi grassi. Presenti le fibre muscolari indigerite, con striature trasversali ben evidenti. Non uova di elminti.

Stercobilina: stria limite spettroscopica: 1:600.

Sangue (24-11-1927): il siero si presenta di colorito giallo oro marcato. Reazione di Hijnmans van den Berg diretta immediata assente, diretta tardiva positiva, indiretta positiva intensa. Reazione di Wassermann, Sachs Georgi e Meinike: negative.

Resistenza globulare: emolisi iniziale 0.48. Totale 0.32.

Conteggio: Emoglobina 25 %; Globuli rossi 1.120.000; Valore globulare 1,13; Globuli bianchi 2.200.

L'esame morfologico del sangue, eseguito su strisci colorati col metodo May-Grunwald Giemsa, mette in evidenza forte polichilotosi e anisocitosi per presenza di megalociti ipercromici. Anisocromia; presenza di eritrociti policromatofili con punteggiature basofili e di elementi immaturi della serie rossa normale (eritroblasti) e della serie embrionale (megaloblasti basofili, policromatofili ed ortocromatici). Si nota in circolo anche qualche mielocita, e metamielocita neutrofilo: esponenti di un fenomeno reattivo secondario a carico del tessuto mieloide granulocitogeno. Rari elementi con corpi di Jolly e Cabot e con punteggiature basofile. Presenza di monociti a carattere immaturo. Plastrine fortemente diminuite di numero. Non si notano parassiti malarici. Dalla formula leucocitaria risulta neutrofilopenia con linfocitosi e monocitosi relativa.

Diagnosi - Anemia grave, ipercromica, di tipo pernicioso, criptogenetica, splenomegalica e con lieve epatomegalia, emolitica, ad insorgenza acuta, altamente febbrile, a decorso rapido e non aggredibile coi comuni pezzi terapeutici.

L'insorgenza e l'andamento acuto del processo morboso, lo stato febbrile elevato ed in particolar modo la presenza di una splenomegalia di alto grado, imprimono al quadro clinico un carattere assai atipico e raro.

La puntura della milza e la biopsia del midollo osseo praticata con trapanazione della tibia, metodi questi di ricerca clinica di grandissimo valore, che, per consiglio del mio Maestro Prof. FERRATA e sotto la sua direzione, già da vari anni vado praticando sugli ammalati e sulla cui importanza in clinica per la diagnosi e per una più completa conoscenza delle emopatie, avrò occasione di trattenermi in un'altra mia nota, hanno permesso di meglio identificare la forma morbosa in istudio, e di inquadrarla nella varietà splenomegalica dell'anemia perniciosa con reazione mieloide metaplastica della milza (tipo Pende).

La biopsia del midollo e la puntura della milza, ci hanno dato pertanto la possibilità di conoscere lo stato di questi organi; mettendo in evidenza da una parte la presenza di elementi che stavano a dimostrare una imponente reazione mieloide rossa del midollo osseo (reazione normocitoblastica accanto alla reazione megaloblastica, con riduzione del tessuto granulocitogeno), e dall'altra la compartecipazione della milza al processo morboso, il quale perciò aveva un carattere diffuso, sistematico, e intensamente rigenerativo, con possibile intrinseca facoltà alla attività riparatrice quando il tessuto eritropoietico fosse convenientemente ed adeguatamente stimolato e ricondotto alla normale sua funzione specifica. Stabilito perciò il diagnostico del caso in istudio di anemia perniciosa progressiva tipo Biermer, varietà splenomegalica con intensa metaplasia mieloide sistematizzata (midollo e milza) ad andamento acuto febbrile, si iniziò immediatamente il trattamento dietetico con somministrazione giornaliera di fegato, ottenendo un così rapido e profondo cambiamento delle condizioni generali e delle condizioni della crasi sanguigna dell'ammalata, da destare, in coloro che hanno potuto seguire da vicino il decorso del processo morboso, un vero senso di meraviglia, sollevando il più

grande entusiasmo per il nuovo metodo di terapia i cui brillanti successi riferiti dagli altri autori specie americani e tedeschi non ci erano per altro ignoti.

Dopo dieci giorni di degenza in clinica della paziente, espletati tutti gli esami, si iniziò il 1-12-1927 la cura epatica con fegato crudo fresco di vitello compresso in sospensione glicerica preparati espressamente dalla Ditta Zambelletti (1 cc. di tale sospensione equivaleva ad un gr. di fegato fresco). Si somministrava per la prima settimana dosi progressivamente crescenti ossia il primo giorno gr. 50 di estratto, il secondo e terzo giorno gr. 100, dal quarto giorno fino al settimo giorno gr. 200 e successivamente per un periodo di un mese e venti giorni (e cioè fino al 28 Gennaio 1928) quotidianamente 250 gr. di estratto. Soltanto per 5 giorni all'estratto glicerico, fu sostituito gr. 50 al giorno di polvere di Hepatopson, non avendo a disposizione in quel periodo l'estratto.

Sia la sospensione glicerica di fegato, come anche la polvere venne sempre bene accettata dalla paziente, e ben tollerata, anche quando all'inizio della cura le condizioni specie dell'apparato digerente non erano troppo buone. Sorpassati i primi giorni di somministrazione, durante i quali la paziente doveva fare un certo sforzo di volontà per assumere il medicamento, questo venne in seguito ingerito senza alcuna ripugnanza.

La quantità totale di fegato ingerito dalla paziente durante il periodo di un mese e 28 giorni è stato di Kg. 12 circa di fegato fresco crudo di vitello sotto forma di sospensione glicerica, e di gr. 250 di polvere di fegato essiccato Hepatopson, il che corrisponde ad un quantitativo di 1250 gr. di fegato fresco.

Naturalmente alla paziente veniva data la dieta comune ospedaliera. Nessuna altra terapia fu seguita.

Riassumo dalla diaria della cartella clinica le note più salienti delle profonde modificazioni del quadro morboso verificatesi in seguito alla cura istituita.

Già solo dopo una settimana dall'inizio della epatoterapia, si resero evidenti in modo manifesto i segni dello stabilirsi di un notevole e progressivo miglioramento generale della paziente. E da ricordare poi che la ammalata prima del suo ricovero in Clinica fu sottoposta per un lungo periodo di tempo a domicilio, per consiglio dei diversi sanitari da lei consultati, a numerose e svariate cure, allo scopo di migliorare il grave stato anemico, ricostituenti e a base di ferro, arsenico, lecitina ecc., senza trarre alcun giovamento poichè lo stato suo di anemia si aggravava sempre più.

Dopo pochi giorni di ingestione epatica, l'ammalata si sentì subito riavere nelle forze, crebbe l'appetito, migliorarono le funzioni digestive, scomparve quasi immediatamente la febbre: quattro giorni dopo l'inizio della cura la temperatura non oltrepassava i 36,5. Avvertì subito senso di benessere, di euforia, ed un rifiorire delle sue condizioni generali. Le gote e le mucose visibili, prima esangui, di un pallore giallo terreo, si colorirono in rosa gradatamente e sempre più intensamente, e andò aumentando il pannicolo adiposo. Contemporaneamente scomparvero in modo graduale e rapido i segni obiettivi dello stato anemico. Il polso si fece più valido, e meno frequente, cessarono i soffii anemici, come pure scomparve la dispnea che disturbava la paziente quando cercava di lasciare il letto e anche quando faceva qualche piccola fatica.

Le migliorate condizioni digestive si palesarono, oltre che soggettivamente, anche all'esame microscopico delle feci, le quali prima della cura denotavano una incompleta digestione ed un deficiente assorbimento delle sostanze proteiche e dei grassi: non si videro più fibre carnee indigerite, nè gocce di grasso neutro, nè cristalli di acidi grassi. L'alvo si mantenne sempre regolare, mai insorse diarrea. L'esame funzionale della secrezione gastrica eseguito colla colazione di prova il 13-1-1928 ossia dopo un mese e mezzo di cura, ha dato un reperto pressochè normale: Acido cloridrico libero presente 0,54 %. Acidità totale 1,27 %.

Disgraziatamente non abbiamo i dati della secrezione gastrica prima della cura, essendo stata omessa l'esecuzione della colazione di prova per le condizioni gravi della paziente.

Interessante poi è l'aumento della diuresi verificatosi durante il primo periodo di

	24 - XI - 1927 Entrata in Clinica	7 - XII - 1927	11 - XII - 1927	9 - I - 1928	28 - I - 1928	15 - II - 1928	19 - III - 1928	26 - III - 1928
Globuli rossi	1.120.000	1.190.000	1.850.000	2.460.000	4.200.000	4.700.000	4.800.000	5.480.000
Emoglobina °	25	25	32	67	65	79	81	73
Valore globulare (globuli bianchi)	1.13	1	0.88	1.39	0.77	0.84	0.84	0.67
Polinucleati Neutrofili °	2.240	2.200	5.200	6.600	4.200	5.100	4.400	6.000
Polinucleati Eosinofili °	38	60	69	69	70	75		74
Polinucleati Basofili °	1	2	3	8	4	4		4
Linfociti °	0	0	1	1	0	0		0
Monociti °	39	19	10	12	12	9		11
Normocitrollastri Basofili °	13	8	13	10	14	12		11
Normocitrollastri Policromatici °	0	1	0	0	0	0		
Normocitrollastri Ortocromatici °	1	2	0	0	0	0		
Normocitrocti Policromatici °	1	1	2	0	0	0		
Normocitrocti con corpi di Jolly °	1	5	1	0	0	0		
Normocitrocti con punteggiature basofili °	1	0	2	0	0	0		
Megaloblasti basofili °	1	1	1	0	0	0		
Megaloblasti policromatici °	2	0	0	0	0	0		
Megaloblasti ortocromatici °	2	1	0	0	0	0		
Piastrine	4	0	0	0	0	0		
Anisocitosi (megalocitosi)	assenti	presenti iso- late	presenti iso- late	presenti a gruppi lievi	presenti a gruppi assente	pres. come di norma assente		
Poichilocitosi	forte	forte	discreta	lieve	assente	assente		

cura epatica. Prima della ingestione del fegato la quantità media giornaliera delle urine era di circa cc. 1000; già al 4° giorno di cura la diuresi si fece più abbondante (cc. 2000) e rimase tale per circa un mese, per riprendere poi in seguito i caratteri normali (cc. 1000-1500). Contemporaneamente scomparve la succulenza della cute ed i lievi edemi agli arti inferiori.

Anche l'aumento progressivo del peso del corpo è esponente del notevole miglioramento avvenuto, essendosi verificato durante il periodo di cura un aumento di peso di oltre 10 Kg., che andò sempre più aumentando anche quando si sospese la epatoterapia.

Profonde modificazioni si verificarono in breve tempo a carico del quadro ematico, le quali risultano chiaramente dall'unita tabella.

I globuli rossi rapidamente, ossia nel decorso di nemmeno due mesi da 1.120.000 si portarono gradatamente e progressivamente a 4.700.000, iniziando un manifesto aumento già fin dal principio della epatoterapia, la quale, durante il periodo iniziale, non era stato nemmeno molto intensiva per i diminuiti poteri di funzionalità gastrica.

La quantità d'emoglobina andò aumentando in modo pressoché proporzionale all'aumento dei globuli rossi, ma tale però che l'indice emoglobinico da un valore superiore all'unità si portò ad un livello inferiore, perdendo perciò la forma morbosa uno dei caratteri principali della anemia pernicioso progressiva, ossia l'ipercromia. I globuli bianchi pure da 2.200 si portarono a 5.100. La formula leucocitaria subì una rapida e profonda trasformazione: era evidente prima della cura una neutrofilopenia (38 %) con linfocitosi relativa (39 %); al settimo giorno di cura la formula riacquistò i caratteri normali, poiché i neutrofili si portarono a 60 % ed i linfociti a 19 %; caratteri pressoché simili si osservarono anche ulteriormente, con lieve aumento anche degli eosinofili (4 %).

Scarse modificazioni si sono notate a carico del numero dei monociti.

Fatto interessante poi è stato la rapida scomparsa dal sangue circolante sia degli elementi immaturi della serie normoeritroblastica, sia degli elementi della serie megaloblastica, questi ultimi furono i primi a scomparire dalla periferia: dopo 11 giorni di cura si vide ancora qualche cellula normoeritroblastica immatura in circolo, e qualche normoeritrocita policromatico, e con corpi di Jolly e con punteggiature basofili.

Così pure scomparvero i megalociti, riducendosi perciò la anisocitosi fino a scomparire del tutto, assieme alla poichilocitosi.

Le plastrine, scarse all'inizio, andarono aumentando.

Accanto perciò ai segni di una attiva rigenerazione normoeritroblastica (aumento in circolo di normoeritrociti) e di una corrispondente inibizione della produzione megaloblastica (scomparsa nel sangue circolante di megaloblasti prima e di megalociti poi), accanto ai segni della presenza di una normale attività ematopoietica, in sostituzione della esaltata patologica attività precedente, per cui era impedita la maturazione completa delle cellule emoglobiniche, che venivano ancora, con caratteri di profonda immaturità, versati in circolo, (scomparsa infatti dal circolo di elementi della serie rossa normale e megaloblastica nucleati e con altri segni di immaturità), accanto ai segni della ripresa citoformativa del sistema leucoblastico (aumento di neutrofili ed eosinofili) e del sistema megacariocitico (aumento delle plastrine) si sono manifestate anche delle profonde modificazioni del ricambio emoglobinico, intimamente legati, come è noto, ai fenomeni di enolisi, i quali tanta parte hanno nella patogenesi della anemia pernicioso.

I dati raccolti mettono in rilievo la diminuita distruzione di globuli rossi, verificatasi in seguito alla cura istituita; perché l'urobilina e la stercobilina dalla stria limite spettroscopica di 1:16 la prima e 1:600 la seconda, diminuirono dopo circa un mese di cura fino a 1:1 e 1:40 rispettivamente.

Un altro fenomeno interessante e che trova riscontro in poche delle molteplici comunicazioni fino ad ora fatte dai vari autori sull'argomento della epatoterapia nelle anemie, è la rapida e spiccata riduzione di volume che ha subito, per effetto della cura, la milza, il cui ingrossamento notevole aveva fatto sospettare, all'insorgenza del processo morboso, una milza malarica. Non credo che possa sostenersi l'ipotesi di una in

fezione da plasmadio, dopo la nessuna influenza esercitata dalla china sulla febbre e sulla splenomegalia, entrambe profondamente modificate invece dalla somministrazione del fegato.

Espongo qui le misure dei diametri della proiezione della milza, le quali sono l'indice più eloquente della rapidissima diminuzione di volume dell'organo.

Prima della cura: diametro massimo verticale cc. 23

Il 1-XII-1927 inizia la ingestione di estratto di fegato

Il 13-XII-1927 diametro massimo verticale cc. 19.

Il 23-XII-1927 diametro massimo verticale cc. 13; trasverso cc. 10

Il 2-1-1928 diametro massimo verticale cc. 12 trasverso cc. 9.

Il 13-1-1928 diametro massimo verticale cc. 12 trasverso cc. 9.

Il 20-1-1928 diametro massimo verticale cc. 12 trasverso cc. 8½

Da questi dati risulta che la riduzione di volume della milza, si rese evidente, alla percussione ed alla palpazione, già 13 giorni dopo l'inizio della cura. In seguito la diminuzione della splenomegalia continuò progressivamente fino a che al 23° giorno di cura la milza si rese palpabile appena col suo polo inferiore durante gli atti respiratori.

Anche il fegato, debordante di 3 dita trasverse sotto l'arcata costale lungo l'ascellare anteriore, colla cura epatica si ridusse notevolmente di volume, in modo meno evidente però della milza.

Il fegato rimase sempre palpabile, presentandosi con margine sottile, rivolubile di consistenza normale, non dolente e di forma press'a poco simile al fegato lamellare

Tali le condizioni della paziente durante la sua degenza in Clinica.

Dopo il trattamento dietetico epatico durato, come abbiamo detto, un mese e 28 giorni circa, viene trattenuta ancora in osservazione per una ventina di giorni durante i quali si sospose il trattamento terapeutico, mantenendosi, anzi migliorando sempre più le condizioni generali e lo stato della crasi sanguigna. Viene dimessa dalla Clinica il 19 Febbraio 1928 in istato si può dire di perfetta guarigione clinica.

Si rivede la paziente il 26-III-1928. Essa riferisce di aver osservato anche a casa un progressivo ristabilirsi delle sue condizioni di salute, di godere sempre forte appetito, digestione ottima, ancora aumento di peso (7 Kg. di aumento ancora dalla uscita dalla clinica; in tutto complessivamente è aumentata di circa 18 Kg.). Obiettivamente si riscontra stato di sanguificazione ottimo: mucose ben colorite, cute rosea, pannicolo adiposo abbondante; milza palpabile al suo polo inferiore cogli atti inspiratori, consistenza piuttosto dura, non dolente, proiezione della sua ottusità entro limiti pressochè uguali a quelli riscontrati precedentemente (diametro massimo cm. 12). L'esame del sangue ha messo in rilievo uno stato di iperglobulia raggiungendo i globuli rossi 5.480.000, cifra notevole se si tiene conto che si tratta di una donna, nella quale come è noto comunemente la cifra normale degli eritrociti è al di sotto dei 5.000.000. Emoglobina 73 %: risulta perciò un valore globulare di 0,67. Globuli bianchi 6.000 con formula leucocitaria pressochè normale. Nessuna forma immatura in circolo né della serie rossa, né della serie bianca. Non megalocitosi.

Caso II - C. G. di anni 54, contadina coniugata da Gambalò (prov. Pavia).

Nulla di speciale nell'anamnesi familiare. Le mestruazioni, comparse a 14 anni, si mantennero sempre regolari per ritmo e per quantità. Nel periodo della pubertà fu colpita da notevole anemia che rapidamente migliorò con opportune cure e conducendo una vita piuttosto attiva in campagna. A 18 anni si sposò con uomo sano; ebbe sei gravidanze condotte tutte a termine: i figli godono ottima salute. Non mai aborti. A 44 anni le mestruazioni scomparvero definitivamente. Incominciò allora un periodo di notevole e progressivo ingrassamento e la paziente andò acquistando aspetto pletorico, con aumento della pressione arteriosa. Non ebbe a soffrire tuttavia particolari disturbi, fino alla primavera del 1928, epoca nella quale la paziente incominciò a notare che progressivamente

dimagriva, impallidiva e perdeva con rapidità le forze. L'appetito divenne scarso, la digestione difficile, l'alvo molto stitico. Si accorse anche della comparsa di una evidente tinta subitterica della cute e delle mucose. Il fegato, ma specialmente la milza, si ingrossarono notevolmente. Comparvero anche edemi agli arti inferiori. Non ebbe febbre. Dopo un breve periodo di lieve sosta, questa sintomatologia si ripresentò in maniera più accentuata: alla anemia notevole, ed al subittero, si aggiunse la comparsa di piccole suffusioni emorragiche sugli arti in particolar modo nei punti dove si esercitava un trauma anche lieve. Ad intervalli la paziente accusava bruciori in bocca specie sulla lingua e sulle gengive, la cui mucosa si faceva arrossata e tumefatta. Nonostante le cure intraprese, le condizioni andarono sempre peggiorando: il senso di indebolimento si fece accentuatissimo, i sintomi di un grave stato anemico sempre più spiccati e il dimagrimento si fece notevolissimo (20 Kg. di diminuzione di peso dall'inizio della malattia).

