

B 68
81

TO

VI - N. 89

PUBBLICAZIONE MENSILE
SPEDIZIONE IN ABBONAMENTO POSTALE

NOVEMBRE 1940-XIX

La Clinica

DIRETTORI:

Prof. ANTONIO GASBARRINI
DIRETTORE
DELLA R. CLINICA MEDICA
BOLOGNA

Prof. RAFFAELE PAOLUCCI
DIRETTORE
DELLA R. CLINICA CHIRURGICA
ROMA

REDATTORE CAPO
MARIO TRINCAS

REDATTORI PER LA MEDICINA
G. BASSI e G. SOTGIU

REDATTORI PER LA CHIRURGIA
A. QUIRI e E. RUGGIERI

SEGRETARIO DI REDAZIONE
E. BERNABEO

ANNO SESTO
1940



*Miss B
S.P.
PI*

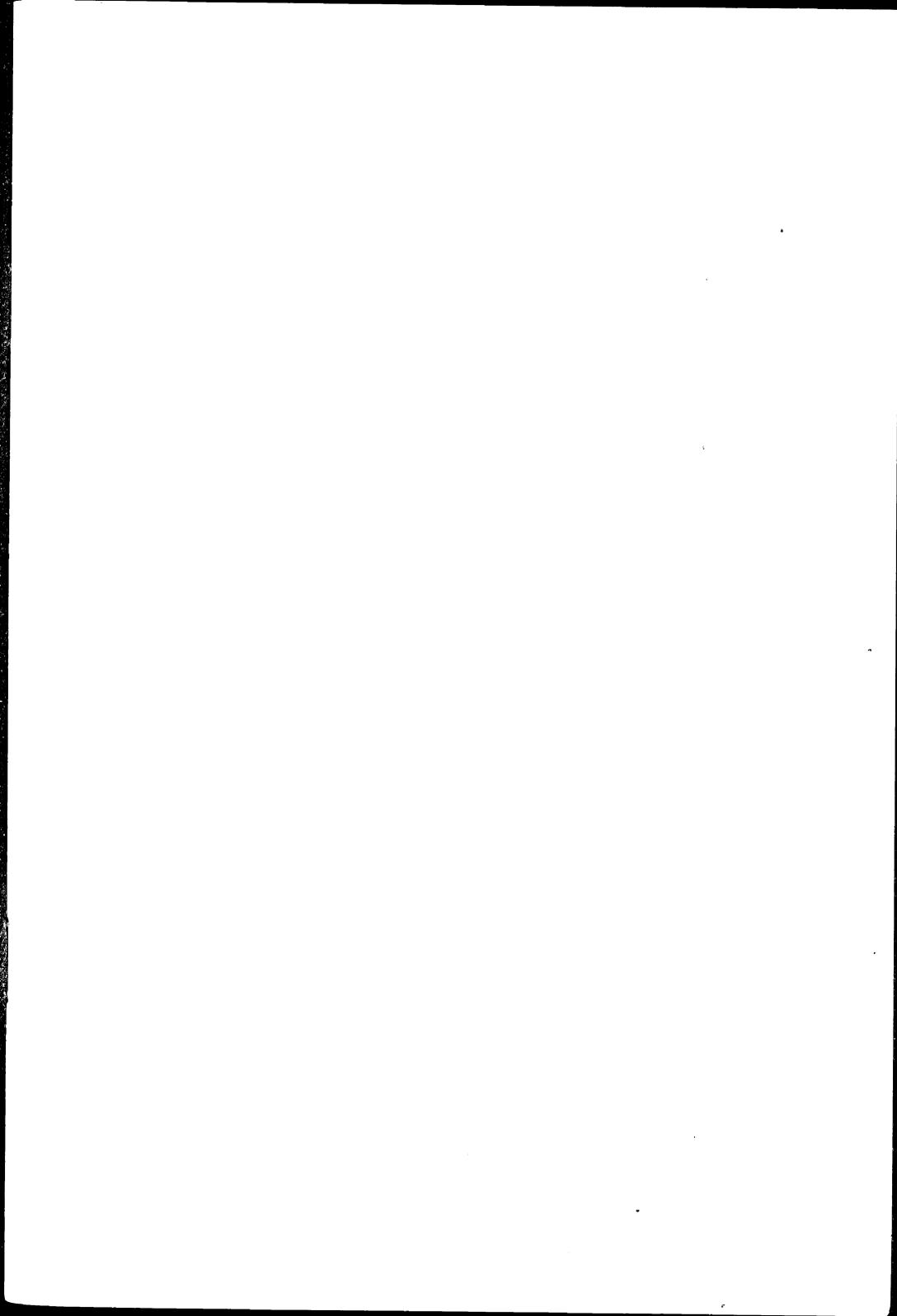
Contributo allo studio dell'anemia
acuta emolitica di Lederer.

DotT. LUCIO SAVAGNONE
ASSISTENTE

L. CAPPELLI — EDITORE — BOLOGNA

La Clin.

Quarto gruppo



Contributo allo studio dell'anemia acuta emolitica di Lederer.

DOTT. LUCIO SAVAGNONÈ
ASSISTENTE



Da circa un ventennio il capitolo delle emopatie si è arricchito di una nuova forma morbosa, che, per quanto in attesa di una definitiva sistemazione nosologica, appare degna del massimo interesse, oltre che per la relativa rarità con cui si presenta, anche perchè lo studio e la conoscenza di essa illuminano il dibattito problema dei rapporti intercorrenti tra sepsi ed anemie.

