

M. 1373

Dott. MARIO TORRIOLI, docente

Dall'Istituto di Clinica Medica Generale e Terapia Medica dell'Università di Roma
Direttore: Prof. C. Frugoni.

56
/ 45

L'ANEMIA PERNICIOSA

CONFINI E PATOGENESI

Estratto da «CLINICA NUOVA»

Dicembre 1946 A. II - N. 12

«CLINICA NUOVA»

RASSEGNA DEL PROGRESSO MEDICO INTERNAZIONALE

DIREZIONE, REDAZIONE, AMMINISTRAZIONE

ROMA - VIALE XXI APRILE, 13 - TEL. 82458



Il problema patogenetico ed etiologico della a. p. si è spostato in questi ultimi dieci anni da un punto di vista strettamente ematologico su di un piano più vasto e generale. Se ciò ha notevolmente precisato le nostre vedute, ha anche fatto sì che un considerevole numero di malattie e di sindromi differenti siano rimaste incluse nel gruppo sempre più eterogeneo di affezioni in cui una alterazione di funzione del p. a. porta in definitiva ad una emopoiesi megaloblastica.

Nell'impostare quindi lo studio dei primi 186 casi di anemia perniziosa affluiti al nostro Centro ci siamo in primo luogo preoccupati di stabilire dei rigorosi criteri su cui tracciare i confini della malattia di Addison-Biermer per poi orientarci nei casi limite, atipici o addirittura sconfinanti.

DEFINIZIONE

Abbiamo ritenuto di poter definire la a. p. vera come segue:

Malattia a sindromi multiple; dominata da una anemia ipercromica megalocitica-megaloblastica, da deficienza di p. a. (1) per assenza di fermento di Castle, dovuta a sua volta ad insufficienza secretoria gastro-intestinale su base gastro-entero-anadenica, rimettente con la somministrazione di p. a. per via orale o parenterica.

Tale definizione accenna appena al fatto che l'anemia non è per nulla il solo fenomeno patologico del Biermeriano e che il quadro clinico di questo è notevolmente più complesso e vasto.

Tra tutte le altre, importanti soprattutto le alterazioni neurologiche e l'intreccio con fatti carenziali (probabilmente endogeni) di vitamina B. Se noi la proponiamo in questi ultimi termini è perchè essa mette in rilievo ciò che vi è di *necessario* e di *sufficiente* per individuare la catena patogenetica che da una affezione gastro-intestinale porta ad una manife-

(1) P. A. = principio antianemico — A. P. = anemia perniziosa vera.

stazione clinica *prevalentemente* ematologica. Accettarla significa in pratica riconoscere i seguenti quattro criteri diagnostici come fondamentali:

- a) anemia ipercromica-megalocitica;
- b) emopoiesi megaloblastica;
- c) achilia vera, assenza del fermento di Castle nel succo gastrico;
- d) risposta tipica al trattamento.

Per quanto riguarda il quarto punto, è chiaro che una risposta atipica al trattamento non esclude affatto la diagnosi di anemia perniciososa vera; ma l'interpretazione corretta di ogni caso di atipia di risposta condurrà inevitabilmente all'ammissione di un fatto aggiunto, ossia ad una *atipia*, o *complicazione della a.p. stessa*.

Qualora invece non si verifichi il punto c) (achilia vera - assenza del fermento di Castle), fermi restando a) e b) ed eventualmente anche d) più o meno tipico, noi ci troveremo fuori della definizione di malattia di Addison-Biermer, pur riscontrando un *quadro ematologico* identico, legato ad una carenza di p. a., per un meccanismo patogenetico diverso da quello della vera a. p. Per quel che riguarda la denominazione di questo gruppo noi preferiamo al termine di *perniciosiforme* da molti usato quello di *paraperniciosa* (o se si vuole para-Addison-Biermer), per sottolineare il fatto che qui ci troviamo in presenza di una forma vicinissima alla malattia vera, non solo per un semplice aspetto ematologico, ma per una vera carenza di p. a. Ricercheremo quindi la causa di tale carenza tra tutte le possibili alterazioni del complesso meccanismo formazione — immagazzinamento — erogazione — azione del p. a., escludendo quella già invocata come base della malattia di Addison-Biermer.

Il termine invece di *perniciosiforme*, o più correttamente di *pseudo-perniciosa* (trattandosi di vero e proprio errore parlare qui di a. p.), noi lo riserveremo al grande ed eterogeneo gruppo delle anemie ipercromiche, senza vera megalocitosi e megaloblastosi, in cui nessuna delle tre ultime (b, c, d) condizioni suesposte si verifica realmente.

Ritenendo così ad un primo orientamento che l'impostazione proposta ben risponda ai criteri diagnostici e classificativi delle anemie ipercromiche, ci preoccuperemo di definire la tecnica per rispondere correttamente ai quattro punti fondamentali diagnostici.

a) Poco da osservare a questo proposito. Un esame emocromocitometrico, una puntura sternale, ed una curva di Price-Jones daranno il più delle volte una risposta esauriente ed indiscutibile. Ricorderemo solo che in alcuni casi il dubbio può sussistere. Si tratta in genere di scarse anemizzazioni (sui tre milioni) con curva di Price-Jones scarsamente alterata, megaloblastosi midollare scarsissima ed un valore globulare di poco superiore all'unità. Vedremo in seguito la sistemazione nosologica di questi casi.