Entra in Clinica il 15-XI-1928.

Soggettivamente l'a. accusa accentuatissimo stato di astenia, che le impedisce di lasciare anche per poco tempo il letto; ronzi alle orecchie; vertigini, lieve dispnea, inappetenza e difficile digestione.

Obbiettivamente si nota costituzione scheletrica regolare; cute e mucose pallide, con tinta giallo-terrea, senza manifestazioni emorragiche; pannicolo adiposo in parte ancora conservato; non si palpano ghiandole linfatice ingrossate. Polso piccolo, frequente, alle volte irregolare. Pressione arteriosa 165; diuresi regolare; alvo stitico; non edemi; temp. oscillante da 37,2 al mattino a 38° all'asera. Solo ad intervalli si nota sulla mucosa linguale segni di papillite. Molto dolente è la pressione digitale esercitata sullo sterno. Nulla d'importante a carico dell'apparato polmonare ad eccezione di note di enfisema. Cuore notevolmente ingrandito: punta in 6° spazio; limite destro debordante di cent. 2 dalla marginale dello sterno. Fascio ampio 8 cm. All'ascoltazione lieve soffio sistolico sulla punta e sul focolaio della valvola aortica. Rinforzo del secondo tono sulla polmonare.

Milza molto ingrandita, lievemente dolente, superficiale liscia; consistenza parenchimatosa; il polo inferiore arriva alla linea ombelicale trasversa; il polo superiore trovavasi nell'8° spazio intercostale; diametro massimo longitudinale 17 cm.; trasversale 11 cm.

Fegato pure notevolmente ingrandito; margine superiore in quarto spazio intercostale, il margine inferiore tre dita trasverse sotto l'arcata costale; presenta consistenza normale.

Nulla si osserva a carico del sistema nervoso sensitivo e motorio. Non zone di anestesia e di parestesie. Riflessi superficiali e profondi presenti.

Esami di laboratorio.

Urine: quantità delle 24 ore cc. 1500 circa; peso spec. 1020. Albumina presente in piccola quantità, zucchero e sangue assente; reazione dell'idacano intensamente positiva, urobilina stria limite spettroscopica 1:4; nel sedimento non cilindri, qualche glob. bianco.

Feci: Sangue assente; all'esame microscopico si vedono numerose fibre carnee non digerite, con striature trasversali ben evidenti; non uova di elminti.

Stercobilina stria limite spettroscopica 1:800.

Sangue: Il tempo di coagulazione del sangue è normale, e così pure la retrazione del coagulo si compie come di norma. Il siero si presenta di colorito giallo-oro marcato. Reazione di Hijnans van den Berg diretta immediata assente, diretta tardiva debolmente positiva, indiretta intensamente positiva. Reazione di Wassermann, Sachs Georgi e Melnick: negative.

Conteggio (15-XI-1928): Globuli rossi 1.430.000; emoglobina 52 %; Valore globulare 1,85; Globuli bianchi 5.000.

L'esame morfologico del sangue, eseguito su strisci colorati col metodo May-Grunwald Giemsa, mette in evidenza lieve poichilocitosi, spiccata anisocitosi per presenza di eritrociti intensamente colorati e di dimensioni superiori alla norma (megaloцити ipercromi). Non si vedono in circolo né eritroblasti, né megaloblasti. Non emazie con punteggiature basofile; non policromasia. Scarso plastrine isolate; assenza di parassiti malarici. Eritrociti granulo-filamentosi quasi assenti.

Formula leucocitaria: Polinucleati neutrofili 51 %; Polinucleati eosinofili 2 %; Polinucleati basofili 0; Monociti 3 %; Linfociti 44 %.

Esame del succo gastrico estratto dopo colazione di prova: assenza completa di acido cloridrico libero, e di acidità totale.

L'estrazione frazionata del contenuto gastrico fatta dopo iniezione sottocutanea di 1 mg. di cloridrato di istamina ha confermato l'assenza assoluta della secrezione cloridrica.

L'esame radiologico del tubo digerente ha dimostrato uno stomaco a contorni regolari, senza modificazioni tali da far supporre l'esistenza di una neoplasia.

Il materiale ottenuto con puntura della milza appare costituito non da succo splenico puro, ma prevalentemente da sangue. Strisciato questo e colorato col May-Grunwald Giemsa, all'osservazione microscopica si nota la presenza prevalente di globuli rossi maturi nei quali il fenomeno della megalocitosi ipercromatica è ancor più evidente che negli eritrociti del sangue circolante periferico. Si trovano inoltre in grande quantità delle forme nucleate che per i caratteri morfologici, per la struttura del nucleo, per le dimensioni del protoplasma, il quale in alcuni elementi è intensamente basofilo, in altri policromatico e in altri acidofilo, si debbono senz'altro ritenere appartenenti alla serie megaloblastica. Si vede inoltre qualche raro normocitroblasto. Presenti gli elementi propri del tessuto splenico (linfoblasti e linfociti) non però in grande quantità, e granulociti neutrofili ed eosinofili, con metamielociti e mielociti. Numerosi megalociti con corpi di Cabot.

La biopsia del midollo tibiale ha permesso pure di osservare la presenza di megaloblasti basofili ed acidofili.

Pertanto in base ai dati clinici, ai reperti del sangue e specialmente della puntura splenica e della biopsia del midollo osseo si pone la diagnosi di anemia grave perniziosa, criptogenetica con cospicua splenomegalia; (varietà splenomegalica tipo Strumpel-Bignami).

Il 23 novembre 1928 l'a. inizia una cura epatica intensiva, ingerendo ogni giorno 6 cucchiaini di estratto totale glicerico di fegato di vitello (Esepin Zambelletti) equivalenti a gr. 300 di fegato fresco crudo. La cura sempre ben tollerata dalla paziente venne senza interruzione continuata sotto la nostra sorveglianza per più di due mesi (l'a. viene dimessa dalla clinica alla fine di gennaio 1929). Durante l'epatoterapia, ci siamo astenuti da qualsiasi altro trattamento, solo si somministrava alla paziente dopo ciascun pasto una soluzione di acido cloridrico e pepsina. La dieta era costituita da minestra, carne, uova, abbondante verdura e frutta fresca.

Già sin dai primi cinque o sei giorni di cura, l'a. ha avvertito soggettivamente lo stabilirsi di un rapido miglioramento che andò nei giorni seguenti progressivamente aumentando. I primi fenomeni a scomparire furono nei primi giorni i rialzi termici e quel senso di prostrazione, e di astenia che obbligava la paziente ad abbandonarsi nel letto, l'inappetenza e la nausea per i cibi.

In poco più di una settimana di cura epatica l'a. poté alzarsi per qualche ora al giorno e seguire un'alimentazione abbondante e svariata.

Ritornò l'appetito, migliorarono le funzioni digerenti, aumentarono rapidamente e progressivamente le forze. Scomparvero rapidamente i sintomi soggettivi anemici, il ronzio alle orecchie e le vertigini, ed in seguito al colorito pallido, con lieve tinta subitterica della cute e mucose, si sostituì un colorito normale. Anche le urine, prima di colorito notevolmente scure perchè urobilinuriche, si fecero più chiare e si ridusse fino a scomparire quasi in totalità l'indacemuria. La milza a poco a poco si ridusse notevolmente, fino a rendersi appena palpabile durante gli atti inspiratori. Meno evidentemente si ridusse il fegato. Scomparvero anche i bruciori sulla mucosa linguale prima frequenti: durante il trattamento epatico si presentarono fugacemente i fatti infiammatori solo qualche volta. Si ebbe un aumento di peso di Kg. 2,600 in meno di due mesi.

L'unita tabella degli esami di sangue periodicamente praticati dimostra il notevole

CASO II - C. G.

Anemia perniciosa splenomegalica

	15 XI-1928 Entrata in Clinica	5 XII-1928	16 XII-1928	31 XII-1928	17 I-1929	4 II-1929
Globuli rossi	1.430.000	1.580.000	2.700.000	3.260.000	3.360.000	3.860.000
Emoglobina %	52	57	73	75	81	73
Valore globulare	1.85	1.78	1.30	1.17	1.22	0.96
Globuli bianchi	5.000	4.400	5.600	5.000	7.800	7.000
Urobilina	1 : 4	1 : 2	1 : 2	1 : 2	1 : 2	traccie in- dosabili
Stercobilina	1 : 800	1 : 800	1 : 600	1 : 100	1 : 300	1 : 100

miglioramento della crasi ematica, rappresentato da un rapido e progressivo aumento della quantità della emoglobina e del numero dei globuli rossi, i quali dopo poco meno di un mese di cura epatica, raddoppiarono la loro cifra. Il valore globulare da 1,85 discese nell'ultimo esame a 0,96. Un po' meno vivace è stato l'aumento dei leucociti, i quali raggiunsero tuttavia dopo circa due mesi il tasso normale.

Alla linfocitosi relativa e neutrofilopenia si sostituì una formula leucocitaria con un rapporto normale tra linfociti e neutrofili.

Interessanti poi sono le modificazioni morfologiche degli elementi del sangue: dopo circa una quindicina di giorni di cura la spiccata megalocitosi periferica si ridusse in modo evidente per diminuzione dei megalociti ipercromi; così pure si ridusse la poichilocitosi. Non si trovano più in circolo nemmeno i microciti, i quali precedentemente, cogli elementi a grandi dimensioni davano una netta e spiccata anisocitosi. Nemmeno durante il periodo di più intensa azione favorevole sulla crasi sanguigna da parte della cura istituita, si videro comparire in circolo eritroblasti e tanto meno megaloblasti.

Sempre scarse rimasero le plastrine: così pure mai particolarmente accentuata si rese la reazione granulo-filamentosa.

L'emolisi, forte prima della cura, in seguito alla somministrazione di fegato, ha subito una notevole riduzione ed in particolare si è visto ridursi il bilinogeno fecale, che come ha dimostrato Pietra, costituisce uno degli elementi di maggiore importanza, in confronto dell'urobilinuria, nel giudizio sulla entità della distruzione globulare.

Interessante e di notevole valore mi sembra il reperto della puntura della milza eseguita dopo circa due mesi di cura epatica, specialmente se lo si confronta col reperto della puntura splenica praticata avanti l'inizio del trattamento. Si nota anzitutto la scomparsa completa della profonda anisocitosi dei globuli rossi, la quale si era manifestata, nel sangue estratto dalla milza con puntura, di grado superiore all'anisocitosi del sangue periferico. Scompare anche la poichilocitosi. Accanto a questa assenza dei megalociti ipercromici, si nota pure l'assenza si può dire assoluta dei megaloblasti, i quali con tutte le loro forme di evoluzione, costituivano all'esame eseguito in precedenza una caratteristica particolare.

Gli elementi che, accanto ai globuli rossi, si trovano nei preparati per istricio, sono essenzialmente elementi della serie linfatica (linfoblasti, prolinfociti e linfociti) con qualche cellula monocitoide di aspetto normale appartenente al tessuto reticolo-endoteliale. Presenti numerosi leucociti neutrofili maturi, e, in grande quantità leucociti eosinofili. Ad eccezione di questa notevole eosinofilia, si ha l'impressione di avere di fronte un preparato per istricio di tessuto splenico normale.

Oltre al reperto della puntura della milza sarebbe stato interessante avere anche quello della biopsia del midollo osseo, al fine di stabilire un confronto coll'esame di questo

tessuto, eseguito prima della cura epatica, e seguire il comportamento anche nel midollo del tessuto megaloblastico sotto l'influenza della terapia. Questa ricerca, non molto gradita alla paziente, venne per ovvie ragioni tralasciata: si ha però ragione di ritenere almeno in via d'ipotesi, sulla base delle osservazioni del sangue circolante e del succo splenico, che anche nel tessuto midollare doveva essere avvenuta una scomparsa dei megaloblasti. Durante il periodo del più evidente miglioramento soggettivo ed obiettivo, con funzioni digerenti sublettivamente normali e con una crasi sanguigna pressochè normale, ho ricercato la secrezione gastrica sotto l'azione del cloridrato d'Istamina (1 mg. sottocute). Come prima della cura epatica, così anche dopo due mesi di trattamento, ho notato assenza assoluta di acido cloridrico nel contenuto gastrico estratto frazionatamente.

Caso III - S. C. di anni 56 contadina da Ottobiano (Prov. Pavia).

Nulla nell'anamnesi famigliare. Nell'infanzia soffrì di morbillo, e di una forma febbrile, curata con chinino, e che pare fosse stata malaria. Sposatasi a 21 anni ebbe 6 figli sani; non aborti. Mestruò a 14 anni; menopausa a 40.

Quattro anni fa notò comparsa di uno stato anemico notevole con leggeri edemi cutanei e tinta giallastra della cute e mucose; deperimento accentuato; difficoltà della digestione, anoressia; l'alvo si fece diarroico; le urine apparivano di colorito piuttosto oscuro e contenevano albumina. Tenne il letto per due mesi e fece cure ricostituenti. Stette bene per qualche mese, poi i fatti morbosi succeduti si ripresentarono colla stessa intensità di prima. Con questa alternativa di miglioramenti e di peggioramenti, i quali in genere iniziavano durante la primavera, arrivò fino al 1928. Nel marzo di quest'anno ricomparve il grave stato anemico, la tinta subitterica, il deperimento, l'anoressia, e la diarrea. A tutto questo si aggiunsero anche i segni di una stomatite piuttosto intensa. Le fu riscontrato per la prima volta tumore di milza discreto che però andò riducendosi in seguito. Non ebbe mai febbre, mai emorragie cutanee e dalle mucose.

Persistendo nonostante le cure le condizioni di grave anemia, entra in Clinica il 22-XI-1928.

L'ammalata si trova in uno stato di grave anemia: è molto deperita, e astenica. La cute e le mucose pallide presentano una tinta giallo-terrea; è apiretica; non si palpano ghiandole linfatiche ingrossate. Lieve soffio sistolico sulla punta del cuore. Il fegato è lievemente ingrandito; la milza si palpa durante i profondi atti inspiratori e ha consistenza piuttosto dura. Nulla a carico del sistema nervoso.

Esami di laboratorio: fatti il 24-XI-1928. Urine: quantità delle 24 ore circa cc. 1000; Peso specifico 1012, zucchero, sangue, indacano assenti; albumina presente in scarsa quantità ($\frac{1}{3}$ per mille). Nulla nel sedimento. Urobilina: stria limite spettroscopica 1:4.

Feci: sangue assente; bilinogeno: stria limite spettroscopica 1:800.

L'esame del succo gastrico eseguito una volta dopo la colazione di prova, e un'altra volta dopo iniezione di un milligrammo di cloridrato di Istamina ha messo in evidenza l'assenza di acido cloridrico libero, e scarsa acidità totale.

Esami di sangue: Globuli rossi 1.380.000; Emoglobina 43 %; Valore globulare 1,53; Globuli bianchi 3.100.

Formula leucocitaria: Leucociti polinucleati neutrofili 53,5 %; eosinofili 5 %; Basofili 0; Linfociti 40 %; Monociti 1,5 %.

Anisocitosi forte con megalocitosi e microcitosi. Poichilocitosi discreta. Non si vedono globuli rossi nucleati nè della serie normocitroblastica, nè della serie megaloblastica.

Il siero di sangue si presenta di un colorito giallo-oro; la reazione di van den Berg diretta immediata assente; indiretta nettamente positiva.

Reazione di Wassermann, Sachs Georgi e Meinicke negative.

Puntura della milza: L'ago penetra nel viscere con notevole difficoltà; e si riesce ad aspirare solo una piccolissima quantità di sangue. Si allestiscono dei preparati per istriaccio. Molti globuli rossi appaiono come riganti e notevolmente pallidi come ombre di elementi in enolisi. Si notano pochi elementi endoteliali, numerosi linfociti.

Biopsia del midollo mediante trapanazione del corpo dello sterno. Si nota un midollo attivamente funzionante nei suoi sistemi costitutivi. Particolarmente numerosi sono gli eritroblasti, in mezzo ai quali si vedono molti elementi di sicuro carattere megaloblastico (megaloblasti basofili, policromatofili e acidofili).

In base ai dati anamnestici, clinici e di laboratorio si pone il diagnostico di *anemia perniciosa eritrogenetica, con lieve splenomegalia*.

Il 12-XII-1928 si inizia una intensa cura epatica facendo ingerire giornalmente alla paziente cc. 100 di un estratto di fegato di vitello corrispondente a gr. 300 di fegato fresco. L'ammalata dopo i pasti prende acido cloridrico e pepsina.

Anche in questo caso, non tardarono a manifestarsi i primi segni del miglioramento apportato dalla terapia epatica. Dopo solo una settimana di cura i sintomi soggettivi del grave stato anemico si attenuarono notevolmente e l'ammalata avvertì un profondo cambiamento delle condizioni sue generali. Dopo due settimane di terapia epatica il miglioramento si fece sempre più manifesto: scomparve l'astenia, migliorarono le condizioni del tubo digerente, aumentò l'appetito. L'ammalata poté lasciare presto il letto.

Caso FI - S. C.

Anemia perniciosa

	24-XI-1928 Entrata in Clinica	20-XII-1928 dopo una settimana di cura epatica	27-XII-1928 dopo due settimane	3-I-1929 dopo tre settimane	17-I-1929 dopo cinque settimane	24-I-1929 dopo sei e settimane	31-I-1929 dopo otto settimane	7-II-1929 dopo otto settimane
Globuli rossi	1.380.000	2.000.000	2.620.000	2.500.000	2.500.000	2.600.000	3.080.000	3.160.000
Emoglobina %	43	47	59	62	68	62	70	76
Valore globulare	1,53	1,16	1,13	1,24	1,36	1,18	1,16	1,22
Globuli bianchi	3.00	4.600	4.600	4.200	4.800	4.200	4.700	5.100
Urobilina	1 : 4	1 : 2	indosabile		indosabile	indosabile		
Sterobilina	1 : 800	1 : 500	1 : 200		1 : 100	1 : 100		

Presentiamo nell'unita tabella gli esami di sangue periodicamente eseguiti. Da essi appare un aumento progressivo dei globuli rossi, i quali però raggiunta dopo due settimane di cura la cifra di 2 milioni e mezzo circa non accennarono ad aumentare ulteriormente, non ostante si insistesse nella somministrazione dell'estratto epatico, che venne dato sempre quotidianamente alla stessa dose.

Anche l'emoglobina, raggiunto il valore oscillante attorno alla cifra di 60, non continuò la sua ascesa.

Il valore globulare da 1,53 discese rapidamente a 1,13 prima presentando poi nelle settimane successive delle transitorie oscillazioni. I globuli bianchi aumentarono fino alla cifra massima di 4.800. Rapidamente si ridusse la poichilocitosi e la megaloцитosis. Non comparvero mai in circolo né in questo periodo, né in seguito elementi immaturi della serie rossa normale, né della serie megaloblastica. Sempre scarsa fu la reazione granulocitosa in tutti i periodi.

