

mt
Il Policlinico

DOTT. CARLO BARAZZONI



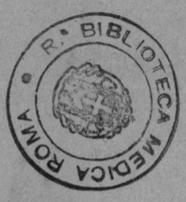
251 36

W. Campi
17
12/1/11

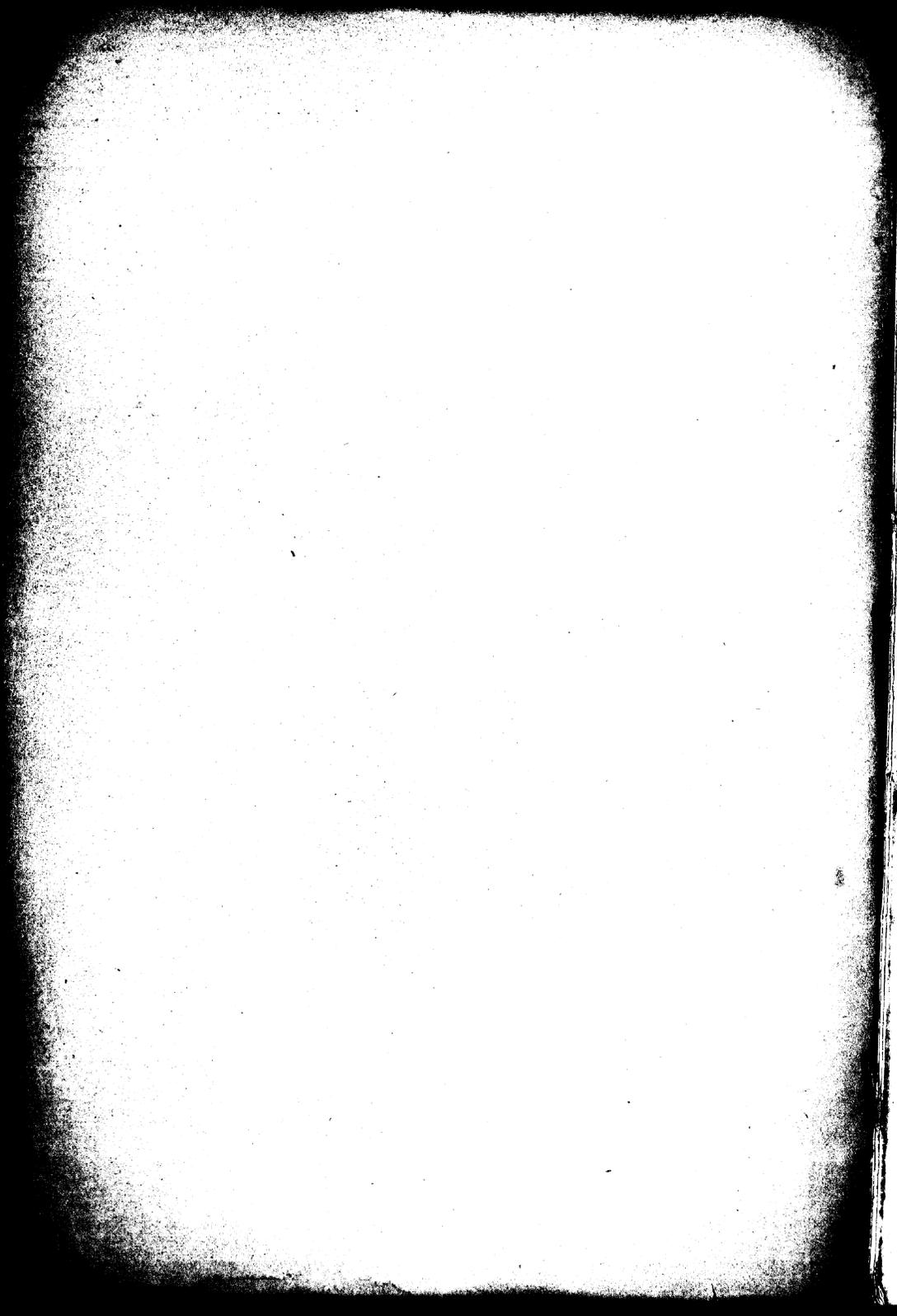
Prof. Hoto
Imaggio
dielli
Autore
Pavia 2 1911

LA SINDROME TIMICA

Lezione tenuta per la Prova Didattica
della Libera Docenza in Patologia Speciale Medica
presso la R. Università di Pavia
il 4 gennaio 1911.



NAPOLI
TIPOGRAFIA DELLO "STUDIUM,"
S. Arcangelo a Baiano, 7
1911



DOTT. CARLO BARAZZONI

LA SINDROME TIMICA

Lezione tenuta per la Prova Didattica
della Libera Docenza in Patologia Speciale Medica
presso la R. Università di Pavia
il 4 gennaio 1911.



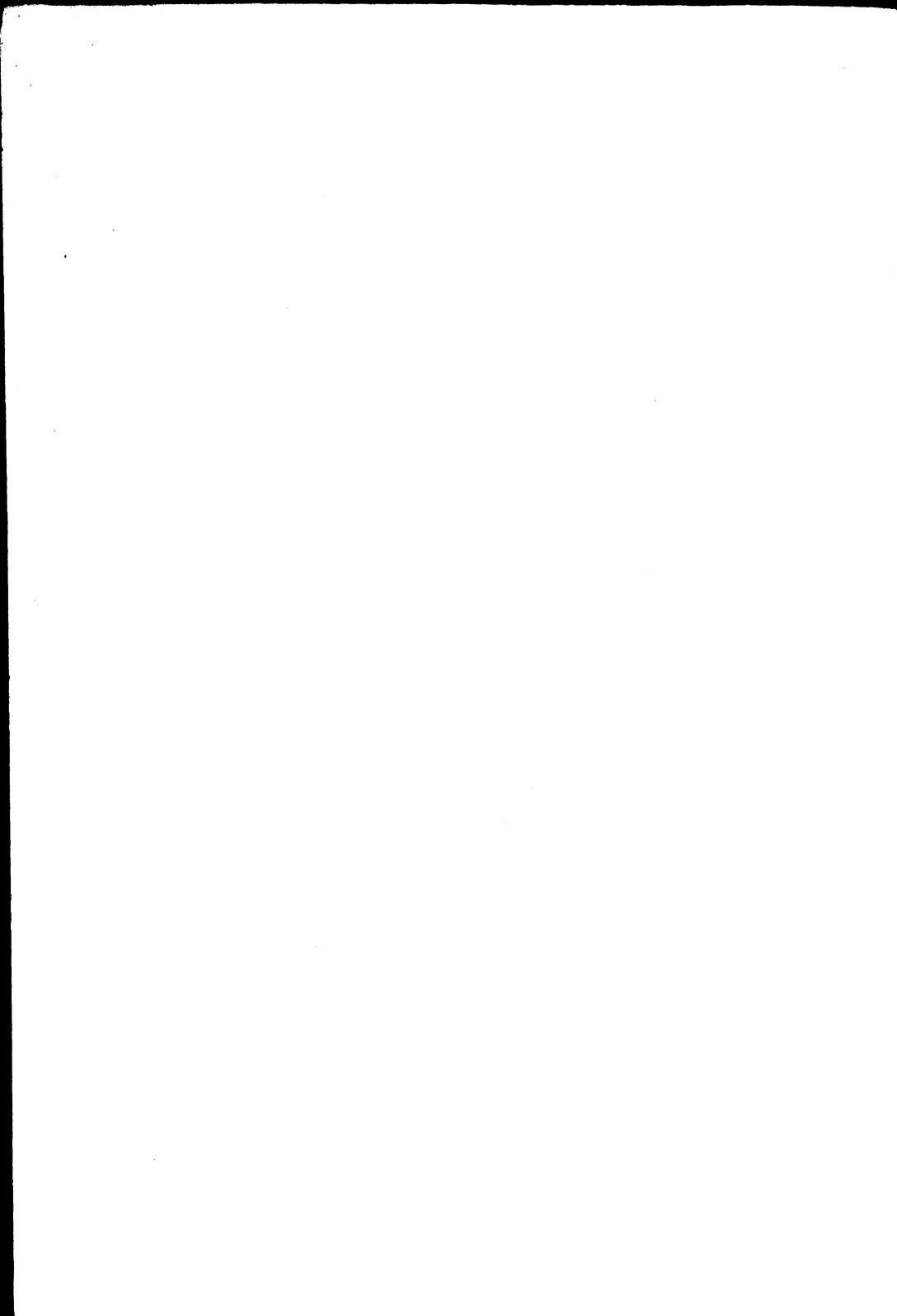
NAPOLI

TIPOGRAFIA DELLO "STUDIUM,"

S. Arcangelo a Baiano, 7

1911

Handwritten notes:
V. M. B.
1911





L'argomento riguardante la « Sindrome timica », che ci venne assegnato qual tema della lezione per la prova didattica della libera docenza in Patologia Speciale Medica dimostrativa, è certamente uno di quelli che con frequenza minore appaiono sui giornali di Medicina. Per questa particolare ragione pensammo di poter interessare il lettore di « Studium » offrendogli nella forma istessa con cui l'esponemmo all'occasione della prova su ricordata, le notizie principali e meglio accertate della Patologia del Timo.

Desiderando conservare a questo nostro sintetico scritto su la « Sindrome Timica » la forma e l'aspetto di una lezione, qual ebbimo occasione di esporre a viva voce, ci tratteremo dalle citazioni di casistica, dal ricordo di fonti, dall'esposizione di documenti storici qual si converrebbe invece ad un vero lavoro di recensione e critica.

Piuttosto ci soffermeremo su i fatti meglio noti e importanti dell'argomento, cercando, in non troppo lunghe pagine, di informare il lettore delle più salienti notizie della questione.

Si comincerà con un breve accenno anatomico del Timo, quindi si parlerà della sua fisiologia indagata attraverso lo sperimentalismo, per dire poi della patologia della ghiandola, cercando di fissare, come meglio ci riuscirà, la fisionomia clinica della « Sindrome timica ».