Qui diremo che su terreno pratico noi ricorriamo abitualmente in essi

ad una somministrazione intensa di ferro per circa un mese. Se si tratta di a. p. incipiente, alla fine del trattamento il valore globulare ha raggiunto valori decisamente alti.

b) La biopsia midollare, la sua tecnica e l'interpretazione dei risultati sono dati troppo noti per aggiungere altro in questa breve rassegna.

c) Il sondaggio gastrico con istamina e il conseguente esame del succo gastrico per quel che riguarda l'acido cloridrico rientrano nella più comune prassi medica. Difficoltà facilmente superabili presenta la dimostrazione di una *achilia vera* (assenza dei comuni fermenti); difficoltà notevolissime presenta invece in pratica la documentazione di una assenza del fermento di Castle, se si tiene presente lo scarso valore specifico della prova di Singer, che pur resta l'unica attuabile dal medico pratico. Unica prova sicura è quella di lasciare agire il succo gastrico su di un materiale ricco di fattore esogeno e di saggiarne quindi l'attività su un anemico pernicioso non curato. Procedimento quasi impossibile per una applicazione su vasta scala.

d) Di questo punto, della risposta cioè alla terapia, ci siamo particolarmente occupati ben sapendo in definitiva che esso rappresenta il criterio principe che dà una risposta definitiva, specialmente se in senso positivo, ad ogni possibile dubbio diagnostico.

La nostra casistica non ha fatto altro che confermare il valore altissimo della crisi reticulocitaria come *criterio diagnostico* specialmente se positiva. Vale sempre l'affermazione che una crisi reticulocitaria netta, con i ben noti caratteri, controlla la diagnosi se il preparato epatico è sicuro e controlla il preparato se la diagnosi è certa. Non altrettanto ci sentiremmo di dire di una crisi reticulocitaria negativa e tanto meno ci sentiremmo autorizzati ad attribuire ad essa un valore per il giudizio di *entità di risposta* del midollo o di *tipicità di ripresa* ematica del malato.

Già l'A. in collaborazione col Massani aveva stabilito che una non indifferente aliquota di reticulociti raggiunge la maturità nel midollo osseo e passa in circolo, già in condizioni normali, sotto forma di globuli perfetto. La formula di correzione proposta da questi AA. per ottenere il numero totale dei reticulociti del quarto gruppo di Heilmeyer esistenti ad un determinato momento nell'organismo è la seguente:

$$IV S + \frac{IV S - III S}{R - 1} \text{ in cui } R = \frac{III M}{IV M}$$

Il numero romano rappresenta la classe dei reticulociti seguiti da S, se del sangue circolante, e da M se del midollo.

A parte il fatto che per applicare tale correzione è necessario praticare una puntura sternale ad ogni conta periferica, non ci sembra che l'esattezza raggiunta nella determinazione del IV gruppo costituisca un elemento sicuro per la valutazione dell'incremento dei globuli rossi.

Bisogna tener presente che i reticulociti potranno assumer valore di indice funzionale solo quando sarà rigorosamente stabilita la loro durata di vita. Malgrado molte affermazioni approssimative che qua e là si leggono, a noi risulta che tale dato, lungi dall'esser sicuro, è quanto mai infido perchè varia colle variazioni fisiche e fisico-chimiche del sangue periferico. Da Paolino poi è stato recentemente affermato che nell'a. p. le anomalie di maturazione midollare dei reticulociti sarebbero più spiccate che in altre malattie. Ma questo non basta: anche ammettendo che tutte queste difficoltà possano venir superate, per risalire dalla produzione dei reticulociti all'aumento dei globuli sarebbe necessario un continuo controllo delle condizioni dell'emolisi. Anche qui riserve teoriche gravissime, che non staremo ad enumerare, specie nell'anemico pernicioso, e difficoltà tecniche quasi insormontabili per una determinazione ripetuta giornalmente. Se si vuole quindi giudicare sulla tipicità o meno della ripresa della a. p. in trattamento è chiaro che il criterio dei reticulociti va abbandonato per seguire quello della risalita dei globuli rossi, direttamente studiata con frequenti determinazioni, tenendo presente che anomalie di risposta anche se non evidenti all'inizio possono manifestarsi in seguito o per il rendersi attuale di cause latenti e potenziali (iposideremia) o per l'intercorrere di nuove cause (deficit di tesaurizzazione ecc.).

Su questa via si è già posto « l'U.S. Ph. A.P.A. Board » ponendo la regolarità di risalita, accanto alla crisi reticulocitaria tipica, come criterio di giudizio di un preparato saggiato su a. p. sicuro.

Convinti fin da principio che solo un tal metodo potesse consentire una analisi accurata dei fenomeni che si svolgono nell'a. p. in trattamento, abbiamo sottoposto le curve di crescita dei globuli rossi di tutta la casistica del 1° semestre del 1945 (56 casi) allo studio dell'Istituto per le Applicazioni del Calcolo (C.N.R. - direttore Prof. Picone) chiedendo di desumere, dai grafici sottoposti all'esame, una rappresentazione analitica della variazione nel tempo t . (espresso in giorni) del numero di globuli rossi per mm^3 (in milioni) in un anemico pernicioso sottoposto a trattamento.

La formula ottenuta fu la seguente:

$$X = 5 - (5 - \xi) 10^{-0,012 t} \quad (1)$$

Tutta la casistica del 2° semestre 1945 e del 1° semestre 1946 venne controllata su tale formula e la corrispondenza risultò perfetta nella mag-

(1) In detta formula sono rispettivamente:

t il numero dei giorni dall'inizio della cura;

ξ il numero dei globuli rossi, in milioni per mm^3 , all'inizio della cura;

x il numero di globuli rossi in milioni per mm^3 dopo t giorni di cura.

Crediamo inopportuno riportare, anche in riassunto, il procedimento matematico da cui è stata dedotta la formula. Tale procedimento potrà esser trovato nei suoi dettagli, nella Relazione per esteso in corso di pubblicazione a cura della Pontificia Accademia delle Scienze.

gioranza dei casi. In ogni caso di allontanamento da detta formula fu sempre possibile riscontrare cause di atipia clinica (vedi appresso) che, corrette, portarono ad una normalizzazione della curva di crescita.