Non accennando la crisi sanguigna a migliorare ulteriormente, alla fine della sesta settimana di cura si sostituisce l'estratto epatico, con un'altro più concentrato, ma sempre somministrato in quantità corrispondente alla dose giornaliera di gr. 300 circa di fegato fresco. Il numero dei globuli rossi riprese tosto ad aumentare e così la quantità di emoglobina.

Nessuna modificazione a carico del volume del fegato e della milza, i quali per altro non si presentavano prima della cura molto ingranditi. Costante rimase l'achilia gastrica anche con iniezione di istamina.

L'ammalata aumentò il proprio peso corporeo in otto settimane di cura di oltre quattro chilogrammi. Diminui il processo emolitico fin dalle prime due settimane di trattamento epatico, rientrando la distruzione globulare nei limiti normali e tale rimase l'emolisi anche quando mancava l'aumento dei globuli rossi.

Sempre in istato di progressivo miglioramento delle condizioni soggettive ed obbiettive, la paziente continua attualmente la cura epatica in Clinica.

Caso IV. - (osservato, curato e seguito pure nella nostra Clinica, e che costituì per il collega Dr. Bettoni argomento di una nota sulla terapia epatica delle anemie perniciose presentata alla Società Medico Chirurgica di Brescia).

B. L. da Garlasco, di anni 45, contadina, entra in Clinica Medica il 1 Giugno 1927, con diagnosi di anemia grave, che avrebbe avuto inizio nell'ottobre 1926. Però pare che anche negli anni precedenti, andasse soggetta a periodi di anemizzazione.

L'ammalata si trova in un grave stato di debolezza generale; ha disappetenza, difficoltà digestione, talvolta vomito.

La cute attualmente ha un colorito pallido, giallo limone; pallide pure sono le mucose. Non ha stomatite, nè papillite linguale in atto. Nulla a carico dell'apparato respiratorio e cardiovascolare.

Addome globoso, indolente; milza palpabile facilmente due dita sotto l'arcata costale; il polo superiore è all'8° spazio sulla ascellare media.

Urine giallo chiare: peso specifico 1013. Albumina, zucchero, pigmenti biliari assenti; indicano tracce; urobilina stria limite spettroscopica 1:8. Feci, dure, sciale giallo chiaro, assenza di uova di parassiti; presenza di poche fibre carnee però ben digerite; stercobilina stria limite spettroscopia 1:100.

Sangue: globuli rossi 1.300.000; globuli bianchi 4.100; emoglobina 30 %; valore globulare 1,15. Siero di sangue di colorito giallo oro: reazione di van den Berg diretta immediata negativa, indiretta positiva.

Negli strisci di sangue colorati col May-Grunwald Giemsa si riscontra: anisocitosi, polichilocitosi; presenza di megaiociti e di megaloblasti in pochi ma sicuri esemplari, ipercromia, piastrinopenia.

Formula leucocitaria: neutrofili 80 %, eosinofili 2 %, monociti 1%, linfociti 16 %, le altre forma 1 %.

Succo gastrico: estratto a digiuno con la sonda nella quantità di gr. 30; acido cloridrico libero assente, acidità totale 3 gradi. Dopo 40 m' dalla colazione di prova acido cloridrico libero assente, acidità totale 3 gradi. Dopo 1 h. e 30 m' acidità totale 2 gradi.

Fermenti peptici, sempre assenti (metodo Gross).

In base ai dati anamnestici e clinici raccolti si è posto il diagnostico di anemia ipercromica a tipo pernicioso criptogenetica. Si iniziò l'8 giugno 1927 la somministrazione giornaliera di gr. 200-250 di fegato di bue che, seguendo le istruzioni degli Autori americani, veniva prima tritato e fatto cuocere per 10 m' in circa 300 gr. di acqua, con l'aggiunta di un po' di sale, e di qualche sostanza aromatica.

Questa specie di pappa sostituiva nella dieta giornaliera la carne del mezzodi.

Alla paziente venivano date anche minestra, verdura e frutta.

Nei primi giorni l'ammalata dimostrava una certa ripugnanza, probabilmente sostenuta anche dalla disappetenza e dopo il pasto di fegato accusava un senso di peso alla regione epigastrica maggiore del consueto.

Ma ben presto questi sintomi scomparvero, nè più si ripeterono per tutto il tempo della degenza. Non tardarono a manifestarsi i benefici della cura. Le modificazioni della crasi sanguigna sono prospettate nella seguente tabella.

CASO IV - B. L.

Anemia perniciosa

	1 Giugno 1927 entrata in Clinica	20 Giugno 1927	2 Luglio 1927	18 Luglio 1927	29 Luglio 1927	28 Ottobre 1927
Globuli rossi	1'300'000	1'800'000	1'880'000	2'300'000	3'070'090	3'700'000
Emoglobina %	30	40	40	54	56	65
Valore globulare	1,15	1,11	1,06	0,93	0,93	0,87
Globuli bianchi	4100	3080	3600	—	4000	—

Da essa risulta che 12 giorni dopo l'inizio della cura epatica il numero dei globuli rossi subì un aumento di 500.000 che andò ulteriormente aumentando in modo progressivo.

Anche l'emoglobina subì un costante aumento, con riduzione però contemporanea del valore globulare il quale da una cifra superiore all'unità, si portò al di sotto di essa. Non si notò invece aumento dei globuli bianchi i quali rimasero pressochè costanti di numero, che invero non rappresentava una forte leucopenia.

Si notò anche riduzione della quantità della bilina eliminata colle urine, e si osservò una diminuzione della intensità del colorito giallo oro del siero di sangue, nel quale la reazione indiretta di van ~~den~~ Berg, prima intensamente positiva, divenne appena sensibile.

Anche le condizioni generali soggettive ed obiettive della paziente migliorarono con rapidità. Diminui il pallore della cute e delle mucose, il viso assunse un aspetto meno sofferente, meno apatico, andò aumentando l'appetito, scomparvero le sofferenze digestive, l'alvo si fece più regolare, nelle feci si trovarono scarse fibre carnee ben digerite. La paziente riprese a poco a poco la sua energia ed in poco tempo si portò in condizioni di lasciare per qualche ora al giorno il letto.

L'aspetto generale, la vivacità dei movimenti, le forze fatte maggiori, la comparsa di colorito roseo sulla cute e sulle mucose, la scomparsa degli edemi, la milza ritornata entro limiti normali, i dati infine degli esami di sangue stavano tutti a dimostrare che ormai tutta la sindrome del processo morboso era cessata.

La paziente viene dimessa dalla clinica alla fine di luglio, colla raccomandazione vivissima di non abbandonare a casa la dieta che in 50 giorni circa l'aveva portata a quel punto di benessere insperato.

Tre mesi dopo si ripresenta per visita ambulatoria in Clinica.

Dal giorno della sua dimissione, secondo sua affermazione, essa aveva continuato la dieta di fegato, sospendendola solo una ventina di giorni prima della visita. Riferisce di aver goduto sempre ottima salute, e di aver atteso alle faccende di casa ed anche ai lavori campestri, come era solita fare prima di ammalare.

Caso V - L. V. di anni 24 - contadina - sposata - da Chignolo Po (Prov. di Pavia).

Entra in clinica medica il 9 settembre 1927.

Nulla di particolare risulta dall'anamnesi famigliare. Non ebbe a soffrire alcuna malattia degna di nota. Mestruò a 14 anni e le mestruazioni seguirono sempre regolari.

Nel 1922 si sposò con un uomo sano. Dapprima ebbe due gravidanze portate regolarmente a termine; in seguito ebbe un aborto al 4° mese, e poi una gravidanza normale con parto espletatosi, senza eccessiva perdita di sangue, un mese prima della sua entrata in clinica; venne alla luce un bambino vivente e sano.

Un mese prima però del parto incominciò ad avvertire senso di debolezza, che an-

dava accentuandosi sempre più, inappetenza, senso di peso all'epigastrio, e sintomi soggettivi ed obiettivi di uno stato anemico piuttosto intenso. Non migliorando le sue condizioni neanche dopo l'espletamento del parto, la paziente fu ricoverata in clinica un mese dopo questo avvenimento.

Alla sua entrata in ospedale presenta i sintomi subiettivi ed oggettivi di un grave stato anemico; mucose visibili e cute pallidissime, lievi edemi agli arti inferiori; nulla all'apparato respiratorio, ai lati del collo visibili delle pulsazioni, sul cuore soffi anemici.

Non esistono nè comparvero mai manifestazioni emorragiche, non segni di stomatite e papillite, non ingrossamento delle ghiandole linfatiche, milza e fegato in limiti normali.

Non rialzi termici; alvo regolare; diuresi normale.

Esame urine: peso specifico 1011; albumina, zucchero indicano sangue, assenti.

Urobilina presente in discreta quantità.

Esame feci: L'esame microscopico mette in evidenza numerose fibre vegetali e fibre

Caso V - L. V.

Anemia perniciosa

	13 Settembre 1927	29 Settembre 1927	22 Ottobre 1927
Globuli rossi	1.400.000	1.500.000	3.620.000
Emoglobina %	28	30	62
Valore globulare	1	1	0.86
Globuli bianchi	3.500	12.000	6.000
Polinuc. neutrofili	52		54
» eosinofili	3		14
» basofili	0		0
Linfociti	33		23
Monociti	5		8
Metamicrociti	3		1
Mielociti	1		0
Normoeritroblasti basofili	0		0
» policromatici	0		0
» acidofili	1		0
Normoeritrociti policromatici	2		0
» con punteggiature basofili	1		0
Megaloblasti basofili	1		0
» ortocromatici	1		0
Megalociti ipercromi	+++		—
Piastrine	presenti normali		normali
Anisocitosi	forte		assente
Poichilocitosi	forte		assente

carnee di cui qualcuna con strie trasversali. Si vedono pure dei grani di amido con strie concentriche ben evidenti. Non uova di elminti.

Esame sangue: Globuli rossi 1.400.000; Emoglobina % 28 - Valore globulare 1; Globuli bianchi 3.500.

L'esame degli strisci colorati col May-Grünwald Giemsa ha messo in evidenza: spiccata poichilocitosi ed anisocitosi per presenza di numerosi megalociti, alcuni dei quali nettamente ipercromici. Si vede qualche grosso elemento cellulare a carattere linfoide ossia affatto sprovvisto di granulazioni con protoplasma abbondante, intensamente basofilo. Il nucleo ha i caratteri di un nucleo megaloblastico, non avendo la fine struttura del nucleo emocitoblastico; in esso si intravedono ancora uno o due nucleoli. Per questi caratteri tali elementi si possono classificare come promegaloblasti basofili. Si vedono anche globuli rossi di dimensioni grandi, con protoplasma fortemente acidofilo, e con nucleo voluminoso (megaloblasti ortocromatici). Scarsi sono gli elementi immaturi e giovani della serie normo-eritrocitaria: solo qualche raro eritrocita ortocromatico nucleato e qualche eritrocita con punteggiature basofili. Piastrine presenti in quantità normale isolate e a gruppi.

Concludendo si tratta di una anemia perniciosa nel cui quadro però ematologico e clinico fa difetto qualche carattere tipico. Mancano la piastrinopenia e la ipercromia, essendo il valore globulare eguale all'unità; esiste però megalocitosi e megaloblastosi periferica. Scarsa è la reazione normoeritrocitaria; qualche segno di reazione leucoblastica secondaria. La formula leucocitaria rileva anche una certa neutrofilopenia con linfocitosi relativa. In base a questi pochi, ma sufficienti dati si pone la diagnosi di anemia perniciosa insorta in gravidanza, la quale dopo l'espletamento del parto non ha dimostrato un netto miglioramento spontaneo.

S'inizia perciò la cura epatica dando all'ammalata ogni giorno oltre alla dieta comune ospedaliera, gr. 200-250 di fegato fresco di vitello che ingerisce crudo, triturato, condito con olio pepe e sale. Naturalmente non si dà alla paziente nessun altro medicamento. Anche in questo caso si nota il rapido miglioramento delle condizioni generali, con scomparsa dei fenomeni anemici e con aumento del peso corporeo (Kg. 4,500 in un mese).

Gli esami di sangue eseguiti accertano i benefici ottenuti colla dieta epatica.

Aspetto normale dei globuli rossi per scomparsa della poichilocitosi e della anisocitosi: non più megalociti ipercromici. Non elementi nucleati della serie normo-eritroblastica e della serie megaloblastica. Aumento degli eosinofili in modo notevole (da 3% aumentati fino a 14%); lieve diminuzione della linfocitosi (da 33% a 23%). Il numero percentuale dei neutrofili è uguale al numero riscontrato prima, però aggiungendo gli eosinofili si ha un ritorno dei granulociti alla quantità normale. Scomparsi i segni della reazione leucoblastica.

L'a. viene dimessa in ottime condizioni il 22 ottobre 1927.

Caso VI - (Cassistica privata del Prof. Ferrata).

Si trattava di una Signora di Adernò (Catania) di anni 45, coniugata con prole. Nessuna malattia degna di nota nell'infanzia della paziente e nella fanciullezza. Mestruò a 15 anni e le mestruazioni si mantennero sempre regolari. Si sposò a 21 ai ed ebbe tre gravidanze decorse in modo perfettamente normale.

Nel 1926 fu colpita da un senso di astenia molto pronunziato, e da colorito pallido della pelle e delle mucose visibili, succulenza della cute, edemi agli arti inferiori, anoressia, difficoltà digestione, e da acroparestesie. Tali disturbi andarono man mano aumentando di modo che l'ammalata non poté più reggersi in piedi e perciò fu costretta a tenere il letto.

Nel settembre 1927 iniziò uno stato febbrile con rialzi termici da 37,5-38 al mattino, a 38,5-39 alla sera. Frattanto le condizioni della crasi sanguigna peggiorarono continuamente: le mucose visibili divennero completamente scolorite, la pelle si fece pallidissima, la respirazione dapprima superficiale, divenne difficile fino ad avere la paziente delle

vere crisi di asfissia. Comparirono anche di movimenti atetosici ai piedi, alle mani e talvolta anche alla faccia, il polso si fece piccolissimo, molle, frequente, e talvolta appena percettibile.

Viene sottoposta ad una cura a base di arsenico, ed Hemostyl, e le vengono praticate ipodermoclisi con siero glucosato. Le condizioni della ammalata però vanno sempre più peggiorando, le crisi di difficoltà respirazione diventano sempre più frequenti, quasi continue, lo stato di anemia è gravissimo. Il 12 Settembre 1927 viene praticato un esame di sangue che ha dato il seguente reperto:

Globuli rossi 1.300.000; Emoglobina 34; Valore globulare 1,30; Globuli bianchi 3.400.

Formula leucocitaria:

Pollinucleati neutrofili 50% - Eosinofili 3% - Linfociti 32%.

Monociti 4% - Mielociti 1% - Promielociti 2% - Eristoblasti 4%.

Megaloblasti basofili 4%.

Anisocitosi e poichilocitosi spiccatissima, con megalocitosi, qualche corpo di Cabot. Viene posta senz'altro la diagnosi di anemia gravissima perniciosa pericromica con manifestazioni a carico del sistema nervoso, e viene suggerita senz'altro la seguente cura: trasfusione di sangue, ingestione di fegato e preparati surrenali ad alte dosi.

Tali indicazioni vengono seguite ed il 24 Settembre 1927 la paziente è sottoposta alla trasfusione di sangue (circa cc. 160). Ottenuto con questo intervento un lieve miglioramento, si inizia subito la cura di fegato di vitello nella quantità di gr. 200 al giorno, appena arrostito; viene dato alla paziente un preparato surrenalico (30-40 ed anche 60 gocce al giorno), e siero glucosato (200 cc. al giorno per ipodermoclisi e proctoclisi) e 6-8 uova al giorno.

Rapido ed evidentissimo fu il miglioramento delle condizioni generali e del quadro ematico della paziente: scomparve ben presto lo stato dispnoico, diminuì l'astenia profonda ritornò l'appetito. Tale cura fu continuata per più di due mesi: la somministrazione giornaliera di fegato fu protratta per altri tre mesi: in ultimo fu dato in quantità di g. 250 soltanto due volte per settimana.

L'esame del sangue ripetuto il 2 Ottobre 1927, ossia otto giorni dopo l'inizio della somministrazione giornaliera di 200 grammi di fegato, ha dato il seguente reperto, riportato nella unita tabella assieme agli esami ulteriormente eseguiti.

CASO VI

Anemia perniciosa criptogenetica

	12-IX-1927	2-X-1927	10-XI-1917	1-IV 1928
Globuli rossi	1.300.000	2.400.000	4.000.000	5.500.000
Emoglobina %	34	42	90	80
Valore g.obulare	1.30	0.87	1.12	0.72
Globuli bianchi	3.400	3.600	3.800	8.400

Come appare dagli esami di sangue riferiti le condizioni ematiche della paziente migliorano sempre più, parallelamente al miglioramento delle condizioni generali. Ritornò il colorito roseo sulla cute e sulle mucose visibili, ritornò l'appetito, scomparvero gli edemi, la respirazione divenne perfettamente normale, migliorò lo stato di nutrizione, ricomparvero le mestruazioni. Modificate in tal modo le condizioni generali, la paziente ha potuto, alla fine di Ottobre 1927, lasciare il letto, trovandosi in condizioni di poter sostenersi da sola e camminare quantunque a piccoli passi. Persistette però sempre un lieve grado di atassia, con disturbi sensitivi agli arti inferiori, ed alle mani.

Le notizie avute nell'aprile 1928 confermano il persistere delle ottime condizioni di salute della ammalata, la quale però è affetta sempre dai disturbi di sensibilità alle mani ed agli arti inferiori, con spiccata dolorabilità ai punti di emergenza dei nervi e di spasmi ai piedi che le rendono difficile la deambulazione.

Anche in questo caso, come nei precedenti, la somministrazione di fegato fu seguita da un rapido ritorno a quantità normali dell'emoglobina e dei globuli rossi: e non può perciò sorgere dubbio nell'ammettere fra i due fatti una stretta ed unica correlazione.

Non credo che si possa attribuire la parte più importante del miglioramento della malattia alla trasfusione di sangue, alla somministrazione di preparati surrenalici, alle ipodermoclisi, e a tutte le altre cure che si fecero insieme alle epatoterapie, poichè nessuna cura specifica per la anemia perniciosa progressiva le prime rappresentano, in confronto di questa ultima, i cui brillanti risultati non tardarono mai a manifestarsi sia in questo come negli altri casi prima riferiti.

Per lo studio dei rapporti fra epatoterapia e fenomeni emolitici, degna di essere riferita è l'osservazione seguente:

Caso VII. - P. L. di anni 37, casalinga, da Cura Carpignano (Pavia). Entra in Clinica il 10 Ottobre 1928.

Anamnesi familiare e remota: Nulla di speciale. Mestruò a 13 anni; a 17 anni incomincia a soffrire di anemia, la quale, con alternative di miglioramenti e peggioramenti, non abbandona mai la paziente. Talvolta periodi febbrili. Ebbe due gravidanze condotte a termine. Alla fine del 1924 le fu riscontrato tumor di milza. Fu curata con arsenico ferro e chinino, senza risultato definitivo. Mai ittero intenso. Pare però che in coincidenza dei periodi di peggioramento dello stato anemico, l'ammalata avvertisse un senso di maggiore tensione all'ipocondrio sinistro e le sclere si colorassero in lieve tinta giallastra.