Fonti di queste notizie ci furono i più recenti lavori comparsi su questo argomento, e, per chi volesse rivolgersi per maggiori particolari e per più precise indicazioni, citiamo le seguenti due pubblicazioni recentissime, che s'accompagnano di un perfetto e completo elenco bibliografico della que-

stione: A. B. Marfan (Pathologie du Thymus — Arch. de Méd. des Enfants n. 11, 1910) e H. Klose u. H. Vogt (Klinik und Biologie der Thymusdrüse — Beit. z. Klin. chir. Bd. 69, Heft. 1, 1910).

Genni anatomici sul timo.

Il timo è un organo temporaneo: esso si trova soltanto nell'embrione e negli individui giovani, nell'adulto non se ne trovano che i residui.

Anatomia topografica.

Situato nella parte alta del mediastino anteriore, esso sta con la sua parte inferiore più ampia sul pericardio, fra questo e lo sterno, rimanendovi addossato anche nella parte del manubrio; posteriormente è in contatto con la trachea in alto, con l'arco aortico più in basso; a destra si trova in relazione con il tronco venoso brachio-cefalico e la vena cava superiore; a sinistra è in contatto col margine polmonare; in alto arriva sino alla fossetta del giugulo, affiorando col suo polo superiore la forchetta sternale.

Anatomia macroscopica.

Di color roseo o bianco-grigiastro nel bambino si fa giallastro quando l'organo regredisce: di consistenza molle e facilmente compressibile: di altezza di circa cm. 5 e di spessore e larghezza di cm. 1 ad 1 $\frac{1}{2}$; peso gr. 8 a 12.

Ha forma lievemente piramidale col suo apice verso l'alto e la base in basso: risulta di due lobi abbastanza ben differen-

ziati — *lobo destro e lobo sinistro* — e di un *lobo mediano*, sempre assai piccolo e poco evidente. Raramente si osservano timi succentoriati, accessori, ectopici od aberranti.

Il timo consta di un *involucro fibroso* e di un *tessuto proprio*.

Le *arterie* timiche provengono in gran parte dalle mammarie interne, altre meno importanti dalle tiroidee inferiori e dalle pericardiche: le vene timiche scaricano nelle vene omonime alle arterie ricordate o nel tronco venoso braccio-cefalico sinistro.

I *linfatici* si raggruppano e sboccano nella pleiade ganglionare retrosternale.

Dei *nervi* del timo non si conoscono che scarsi filetti d'origine simpatica.

Anatomia microscopica.

Il timo consta di molti lobuli riuniti fra loro da tessuto connettivo: ciascuno dei lobuli è a sua volta costituito da tessuto adenoido entro alle cui maglie sta un gran numero di elementi cellulari, i quali furono ritenuti sempre come linfociti. Tali elementi, molto più addensati alla periferia che non al centro, determinano quindi due zone: una esterna (sostanza corticale), che fu paragonata alla sostanza corticale delle ghiandole linfatiche; ed una interna (sostanza midollare), che fu paragonata alla sostanza midollare delle ghiandole linfatiche. Giova però notare, che, tanto nella sostanza corticale che nella midollare, non si distinguono con chiarezza follicoli o cordoni come nelle ghiandole linfatiche. Entro i lobuli, e più specialmente verso la parte centrale, si notano particolari formazioni che prendono il nome di corpuscoli di Hassal. Sono corpi di grandezza variabile, costituiti al centro da detriti cellulari e granulo-grassosi; tali detriti sono circondati da parecchi strati concentrici di cellule appiattite.

Riguardo a questi corpi si discute se essi sieno di derivazione epiteliale od endoteliale.

Qualche volta i corpi di Hassal si presentano calcificati; ciò avviene specialmente nel periodo involutivo dell'organo. Oltre a questi

elementi recentemente Penso ha descritto nel timo la presenza di fibre muscolari striate.

I vasi sanguigni si distribuiscono in modo diverso nel timo a seconda dei diversi animali: nell'uomo ciascun lobulo è attraversato lungo il suo asse da un'arteriola, che si risolve in fine maglie capillari, le quali danno poi origine alle vene, seguenti a ritroso il decorso delle arterie.

I linfatici sono molto abbondanti ed ampi, specialmente nel tessuto interposto fra i lobuli: essi mettono in comunicazione fra di loro lobulo e lobulo.

Quanto ai nervi poco sappiamo: fino ad ora sono stati descritti unicamente dei nervi vasali.

Embriologia.

Il primo abbozzo del timo si fa da una proliferazione epiteliale che avviene simmetricamente ai due lati del corpo, dall'epitelio stratificato della cavità faringea. Si formano così due gemme piene, le quali poi si sviluppano a guisa di una ghiandola formando lobi e lobuli. Vi è adunque un momento dello sviluppo in cui il timo è formato unicamente da elementi epiteliali (a 3 mesi); in epoche posteriori vedesi poi che rapidamente alle cellule epiteliali vanno sostituendosi elementi simili a quelli del timo adulto e le primitive cellule epiteliali vengono ridotte ad isolotti cellulari allungati a forma di cordoni, che alla nascita sono completamente scomparsi.

Circa la vera interpretazione di queste sostituzioni e dell'origine dei corpuscoli di Hassal vennero sino ad ora avanzate diverse ipotesi assai controverse, che qui non crediamo opportuno dover discutere.

Ricerche sperimentali su la funzione e la patologia del timo.

Non è certamente facil cosa il voler riferire in brevi parole tutte le questioni che si agitarono attorno alla fisiologia e fisiopatologia dell'organo timo, onde noi ci accontenteremo di riportare qui le idee che il

grande fisiologo italiano — Luciani — espone nel suo classico trattato della fisiologia dell'uomo, facendovi seguire i principali reperti dei tentativi eseguiti di timectomia in animali, e di studi della funzione timica a mezzo degli estratti di organo.

Luciani scrive così: « Che le *funzioni del timo* siano molto affini a quelle dei gangli linfatici si può congetturare dal fatto che nei rettili ed anfibi, i quali sono privi di gangli linfatici, il timo è un organo permanente e funzionante per tutta la vita: che al timo debba accordarsi una funzione linfopoietica, è dimostrato dal fatto che la massima parte delle cellule contenute nei suoi follicoli è rappresentata da linfociti di varia grandezza, alcuni dei quali si veggono in moltiplicazione mitotica: che gli si debba riconoscere anche una funzione ematopoietica è meno accertato, sebbene alcuni abbiano distinto, tra le cellule timiche, dei corpuscoli rossi nucleati, dei veri eritroblasti simili a quelli che si sviluppano nel midollo delle ossa ».

Ma il vero studio di una « *Sindrome timica sperimentale* » venne però dai risultati dei tentativi di ablazione della ghiandola timo.

Lungo sarebbe riferire tutta la cronistoria di questi studi, onde noi ci limiteremo allo accenno dei più importanti dati.

Primo ad operare la timectomia sperimentale fu il Restelli — 1845 — sopra cani, agnelli e conigli: il risultato fu scarso e l'autore non rilevò nei suoi animali d'esperimento che un esagerato senso di bulimia.

Friedleben — nel 1858 — ottenne risultati molto più significativi e segnalò l'idremia, la leucocitemia, l'oligoeritremia degli animali timectomizzati: risultati che vennero confermati poi da Krauss — 1884 — e da Langherans e Savaliew nel 1893.

Più particolari indagini su animali timectomizzati eseguirono poi Gluck — 1894 —, Carbone — 1897 — e Tarulli e Lomonaco — dal 1894 al 1897 —. Questi ultimi autori, oltre a confermare il rilievo delle altera-

zioni ematiche già ricordate, misero in evidenza come, a seguito dell'ablazione timica, gli animali — cani, pulcini, gatti — presentino una notevole deficienza di sviluppo (per rispetto al peso, all'aumento del peso), una ipotonia delle masse muscolari, delle speciali deformità scheletriche, ecc.

Nel 1896 Abelous e Billard riuscirono ad asportare il timo alle rane, osservandone poi una pronta modificazione nel colore (da verde si faceva giallognolo), inoltre paresi e diminuita eccitabilità elettrica degli arti.

La serie degli sperimentatori non s'arresta dopo quelli citati, ma si continua coi nomi di Ghika — 1901 —, Petrone e Bagalà, Cozzolino, Swale Vincent, Sinnhuber — 1904 —, Bingel e Strauss — 1909 —: i risultati degli studi di questi autori sono poi ampiamente riassunti nelle recenti conclusioni di un completo lavoro critico-sperimentale di Klose e Vogt, i quali eseguirono la timectomia in ben 54 cani, e ne studiarono con ogni più particolare attenzione lo effetto per rispetto ad ogni funzione ed organo.

Gli autori Klose e Vogt riassumono nel seguente modo il modo di comportarsi degli animali timectomizzati.

Si osserva un primo periodo di 2 a 4 settimane — periodo di latenza — in cui gli animali non presentano modificazioni degne di rilievo: a questo segue un secondo periodo — periodo di adiposità —, che dura da 2 a 3 mesi, in cui gli animali operati di timectomia ingrassano, divenendo tozzi, apati, neghittosi, facilmente stancabili, con caduta del pelo o suo scolorimento, grande fame e scarsa sete: segue poi un periodo di 3 a 14 mesi — periodo di cachessia od idiozia timopriva — in cui il cane dimagra e diventa come istupidito e confuso e si mostra cachettico, non ostante che si nutra sempre bene ed in abbondanza, e nel quale si possono rilevare i segni di alterazione ematologica (idremia, leucocitosi scarsa) e di alterazioni scheletriche e muscolari, che verranno ora meglio descritte: la fine poi sopravviene per un vero stato comatoso —

coma timico —. Gli autori eseguirono sui loro animali attente ricerche di cui eccone i piú salienti dati.