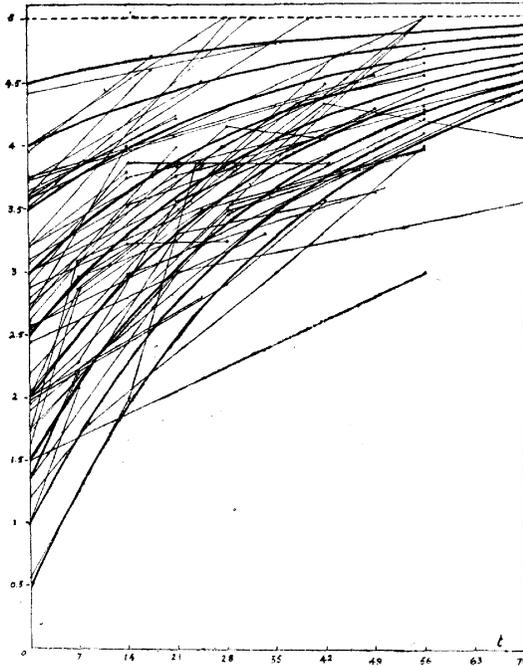


GRAFICO 1. — Crescita dei globuli sotto trattamento. Le spezzate rappresentano i valori determinati. La famiglia di curve i valori dedotti dalla formula.

Studi in corso di Monti sembrano già dimostrare che l'andamento di crescita, in trattamento ottimale, dei globuli rossi per mm^3 sia di anemici ipocromici, sia di anemici post-emorragici segue la curva dedotta da tale formula.

Se ciò verrà confermato sarà lecito dare ai valori di detta formula un significato molto più ampio di quanto non sembri a prima vista.

CLASSIFICAZIONE

Questo rigoroso inquadramento di studio ci ha permesso di applicare i concetti classificativi più sopra riportati e che qui riassumiamo e precisiamo.

Il grande gruppo delle anemie ipercromiche va per noi distinto in tre sottogruppi.

ANEMIA PERNICIOSA VERA (MORBO DI ADDISON-BIERMER)

In questi malati, l'anemia ipercromica è legata ad una eritropoiesi megaloblastica (punto *a* e *b*) dovuta ad una carenza di fermento il Castle per gastroentero-anadenia (punto *c*).

La tipicità o la atipicità di risposta al trattamento (punto *d*) suddivide questo sottogruppo in due varietà. Risposta tipica: *anemia pernicioso vera atipica o complicata*. Le principali cause di atipia ci sono risultate le seguenti:

1) *Carenza del ferro*. — Ogni anemico pernicioso vero, perchè aclo-ridrico è anche un carente di ferro. Questa condizione è il più delle volte misconosciuta perchè è più spesso allo stato *potenziato* e non *attuale*. Finchè l'a. p. ha una emoglobina bassa ed una emolisi quotidiana (apporto endogeno) alta, esso è un sideropenico *potenziale* così ben mascherato da mentire una siderosi (sideremia alta, depositi abbondanti). Quando però, sotto trattamento, l'emoglobina circolante cresce (aumentata quota di ferro fisso) e diminuisce la distruzione quotidiana (diminuzione dell'apporto endogeno), l'a. p. diviene un sideropenico *attuale* (caduta della sideremia - esaurimento dei depositi). Spesso tale sideropenia si manifesta con una lieve caduta del valore globulare al di sotto dell'unità che passa inosservata nella riacquistata euforia del malato. Ma se la ipocromia è troppo marcata (abituamente su V. G. 0,60) essa esercita un freno sull'ulteriore aumento dei globuli e una depressione della curva di risalita determinata, da quella calcolata. Una pronta e generosa somministrazione di ferro ristabilisce la norma. (Somministrare *sali ferrosi* preparati al momento (1) o stabilizzati, il ferro ridotto dall'idrogeno è inutile negli aclo-ridrici).

2) *Deficit di tesaurizzazione*. — Un certo numero di a. p. (15 % casistica nostra) deflettono nel ritmo di crescita, o si arrestano o addirittura ricadono, quando dalla cura quotidiana di attacco si passa a quella di sostegno con dosi massive distanziate. Questo fatto era già stato interpretato come una deficienza del potere di accumulo da parte dell'organismo, per cui la forte dose distanziata viene utilizzata per poche ore in assenza di depositi di p. a. Crediamo di aver dato di ciò una dimostrazione sicura in un gruppo di malati che presentavano il fenomeno in questione. *La stessa dose dello stesso preparato* che aveva dato l'arresto di crescita o la ricaduta, venne suddivisa in aliquote somministrate ogni 48-24-12 ore. La ripresa della salita secondo la curva tipica si ebbe sempre con la somministrazione ogni 12 ore, meno con le altre due. Riteniamo con ciò di aver confermato la possibilità di un deficit di tesaurizzazione e di aver precisato

(1) Usiamo correntemente in questi casi, di fare agire al momento 20 ctgr. di acido cloridrico fumante su 30 ctgr. di ferro ridotto. Il malato stesso diluisce con acqua non appena cessata la reazione (bollicine di gas) e beve a stomaco pieno.

che il p. a. somministrato per via ipodermica agisce nell'organismo, senza tesaurizzarsi, tra le dodici e le ventiquattro ore.

Gli ammalati in questione dovranno ricorrere a somministrazioni quanto più refratte (comodissime le orali ai pasti) e non potranno assolutamente fruire delle dosi di sostegno massive e distanziate.

Accanto ad ammalati che presentano un costante deficit di tesaurizzazione, seguendo a lungo un cospicuo numero di casi, se ne possono individuare altri che appartengono a questa categoria solo transitoriamente od episodicamente. Malattie intercorrenti (influenza!) sono per lo più le cause di un tal fenomeno transitorio. Uno dei casi più tipici è dato dalla gravidanza, che trattiamo a parte per l'intreccio di altri fenomeni.