Attualmente presenta stato anemico intenso; non glossite nè papillite, non edemi. Non rialzi termici, non manifestazioni emorragiche alle mucose e alla cute che si presenta molto pallida con lieve nuance giallognola. Lieve tinta subitterica hanno le sclere. Alvo regolare. Nulla di notevole a carico del sistema nervoso sensitivo e motorio. Milza grossa, piuttosto dura, non dolente, mobile (diametro massimo 18 cm.); fegato abbassato, non ingrandito.

Esami collaterali del 12 Ottobre 1928 - Urine: quantità cc. 1400 nelle 24 ore; peso specifico 1016; colore giallo citrino normale. Albumina tracce minime; Sangue; pigmenti biliari; zucchero; indacano: assenti; sedimento nulla di notevole, non cilindri. Urobilina stria limite spettroscopica: 1:2.

Feci: colorito bruno intenso formate, sangue assente. Non uova di parassiti, non fibre carnee indigerite.

Stercobilina; stria limite spettroscopica 1:900.

Sangue: Emoglobina 35 %; Globuli rossi 3.160.000; valore globulare 0,56; globuli bianchi 8.600.

Reazione granulo-filamentosa scarsa.

Anisocitosi e poichilocitosi dei globuli rossi di altissimo grado (macro e microciti e schistociti). Anisocitosi e poichilocitosi anche dei polinucleati neutrofili. Qualche eritrocita policromatico. Non eritroblasti in circolo. Numerosi mielociti e metamielociti neutrofili. Molte piastrine.

Formula leucocitaria: leucociti neutrofili 61 %; metamielociti neutrofili 12; mielociti 5; eosinofili 2; linfociti 15; monociti 5.

Siero di sangue di colorito giallo oro molto intenso. Reazione di Van den Berg diretta immediata assente; diretta tardiva presente; indiretta intensamente positiva.

Resistenza globulare: emolisi iniziale fra 0,52 e 0,54 completa fra 0,26 e 0,24.

Reazione di Wassermann negativa.

Puntura della milza: non elementi megaloblastici.

Biopsia del midollo osseo con trapanazione della tibia: Il midollo appare macroscopicamente di colorito intensamente rosso. Gli strisci colorati coi May Grünwald-Giemsa mettono in evidenza una intensa iperplasia del tessuto eritroblastico per presenza in grande numero di eritroblasti intensamente basofili. Non megaloblasti. Tessuto leucoblastico normale.

Diagnosi - Anemia grave, splenomegalica, fortemente emolitica non perniziosa né perniciosiforme.

Il 20 Ottobre 1928 inizia la cura epatica, ingerendo ogni giorno gr. 250 di fegato fresco crudo di vitello, tritato e condito con un po' di pepe, sale, olio e aceto. Dieta comune ospedaliera. Nessuna altra terapia. Continua la epatodietà sempre ben tollerata dalla paziente per 35 giorni ossia fino al 25 Novembre 1928.

Le modificazioni della crisi sanguigna e del bilinogeno fecale, elemento di maggior importanza, e più ancora della urobilinuria, nel giudizio sulla entità della distruzione globulare, sono riunite nella seguente tabella.

Caso VII. - P. L. Anemia splenomegalica ipo-ronica emolitica

	12-X 1928	19-X	29-X	4-X1	13-X1	19-X1	25-X1
Globuli rossi	3.160.000	3.080.000	4.300.000	4.000.000	3.620.000	3.920.000	3.400.000
Emoglobina ^o	35	35	43	41	46	46	55
Valore globul.	0.56	0.62	0.50	0.51	0.63	0.58	0.80
Globuli bianchi	8.10	6.500	5.400	4.400	8.400	6.600	7.600
Stercobilina (strialimite spettroscopica)	1: 900	—	—	1.600	1: 500	1: 800	1: 800

Le condizioni generali della paziente si sono notevolmente modificate: aumento delle forze, senso di euforia, appetito e digestione buona. Aumento di peso di Kg. 6 durante il periodo di cura. L'ammalata però conserva sempre l'aspetto notevolmente pallido, ne è scomparsa la lieve tinta giallognola subitterica della cute e delle sclere. La milza si è lievemente ridotta.

A carico del sangue si nota lieve aumento dei globuli rossi, maggior aumento della emoglobina, il sangue morfologicamente conserva però sempre la caratteristica della spiccatissima anisocitosi e poichilocitosi degli eritrociti. In nessun periodo della cura epatica si sono visti comparire in circolo eritroblasti basofili o ortocromatici o comunque elementi con segni di giovinezza. Anche la reazione granulo-filamentosa, scarsa prima della cura non ha subito profonde modificazioni durante il trattamento epatico. Sono scomparsi dal circolo i mielociti e i metamielociti prima presenti in grande numero. Reazione di van den Berg indiretta sul siero ancora intersamente positiva. La resistenza globulare dà gli stessi dati ottenuti prima della cura. Da questi elementi si desume che la epatoterapia, continuata incessantemente per oltre un mese, se ha determinato un miglioramento notevole delle condizioni generali della paziente, pur tuttavia non paragonabile a quello osservato nei casi di anemia perniziosa, anche dopo un periodo più breve di cura, se ha dato un lieve aumento dei globuli rossi, un più forte aumento della emoglobina, ed una scarsa riduzione della splenomegalia, non ha influito in modo costante ed evidente sulla distruzione enatica sul fenomeno emolitico cioè, che nella forma morbosa rappresentava certo il fenomeno più importante e caratteristico.

Tre pazienti, ricoverati in clinica con diagnosi di anemia, causata, come si è visto poi dalle opportune ricerche, dalla presenza dell'*anchilostoma* nell'intestino, ho sottoposto alla cura epatica, prima dell'allontanamento del parassita, allo scopo di meglio indagare il modo di azione della dieta a base di fegato nelle anemie, e di vagliare il potere terapeutico della somministrazione di fegato, in questo gruppo di emopatie.

Ricorderò che l'influenza della epatoterapia nella anemia da *anchilostoma* venne indagata dal GRIVA della scuola di Torino, il quale non vide seguire un particolare ed intenso miglioramento alla somministrazione di fegato in individui nei quali il parassita era stato allontanato colle opportune cure antelmintiche.

Caso VIII. - B. M. di anni 29, sposata, da Linarolo Po (Prov. Pavia). Entra in Clinica Medica il 7 luglio per anemia da *anchilostoma*.

Esame sangue: Globuli rossi 2.380.000; Emoglobina 35 %; Valore globulare 0,76; Globuli bianchi 3.400. Formula leucocitaria: Polinucleati neutrofili 67 %; Eosinofili 5 %; Basofili 1 %; Linfociti 23 %; Monociti 4 %.

La colorazione vitale col Brillant-cresil Bleu mette in evidenza rarissimi globuli rossi con reazione granulo-filamentosa. Gli strisci colorati col May Grunwald-Giemsa, non dimostrano nè poichilocitosi nè anisocitosi in grado notevole. I globuli rossi appaiono ipocromici. Assenza di eritroblasti e di megaloblasti. Piastrene presenti in quantità normale.

Il siero di sangue appare di colorito normale. La reazione di Hijnmans Van den Berg diretta immediata, diretta tardiva, indiretta con l'alcool e colla caffeina sono tutte negative. Urobilina stria limite 1:4; stercobilina stria limite 1:50.

Reazione di Wassermann, Sachs Georgi, Meinicke: negative.

Coalizione di prova: Acido cloridrico libero 0,20 ‰; Acidità totale 0,91 ‰.

In base ai dati obiettivi e di laboratorio si pone senz'altro la diagnosi di anemia ipocromica, scarsamente emolitica, da *anchilostoma* duodenale. Prima di sottoporre l'ammalata alla cura a base di timolo, si somministra dell'estratto totale di fegato di vitello preparato dalla casa Zambelletti in commercio sotto il nome di Exepin alla dose di 6 cucchiaini al giorno corrispondenti a gr. 300 di fegato fresco. La paziente riceveva inoltre la dieta comune ospedaliera. Continuò la cura epatica per 16 giorni consecutivi durante i quali non si osservò un costante e notevole miglioramento della crisi sanguigna.

CASO VIII - M. B.

Anemia da anchilostomiasi

	15-VII 1928	20-VII 1928	24-VII 1928	1-VIII 1928	7-VIII 1928	25-VIII 1928
Globuli rossi	2.380.000	3.100.000	2.690.00	2.200.000	2.400.000	2.800.000
Emoglobina %	35	38	40	37	37	43
Valore globulare	0,76	0,61	0,76	0,84	0,75	0,76
Globuli bianchi	3.400	4.300	6000	6000	5.800	5.000

Si diede quindi alla ammalata delle polveri di timolo (circa gr. 7-8 al giorno) per cinque giorni consecutivi, accompagnate da evacuativi, per allontanare i parassiti dall'intestino. Col ripetuti esami delle feci eseguiti dopo questo periodo non si videro più uova di *anchilostoma*.

Si dimise allora l'ammalata, colla raccomandazione di continuare la cura epatica in modo intensivo anche a casa ingerendo fegato fresco. Si ripresenta 18 giorni dopo: nemmeno ora l'esame di sangue dimostra un aumento notevole del numero dei globuli rossi e dell'emoglobina.

Anche obiettivamente l'ammalata presenta lo stesso pallore della cute e delle mucose che aveva prima della cura epatica.

Dalla tabella in cui sono raccolti gli esami di sangue eseguiti nei diversi periodi, non si vedono profonde modificazioni del numero dei globuli rossi, i quali mantennero la loro cifra pressochè costante anche durante il periodo di somministrazione di fegato ingerito sia fresco, crudo, sia sotto forma di estratto glicerico: a distanza di un mese e dieci giorni dall'inizio della epatoterapia, continuata in modo intensivo, si nota un aumento dei globuli rossi di circa 400.000. Tale modificazione che può essere piuttosto attribuita in parte alle inevitabili variazioni legate alla tecnica, in parte, se aumento reale dei globuli rossi esiste, alle migliorate condizioni di vita e di nutrimento in cui veniva a trovarsi la paziente durante il periodo di degenza Ospedaliera e durante il soggiorno a casa.

Anche la quantità di emoglobina non presentò variazioni notevoli, ed il valore globulare rimase costantemente al di sotto dell'unità, come lo era prima della ingestione del fegato.

Risulta quindi evidente l'assoluta mancanza di azione della dieta epatica in queste forme di anemie ipocromiche, scarsamente emolitiche, senza caratteri di perniciosità, intendendo con questa denominazione riferirsi a quel tipo particolare di anemia nosologicamente, clinicamente ed ematologicamente ben definito ed inquadrato, ossia alla anemia perniciosa criptogenetica di Biermer.

Caso IX. - N. T. d'anni 36, contadina, sposata, da Albuzzano (Prov. Pavia). Entra in Clinica Medica il 7 Luglio 1928 per anemia da anchilostoma.

L'esame di sangue dà il seguente reperto: Globuli rossi 2.600.000; Emoglobina 48 %; Valore globulare 0,92; Globuli bianchi 4.800.

Scarsa la reazione granulo filamentosa.

L'esame degli strisci colorati col May Grünwald-Giemsa mette in evidenza scarsissima anisocitosi, non poichilocitosi. Formula leucocitaria normale. Null'altro di notevole.

Il siero di sangue si presenta di un colorito giallastro pallido. Reazione di Van den Berg immediata diretta, diretta tardiva, indiretta coll'alcool e colla caffeina assenti.

Esame delle urine: Peso specifico 10,8; Albume un velo; zucchero assente; Urobilina: tracce minime.

Esame feci: Formate, colorito normale; Sangue presente al Mayer; Stercobilina stria limite spettroscopica 1:25. L'esame microscopico mette in evidenza numerose uova di anchilostoma e di tricocefalo.

Si somministra alla paziente, senza allontanare il parassita dall'intestino, assieme ai pasti normali, del fegato fresco crudo di vitello, alla dose giornaliera di gr. 200. Il fegato viene preso volentieri dalla ammalata, che lo ingerisce tritato accompagnandolo, con dell'insalata condita con aceto ed olio e pane.

Al quinto giorno si pratica un nuovo esame di sangue il quale mette in evidenza un aumento dei globuli rossi di 300.000, e un aumento dell'emoglobina di 11; la reazione granulo-filamentosa non appare sensibilmente aumentata. Nessun segno di reazione eritroblastica.

CASO IX - N. T. *Anemia da anchilostomiasi*

	31 Luglio 1928	5 Agosto 1928	14 Agosto 1928
Globuli rossi	2'600'000	2'900'000	2'420'000
Emoglobina %	48	59	53
Valore globulare	0.92	1	1,10
Globuli bianchi	4'800	5'800	5'000

Al 14° giorno però si trova una diminuzione dei globuli rossi, il cui numero è andato al di sotto di quello trovato prima della epatoterapia, così pure la quantità di emoglobina è diminuita. Anche in questo periodo nessuna segno periferico di esaltata attività eritropoietica. Non si può perciò concludere per una efficacia terapeutica della cura di fegato sullo stato dell'anemia.

Non si ritiene opportuno insistere ulteriormente; si sospende perciò la cura epatica e si dà alla paziente timolo in dosi sufficienti. Si dimette con indicazioni di cure arsenicali da eseguire a casa.

Caso X. - A. G. di anni 46, contadino, sposato, da Villanterio (Prov. Pavia). Entra in Clinica l'11 luglio 1928 per anemia da anchilostoma.

Esame sangue: Emoglobina 35%; Globuli rossi 2.100.000; Valore globulare 0.83; Globuli bianchi 5.000. Formula leucocitaria pressochè normale. Non eritroblasti in circolo.

Sostanza granulo-filamentosa presente in discreta quantità. Siero di sangue pallido; reazione di van den Berg diretta immediata, diretta tardiva, indiretta assente. Scarsa urobilinuria; stercobilina 1:50.

Senza dare al paziente alcun preparato antielmintico, lo si sottopone ad un periodo di cura dietetica somministrandogli giornalmente gr. 50 di polvere di fegato (Hepatopson) pari a gr. 250 di fegato fresco, che veniva aggiunto ai cibi della dieta comune (minestra, purè, verdura cotta e cruda, frutta; pochi grassi). In tutto prese tre scatole di Hepatopson in circa 17 giorni, complessivamente corrispondenti a gr. 3750 di fegato fresco.

Ripetuto l'esame di sangue dopo questo periodo si riscontra un aumento di circa 500.000 globuli rossi, e l'emoglobina da 35% si portò a 45%. Il valore globulare non si modificò visibilmente. La reazione granulo filamentosa non aumentò in modo appariscente.

CASO X - A. G. *Anemia da anchilostomiasi*

	26.VII-1928	18.VIII-1928
Globuli rossi	2'100'000	2'680'000
Emoglobina %	35	45
Valore globulare	0,83	0,86
Globuli bianchi	5'000	3'000

L'ammalato dice di sentirsi soggettivamente meglio; si presenta però ancora con aspetto notevolmente pallido.

Dietro sua insistenza, viene dimesso dalla Clinica.

E questo l'unico caso, dei tre avuti in osservazione, di anemia da anchilostoma che, almeno apparentemente, appare essere stato influenzato dalla dieta a cui fu sottoposto il paziente.

Non va dimenticato però che prima di iniziare la epatoterapia, il paziente era in clinica da 10 giorni, durante i quali gli esami di sangue misero in rilievo un aumento dei globuli rossi di 300.000 (da 1.800.000 arrivarono a 2.100.000) senza che al paziente fosse stato dato alcun medicamento, o alcun cibo speciale.

Evidentemente è stato sufficiente, per provocare un parziale miglioramento della crisi sanguigna, la migliorata alimentazione che l'ammalato riceveva in clinica, e il riposo a cui era obbligato.

Difficile perciò riesce dire se il miglioramento della sanguinificazione verificatosi durante il periodo breve ma intenso di dieta epatica, è da attribuirsi soltanto alla ingestione di fegato; date le modificazioni verificatesi anche prima di ingerire il fegato, è più probabile che a migliorare le condizioni del paziente abbia contribuito tutto quel complesso di migliorato tenor di vita seguito dal paziente in clinica.

Se vogliamo ora soffermarci brevemente sulla influenza terapeutica del metodo di Whipple nelle anemie ipocromiche, secondarie ad anchilostomiasi, dobbiamo riconoscere senz'altro la nessuna influenza da esso esplicata sulla rigenerazione del sangue, sia durante il periodo in cui persisteva la causa della anemia, sia dopo l'allontanamento del parassita.

Il decorso del quadro ematico dei primi due casi che ho riferito, e di questo ultimo, colle dovute riserve già esposte, conferma pienamente l'opinione di coloro che sostengono che il metodo di Whipple influisce profondamente sulla rigenerazione del sangue, solo nei casi di tipica anemia perniciosa di Biermer. Ricchissima è la letteratura di casi di anemia perniciosa criptogenetica clinicamente guariti, fino a questo momento, in seguito alla cura epatica: interessante sarebbe seguire le modificazioni del quadro ematologico apportate dalla epatoterapia in quei casi in cui il quadro morboso si distacca dalla tipica forma di Biermer solo perchè ad eziologia nota (anemia perniciosa da gravidanza, da sifilide, da tumori maligni, da botriocefalo).

È cognizione ormai acquisita alla clinica che l'allontanamento della causa in queste forme è spesso sufficiente a determinare la scomparsa dello stato anemico, colle sue caratteristiche perniciosiformi (ipercromia, megaloblastosi, megalocitosi, leucopenia, ecc.).

Il mantenere l'azione morbosa causale e istituendo contemporaneamente il trattamento epatico, potrebbe in un certo qual modo, col seguirne le eventuali modificazioni ematologiche, portare un contributo alla conoscenza, fino ad ora ignota, dell'azione della epatoterapia nella anemia perniciosa criptogenetica, e potrebbe eventualmente chiarire i rapporti intercorrenti fra questo stato morboso e il fegato e gli altri organi che, come il fegato, si sono mostrati terapeuticamente attivi, chiarendo perciò se la organoterapia della anemia perniciosa progressiva criptogenetica può assurgere al valore di terapia causale.

Da questo punto di vista nessuna deduzione, nemmeno ipotetica, possiamo trarre dai casi di anemia da anchilostoma trattati col fegato e che ho ora riferiti, trattandosi come si è visto, di forme di anemie ipocromiche, non emolitiche, o scarsamente emolitiche, senza reazione megaloblastica.

Forme perciò che nulla hanno a che vedere colla anemia perniciosa vera e propria i cui dati clinici ed ematologici impersonificano e caratterizzano la forma classica di questa affezione, la sola che, sarebbe in modo indubbio beneficamente influenzata dalla organoterapia.

Notevole è stata la discussione sulla specificità della terapia epatica nella anemia perniziosa criptogenetica, e sulla influenza di essa nelle più diverse malattie dell'apparato ematopoietico. Nè credo sia ancora ben definita.

