

523

DOTT. PROSPERO MINO

Forma Corso Re Umberto 30

La milza nella patologia delle malattie emorragiche

Estratto dal POLICLINICO (Sezione Medica), anno 1925



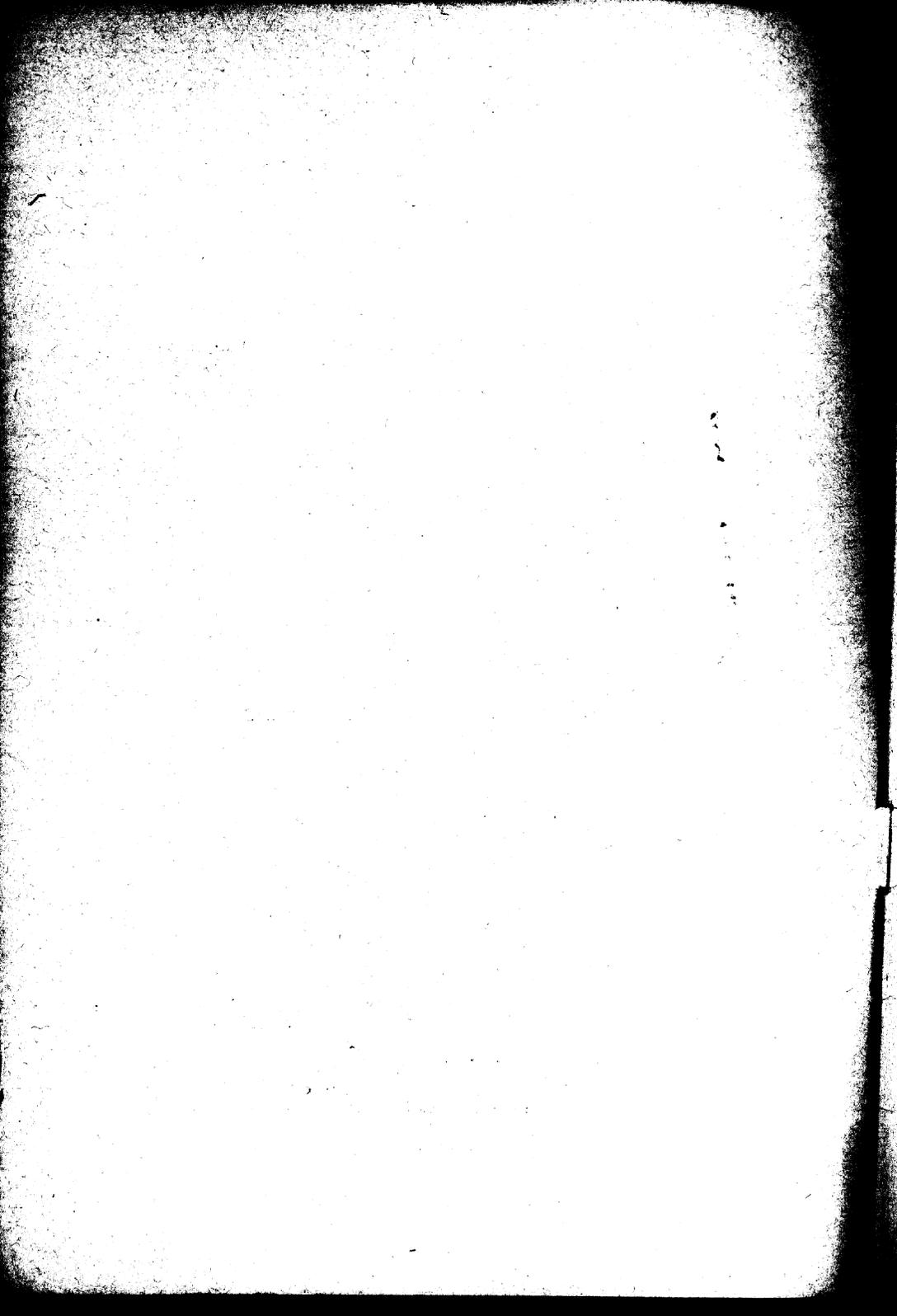
80
B
34

ROMA

AMMINISTRAZIONE DEL GIORNALE « IL POLICLINICO »

N. 14 — Via Sistina — N. 14

1925



Dott. PROSPERO MINO.

La milza nella patologia delle malattie emorragiche

Estratto dal POLICLINICO (Sezione Medica), anno 1925

ROMA

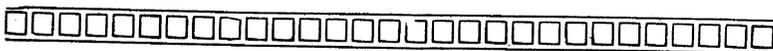
AMMINISTRAZIONE DEL GIORNALE « IL POLICLINICO »
N. 14 — Via Sistina — N. 14

1925

34

PROPRIETÀ LETTERARIA

Roma. 1925 - Stab. Tip. Ditta Armani di M. Courier.



ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI TORINO
Prof. F. MICHELI, direttore

La milza nella patologia delle malattie emorragiche

Dott. PROSPERO MINO, assistente onorario.

SOMMARIO.

INTRODUZIONE. — *Le diverse forme di malattie emorragiche. La splenomegalia nelle malattie emorragiche.* — I) *La milza e i fattori del fenomeno emorragico.* — Milza e piastrine. Milza e coagulazione del sangue. Milza e tempo di emorragia. Milza e resistenza vasale. Milza e retrazione del coagulo. — II) *Influenza di modificazioni della milza nelle malattie emorragiche.* La splenectomia. La legatura dell'arteria splenica. L'irradiazione della milza con raggi Röntgen. Modo di azione della splenectomia. *Indicazioni della splenectomia nelle mal. emorragiche.* — *Conclusioni.* — Bibliografia.

INTRODUZIONE.

La sistemazione di quelle forme morbose, che sono caratterizzate dalla manifestazione di emorragie cutanee e mucose più o meno imponenti ed aventi decorso variamente protratto nel tempo, rappresenta oggi ancora un problema di patologia umana solo parzialmente risolto. Già il nome stesso col quale esse vengono comunemente indicate, vale a dire quelle di malattie emorragiche, sta ad indicare, colla valorizzazione di un sintoma appariscente, ma non riconducibile ad un agente causale unico, la mancanza di una sicura individualizzazione dei fenomeni morbosi clinicamente rilevabili. Peggio ancora quando essi vengano indicati col nome di diatesi emorragiche, perchè tale denominazione implica la decisa loro dipendenza da momenti costituzionali, endogeni, che se possono (e lo sono in realtà) essere invocati per alcune di queste forme morbose, mancano invece, in senso stretto, in molte altre.

Dal gruppo delle malattie emorragiche, che viene ancora conservato nella patologia fino a che sia possibile una più precisa assegnazione di tutte le forme in esso comprese, già sono stati separati due quadri clinicamente ben netti, con sicura base etiologica l'uno, con caratteri ben precisi e di solito facilmente e costantemente rilevabili, l'altro. E precisamente lo scorbuto dell'adulto e del bambino (m. di Barlow), che fanno parte delle avitaminosi (qualunque possa essere il meccanismo ultimo interposto fra la deficienza alimentare e la manifestazione emorragica) e la emofilia, dove il fattore costituzionale è tipicamente manifesto, con ben definito modo di trasmissione ereditaria, con caratteri clinici ed ematologici ben netti e che rientra così nel gruppo delle malattie ereditarie o costituzionali.

Dall'esame delle forme che residuano, si deve constatare, senza in alcun modo forzare la evidenza dei dati clinici, che è possibile distinguervi alcuni gruppi omogenei.

e chiaramente indipendenti, aventi ciascuno per sè una propria fisionomia ben determinata. E precisamente:

1) Una serie di quadri, clinicamente caratterizzati da emorragie gravi o gravissime, cutanee e mucose, con particolari alterazioni del sangue (tempo di coagulazione in limiti prossimi alla norma, tempo di emorragia prolungato, retrazione del coagulo assente, resistenza vasale diminuita, piastrine fortemente diminuite di numero) senza altri fenomeni clinici concomitanti di qualche rilievo, insorgenti ad accessi senza cause occasionali speciali, per lo più con precedenti anamnestici personali e spesso familiari di manifestazioni emorragiche più o meno gravi, e che presentano decorso cronico con intervalli di tempo più o meno grandi tra i vari accessi.

E la forma che è stata designata col nome di morbo di Werlhof, di trombopenia essenziale (Frank) di porpora trombolitica (Kaznelson) di trombostenia emorragica ereditaria (Glanzmann) di emogenia (Emile-Weil), e che noi diciamo *porpora idiopatica, costituzionale o malattia di Werlhof-Glanzmann*.

2) Un gruppo apparentemente polimorfo, ma i cui componenti presentano un insieme di caratteri clinici ed ematici tanto vicini da giustificare la loro riunione in un unico complesso. Si tratta di stati morbosi caratterizzati essenzialmente dalla comparsa di emorragie cutanee, con emorragie delle mucose (naso, bocca, intestino) di intensità solo eccezionalmente forte, accompagnate sempre da sintomi clinici svariati, come tumefazioni e dolori alle articolazioni, eritemi, edemi cutanei, orticaria, dolori nevralgici a tipo polineuritico, coliche intestinali con melena, lesioni renali a tipo emorragico con albuminuria e cilindruria, talora, non sempre, con movimenti febbrili non molto rilevanti e transitori, senza particolari modificazioni del sangue (tempo di coagulazione, di emorragia, retrazione del coagulo, resistenza vasale, numero delle piastrine in limiti prossimi alla norma). La malattia, di lieve entità, salvo casi rari, decorre a poussées successive, per scomparire in un periodo di mesi.