Il concetto espresso da MICHELI, che sepsi oscure possono dar luogo ad anemie di diversa natura, prende maggior risalto dallo studio di questa affezione che consiste appunto — come LEDERER per primo ha messo in evidenza — in una sindrome anemica legata a non precisati fattori settici.

Riferisco il seguente caso clinico che mi ha permesso di trarre alcune considerazioni sul problema etio-patogenetico di tale forma morbosa.

Particolare rilievo va poi dato — nella esposizione delle varie fasi della malattia presentata dal nostro infermo — ad un episodio di natura tossica che sovrapposti ad un dato momento al primitivo quadro morboso, ne ha — entro certi limiti — modificato il decorso.

A. L., di anni 18, da Salemi, calzolaio, celibe.
Anamnesi. - Padre vivente e sano. La madre, anch'essa vivente e sana, ebbe 9 gravidanze di cui 4 seguite da parto gemellare, tutte condotte a termine e seguite da parto fisiologico. Sei figli sono morti in tenera età per cause varie non precisate. Gli altri sono viventi e sani.

L'infermo, nato a termine da parto eutocico, è risultato essere fin dalla nascita sordo-muto. La madre riferisce che allattò al di lei seno e compì i primi atti fisiologici in epoca normale. A 3 anni soffrì di rosolia. Non ebbe altre malattie degne di nota, non luc nè altre malattie veneree.

In un periodo di tempo compreso approssimativamente tra la fine del dicembre '39 ed il principio del gennaio 1940, l'I. in seguito ad una ferita accidentalmente riportata, mentre lavorava, in corrispondenza del margine esterno della mano destra, soffersse di un processo infiammatorio che diede esito ad una raccolta di pus. Fu pertanto ripetutamente sottoposto a cure chirurgiche (duplice incisione); guarì dopo circa 20 giorni e residuarono delle cicatrici. Circa venti giorni dopo — nei primi di febbraio — insorse febbre di grado elevato che assunse un tipo continuo fortemente remittente, ad esacerbazioni serotine e remissioni mattutine, non preceduta da brivido ma accompagnata da sudorazioni.

Alla febbre si accompagnavano pallore intenso, cefalea, senso acuto di malessere, lieve vertigine.

Un sanitario praticò una intensa terapia chinica (per os e per iniezioni) senza alcun risul-

tato e che pertanto venne dopo alcune settimane sospesa. Dopo circa 2 mesi e mezzo dall'inizio del processo febbrile, la febbre progressivamente diminuì per poi dileguare; l'I. stette per un periodo di circa 20 giorni in apiressia e le sue condizioni migliorarono lievemente. Se non che, trascorso tale periodo di tempo, la febbre tornò a ripresentarsi con i caratteri già accennati; il pallore si fece di nuovo intenso, ricomparvero i disturbi generali (cefalea, senso di vertigine).

Le forze diminuirono a tal punto che l'I. non potè più alzarsi dal letto. Per consiglio del medico curante (nei primi di giugno) vennero all'I. somministrate delle compresse di Atebrin per un periodo di 5 giorni. Fu allora che la madre cominciò a notare nel figliuolo una tinta giallo paglierina dapprima alle sclere, poi al viso ed a tutto il corpo (che si andò sovrapponendo sul pallore già in atto) nonchè un ulteriore aggravamento delle condizioni generali.

Nessuna alterazione apparente a carico dell'alvo il cui funzionamento avveniva pressochè quotidianamente; la minzione si compiva regolarmente. Cominciò ad insorgere affanno. Per tali disturbi l'I. venne fatto ricoverare in Clinica, il 30-6-1940.

Esame obiettivo. - Scheletro regolarmente sviluppato. Muscoli di sviluppo regolare ipotrofici, ipotonici. Pannicolo adiposo piuttosto scarso. Nulla a carico del sistema linfoghiandolare. Tinta itterica alle sclere; al volto, al tronco un colorito paglierino. Mucose visibili fortemente pallide. Facies sofferente. Decubito preferito: supino con il tronco lievemente sollevato. Non edemi. Sensorio discretamente conservato. Lungo il bordo esterno della mano destra si notano cicatrici da pregresso intervento chirurgico.

Apparato respiratorio: torace di forma cilindro-conica. Angolo del Louis evidente; angolo epigastrico minore del retto, scapole ben aderenti alla gabbia toracica, spazi intercostali piuttosto ampi. Non si notano deformazioni scheletriche nè anomalie di conformazione. Tipo del respiro costo-addominale, in prevalenza addominale. I due emitoraci si espandono con eguale ampiezza. Non si notano alla palpazione zone o punti dolenti. Non è possibile una metodica e precisa ricerca del fremito t. v. essendo l'I. sordomuto; sembra tuttavia che esso sia lievemente indebolito alla base dell'emitorace destro anteriormente. Si confermano gli altri dati della ispezione. Alla percussione, a sinistra suono chiaro polmonare. A destra si mette in evidenza anteriormente una zona di ipofonesi che in basso si continua con l'aia di ottusità epatica, mentre in

alto arriva al margine inferiore della 2ª costola; essa inoltre risulta ai lati approssimativamente delimitata da due linee, delle quali l'una equidistante tra l'ascellare anteriore e l'emiclaveare, e l'altra fra l'emiclaveare e la parasternale. All'ascoltazione in corrispondenza di detta zona si ascolta nettamente soffio bronchiale. Null'altro degno di nota.