3) *Gravidanza.* — Cinque casi di gravidanza in corso di anemia perniciosa sono stati studiati da Mele nella nostra casistica. Confrontando continuamente il decorso delle ammalate con la curva teorica suddetta egli ha potuto stabilire che durante la gestazione si svolgono due periodi distinti: Nel primo che va abitualmente dal primo al terzo mese si assiste ad un tipico deficit di tesaurizzazione. Basta suddividere nel tempo la stessa dose dello stesso preparato per ottenere un miglioramento. Dal IV mese in poi una nuova deflessione dei globuli rossi e un arresto di salita dominabile solo con un aumento della dose quotidiana. Questo secondo periodo corrisponde quindi ad un aumento reale del consumo en-

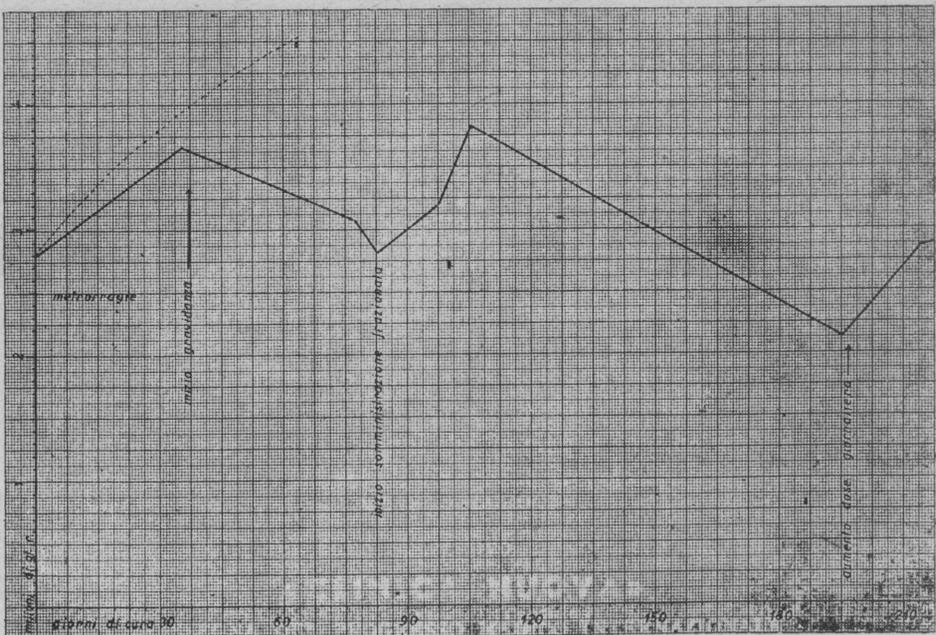


GRAFICO 2. — Gravidanza in corso di a. p. — La curva tratteggiata è la ottimale teorica, la spezzata rappresenta i valori reali.

dogeno da parte del feto, mentre il primo va forse ascritto ad alterazioni funzionali degli organi tesaurizzatori e soprattutto del fegato.

Questo doppio meccanismo spiega come frequente sia durante la gravidanza la prima insorgenza della « fase clinica » di una a. p. vera prima latente. Spiega anche la possibilità della insorgenza di « paraperniciose » gravidiche le quali cessano con il cessare della gravidanza. Crediamo opportuno accennarne qui per unità, quantunque appartengano al sottogruppo seguente.

Quando la gravidanza insorge in donne con perfetta funzione gastrointestinale e con depositi normali, il doppio disturbo suaccennato non riesce a portare ad una carenza di p. a. e quindi all'anemizzazione. Basta l'intercorrenza di carenze alimentari (diminuito apporto esogeno) disturbi intestinali gravi (diminuito assorbimento) disturbi epatici (diminuita tesaurizzazione) perchè i due fattori gravidici determinino l'esplosione del quadro anemico che guarisce a gravidanza compiuta.

Dobbiamo anche accennare all'intreccio con carenza di ferro (diminuzione di apporto per disturbi digestivi e aumentato consumo per l'erogazione fetale) la quale provoca sia anemizzazioni ipocromiche, sia complicazioni nel decorso delle forme ipercromiche.

4) *Ipotiroidismo*. — In 2 dei nostri casi di a. p. vera, la mancata risposta tipica al trattamento fu attribuita ad un chiaro stato di ipotiroidismo cronico degli adulti coesistenti. L'aggiunta, infatti, di un trattamento tiroideo normalizzò completamente la risposta e la risalita dei globuli rossi.

E' noto come l'ipotiroidismo di per se, porti ad una anemia ipo o ipercromica non megaloblastica (pseudo-perniciosa) che in un nostro caso scese al disotto del milione e rimise completamente con la sola cura tiroidea. Ora quando un a. p. vero complicato di ipotiroidismo vien sottoposto a trattamento ottimale, egli risale fino al punto consentito dal suo ipotiroidismo. Solo una correzione di quest'ultimo consente l'ulteriore risalita. Troviamo così una seconda conferma del fatto che il p. a. corregge la sola deviazione megaloblastica e riporta l'organismo a quel livello che aveva prima della sua comparsa. L'iposideremico tornerà un anemico ipocromico, l'ipotiroidico un anemico con basso metabolismo, solo le cure complementari porteranno alla normalizzazione.

ANEMIE PARAPERNICIOSE

Riserbiamo questa denominazione a tutti i casi in cui una anemia ipercromica megaloblastica - megalocitica, (punto a e b) è prodotta da una carenza di p. a. legato ad una condizione patologica diversa da quella che si verifica nel morbo di Addison-Biermer. Citiamo gli esempi più classici.

1) *Anemia perniciosa esogena - da deficienze alimentari* (nutritional anemia). — Da un punto di vista teorico l'inquadramento di questa forma è semplicissimo. Mentre nel morbo di Addison-Biermer è in carenza il fattore endogeno, qui è l'esogeno che manca per mancato apporto alimentare. Tolto questo punto il resto della situazione fisiopatologica per quel che riguarda l'emopoiesi, è identico nelle due malattie. Profondamente diverso il resto del quadro perchè l'assenza della gastro-enteroanadenia imprime alle sindromi carenziali collaterali una fisionomia diversa da quella che si osserva nella a. p.

Nella a. p. esogena infatti le carenze di ferro e di vitamina B son legate all'apporto e non allo scarso assorbimento ed utilizzazione da parte dell'organismo. Da qui la mancanza della relativa uniformità del quadro clinico quale si osserva nell'Addisoniano e le combinazioni più capricciose a seconda dei luoghi, delle culture, delle razze e delle abitudini (vedi quadri degli Stati del Sud America, quelli dell'India e quelli dei pochi casi descritti in Europa).