E la porpora atrombopenica (Schultz) o (in parte) la porpora anafilatoide (Glanzmann, Fonio) o tossicosi capillare emorragica (Frank) o porpora reumatoide (Hutinel) e che noi riuniamo nel nome di *porpora di Schoenlein-Henoch*.

3) Un gruppo di manifestazioni emorragiche strettamente dipendenti da stati morbosi clinicamente rilevabili e ben noti, dei quali esse rappresentano una conseguenza diretta, se anche possa tuttora mettersene in discussione la patogenesi. Sono qui comprese tutte quelle forme, lievi, gravi e gravissime, che si verificano nel decorso di stati infettivi acuti (ileotifo, meningite cerebro-spinale acuta, scarlattina, ecc.) o cronici (tubercolosi, più raramente sifilide) o di gravi malattie del sangue (anemie gravi, leucemie) o di malattie del fegato, del midollo osseo (carcinosi metastatica) o in seguito ad intossicazioni gravi (arsenico, fosforo, ossido di carbonio) e da noi indicate col nome di *porpora sintomatica*.

*
**

Nella indagine delle cosiddette malattie emorragiche l'attenzione degli studiosi è stata da lungo tempo rivolta ai rapporti che esistono tra alcune di esse e la milza.

Splenomegalie di grado maggiore o minore accompagnano non di rado queste forme morbose. Mentre alcuni AA. non ne fanno cenno, oppure le escludono, come Ep-pinger e Frank, non si può negare che molti casi del primo gruppo, cioè di porpora idiopatica, siano realmente accompagnati da un tumor di milza più o meno pronunciato (p. e. Türk, Trembur, Duke, Bensaude e Rivet, Hayem, Steiger, Esmein, Foerster, Cori, Brill e Rosenthal, Schmidt, Kaznelson, Hitzrot, ecc.). L'importanza di questa constatazione va rilevata specialmente per l'analogia, che anche sotto questo aspetto, esiste tra la porpora idiopatica e l'ittero emolitico, e per l'appoggio che ne deriva alla concezione, che riporta l'etiopatogenesi di questa malattia essenzialmente alla milza. Anche nei quadri che rientrano nel secondo gruppo si riscontrano frequenti accenni a splenomegalia, che in parte può anche essere riportata alle cause di natura apparentemente infettiva che sono forse in giuoco nella etiologia di queste forme.

Minor importanza ha invece la presenza di un tumor di milza nelle forme del 3° gruppo, nel quale, come si è detto, le manifestazioni emorragiche sono una conseguenza secondaria di altri stati morbosi ben definiti, nei quali l'ingrandimento di volume della milza può far parte della malattia fondamentale.

Di per sé dunque la splenomegalia, non rappresentando nelle malattie emorragiche un sintoma costante, usufruibile a scopo di diagnosi differenziale, non potrebbe giustificare una speciale trattazione dei rapporti tra milza e malattie emorragiche. I quali sono invece messi in evidenza in modo brillante dai risultati che la terapia di alcune di queste forme morbose ha ottenuto con procedimenti di cura che interessano direttamente e indirettamente la milza. Vale a dire con la splenectomia, colla legatura dell'arteria splenica e col trattamento della milza con raggi X.

E pertanto conveniente vedere in breve rassegna come possano attualmente essere considerati i rapporti intercorrenti tra milza e malattie emorragiche.

La separazione di queste in gruppi diversi va tenuta presente nello studio della eventuale influenza che la milza vi può esercitare ed a rigor di termini si dovrebbe esaminarla partitamente per ciascuno di essi. I dati finora ottenuti rendono in realtà più conveniente seguire una via di analisi diversa, vale a dire confrontare le nozioni odierne sull'influenza che la milza esercita nei vari momenti che entrano in giuoco nella produzione del fenomeno morboso emorragico. Si evita così di dare più di quanto sia forse conveniente una posizione predominante alla milza nella etiopatogenesi di una piuttosto che di un'altra delle varie forme in cui abbiamo distinto le malattie emorragiche, e non si esclude la eventuale possibilità di valutare di volta in volta l'intensità della lesione splenica dalla ricerca del grado di alterazione dei singoli fattori, ove un rapporto preciso tra milza e uno o più di questi possa essere sicuramente accertato.

I. — LA MILZA E I FATTORI DEL FENOMENO EMORRAGICO-EMOSTATICO.

Milza e piastrine. — L'importanza che le piastrine hanno o meglio avevano assunto nel processo della coagulazione del sangue, nella formazione dei trombi vasali, nella emostasi rende conveniente di esaminare prima di tutto i rapporti eventuali, che legano la milza al ricambio piastrinico. Senza entrare nella questione della origine delle piastrine, pare che la milza non concorra normalmente alla formazione delle piastrine. Le cellule giganti del midollo osseo di Bizzozero, i cosiddetti megacariociti, sono ritenuti dalla maggior parte degli AA. gli elementi produttori delle piastrine, sia nella loro sede nel midollo osseo, sia quando essi anormalmente entrano in circolo. Alcuni AA. però persistono nella convinzione che anche le cellule perivasali dei vasi splenici possano dare luogo in condizioni speciali a quadri assai vicini a quelli osservati da Foà e da interpretarsi realmente come elementi in piastrinopoiesi. Cesaris-Demel in modo speciale ritiene che la piastrinogenesi si svolga anche normalmente nella milza.

In condizioni normali la milza presenta un numero di piastrine abbondante, ma non eccessivo, in rapporto colla larga vascularizzazione di questo organo. Patologicamente sono stati descritti reperti interpretati come aumento della quantità delle piastrine endospleniche nella sepsi, e specialmente nella scarlattina (Bernhard). Le Sourd e Pagniez avrebbero trovato aumento in seguito a ripetuti salassi, che essi interpretano come segno di una possibile attività piastrinopoietica della milza. All'opposto il Kaznelson interpreta la presenza di una grande quantità di piastrine in una milza di un individuo affetto da porpora idiopatica come un segno di aumentata piastrinolisi. In realtà la milza non pare abbia nei rispetti della piastrinogenesi un comportamento essenzialmente differente da quello che essa svolge nella eritropoiesi. Che cioè, senza escludere che essa, come parte del sistema emopoietico in generale, possa in particolari condizioni presentare una qualche attività piastrinopoietica, sia dovuta a megacariociti metastatici o sia a trasformazione di fibrocellule perivasali, la milza non concorra normalmente alla produzione di piastrine.

Eliminata, in accordo con quasi tutti gli AA. la concezione di una speciale attività piastrinopoietica della milza, resta invece da esaminare un'altra funzione che molti AA. credono si debba assegnare a questo organo e precisamente quella di distruggere normalmente le piastrine, così come avviene per i globuli rossi. Gli argomenti sui quali si appoggia questa opinione sono molteplici e derivano dall'osservazione di fenomeni provocati sperimentalmente ed osservati in condizioni patologiche, i quali culminano nella constatazione che l'asportazione della milza è seguita da un aumento del numero delle piastrine e che certi stati patologici di trombopenia scompaiono quando la milza venga asportata.

L'ipotesi di una funzione piastrinolitica della milza, che risulta già accennata in antichi lavori di Foà e Carbone, Aschoff, Schridde, ecc., è stata più recentemente vivamente richiamata dal Kaznelson a proposito della etiopatogenesi di alcune forme di porpora con forte diminuzione del numero delle piastrine, che tale A. indica appunto col nome di porpora trombolitica. A parte la giustificazione o meno di una tale denominazione, il concetto di un'azione trombolitica della milza è accettato da molti AA. ed esso ha avuto una conferma abbastanza dimostrativa nel reperto riferito dalla Dr. Cori che nel sangue della vena splenica dell'uomo si trova una quantità di piastrine minore che non nel sangue venoso periferico. L'interpretazione di Seeliger che questo reperto debba ricondursi alla diversa rapidità della corrente di afflusso del sangue appare abbastanza artificiosa. Nel cane (normale) invece non vi sarebbe secondo Foà alcuna differenza. Nessuna difficoltà d'altra parte osta alla accettazione di un tale concetto. La milza rappresenta in realtà un organo o meglio la parte più importante di tutto un sistema al quale non si può negare di avere funzioni cateretiche sugli elementi del sangue.

Riassumendo, si può ritenere che la milza esercita sulle piastrine un'azione intesa essenzialmente a diminuirne il numero.

Milza e coagulazione del sangue. — Gli elementi che concorrono a regolare la coagulazione del sangue, intesa nel senso di coagulazione del sangue fuori dai vasi sanguigni, non sono tuttora interamente noti e la discussione sul modo di considerare questo interessante fenomeno è assai viva. Non è perciò possibile per ora una sicura affermazione sulla eventuale influenza della milza, di cui in questi ultimi tempi si è trattato anche lungamente in seguito alla proposta di irradiare la milza a scopo emostatico (Stephan). Sperimentalmente si è visto che l'irradiazione della milza produce un accorciamento del tempo di coagulazione del sangue e che in pratica favorisce la scomparsa di manifestazioni emorragiche. Se questo fatto è ormai accertato, non è però con ciò possibile affermare che esso stia a indicare una influenza della milza sulla coagulazione del sangue. Infatti gli stessi risultati sperimentali si possono ottenere irradiando altri organi, oppure anche semplicemente le mani o un tratto di un grande vaso (per es. i vasi del triangolo di Scarpa) oppure anche la sola cresta di un gallo. Non solo, ma anche irradiando sangue citratato in vitro, oppure sangue conservato in una vena si ottiene colla irradiazione un acceleramento della coagulazione (Feissly).