Accanto perciò a coloro che ritengono che la epatoterapia rappresenta il trattamento specifico per l'anemia perniziosa criptogenetica di Biermer (MINOT e MURPHY), altri Autori riferiscono casi di anemie perniciose ad eziologia nota, e di anemie non perniciose trattate con successo col fegato.

Abbiamo già ricordato in uno dei capitoli precedenti che il metodo di Whipple fu provato nelle anemie post-emorragiche, da emorroidi, da metrorragie; nelle anemie consecutive a radioterapia, nelle anemie splenomegaliche tipo Banti, nelle anemie di origine intestinale, nelle anemie post-malariche, nelle anemie consecutive a suppurazioni, e perfino nella clorosi. E non mancano i casi nella letteratura internazionale.

Si è arrivati a dire (JAGIC e SPLENGER) che il metodo può estendersi a tutti quei casi in cui è desiderabile una stimolazione del midollo osseo, come nelle leucemie, anemie aplastiche, agranulocitosi.

Circa un anno fa è uscita in Londra una monografia dal titolo: « Acute aplastic Anaemia its relation to a liver hormone » di A. HAYES SMITH, riguardante un caso di anemia acuta aplastica in una bambina di poco più di due anni, in cui la terapia epatica fu provata per via sottocutanea con un estratto di fegato, ottenendo un effetto immediato tanto sulle condizioni generali, quanto sulla crasi sanguigna, che andò rapidamente migliorando per ritornare normale nel corso di un mese.

Non voglio ora discutere quanto ci possa essere di attendibile in questo caso, e quale possa essere stata la diagnosi più precisa, e meno lata di quella data sotto la denominazione di anemia acuta aplastica; è certo però che se la epatoterapia ha potuto così rapidamente e profondamente migliorare lo stato generale e la crasi sanguigna della piccola paziente, affetta dalla forma di anemia acuta aplastica, ciò contrasta non poco con quanto ebbero a dire osservatori e clinici della autorità di MINOT e MURPHY, LYON e MICHELL, per i quali il metodo sarebbe specifico solo per le anemie a tipo pernizioso e che se efficacia esiste anche per le altre emopatie, il metodo è efficace solo a titolo adiuvante, poichè l'azione della terapia epatica in queste forme non è neppure lontanamente paragonabile a quello che si esplica nella anemia perniziosa.

Io ho avuto occasione di sottoporre ad una intensa e prolungata cura epatica una donna, che fu ricoverata nella nostra Clinica, affetta da una grave mielosi globale aplastica, refrattaria a qualsiasi trattamento istituito (cure ferruginose, arsenicali, epatiche, HEMOSTYL ecc.).

Eccone in breve la storia clinica ed il decorso.

Caso XI. - R. R. di anni 32, maestra operaia, da Tortona. Entra in Clinica il 28 settembre 1927. Presenta una grave anemia con manifestazioni emorragiche alla cute e alle mucose, e profuse metrorragie: fatti iniziatisi da qualche mese. Non splenomegalia.

Senza voler addentrarmi molto nella discussione diagnostica, e nella interpretazione dei fenomeni di porpora e dei fenomeni anemici, che si riscontravano nel caso presente, dirò che il giudizio diagnostico può essere così posto: trattasi di una donna perfettamente sana, robusta prima dell'insorgenza dell'attuale malattia, non diatesica, e che ebbe mai

a soffrire disturbi a carico dell'apparato ematopoietico. A 32 anni dopo un aborto, inizia uno stato di porpora emorragica, il cui quadro non rappresenta però che un elemento di una complessa sindrome, caratterizzata da uno stato anemico progressivo: il sangue va tumultuosamente perdendo i propri elementi fisiologici, perchè gli organi ematopoietici, incapaci a reagire, si trovano in uno stato di aplasia.

Siero di sangue di colorito giallo-pallido. Reazione di van den Berg immediata diretta assente - tardiva assente; indiretta coll'alcool e colla caffeina positiva debolissima. Urobilina 1:4; Stercobilina 1:50.

Conteggio: Globuli rossi 2.600.000; Emoglobina 25 %; Valore globulare 0,48; Globuli bianchi 4.600.

Formula leucocitaria: Polinucleati neutrofili 62 %; Eosinofili 1 %; Basofili 0; Linfociti 25 %; Monociti 12 %.

Anisocitosi e poichilocitosi spiccata. Non megaloblasti e megalociti; assenza assoluta di piastrine. Non corpi di Jolly e di Cabot. Reazione granulo-filamentosa colla colorazione vitale al BrillantCresyl-Bleu negativa. Nessun segno di rigenerazione degli elementi della serie rossa, della serie bianca, e piastrinica: rarissimi gli eritroblasti polieromati; non mielociti e metamielociti. Eritrociti di aspetto clorotico.

Reazione di Wassermann e Meinicke negative.

Segno del laccio: nettamente positivo.

Segno del pizzicotto: positivo.

Tempo di coagulazione fatto col metodo di Wrigt mediante capillari di vetro 24 m'. (lievemente ritardata).

Tempo di stillicidio 14 m' (prolungato).

Coagulo irretrattile.

Biopsia del midollo osseo mediante trapanazione della tibia di sinistra: midollo giallo, scarso, ricco di goccioline adipose. Strisciato e colorato col May Grunwald-Giemsa, appare povero di quegli elementi cellulari che normalmente lo costituiscono: scarsi eritroblasti orto e policromatici, qualche mielocita e promielocita, rari mieloblasti; più numerosi invece sono gli elementi del tessuto di sostegno (reticolo-endoteliale) dei quali alcuno a carattere macrofago.

Riassunto delle diarie ed evoluzioni della malattia durante il periodo di degenza in Clinica (dal 28 settembre 1927, al 5 aprile 1928).

L'ammalata dal giorno della sua entrata in clinica fino alla sua dimissione ha presentato un quadro ematico che è andato aggravandosi lentamente ma progressivamente, non ostante le svariate ed energiche cure a cui fu sottoposta. Si presentarono ad intervalli emorragie gengivali e nasali piuttosto imponenti, tanto da richiedere parecchie volte l'intervento dello specialista per il tamponamento delle vie nasali. Anche le emorragie uterine e le manifestazioni cutanee non cessarono quasi mai: ora più abbondanti, ora meno, ma quasi sempre in atto. Fu inviata anche nel reparto ostetrico per le cure locali del caso: fu trattenuta per un periodo di tre giorni e quindi rimandata in clinica medica. Sempre presente è stato il segno del laccio e del pizzicotto.

L'unita tabella, in cui ho raccolto i numerosi esami di sangue, mette chiaramente in evidenza la progressiva diminuzione dei globuli rossi nei primi tempi, indi il permanere invariato di un fortissimo grado di anemia (da 2.600.000 scesero ad 1.500.000 circa, cifra che rimase costante anche ulteriormente). La quantità di emoglobina non ha mai oltrepassato il 28 %. Il valore globulare rimase assai basso (0,40; 0,50; 0,60); solo in due esami raggiunse la cifra di 0,83 e 0,81. Non si è mai osservata una fortissima leucopenia: la media dei globuli bianchi rimase sui 4.000-4.500. Non comparvero mai le piastrine.

CASO XI - R. R.

Mielosi aplastica

	30-IX-1927	14-X-1927	4-XI-1927	18-XI-1927	27-XI-1927	11-XII-1927	15-XII-1927
Globuli rossi	2.600.000	3.000.000	2.380.000	1.930.000	1.940.000	1.790.000	1.560.000
Emoglobina %	25	24	28	25	25	20	25
Valore globulare	0.48	0.40	0.60	0.60	0.65	0.58	0.8
Globuli bianchi	4.600	5.200	7.000	6.000	9.000	3.900	3.400

	1-I-1928	9-II-1928	15-II-1928	6-III-1928	2-III-1928	4-IV-1928
Globuli rossi	1.650.000	1.520.000	1.920.000	1.900.000	2.000.000	1.600.000
Emoglobina %	26	17	25	15	22	23
Valore globulare	0.81	0.56	0.65	0.39	0.55	0.71
Globuli bianchi	4.400	4.500	5.000	4.100	4.500	4.200

Non si è mai potuto scorgere i segni di rinnovata attività ematopoietica, poichè sempre assenti i globuli rossi giovani ed immaturi in circolo (reazione granulo-filamentosa negativa costantemente e ripetutamente; non eritroblasti ed eritrociti con corpi di Jolly, con residui nucleari).

Non mai segni di una esagerata emolisi. Contemporaneamente all'aggravarsi delle condizioni della crisi sanguigna, anche lo stato generale della paziente peggiorò, accentuandosi i sintomi del gravissimo stato anemico: debolezza estrema, pallore spiccatissimo, aumento della succulenza agli arti inferiori, dove comparvero in seguito veri edemi; dispnea; tachicardia ecc.

L'ammalata però conservò sempre un discreto appetito ed una buona facoltà digestiva che permise alla paziente di seguire un'alimentazione sempre abbondante e nutriente (carne, uova, frutta, verdura, minestre); lo stato di nutrizione perciò, nonostante l'aggravarsi della sanguificazione si mantenne sempre buono; il peso corporeo non subì variazioni notevoli oscillando durante i cinque mesi di degenza in clinica sui 52-53 Kgr.

Durante tutto questo periodo non fu trascurato nessun rimedio, allo scopo di influire sul tessuto mieloide, il quale fin dall'inizio si rivelò colpito da una grave aplasia, se non in tutti e tre i suoi sistemi costitutivi (il leucopoietico, l'eritropoietico, il plastrinopoietico) certamente in modo prevalente in due di essi (l'eritropoietico ed il plastrinopoietico).

Accanto alle cure ricostituenti generali (iniezioni di olio cauforato, di lecitina, di caco-dilato di soda, e di stricnina) e ai cardiotonici (strofanto, diagalèn, caufora) si praticarono delle cure tendenti a frenare le emorragie, le quali apparivano in alcuni momenti particolarmente gravi, specie quelle delle vie genitali. Oltre le cure locali, si ricorse alle forti dosi di Coagulone per iniezione e di zinenna e alla somministrazione di cloruro di calcio. Per combattere lo stato anemico, e provocare una maggiore eritropoiesi si ricorse alla somministrazione di grandi dosi di Hémostyl, Emoplasmina, indi ad iniezioni di Solarsen Bayer (12 di 1° grado e 8 di 2° grado). In un altro periodo si ricorse ad iniezioni di arseniato di soda a piccole e a forti dosi (5 mgr. per volta); indi a cure marziali (pillole di glicerofosfato di ferro).

Non fu trascurata la trasfusione di sangue introducendo per via endovenosa una prima volta circa cc. 175 ed una seconda volta per via endo-muscolare cc. 60 di sangue.

In nessun periodo e con nessun metodo di cura si è potuto sorprendere un miglioramento dimostrabile della crisi sanguigna.

Fu tentata anche la epatoterapia, somministrando in diversi periodi all'ammalata ora il fegato fresco di vitello, ora preparati epatici in commercio.

Dal 14 al 30 Ottobre ingerì più di un Kgr. e mezzo di fegato di vitello crudo e fresco.

Non avendo con questo notato nessun segno di stimolazione midollare, si ricorse al preparato Epatrat (estratto liquido di fegato); dal 19 Gennaio al 2 Febbraio prese gr. 1050 di questo preparato.

Dal 7 al 16 marzo si somministrò della polvere di fegato Epatopson nella dose complessiva di gr. 500.

L'unita tabella degli esami di sangue mette chiaramente in evidenza gli effetti nulli che si ottennero colle diverse cure, compresa quella a base di fegato.

La nota essenziale del processo morboso così refrattario alle più svariate cure è rappresentata perciò da una incapacità da parte del tessuto mieloide di assumere una funzione rigenerativa per una insufficienza citoevolutiva che, come lo dimostrano gli esami di sangue, è a carico essenzialmente di due sistemi del tessuto mieloide (l'eritroblastico ed il plastrinoblastico), mentre il sistema leucoblastico era ancora capace di parzialmente funzionare.

Ho voluto ricordare anche questo caso per dimostrare come, contrariamente a quanto ha affermato qualche Autore (SMITH) la terapia epatica, qualsivoglia sia il suo meccanismo d'azione, fallisce completamente in quei casi in cui il midollo osseo è privo di funzione rigenerativa per una aplasia degli elementi specifici che lo compongono, sulla quale nessun medicamento può agire.

Il fisiologo americano WHITTLE e collaboratori in una serie di numerose ricerche sperimentali hanno studiato quali fossero le sostanze alimentari che più attivamente influenzassero la rigenerazione dei globuli rossi e della emoglobina.

Dal complesso delle ricerche di questi autori americani, è risultato che particolarmente attivo è il fegato; si mostrarono però anche buoni stimolanti della ematopoiesi in via decrescente il rene, il cuore, i muscoli.

L'applicazione clinica dei risultati di queste ricerche sperimentali ha portato ai brillanti successi che si ottengono colla somministrazione di fegato in casi di anemia pernicioso progressiva.

Pare però, dalle osservazioni cliniche e sperimentali, che la epatoterapia, quantunque dimostratasi di gran lunga la più attiva e la più efficace, non sia essenzialmente specifica poichè anche altri tessuti organici (rene, cuore, muscoli) possono essere somministrati in sostituzione del fegato, o, meglio, col fegato.

Non mi risulta che fin'ora sieno state fatte delle ricerche estese specialmente nel campo clinico, sulla influenza esercitata sulla rigenerazione dei globuli rossi e sull'aumento della emoglobina con altri organi i quali, per le loro funzioni, molti punti di contatto possono avere col midollo osseo. Qualche tentativo però in questo senso venne fatto recentemente da alcuni autori (VERZAR, LEAKE, WEISS e KOLTA, PAL) i cui lavori abbiamo ricordato a pag. 18. Se prima della scoperta americana, l'epatoterapia midollare per la cura delle anemie gravi, comprese quelle perniciose, fu tentata con scarso successo, se oggi giorno il fegato si è dimostrato come specifico per la cura delle anemie perniciose, non priva di interesse mi sembra lo studio dell'influenza sulla rigenerazione dei globuli rossi, ed emoglobina, ed in genere

l'osservazione della modificazione della crasi sanguigna esercitata dalla introduzione nell'organismo di ghiandola linfatica.

Ricerche cliniche e sperimentali con questo indirizzo sono infatti attualmente in corso nella nostra clinica.

Il FIESCHI sta studiando appunto l'azione di estratti di ghiandole linfatiche (estratti totali, nucleoproteidi ottenuti dallo stesso estratto totale), introdotti per via paraenterale, sul comportamento dei leucociti nel sangue circolante e sulla crasi sanguigna di animali sperimentalmente anemizzati mediante salassi.

Il FIESCHI avrebbe trovato che l'iniezione di estratti determina una forte leucocitosi, che è più intensa se si usano gli estratti totali. Il comportamento dei leucociti si modificherebbe secondo una curva che somiglia molto a quella della leucocitosi digestiva. Quanto all'azione esplicata dagli estratti sulla rigenerazione globulare nelle anemie sperimentali da salasso, avrebbe osservato che gli estratti totali, non però i nucleoproteidi, sono capaci di stimolare i processi eritropoietici, determinando un incremento di valore medio. È interessante notare come all'aumento numerico degli eritrociti non corrisponderebbe un proporzionale aumento dell'emoglobina, per cui il valore globulare diminuirebbe. Ai fenomeni osservati dal suddetto autore, noi non possiamo dare valore di specificità, poichè vanno considerati alla stessa stregua di quanto si è ottenuto con estratti di altri tessuti (milza, fegato, rene, midollo osseo).

La Ditta Zambelletti di Milano ha preparato, dietro indicazione del Prof. FERRATA, un estratto glicerico concentrato di ghiandole linfatiche di vitello di cui un cc. (20 gocce) è pari a 10 gr. di ghiandola fresca.

Avendo avuto occasione di avere in clinica medica una paziente affetta da anemia gravissima ipercromica megaloblastica con notevole splenomegalia, ho sottoposto la paziente ad una cura intensiva per os di estratto di ghiandole linfatiche.

Caso XII. - R. R. di anni 39, contadina, da Mirabello (Pavia). Malaria 7 anni fa, curata con chinino. Fu sempre un po' anemica fin dalla pubertà. L'anemia pare che andasse accentuandosi col progredire degli anni e specialmente durante i periodi di gravidanza (9 gravidanze). Il 30 luglio 1928 diede alla luce l'ultimo bambino. Persistendo un forte grado di anemia, entra in clinica il 15 agosto 1928.

L'a. trovasi in uno stato di debolezza estrema tanto che non può nemmeno alzarsi dal letto. È quasi sempre sonnolenta. Lieve bruciore alla lingua. Non segni di diatesi emorragica. Cute e mucose estremamente pallide, con lieve tinta giallo-terrena. Non edemi, non febbre; mucosa linguale atrofica; non però segni di papillite, di glossite e di stomatite in atto.

Milza palpabile, dura, non dolente, debordante quattro dita trasverse sotto l'arcata costale; diametro longitudinale cm. 16. Fegato margine superiore in 4° spazio; margine inferiore 4 dita trasverse al di sotto dell'arcata costale.

Esame collaterali: Siero di sangue di colorito giallo citrino non molto intenso. Reazione di Van den Berg diretta immediata assente, tardiva lievemente positiva, indiretta col l'alcool lievemente positiva; colla caffeina positiva in modo maggiormente evidente.

Urobilina stria limite 1:2; Stercobilina 1:50.

Reazione di Wassermann: negativa.

Assenza di acido cloridrico libero nel succo gastrico dopo colazione di prova.

Conteggio (16 agosto 1928): Globuli rossi 740.000; Emoglobina 17 %; Valore globulare 1,21; Globuli bianchi 4.200.

L'esame degli strisci colorati col May Grünwald-Giemsa, mette in evidenza qualche mieloblasto, qualche mielocito e promielocito. Numerosi normoeritroblasti (basofili, policromatici, ed ortocromatici). Megaloblasti basofili, policromatici ed ortocromatici in discreta quantità. Numerosissimi megalociti ipercromi.

Anisocitosi e poichilocitosi forte - Scarse piastrine. Scarsi globuli rossi con reazione granulo-filamentosa.

L'esame di sangue ripetuto il 19 Agosto dà il seguente reperto:

Globuli rossi 680.000; Emoglobina 19 %; valore globulare 1,58; Globuli bianchi 6.200.

L'esame microscopico mette in evidenza una netta reazione eritroblastica e megaloblastica.

La puntura della milza mette in evidenza una trasformazione megaloblastica del viscere con forte reazione normoeritroblastica e in parte anche mieloblastica.

La biopsia del midollo dimostra prevalenza, sugli altri, di elementi megaloblastici basofili poli e ortocromatici, molti dei quali in cariocinesi.

In base ai dati degli esami si pone la diagnosi di anemia gravissima ipercromica, criptogenetica, splenomegalica, con trasformazione del tessuto mieloide in tessuto megaloblastico, e con compartecipazione al processo morboso della milza per la comparsa di una trasformazione del tessuto splenico in parte normoeritroblastico, in parte ed in prevalenza megaloblastico, e con metaplasia leucoblastica.