Si tenga però presente il fatto che è quasi impossibile una abolizione dell'apporto del fattore esogeno senza giungere ad una concomitante grave carenza di vitamina B ed il fatto non meno importante dei rapporti, non ben chiariti ma sicuramente esistenti, tra quest'ultima ed il ferro. Ferro e complesso vitaminico B dovranno quindi sempre figurare accanto alla terapia antianemica vera e propria. Questa a sua volta potrà esser fatta sia con somministrazione orale di fattore esogeno (fegato, anche privato di p. a., lievito di birra, uova, ecc.) sia con p. a. completo, per ogni via.

Su questo punto dovremo tornare anche a proposito dell'interpretazione del meccanismo di azione dell'acido folico.

2) *Anemie da disturbi gastro-intestinali*. — L'assorbimento e il convogliamento agli organi tesaurizzatori del p. a. normalmente prodotto è condizionato da un normale funzionamento intestinale. La casistica ha dimostrato che tanto una *accelerazione del transito* (Sprue, morbo celiaco, diarree prolungate di qualsiasi origine) quanto una *stasi* da tratto stenotico (compressioni estrinseche, ulceri, neoplasmii) possono provocare stati carenziali di p. a.

Tanto nell'uno che nell'altro caso va naturalmente invocato l'intervento di un terzo fattore rappresentato dalle alterazioni inevitabili coesistenti della parete intestinale. Se infatti è facile comprendere come un transito accelerato possa portare ad un deficiente assorbimento del p. a., non altrettanto semplice appare lo stato carenziale che è stato osservato nelle stenosi. Qui è necessario ammettere o una alterazione concomitante della parete intestinale che ostacoli l'assorbimento o una distruzione del p. a. date le profonde alterazioni delle condizioni umorali e della flora microbica nell'intestino stenotico. Infine per non cadere in uno schematicismo

tanto rigoroso quanto falso, si deve tener presente che praticamente non esistono alterazioni intestinali così gravi come quelle in questione senza che più o meno indirettamente insorgano anche alterazioni del chimismo gastrico che compromettono la produzione stessa di p. a.

L'interesse fondamentale delle sindromi anemiche da disturbi intestinali consiste nel fatto che in esse vien posto in pieno il problema della coesistenza di sindromi carenziali multiple nelle anemie perniciose e paraperniciose.

La carenza di ferro e quella di vitamina B primeggiano in modo assoluto e si intrecciano con quella di p.a. in modo tale da rendere in molti casi perplessi sui confini da assegnare a ciascuna di esse. Accenniamo qui solo di sfuggita al problema che dovrà essere ripreso tra poco a proposito della patogenesi.

3) *Anemie da deficiente tesaurizzazione - erogazione - utilizzazione.* — Una volta formato il p. a. segue tre tappe che quasi certamente corrispondono ad altrettante elaborazioni chimiche. Seguiamole accennando brevemente alle deviazioni logiche conosciute.

a) *Convogliamento agli organi di deposito e tesaurizzazione.* — Una trasformazione chimica legata a questo primo tempo esiste sicuramente. Basti ricordare il fatto che il p. a. appena formato è termolabile, mentre quello estraibile dal fegato è relativamente termostabile.

Va notato qui che le cause teoricamente invocabili quali perturbatrici di tale fenomeno sono tre. 1) Alterazioni degli organi tesaurizzatori (fegato, rene, cervello, ecc.). 2) Perturbamento dell'elaborazione chimica necessaria alla tesaurizzazione. 3) Rapida distruzione (12 ore?) del p.a. formato o introdotto. — Non abbiamo per ora dati per scegliere tra queste tre ipotesi. Quale di esse si accetti il risultato è sempre uno: assenza di depositi, parziale utilizzazione del p. a. circolante. Già conosciamo un sicuro esempio di tal fenomeno quale causa di atipia nel corso di trattamento di a. p. vera. Dobbiamo ora ammettere che anche a stomaco integro un deficit di tesaurizzazione possa produrre un tipico esempio di anemia paraperniciosa. Si avrebbe così un organismo in cui una normale continua produzione di p. a. manterrebbe un equilibrio instabile anche in assenza di depositi, ma in cui ogni intercorrente carenza di produzione produrrebbe altrettanti deficit incolmabili che potrebbero, sommandosi, esplodere nella forma clinica grave. Abbiamo usato la forma dubitativa perchè nessun caso simile è ancora occorso nella nostra casistica, ma noi crediamo che alcuni casi di a. p. a. chimismo integro, sarebbero stati iscritti in questa forma se studiati accuratamente in tal senso.

b) *Erogazione.* — Questo momento del p. a. è completamente sconosciuto nel suo intimo meccanismo fisiologico; difficilmente dimostrabili sono le sue alterazioni fisio-patologiche.

Si può pensare ad un disturbo di tal genere, quando, come in alcuni degli *acrestici* di Wilkinson, si trova un quadro gastrico normale, depositi epatici ricchi di p. a. ed un quadro grave incurabile di a. p. L'interpretazione corretta di questi casi sarà però sempre incerta perchè sarà sempre lecito il dubbio tra un deficit di erogazione ed un deficit di utilizzazione (vedi appresso). Il fatto dell'assoluta non rispondenza alla cura, sembra anzi deporre per questa seconda ipotesi, perchè una somministrazione refratta ed intensa dovrebbe riuscire efficace anche se solo momentaneamente. Uno studio in questo senso dei casi che verranno osservati potrà risolvere definitivamente la questione.