App. cardiovascolare: non bozza precordiale. Impulso cardiaco al 5° spazio intercostale lungo l'emiclaveare, di media forza, ritmico, circoscritto, frequente. Non fremiti nè pulsazioni abnormi. L'aia cardiaca non appare ingrandita. All'ascoltazione il 1° tono sull'impulso è accompagnato da soffio dolce che non si propaga agli altri focolai di ascoltazione e che tende a scomparire dopo che l'I. ha eseguito dei movimenti. Polso frequente, ritmico, di media forza ed ampiezza.

Apparato digerente: lieve iperemia al faringe. Lingua asciutta lievemente patinosa; non si notano fatti di glossite. Denti ben conservati. Addome di forma e volume regolari, trattabilità ben conservata; non si notano zone o punti dolenti. Il polo inferiore della milza deborda di circa un dito trasverso dall'arcata costale; è di consistenza lievemente aumentata, a superficie liscia, margini rotondeggianti, si espande con gli atti del respiro. Il limite superiore dell'aia di ottusità splenica arriva al 7° spazio lungo l'ascellare anteriore. Nelle profonde ispirazioni si riesce ad apprezzare il margine inferiore del fegato che appare arrotondato e di consistenza superiore alla norma. Il limite superiore dell'aia di ottusità epatica non è delimitabile in quanto si confonde con la zona ipofonica precedentemente descritta.

Nulla di notevole a carico del sistema nervoso.

Esami praticati. - Emocultura: negativa per quanto ripetutamente provata con diversi terreni. Sieroagglutinazione: negativa per tifo, paratifo A. B., melitense.

Ricerca del parassita malarico: negativa.

Reazione Wassermann, Citochol, Meinicke: negative.

Reazione di Hjjmans Vanderberg indiretta pronta: positiva.

Esami ematologici: globuli rossi: 1.050.000; Hb.: 18; Leucociti 4800; Piastrine (Fonio) 180.000. Valore globulare 0,90; formula leucocitaria: neutrofili 77, eosinofili 1, linfociti 18, monociti 4. A carico dei globuli rossi: anisocitosi e poichilocitosi notevoli — presenza di globuli rossi con punteggiature basofile — presenza di forme immature delle serie normoblastica (eri-

troblasti policromatofili ed acidofili, qualche eritroblasto basofilo) e di globuli rossi con residui nucleari.

A carico dei leucociti: spostamento verso destra dello schema di Arneht. Resistenza globulare $R_1, 0,32$ $R_2, 0,38$ $R_3, 0,54$. Normali i valori dei tempi di emorragia e di coagulazione; prove del laccio e dell'ago-puntura negative.

Determinazione del gruppo sanguigno: 0. Esame di urime: p. s. 1014. Tracce evidenti di albumina. Hb: presente. Urobilina: + + +. Nulla di notevole nel sedimento.

Esame delle feci: negativa la ricerca di parassiti e di uova di parassiti. Non è stato possibile — non tollerando in alcun modo l'I. l'introduzione della sonda — l'esame del chimismo gastrico.

Radiografia app. respiratorio: nell'interlobo polmonare d. presenza di un'ombra ben definita del volume di una grossa noce; opacità pleurica diffusa tranne che al lobo superiore. Non presenza di liquido nella cavità pleurica. Una puntura esplorativa in corrispondenza della zona sub-ottusa, ove radiologicamente era stata individuata detta formazione, è stata negativa per quanto ripetutamente tentata (2°, 3° spazio intercostale).

Decorso. - Viene istituita una terapia a base di estratti epatici, da cui l'I. trae evidente giovamento, diminuisce il pallore, l'ittero si attenua. La temperatura rimane però elevata. Si ricorre ad una trasfusione con sangue materno che risulta essere dello stesso gruppo del paziente (gruppo 0). Senonchè dopo una trasfusione di circa 50 gr. di sangue insorge una grave crisi di collasso circolatorio, che si riesce tuttavia a vincere mediante la rapida somministrazione di caffeina, cardiazol.

Qualche ora dopo si ha una brusca elevazione termica accompagnata da brivido intenso; poi gradatamente la temperatura ridiscende riprendendo il tipo già descritto. Tuttavia l'I. tende ancora a migliorare e si riprende l'epatoterapia. Il reperto ematologico dà: Hb 35, globuli rossi 1.920.000, leucociti 5200, valore globulare 0,60.

Frattanto in corrispondenza della regione giutea di destra si nota una tumefazione fortemente arrossata e fluttuante; si incide e si dà esito ad una notevole quantità di pus che si era raccolta formando una sacca vasta e profonda. La temperatura si abbassa, l'I. continua a migliorare; si insiste nel trattamento epatico, il reperto ematologico dà Hb 44, gl. rossi 2.780.000, leucociti 5400, valore globulare 0,90. Le condizioni generali migliorano ancora (caduta della

febbre, diminuzione del pallore e dell'ittero, progressiva scomparsa del senso di astenia) finchè l'I. recuperate le sue forze, chiede di essere dimesso. Negli ultimi giorni di degenza in Clinica si nota la scomparsa del reperto ascoltatorio polmonare già messo in evidenza. L'I. esce spontaneamente il 10-8-1940.

Il quadro morboso del nostro infermo ha presentato — sia nel suo primo manifestarsi che nell'ulteriore svolgimento ricco di accidenti e di complicitanze — delle difficoltà diagnostiche non lievi; pur tuttavia anche ad un esame d'insieme balzano chiari taluni elementi che ne costituiscono per così dire la nota dominante.

Un'analisi più dettagliata sulla guida dei vari reperti trovati consente poi di risalire gradatamente verso la soluzione logica del problema diagnostico.