L'azione terapeuticamente utile dell'irradiazione della milza va piuttosto riferita alla ricchezza della sua vascolarizzazione ed alla massa di sangue che viene così colpita dai raggi X, che non ad un'azione particolare della milza nel fenomeno della coagulazione.

Né alcuni risultati negativi della irradiazione della regione splenica dopo splenectomia osservati da Wöhlich e da Lotsch infirmano il valore delle osservazioni fatte irradiando altri organi, nè bastano per conferire alla milza, in quanto tale, una funzione particolare nella coagulazione del sangue. Concordano con questa nostra opinione i risultati delle ricerche sulla coagulazione dopo splenectomia, che non permettono di rilevare modificazioni particolari (Schultz, Wöhlich, Stuber). L'osservazione di un acceleramento della coagulazione dopo la splenectomia fatta da Heun è del tutto isolata.

Milza e tempo di emorragia. — Vogliamo considerare separatamente i rapporti eventuali tra milza e tempo di emorragia perchè è necessario tenere ben distinto questo fenomeno da quello della coagulazione del sangue. Il tempo di emorragia è un processo al quale prendono parte numerosi elementi, concorrenti a produrre la cessazione della

fuoriuscita di sangue da una ferita; elementi multipli, tra i quali il fenomeno della coagulazione del sangue non rappresenta che uno e non certo il più importante dei fattori. Basti pensare che il tempo di emorragia sperimentale negli emofillici non è superiore alla norma, mentre il tempo di coagulazione è assai prolungato, e che viceversa nella porpora idiopatica il tempo di emorragia è fortemente prolungato, mentre il tempo di coagulazione non è sensibilmente alterato.

Sui rapporti della milza col tempo di emorragia non si hanno finora che dati piuttosto scarsi, sufficienti però a mettere in evidenza che la sua funzione non è indifferente al regolare svolgimento di questo fenomeno. come risulta dal fatto che l'asportazione della milza esercita una favorevole azione sul tempo di emorragia, ritornandolo alla norma.

Milza e resistenza vasale. — Al fenomeno precedente si ricollega quello della possibile azione della milza sulla regolazione della resistenza vasale. In alcuni casi (Spitz, Frank, Kaznelson, Ehrenberg) in cui la splenectomia è stata preceduta dall'esame della resistenza vasale si è osservato che essa ritornava normale dopo l'intervento, a distanza più o meno grande (fino a tre mesi) dall'atto operativo. Anche in seguito alla irradiazione della milza si è visto che la resistenza vasale anormalmente diminuita ritorna alla norma.

Non si può quindi negare che la milza eserciti una influenza sui vasi capillari. Ne sono una prova sicura i risultati che si ottengono in caso di aumento patologico della permeabilità vasale, non tanto colla irradiazione della milza (potendosi in questo caso obiettare che il miglioramento può anche essere in rapporto con azioni dipendenti dalla grande quantità di sangue irradiato, ecc.) ma colla splenectomia. Se poi tale azione sia dovuta a secrezioni interne particolari della milza, ad azione diretta sui vasi, oppure si eserciti per via indiretta attraverso il sistema nervoso vegetativo, od al sistema delle ghiandole a secrezione interna, non è possibile accertare. Più probabilmente qui come in molti altri problemi analoghi la funzione della milza rappresenta uno degli elementi che regolano quell'insieme di processi biologici dal cui equilibrio dipende la normale permeabilità vasale. La lesione di uno di essi, nel nostro caso la milza, determinerà sempre lo stesso effetto finale, senza che si debba perciò ritenere che a questo solo sia da ricondursi la regolazione del fenomeno complesso.

Milza e retrazione del coagulo. — Non è conosciuta una diretta influenza della milza sulla retrazione del coagulo. Questo fenomeno assai interessante e importante non ha a quanto pare un rapporto diretto con una funzione della milza. Per altro un'azione indiretta viene esercitata dalla milza in quanto essa influenza il numero delle piastrine che in parte modificano la retrazione del coagulo.

II. — INFLUENZA DI MODIFICAZIONI ARTIFICIALI DELLA MILZA SULLE MALATTIE EMORRAGICHE.

La splenectomia. — A rendere più interessante, anche praticamente, l'indagine della funzione della milza nella etiopatogenesi delle malattie emorragiche hanno contribuito i dati ottenuti colla splenectomia nell'uomo. Questo intervento, al quale già aveva accennato Glanzmann (1916) è stato proposto ed effettuato in un caso di cosiddetta trombopenia essenziale da Kaznelson e successivamente da numerosi AA. Crediamo conveniente riunire qui in breve i dati che vi riferiscono per vedere poi sulla scorta dei risultati ottenuti le conseguenze generali che se ne possono trarre.

CASE I (KAZNELSON). — Donna di 36 anni. Fin da giovinetta forti emorragie cutanee, epistassi infrenabili, menorragia. Rimedi interni senza risultato. Gbl. r. 3.792.000. Piastr. 200. Tempo di emorr. 3'. Poichè le emorragie non cessano e vi sono segni di emorr. meningea si fa la splenectomia. Dopo l'operazione la discrasia è come abolita di colpo.

Dopo due giorni: Piastr. 600.000. Retrazione presente. Le emorragie scompaiono per non più ricomparire. Mestruazioni di 2-3 giorni.

Dopo tre anni stato sempre perfetto, Piastr. 173.000. Retrazione del coagulo presente.

Dopo 6 anni e mezzo sempre bene. Piastr. oltre 100.000.

CASO II (KAZNELSON). — Ragazza di 27 anni. Da 7 anni epistassi, forti emorr. cut. mestruazioni profuse anche di 6 settimane. Glb. r. 3.184.000. Emoglb. 37%. Piastr. 500. Splenectomia.

Dopo tre giorni dall'operazione: Piastr. 246.000, più tardi 10-33.000.

Condizioni assai migliorate. Emoglb. 96%. Mestruazioni di 3-4 giorni, non epistassi, talora macchie cutanee.

Dopo sei anni paz. in condizioni perfette. Due parti a decorso regolare. Solo talora poche petecchie. Piastr. 20-60.000.

CASO III (KAZNELSON). — Ragazza di 11 anni. Presenta da tre anni emorr. cutanee, nasali e intestinali. Piastrine 6-700. Retrazione assente.

Splenectomia.

Dopo tre giorni dall'operazione; Piastrine 267.000. Petecchie rare e rare epistassi. Stato generale migliorato.

Dopo 6 anni l'a. sta bene. Ebbe solo un'emorragia grave da aborto, cessata col raschiamento. Piastr. 2-60.000.

CASO IV (KAZNELSON). — Ragazza di 20 anni. Da alcuni mesi forti emorr. dal naso e dalle gengive. Mestruazioni di lunga durata (14 giorni). Anemia forte. Emoglb. 74%. Glb. r. 2.628.000, Piastr. 1.800. Retrazione assente.

Irradiazione della milza con risultato del tutto negativo.

Splenectomia (anestesia lombare). Morte durante l'operazione.

CASO V (KAZNELSON). — Donna di 30 anni. Fin da bambina petecchie e forti epistassi. Mestruazioni infrenabili, Anemia grave. Splenomegalia. Emoglb. 43%. Glb. r. 3.056.000. Piastr. 1.360.

Proteinoterapia, pituitrina senza risultato. Aumentando l'anemia si fa la splenectomia.

Dopo due ore dall'operazione: Piastr. 42.000.

Dopo un giorno dall'operazione; Piastr. 385.000. Dopo due giorni 530.000. Dopo 5 settimane 963.000.

Le emorragie cessano subito dopo l'operazione. L'anemia scompare. Glb. r. 6.000.000. Mestruazioni ancora irregolari, ma non più di tre giorni. In seguito piastrine normali 200.000.

CASO VI (HAUCKE-STEINBRINCK). — Ragazza di 5 anni, sofferente da 2 anni di porpora emorragica. Piastrine sempre meno di 30.000; ematemesi, epistassi persistente. Stato generale grave per peggioramento acuto. Glb. r. 1.770.000. Piastr. 700. Emoglb. 15%. Tempo di emorr. 37'.

Dopo la splenectomia le emorragie cessano subito. Esami ripetuti in seguito danno: Piastrine 8-10.000.

Dopo 2 mesi e mezzo dall'operazione Glb. r. 6.740.000. Piastr. 19.226. Emoglb. 62%.

Dopo 6 mesi: compaiono più solo alcune petecchie e piccole emorr. alle mucose, tempo di coagulazione normale, tempo di emorr. 7'50", laccio appena accennato, retractione in tracce (dopo 24 ore). Glb. r. 4.650.000. Piastr. 3.300. Emoglb. 81%.

CASO VII (BENECKE-SCHLÜTER). — Ragazza di 20 anni e mezzo. Da anni forti emorr. genitali ed epistassi. Le mestruazioni durano fino a 19 giorni. Anemia grave (Glb. r. 1.252.000. Emoglb. 25%. Piastr. 66.053). Splenectomia.

Dopo 2 giorni: Glb. r. 3.250.000. Piastrine 344.076.

Dopo alcuni giorni le piastrine sono in numero tale da non potersi contare. Un « miglioramento del quadro sanguigno quale non si poteva aspettare maggiore ».