I cani timectomizzati presentano delle particolari alterazioni scheletriche che non possono farsi rientrare, benché d'ognuna ne abbiano qualche particolar caratteristica, nei quadri delle malattie vere delle ossa: rachitis o, osteoporosi, osteomalacia, ecc. Un carattere poi degno di rilievo si è che le fratture delle ossa degli animali privi di timo hanno quasi un'assoluta impossibilità a saldarsi, per mancati processi di riproduzione del tessuto osseo.

Per rispetto alle funzioni del sistema nervo-muscolare si osservarono: a lato del grandissimo indebolimento delle funzioni cerebrali, muscolari, dell'iperestesia di certi territori nervosi periferici, delle alterazioni degli elementi della corteccia cerebrale e dei ganglii spinali, una particolar lesione delle fibre muscolari e un certo grado di neurite.

La temperatura dei cani timoprivi non presenta nulla di veramente caratteristico, ma facilmente oscilla sino a rialzi febbrili piú tosto ragguardevoli. Non si notarono caratteristiche modificazioni del polso, respiro e pressione arteriosa.

Il ricambio materiale di questi animali si modifica alquanto, nel senso di una attivissima demineralizzazione, con ipercidosi sanguigna (che volle ritenersi la causa del coma timico).

Gli autori in qualche sezione cadaverica di cane timectomizzato ritrovarono un quadro anatomico-patologico raffrontabile abbastanza da vicino: quello che vedremo di poi costituire il substrato anatomico della « sindrome di Paltauff ed Escherich »: e cioè splenomegalia, ingrandimento dei ganglii linfatici, alterazioni scheletriche, adiposità accentuatissima.

Le ricerche eseguite con *somministrazione di estratti di timo* per indagare la funzionalità dell'organo non diedero certo risultati molto attendibili, onde noi preferiamo tacerne completamente.

Così abbozzata la « *Sindrome timica sperimentale* », è certo difficile volerne indurre un raffronto con quanto avviene nell'uomo, però le ricerche dell'esperimento ci avvisano quanta sia l'importanza dell'organo nell'età del suo piú completo sviluppo, e certo ci forniranno — per quanto ora si abbiano ancora idee molto poco precise e complete — gli elementi per definire la funzione del timo anche nell'uomo.

Accenneremo ancora ad alcuni tentativi di studio della fisiologia timica esperiti da Aubertin e Bordet, cercando di distruggere l'organo negli animali giovani a mezzo dei raggi X.

Essi irradiarono dei piccoli gatti esponendone alla fonte radiogena il torace anteriormente, ed osservarono delle alterazioni varie a seconda della durata e numero delle irradiazioni.

Per quanto non abbiano potuto controllare nessun segno di una supposta alterata funzione timica, poterono così definire le alterazioni istologiche dell'organo a seguito dell'irradiazione: il tessuto linfoide del timo subisce in un primo tempo una trasformazione regressiva assumendo i caratteri d'un connettivo indifferenziato, poscia prende il tipo di un tessuto fibroso sino alla sclerosi completa dell'organo.

Patologia del timo.

Gli osservatori antichi furono, fra tutte le possibili alterazioni del timo, richiamati all'attenzione dell'ingrandimento della ghiandola in un certo numero di soggetti, ma in modo particolare nei bambini della primissima infanzia.

In questi casi il timo, pur accrescendosi assai del suo normale volume, conserva i caratteri suoi normali: tinta roseo-viva o rossa; consistenza appena maggiore che di norma. Questo stato della ghiandola poté essere definito col nome generico di *ipertrofia del timo*; ma, se questi rilievi non hanno un vero significato di alterazione pa-

tologica del timo, quando si cominciò a notare che esso organo può aumentare parecchio in conseguenza di malattie assai diverse, sempre in soggetti infanti, e che allo aumento di volume dell'organo si associano disturbi fisici e funzionali abbastanza spiccati, si pensò di chiamare — con denominazione proposta da Marfan — tale stato patologico del timo « iperplasia semplice del timo ».

Oltre a questa particolare alterazione anatomica la ghiandola timo può esser sede di altri diversissimi processi patologici, quali si osservano in ogni altro viscere dell'economia.

Trovansi per ciò l'atrofia timica, l'ascesso, la tubercolosi, i tumori, ecc.: d'ognuna di queste lesioni si farà ora un breve e sommario cenno.

Iperplasia semplice del timo.

Il timo colpito dal processo di iperplasia semplice non è in ogni caso aumentato di volume, ma presentasi sempre più o meno congesto, con una tinta rosso-viva e di consistenza maggiore che di norma. Quasi sempre l'iperplasia s'accompagna ad aumento del volume dell'organo, come lo dimostra la valutazione del suo peso.

Il peso di un timo iperplastico può considerarsi sempre superiore a gr. 15: ne sono noti casi del peso di quasi gr. 100.

Le dimensioni della ghiandola sono di conseguenza esse pure aumentate sino ad essere misurate 3, 4, 5 a 10 volte quelle di norma.

È necessario richiamare qui la particolare attenzione con cui devesi eseguire la necropsopia di un bambino che temesi affetto di iperplasia timica; sopra tutto in ragione del rilievo e dello studio dei diversi fenomeni di compressione che la ghiandola iperplastica può esercitare su le parti ed organi del collo e del mediastino.

All'esame istologico l'iperplasia semplice del timo è essenzialmente caratterizzata da un aumento considerevole del numero degli elementi cellulari che ne costituiscono il tessuto fondamentale (Lucien, Du Castel)

Le cellule timiche appaiono stipate l'una contro l'altra: spesso si notano degli elementi modificati nel loro volume, nella loro forma o per rispetto alle loro parti — sopra tutto dei nuclei che possono osservarsi in fasi diverse di cariocinesi —. Lo stato dei corpuscoli di Hassal è variabile: possono essere piccoli o grossi, numerosi o radi; normali od in degenerazione (ialina, colloidale, grassa); assai raramente assumono lo aspetto di piccole cisti. Il reticolo fibrillare del tessuto linfoide della ghiandola è talvolta normale, tal'altra invece presenta dei punti assai stipati ed ispessiti.

Quasi sempre il timo iperplastico è sede di una iperemia più o meno considerevole: i vasi sono dilatati, ripieni di sangue. Questi fatti hanno un'importanza non trascurabile in quanto la clinica c'indica come i fenomeni determinati dall'iperplasia timica abbiano un'intima connessione con stati congestizii della ghiandola; anzi devesi ritenere che in vita lo stato di replezione sanguigna del territorio vasale del timo sia assai maggiore di quanto non si possa vedere all'autopsia. Non è eccezionalissimo che allo stato congestizio dell'iperplasia timica si associno delle piccole emorragie parenchimali dell'organo o qualche largo stravasamento sanguigno (vera apoplezia timica). Fu inoltre segnalato un aumento di spessore delle pareti arteriose nel timo sopra tutto quando il processo iperplastico dell'organo era riallacciabile alla causa luetica.

Le cause dell'iperplasia del timo sono varie. In primo luogo può considerarsi tale stato anatomico come un modo di reazione del timo a tutte le diverse infezioni ed intossicazioni: ed appunto lo si incontra nelle malattie infettive acute (difterite, erisipela, vajolo, roseola, porpora infettiva, ecc.), ma in generale in questi casi il processo iperplastico del timo è assai poco importante e non si osserva che all'indagine microscopica (Roger e Ghika, Mensi).

Sono invece in particolar modo le infezioni croniche, occulte o manifeste — sopra

tutto la sifilide e la tubercolosi — che danno una iperplasia assai spiccata del timo ed assai durevole, con vera ipertrofia dell'organo. In generale il rapporto della iperplasia timica al processo tubercolare o luetico è sostenuto sopra tutto da ragioni di coincidenza, poi che non si constatano mai — almeno nella grande generalità dei casi — segni di alterazioni tubercolari o sifilitiche in timi iperplastici.

L'iperplasia con ipertrofia del timo coincide assai spesso con il rachitismo (Du Castel): e questo non può certo meravigliare, ripensando che questo stato morboso può essere determinato da qualsiasi processo infettivo o tossico cronico che colpisca la prima infanzia. Ciò che ci deve far ritenere che il rachitismo non debbesi annoverare fra le cause della iperplasia timica, ma più tosto che un'identica parte eziologica — intossicazione od infezione cronica — abbia determinato ad un tempo le reazioni midollo-cartilaginee che conducono al rachitismo ed all'iperplasia timica.

Questo modo di concepire le relazioni patogenetiche fra l'iperplasia timica e rachitismo ci concede pure di comprendere le relazioni di tali stati morbosi e quella sindrome che Paltauf ed Escherich hanno cercato di individualizzare sotto il nome di « stato linfatico-timico ». Questi autori sostengono che in certi soggetti presentanti un adiposi ed un pallore particolare (« habitus empâté ») con milza e gangli linfatici ingrossati sieno particolarmente predisposti a morire all'improvviso o rapidamente, senza una particolare causa, o meglio in seguito a cloronarcosi. Orbene all'autopsia di questi infermi si trovano in generale: timo iperplastico, poliadenia, splenomegalia, ipertrofia delle amigdale e delle placche di Peyer, iperattività del midollo osseo ed un certo grado di ipoplasia cardio-aortica. Paltauf volle riconoscere in questo assieme di fatti uno speciale quadro morboso che denominò « stato linfatico-timico ». Escherich ne rivide bene l'essenza anatomo-

patologica e vi riconobbe, accanto alle lesioni descritte, anche delle alterazioni rachitiche.

L'iperplasia timica venne osservata anche in un certo numero di stati morbosi, da riannodarsi ad alterazioni nelle diverse ghiandole a secrezione interna: gozzo semplice, morbo di Basedow, mixedema (corpo tiroide); acromegalia, sindrome adiposo-genitale di Frölich (ipofisi); malattia di Addison (capsule surrenali); tetania (paratiroidi). Fondandosi su questi reperti si è voluto costruire una teoria sul sinergismo od antagonismo funzionale del timo da un lato e le varie ghiandole endocrine dall'altro: ma è certo assai difficile di veder chiaro in questi fatti, e forse non si va molto errati nel chiederci se un medesimo agente eziologico non possa aver determinato ad un tempo le lesioni del timo e di altra delle ghiandole a secrezione interna.