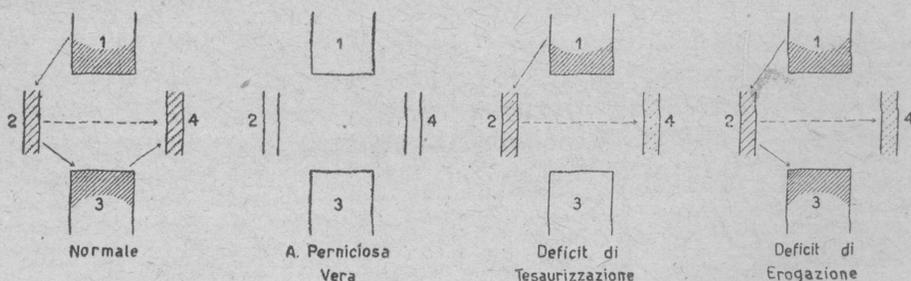
c) *Utilizzazione.* — L'azione rapidamente normalizzatrice del p. a. sul midollo megaloblastico è oggi ben conosciuta anche per studi in vitro (Fieschi e Astaldi). Trasformazione dei megaloblasti in forme simil-normoblastiche, stimolazione dei normoblasti, della granulopoiesi ecc.

Oggi si tende ad attribuire ad un disturbo di tal meccanismo diretto tutta una serie di forme anemiche paraperniciose legata a stati tossici: uremia, saturnismo, ecc. Anche qui si tratta più di una ipotesi che di una dimostrazione sperimentale.

Con la tecnica in « vitro » probabilmente la dimostrazione sicura potrà essere raggiunta.

Come si vede, malgrado i molti punti ancora dubbi, questo terzo gruppo di sindromi paraperniciose si dimostra di un estremo interesse e fecondo di nuovi studi e nuove precisazioni. Forse, come diremo, è in esso che il problema dell'acido folico troverà la sua giusta soluzione.

Riassumiamo in pochi semplici schemi quanto abbiamo sopra detto :



1. - Stomaco.

3. - Organi tesaurizzatori.

2. - Intestino.

4. - Midollo osseo.

Il tratteggiato rappresenta il P. A.

ANEMIE PSEUDO-PERNICIOSE.

Non verificandosi nè il punto *b*) (megalocitosi megaloblastosi) nè il punto *c*) (deficienza di p. a.) nè il punto *d*) (risposta alla cura) resta un vasto ed eterogeneo gruppo di anemie ipercromiche che attende ancora un lavoro di chiarificazione e di interpretazione corretta. Accenniamo fuggacemente ad alcuni punti che ci sembrano più promettenti come futuro campo di studio.

a) *Ipotiroidismo*. — Che l'ipotiroidismo cronico degli adulti presenti, tra le sue manifestazioni, una anemia, è cosa notissima.

Va qui ricordato che spesso tale anemia assume carattere decisamente ipercromico. Anche in tali casi non vi è, spesso, traccia di emopoiesi megaloblastica ed allora l'assegnazione al gruppo « pseudopernicioso » è sicura. Non altrettanto facile l'interpretazione di quei rari casi (uno nella nostra casistica) in cui all'ipotiroidismo si accompagna una emopoiesi parzialmente megaloblastica, con insufficienza secretoria gastrica. L'assegnazione di questi casi al gruppo « parapernicioso » (inibizione secretoria da ipotiroidismo con conseguente sindrome di carenza di p. a.) o a quella delle anemie « perniciose vere complicate » non è facile e il più delle volte può essere chiarita solo dal criterio terapeutico.

b) *Alterazioni epatiche*. — Accanto ai casi di affezioni epatiche in anemici perniciosi veri (a. p. complicata) e a quelli riportabili al gruppo parapernicioso (deficit di tesaurizzazione) esistono degli epatici (soprattutto cirrotici) con ipercromia non megaloblastica. L'interpretazione a tutt'oggi più corretta sembra esser quella di legare l'ipercromia alla ben nota *macrocitosi* di tali malati.

c) *Ipercromie periferiche*. — Alcune ricerche recenti di altri e nostre, ci hanno convinti della possibilità dell'assunzione in circolo di emoglobina da parte dei globuli rossi, in determinate condizioni fisiopatologiche (iperremolisi-anossia, ecc.). E' ugualmente nostra convinzione che alcune ipercromie inspiegabili e talora paradossali (ipercromie nelle gravi anemizzazioni dei sideropenici) abbiano una tale origine. Accenniamo solo al problema che è attualmente allo studio.

PATOGENESI DELL'A. P. E DELLE SINDROMI PARA-PERNICIOSE.

Quanto siamo andati dicendo fino ad ora delimita ed inquadra con sufficiente chiarezza la sistemazione nosologica delle anemie ipercromiche. Al termine però di tale studio ci troviamo di fronte ad un risultato paradossale. Mentre infatti in molte forme paraperniciose noi possiamo con una certa sicurezza risalire dal problema patogenetico a quello etiologico e mentre ci è possibile spesso definire nel modo più esatto la causa di una

atipia in una a. p. vera, il tipico morbo di Addison-Biermer resta per noi come lo era per gli studiosi di cinquant'anni fa, una malattia « criptogenetica ». Aver spostato il punto interrogativo dal sangue al midollo e da questo all'apparato gastro-intestinale non significa aver risolto il problema. In questi ultimi mesi poi, gli sconcertanti risultati ottenuti con l'acido folico obbligano ad una revisione dell'intero problema circa la natura e il modo di produzione del p. a. I fatti in poche parole sono questi. Estratto da qualche anno dal complesso vitaminico B, per frazionamento degli estratti epatici l'acido folico era conosciuto come il fattore del « lactobacillus casei » perchè attivava notevolmente lo sviluppo di questo germe.

Nel '19 Angier lo sintetizza. Spier ne dimostra l'attività curativa nell'anemia « nutritional », quindi è riconosciuto efficiente nella Sprue, nell'anemia gravidica e oggi (agosto 1946) nelle mani di ematologi di indiscussa autorità come Wilkinson, Israel, Fletcher dimostra un'attività terapeutica di prim'ordine nell'anemia perniciosa vera tipica con somministrazioni giornaliere di trenta ctgr. per os.