Dopo 2 mesi le mestruazioni hanno intensità normale e durano due giorni. L'ammalata è guarita perfettamente e si trova assai bene, anche dopo 5 anni.

CASO VIII (KEISMANN). — Ragazza di 17 anni, non ancor mestruta. Da 4 anni gravi emorragie gengivali e gastriche. La milza arriva fino all'ombelico. Glb. r. 2.400.000. Piastr. 45.000. Emoglb. 40 %.

Condizioni pericolose per la forte emorragia. Splenectomia.

Dopo 6 ore dall'operazione: Piastr. 224.000.

Lo stato generale si migliora assai. Ancora qualche emorragia facilmente frenabile.

Dopo 1 anno e mezzo Glb. r. 4.000.000. Piastr. 246.000. Emoglb. 75 %. Aumento di peso di Kgm. 9.500

Successivamente ancora leggere emorragie dal naso e dai genitali che cedono al tamponamento.

Lo stato generale si è modificato in seguito alla splenectomia « in modo addirittura magico ».

CASO IX (MINKOWSKY-HERFARTH). — Uomo di 53 anni. Da alcuni anni macchie bleu sul corpo. Facili emorragie. Epistassi di lunga durata.

Clauden e iniezioni intravenose di cloruro di sodio. Risultato passeggero. Glb. r. 5.200.000.

Piastr. 29.000. Emoglb. 56 %. Tempo di coagulazione poco modificato. Retrazione del coag. assente. Tempo di emorr. 19'.

Epistassi continua per 24 ore.

Dopo 7 ore dall'operazione: Piastr. 55.000.

Dopo 5 giorni: Piastr. 100.000.

Fino a due mesi dall'operazione non erano comparse emorragie. Tempo di emorr. 7'. Piastr. 31.000.

Dopo 2 anni e mezzo non sono ricomparse emorragie. Glb. r. 5.680.000. Piastr. 365.000. Emoglb. 100 %.

CASO X (CORI). — Ragazza di 13 anni. Presenta da anni epistassi che durano anche 48 ore. Rimedi interni inutili. Milza leggermente ingrandita. Irradiazione della milza senza successo. Glb. r. 4.700.000. Emoglb. 90 %. Piastrine 2.500. Splenectomia.

5 ore dopo l'operazione: Piastrine 109.000.

Dopo 13 giorni Piastr. 743.000.

Dopo 10 mesi non sono più comparse emorragie. Mestruazioni normali di durata ed intensità.

Dopo 8 mesi Glb. r. 4.840.000. Emoglb. 70 %. Piastr. 145.000.

CASO XI (CORI). — Donna di 21 anni. Dall'età di 12 anni forti emorr. gengivali, e cutanee. Mestruazioni sempre assai forti spesso pericolose. Epistassi. Anemia. Milza palpabile. Glb. r. 4.200.000. Piastrine 2.750. Emoglb. 40 %. Retrazione assente. Tempo di coagulazione 3'. Non cessando le emorragie si fa la splenectomia. Durante l'operazione si fa il conteggio delle piastrine nella vena cubitale (piastr. 4.000) e nella vena lineale (Piastr. 1.200).

7 ore dopo l'operazione Piastr. 63.000. In seguito piastrine fino a 1.500.000.

Dopo 29 giorni muore per ascesso subfrenico senza però aver più avuto emorragie neanche per lo stato settico.

CASO XII (HERFARTH) — Uomo di 19 anni. Dall'età di 12 anni soffre di epistassi e di suffusioni. Glb. r. 3.100.000. Piastr. 8.000. Emoglb. 35 %. Tempo di emorr. 23'. Splenectomia per epistassi infrenabile. Alla sera dell'operazione: piastrine 30.000.

Dopo poco tempo: piastrine 350.000.

Anche parecchio tempo dopo le epistassi sono cessate.

CASO XIII (HERFARTH). — Ragazza di 23 anni. Epistassi frequenti fin dalla fanciullezza. Da tre anni forti menorragie. Debolezza progressiva.

Glb. r. 3.700.000. Piastrine 30.000. Emoglb. 61 %.

Splenectomia.

Dopo 10 giorni dall'operazione. Piastrine 180.000
 Dopo tre mesi: Glb. r. 4.400.000. Piastr. 344.000.
 Emoglb. 58 %. Tempo di emorr. 2', mestruazioni normali.

CASO XIV (STERNBERG). — Donna di 64 anni. Alcuni anni prima operata per ileo (?). Mestruazioni regolari fino a 53 anni. Alcune settimane dopo l'operazione compaiono emorragie petecchiali sulla cute. Scompaiono stando a letto.

Glb. r. 4.120.000. Piastrine 36.000. Emoglb. 85 %. Tempo di emorragia 20'; retrazione scarsa.

Splenectomia.

24 ore dopo l'operazione: piastrine 187.000. Tempo di emorr. 1'30".

Retrazione buona.

Due mesi dopo l'operazione le emorragie hanno la stessa intensità che prima. (È dubbio si tratti di una porpora idiopatica).

CASO XV. (EHRENBERG CHARLOTTE). — Ragazza di 19 anni. Mestruazioni abbondanti ed accompagnate da epistassi. Circa 10 giorni prima delle mestruazioni compaiono macchie emorragiche sulla cute.

Menorragia abbondante che non cessa con raschiamento, coagulazione, calcio, siero clor. di sodio.

Perdurando per 6-8 settimane si sottopone a splenectomia.

Prima dell'operazione piastrine quasi assenti. Tempo di emorragia 28'. Tempo di coagulazione inizio 4' e fine 11'. Prova del laccio fortemente positiva. Retrazione scarsa. Due ore dopo piastrine 875.000. Tempo di emorragia 3'. Tempo di coagul. inizio 4' fine 5'. Cinque giorni dopo piastrine 684.000.

In seguito cadono a 13.000-4.000. Il segno del laccio dopo 20 giorni ancora leggermente positivo. Tre mesi dopo l'operazione piastrine circa 17.000. Tempo di emorr. 6'. Prova del laccio quasi negativa. Le mestruazioni durano 3 giorni e sono di intensità normale. La disposizione alle emorragie scompare del tutto e non si formano più macchie emorragiche. Dopo 4 anni e mezzo persiste stato ottimo di salute senza manifestazioni emorragiche. L'esame (Dr. Vogel) dimostra gl. r. 6.000.000 gl. b. 7.350. Emoglb. 96 %. Piastrine 19.000. Tempo di emorr. 8'30". Tempo di coagul. inizio 6'30" fine 21'1/2". Retrazione del coagulo scarsa.

CASO XVI (VOGEL). — Ragazzo di 12 anni. Epistassi dall'età di 7 anni della durata anche di 12 ore, emorragie intestinali, macchie emorragiche alle estremità.

Piastrine 25.000. Tempo di emorr. 45-1 ora e mezza. Tempo di coagulazione inizio 21' fine 28'. Irradiazione della milza: effetto transitorio.

Splenectomia.

Subito dopo l'operazione le piastrine non aumentano, ma il tempo di emorragia scende a 8". Tempo di coagul. inizio 7' fine 58". Dopo 10 mesi piastrine 20.000. Clinicamente però guarigione completa. Emorragie scomparse, stato anemico migliorato. Tempo di emorr. e di coagul. normali. Prova del laccio negativa. Retrazione del coagulo scarsa.

CASO XVII (VOGEL). — Donna di 26 anni. Tendenza alle emorragie fin da bambina. Forti epistassi da un anno. Emorragie cutanee e menorragie della durata di 17 giorni. Anemia grave. Tempo di emorr. 25". Tempo di coagulazione normale. Nel sangue mancano quasi del tutto le piastrine. Prova del laccio positiva.

Splenectomia.

14 giorni dopo l'operazione piastrine 900.000. Tempo di emorr. e di coagulazione normali.

14 mesi dopo l'operazione: mestruazioni normali. Solo talora epistassi. Piastrine 32.000. Glb. r. 4.600.000. Tempo di emorr. 15", tempo di coagulazione normale. Prova della stasi debole.

(Un bambino della paziente presentò due giorni dopo la nascita petecchie e trombopenia).

CASO XVIII (HALBAN). — Ragazza di 17 anni. Soffre di disturbi della mestruazione che durano anche 25 giorni, e per cui deve più volte essere ricoverata in clinica. Coagulene, siero, irradiazione per 7 volte, non danno risultati duraturi. Emoglb. 40 %. Glb. r. 3.000.000. Glb. b. 3.000. Piastrine assai diminuite. Stasi positiva. Tempo di emorr. 17'. Dato l'alto grado di anemia, che aumenta sempre per le profuse menorragie, si sottopone alla splenectomia.

Esame istologico della milza dà risultato negativo.

Dopo tre mesi dall'operazione Glb. r. 4.000.000. Glb. b. 7.600. Emoglb. 65 %. Piastrine 176.000.

Miglioramento delle condizioni generali dopo l'operazione.

Mestruazioni di durata e di intensità normale. Dopo sei mesi perdura il risultato buono.

CASO XIX (WILD). — Ragazzo di 16 anni. Fin dalla nascita facili emorragie gravi per piccoli traumi così da correre pericolo di vita. Nulla in famiglia.

Viene portato in ospedale per rottura spontanea della milza. Gravemente anemico. Splenectomia. Trasfusione di sangue prima e dopo.

12 ore dopo l'operazione: Glb. r. 3.200.000. Glb. b. 15.000. Piastrine 92.000. Tempo di emorr. 5'. Tempo di coagulazione normale.