Infine l'iperplasia timica è stata riscontrata con una certa frequenza nella cianosi da malformazione congenita del cuore.

Quando l'iperplasia del timo si è costituita sotto l'influenza di una delle cause su ricordate, la sua evoluzione è essenzialmente cronica: ma — occorre ben ritenerlo — i fenomeni clinici ch'essa determina possono avere, ed hanno nel fatto, carattere di accessibilità o di acuzie; in ragione della facile suscettibilità che la ghiandola presenta di congestionarsi e di determinare una brusca e repentina compressione degli organi vicini. Queste fasi di congestione rapida e violenta possono essere determinate da una intercorrente malattia acuta infettiva (difterite — caso di Marfan —) o da un catarro acuto delle vie respiratorie. Venne accusato del medesimo fatto l'iniezione di siero antidifterico, ma nessun documento attendibilmente sicuro convalida questo asserto.

L'iperplasia timica, qual venne descritta, è certo la più frequente delle lesioni di questa ghiandola ed è quella che con facilità maggiore ne origina uno stato d'ipertrofia.

Essa s'osserva sopra tutto nella prima infanzia — come del resto le condizioni di

sviluppo dell'organo ne danno ragione — mentre il timo non è ancora entrato nella fase della sua definitiva aplasia può andare incontro ad un processo di iperplasia con aumento del suo volume. L'età colpita dalla iperplasia timica va dalla nascita al 2.^o anno di vita; ma in via eccezionale può prodursi più tardi. Si volle definire il fenomeno dell'iperplasia che si verifica prima dei due anni come un fatto di « mancata involuzione timica », e quello che si osserva dopo tale età come un fatto di « revivescenza timica ».

Atrofia sclerotica precoce del timo.

È questa pure una lesione non infrequente della ghiandola. In non pochi bambini della prima infanzia che muoiono presto, con estrema magrezza può trovarsi un timo assai atrofico, così da raggiungere a mala pena il peso di gr. 2 a 3. In tali casi l'organo è duro, fibroso, rossastro, con dei vasi dilatati e talvolta con piccole emorragie.

Istologicamente si constata uno sviluppo eccessivo del tessuto fibroso interlobare e, a seconda dei gradi della lesione, vi si possono distinguere tutti i gradi intermedi fra una sclerosi lieve, con congestione ed iperplasia cellulare, fino alla sclerosi estrema con disparizione dei corpuscoli di Hassal. Questi caratteri concedono di non confondere l'atrofia sclerotica del timo con l'atrofia grassa che risulta dall'involuzione normale della ghiandola (Tixier).

Avviene sopra tutto nell'atrepsia di osservare la sclerosi atrofica del timo, ed il fatto fu segnalato per la prima volta — se non andiamo errati — da Farret (1886). Su questo rilievo e sopra altri consimili si volle anzi fondare una teoria dell'atrepsia degli infanti, ammettendo in questi casi una diminuita funzione endocrina del timo che concorrerebbe assai attivamente ai fenomeni dello sviluppo. La teoria però non trovò fortuna e tosto si notò che nell'atrepsia, accanto all'atrofia timica, si può trovare uno stato atrofico pronunciatissimo di altre ghian-

dole dell'organismo, onde è più facile pensare che la lesione timica rappresenti un effetto che non la causa dell'atrepsia.

Marfan volle poi sintetizzare in un concetto unico la patogenesi dell'iperplasia e dell'atrofia timica, pensando che le stesse cause — infezioni ed intossicazioni croniche in primis — possano produrle entrambe: a seconda di particolari momenti dell'organo o di particolari atteggiamenti reattivi degli elementi agli stimoli patologici, il timo si avvierebbe ad un processo iperplasico od atrofico, pu eguale essendo, per entrambi i casi, l'agente eziologico determinante.

Questa teoria permetterebbe anche di rendersi conto degli stati intermedi fra l'iperplasia e l'atrofia, e concederebbe di indurre che in particolari casi il secondo processo possa susseguire al primo.

Altre lesioni del timo.

L'iperplasia semplice e l'atrofia sclerotica del timo sono di gran lunga le lesioni più comuni e frequenti di quest'organo; ma esse non ne sono le uniche.

Il timo può essere sede di altre alterazioni di cui la maggior parte hanno per effetto di aumentarne il volume. Esse sono però assai rare ed eccezionali, onde qui ci si potrà attenere ad un semplice cenno.

L'*ascenso del timo* si sviluppa in generale durante il corso di setticemie o piemie. È degno di nota un caso di timusite da pneumococco — a carattere d'accessi multipli (Ribadeau-Dumas e Debré) — sviluppatasi in un grosso timo nel corso di una pneumonite doppia.

La *tuberculosis del timo* può rivestire la forma miliare o quella caseosa: la prima corrisponde ad una localizzazione timica della granulia; la seconda è caratterizzata per la presenza di tubercoli gialli o di grosse masse caseose, accompagnata il più spesso con tubercolosi dei gangli bronchiali e forse in correlazione con essa.

Tixier e Felzder raccolsero 5 casi personali di tubercolosi timica, e ne presero oc-

casione per un completo studio anatomicopatologico e sperimentale dell'argomento.

La *sifilide* determina quasi sempre *nel timo* un processo arteritico o la sclerosi; piú raramente le gomme che assumono una grande tendenza a rammolirsi.

Secondo Simmonds l'eredo-sifilide precoce potrebbe provocare una proliferazione enorme delle cellule epitelioidi: in mezzo a queste cellule si formerebbero delle cisti ripiene di sierosità, di linfociti, talvolta di cellule del pus; nella parete e nel contenuto di queste cisti si possono mettere in evidenza gli spirocheta della sifilide.

I *processi neoplastici* possono colpire il timo determinandone un aumento di volume. Talora trattasi di tumori secondarii sviluppatosi per propagazione o per metastasi e riproducenti il tipo del neoplasma primitivo: talvolta trattasi invece di veri tumori primitivi del timo a struttura variabile (sarcomi globo-cellulari, fibro-sarcomi, linfo-sarcomi, mixomi, epiteliomi, ecc.). Questi tumori possono dar origine a diffusi estese od a metastasi numerose e varie: meritano un accenno le metastasi dei linfo-sarcomi del timo ai muscoli per lo che suscitano una sindrome miopatica assai raffrontabile alla miastenia grave di Erb-Godfflam (Laquer e Weigert).

Si sono descritte anche delle *cisti semplici del timo* che per taluni autori hanno origine dai corpuscoli di Hassal: cosí pure si sono descritte delle *cisti dermoidi*.

In fine hella leucemia il timo può essere la sede di *linfomi* (-- caso di Duret --), suscettibili di ipertroffizzarsi e portare l'organo ad un volume ragguardevolissimo -- sino a gr. 200 nel caso di Rocaz --, o di diverse sedi di emorragie parenchimali dell'organo (Moizard e Nemann).

Non val l'opera di soffermarci a parlare dell'*apoplessia timica* come lesione autonoma: essa è sempre un fatto sovrapposto ad altre anatomiche lesioni della ghiandola.

Fu pur segnalata l'*assenza congenita del timo*: secondo Katz è questo fatto discreta-

mente frequente nei bambini anormali (idioti, epilettici, cretini).

Il fatto di possibili neoplasie del timo o di cisti dermoidi da esso sviluppatansi non ha un gran valore pratico per ciò che riflettesi la patologia pediatrica, ovvero sia dell'età in cui il timo è ancor un organo da tenersi presente fra i visceri mediastinici; ma piú tosto hanno importanza in quanto essi possono presentarsi nell'età adulta ed essere la fonte di veri tumori mediastini, di cui è talor cosí difficile riconoscere la provenienza, e che erroneamente si giudicano di tutt'altra natura od origine.

Sindrome clinica delle lesioni del timo.

Prima di iniziare l'esposizione sistematica della sintomatologia delle lesioni timiche, crediamo sia necessario annotare alcune date della evoluzione storica di questi studii che non possono essere lasciati in silenzio.

Se può accettarsi che prima del XIX secolo qualche autore aveva già avanzata l'ipotesi che l'ipertrofia timica può provocare sia delle turbe respiratorie o circolatorie, come pure la morte improvvisa, è però certo che i documenti piú esatti su queste questioni hanno data posteriore al 1820. Allan Burns nel 1821 e Artley Cooper nel 1822 mostrano che il timo ipertrofico può comprimere la trachea e determinare una manifestata dispnea. Malauguratamente però quelli che vennero di poi -- deviando forse dai rigorosi rilievi dei medici inglesi --, anziché cercare di spiegar bene i fatti, se ne valsero per costruire una teoria (emessa da Kopp, nel 1830) che spiegava lo spasmo della glottide come un fatto dipendente dall'ipertrofia timica e che chiamarono « asma timico ».

La discussione aperta su questi fatti e su questi concetti si mantenne accesa sino al 1847, allorché Hérard dimostrò nel modo piú rigoroso e convincente che il timo non interviene affatto nella genesi dello spasmo glottideo: e si chiuse poi definitivamente

nel 1858, quando Friedleben sostenne in una dettagliatissima monografia che il timo non prende parte alcuna in patologia, contraddicendo anche a taluni rilievi di Virchow, Cohnheim, Sommer, ecc.; i quali avevano constatati dei fatti indiscutibili di compressione timica degli organi mediastinici.

Un dato veramente nuovo e notevolmente importante è segnalato nell'anno 1888: quando Grawitz venne incaricato di eseguire la necropsia di due bambini morti all'improvviso per dispnea imponentissima, e si trovò in entrambi i casi una manifesta ipertrofia timica, che fu giudicata la causa della morte.