Dall'esame anamnestico dell'I. si può rilevare:

1°) L'insorgenza del processo febbrile — ad inizio e decorso acuti — si riallaccia ad una precedente infezione contratta attraverso una ferita accidentalmente riportata.

2°) La febbre — che non è stata in alcun modo influenzata dalla somministrazione di chinino — si è presentata ad ondate successive cessando prima spontaneamente, per poi riprendere con gli stessi caratteri già descritti; essa ha assunto il tipo continuo — fortemente remittente con profuse sudorazioni in modo da far pensare ad una febbre settica.

3°) Parallelamente alla comparsa della febbre si è manifestato un pallore notevole che si è andato via via intensificando, nonchè disturbi generali (cefalea, vertigine) riconducibili ad un eventuale impoverimento della crasi sanguigna; da notare che tali disturbi che si erano in parte dileguati durante il periodo di apiressia si sono nuovamente accentuati con la ripresa febbrile.

4°) L'insorgenza dell'ittero è sopravvenuta — a malattia già inoltrata — dopo

alcuni giorni di somministrazione di Atebrin; da allora le condizioni generali dell'I., che per altro rivestivano un evidente carattere di gravità — sono ulteriormente peggiorate.

Dall'esame obiettivo dell'I. vanno desunti poi i seguenti dati:

1°) Il pallore già insorto con la febbre e via via accentuatosi (prima ancora della somministrazione dell'Atebrin) fa legittimamente pensare che fin dall'inizio sia stata in giuoco un'alterazione a carico del sistema emopoietico.

2°) Il decadimento delle condizioni generali, l'espressione particolarmente sofferente dell'I., la coesistenza di una discreta splenomegalia — dati a cui va aggiunto il tipo della febbre — richiamano alla mente il quadro di una sepsi.

3°) Il reperto clinico-radiologico in sede polmonare depono in favore di una successiva localizzazione del primitivo processo settico.

Ma se questi sono i dati più salienti rilevabili dall'esame anamnestico ed obiettivo, altri ne vanno desunti dalle indagini di laboratorio praticate; e mentre gli uni consentono di abbozzare — a grandi linee — delle ipotesi diagnostiche, gli altri mettono in luce degli elementi di somma utilità per l'ulteriore orientamento del ragionamento clinico.

Un primo elemento che concorda perfettamente con le osservazioni di ordine clinico già accennate è l'alto grado di anemia (gl. rossi: 1.050.000) con un valore globulare che, pur non raggiungendo l'unità, è certamente abbastanza alto (0,90).

Anche gli altri elementi del sangue (piastrine, leucociti) appaiono in deficit; la loro diminuzione tuttavia in rapporto a quella degli eritrociti è notevolmente inferiore. Si potrebbe per altro notare per q.r. il numero dei leucociti, che esso — lievemente diminuito in senso assoluto — lo è di molto in senso relativo, in rapporto al

sopravvenuto accesso, che già da tempo si andava formando, e che presumibilmente deve aver stimolato il sistema leucopoietico.

Un secondo elemento degno di nota è fornito dal carattere emolitico di tale anemia (Hjmsans van der Berg indiretta pronta, positiva, urobilinuria, diminuzione della resistenza globulare) ed un terzo dalla presenza nel sangue periferico di cellule immature della serie rossa a tipo normoblastico segno evidente di vivace reattività midollare agli stimoli morbosi, confermato poi dal progressivo miglioramento della crisi sanguigna in seguito all'epatoterapia.

Pertanto, riassumendo a questo punto le osservazioni fatte, si può pervenire alla conclusione che si tratti di una sepsi ad etiologia sconosciuta, bruscamente insorta, che ha rapidamente inciso su tutti gli elementi del sangue, principalmente sui globuli rossi, determinando un'anemia notevole, non ipercromica, a carattere emolitico, capace tuttavia di risentire benevoli effetti dalla terapia istituita; e che il decorso dell'affezione è stato inoltre complicato dalla somministrazione di un farmaco che ha causato o favorito l'insorgenza di un ittero.

A quale emopatia va pertanto riportato il caso in questione?

Va scartata subito l'ipotesi che si possa trattare di una mielos globale aplastica. Com'è noto tale affezione, ad esito quasi sempre letale, consiste in un progressivo e totale impoverimento del midollo osseo la cui attività rigenerativa risulta gravemente lesa, in modo da non risentire gli effetti di una terapia stimolante; in tale quadro morboso poi son quasi costantemente presenti i segni di una diatesi emorragica, ed è in base a ciò che FRANK ha creduto di stabilire rapporti di correlazione fra questa malattia ed il morbo di Werlhoff.

Ora, a prescindere appunto dall'assenza di segni di una diatesi emorragica, stanno contro tale ipotesi il decorso dell'affezione che è stato favorevolmente influenzato dalla terapia epatica, segno evidente di una capacità reattiva del sistema emopoietico, e gli esami ematologici che hanno confermato — attraverso la dimostrazione di elementi immaturi nel sangue periferico ed il progressivo miglioramento della crasi sanguigna — una non spenta attività midollare.

Non di ittero emolitico costituzionale può nemmeno parlarsi; l'anamnesi — mentre è stata negativa per precedenti familiari del genere — ha messo in evidenza dal punto di vista cronologico l'immediato precedere della somministrazione di Atebrin alla comparsa dell'ittero, a malattia già abbastanza inoltrata; manca poi — per q. r. le indagini di laboratorio — la presenza dei microciti a palla, tipici esponenti ematologici di tale affezione.