Due giorni dopo: Glb. r. 3.200.000. Piastrine 192.000.

34 giorni dopo: Glb. r. 5.100.000. Piastrine 820.000. Tempo di emorr. 2'.

Dopo 9 mesi: Glb. r. 6.700.000. Glb. b. 12.000. Emoglb. 85 %.

Piastrine 306.000. Tempo di emorr. 2'30".

Malgrado traumi non ha più avuto emorragie. Si è rimesso molto bene.

CASO XX (HERRMANN). — Ragazza di 20 anni. Da 4 giorni lievi aumenti di temperatura. Petecchie alle gambe, epistassi, emorragie gengivali. Da 2 giorni (14 giorni dopo l'ultima mestruazione) forti emorragie genitali. Emoglb. 60 %. Glb. r. 2.500.000. Glb. b. 5.600. Sullo striscio nessuna piastrina. Calcio, siero, gelatina senza successo. Dopo 24 ore di nuovo forte emorragia. Dato lo stato grave si fa la splenectomia.

Morte subito dopo l'operazione. All'autopsia, emorragie sottocutanee, sottosierose e parenchimatose. Nulla ai genitali.

CASO XXI (ENGEL). — Ragazza di 22 anni. Dall'età di 13 anni forti emorragie mestruali fino a 14 giorni. Una volta a 12 anni numerose macchie emorragiche sulla cute. Un parto con gravi emorragie. Dopo d'allora petecchie e suffusioni per piccoli traumi. Da un mese emorragie cutanee in aumento, emorragie anche dalle gengive. Glb. r. 2.121.000. Emoglb. 35 %. Piastrine 19.000. Tempo di emorr. prolungato. Tempo di coagulazione normale. Splenectomia per l'aumento della anemia. Trasfusione di 800 cmc. di sangue. Il giorno dopo ancora emorragie genitali. Raschiamento.

Due giorni dopo l'operazione altra trasfusione di 500 cmc.

Dopo 3 giorni più nessuna emorragia. Piastrine 237.000.

Dopo 1 mese dall'operazione: Glb. r. 4.500.000. Piastr. 148.900. Emoglb. 93 %.

Le prime mestruazioni compaiono dopo 9 mesi e sono di durata e di intensità normali.

CASO XXII (ENGEL). — Uomo di 29 anni. Da tre giorni macchie alle gambe. Da due giorni emorragia gengivale infrenabile. Resistenza vasale diminuita. Non si riscontrano piastrine sullo striscio. Tempo di emorragia 3 ore. Tempo di coagulazione 3'30". Glb. r. 4.500.000. Glb. b. 8.400. Emoglb. 76 %. Ematuria, ematemesi. Emorragie cutanee estese ed abbondanti compaiono il giorno seguente. Emoglb. 28 %. Glb. r. 2.240.000. Glb. b. 7.200. Nessuna piastrina.

Splenectomia. Tre ore dopo l'operazione si trovano nello striscio piastrine giganti. Morte dopo 4 ore.

All'autopsia emorragie sottocutanee e parenchimatose. Milza microscopicamente normale. Si osserva in una vertebra dorsale necrosi estesa del midollo osseo.

CASO XXIII (ENGEL). — Uomo di 44 anni. Improvvisamente compaiono macchie emorragiche sulla cute e bolle sanguigne nella bocca. Il giorno dopo ematuria, melena.

Globuli r. 2.210.000. Globuli b. 11.000. Emoglb. 44 %. Piastrine 90.000. Tempo di coagulazione 4'30". Persistendo le emorragie il paziente viene sottoposto alla splenectomia. Dopo 6 ore collasso e morte.

All'autopsia emorragie sottocutanee e parenchimatose. 100 cmc. di sangue nel peritoneo. L'esame del midollo osseo di una sola costa rivela stato normale. La milza si presenta ricca di sangue. Spazi sanguigni assai dilatati così che la polpa presenta l'aspetto di una fine rete ripiena di sangue. Numero e struttura dei corpuscoli di Malpighi normale.

Un ganglio linfatico tubercoloso.

CASO XXIV (ENGEL). — Ragazza di 17 anni. Nulla in famiglia. Mestruazioni a 12 anni normalissime. I due ultimi periodi sono insorti invece solo a distanza di 3 settimane uno dall'altro, e l'ultimo assai forte, accompagnato da petecchie alle estremità superiori ed inferiori. Emoglb. 62 %. Glb. r. 3.800.000. Glb. b. 3.000. Piastrine 110.900. Tempo di emorragia 7'. Resistenza vasale diminuita.

6 giorni dopo l'entrata: Emoglb. 20 %. Glb. r. 1.240.000. Piastrine 14.800. Tempo di emorr. 12'. Tempo di coagulazione normale. Le emorragie, malgrado la somministrazione di lattato di calcio, tenosan, coagulene, cloruro di sodio 10 %, siero, aumentano assai. Splenectomia. Trasfusione di 700 cmc. di sangue, dopo la quale l'ammalata stà subito meglio.

Il giorno dopo l'operazione: Emoglb. 30 %. Piastrine 22.000. Glb. r. 2.520.000.

Due giorni dopo, allontanando il tampone uterino, di nuovo emorragia uterina. Piastrine 42.000.

Tre giorni dopo l'operazione l'emorragia cessa. Piastrine 114.260. Compaiono pochi giorni dopo le mestruazioni di durata un po' maggiore (7 giorni). 15 giorni dopo l'operazione forte epistassi per tre ore. Emoglb. 27 %.

Piastrine 101.000. Perciò nuova trasfusione di sangue di 300 cmc.

In seguito mestruazioni regolari. Guarigione.

Dopo tre mesi: Emoglb. 70 %. Glb. r. 4.670.000. Glb. b. 69.000. Piastrine 176.000.

L'esame istologico della milza non dà, oltre una grande ricchezza in sangue, nulla di anormale.

CASO XXV (BRILL e ROSENTHAL). — Ragazza di 19 anni. Dall'età di 5 anni, ogni anno gravi epistassi ed emoftoe, per 5-10 giorni. Frequenti macchie emorragiche sulla cute. Suffusioni per lievi traumi. Durante tali giorni le mestruazioni non si presentavano. In questi ultimi tempi mestruazioni prolungate.

Negli ultimi 8 anni trasfusioni senza effetto duraturo.

Però da due anni nessun attacco. Improvvisamente forte epistassi ed emoftoe. Milza palpabile. Petecchie alle gambe e larghe ecchimosi. Una prima trasfusione di 600 cmc. di sangue (diretta) fa cessare le emorragie per 5 giorni.

4 giorni dopo: Emoglb. 38 %. Glb. r. 2.272.000. Glb. b. 6.800. Piastrine 6.400.

Tempo di coagulazione 10'. Tempo di emorragia: continua profusa oltre 10'. Stasi positiva. Retrazione assente.

Dopo 5 giorni ripresa di epistassi. Seconda trasfusione di 500 cmc. Migliora un po'. Nuova epistassi. Siero di cavallo 20 cmc. Scarso effetto.

Terza trasfusione di 750 cmc. Persistono in grado poco minore i fatti emorragici. Dopo altre due trasfusioni di 500 cmc. di sangue, visto il persistere dei fenomeni e l'aggravarsi dello stato generale, si eseguisce la splenectomia. Appena legato il peduncolo dei vasi splenici le emorragie cessano. Altra trasfusione appena dopo l'operazione. Milza con metaplasia mieloide e ipertrofia dei corpuscoli malpighiani. Nessuna piastrina né trombi.

6 ore dopo l'operazione compaiono petecchie sul torace. Però tutte le altre emorragie cessano. Piastrine 95.000.

Il giorno dopo Glb. r. 4.144.000. Piastrine 225.000.

In una settimana le piastrine cadono a 5.000, oscillando poi tra 10-15-20.000.

Dopo 4 mesi emoglob. 84 %. Glb. r. 6.656.000. Glb. b. 14.200. Piastrine 20.000. Tempo di coagulazione 6'. Tempo di emorragia 4'30".

Prova del laccio negativa. Retrazione presente.

CASO XXVI (BRILL e ROSENTHAL). — Ragazzo di 15 anni. Tre anni prima, in seguito a tonsillite, macchie emorragiche sulla cute, emorragie gengivali, dolori alle articolazioni ed all'addome. Emoglob. 70 %. Glib. r. 3.960.000. Glib. b. 23.000. Piastrine 80.000. Tempo di emorragia 7'. Tempo di coagulazione 5'. Retrazione assente. Stasi leggermente positiva.

Dopo d'allora facili suffusioni per traumi.

Circa 4 mesi prima epistassi, emoftoe, petecchie. Irradiazione epenica, con buon risultato. Entra in Ospedale per epistassi da trauma. Numerose petecchie alla cute. Emoglob. 45 %. Glib. r. 2.584.000. Glib. b. 10.000. Piastrine 10.000. Tempo di emorr. 4'30". Tempo di coagulazione 10'. Prova della stasi leggermente positiva. Retrazione assente. Milza non palpabile.

Emorragie dal naso, dalle gengive, emoftoe, continuano più o meno gravi per un mese di seguito. Emoglobina 30 %. Piastrine 300. Si eseguisce una trasfusione (diretta) di 500 cmc. di sangue. Le emorragie cessano per qualche giorno. Emoglobina 38 %. Glib. r. 2.634.000. Piastrine 27.500. Tempo di emorr. 13'. Tempo di coagulazione 8'. Retrazione assente.