Il caso presente, come quelli descritti precedentemente (caso I° e II°), sarebbe da inquadrare nel gruppo delle anemie perniciose splenomegaliche varietà Pende, in cui si ha appunto una più o meno avanzata metaplasia mieloide della milza, la quale metaplasia è perfettamente dell'identico tipo embrionale di eritropoiesi, che caratterizza il midollo osseo metatipico dell'anemia perniciosa.

Stabilita pertanto la diagnosi di anemia perniciosa splenomegalica, si diede alla paziente oltre alla dieta comune ospedaliera, dell'estratto glicerico concentrato di ghiandole linfatiche di vitello, alla dose giornaliera di gocce 400 pari a gr. 200 di ghiandola fresca.

Tale cura fu continuata ininterrottamente per 22 giorni dal 19 agosto all'11 settembre 1928. Il 12 settembre la paziente di sua spontanea volontà lascia la clinica.

Gli esami di sangue ripetutamente eseguiti fanno fede dell'ottimo risultato terapeutico conseguito (vedi tabella).

Dopo 21 giorni di cura i globuli rossi aumentano di 1.500.000 circa; l'emoglobina raggiunge quasi il doppio della quantità iniziale; il valore globulare diminuisce progressivamente; il numero dei globuli bianchi rimane pressochè costante.

Scarse furono le modificazioni a carico della formula leucocitaria; avvenne una graduale, rapida scomparsa degli elementi immaturi della serie normoeritroblastica e leucoblastica prima in circolo. Scomparvero pure i megaloblasti ed i megalociti; si ridusse l'anisocitosi e la poichilocitosi.

La reazione granulo-filamentosa si manifestò particolarmente intensa nei primi giorni di cura, poi riprese un ritmo meno accentuato.

Le condizioni generali della paziente si modificarono con estrema rapidità ben presto, e prima ancora che lo stato di sanguificazione si migliorasse in modo evidente l'ammalata diventò più vivace, scomparve l'astenia e la debolezza; dieci giorni dopo l'inizio della cura era già in condizioni di lasciare il letto per qualche ora al giorno; l'appetito andò aumentando e le funzioni digestive migliorarono notevolmente. Naturalmente non si è potuto notare un manifesto cambiamento del colorito della cute e delle mucose le quali apparivano ancora notevolmente pallide per la forte anemizzazione iniziale (mezzo milione di globuli rossi) della crisi sanguigna che non ha potuto raggiungere valori elevati durante il troppo breve periodo di degenza in clinica della paziente. (Venne dimessa con due milioni di globuli rossi).

CASO XII - R. R.

Anemia perniciosa splenomegalica

	16-VIII-1925 Entrata in Clinica	19-VIII-1928	25-VIII-1928	31-VIII-1928	10-IX-1928
Globuli rossi	740'000	680'00	820'000	1'220'000	2'000'000
Emoglobina %	17	19	19	31	36
Valore globulare	1,21	1,58	1,18	1,29	0,90
Globuli bianchi	4'200	6'200	3'800	3'500	
Polinucleati neutrofili	64 %	69	68	72	70
Polinucleati eosinofili	0	2	1	2	2
Polinucleati basofili	0	0	0	0	0
Mieloblasti	1	2	0	0	0
Mielociti	3	1	0	0	0
Promielociti	3	0	1	0	0
Linfociti	11	12	22	21	24
Monociti	6	7	4	4	4
Normoeritroblasti basofili	2	1	0	1	0
» policromatici	4	1	1	0	0
» ortocromatici	2	1	3	0	0
Normoeritrociti policromat.	2				0
» con corpi Jolly	2				0
» con punteggiatura basofili	1				0
Megaloblasti basofili	1	3	0	0	0
» policromatici	2	1	0	0	0
» ortocromatici	1	0	0	0	0
Megalociti ipercromi	presenti +++	presenti +++	diminuiti ++	diminuiti +	0
Piastrine	scarse	scarse	scarse	scarse	scarse
Anisocitosi	forte	forte	forte	scarsa	assente
Poichilocitosi	forte	forte	forte	discreta	assente
Reazione granulo-filamentosa		scarsa (2-3 elementi per campo)	forte (6 elementi per ogni campo)	presente (3-4 elementi per campo)	presente (3-4 per campo microscopico)

Durante questo periodo non si è potuto naturalmente sorprendere una diminuzione manifesta del volume della milza, le cui misure davano dopo il periodo di cura cc. 14 di diametro longitudinale (prima cc. 16) e cm. 9,5 di diametro trasversale. Il fegato rimase sempre palpabile.

Il ricambio emoglobinico non subì delle variazioni notevoli, mantenendosi però sem-

pre piuttosto intensa l'emolisi già elevata fin dall'inizio in rapporto al profondo stato di anemizzazione. L'esame del succo gastrico ha dimostrato ancora assenza di acido cloridrico libero.

Sfortunatamente non si è potuto continuare la cura e tenere in osservazione continua l'ammalata perchè essa soggettivamente migliorata, in modo insperato, volle, contro il nostro parere, ritornare a casa e riprendere i suoi lavori. Viene dimessa col consiglio di seguire una dieta a base di fegato, e di ripresentarsi dopo qualche periodo.

Il trattamento istituito in questo caso ed i risultati conseguiti dimostrano chiaramente la benefica azione esercitata dall'estratto di ghiandola linfatica sulla ematopoiesi. Quantunque breve sia stato il periodo di cura si può tuttavia affermare che anche le ghiandole linfatiche, come il fegato, il rene ecc. somministrate naturalmente in dose sufficiente, esercitano una rapida influenza sulla rigenerazione dei globuli rossi e dell'emoglobina, mostrandosi così buoni stimolanti della ematopoiesi.

CONSIDERAZIONI SULLA ORGANO-TERAPIA NELLE ANEMIE

I risultati ottenuti nei casi che ho riferito ci permettono di fare alcune considerazioni sulla organo terapia in genere e sulla epatoterapia in ispecie.

Dodici furono i casi di emopatie diverse che seguirono la organo-terapia: in tre di essi (il I, il II e il XII) si trattava di donne affette da anemia perniciosa progressiva criptogenetica splenomegalica: la prima e la seconda seguirono la cura epatica sotto forma di estratto glicerico, all'altra fu somministrato estratto di ghiandole linfatiche: in tutte, la cura ha modificato favorevolmente la quantità di emoglobina, ed il numero dei globuli rossi: anche il processo emolitico, particolarmente accentuato nei primi due casi, si è modificato scendendo a cifre vicine al normale. Anche a carico dei globuli bianchi si sono verificate delle modificazioni in seguito alla organoterapia: modificazioni quantitative nel senso che i leucociti aumentarono prontamente di numero fino a raggiungere un valore normale o pressochè normale, senza tuttavia oltrepassarlo; e modificazioni qualitative nel senso che la formula leucocitaria profondamente modificata, riacquistò il suo carattere tipico per aumento dei polinucleati neutrofili e per riduzione dei linfociti. Scomparvero ben presto anche gli elementi giovani della serie granulocitica, quando erano presenti in circolo. Rapido ed intenso è stato il mutamento delle condizioni generali, prontamente ristabilite anche più di quanto dipendesse dal miglioramento della crasi sanguigna. Specialmente nella prima paziente la splenomegalia si ridusse in modo evidentissimo.

Il caso III riguarda pure una anemia perniciosa criptogenetica, con lieve splenomegalia: una cura epatica a base di estratti determinò pure un notevole miglioramento specie delle condizioni generali.

Tre altri casi (caso IV-V-VI) riguardavano pazienti colpite pure da anemia perniciosa criptogenetica progressiva: l'ingestione di fegato fresco crudo ha determinato una guarigione clinica dello stato anemico. Nel caso VI affetto da disturbi gravi nervosi sensoriali, la epatoterapia non ebbe influenza alcuna su questa sintomatologia. Così ho osservato che l'achilia gastrica studiata anche coll'istamina non viene influenzata dal fegato.

Il caso VII riguarda una donna affetta da anemia grave ipocromica splenomegalica fortemente emolitica in cui la epato-terapia ha determinato un miglioramento notevole delle condizioni generali della paziente, non paragonabile però a quello osservato nei casi di anemie perniciose ipercromiche splenomegaliche e non splenomegaliche, un lieve miglioramento della crasi sanguigna ma nessuna influenza sui fenomeni emolitici.

I casi VIII-IX e X si riferiscono a persone colpite da anemia discretamente intensa, a carattere ipocromico, non emolitico, causata da anchilostomiasi. Il trattamento epatico, anche intensivo, in questi soggetti, ai quali non era stato allontanato il parassita dall'intestino, non diede alcun manifesto e durevole cambiamento della crasi sanguigna. In un caso di questi, continuando la epatoterapia anche dopo la somministrazione di vermifughi (timolo), non si è potuto vedere un rapido e profondo miglioramento della crasi sanguigna e delle condizioni generali paragonabile a quello osservato nella anemia pernicioosa.

Il caso XI riguarda una donna affetta da mielosi aplastica per aplasia grave del sistema eritropoietico e megacariocito ed ipoplasia del sistema leucoblastico, con manifestazioni imponenti emorragiche.

La cura epatica intensiva, come del resto le altre cure stimolanti il sistema ematopoietico, non diede alcun risultato positivo.

Dai casi da me riferiti e da quelli fino ad ora pubblicati nella letteratura medica internazionale si vede che la organo-terapia, ed in particolare la terapia epatica trova la sua più netta indicazione nell'anemia pernicioosa progressiva.

Ma non solo la tipica forma di Biermer, ossia quella non accompagnata da splenomegalia, o solo da un lieve ingrandimento della milza, ma ne avvantaggia grandemente anche la forma splenomegalica, con trasformazione mieloide rossa della milza (varietà Pender, nella quale si assiste alla riduzione, se non completa, certo cospicua della tumefazione splenica. Ed è qui interessante ricordare la nessuna influenza esercitata dalla epatoterapia sulle altre splenomegalie, comprese quelle da leucemia, sul cui quadro ematologico e clinico il metodo di Whipple già sperimentato da vari Autori rimase inefficace. È ammissibile anche in via di ipotesi la nessuna riduzione della splenomegalia in quella varietà della anemia pernicioosa in cui la milza ha subito una metamorfosi fibrosa (varietà Bignami).

Non ostante sia trascorso qualche anno dal giorno in cui la dieta epatica fu introdotta a scopo terapeutico in clinica, non è possibile per ora esprimere un giudizio sulla durata dell'azione del metodo di Whipple. Ancora incerti si è, se convenga trattare ulteriormente i nostri ammalati che col fegato già si ripresero o se convenga tralasciare completamente il trattamento. Ciò è in intimo rapporto col problema che riguarda il meccanismo d'azione della dieta epatica, incerta ancora se porta ad una vera e propria guarigione, rappresentando perciò una vera terapia causale, oppure se essa si limita ad una azione sintomatica, combattendo uno dei sintomi più importanti ossia l'anemia.

Ancora troppo scarsi sono i dati che abbiamo per permettere delle deduzioni definitive a chiarimento del problema del modo di azione del fegato somministrato a scopo terapeutico nell'anemia pernicioosa.

Fra le varie ipotesi emesse ricorderò le più importanti e quelle suscettibili di essere prese in considerazione.

Si è detto anzitutto che col fegato si introduce nell'organismo una sostanza necessaria per la formazione del sangue, ossia per la formazione degli stromi globulari, sostanza mancante nella anemia perniciososa. Si è pensato anche nel fegato potrebbe trovarsi un componente capace di influire in modo specifico sugli organi ematopoietici.

Coloro che pensano a codesto probabile meccanismo di azione, non ammettono una influenza del fegato sulla emolisi anormale della anemia perniciososa. Sarebbero propensi all'idea che il fegato non agisce direttamente sulla emolisi MINOT, MURPHY, ROSENOW ecc.

Darebbero grande importanza, invece, per l'interpretazione del modo d'azione del fegato, alle modificazioni della emolisi ZOLA, JUNGSMANN, SAYFARTH, DALLA VOLTA ecc.

Se vogliamo ora esprimere la nostra impressione, per quanto riguarda il probabile modo di azione dell'organo terapia, ricavata dallo studio dei casi clinici avuti in diretta osservazione, devo dire che per molte considerazioni non possiamo accettare l'ipotesi di MINOT, MURPHY, ROSENOW ed altri, i quali ritengono che la dieta di fegato non opera direttamente contro la emolisi anormale dell'anemia perniciososa.

Dai casi che ho io esposto, e da quelli della letteratura, appare anzitutto evidente il contrasto netto fra crasi sanguigna e condizioni generali: prima ancora che la crasi sanguigna abbia potuto raggiungere un miglioramento notevole, lo stato generale del paziente è completamente modificato. Già fin dai primi giorni di cura, quando cioè il numero dei globuli rossi e la quantità della emoglobina non hanno subito che scarse modificazioni, i pazienti, come se fossero improvvisamente liberati da una grave intossicazione, perdono la loro apatia e debolezza, diventano più vivaci, l'appetito aumenta, e subentra un rapido e notevole benessere generale.

Questi fenomeni ci fanno pensare che colla dieta si introduce nell'organismo, accanto a sostanze che debbono agire in qualche modo sulla ematopoiesi, anche degli altri principi attivi che agiscono sul quadro morboso influenzandolo rapidissimamente.

Non è possibile spiegare infatti, se non ammettendo questa ipotesi, il sorprendente miglioramento generale dei nostri ammalati che si è verificato dopo qualche giorno di cura, miglioramento non certo legato alle modificazioni ancora scarse del quadro ematico. L'ammalata del caso XII, in fatti, sorpresa dell'insperato miglioramento soggettivo ottenuto in una ventina di giorni insiste per essere dimessa dalla clinica e per ritornare a casa propria per riprendere le sue occupazioni con un numero di globuli rossi che appena ha raggiunto i due milioni.

Altri fatti sono da tenersi in considerazione. Mentre il numero dei globuli rossi, sotto l'ignota azione della organo terapia, va elevandosi sempre più, scompaiono rapidamente dal circolo sanguigno, e prima ancora che la cifra degli eritrociti sia vicina alla norma fisiologica, tutti quei segni di maggiore attività eritropoietica (eritrociti policromatici e con granulazioni basofili, eritrociti con corpi di Jolly e di Cabot, eritroblasti orto-policromatici e basofili) che noi vediamo comparire quando per una determinata causa,

gli organi produttori del sangue riprendono più attivamente la loro funzione ematopoietica, per riportare prontamente in condizioni fisiologiche lo stato del sangue. E' bensì vero che uno dei segni più precoci, anzi il primo segno che indica che nello stato del sangue sta per avvenire una profonda modificazione, è la così detta crisi reticolare, ossia la comparsa, dopo pochi giorni di cura, di eritrociti con reazione granulo filamentosa. Però anche questo fenomeno ben presto scompare, ed il miglioramento della crasi sanguigna si appalesa unicamente coll'aumento progressivo, costante, intenso dei globuli rossi e della quantità di emoglobina.

In breve tempo scompare pure la anisocitosi, la poichilocitosi e la megalocitosi. Perciò non di Blutkrise, crisi ematica, durante la organo terapia si può parlare, e che pure può spontaneamente avvenire durante il decorso dell'anemia perniciosa progressiva, provocando perciò dei periodi di regressione, e caratterizzata da emissione in circolo di numerosi eritrociti nucleati, ed anche di mielociti.

In base perciò a tutte queste considerazioni riesce difficile sostenere il concetto ammesso specialmente dagli americani di aumentata rigenerazione di sangue. Se il miglioramento del quadro sanguigno fosse veramente dovuto ad una aumentata rigenerazione di sangue, non si potrebbe comprendere nè la rapida scomparsa dal circolo dei globuli rossi nucleati, che sono gli esponenti più sicuri di una maggiore attività midollare, nè la loro ulteriore permanente assenza, nè la scomparsa pure rapida dell'anisocitosi e specie della megalocitosi, nè è spiegabile la mancanza delle cosiddette crisi ematiche, che pure sono nell'anemia perniciosa la più netta caratteristica di una ripresa violenta dell'attività del midollo osseo.

Nemmeno l'aumento dei globuli rossi a reazione granulo-filamentosa nel circolo sanguigno, può, a mio avviso, sostenere l'ipotesi di una più attiva rigenerazione sanguigna.

L'anemia perniciosa progressiva quando ha raggiunto il suo pieno sviluppo, eccettuati però i casi che vanno verso le forme aplastiche, è in genere una anemia a tipo rigenerativo, poichè il tessuto ematopoietico trovasi in uno stato di maggiore attività. Non soltanto il midollo giallo delle ossa lunghe ha subito la trasformazione in midollo rosso giovanile, ma assai spesso, come nei casi che ho riferito, nei quali fu praticata la puntura splenica, si trovano nella milza, non solo, ma anche nel fegato ed in genere negli altri organi extramidollari, dei focolai ematopoietici paragonabili a quelli embrionali.

Orbene la epato terapia agirebbe, secondo la scuola americana ed in particolare modo secondo MIXOT e MURPHY, eccitando l'eritropoiesi in questi focolai megaloblastici, ossia in altre parole il medicamento attiverebbe la maturazione dei globuli rossi primitivi. L'aumento degli eritrociti con reazione granulo-filamentosa sarebbe perciò dovuto, secondo MIXOT e MURPHY, alla stimolazione prima ed alla consecutiva maturazione apportata dal fegato ingerito, sul tessuto megaloblastico diffuso, come è noto, in modo sistematico, in tutti gli organi ematopoietici degli individui colpiti da anemia perniciosa.

Se veramente l'ingestione di fegato portasse una stimolazione su questi focolai, in modo da aumentare l'attività citofornativa, perchè non affluiscono in un primo tempo, nel circolo sanguigno grandi quantità di questi eritrociti

con segni di immaturità ancora più spiccata di quella di cui è espressione la sostanza granulo-filamentosa?

Invece è osservazione comune che gli elementi della serie megalocitaria, con caratteri di immaturità (megaloblasti basofili, poli e ortocromatici) scompaiono rapidamente dal circolo sanguigno di mano in mano che il miglioramento della crasi sanguigna aumenta.

Anche volendo ammettere l'ipotesi della azione diretta o indiretta stimolante del fegato sulla ematopoiesi, occorre discutere se questa azione agisce prevalentemente sul tessuto megaloblastico, ossia su quel tessuto che vediamo comparire nelle prime fasi della vita embrionale nel periodo preepatico e solo in condizioni patologiche del midollo osseo, nel fegato, e nella milza di individui affetti da anemia perniziosa, oppure se agisce prevalentemente sulle zone ancora attive di eritropoiesi normale.

MIXOT e MURPHY, come abbiamo detto, ritengono che l'aumento delle emazie granulo-filamentose, e quindi il miglioramento della crasi sanguigna, è dovuto alla stimolazione ed alla maturazione apportata dal fegato sui megaloblasti presenti negli organi ematopoietici. Ma il concetto espresso da questi ed altri autori (KNOTT) di riportare i risultati meravigliosi della epatoterapia dell'anemia perniziosa ad una diretta influenza del fegato sulla funzione midollare, nel senso che la somministrazione di quest'organo nell'anemia perniziosa stimolerebbe la maturazione dei megaloblasti, fornendo all'organismo ed in particolar modo al midollo osseo la sostanza stromatica necessaria perchè i megaloblasti completino il loro ciclo di sviluppo e si trasformino in emazie normali, è da rigettarsi da noi che in modo assoluto non possiamo ammettere la provenienza dei normo-eritrociti dai megaloblasti, elementi questi ultimi, che a priori escludiamo sieno presenti, sia pure in numero assai scarso, nei tessuti ematopoietici normali dell'adulto.