Anche un'anemia perniziosa — per quanto con minore facilità — va in questo caso esclusa.

Infatti se stanno in favore di tale entità morbosa la gravità delle condizioni generali (pallore intenso, senso acuto di malessere, etc.), nonché il rapido miglioramento dell'infermo in seguito all'epatoterapia, mancano — a parte l'assenza della glosite di Hunter — i due cardini ematologici su cui dovrebbe poggiare la diagnosi del tipico quadro Biermeriano: la presenza di megaleblasti e di megalociti in circolo ed il valore globulare superiore all'unità.

È da notare poi l'assenza di un reperto parassitario nelle feci capace di sostenere un tipo di anemia perniciosiforme.

Va presa in esame la possibilità di un'anemia sostenuta da sepsi ed in particolar modo la forma di anemia acuta emolitica tipo Lederer.

Com'è noto quest'Autore ha per il primo descritto una speciale forma di anemia

legata ad un fattore settico imprecisato, ad insorgenza brusca, talora fulminea, a decorso acuto-febrile, con un reperto ematologico caratterizzato da intensa emolisi, notevole diminuzione degli eritrociti, valore globulare superiore all'unità, leucocitosi, vivace reattività midollare, e capace tuttavia di evolvere — talora spontaneamente — più spesso in seguito a cure opportune (trasfusione, epato-terapia) verso la guarigione.

Tuttavia se questo è nelle grandi linee il quadro messo in evidenza da LEDERER, ulteriori contributi di casistica clinica corredati da ricerche ematologiche, hanno un po' modificato, ampliandoli, i confini primitivamente tracciati dall'A., considerando tale sindrome settico-anemica, più che un'entità clinica a sè stante, come una tipica espressione reattiva del sistema ematopoietico a cause etiologiche tossico-infettive di natura diversa, oscillante pertanto entro dei limiti non rigidamente fissati ma comprendenti una vasta gamma sintomatologica ove per altro risaltano elementi capaci di conferire al processo morboso una impronta del tutto speciale.

Da quando LEDERER rese noti i primi casi nel 1925, le osservazioni cliniche si sono succedute con una certa frequenza nel tentativo di una sistemazione nosologica e clinica del quadro morboso.

Dai casi descritti in letteratura (una quarantina) si desume che tutte le età vengono colpite; una discreta percentuale spetta tuttavia all'infanzia (LEDERER, COLARIZI, PATTERSON, PARSON e HAWKLEY, CARROU e MONTERO).

Secondo qualche A. (WITTS, BOQUEIN) l'affezione avrebbe un carattere familiare; ambedue i sessi ne vengono egualmente colpiti. Dal punto di vista della distribuzione geografica la malattia avrebbe una diffusione piuttosto vasta; ne sono stati registrati casi a Sumatra (MEYERS), in Uruguay (CARROU e MONTERO), in Tripolita-

nia (TRIPODI) ed in diverse zone del continente europeo ed americano.

Relativamente numerosi sono i casi descritti in Italia. Da un esame panoramico della casistica pubblicata balzano evidenti pertanto quelle che possono definirsi le note salienti della sindrome in questione; l'esordio brusco spesso chiaramente legato a precedenti settici di vario tipo (angina, sepsi dentaria, flemmoni, sepsi puerperale, etc.), il decorso acuto caratterizzato da febbre elevata a tipo intermittente o fortemente remittente, il pallore intenso della cute e delle mucose visibili ad inizio rapido associato spesso a sub-ittero, talvolta ad una tinta nettamente itterica, la presenza di epato-splenomegalia, la coesistenza di disturbi di ordine generale (cefalea, astenia intensa, vomito) ed in qualche caso il sopravvenire dei segni di una diatesi emorragica; la facilità infine a trarre giovamento da taluni trattamenti terapeutici: trasfusione, epatoterapia. A tale quadro clinico che appare quello di un'anemia sostenuta da una sepsi ad etiologia sconosciuta, fanno riscontro dal punto di vista ematologico un'intensa anemia a tipo ipercromico, perniciosiforme, ad impronta emolitica, con concomitanti modificazioni a carico degli altri elementi del sangue, piastrine e leucociti, una vivace attività rigenerativa degli elementi midollari.

Tuttavia una più precisa analisi dei vari elementi — clinici ed ematologici — riportati in letteratura offre a considerare una non sempre precisa concordanza di reperti.

Solo in alcuni casi ad esempio è stato stabilito o sospettato il focolaio settico che presumibilmente ha dato origine al processo morboso; nel caso di DRUMMOND figura una sepsi puerperale, in due casi di IULES e MASTERMANN erano stati rispettivamente osservati una tonsillite con adenite latero-cervicale ed una piorrea alveolare; nel caso di D'ALESSANDRO si erano