Dopo circa 10 giorni ricompaiono petecchie ogni giorno. Le condizioni generali peggiorano. Trasfusione di 450 cmc. di sangue. Splenectomia. Si trova solo ipertrofia dei corpi di Malpighi. Non si trovano piastrine. La persistente lieve epistassi e le emorragie anche dalle parti incise cessano appena asportata la milza.

Dopo 2 ore dall'operazione: Piastrine 31.200. Tempo di emorr. 3'.

Dopo 2 giorni dall'operazione: Piastrine 12.000. Le condizioni generali migliorano assai. Allontanando i punti di sutura cutanea dopo 12 giorni lieve emorragia che cessa con applicazioni locali di adrenalina. Si alza dopo 20 giorni dall'operazione e compaiono petecchie alle estremità.

Emoglob. 60 %. Glib. r. 4.800.000. Glib. b. 71.000. Piastr. 14.000. Tempo di emorr. 10'.

Dopo 3 mesi dall'operazione: Emoglob. 80 %. Glib. r. 4.840.000. Glib. b. 10.400. Piastrine 20.000. Tempo di coagulazione 12'. Tempo di emorragia 2'. Retrazione presente. Stasi negativa.

CASO XXVII (EPPINGER, caso XX). Ragazzo di 5 anni. Ogni tanto epistassi. Da poco tempo emorragie cutanee diffuse a tutto il corpo. Milza ingrandita. Emoglob. 20 %. Glib. r. 1.405.000. Glib. b. 4.040. Poichilocitosi, policromasia, scarse piastrine. Splenectomia. (La diagnosi era di anemia aplastica e l'operazione venne consigliata nell'ipotesi che l'aumento delle piastrine consecutivo dovesse diminuire le emorragie e infine migliorare lo stato anemico). Dopo l'operazione cessano d'un tratto le emorragie.

Dopo 14 giorni: Glib. r. 3.000.000. Glib. b. 68.000. Forte aumento delle piastrine. Miglioramento rapido dello stato generale.

Dopo 6 mesi persiste l'assenza completa di emorragie.

CASO XXVIII (DÜNNER). Donna di 29 anni, ammalata da poche settimane. Avrebbe presentato qualche volta vomito con sangue. Aspetto sofferente; colorito giallo pallido come nell'an. pern. Numerose macchie emorragiche alle estremità.

Temperatura 37-39. Emoglob. 45 %. Glob. r. 3.000.000, col quadro dell'anemia secondaria. Glob. b. 7.440. Piastrine 50.000.

In tre settimane forte aggravamento, nuove emorragie cutanee, epistassi; melena. Piastrine 20.000. Posta la diagnosi di trombopenia, viene eseguita la splenectomia. Si riscontra milza non ingrandita; tumore carcinomatoso della grande curvatura; metastasi al fegato.

All'autopsia si rilevano numerose metastasi carcinomatose nel midollo osseo, con grande riduzione del tessuto emopoietico, ma tuttavia con piccoli focolai funzionanti, con piastrine.

CASO XXIX (HITZROT). — Ragazza di 8 anni. Dall'età di tre anni soffre di epistassi di lunga durata che si ripresentano ogni 3-4 settimane. Viene ricoverata per un nuovo attacco insorto da tre due giorni con emorragia infrenabile dal naso e dalle gengive, e con macchie emorragiche sulla cute in forma di petecchie e di suffusioni. Emome-
 tria 40 %. Glob. r. 2.400.000. Glob. b. 3.800. Piastrine 40.500. Tempo di emorragia, oltre 20'. Tempo di coagul. 6'. Retrazione del coagulo assente.

Malgrado l'iniezione di siero di cavallo e ripetute trasfusioni di sangue, non si ottiene che un miglioramento transitorio della durata di uno o due giorni, dopo di che riprendono violentemente le emorragie anche dalla mucosa intestinale. Dopo un mese di tali tentativi viene eseguita la splenectomia. Le emorragie cessano immediatamente. Poco dopo le piastrine salgono da 50.000 a 600.000. Il tempo di emorr. scende a 6'. Le condizioni generali migliorano rapidamente.

Dopo 2 mesi persiste stato ottimo di salute.

CASO XXX (NAEGELI O.). — La malattia dura da 11 mesi con continue recidive. Emorragie cutanee e mucose; una volta persino rottura spontanea di una arteria della coscia con formazione di un falso aneurisma. Temperatura normale, anemia secondaria. Piastrine 5-10.000.

Ogni altra terapia inutile. Splenectomia. Guarigione. Piastrine aumentate fino ad un milione ma poi cadono di nuovo a poco a poco.

CASO XXXI (EYLENBURG). — Epistassi ripetute. Profuse metrorragie mestruali. Anemia secondaria. Piastrine 47.000. Splenectomia.

Tre giorni dopo 344.000. Stato anemico assai migliorato.

8 settimane dopo piastrine 577.000.

CASO XXXII (MORAWITZ). — Ha osservato un caso grave di porpora con trombopenia, nel quale dopo la splenectomia le piastrine sono aumentate assai di numero e le emorragie sono cessate.

CASO XXXIII (SCHMIDT). — Da parecchi anni emorragie diverse e petecchie. Milza ingrandita. Piastrine assai diminuite, e grandi. Tempo di coagulazione normale. Retrazione del coagulo assente. Splenectomia. Aumento delle piastrine. Cessazione delle emorragie. Guarigione.

CASO XXXIV (SCHMIDT). — Emorragie cutanee e mucose. Piastrine scarsissime, grandi. Retrazione del coagulo assente. Splenectomia. Aumento transitorio delle piastrine. Emorragie ed epistassi diminuiscono ma non completamente.

CASO XXXV (MAYO J. W.). — Un caso avanzato di porpora emorragica. Splenectomia. Guarigione.

CASO XXXVI (MEYERSTEIN). — Ragazza di 15 anni, con sintomi di malattia di Werlhof. Splenectomia. Nessun risultato. Morte. Si trova una degenerazione microcistica delle ovaie.

Altri casi sono stati comunicati da Minot, Bowen, Frank, Klemperer. (Vedi tabella).

Riassumendo, la splenectomia nella porpora primitiva cronica può dunque segnare finora un successo terapeutico complessivo assai brillante. Riservandoci di esaminarlo più da vicino dobbiamo subito ricordare che non si tratta solamente di risultati parziali o transitori. Clinicamente gli ammalati sono guariti, hanno ripreso attivamente la loro vita ordinaria, senza che in nessun caso sieno più insorti accessi emorragici, anche lontanamente paragonabili a quelli che avevano fatto giudicare necessario l'intervento operatorio. Qua e là è bensì comparsa ancora qualche petecchia, talora si è avuto qualche lieve epistassi « cessata spontaneamente » (Haucke, Steinbrinck, Vogel, Keizman, Schmidt) si è anche avuto una metrorragia da aborto con tutta probabilità criminoso (Kaznelson), ma niente più. L'unico insuccesso riguarda un caso di Seeliger (1) in cui malgrado la splenectomia si ebbe la morte per insistente epistassi. L'osservazione di Sternberg in realtà non si può ritenere come un caso di porpora idiopatica. Se si considera poi che parecchi casi sono stati tenuti in osservazione dopo la splenectomia per 4, per 5 e per 7 anni (Ved. Tabella riassuntiva) si deve convenire che vi sono sufficienti dati per ammettere un vero e reale successo duraturo della splenectomia.

(1) Ricordato, senza dettagli clinici, in *Klin. Woch.*, 1924, n. 17, p. 731.

Quadro riassuntivo dei casi di malattie emorragiche sottoposti a splenectomia.

	Autore	Età anni	Numero delle piastrine				Risultato guar. morte	Conferma del risultato clinico dopo
			prima	poco dopo	qualche tempo dopo	alcuni mesi dopo		
1	Kaznelsen	36	200	600.000		173.000- 100.000	+	7 anni
2	»	27	500	246.000	10.000—30.000	20.000- 80.000	+	7 »
3	»	11	700	275.000		80.000	+	7 »
4	»	20	1.800				— + (1)	
5	»	30	1.300	385.000—530.000	953.000	200.000	+	
6	Haucke-Steinbrück	5	700	8.000—10.000	20.000—3.300		+	5 mesi
7	Benecke-Schlüter	20	66.000	344.000			+	5 anni
8	Heismann	17	43.000	224.000		246.000	+	5 mesi
9	Minkowski-Herfarth	53	29.000	55.000—100.000	31.000	365.000	+	2 1/2 anni
10	Cori	13	2.500	109.000—743.000	145.000		+	10 mesi
11	»	21	2.700	63.000—1.150.000			+	+(2)
12	Herfarth	19	8.000	30.000—350.000			+	
13	»	23	30.000	180.000	344.000		+	3 »
14	Sternberg	64	36.000	186.000			— (3)	
15	Ehrenberg	19	assenti	875.000—634.000	13.000—40.000		+	4 1/2 anni
16	Vogel	12	25.000	non aumentano	10.000		+	10 mesi
17	»	26	assenti	900.000	32.000		+	1 anno
18	Halban	17	scarse		176.000		+	6 mesi
19	Wild	15	22.000	92.000—134.000	320.000—306.000		+	9 »
20	Herrmann	16	assenti				— + (4)	
21	Engel	22	19.000	237.000	148.000		+	
22	»	29	assenti				— + (4)	
23	»	44	90.000				— + (4)	
24	»	17	14.800	42.000—114.200	176.000		+	»
25	Brill & Rosenthal	19	6.400	225.000—20.000	20.000		+	
26	»	15	10.000	31.200—12.000	20.000		+	5 »
27	Eppinger (caso XX)		scarsissime	aumentano			+	
28	Dünner	29	20.000				— + (1)	
29	Hitzrot	8	50.000	600.000			+	2 »
30	Naegeli		10.000	1.000.000	diminuiscono		+	
31	Eylenburg		47.000	344.000	577.000		+	
32	Morawitz		scarsissime	aumentano			+	
33	Schmidt		»	»			+	
34	»		»	»			+	
35	Mayo						+	
36	Meyerstein						— + (5)	
37	Bowen						+	
38	Minot						+	
39	Klemperer						+	
40	Frank		28.000	75.000—100.000	47.000—15.000		+	

(1) Per narcosi. - (2) Dopo un mese, per ascesso. - (3) La diagnosi di porpora idiopatica è contestata

(4) Forma a decorso acuto. - (5) Degenerazione microcistica dell'ovale.