La questione della patologia del timo fu così riposta sul tappeto e la discussione riaccesa: ne furono parti principali Scheele (1890), che negava la possibilità della compressione da parte del timo, e Beneke (1894) che sosteneva questa possibilità. Ma una nuova idea andò in tal tempo facendosi strada: l'idea di Paltauf. Questo osservatore mise in luce come nei bambini venuti a morte per improvvisa dispnea o cianosi si possa riscontrare, a lato della ipertrofia timica, una vera iperplasia di quasi tutti gli organi ematopoietici e linfoidei (milza, gangli linfatici, amigdale, placche di Peyer, midollo osseo), in coincidenza poi ad un vero stato ipoplasico dell'apparato cardio-aortico, ad adiposità ed anemia. Egli ne concluse per ciò che esiste uno stato linfatico-timico di cui è parte integrante l'ipertrofia del timo e che questo stato determina senza dubbio una particolare discrasia, che è la vera ragione diretta della morte repentina od improvvisa.

Questa teoria trovò tosto favore, ma non poté certo estendersi a tutti i casi, troppi essendo quelli nei quali l'ipertrofia timica concomitava alla morte subitanea, senza che vi coesistessero tutte le altre lesioni descritte.

Infine, nel 1896, Svehla formulò una teoria nuova degli accidenti imputabili alla ipertrofia del timo, sopra tutto basandosi sui fatti dell'esperimento: ammettendo che

il timo debba considerarsi come una ghiandola a secrezione interna, pensò che nei processi di ipertrofia essa secernesse un eccesso dei suoi prodotti di elaborazione, donde una vera intossicazione dell'organismo, vale a dire una ipertimia, responsabile dei fatti morbosi da ascrivere alla ipertrofia timica.

Come può già arguirsi da questo sommario cenno storico dell'evoluzione degli studi rispecchianti la patologia del timo, noi potremo considerare gli accidenti imputabili alle lesioni dell'organo in due categorie: 1) *fatti che si riannodano ad un ingrandimento della ghiandola e dipendono da un'azione meccanica, vale a dire una compressione, esercitata dal timo sugli organi prossimi*; 2) *fatti che si riallacciano al perturbato funzionamento del timo, quale ghiandola a secrezione interna.*

Dobbiamo far qui una notazione pregiudiziale: i fatti che noi conosciamo con maggior esattezza sono i fatti fisici che si possono ascrivere ad aumento di volume del timo, onde parlando di alterazioni dell'organo che danno segni fisici rilevabili semeiologicamente, devesi sempre pensare ad un fatto morboso (qualunque esso sia anatomicamente) che aumenti il volume normale della ghiandola ad un dato momento dei primi anni della vita di un soggetto. I segni invece di un disturbo generale dell'organismo, di alterate funzioni della ghiandola, potranno accompagnare i fatti fisici determinati dal suo ingrandimento, come pure potranno essere i soli sintomi di alterazioni del timo che ne diminuiscono il volume, o che, pur non modificandone la forma, ne alterino la tessitura anatomica e la normale funzionalità.

Dopo di ciò esporremo con ordinato metodo i segni della sindrome timica, raccogliendoli in due gruppi distinti: *i segni fisici ed i segni funzionali.*

Segni fisici.

Questi segni sono comuni a quelli che un qualsiasi tumore del mediastino ante-

riore può determinare: ma in ragione della particolare sede del timo, dei suoi speciali rapporti e sopra tutto dell'età degli infermi offrenti una sindrome morbosa da alterazione timica, assumono speciali caratteri che ora verranno descritti quali possono essere rilevati dalle indagini semeiologiche: della ispezione della palpazione della percussione dell'ascoltazione, della radioscopia e radiografia.

L'*ispezione* non può certamente fornire dei rilievi molto illustrativi in caso di ipertrofia timica: però furono segnalati casi nei quali era visibile una manifesta salienza del manubrio dello sterno e delle due prime costole (Meyers, d'Oelstnitz); ed in questi casi la *palpazione* poté controllare il reperto ispettorio.

Quando esistono già delle turbe funzionali vere per la eccessiva grossezza del timo, può osservarsi allora una distinta tumefazione della fossetta soprasternale o giugulare; e quivi pure può palparsi un distinto corpo rotondeggiante non pulsatile, ma che — in casi eccezionalissimi — trasmette le pulsazioni dell'arco aortico su cui può adagiarsi.

La consistenza di questa tumefazione è — secondo la descrizione di Rehn — molle e pastosa: essa può sparire durante un'inspirazione profonda, e riapparire evidente nell'atto espiratorio, nel colpo di tosse, durante le grida del piccolo malato. Può dirsi che essa tumefazione è come aspirata nel torace durante l'inspirazione e ricacciata da esso nell'espirazione: è questo un segno di reale valore e poté essere, con sicuro giudizio, utilizzato da diversi autori per la diagnosi, di ipertrofia timica. Però esso può mancare ed inoltre il suo rilievo dev'essere assai oculato e preciso.

L'*ascoltazione* porge uno scarso ausilio all'esame clinico nei casi di sindrome timica: Oelstnitz ha potuto ascoltare a livello del manubrio dello sterno un soffio respiratorio lieve che s'accentuava nell'ipertensione della testa. Per quanto questo segno possa aver

interesse, non si deve dimenticare che il valore suo si sminuisce accettando l'osservazione che Smith vi fa per la facilità con cui tal rumore può udirsi, con simil manovra, in casi di adenopatie tracheo-bronchiali.

Per rispetto ai dati che può fornire la *percussione*: è tosto d'uopo dire che si fa questione circa l'esistenza o meno di una ipofonesi normale che il timo può determinare sullo sterno. Ormai si accetta l'idea di Hoch-Singer e di Friedjung che in realtà esista una ottusità relativa dovuta all'aria timica, con forma triangolare a base in alto e apice in basso (la base arriva coi suoi estremi a 1 o 2 cm. all'esterno delle articolazioni sterno-costo-clavicolari, e l'apice si trova sulla linea mediana dello sterno a livello della 2ª costa circa); ma non può convenirsi in modo assoluto nel dettaglio determinato da Blumenreich, secondo il quale esisterebbe un'area di ottusità assoluta, formata da un piccolo triangolo, inscritto centricamente nell'area di ottusità relativa più sopra delimitata.

Questa nozione riconosce l'importanza sua nel fatto che ogni qualvolta avverrà di rilevare una distinta area di ottusità relativa del timo si dovrà — secondo il convincimento di Marfan — ammettere una reale ipertrofia dell'organo. Pur troppo però in ogni causa d'ingrandimento della ghiandola non è dato di poter rilevare l'area di ipofonesi plessica timica, poi che sovente esiste un sottile lembo di polmone che s'intronette fra la faccia anteriore del timo e lo sterno (Cruchet).

Quando poi il rilievo d'una ipofonesi plessica della regione timica sia stato fatto con sicurezza, occorrerà sempre interpretarlo con molto accorgimento, ed escludere che trattisi in tal caso di altre alterazioni che possono dare simile reperto. Volendo attenerci alle alterazioni di questa sorta, quali possono incontrarsi nei giovani infermi, e sospettabili d'ipertrofia timica, dovremo eliminare il sospetto di: adenopatie tracheo-bronchiali, aneurisma aortico, gozzo

retrosternale. Naturalmente aiuterà molto in questi casi a far escludere la prima alterazione la ricerca di reazioni tubercolari, nel secondo caso la constatazione di alterazioni circolatorie, nel terzo il rilievo dello stato della ghiandola tiroide.

L'*esame radioscopico e radiografico* fornisce, per vero dire, dei preziosi dati per la diagnosi d'ipertrofia timica.

Hochsinger ha studiato assai bene la questione e venne a formulare certi dati di grandissimo interesse.

Esaminando bene molti bambini sani mediante l'esame radiologico, poté concretare in modo esatto la forma dell'ombra che il torace di questi soggetti dà sullo schermo. In ragione della posizione quasi del tutto mediana e verticale dell'asse del cuore, si vede un'ombra a forma ovoidale sormontata da un'ombra allungata dovuta ai vasi, così che ne risulta una figura di bottiglia—fiasco — a collo allungato. A pena che il timo è ipertrofico, dà un'ombra più grande che di norma: i margini della proiezione dei vasi sono deformati, e si osserva che l'ombra ovale del cuore è sormontata da un'ombra allungata ma espansa nella sua parte mediana.

La questione dell'indagine radiologica del timo sano e patologico occupò i più valenti radiologi, sopra tutto l'Holznecht di Vienna, il quale tratteggiò — da rilievi diretti — una serie di figure circa il modo qual presentasi l'ombra normale del timo, le ombre dei diversi gradi e fogge di ipertrofia della ghiandola, nonché le ombre dei diversi stati patologici che possono dare luogo a questioni nel rilievo dell'ombra timica, quali potrebbero, sopra tutto, essere: l'aneurisma aortico, il gozzo retrosternale, un versamento pericardico, le adenopatie tracheo-bronchiali, i diverticoli esofagei, ecc.

Naturalmente la radioscopia ha potuto dar luogo ad errori, facendo giudicare — per difetto di tecnicismo nel rilievo — ipertrofico un timo non ingrandito, ma questo non toglie certo valore al grande interesse che questo metodo di ricerca clinica offre

nel caso nostro, quando sia esperito da mani provette e con rigore di tecnica e di interpretazione. Ne fanno fede i casi ormai discretamente numerosi di diagnosi d'ipertrofia timica — seguiti da controllo — quali poterono essere assicurati dall'esame roentgenologico: Oelsnitz, Marfan, Hochsinger, ecc.

A lato di tutti i segni che l'esame semiologico rigoroso può farci ritrarre ad indizio d'una ipertrofia del timo sta un altro gruppo di sintomi assai importanti e notevoli, che denotano l'effetto che questa ghiandola ingrandita può esercitare sopra i diversi organi del mediastino anteriore con i quali viene in contatto.

Sono questi i *segni di compressione*, che studieremo particolarmente passando in rapida rivista i diversi organi che possono risultare compressi o dislocati dal timo ingrandito: i due organi principali sono la trachea ed i vasi sanguigni.

L'effetto della ipertrofia timica sul tubo aereo determina il fenomeno della *dispnea* o del *cornage timico*.