successivamente presentati un pateruccio ed un ascesso gengivale; in altri casi poi complicanze settiche sopravvenute durante il decorso già avanzato della malattia avevano determinato un netto peggioramento delle condizioni generali e della crasi sanguigna; un'erisipela (caso di TROISIER, BARIETY e BROCCARD) un ascesso gluteo da iniezione suppurata (LEMAIRE e PORTIER) una tonsillite con successiva alterazione ulcero-necrotica (GASBARRINI). Ma in contrapposto vi sono altri casi ben numerosi dove non è stato possibile — clinicamente — riferirsi ad un qualsiasi addentellato etiologico di natura settica o flogistica (BRILL, MOSCHOWITZ, GREPPI, MANFREDINI, TRIPODI, etc.) cioè a prescindere dagli esiti costantemente negativi delle emocolture (dato questo che appare comune a tutti i casi pubblicati). Di fronte poi a casi a decorso acutissimo (LEDERER, BRILL, MOSCHOWITZ, PATTERSON) ve ne sono altri che presentano un carattere meno netto di acuzie (TEETER, GREPPI, STIRPE); nel caso di MANFREDINI ad es. pur essendo intenso il grado di anemia e gravi le condizioni generali non vi era febbre elevata, ma soltanto qualche lieve rialzo termico. Nemmeno l'epato-splenomegalia abbastanza notevole nei casi osservati da LEDERER e BRILL può dirsi un reperto costante; manca infatti nel caso di MOSCHOWITZ, è appena accentuata in altri (MANFREDINI, TRIPODI). Più costante appare il manifestarsi di una tinta sub-itterica che di solito compare a malattia già inoltrata, ma in qualche caso coincide con l'inizio della malattia stessa (MANFREDINI); più rara è la tinta nettamente itterica. Non manca mai un intenso pallore della cute e delle mucose visibili ad inizio rapido (« crollo anemico » di PARCKES WEBER); manifestazioni emorragiche sono state osservate in vari casi (LEDERER, BRILL, MOSCHOWITZ, IULES e MASTERMANN, PATTERSON, D'ALESSANDRO) mentre altri casi non meno numerosi ne

sono stati esenti (MANFREDINI, TRIPODI, GREPPI, HOLST, etc.).

Non più concordi appaiono i reperti ematologici anche a volerli considerare nelle loro linee generali. LEDERER aveva osservato un'intensa anemia a carattere ipercromico e perniciosoforme, considerando tale dato come un carattere tipico e costante dell'affezione; in realtà nella maggior parte dei casi tale reperto è stato confermato (BRILL, MOSCHOWITZ, tre dei quattro casi di IULES e MASTERMANN, PATTERSON, D'ALESSANDRO) ma valori globulari inferiori all'unità sono stati osservati: 0,97 (TRIPODI), 0,66 (TEETER), 0,82 (MANFREDINI), 0,50 (4° caso di IULES e MASTERMANN), etc. Nettamente contrastanti appaiono poi i reperti riguardanti la serie bianca; in contrapposto alla intensa leucocitosi osservata da LEDERER e confermata da altri AA. (HOLST, TRIPODI, IULES e MASTERMANN, PATTERSON) sta la leucopenia trovata da BRILL ed anch'essa frequentemente confermata (GREPPI, MANFREDINI, D'ALESSANDRO).

Perfino sono state osservate variazioni di reperti in uno stesso individuo con leucocitosi iniziale e successiva graduale leucopenia (CORELLI). Differenti valori si sono avuti poi nella determinazione della formula leucocitaria ove figurano a volte linfocitosi con granulocitopenia ed a volte aumento più o meno notevole dei neutrofili come ad es. nei casi di IULES e MASTERMANN.

Per q. r. le piastrine sono state trovate in alcuni casi reperti normali; in altri diminuzione più o meno notevole (ad es. il caso di D'ALESSANDRO). Una intensa reattività midollare, specialmente a carico della serie rossa, è stata trovata sia nel sangue periferico che negli strisci di midollo osseo; la discordanza dei reperti si manifesta quando si tratta di stabilire il tipo degli elementi immaturi presenti in circolo; più frequente è stato il reperto di cel-

lule della serie normoblastica (tipico è il caso di MELLE contrassegnato da intensa produzione di eritroblasti) ma non mancano osservazioni di reperti che ricordano il quadro ematologico Biermeriano per la presenza di megalociti e di megaloblasti. Dati costanti sono l'urobilinuria e la positività della H. Van der Berg indiretta; incerti quelli rilevabili dall'esame del chimismo gastrico.

Ma vi è un altro elemento a cui è stata attribuita somma importanza dal punto di vista diagnostico e cioè il decorso della malattia suscettibile di miglioramenti, talora spontanei, più frequentemente consecutivi a trasfusione e ad epatoterapia.

Invero la letteratura è ricca di casi che hanno tratto rapido ed intenso vantaggio, talvolta anche da una sola trasfusione come risulta dalle prime osservazioni di LEDERER.

Ma anche su ciò non vi è netta concordanza di reperti; vi è il caso infatti di MOSCHOWITZ ad inizio fulmineo e ad esito rapidamente mortale, quello di GASBARRINI ove ripetute trasfusioni non poterono evitare l'exitus, e più recentemente quello di D'ALESSANDRO pure caratterizzato da un progressivo fatale aggravamento, malgrado una reiterata terapia trasfusionale, seguito poi dalla morte del soggetto.

Dall'insieme di tali dati appare chiaro pertanto come l'anemia acuta emolitica di LEDERER — pur essendo contrassegnata da caratteri clinico-ematologici che le conferiscono nel loro insieme una speciale fisionomia — presenti nel suo quadro talune « componenti » suscettibili, entro certi limiti, di evidenti variazioni.

Resta ora a vedere se il caso in questione possa ricondursi ad una sindrome anemica tipo LEDERER. L'esordio brusco consecutivo ad una sepsi precedentemente sofferta, il rapido manifestarsi di un pallore intenso, il decorso acuto caratterizzato da

elevazioni termiche di grado elevato a tipo fortemente remittente, la presenza di spleno-epatomegalia, la successiva localizzazione a tipo flogistico in sede polmonare controllata dal reperto radiografico costituiscono già nel loro insieme degli elementi di orientamento diagnostico.