Se tali risultati verranno confermati, le ipotesi di lavoro su cui impostare le ricerche future potranno essere le seguenti :

a) *L'acido folico è identificabile con il fattore esogeno o lo contiene o lo sintetizza nell'organismo.* — Tale ipotesi accreditata dall'azione dell'acido folico nelle forme paraperniciose sembra fin da ora contraddetta dai risultati ottenuti nella anemia perniciosa vera.

b) *L'acido folico è identificabile con il p. a. o ne provoca la formazione nell'organismo per scissione o per sintesi.* — L'identificazione dell'acido con il p. a. sembra fin da ora estremamente improbabile. Basta tener presente, come Wilkinson e C. fanno notare, che l'acido folico ha **un'intensa tinta giallo-arancione** mentre negli estratti più depurati il p. a. è incolore. Molto più probabile sembra la seconda parte dell'ipotesi che quasi certamente contiene la verità. Tra le infinite possibilità non va dimenticata l'attività dimostrata dall'acido folico sul lactobacillus casei. Una sua eventuale azione modificatrice sulla flora potrebbe essere il primo anello della sua azione antianemica.

c) *L'acido folico ha un'azione antianemica parallela a quella del p. a. con un processo sostanzialmente differente.* — Nulla ci permette di escludere a priori una tale ipotesi. Si può dire solo che essa risulta a prima vista poco probabile non essendo conosciuti esempi, nel campo ormonico-vitaminico, che più si avvicina a quello che ci interessa e in cui pure fenomeni di sinergismo abbondano, di due sostanze profondamente diverse che con due meccanismi diversi giungano ad una identificazione. Si potrebbe tutt'al più pensare ad una azione attivatrice dell'acido folico su tracce di p. a. esistenti nell'organismo dell'addisoniano.

In qualsiasi modo il problema dell'acido folico venga risolto, mal-

grado il suo enorme interesse teorico e pratico, non crediamo che esso sposterà il problema della patogenesi dell'a. p. da quelle basi che venti anni di lavoro sono andate costruendo.

Il problema centrale dell'etiologia e patogenesi della malattia resta nella produzione delle alterazioni del tratto gastro-intestinale.

* * *

La ricerca di un fattore familiare, ereditario o costituzionale da porre alla base della malattia di Addison-Biermer è stata intrapresa in questi ultimi anni da molti ematologi. Non sempre i risultati sono stati fruttiferi perchè alcuni hanno cercato le anemizzazioni in genere ed ipercromiche in specie, altri una familiarità di gastropatie clinicamente conclamata (cancro, ulcera). Una prima ricerca preliminare nella nostra casistica ci ha convinti che nè l'uno nè l'altro di questi indirizzi dava risultati convincenti. Abbiamo allora affidato l'incarico a Romei e Baggi di studiare completamente dal punto di vista ematico e gastrico *tutti* i componenti delle famiglie di *tutti* i nostri ammalati di a. p. vera. Lavoro ponderosissimo non ancora ultimato ma di cui possiamo dare qui, con il consenso degli AA., alcune anticipazioni conclusive.

a) La grande maggioranza dei consanguinei di a. p. mostra una evidente insufficienza secretoria gastrica per quel che riguarda la quantità di succo, il suo contenuto in acido cloridrico, il suo contenuto in pepsina. Le risposte all'istamina appartengono in genere al tipo astenico-iposecretorio.

b) Dal punto di vista ematologico questi soggetti *finchè clinicamente sani*, non presentano anemizzazioni, tutt'al più lievi ipocromie con tendenza alle iperglobulie. Con una certa frequenza però la curva di Price - Jones rivela una anisocitosi marcata con un andamento che ricorda molto da vicino quello della a. p. conclamata.

Se una affezione per lo più a tipo infettivo intercorre (ad es. una modesta adenopatia latero-cervicale nei bambini), si manifesta con grande facilità anemizzazione ipocromica.

c) L'esame accurato delle eventuali lesioni mucose rivela già nei primi due decenni di vita una notevole frequenza di lingue con papille atrofiche ai bordi e alla punta e talora anche sul dorso.

In sintesi quindi, con la riserva del futuro studio di un gruppo di confronto, ci crediamo già autorizzati ad affermare che il terreno familiare, ereditario, su cui l'anemia perniosa si sviluppa è caratterizzato: 1) da una « debolezza gastrica congenita » già segnalata da alcuni AA. americani; 2) da una anisocitosi, da una tendenza alle iperglobulie ipocromiche e, in presenza d'intercorrenti cause morbose, da una notevole faci-

lità alle anemizzazioni ipocromiche; 3) da segni incipienti di atrofia delle papille linguali.

Resta a vedere come da questa situazione si possa passare all'a. p. conclamata e perchè questa è relativamente rara anche in famiglie largamente affette dalle anomalie congenite suddette.

Si entra così in campo estremamente delicato, non ancora ben definito e dominato dal problema dei rapporti reciproci tra carenza di ferro e carenza di vitamina B e quindi dei rapporti tra le due carenze e trofismo delle mucose.

Chi ha seguito in questi ultimi anni lo svolgersi di questi studi ha notato senza dubbio il fatto che alterazioni caratteristiche venivano da diversi studiosi, in diversissime condizioni di ambiente attribuite dagli uni a carenza di ferro, dagli altri ad avitaminosi B. Tipico il caso della cheilite angolare, delle atrofie linguali e soprattutto della sindrome di Plummer-Vinson in cui la anemizzazione ipocromica a tipo iposideremico sembrava essere uno dei fondamentali e la remissione parziale con la cura di ferro uno dei caratteri distintivi. Orbene, tutte queste alterazioni sono state invocate anche come tipiche carenze vitaminiche B. Ma non basta. Si tende attualmente ad unificare la concezione inquadrando i singoli casi di distrofie mucose sopra elencate in una visione unitaria ricercandone il fattore comune in una alterazione degenerativa del plesso di Auerbach. Noi stessi con la nostra casistica abbiamo contribuito alla creazione di questa visione unitaria. Bombelli infatti ha trovato, in un primo lotto di malati, una certa tendenza ad aspetti atrofici della mucosa nasale che può raggiungere quadri similozenotosi. Fiorentini con un esame accurato della dentatura di tutti i nostri malati ha potuto dimostrare l'enorme incidenza delle paradenziopatie negli a. p. con distrofie gengivali talora precocissime. La catena quindi formata dalla mucosa nasale, linguale, gengivale, esofagea, gastro-intestinale sembra saldarsi in una concezione unitaria.