La dispnea può in questi casi presentarsi in modo continuo o ad accessi intercalati da periodi di respirazione calma e tranquilla.

Quando la *dispnea timica* è *continua* assume quel carattere particolare, quel tipo che venne detto *stridor tymicus*. Inizia nelle prime settimane o mesi della vita del bambino e dura in generale sin verso il secondo anno. Il bambino respira rumorosamente e con evidente sforzo, emettendo un rumore — inspiratorio, ma più evidentemente espiratorio, — che rassomiglia ad un rantolo, talora lievemente fischiante: persiste e spesso s'accenna nel sonno.

Questo fenomeno si accompagna a modificazioni della cassa toracica che non hanno un carattere costante (Mery e Parturier), ma che nel più dei casi avvisano un tipo ben fissato da Barbier: nell'inspirazione non si deprime la bozza epigastrica, ma si deprimono le coste, disegnando a livello dell'inserzione diaframmatica come un solco al di

sotto del quale il margine della cassa toracica si dilata; ne viene che lo sterno è spinto all'innanzi ed aumentasi il diametro toracico antero-posteriore. È durante l'inspirazione che potè osservarsi lo sporgere al giugulo d'una protuberanza da ascrivarsi ad un tratto del timo ingrossato. Rehn, Oelsnitz —. Owellis notò che il tubo laringeo non s'abbassa nella inspirazione.

Lo stato dispnoico ed il coruagge non si modificano guari se il bambino rimane tranquillo, ma tosto che il bambino si muova, pianga, s'inquieti, è tutto preso da un accesso di violenta dispnea, con veri fenomeni di soffocazione (cianosi, angoscia, lacrimazione, ecc.) che durano pochi istanti, ma che possono mettere l'esistenza del piccolo infermo in serio pericolo.

Questi *parossismi dispnoici* possono sorgere per cause lievissime quali vennero ricordate: sopra tutto si determinano con l'iperestensione della testa, talchè si consiglia da Barthez per ottenere la cessazione dei fenomeni di soffocazione di riettere il capo e porre l'infermo seduto sul letto anzi che coricato supino (Gibson).

Il quadro di questa dispnea intrattenta da uno stato ipertrofico del timo e poi accresciuto di gravità per tutte quelle cause che inducono uno stato congestizio della ghiandola; malattie infettive in primis.

Due caratteri della dispnea timica debbono qui segnalarsi con la voluta attenzione: il fatto che la dispnea timica non si migliora con la tracheotomia o l'intubazione a mezzo delle comuni cannule laringee (essendo che l'ostacolo alla corrente aerea della trachea è assai basso); e l'integrità assoluta della voce nel caso di bambini arrivati già all'acquisto e sviluppo di questa funzione (come vi insiste assai il Marfan).

Devesi rilevare che i bambini sofferenti di dispnea timica sono soggetti con rilevante frequenza ad annulare di catarro bronchiale: questo fatto, ovvio nella sua interpretazione patogenetica, peggiorerà assai le condizioni del piccolo infermo.

Quando trattasi della *forma accessuale di dispnea timica* ci si troverà di fronte al quadro istesso di un accesso di soffocazione durante la dispnea continua. Le cause dell'accesso sono sempre lievi ed incostanti, la durata e la gravità varie assai; nei periodi interaccessuali si osserva un respiro calmo e regolare.

In quest'ordine di fatti rientrano i casi di asfissia mortale dei neonati da causa in apparenza inspiegata.

Trausi di neonati che appena dopo il parto, avvenuto regolarmente, rapido e senza fatto distocico alcuno, sono asfittici e per quanto si tenti di rianimarli con ogni mezzo di respirazione artificiale, non v'ha modo di sottrarli alla morte che sopravviene in breve ora. Alla necropsopia si trovano — a lato delle lesioni dell'asfissia — diverse modalità di alterazione timica, quali si desinsero bene da: Flugge, Hedinger, Perrin de la Touche, Penckert.

Ma questi fenomeni asfittici mortali possono colpire anche bambini di età da un anno a due, i quali ebbero a presentare già periodi vari di dispnea continua o riprese di dispnea accessuale: la necropsopia rivela la causa vera di tutti questi fenomeni in uno stato ipertrofico del timo.

Si è intavolata una questione più tosto oziosa e lunga a proposito della realtà di una compressione tracheale da parte del timo nei casi di dispnea timica: noi non vogliamo dilungarci qui in superflue controversie, desiderosi di riferire dei fatti concreti e dei concetti pratici.

Noi accediamo completamente alla convinzione recentemente espressa da Marfan e validamente difesa sulla scorta di dati numerosi e ben sicuri, che esiste certo una tracheo-stenosi timica; ciò dimostrano l'anatomia-patologica e l'intervento chirurgico.

Le autopsie già menzionate di morte improvvisa da accesso di dispnea timica hanno messo in luce — a lato dell'ipertrofia dell'organo — un vero appiattimento della trachea, talvolta considerevole e permanente.

Inoltre occorre osservare che la compressione sulla trachea in questi casi è esercitata su una estesa porzione dell'organo, ma più che tutto si fa risalire sul cingolo toracico osseo, dove gli effetti compressivi daranno facilmente i fenomeni asfittici. Questi dati risultano assai nettamente dalle autopsie e dai rilievi sperimentali eseguiti nel cadavere da parte di molti autori: Martain, Carter, Mousseaux, Egter, Cassotte, Simon, Oelsnitz, Barbier, Mery e Parturier, Baur, Huismass, ecc.

Recentemente poi i tentativi chirurgici apportarono la nota più nettamente probativa alla questione. Le timectomie parziali (Rehn) o totali (Veau, Ehrhardt, Rehn) ottennero la completa scomparsa di ogni fatto compressivo della trachea e, così seguitamente di ogni segno disпноico; ed come poteva osservarsi da Jackson eseguendo una tracheoscopia con una cannula esplorativa che oltrepassasse l'ostacolo timico.

Il timo ipertrozzato può comprimere i grossi vasi che affluiscono alla base del cuore e sopra tutto le vene, in ragione dell'intimo rapporto che la parte inferiore di quest'organo ha con l'orecchietta destra del cuore, con la vena cava superiore, con l'aorta e con il tronco venoso brachio-cefalico sinistro.

Devesi rilevare che i dotti vascolari sanguigni su nominati sono con niuna frequenza compressi e compromessi dalla ipertrofia timica che non il dotto aereo, ma, allor che ne sono lesi, insorge una sindrome assai caratteristica che s'accompagna quasi sempre all'asma ed allo stridor timico.

I sintomi della *compressione vascolare* sono: la distensione dei vasi del collo, la turgescenza delle fossette sopraclaveari, il colore blastro della faccia, la tensione della grande fontanella cefalica. In certi momenti questi segni sono poco manifesti, mentre in altri si esagerano sopra tutto durante gli attacchi disпноici: allora le vene del collo si inturgidiscono enormemente, la fontanella si estroflette, la faccia divien livida, ed il

bambino cade in un sopore quasi comatoso. L'accesso cessa poi di tratto ed il bambino rientra nelle condizioni di norma.

Se avviene come però non è frequente che il piccolo infermo venga a morte durante uno di questi accessi di cianosi violenta senza notevoli segni disпноici ed asfittici, l'autopsia mette in rilievo una manifesta compressione da parte del timo ingrossato sopra i vasi del collo e del mediastino anteriore, con congestione edematosa del cervello (Hilke e Piedecopp) e, in talun caso, una trombosi della vena giugulare interna (Zander e Keyh).

Il timo è in rapporto più o meno intimo con i nervi della base del collo e della parte alta del torace: or bene si è fatta questione se tra i fenomeni della sindrome timica non ve ne possa esser taluno riferibile ad un fatto di *compressione di qualche nervo*.

Nello spazio tiro-carotideo, il timo, quando sia molto ingrossato, può venire in contatto con i nervi ricorrenti.

La compressione di uno od entrambi questi nervi, se può ritenersi aprioristicamente possibile, non è certo né frequente, né segnalata mai nella sindrome timica. In fatti sorvi due particolari dati che danno ragione di ciò.

Per quanto Kopp abbia voluto stabilire un nesso patogenetico tra lo spasmo glottideo ed ipertrofia timica, non è raro che durante il ricorrente per parte del timo, in casi di rilievo d'un esso ingrossato, si veda la glottide, nei casi tutt'al più, accompagnata di spasmo glottideo, e per lo più, ed eccezionale; ed anche in questi casi di eccezione, Hérard, e con lui Martain, non riconoscono delle semplici condizioni di dipendenza anzi che di causa ad effetto.

Ma un altro fatto è ancora più probativo per escludere una compressione dei ricorrenti da parte del timo: la mancanza quasi assoluta di alterazioni della voce nei casi di sindrome timica. La eccezione a questa norma il solo caso di Ehrhardt, che però

non può accettarsi, in modo certo, qual vero esempio di ipertrofia timica.

Rieffel e Le Mée hanno mostrato che il timo è in rapporto con il nervo cardiaco-inferiore destro, là dove questo nervo incrocia l'arco aortico, e con il pneumogastrico sinistro a livello dello spazio tracheo-carotideo. Pur ammettendo questi particolari rapporti anatomici del timo con tali nervi, non v'ha ancora — a conoscenza nostra — nessun dato di fatto che permetta di documentare una vera compressione su essi nervi da parte della ghiandola in condizioni di ipertrofia.

I nervi frenici, sopra tutto quello di sinistra, sono in rapporto con i margini laterali del timo. Robinson, fondandosi sui risultati delle sue esperienze, pensa che il timo possa comprimere questi nervi e determinare per ciò una morte repentina per paralisi diaframmatica (sincope respiratoria), seguita da una paralisi del pneumogastrico e dei suoi rami che vanno al cuore (sincope cardiaca). Ma nessuna autopsia ha confermato ancora queste vedute.