In presenza di questi dati appare per lo meno sorprendente l'affermazione di qualche AA. (Kleeblatt, Foerster) che l'effetto sia solamente transitorio o addirittura dubbio.

Ben diverso è il problema se in questo modo si ottenga la guarigione in senso assoluto, cioè la modificazione fondamentale della diatesi. Ciò non avviene di certo. A parte la immutabilità, a priori, di ciò che forma il substrato costituzionale vero di ogni carattere umano, vi sono alcuni dati oggettivi che indicano chiaramente come persistano anche dopo la splenectomia più o meno numerosi e diversamente intensi i segni ematologici proprii di questa particolare forma morbosa. Più di frequente è la scarsità delle piastrine che permane, accompagnata da modificazioni morfologiche delle piastrine stesse (piastrine giganti, anisocitiche, basofile, ecc.) oppure anche la mancanza di retrattilità del coagulo o una diminuzione della resistenza vasale. E, naturalmente, non si modifica la possibilità che la donna splenectomizzata trasmetta ereditariamente ai proprii discendenti questa sua disposizione costituzionale come è stato rilevato a proposito del caso N. 17, di Vogel.

Nè diversi sono del resto i risultati che si ottengono nell'ittero emolitico.

Ma ciò non rende meno reale e completo il successo terapeutico che praticamente si è conseguito colla splenectomia.

Legatura dell'arteria splenica. — La legatura dell'arteria splenica è stata proposta da Langenbach e più tardi eseguita da Lanz in un caso di una grossa milza mobile, che aveva preso aderenze con la vescica, con risultato ottimo. L'anastomosi arteriosa tra l'arteria lienale e l'arteria gastroepiploica impedisce la necrosi, inevitabile ove la chiusura dell'afflusso del sangue arterioso fosse completa. Questo stesso A. ne consigliò quindi l'impiego in sostituzione della splenectomia. V. Stubenrauch l'applicò per la prima volta in un individuo di 60 anni che presentava ripetute emorragie cutanee e mucose con trombopenia. Le emorragie sono cessate. Le piastrine presentarono un aumento forte poi una diminuzione e l'A. sta perfettamente bene ancora dopo 2 anni dall'intervento (gl. r. 5.000.000; qualche gl. r. con corpi di Jolly; Piastrine 100.000).

In un altro caso di Wendel si ebbe pure un eguale risultato positivo.

Ricordiamo che la legatura dell'arteria splenica per studiarne le conseguenze sulla milza e sulle piastrine è stata fatta da Foà nel 1906. Esaminata la milza dopo un mese si rileva che il cambiamento della polpa splenica in confronto con preparati ottenuti da un piccolo prelievo di milza all'atto della legatura è di poco conto. Dopo 50 giorni dalla legatura invece si osserva una notevole diversità dal tipo ordinario. I follicoli sono scarsi e piccoli, grandi cumuli di cellule basofile diramandosi dalle trabecole infiltrano le maglie del reticolo della polpa occupandolo in prevalenza. Queste cellule perdono poi invecchiando per plasmolisi il proprio protoplasma riducendosi ad un nucleo povero di cromatina. La polpa acquista una certa uniformità di struttura. Scarsi sono i cumuli di piastrine. Si ha insomma distruzione di elementi e successiva rigenerazione della polpa, verificabile soprattutto dopo 40-45 giorni. Scarsi e piccoli follicoli, moltissimi accumuli di cellule basofile a tipo plasmacellulare intorno a trabecole e ai vasi e negli stessi cordoni della polpa.

Lo Stubenrauch che ha recentemente ripetuto queste ricerche senza conoscere quelle di Foà ha pure riscontrato che il tessuto splenico non va in necrosi pur che sia conservato integro il deflusso venoso, ma che il volume dell'organo diminuisce assai.

*
**

L'irradiazione della milza con raggi Roentgen. — Richiamando quanto abbiamo avuto già occasione di accennare a proposito della influenza della milza sulla coagulazione del sangue, ci limiteremo a riassumere qui le osservazioni raccolte in alcune sindromi emorragiche, considerando esclusivamente il risultato clinico sulle manifestazioni morbose.

RISULTATI CLINICI DELLA IRRADIAZIONE DELLA MILZA CON RAGGI ROENTGEN
NELLE MALATTIE EMORRAGICHE.

Autore	Diagnosi	Risultato positivo	Risultato negativo
Gérenne	Porpora idiopatica	—	1
Manoukhine	» » (?)	1	—
Kaznelson	» »	—	1
Cori	» »	—	1
Vogel	» »	—	1
Halban	» »	—	1
Emile-Weil e coll.	» »	—	2
Pagniez e coll.	» » (?)	1	—
» »	Porpora lieve (*)	3	—
Stephan	Porpora secondaria	2	—
Schrader	» »	1	—
Sternberg	» »	—	1
Stephan	Emofilia	1	—
Perthes	»	1	—
Neuffer	»	1	—
Schinz	»	1	—
Wöhlisch	»	1	1
Partsch	»	1	—
Sagniez	»	1	—

(*) Senza indicazioni precise.

Come appare da questa tabella l'irradiazione della milza ha conseguito un ottimo effetto in 2 forme abbastanza lievi di porpora probabilmente idiopatica, in 2 casi di porpora secondaria (in tubercoloso) e in 10 su 11 casi di emofilia. Viceversa ha fallito completamente in 7 casi di porpora idiopatica ottenendosi solo in due di essi un miglioramento transitorio.

E interessante notare il risultato buono fornito nella emofilia, che ha un certo valore anche per l'interpretazione del fenomeno in generale.

Abbiamo detto che pare ormai assicurato che l'irradiazione della milza determina quasi costantemente una diminuzione del tempo di coagulazione, ma che tale effetto si ottiene con frequenza non minore colla irradiazione delle più svariate parti del corpo. La constatazione di questo fatto toglie evidentemente valore alla importanza predominante che lo Stephan, sviluppando ampiamente considerazioni teoriche sull'ufficio del cosiddetto sistema reticolo-endoteliale, aveva assegnato alla milza, facendone addirittura il centro del processo regolatore della coagulazione del sangue.

Colla irradiazione della milza non si ottiene di regolare in più o in meno una particolare funzione splenica la cui alterazione sia da considerare come la causa determinante del processo morboso emorragico. Non si fa altro che indurre una modificazione del sangue che ne rende più facile la coagulazione, dovuta al fatto che viene esposta all'azione dei raggi una buona parte della massa sanguigna.

Ma ciò non basta nel caso della porpora idiopatica per dare una cessazione dei fenomeni clinici, perchè in tal modo si modifica uno solo dei fattori dell'emostasi e proprio quello che in queste forme è il meno alterato. I risultati migliori che si sono otte-

nuti nell'arrestare le emorragie accidentali in emofillici, cioè in individui nei quali la modificazione più profonda è quella del tempo di coagulazione, sono una conferma della assoluta aspecificità dell'effetto terapeutico della irradiazione splenica.

Queste constatazioni sono di natura tale da rendere meno facilmente accettabili le opinioni sulla reale importanza della milza nelle malattie emorragiche, che siano appoggiate solamente ai dati ottenuti dalla irradiazione splenica.

Per la elucidazione di questo problema più significative si devono ritenere le osservazioni sulle conseguenze di modificazioni immediate, complete o parziali della attività funzionale della milza.

Modo di azione della splenectomia. — Abbiamo già rilevato gli ottimi risultati della splenectomia in un numero di casi realmente significativo.

La considerazione particolare di essi è specialmente interessante, a nostro parere. Vediamo intanto che si tratta sempre e solamente di casi a decorso cronico. Su 40 casi, che abbiamo potuto riunire, 33 hanno avuto risultato positivo, e tutti presentavano decorso cronico ad eccezione di uno, in cui non precede che qualche irregolarità nel periodo mestruale. Se all'opposto si osservano i casi negativi (considerando come tali quelli nei quali non si ebbe miglioramento delle condizioni e tralasciando quelli nei quali la morte avvenne per incidente operatorio (casi 11-4), si vede che questi sono cinque. Di questi, uno (quello di Sternberg) con caratteri che ne rendono dubbia la diagnosi, gli altri 4, con un quadro assai prossimo a quello tipico di m. di Werlhof, erano acuti. Condizione che appare necessaria al successo della splenectomia è pertanto la cronicità, non ottenendosi nei casi nei quali il quadro emorragico si istituisce in modo acuto alcuna modificazione favorevole.