Se si dovesse trattare di stimolazione diretta, o indiretta del tessuto megaloblastico, logicamente non dovrebbe diminuire in seguito alla cura epatica il valore globulare, che sappiamo essere superiore all'unità nell'anemia perniziosa, e dovuto alla comparsa in circolo di megalociti, ossia del prodotto di maturazione dei megaloblasti, di dimensioni maggiori dei comuni eritrociti, e maggiormente provvisti di emoglobina (megalociti ipercromici). Invece sotto l'influenza della organo-terapia noi assistiamo quasi costantemente ad una progressiva riduzione del valore globulare, in quanto che la quantità di emoglobina aumenta non in modo proporzionale all'aumento dei globuli rossi, e scompare quel particolare rapporto fra numero degli eritrociti e quantità di emoglobina, rapporto che rappresenta una delle caratteristiche più spiccate dell'anemia perniziosa progressiva.

Si potrebbe anche obiettare che, pur trattandosi di megalociti versati in circolo sotto l'azione dell'epato- o organo terapia, questi non possono mantenere la loro ipercromia, perchè per la tumultuaria loro produzione e maturazione non trovano tempo sufficiente, per caricarsi di pigmento emoglobinico, il quale potrebbe anche fare difetto di fronte ad una eritropoiesi così attiva. Non va però dimenticato che breve è il periodo in cui si osservano in circolo gli elementi con segni di incompleta maturazione, e che, comunque avvenga il fenomeno della sintesi emoglobinica, nell'anemia perniziosa non vi è certo difetto di disponibilità di ferro, e quindi difficilmente si interpreta

uno stato ipocromico del sangue con una iperattività del tessuto megaloblastico, alla quale dovrebbe seguire un passaggio di megalociti nel torrente circolatorio.

Infine la rapida riduzione della anisocitosi, per precoce scomparsa della megalocitosi, è il segno più sicuro della cessata attività del tessuto megaloblastico.

Come ho potuto io stesso constatare nei casi che ho avuto in istudio, e come già ebbe ad osservare il GRIVA, la formula eritrocitometrica di GAMMA, che, come è noto, è la rappresentazione grafica del grado e del tipo della anisocitosi, ed è deviata a destra nell'anemia perniciosa per il prevalere di elementi megalocitici e quindi a diametro superiore al diametro medio, coll'organo-terapia, si avvicina, di mano in mano che si riduce la megalocitosi, alla formula eritrocitometrica normale, di modo che il quadro ematico non è più distinguibile da quello normale.

Perciò questa sostituzione di normociti ai megalociti ipercromici è una chiara dimostrazione che, comunque agisca il fegato o stimolando l'eritropoiesi, o inibendo l'emolisi, l'attività riparatrice avviene non da parte del tessuto megaloblastico, ma da parte del tessuto normoeritropoietico, il quale perciò nell'anemia perniciosa di BERNEZ è ancora potenzialmente funzionante, e come tale, è capace di riprendere la sua normale attività citofornativa, ad eccezione di quando si tratta di forme con aplasia del tessuto eritroblastico.

È evidente che nella interpretazione del meccanismo d'azione della epato-terapia la maggioranza degli autori non ha tenuto presente le peculiarità ematologiche dell'anemia perniciosa, nè ha tenuto conto della embriologia e della istologia degli organi ematopoietici.

Mi sia lecito ora esporre la nostra interpretazione confortata anche dall'autorevole parere del mio Maestro, Prof. A. FERRATA, sul meccanismo d'azione della terapia epatica nella anemia perniciosa progressiva, interpretazione che mi sembra in armonia con quanto fin da molti anni fa FERRATA e la sua Scuola sostengono sulla patogenesi delle anemie a tipo perniciosa.

Il concetto fondamentale della nostra concezione patogenetica è il seguente: caratteristica dell'anemia perniciosa, anche nelle fasi iniziali, sono l'ipercromia e la megalocitosi; questi infatti sono gli elementi sui quali è possibile stabilire una diagnosi precoce. Megalocitosi e ipercromia sono dimostrabili in non pochi casi quando ancora la crisi sanguigna è presso che normale o di poco assottigliata; in altri termini, quando il tessuto mieloide normoeritroblastico non dà segno alcuno di insufficienza. Questo è uno dei motivi per cui noi escludiamo che l'anemia perniciosa sia la conseguenza di una malattia primitiva del tessuto mieloide. Megaloblasti, megalociti e ipercromia non hanno corrispondenti negli organi ematopoietici normali dell'adulto nè nei parenchimi emopoietici fetali: in condizioni normali si rilevano solo nella fase preepatica, dove le cellule emoglobiniche direttamente nel mesenchima e nei vasi primitivi derivano dalla cellula mesenchimale leucocitoide e dall'endotelio vasale che ne è uno degli adattamenti.

Nei malati di anemia perniciosa non è il tessuto mieloide il primitivamente colpito, ma le cellule mesenchimali, le quali riprendono la capacità di orientamento verso i megaloblasti, riproducendo cioè nell'adulto un tipo extra-

mieloide o premieloide di maturazione eritrocitaria, corrispondente in ogni particolare, morfologico e cromatico, a quello primordiale e transitorio dell'embrione.

Con l'inizio dell'abbozzo epatico nell'embrione cessa la formazione dei megaloblasti e si inizia quella normocitica; persistono ancora, anche nel sangue circolante del fegato, megaloblasti e megalociti, ma con caratteri di invecchiamento: in altri termini, la comparsa del fegato segna la fine rapida e definitiva del periodo megaloblastico.

Queste nozioni embriologiche e patogenetiche riescono a interpretare l'azione benefica del succo epatico nei malati di anemia perniciosa progressiva? Date quelle premesse, non sembra illogico ammettere tra funzionalità epatica e formazione megaloblastica un certo antagonismo e che non sia possibile a fegato integro la ricomparsa dei megalociti e dell'ipercromia, il riprodursi cioè di ciò che nell'embrione avviene nel periodo preepatico e che si esaurisce appena si manifesta il primo abbozzo epatico.

Se tra fegato ed evoluzione megaloblastica della cellula mesenchimale vi è un contrasto, come si può ammettere in base alle coincidenze sovraricordate, noi potremmo concepire l'anemia perniciosa progressiva come una insufficienza epatica, dove il fegato dell'ammalato viene a mancare di quell'azione che nell'embrione rapidamente inibisce l'evoluzione megaloblastica, azione che nell'adulto è costante per tutta la vita in condizioni normali.

La somministrazione di fegato avrebbe perciò un'azione regolatrice, inibendo — come già il primo abbozzo epatico nell'embrione — l'evoluzione megaloblastica delle cellule mesenchimali, caratteristica dell'anemia perniciosa.

Se alle modificazioni del quadro ematico periferico, corrisponda anche una contemporanea modificazione degli organi ematopoietici centrali, sotto la benefica azione della sostanza epatica, non è possibile per ora affermarlo con sicurezza perchè non esistono, a quanto io sappia, delle ricerche sistematicamente eseguite sugli organi ematopoietici allo scopo di seguirne le modificazioni che avvengono durante la organo-terapia, e di accertare se alla guarigione clinica corrisponde anche la guarigione anatomica.

In base alle osservazioni che ho dianzi ricordate, si può ammettere che colla somministrazione del fegato verosimilmente si inibisce l'evoluzione megaloblastica delle cellule mesenchimali, diminuisce l'attività funzionale del tessuto megaloblastico, e in via di probabile ipotesi, forse possono anche scomparire gli elementi di questo tessuto abbondantemente presenti negli organi ematopoietici nell'anemia perniciosa progressiva, e che sta a dimostrare un ritorno della ematopoiesi alla attività delle prime fasi della vita embrionale preepatica, e cessante spontaneamente perciò di esistere nel periodo ematopoietico epatico e midollare.

Ricerca assai interessante perciò, per quanto praticamente difficile per ovvie ragioni, sarebbe quella di seguire le successive eventuali modificazioni degli organi ematopoietici centrali e del tessuto megaloblastico in ispecie, durante il trattamento di Whipple.

In un caso solo (caso II) noi abbiamo potuto eseguire la puntura della milza dopo circa due mesi di cura epatica. Per il valore che si può dare alla puntura di quest'organo, si è tuttavia potuto constatare la scomparsa completa della anisocitosi dei globuli rossi, e l'assenza di megaloblasti, i quali

con tutte le loro forme di evoluzione, costituivano all'esame eseguito prima della cura una caratteristica spiccata. Questo mio reperto troverebbe conferma da quello di KRUMBHAR, che ho ricordato a pag. 322.

Ammesso perciò che l'attività riparatrice avviene per opera del tessuto normocritroblastico, mentre cessa l'attività abnorme del tessuto megaloblastico, resta sempre da esaminare se l'aumento in circolo dei globuli rossi è in dipendenza di una diretta azione stimolante sulla rigenerazione, oppure, come abbiamo detto precedentemente, è in dipendenza di una inibizione della emolisi.

In base alle ricerche fondamentali di EPPINGER è stata chiarita l'importanza immensa dei processi emolitici nella patogenesi dell'anemia perniosa, e noi possiamo conoscere il grado della emocateresi, sempre intensa nell'anemia perniciosa, dalla determinazione quantitativa del ricambio emoglobinico.

Nei casi di anemia perniciosa che io ho trattato col fegato ho potuto notare in tutti una diminuzione progressiva della escrezione della urobilina, e del bilinogeno nelle feci. Ricorderò a questo proposito il caso I nel quale in poche settimane di terapia epatica il ricambio emoglobinico ha raggiunto titoli normali, poichè dal valore di 1:16 stria limite spettroscopica dell'urobilina e di 1:600 stria limite spettroscopica per la stercobilina, (valori questi riscontrati in un periodo di notevole povertà di sangue, quando cioè c'era poco più di un milione di globuli rossi, e 25 di emoglobina) si raggiunse in poco tempo 1:1 per l'urobilina e 1:50 per lo stercobilinogeno, valori riscontrati quando già lo stato anemico era scomparso.

Tutte le pubblicazioni in genere su questo argomento parlano infatti di una diminuzione della emolisi.

JUNGSMANN fra gli altri riferisce che prima dell'inizio del trattamento ha potuto riscontrare nel siero titoli di bilirubina di mmgr. 0,95-0,75 % (secondo Hymans van den Berg), col trattamento a base di fegato tali valori scesero a 0,3:0,25. Interrompendo la dieta epatica anche per pochi giorni si avrebbe, secondo JUNGSMANN, un aumento immediato della bilirubinemia e della urobilinuria.

Anche in uno dei casi riferiti dallo ZOJA, nel quale il bilinogeno giornalmente eliminato fu esattamente dosato col procedimento di Terwen, apparve una forte riduzione della emolisi poichè da mmgr. 580 di bilinogeno al giorno con 33 % di emoglobina nel sangue, si scese dopo venti giorni dall'inizio della somministrazione di fegato a mmgr. 130 al giorno, cifra quasi normale, e con un tasso di emoglobina di 53 %.

Anche la scomparsa della febbre che si verifica in alcuni pazienti affetti da anemia perniciosa sottoposti alla cura epatica (vedi il caso I e il caso II) potrebbe essere interpretata come un fenomeno legato alla diminuita distruzione di globuli rossi, poichè è noto che ogni anemia perniciosa può presentare durante le crisi più gravi di deglobulizzazione, elevazioni termiche irregolari e transitorie fino a 39-40° (MICHELI), forse in causa del riassorbimento di prodotti della distruzione globulare.

Da tutti questi dati risulta che verosimilmente l'azione favorevole della epatoterapia è da ricercarsi oltre che in una inibizione sul tessuto megaloblastico.

stico, anche nella diminuzione dell'emocateresi patologicamente esagerata nell'anemia perniciosa.

E questo concetto trova ulteriore appoggio in un'altra osservazione già messa in luce nella letteratura americana e tedesca (PAL; JAGIE, ROSENOW, JUNGMAN ed altri) e che anche noi possiamo confermare: ossia la iperglobulia che compare in seguito a prolungata somministrazione di fegato. Tale poliglobulia che io ho visto comparire in due dei miei casi non fu accompagnata da comparsa di eritrociti nucleati in circolo, nè dall'aumento di cellule a reazione granulofilamentosa.

In tali casi il titolo della bilirubina nel siero è normale, mentre l'escrezione della bilina colle feci e cole urine non è aumentata (JUNGMAN).

Perciò io ritengo che anche il sintoma policitemia non deve essere considerato come l'espressione di una esagerata funzione del midollo osseo, nel senso di una aumentata rigenerazione del sangue, bensì come segno che l'emolisi, colla alimentazione epatica, è andata diminuendo.

Nei tre casi infatti di anemia da anchilostoma che ho sottoposto, senza allontanarne la causa, alla dieta epatica, e nei quali il processo anemico non era accompagnato da una emolisi esagerata, non ho osservato alcuna modificazione della emocateresi, e di conseguenza assai scarso è stato il miglioramento della crasi sanguigna. Anche in casi di anemia secondaria da emorragia, in cui certamente il fattore emolitico non interveniva, la dieta epatica ha dato a parecchi Autori un risultato completamente negativo. Anche queste osservazioni confermano che il meccanismo d'azione della terapia epatica non si basa sopra un aumento di rigenerazione ematica, poichè è evidente che anche nelle anemie da emorragie si dovrebbero ottenere ottimi risultati; in queste forme invece di anemie secondarie se miglioramento esiste colla epatoterapia, non è neppure lontanamente paragonabile a quello che si vede nell'anemia perniciosa (MICHELI).

E però vero che le prime osservazioni sulla efficacia del fegato, furono fatte su cani affetti da anemia secondaria, provocata cioè con abbondanti salassi. Questo netto contrasto fra ricerca sperimentale ed osservazione clinica dimostra che debbano esistere delle grandi differenze di azione della sostanza attiva, e di reazione degli organi ematopoietici.

Concepito pertanto il meccanismo d'azione della terapia epatica nell'anemia perniciosa dipendente da una inibizione sul tessuto megaloblastico e da una riduzione dei fenomeni emolitici, esso troverebbe il suo fondamento nel criterio eziopatogenetico dell'affezione che oggi è più accreditato e conciliativo e per il quale entrambi i fattori: mielopatico ed emotossico sono tenuti in egual conto.

La scomparsa del tessuto megaloblastico e la forte riduzione dei fenomeni emolitici che si osservano sotto l'influenza della terapia epatica ci fanno ritenere che fra le due caratteristiche peculiari dell'anemia perniciosa, comparsa cioè di tessuto megaloblastico ed iperemolisi ci possa essere un intimo rapporto.

Se però l'azione della epatoterapia nell'anemia perniciosa, può, in base alle suddette considerazioni, essere interpretata come dipendente anche da una diminuzione della iperemolisi, restano pur sempre da vagliare quelle osservazioni di casi di emopatie, fortemente emolitiche, nelle quali la terapia

epatica non ha esercitato alcuna influenza dimostrabile sulla emocateresi. Notasi però che non sempre queste emopatie presentano le caratteristiche cliniche ed ematologiche della anemia perniziosa.

Così nel caso VII, che ho ricordato, riferentesi ad una forma di anemia splenomegalica ipocromica fortemente emolitica, la somministrazione di fegato prolungatasi, per oltre un mese, pur determinando, se vogliamo alla nuova terapia attribuirlo, un notevole miglioramento generale della paziente, un aumento degli eritrociti e della quantità di emoglobina, non ha dimostrato di aver certo influito sulla forte emolisi, che era e rimase anche durante tutto il periodo di cura il fenomeno più importante e caratteristico della forma morbosa.

Perciò se nei tentativi di interpretazione del meccanismo patogenetico dell'azione della epatoterapia nell'Anemia Perniziosa, vogliamo tener presenti i risultati ottenuti al di fuori del campo della malattia di Biermer, la interpretazione che si basa sulla inibizione della emolisi, come fenomeno principale, non può essere sostenuta senza riserve, a meno che non si voglia ritenere che il processo emolitico abbia per le diverse forme morbose una causa diversa e come tale suscettibile di risentire della epatoterapia più in una forma che nell'altra. Non propenderei pertanto per l'ipotesi di DALLA VOLTA secondo la quale la epatodietà diventa la terapia di elezione di tutte le anemie a fondo emolitico o con componente emolitica, qualunque possa essere il momento etiogenetico dell'eritrolisi.

Concludendo, in base a tutte queste considerazioni noi, sia pure con le opportune riserve sorte in seguito ad osservazioni di casi di anemie non perniciose ma fortemente emolitiche in cui la epatodietà ha lasciato immutato il fenomeno distruzione globulare, dobbiamo vedere nell'azione terapeutica del fegato nella anemia perniziosa, non una maggiore stimolazione diretta del tessuto normo-eritropoietico, e tanto meno una stimolazione del tessuto megaloblastico, bensì una inibizione del tessuto megaloblastico ed una diminuzione del processo emolitico. Facilmente si comprende come cessando la esagerata emocateresi, e continuando a svolgersi l'attività del tessuto eritropoietico normale, debba il numero dei globuli rossi aumentare, per raggiungere, ed anche talvolta oltrepassare, il valore normale, senza che sia avvenuta una più forte diretta stimolazione sul tessuto ematopoietico stesso.

Ne gioveranno perciò della cura epatica le anemie rigenerative, quelle cioè con tessuto midollare potenzialmente capace di riprendere la sua normale attività; e solo quelle con i caratteri clinici, ematologici ed anatomici delle anemie perniciose tipo BIERMER, mentre invece nessun effetto si otterrà nelle forme aplastiche in cui il midollo trovasi in uno stato di insufficienza citoevolutiva. Scarsi sono i risultati nelle forme di anemie ipocromiche.

L'azione della epatoterapia, come abbiamo notato nei casi che ho riferito, si esplica anche favorevolmente sulla diuresi poichè parallelamente al miglioramento generale, e della crasi sanguigna, aumenta la quantità di urina eliminata, si riassorbono gli edemi, scompare la succulenza dei tessuti. L'influenza della dieta epatica sopra il ricambio idrico, non è di facile interpretazione negli stati anemici in cui colla aumentata diuresi ed il miglioramento numerico di corpuscoli del sangue, vengono a ristabilirsi i rap-

porti di equilibrio fra plasma e globuli e a normalizzarsi le condizioni chimico-fisiche del sangue; ed ancora di più difficile spiegazione è la forte diuresi che venne osservata da alcuni Autori (GROSSMANN e PORGES) in ammalati cardiaci idropici ed in individui colpiti da nefrosi lipoidea gennina sottoposti al trattamento epatico.

Le ricerche sperimentali e le osservazioni cliniche dimostrano che il principio attivo non è specifico del fegato ma trovasi anche negli altri visceri come rene, cuore e nei muscoli dello scheletro e nel tessuto linfatico (INTROZZI).