Sembra che l'esofago in generale sfugga alla compressione da parte del timo: però furon notati casi di sindrome timica accompagnati da fenomeni disfagici e si è voluto concludere che dovessero attribuirsi a compressione esofagea (Hinrichs).

Segni funzionali.

Se fossero a nostra conoscenza in modo preciso le proprietà della secrezione interna del timo, noi potremmo forse descrivere in modo abbastanza preciso dei veri sintomi della insufficienza timica e diagnosticare tanto l'atrofia sclerosa che l'assenza del timo, come pur potrebbesi forse distinguere una sindrome della iperfunzione timica in corrispondenza agli stati anatomici di ipertrofia ed iperplasia dell'organo. Ma al momento presente noi non possediamo alcun dato per distinguere e concretare i quadri clinici di queste lesioni, ond'è che non possiamo parlare di veri sintomi generali della sindrome timica.

V'ha però un fatto della patologia del timo di un'importanza notevolissima, e che ha destato il più vivace dibattito fra i patologi, il quale secondo il Marfan deve spiegarsi facendo intervenire un'ipotetica secrezione interna timica, ed è per ciò che vien d'uopo parlarne a questo punto della nostra esposizione.

Vuol qui alludersi alla *morte improvvisa da ipertrofia del timo*.

In taluni giovani soggetti, che muoiono all'improvviso ed assai repentinamente, e in cui, anche al tavolo anatomico, sfuggono alla ricerca le più comuni cause di morte subitanea, avvien di trovare un timo assai grosso. Questi rilievi hanno subito attratto l'attenzione degli anatomico-patologi e si parlò tosto di « morte timica »; interpretandosi tali morte improvvise come l'effetto di fenomeni compressivi dei vasi, dei nervi e, più che tutto, della trachea da parte del timo ingrossato, tanto più che il quadro della morte improvvisa assume l'aspetto della morte per soffocazione con cianosi ragguardevole.

Ma a lato di questi casi se ne segnalano non pochi altri in cui la morte improvvisa si era presentata senza fenomeni dispoici o cianotici, ed all'autopsia il timo ingrossato non dava segno di compressione su nessun organo o vaso.

Queste morti si verificarono sopra tutto durante le narcosi a scopo chirurgico (sia da cloroformio, che da etere, che da protossido d'azoto, ecc.): e fu allora che la questione assunse un'importanza pratica notevolissima e fu più vivacemente dibattuta.

La morte timica durante la narcosi può avvenire all'inizio come alla fine dell'intervento operativo. Essa è annunziata da taluni sintomi precursori: il soggetto in narcosi presenta un lieve tumore e dei sobbalzi come se fosse preso da un forte brivido; il respiro si fa frequente, superficiale ed irregolare; la faccia impallidisce; il polso s'indebolisce e rallenta, e finalmente il cuore arrestasi, senza che v'abbia mezzo alcuno

di richiamare l'infermo alla vita. All'autopsia si trova il timo ipertrofico.

Venne pur segnalata un'altra serie di morti improvvise da ascrivere ad iperplasia timica senza fatti dispoici o cianotici: le morti improvvise dei lattanti da cause apparentemente banali (immersione nell'acqua fredda, esame della gola, ipertensione del capo, ecc.) o dei bambini per interventi chirurgici apparentemente innocui (incisione di un ascesso faringeo, tamponamento nasale per rinorragia, escissione dei polipi naso-faringei, ecc.).

Hanno poi particolar importanza i casi di morte timica a carattere famigliare: come ne descrissero delle esatte osservazioni: Hedingen, Perrin de la Touche, Perrin de Nancy, ecc. Diversi soggetti da 3 a 20 anni, appartenenti alla stessa famiglia, sono colti da morte improvvisa senza una ben manifesta causa: solo all'autopsia si trova una ipertrofia del timo.

Assai interessante è al proposito la nota di Griffilh, il quale osservò in una famiglia la morte di 7 bambini (su 8 nati) nell'età da 1 a 10 mesi: tutti morirono all'improvviso con segni di dispnea e soffocazione senza che se ne potesse intuir bene la causa. In 3, nei quali l'autore poté eseguire la necropsia, venne messa in rilievo un'ipertrofia timica.

Come possono interpretarsi queste morti improvvise?

Lasciando di lato i casi d'ipertrofia del timo che determinano una reale compressione sulla trachea o sui vasi e nervi del collo, casi la cui interpretazione può sembrare abbastanza ovvia, restan pur sempre molti casi in cui tali meccanismi di morte non ponno affatto invocarsi.

Allora si pensò ad altre interpretazioni patogenetiche.

Anzi tutto taluni casi sono ascrivibili a quello stato di discrasia linfatico-timica messa in luce da Paltauf e completata da Escherich annettendovi i casi con lesioni delle ossa ad aspetto di rachitide. Questo

stato, in cui l'ipertrofia timica è carattere anatomico singolarissimo e costante, creerebbe una discrasia speciale che predisporrebbe il soggetto all'inibizione cardiaca, e conseguentemente alla morte improvvisa e sincopale.

Per quei casi invece nei quali le caratteristiche stigmati anatomiche dello stato linfatico-timico non esistono, si pensò che la morte improvvisa potesse esser l'effetto sul cuore o sul sistema nervoso d'una sostanza elaborata in eccesso dalla ghiandola timo iperplastica od ipertrofica, e si ammise una vera morte da ipertimia. Ma le esperienze di controllo a questa forma di Svehla non le diedero, per vero dire, una conferma completa.

È dunque certamente assai difficile il farsi una esatta opinione sul meccanismo dei fatti che abbiamo esposti, e convien concludere che — lungi dal possedere una spiegazione esauriente delle morti improvvise in soggetti con ipertrofia timica — non possono neppur rigettarsi le riserve legittime di molti autori (Marian, Escherich e Krantwig, Brouardel, Perrin de la Touche, ecc.) i quali vogliono sostenere che in non pochi di simili casi l'ingrandimento della ghiandola timo v'è come fatto accidentale e del tutto indipendente dalla morte improvvisa, che riconosce invece tutt'altra determinante.

Forme cliniche della sindrome timica.

Da tutto quanto fin qui si venne esponendo risulta ben chiaro che la sola alterazione del timo che s'accompagna ad una sindrome definita e semeiologicamente rilevabile è l'ipertrofia od iperplasia della ghiandola.

Ogni altra lesione di essa, che non dia un aumento del suo volume, ma che si esplichi eventualmente con un disturbo della supposta secrezione interna dell'organo nel senso di un'ipertimia o di una ipotimia od atimia, per ora non ci è dato rilevare, non avendo ancora su questo punto la patologia umana né sperimentale fissato e deciso nulla di ben certo e definito.

Volendo ora avvisare la lesione dei segni dell'ipertrofia timica nei diversi modi con cui si presentano al caso pratico, a costituire cioè le varietà della sindrome timica, potremmo distinguere le seguenti forme cliniche di essa: una forma *latente*; una *forma dispnoica*; uua *forma cianotica*; una *forma sincopale*.

Noi ora passeremo in breve rassegna queste diverse forme cliniche della sindrome timica cercando di indicarne i principali caratteri clinici e i più importanti concetti diagnostici.

Forma latente.— In un gran numero di casi l'ipertrofia del timo non determina i fenomeni di compressione; ed allora può rimaner latente e non essere scoperta che all' autopsia, a meno che durante la vita non siasi reso necessario un esame fisico attento del torace o meglio ancora una *radioscopia*.

Questa forma può aver importanza solo se debba trattarsi di un soggetto da sottoporsi ad un intervento operativo, e quando un qualsiasi segno di alterazione dell' apparato emo-linfatico possa far insorgere il sospetto e la necessità di indagare se esista un'ipertrofia timica che metta in pericolo di una morte improvvisa.

Forma dispnoica. — Quando l'ipertrofia timica si presenta sotto l'aspetto della forma clinica dispnoica può assumere tre particolari tipi: od è affatto continua ed insorge nei primi tempi della vita del bambino costituendo il quadro patologico che chiamasi lo stridore congenito dei neonati; o si manifesta con la caratteristica di accessi di cornage e di dispnea separati da periodi a respirazione normale o quasi; o può appalesarsi per l'insorgenza di un solo accesso dispnoico violento che si termina con la morte.

Fra questi tre aspetti si hanno poi diverse forme di passaggio, che noi trascureremo per brevità.

Il cornage timico offre i caratteri che noi già segnalammo e che si fanno riassumere così: respirazione stridente e rumorosa, senza alterazione della voce, senza tosse, che si

esacerba a seguito di minime cause, che cessa poi di tratto per riprendere senza un evidente motivo.

Questo speciale tipo di respirazione rumorosa continua dei lattanti dovrà esser distinta da altri tipi analoghi, e la distinzione dovrà in primo luogo fondarsi sulla ricerca semiologica attenta di un eventuale ingrandimento della ghiandola timo.

A questo proposito si prenderanno in considerazione i tipi descritti di stridore congenito (Ceri) e di stridore congenito vestibolare (Variot, Bruder, Thomson, Bokay, ecc). Queste alterazioni del respiro compaiono ai primi giorni di vita ed hanno i caratteri istessi dello stridore timico, ma se ne differenziano (oltre che per la mancanza dei segni dell'ipertrofia timica) per i caratteri dell'esame laringoscopico—rilievo di una malformazione dell'orificio superiore laringeo — e per la loro scomparsa con un semplice tentativo di intubazione della glottide.

L'adenopatia tracheo-bronchiale può esistere nei neonati (Geffrier, Guinon) e può determinare, per la compressione della trachea, un distinto rumore di cornage: ma questo rumore sarà distintamente espiratorio, si accompagnerà a tosse e ad un reperto plessico e sopra tutto radioscopico diverso da quello della ipertrofia timica (Variot, Guinon).

Una paralisi dei dilatatori della glottide può dar luogo a un cornage esclusivamente inspiratorio: ma la eccezionale rarità di questo fatto nei neonati e l'esame laringoscopico escluderanno questa strana evenienza morbosa.