E non si consideri paradossoso il parlare di iposideremia negli a. p. che ancor oggi vengono compresi da molti nel campo opposto. L'equivoco è nato, a nostro modo di vedere, dal quadro anatomico patologico della « siderosi » osservato nei tempi anteriori al 1926 quando le sezioni di a. p. *decaduti per tale malattia* erano frequenti. Ma non si tien conto del fatto che tali malati giungevano al tavolo anatomico proprio perchè in stato di estrema deglobulizzazione quando tutto il ferro emoglobinico era passato nei depositi tissulari. Basta seguire, come già si è detto, il comportamento di un a. p. in ripresa senza contemporanea somministrazione di ferro per vedere capovolgere il quadro.

L'anemico ipercromico megalocitico diviene spessissimo un *ipocromico* e spesso un *anemico ipocromico*. E noi non esitiamo ad affermare oggi che egli ritornerà ad essere quell'anemico ipocromico che era prima dell'insor-

genza del quadro pernicioso. Una tale affermazione poggia 1) su quanto abbiamo detto a proposito della costituzione familiare (ipochilia - iposideremia per scarso assorbimento); 2) sulla constatazione diretta (Monti) di lunghi periodi di anemizzazione ipocromica nella storia degli a. p.; 3) sullo studio che andiamo facendo di alcuni casi in cui le alterazioni mucose modeste, la secrezione gastrica di acido cloridrico e pepsina ridottissima, ma non ancora spenta, l'anemizzazione a tipo normocromico o lievemente ipercromico, la componente megaloblastica assente o scarsissima ed infine la risposta solo ad una terapia marziale ed epatica combinata giustificano in pieno la diagnosi di *stato prepernicioso*.

La sequela morbosa *debolezza gastrica congenita — iposideremia — anemia ipocromica — alterazioni mucose — anemia perniciosa* sembra essere pienamente concordante con i fatti.

In tal sequela la carenza vitaminica B inquadra perfettamente e contribuisce a chiarire molti punti oscuri che resterebbero insoluti.

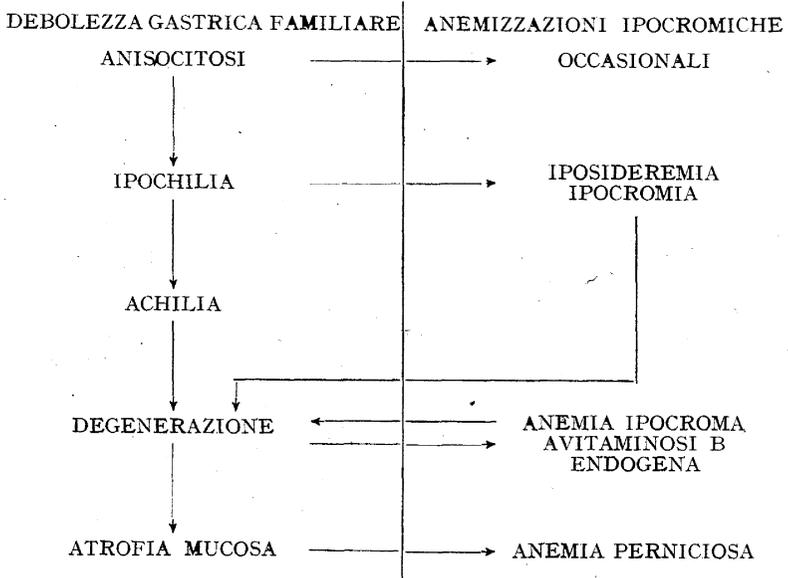
Quanto siamo andati sino ad ora dicendo sembrerebbe schierarci decisamente tra i sostenitori della genesi esclusivamente sideropenica delle alterazioni mucose. Così non è. Noi crediamo che l'insorgere di determinati fenomeni e nelle sindromi sideropeniche e in quelle da carenza di complesso vitaminico B non sia affatto da interpretarsi come una pura coincidenza e tanto meno come un errore di valutazione dei singoli ricercatori. Crediamo invece, insieme con altri, che esista uno stretto nesso funzionale tra ferro e vitamina B. Si può interpretare tal nesso come una intima partecipazione del ferro all'azione vitaminica B o come una reciproca condizione di assorbimento e assimilazione endogena o infine come una coincidenza non fortuita ma legata al fatto che le stesse condizioni che determinano una avitaminosi endogena provocano anche necessariamente un deficiente assorbimento di ferro. Comunque resta il fatto che al letto del malato una scissione della sindrome avitaminosica da quella sideropenica è il più delle volte impossibile. Solo in alcuni casi di avitaminosi esogena B sarà possibile invocare una genesi pura della sintomatologia, ma se questa dura da qualche tempo si instaurano subito le condizioni (dispepsia, acceleramento del transito, ecc.) necessarie per l'insorgenza di un deficit di assunzione di ferro. Altrettanto si può dire ponendo quest'ultima come primitiva.

Prima di concludere si deve accennare ad un'ultima correlazione necessaria alla completezza del quadro. Se è vero che non esiste grave alterazione gastro-intestinale che non abbia la sua ripercussione sulla crasi ematica è anche vero che una notevole anemizzazione incide in modo netto sulla funzione secretoria gastrica per il ben noto meccanismo che qui è inutile ricordare.

Accanto al circolo chiuso « alterazioni mucose-iposideremia-ipovitaminosi B » dobbiamo quindi tener presente anche quella « ipochilia-anemia ».

* * *

Premesso tutto questo possiamo riassumere il processo patogenetico della a. p. nel seguente schema.



354391