Il caso di anemia perniciosa splenomegalica che io ho trattato con buon risultato coll'estratto di ghiandole linfatiche, dimostra che anche questo tessuto ha sul quadro clinico ed ematologico dell'anemia perniciosa la stessa proprietà di quella posseduta dal fegato. Occorre però che l'estratto venga somministrato a dosi piuttosto elevate; ciò ne rende difficile l'uso, anche perchè il tessuto linfatico ed i corrispondenti estratti difficilmente si possono ottenere in quantità sufficiente.

Dal punto di vista pratico posso affermare che gli estratti epatici da noi usati sostituiscono in modo perfetto la dieta epatica con fegato fresco crudo o poco cotto, non sempre ben tollerata dai pazienti. Si potranno trovare casi di anemia perniciosa, specialmente in individui attempati, nei quali l'influenza della epatoterapia è meno rapida e meno intensa, e anche casi epato-resistenti. Trovandosi in tali condizioni è consigliabile, prima di abbandonare in modo definitivo la cura epatica di ricorrere alla somministrazione di fegato fresco crudo o poco cotto, o di saggiare diversi estratti epatici, o di associare la cura epatica alla somministrazione di altri tessuti (ghiandole linfatiche, rene, cuore, muscoli).

Perciò per porre termine a questa mia nota devo concludere per la grande efficacia del nuovo metodo di cura nella anemia perniciosa progressiva; metodo che ne ha modificato profondamente il giudizio prognostico, ed ha apportato risultati tali da sconvolgere numerosi concetti di fisiopatologia, specialmente in rapporto alla patogenesi della anemia di Biermer.

BIBLIOGRAFIA

- ADLER: Zeitsch. f. exp. Med. 31, pag. 398, 1923. — AGNOLO R.: Archivio per le Sc. Med. Vol. 49, n. 9, 1927. — AYOUB e LÉVY: La Presse Médic., n. 35, 1927. — ANDERSON J. H.: Spriggs E. I. Lancet, 5 Nov. 1927. — AUBERTIN CH.: Les Achromies. Traité de Roger, Vidal e Teissier. Le Sang. — AUBERTIN CH.: Presse Médicale, n. 48, 1925. — BECKMANN: Verh. Deutsch. Ges. Inn. Med. pag. 335, 1928. — BENTIVOLLO G.: Anemia perniciosa in un lattante guarita con la ter. epatica. Pavla. Tip. Coop., 1928. — BETTONI A.: Boll. della Soc. Med. Chirurg. Bresciana, n. 1, 1928. — BIBERFELD H.: Deut. Med. Woch. n. 50, 1927. — BRANDEBURG K.: Med. Klin. 11 nov. 1927. — CASTELLINO P.: Nuova vita 15 Dicembre 1912. Citato da Fraschetti in «Supplemento scientifico della Federazione Medica», n. 24, 1928. — CECONI A.: Minerva Medica, 1922, n. 13-14. — CECONI A.: Minerva Medica, 1926, n. 6. — CECONI A.: Corso di lezioni cliniche. Ediz. Minerva Medica, 1927. — COHN E. J.; MINOT G. R.; FULTON J. F.; UBRICHS H. F.; SERGENT F. C.; WEARE J. H.; MURPHY W. P.: J. Biol. Chem. 74, 69, 72, 1927. — CROUZON O.; MATHIEU P.; DREYFUS G.: Rev. Neurolog. Luglio 1927. — DALLA VOLTA A.: Arch. di Pat. e Clin. Med. Fasc. 2, 1929. — DEBIA E.: Münch. Med. Woch., n. 35, 1928. — DESCHAMPS P. N. e FROYEZ A.: Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, n. 4, 1928. — DIAZ ALBERTINI e A. RECTO: Revista de Medicina y Cirugía de la Habana, 20 Dic. 1927. — EAST C. F. T.: Brit. Med. Journ., n. 3507, 1928. — ELLERMANN V.: Zentralbl. f. allg. Pathol. Anat. Bd. 32, n. 17, 1922. — ENGEL C. S.: Arch. f. mikrosk. anat., 1899. — ENGEL C. S.: Med. Klin. N. 6, 1928. — ESCUDERO P. e VARELA M. E.: Semana Méd. 13 ott. 1927. — FERRIATA A.: Le Emodipatie. Società Editrice Libreria, Milano 1925. — FERRIATA A.: Soc. Med.-Chirurg. di Pavla. Seduta di Feb. 1929. — FIESSINGER N. e CASTÉHAN R.: Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris. Seduta di Feb. 1929. — FIESSINGER N. e OLIVIER H.: Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris. Seduta del 2 Luglio 1926. — FIORENTINI A.: Il Policl. Soc. pert. n. 10, 1928. — FRASCHETTI: Supplemento scientific. della Federazione Medica, n. 24, 1928. — FRASER T. B.: Brit. Med. Journ., pag. 1172, 1894. — GAMNA C.: Minerva Medica 1925, n. 24. — GAMNA C.: Minerva Medica 1926, n. 24. — GASPARIANI A.: Riv. It. di Terap. 30 Ottobre 1927. — GIANCI G.: Il Policlinico, Sezione Pratica, n. 10, 1928. — GIANCI G.: Il Policlinico, Sezione Pratica, n. 43, 1928. — GIBSON B.; HOWARD C. P.: Arch. Int. Med. Luglio 1927. — GRAWITZ: Klinische Pathologie des Blutes, 4. Edizione 1911. — GRIVA L.: Minerva Medica, n. 10, 1928. — GROSSMANN M.: Klin. Woch. n. 10, 1928. — GROSSMANN M.: Wien. Klin. Woch. n. 13, 1928. — HAYEM G.: Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. 1928, n. 14. — HANSEN: Verh. Deut. Ges. Inn. Med. pag. 329, 1928. — HEERES P. A.: Kongressenz. f. d. Ges. Inn. Med. 1928, pag. 291. — HEROLD MÜHSAM: Klin. Woch. pag. 190 1928. — HOUSTON J.: The Am. Journ. of the Med. Sciences, n. 667, 1927. — HURST A. F.: Brit. Med. Journ. 15 Ott. 1927. — KNOTT: Lancet 10 Nov. 1928. — INTROZZI P.: Haematologica, Fascicolo I, volume VII, 1926. — INTROZZI P.: Il Morgagni, 1927, n. 2. — JACIC e SPENGLER: Wien. Klin. Wochenschrift n. 47, 1927. — JUNGSMANN P.: Klin. Woch. n. 10, 1928. — KLEIN B.: Clinica Bulgara, n. 2, 1928. — KOESSLER K. K.; MAURER S.: Journ. Am. Med. Ass. 3 sett. 1927. — KRUMBHAAR E. B.: Am. Journ. of the Med. Sciences Bd. 175, n. 4, 1928. — LAMPE W.: Arch. f. Exp. Pathol. u. Pharmacol. Vol. 119, fasc. 1-2, pag. 83, 1923. — LEITNER Z.: Haematologica, Fasc. I, Vol. X, 1929. — LEMAIRE A.: Arch. du Malad. du Cœur des Vaisse. et du Sang, 1928, n. 4. — LEMAIRE A.: Journ. de Méd. de Bordeaux, 25 Aprile 1927. — LYON G.: Le Bulletin Médical, n. 23, 1928. — LÖWENBERG W. u. GOTTHEIL C.: Deut. Med. Woch. n. 15, 1928. — LUCCHI G.: Min. Med. n. 44, 1928. — MACHET D. J.: Journ. Am. Med. Ass. 3 Sett. 1927. — MEDERDUS D. N. e MINOT G. R.: Journ. Clin. Invest. III, 541-553, 1927. — MICHELI F.: Discussione sulla comunicazione Griva alla Seduta del Gennaio 1928, della R. Accademia di Med. di Torino. — MÜLLER H. A.; MARTINEZ D. B.: Am. Journ. Obst. g. Gyn. Agosto 1927. — MINOT G. R. e MURPHY W. P.: Journ. Am. Med. Ass. Vol. 87, 470, 476, 1926. — MINOT G. R.; MURPHY W. P.: Journ. Am. Med. Ass. 17 Sett. 1927. — MINOT G. R.; MURPHY W. P.; COHN E. J.; SUTTON R. P.; LAWSON H. A.: Trans. Ass. Am. Physiol. 1927. — MINOT G. R.; MURPHY W. P.; COHN E. J.: Annal. de Méd. n. 4, 1928. — MORAWITZ: Handb. d. inn. Med. (Bergmann-Stähelin) Volume IV, pagine 126, 1926. — MORAWITZ: Arch. Klin. Med. 159 pag. 88. — MORAWITZ und KÜLL: Klin. Woch. 1925, n. 1, pag. 7. — MOUZON J.: La Presse Médicale, n. 102-104, 1927. — MURPHY W. P. e MINOT G. R.: Boston Med. et Surg. Journ. 195, 410, 411, 1926. — MURPHY W. P. e BLOEMER H. A.: Trans. Am. Soc. for Clin. Invest. 1927. — MURPHY W. P.; MONROE R. T. e FITZ R.: Journ. Am. Med. Assoc. 188, 1211, 1214, 1927. — NAEGELI: Verh. deutsch. Ges. Inn. Med. pagine 360, 1928. — NAUBURGER F.: München Med. Wochenschrift N. 21, 1927. — NELMS L. H.: New York Journal Medical 1 Settembre 1927. — PAL I.: Wien. Klin. Wochenschrift n. 43, 1927. — PAL I.: Wien. Klin. Woch. n. 5, 1928. — PAL I.: Wien. Klin. Woch. n. 34, 1928. — PALMIERI V. M.: Riforma Medica, n. 4, 1927. — PEABODY F.

- W.: Ann. J. Path. III, 179, 202, 1927. — PENDE N.: Archivio di Patologia e Clinica Medica Vol. I, 1921. — PHILIPS F. A.: Brit. Med. Journ. Vol. 498, 1928. — PIAZZA C.: Rivista Sanitaria Siciliana, n. 16, 1928. — PUERA: Il Tommasi, n. 26-27, 1912. — PITTALUGA G. e CALABRE L.: Arch. de Cardiolo. y Hematol. Luglio 1927. — PONTICACCIA L. e CAMPANACCI D.: Giornale di Clinica Medica, n. 7, 1928. — PORGES: Wien Klin. Woch., n. 52, 1927. — PULFER H.: Deutsch. Med. Wochenschrift numero 3, 1929. — RATHERY et MAXIMIN: Bull. et Mém. de la Soc. Médical des Hôpît. 8 Luglio 1927. — RAVAUULT P.; VINCENT et PAUCIQUE: Journal de Médical, de Lyon, 20 Aprile 1928. — RIEUX J.: Journ. d. Praticiens 24 Dic. 1927. — ROSENOW G.: Klin. Woch. 13 Agosto, n. 33, 1927. — ROSSI R.: Semina Méd. 13 Ott. 1927. — SAXL e DONATH: Klin. Woch., n. 27, 1927. — SCHAUMANN und SALTZMANN: Handb. d. Krankh. d. Blutes (A. Schiffenhelm). Vol. II, pag. 225, 1925. — SCHOTTMÜLLER: München Med. Wochenschrift, 23 Ottobre 1927. — SCHULTZ: Klin. Woch. pag. 1359, 1927. — SEYDERHELM und GUENTER OPITZ: Klin. Woch., numero 5, 1928. — SEYDERHELM: Klin. Woch., n. 1, 1928. — SEYDERHELM: Verh. dtsch. ges. Inn. Medica pag. 315, 1928. — SEYDERHELM und TAMMANN: Klin. Wochenschrift N. 25, 1927, pag. 1177. — SEYFARTH C.: Virchow Archiv. volume 266, pag. 676, 1928. — SEYFARTH C.: Deutsch. Arch. f. Klin. Med. Bd. 159, pag. 93, 1928. — SEYFARTH C.: Klin. Woch., 1927, pag. 1586. — SMITH A. HAYES: Acute aplastic Anaemia its relation to a liver hormone. H. K. Lewis e C. London, 1928. — SIMMUNDS N.; E. BECKER; E. V. MAC COLLUM: Journ. of t. Am. Med. Assoc., n. 14, 1927. — SORGE G.: Il Policlinico, Sezione Pratica, n. 10, 1928. — SORGE G.: Il Policlinico, Sezione Pratica, n. 36, 1928. — STANLEY D.; MAC CRIE J. G.; GULLAND G. L.: Lancet. Vol. 214, n. 17, 1928. — TOMARAK: Britisch Journ. of Radiol. London 31 Agosto 1926. — TÜRK: Vorlesungen über Klinische Hämatologie II pag. 671, 1912. — TUSCHERER J.: Mschr. f. Kinderheilk. Bd. 30 H. 3-4, 1928. — TZANCK A.: Bull. de Soc. Med. d. Hôpît. de Paris. Seduta del 6 Luglio 1928. — VERNEY L.: Il Policlinico. Sezione Pratica N. 2, 1928. — VILLA L.: Haematologica Fasc. II, Vol. X, 1929. — WALINSKI: Deut. Med. Woch. 1926, pag. 1462. — WEIL P. E.: Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpît. de Paris. 15 Luglio 1927. — WEIL P. E.: Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpît. de Paris 15 Luglio 1927 n. 24 1928. — WEIL P. E.: - POLLET - R. LEY et FLANDRIN: Le Sang. 1928, n. 3. — WEINBERG e ALEXA J.: Soc. de Biol. 21 luglio 1928. — WHIPPLE G. H.: Am. Journ. of. Phys. f. 53, 1920. — WHIPPLE G. H. - HOOPER C. W. e ROBSCHET-ROBBINS E. R.: Am. Journ. Phys. sett. 1920. — WHIPPLE G. H. - ROBSCHET-ROBBINS F. R. - Am. Journ. Phys. mag. 1925. — WHIPPLE G. H.: Arch. Int. Med. 29; 711; ROBBINS E. R.: Am. Journ. Physiol. Sett. 1920. — WHIPPLE G. H. - ROBSCHET-ROBBINS F. R. - Am. Journ. Physiol. Maggio 1925. — WHIPPLE G. H.: Arch. Int. Med. 29; 711; 1922. — WHIPPLE G. H. e ROBSCHET-ROBBINS F. S.: Am. Journ. Physiol. 80-391-400, 1927. — WHITBY I. E.: Lancet 1928, pag. 285. — ZOJA L.: Giornale Med. dell'Ospedale di Venezia. 1927. — ZOJA L.: Le iterizie. Relazione al XXVIII Congr. di Med. Int. Firenze 1922. — ZOJA L. Rassegna Clinico Scientifica dell'I.B.I. n. 4, 1928.



INDICE

Introduzione	pag. 5
La terapia epatica nel campo delle emopatie	» 6
La terapia epatica in altri stati morbosi	» 19
Meccanismo d'azione	» 19
Principio attivo	» 27
Controindicazioni	» 28
Tecnica	» 29
Osservazioni cliniche personali	» 33
Considerazioni	» 62
Bibliografia	» 73



COLLEZIONE MEDICA DI ATTUALITA' SCIENTIFICHE

DIRETTA DAL PROF. G. VIOLA

SERIE I.

1. Forme dell'attività diagnostica del Prof. G. Viola. In-8 di pag. 30 . . .	esaurito
2. Il Refrattometro ad uso clinico del Prof. Schiassi. In-8 di pag. 44 . . .	L. 3,50
3. La Terapia specifica della sifilide viscerale del Prof. Cesa Bianchi. In-8 di pag. 60 . . .	L. 4
4. La clinica come scienza dell'individuale e la sua posizione nella gerarchia delle scienze del Prof. Viola. In-8 di pag. 30 . . .	esaurito
5. Fattori esterni de la costituzione del Prof. Rondoni. In-8 di pag. 24 . . .	esaurito
6. Le Isterizie del Prof. Zeja. In-8 di pag. 42 . . .	esaurito
7. La fototerapia del Dott. C. Patrizi. In-8 di pag. 54 . . .	esaurito
8. L'Artriteismo rassegna di patologia costituzionale del Dott. Benedetti. In-8 di pag. 40 . . .	esaurito
9. Le cinque incognite fondamentali del problema clinico del Prof. N. Pende. In-8 di pag. 12 . . .	L. 4
10. La polimiosite acuta e dermato-miosite del Dott. Achille Segà. In-8 di pag. 40 . . .	L. 5
11. Gli abiti costituzionali fondamentali e la legge universale che li determina del Prof. Giacinto Viola. In-8 di pag. 14 . . .	L. 4
12. La medicina organismo scientifico unitivo del Prof. Giacinto Viola. In-8 di pag. 17. . .	L. 4
13. Patogenesi e anatomia patologica delle tisi polmonare del Prof. Peperè. In-8 di pag. 20 . . .	L. 4
14. I valori normali del ricambio emoglobinico. L'indice emolitico del Dott. Greppi. In-8 di pag. 25 . . .	L. 4
15. L'angina del petto del Prof. La Franca. In-8 di pagine 40. . .	L. 8
16. Fisiopatologia dei tipi morfologici costituzionali del Dott. Fici. In-8 di pagine 60 . . .	L. 6
17. La Xerostomia del Prof. Samaja. In-8 di pagine 44 . . .	L. 5
18. I Capillari del bambino del Prof. Frontali. In-8 di pagine 88 . . .	L. 12
19. Il collasso massivo del polmone del Prof. Piero Benedetti. In-8 di pag. 82 . . .	L. 5
20. La glandola tiroide in dermatologia del Dott. Benedetto Sparacio. In-8 di pagine 48. . .	L. 6
21. Diagnostica radiologica dei tumori addominali del Dott. Pietro Mainoldi. In-8 di pag. 48 . . .	L. 6
22. Costituzione e Tubercolosi. del Dr. Vincenzo Fici. In-8 di pag. 72 . . .	L. 6
23. L'Arteriosclerosi del Piccolo circolo. Del Piero Benedetti - Ugo De Castro. In-8 di pag. 84 . . .	L. 5
24. « Splenogranulomatosi siderotica » Micosi Spleniche del Dr. Omodei Zorini Attilio. In-8 di pag. 52 con tavole fuori testo . . .	L. 10
25. Basi biologiche della psicoterapia del Prof. Carlo Ceni. In-8 di pag. 16 . . .	L. 5
26. Morfologia e patogenesi degli aneurismi dell'arteria polmonare del Dott. Antonio Costa. In-8 di pag. 42 . . .	L. 10
27. La terapia epatica e le sue applicazioni con particolare riguardo all'anemia perniciosa del Dott. Paolo Introzzi. In-8 di pag. 76 . . .	L. 10

SERIE II.

1. Schiassi F. La malaria e le sue forme atipiche. (Parassitologia, Clinica, Terapia). In-8 di pag. 423 illustrato . . .	L. 40
2. Dalla Rosa C. Elettrocardiografia. (Tecnica, Fisiologia, Patologia). In-8 di pagine 196 con 88 figure . . .	L. 30
3. Nisio G. Il pneumorene. in-8 di pagine 136 con 42 figure . . .	L. 20
4. Pedrazzi C. - Curioterapia. Basi fisiche e fisiologiche - Applicazioni. In-8 pag. 300 con figure . . .	L. 35
5. Riccioli E. La semeiotica del pneumotorace. In-8 di pag. 350 con figure . . .	L. 40

Edizione 1929

Prezzo L. 10