Le vegetazioni adenoidee del naso-faringe sono troppo direttamente visibili per crear una reale causa d'errore alla diagnosi di dispnea timica.

Non ci soffermeremo sopra il seguente gruppo di cause rarissime ed eccezionali, che danno una dispnea che potrebbe sospettarsi di natura timica; la loro rarità ed i segni loro particolari possono mettere sicuramente al riparo da errori. Vogliamo alludere a un restringimento congenito della trachea (Moussous, L. des Ménards); un tu-

more della trachea; l'aneurisma aortico; un angioma del mediastino anteriore (Terrien e Bodolec); un accesso prevertebrale (Hotz); una laringite acuta; un accesso retro faringeo; l'asma essenziale; lo spasmo e l'edema della glottide; ecc.

Quando poi la tracheo-stenosi timica si manifesta con un accesso unico e violento che termina con la morte, allora questo episodio morboso può avere durata varia — da qualche ora sino ad oltre un giorno — e si dovrà per ciò saperne avvisare la possibilità per intervenire e salvare l'ammalato. È certo assai difficile — per non dire impossibile — di tentare in condizioni di tal momento un esame fisico e radioscopico del torace per indagare un'eventuale ipertrofia del timo: però questa possibile alterazione non dovrà in tal caso scartarsi a priori, ma tenerla in conto e indirizzare la terapia anche in tal senso .

Forma cianotica. — L'accesso di cianosi — con o senza fenomeni sincopali —, determinato dalla compressione dei grossi vasi da parte del timo ipertrofico, in generale coincide con i fenomeni della tracheo-stenosi, però possono in rari casi osservarsi anche isolati. In tal condizione l'estrema turgescenza delle vene del collo e della faccia, la tensione della grande fontanella, la tendenza sincopale, differenzieranno il quadro clinico della cianosi timica da quelle che debbono a vizi congeniti del cuore od a bronchite capillare.

In questi casi si invocheranno come segno probativo la mancanza, nei casi di cianosi timica, di un rilievo stetoscopico particolare della regione cardiaca o polmonare ed anche la mancanza di iperglobulia.

Forma sincopale. — La forma sincopale della ipertrofia timica venne già descritta, per cui ora ci limiteremo a dirne i caratteri differenziali da altre possibili cause di morte rapida ed imprevista dei bambini.

La differenziazione deve farsi — e non varrà la pena di richiamarne particolareggiatamente tutti i dati — con la morte improvvisa in causa: di eczema dei lattanti

(Marfan e Jean Hallé); di setticemie fulminanti in bambini, sopra tutto quando sienni lesioni suppurative della pelle (Hutinel); di bronchite capillare latente (Brouardel, Perrin de la Touche); di una nefrite occulta; di sincope postdifterica; di un traumatismo ostetrico, che abbia provocato una lesione dei centri nervosi; di un gozzo congenito; di possibili malformazioni incompatibili con la vita.

Terapia delle affezioni del timo.

La terapia delle affezioni del timo dovrà variare a seconda della sua natura.

Se si potrà arrivare al sospetto diagnostico di un' *atrofia* dell'organo non vi sarà altro mezzo terapeutico a metter in atto che la opoterapia. Purtroppo però devesi dir tosto che nei casi di atresia degli infanti nei quali la ghiandola timo è veramente atrofizzata l'opoterapia timica ottiene risultati assai poco incoraggianti (Marfan).

Ritiremo solo che Stoppato — su consiglio di Cervesato — pensò di somministrare del timo crudo (alla dose giornaliera di gr. 20 a 40) a 4 casi di bambini lattanti con atrofia infantile e ad uno con anemia infantile: i risultati furono abbastanza buoni. Mentre non si ebbe vantaggio alcuno dall'opoterapia timica in bambini con rachitismo e scrofolosi.

Là dove però il medico può realmente giovare terapeuticamente nelle malattie del timo si è nei casi di *ipertrofia* o di *iperplasia*. Occorre distinguere però diverse eventualità.

Quando trattasi di un'ipertrofia del timo a forma latente che si riconosce solo ad un attento esame semciotico o radioscopico, e che sospettasi — come venne esposto — che l'alterazione timica sia dovuta ad un'infezione od intossicazione cronica, si esprimeranno i sussidi della terapia medica.

In primo luogo si farà una cura mercuriale, nel sospetto di una lesione eredo-sifilitica. Se questa falla, allora si dovrà ricorrere a tutti quei mezzi di cura generale suggeriti contro le varie forme di iperplasie linfoidi della prima infanzia, che sono sem-

pre sospette di natura tubercolare. Si tenterà: una cura iodica, o pure arsenicale, associata a bagni salini, ecc. Marfan consiglia di adoperare in simili casi l'adrenalina (alla dose di 2 a 4 gocce pro die della soluzione all'1:1000).

Quando l'iperplasia timica dia luogo invece a fenomeni gravi e pericolosi di compressione, si dovranno usar mezzi curativi ad azione più pronta e rapida: pur non trascurando nel tempo istesso le cure generali sopra dette.

Se le turbe della compressione timica non minacciano la vita dell'infermo pur creando un serio disturbo, si potrà tentare una cura radioterapica. Questo concetto curativo si basa sull'influenza che i raggi X hanno di distruggere con facilità ogni sorta di tessuto linfoideo iperplastico in generale, ed il tessuto timico in specie, come ottennero sperimentalmente Rudberg, Bordet e Aubertin. Nell'uomo la radioterapia venne già con successo impiegata in casi di ipertrofia timica: da Friedländer in un bambino di 8 settimane (scomparsa completa di ogni fenomeno compressivo in un mese, mediante dodici radiazioni); da Myers in una bambina pur di 8 mesi (nel termine di 3 mesi, dopo 47 applicazioni).

E vengasi tosto al caso in cui l'accesso di dispnea o cianosi timica sia così violento da non conceder tempo ad una cura prolungata, ma richieda l'intervento immediato e pronto del medico. Allora si potrà ricorrere in un primo tempo alla intubazione per ovviare ai fenomeni asfittici, ed in secondo tempo alla timectomia per togliere definitivamente la causa della compressione.

Marfan consiglia di praticare l'intubazione con un tubo il più lungo possibile così da raggiungere le vicinanze della biforcazione tracheale: torna utile in questi casi il tubo tracheale d'O'Dwyer.

Devesi assolutamente sconsigliare la traqueotomia e l'intubazione coi comuni tubi corti, giacché non si riuscirebbe nell'intento, aprendo l'adito all'aria in un punto del tubo

laringo-tracheale situato al di sopra dell'ostacolo fornito dalla compressione timica.

Ma anche questo intervento momentaneo non può essere che di effetto palliativo quando trattisi di casi con forte e permanente compressione da parte del timo su la trachea e sopra tutto sui vasi del collo. Sarà sempre utile in quanto permetterà di vincere il pericolo immediato e darà tempo di istituire una cura radicale e definitiva.

Questa dovrà essere — secondo l'opinione di tutti coloro che s'occuparono della questione — la timectomia.

A questo momento viene il proposito di accennare brevemente alla questione della indicazione o meno di una completa ablazione della ghiandola timo, nel concetto ch'essa abbia funzioni indispensabili alla vita ed allo sviluppo del bambino, e che il suo completo allontanamento possa essere di serio pregiudizio a tali fatti.

La questione è ardua assai per la mancanza, già ricordata, di esatte e complete nozioni di fisiologia del timo: però possiamo ritenerla risolta nel senso di accettar la possibilità di una timectomia completa in ba e ad argomenti indiretti.

L'esperienza che fece sostenere a talun autore (Klos e Vogt), che non è possibile una lunga sopravvivenza ad una demolizione completa del timo, fu sempre esperito su animali giovanissimi a funzione timica attivissima o su animali che presentavano un timo funzionante permanentemente per tutta la vita; mentre nell'uomo la timectomia occorre — nel più dei casi — che debba essere eseguita ad un'età in cui le funzioni timiche si possono presupporre quasi finite ed in cui l'organo presenta i segni della sua involuzione ed atrofia.

L'esperienza clinica poi ha dimostrato che, salvo nel caso di König, nel quale si ebbero a seguito dell'asportazione del timo segni di rachitismo (che però non è dimostrato fossero in diretta dipendenza con l'atto operativo), l'asportazione di questa ghiandola non determina mai un risentimento nocivo all'ammalato.

Caduto per ciò il concetto che la timectomia totale potesse generare una cachessia timopriva, non ebbero più ragione neppur di esser mantenuti i due interventi proposti per togliere la compressione timica senza asportare la ghiandola; vale a dire: l'exotimopessia e la resezione del manubro dello sterno.

La timectomia ottenne per ciò la preferenza su questi interventi, in quanto che, oltre alla mancanza di conseguenze dannose, unisce il pregio di una grande semplicità tecnica e sicura efficacia e di una razionale indicazione.

La timectomia è già stata praticata da un certo numero di chirurghi ed ha dato degli ottimi risultati. Ecco notizia dei principali interventi in ordine di data: Siegel —1896—; König — 1897 e 1906—; Purrucker — 1899—; Erhardt — 1906 —; Rehn — 1906 —; Hinrichs — 1907 —; Denecke — 1909 —; Kum-

mer — 1910 —; Klos e Vogt — 1910 —; Veau — 1910 —.

Non ci attarderemo in particolari tecnici dell'atto operativo, ma rimandiamo alle memorie di Klos e Vagt per quanto vogliasi apprendere di più esatto.

Circa l'esito operativo di questi interventi possiamo convenire con Veau ch'esso è dei più soddisfacenti: su 5 casi questo autore non ebbe nessun inconveniente, ed anzi sostiene che i pochi casi verificatisi di morte operativa sono dovuti all'infezione provocata dalla tracheotomia preventiva.

Circa i risultati funzionali essi sono dei più favorevoli, così che devesi ritenere come norma pratica di non soprassedere all'intervento — nel timore di una morte improvvisa o di un accesso di sincope disпноico-cianotica mortale — quando si possano stabilire con sicurezza i segni caratteristici della sindrome timica.