La presenza di una intensa anemia con un valore globulare elevato (0,90) per quanto inferiore all'unità, e con note spiccate di emolisi (urobilinuria, Hjimans Van der Berg indiretta positiva, diminuzione della R. G.) la leucopenia e la piastrinopenia, i segni di una vivace attività rigenerativa del midollo in senso normoblastico rappresentano degli altri dati probativi per l'ipotesi diagnostica già prospettata.

Ma gli elementi più atti alla conferma diagnostica sono quelli desumibili dall'esame dell'ulteriore decorso della malattia. Dopo due mesi circa dall'inizio del processo morboso, la febbre spontaneamente (la cura chininica già da tempo era stata sospesa) e progressivamente va scomparendo. L'infermo migliora, riprende forze; vi è un periodo di apiressia di 20 giorni seguito poi da una riaccensione febbrile da una nuova « ondata » dell'infezione apparentemente spenta. E come substrato di tale ripresa febbrile accompagnata da un evidente peggioramento delle condizioni generali e della crasi sanguigna, ecco affiorare un nuovo « accidente settico »; una banale iniezione suppurata (molto probabilmente una iniezione di chinino) che aveva dato luogo ad una vasta raccolta ascessuale già da tempo in formazione. Vi è una stretta analogia con il caso di LEMAIRE e PORTIER, mentre la precedente spontanea remissione ricorda da vicino il caso di CAMPANACCI. Qui cade opportuno aprire una parentesi per lumeggiare l'episodio sovrappostosi al quadro morboso e cioè la comparsa dell'ittero consecutiva alla somministrazione di Atebrin.

Vi è un dato anamnestico preciso dal

punto di vista cronologico: la madre riferisce che l'ittero si è manifestato dopo 5 giorni dalla somministrazione di tale farmaco. Tuttavia essa non sa precisare se in precedenza esisteva un subittero. Ammesso che vi sia stato, (il che non appare improbabile) l'uso dell'Atebrin deve avere reso più intenso e manifesto ciò che solo un oculato esame poteva mettere in evidenza, aggravando altresì le condizioni generali ed in particolare quelle del sistema emopoietico già primitivamente alterato dal processo settico stabilitosi.

In realtà l'uso di tale prodotto sintetico così largamente e felicemente sperimentato in terapia non appare del tutto innocuo (vi è in letteratura qualche casistica al riguardo); sono stati descritti casi di emoglobinuria, di lesioni epatiche (epatosi, itteri, etc.) di gravi alterazioni nel campo del sistema nervoso.

Ora il quesito da porre è il seguente: fino a che punto può l'Atebrin aver influito sull'insorgenza dell'ittero?

Se si tien presente che nell'anemia di Lederer figura quasi sempre un lieve subittero acolorico, quale segno di emolisi, occorrerà ammettere o che esso sia preesistente nel nostro caso alla somministrazione del farmaco, anche in grado minimo o che il farmaco stesso abbia agito su un terreno particolarmente labile e predisposto al sopravvenire di tale fenomeno.

La genesi emolitica di tale ittero è inoltre sufficientemente dimostrata dalla positività della reazione di Van der Berg indiretta e dalla notevole urobilinuria; il che lascia supporre che il farmaco somministrato abbia facilitata — per così dire — la rapida esplosione di un sintoma « in latenza » incidendo con un meccanismo di accentuata azione emolitica sul sistema emopoietico. Anche le condizioni generali si sono pertanto ulteriormente aggravate; va tenuto presente però che la riaccensione febbrile ed un peggioramento del pazien-

te si erano già manifestati prima ancora dell'uso dell'Atebrin, che anzi era stato consigliato per la ripresa della febbre scambiata per un accesso malarico. Remissione spontanea dunque, ripresa febbrile sostenuta da una nuova complicanza settica, intenso manifestarsi di un ittero — forse latente — per una acquisita labilità del soggetto di fronte al farmaco somministrato: tutto ciò scaturisce dall'esame del decorso dell'affezione.

Ma vi è ancora a considerare il comportamento dell'affezione di fronte alla terapia istituita e cioè un rapido miglioramento in seguito alla terapia epatica, una grave crisi di collasso cardiaco insorto durante un tentativo di trasfusione, superata la quale, il miglioramento si accentua e si intensifica, mentre un ulteriore proseguimento dell'epatoterapia consolida il miglioramento avviando l'I. alla guarigione.

Il grave episodio di « shock » trasfusionale verificatosi con un sangue appartenente allo stesso gruppo dell'I. (quello dei donatori universali) va riportato, secondo l'ipotesi di FORSMANN, ulteriormente elaborata da altri Autori, all'unione in vivo degli antigeni F presenti nel sangue del ricevente con gli anticorpi F (emolisine antimontone) immessi con sangue del donatore appartenente al gruppo O. Tuttavia superato tale momento critico, il miglioramento non ha tardato ad entrare in una fase di maggiore entità. Si può forse pensare che il sangue immesso, pur provocando uno shock momentaneo, abbia in ultima analisi apportato uno stimolo brutale ma benefico al soggetto in questione, mentre la terapia epatica è stata altresì di valido aiuto.

Per tutti questi dati man mano prospettati e presi nel loro insieme non appare ingiustificato riportare il caso in esame per l'esordio, i caratteri clinici ed ematologici, il decorso e la risoluzione del processo morboso ad una anemia acuta emolitica di Lederer, riguardata però come una forma

abbastanza ampia il cui quadro polimorfo viene sostenuto da un processo settico.

Nel caso in esame l'infezione focale primitiva che ha dato origine alla sepsi appare facilmente individuabile nella ferita accidentalmente riportata e successivamente suppurata; mentre la localizzazione in sede polmonare (più precisamente interlobare con concomitante risentimento pleurico) può rappresentare una complicanza che si è risolta con il risolversi dell'affezione primitiva. A tal proposito è da ricordare che, in corso di anemia acuta emolitica, BRILL osservò con il controllo radiologico delle zone congestizie a sede polmonare risoltesi con il dileguarsi della malattia stessa.

Ma a questo punto un quesito va posto, riguardante la patogenesi — tuttora oscura — dell'anemia di Lederer. Senza voler entrare in merito alla dibattuta questione dell'autonomia clinica di tale forma morbosa ammessa da taluni AA., ma dalla maggior parte negata, resta a spiegarsi come tale affezione — la cui origine settica per quanto non specificamente chiarita è sicuramente ammessa — si manifesti con una certa rarità, mentre ben numerosi sono i casi di sepsi accidentali di varia entità e natura che potrebbero dar luogo ad essa. La spiegazione di un tale comportamento allo stato delle nostre conoscenze potrebbe ricercarsi nella valutazione di un fattore predisponente, variabile da individuo a individuo, legato alla costituzione di ogni singolo soggetto, al suo modo di reagire di fronte a stimoli morbosi di natura diversa.

D'altra parte vi sono molti casi in cui non è possibile riferirsi ad una infezione focale primitiva e che tuttavia per il decorso ed i caratteri dell'affezione presentata, hanno facilmente indotto a pensare ad una sepsi.

Il problema etiologico appare pertanto assai complesso ed oscuro anche per il fat-

to che tutti i tentativi di isolamento di un eventuale agente patogeno hanno costantemente dato esito negativo.

Ciò indurrebbe a pensare che cause diverse — non conosciute — possano determinare l'insorgenza di uno stesso quadro morboso (anche se in esso possano entro certi limiti variare talune componenti) in terreni organici particolarmente labili e predisposti, e per lo meno aventi nel sistema emopoietico un locus minoris resistentiae legato a fattori costituzionali. Da questo punto di vista si può considerare l'anemia emolitica di Lederer come un'alterazione del sistema emopoietico legata a causa morbigena diverse capace pertanto, a seconda il grado e la natura dello stimolo patogeno, di assumere un orientamento più in un senso che in un altro, presentando così modalità differenti che conferiscono al quadro morboso aspetti diversi.

taie legato a fattori costituzionali. Da questo punto di vista si può considerare l'anemia emolitica di Lederer come un'alterazione del sistema emopoietico legata a causa morbigena diverse capace pertanto, a seconda il grado e la natura dello stimolo patogeno, di assumere un orientamento più in un senso che in un altro, presentando così modalità differenti che conferiscono al quadro morboso aspetti diversi.

RIASSUNTO

L'A. espone e discute un caso di anemia emolitica acuta tipo Lederer legata ad una sepsi e complicata dalla somministrazione di Atebrin; passa brevemente in rassegna i casi registrati in letteratura, aggiungendo talune considerazioni circa la patogenesi ed i caratteri di detta affezione.

BIBLIOGRAFIA

- LEDERER - *Amer. Journ. Med. Sc.*, 1925, vol. 170, pag. 500.
 BOQUEIN - *Sang.*, 1939, 13, 320-328.
 BRILL - *Arch. of int. Med.*, 1926, vol. 35.
 CAMPANACCI - *Rif. Med.*, 1933, pag. 753.
 CARROU e MONTERO - *Arch. de Pediatr. di Uruguay*, 1938, 9, 227-232.
 COLARISI - *Riv. di Clin. Ped.*, 1937, 35, 517-545.
 CORELLI - *Haematologica*, 1936, 17, 141-164.
 D'ALESSANDRO - *Policl., Sez. Prat.*, 1940, n. 24, 1105-1047.
 DRUMMOND - *South African M. J.*, 1939, 13, 406.
 GASBARRINI - *Le forze sanitarie*, 1939, pag. 527.
 GREPPI - *Haematologica*, 1931, vol. 12, f. 1.
 HOLST - *Acta Med. Scand.*, 1927, suppl. 26, pag. 469.
 IULES e MASTERMANN - *Brit. M. J.*, 1935, 2, 150-154, July 27.
 LEMAIRE e PORTIER - *Sang.*, 1936, pag. 761 e 1938, pag. 337.
 MANFREDINI - *Clin. Med. Ital.*, 1935, 66, 878-890.
 MELLE - *Neerl. tijdschr. v. geneesk.*, 1936, 80, 4903-4908.
 MEYERS - *Genesk tijdschr v. Nederl. Indie*, 1938, 78, 394-400.
 MICHELI - Atti del Congresso di Medicina interna, 1929.
 MOSCHOWITZ - *Arch. of Int. Med.*, 1925, pagine 89.
 PARSON e HAWKSLEY - *Arch. Dis. Childhood*, 1933, 8, 184.
 PATTERSON - *Lancet*, 1936, 2, 1096-1097.
 STIRPE - *Policl., Sez. Prat.*, 1929, pag. 1243.
 TEETER - *Journ. of the Amer. Med. Ass.*, 1907, vol. 48.
 TRIPODI - *Policl., Sez. Prat.*, 1939, n. 36.
 TROISIER, BARIETY, BROCCARD - *Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris*, 1935, n. 117, pag. 66.
 WITTS - *Lancet*, 1932, pag. 601.



61643