Ciò non è a nostro parere senza un significato.

È opportuno intanto prospettare il possibile meccanismo di azione della splenectomia.

Il fatto qualche volta constatato (vi accennano in modo esplicito Brill e Rosenthal) che appena interrotta la circolazione nei vasi splenici le emorragie diminuiscono di intensità fino a cessare e il successo che si ottiene con la sola legatura dell'arteria splenica sembrano parlare in favore di una azione pronta e diretta dalla milza nel determinismo delle emorragie stesse. Quale esso sia esattamente, ecco ciò che è meno facile di affermare. Kaznelson, come è noto, ritiene che la milza presenti un aumento della sua normale funzione cateretica, per cui la distruzione delle piastrine avrebbe un ritmo assai superiore a quello della loro formazione. Starebbe in favore di questa concezione l'osservazione (Cori) che il sangue refluo dalla milza presenta un numero di piastrine assai inferiore a quello della circolazione generale. Per ciò Kaznelson ha proposto il nome di porpora trombolitica.

Non si può negare che una siffatta ipotesi possa essere vicina alla realtà. E ben nota la funzione che la milza in un modo o nell'altro può esercitare sulla ematocateresi in generale, e nessuno mette in dubbio che in essa abbia luogo normalmente la distruzione della maggior parte dei globuli rossi vecchi, delle piastrine, ecc. Nè è da stupire che possa tale funzione venire patologicamente così esaltata da causare una diminuzione grandissima ed in gran parte elettiva di uno dei componenti del sangue, e precisamente delle piastrine. In altro campo e per altri componenti del sangue, vale a dire per i globuli rossi è ormai assicurata una tale funzione della milza, nei rapporti cioè dell'ittero emolitico. E lasciamo pure la questione se la milza sia la vera causa, o se essa fornisca solamente l'occasione perchè possa più comodamente avvenire la distruzione dei globuli nella sua vasta e larga rete vascolare a lento decorso. Certo si è che anche nell'ittero emolitico si verifica lo stesso fenomeno. Qualunque possa essere il meccanismo patogenetico della milza in tale malattia, la splenectomia basta in modo sicuro, costante a dare una guarigione clinica della malattia, con una modificazione dello stato generale che ha del meraviglioso, anche se all'esame ematologico più preciso permangono segni talora anche assai cospicui di anomalità sia nella resistenza globulare, sia nel ricambio emoglobinico, sia nella forma dei globuli rossi, ecc.

Nulla dunque di lontano da una possibilità teorica facilmente accettabile nella concezione di un'esagerazione della funzione piastrinolitica della milza come meccanismo patogenetico di una forma morbosa emorragica. Ma pur ammettendo come assicurata l'influenza della milza nel determinismo di queste forme noi non possiamo far a meno di essere dubbiosi sulla sufficienza di una tale interpretazione. E vero che asportata la milza cessano le emorragie spontanee, è vero che di solito le piastrine aumentano anche notevolmente, ma è anche vero un altro fatto. Che in qualche caso le piastrine erano scarsissime prima e sono rimaste scarsissime per qualche giorno dopo l'operazione e pur tuttavia le emorragie sono ugualmente cessate o fortemente diminuite. E un fatto inoltre che in parecchi casi si è potuto constatare che dopo un primo aumento le piastrine tendono rapidamente a diminuire (Brill e Rosenthal dopo una settimana 4000; Haucke 20.000-3.300; Minkowski-Herfarth 31.000; Ehrenberg 13.000-4.000; Vogel 32.000; ecc.) eppure le emorragie non si ripresentano più, e che anche senza aumento di piastrine (come in un caso di Vogel, in quelli di Brill e Rosenthal) il successo della splenectomia non è clinicamente meno brillante.

Avviene cioè in questi casi una dissociazione analoga a quanto può avvenire nell'ittero emolitico. Persistono in questo dopo la splenectomia poco modificate la scarsa resistenza alle soluzioni clorosodiche ipotoniche e l'elevato ricambio emoglobinico, persistono nella porpora idiopatica le anomalie nel numero e nella struttura delle piastrine eppure clinicamente il quadro morboso è profondamente modificato e l'ammalato è migliorato così da doversi giudicare guarito e come tale in realtà egli si considera.

Non è dunque possibile a nostro parere riferire esclusivamente e neanche in modo particolarmente intenso alla modificazione del fattore piastrinopenia l'influenza indiscutibile della splenectomia sulle malattie emorragiche, perchè tale concetto non si accorda con troppe constatazioni di fatto.

Eguale incompletezza ci sembra l'interpretazione data da altri Autori, i quali pensano che la forte diminuzione del numero delle piastrine nelle malattie emorragiche debba ricondursi a quello stesso ordine di fenomeni inibitori della funzionalità del midollo osseo, che il Klemperer e l'Hirschfeld, hanno prospettato per interpretare la poliglobulia che segue alla splenectomia. Abolita tale azione inibitrice sul midollo osseo in seguito alla splenectomia, si avrebbe per conseguenza il ripristino della funzione piastrinoblastica dei megacariociti, l'aumento delle piastrine in circolo e la guarigione clinica delle manifestazioni emorragiche.

E. Frank ha sostenuto decisamente questa concezione, già espressa da Glanzmann ed ha costruito tutto un sistema di forme morbose nelle quali il meccanismo patogenetico dovrebbe essere dato da un aumento della normale funzione inibitrice della milza (e rispettivamente di tutto il sistema splenico) sul midollo osseo. Per azione di parassiti e tossici diversi verrebbe eccitata la proliferazione nella milza, nel fegato e nelle ghiandole addominali delle cellule della polpa splenica e rispettivamente delle cellule di Kupfer e, nelle linfoghiandole, degli elementi formati dagli endoteli dei seni.

A questi elementi cellulari della milza, del fegato e delle linfoghiandole retroperitoneali l'A. vuole riconoscere oltre alla attività fagocitica anche una attività endocrina: essi produrrebbero delle sostanze (leucosplenine) che hanno la proprietà di agire in modo inibitorio sul midollo osseo. In casi lievi la loro azione si manifesta solo colla scomparsa degli eosinofili e colla diminuzione dei leucociti neutrofilii e con forte diminuzione delle piastrine (ipoleucia e ipotrombia).

Nelle forme gravi invece si verifica la scomparsa completa dei granulociti e delle piastrine (aleucia splenica). I globuli rossi sarebbero poco modificati, con anemia di lieve grado senza poichilocitosi policromatofila o normoblastosi. La eritroanemia è per così dire sempre un passo indietro alla leucoanemia. Quindi o i tossici hanno una affinità assai minore per l'apparato eritroblastico oppure le eritrosplenine della milza originano da altri elementi che non quelli i quali si moltiplicano specialmente in questa malattia.

Perciò l'A. indica questa forma morbosa non col nome di *Anemia splenica* ma con quello di *Aleucia splenica*. Il quadro dei casi gravi è quello proprio della anemia aplastica criptogenetica e dell'avvelenamento cronico da benzolo con piastrinopenia forte e, secondo Frank, conseguenti emorragie (aleucia emorragica).

A parte il fatto che la concomitanza di leucopenia con splenomegalia venne già anni or sono rilevata da Micheli e che la ipotesi di eventuali « splenotossine » fu emessa da Rummo, bisogna osservare che nella aleucia splenica, sindrome polimorfa caratterizzata da splenomegalia con neutropenia e trombopenia si possono riunire le più svariate forme morbose (e infatti l'A. vi descrive il Kala-azar, il tifo addominale, la linfogranulomatosi splenica e delle ghiandole linfatiche addominali, la cirrosi di Hanot, alcuni casi di m. di Banti e di pseudo-Banti, lo stadio terminale dell'anemia aplastica, ecc.) nelle quali la comparsa di manifestazioni emorragiche (aleucia emorragica) non è più frequente che non sia in caso di forme morbose con piastrinopenia ma con leucocitosi, come nella leucemia, nella tubercolosi, nelle setticemie, ecc.

È già ben distinto in questa concezione di Frank l'indirizzo monosintomatico che lo ha portato a sovravalutare il sintoma « diminuzione del numero delle piastrine » nel foggiare la categoria delle trombopenie. Altre considerazioni ancora rendono inaccettabile il concetto di Frank adombrato sia nella aleucia emorragica che nella ipotesi di una funzione inibitrice della milza sulla trombopoiesi. E sono i seguenti: Frank insiste, in contrasto con i rilievi di altri AA. non meno attenti osservatori, nell'escludere che le forme di porpora idiopatica cronica (che egli chiama trombopenia essenziale cronica benigna) siano accompagnate da splenomegalia. D'altra parte egli considera l'iperplasia della milza che si riscontra nei suoi quadri di aleucia emorragica come indice dell'aumento dell'attività splenica. Ora nei casi di porpora idiopatica si è ottenuto colla asportazione della milza la guarigione clinica della malattia; in quelli di porpora secondaria la splenectomia non ha mai avuto successo, neanche transitorio, per quanto le piastrine siano talvolta aumentate, se anche solo transitoriamente.

Se nell'una e nell'altra forma morbosa l'importanza della milza fosse la stessa, vale a dire se in queste due categorie di forme morbose che il Frank riunisce sotto la denominazione comune, trombopenia, insistendo sul fatto primordiale, fondamentale, predominante dello scarso numero delle piastrine di contro al fatto emorragico, epifenomeno secondo Frank della piastrinopenia, il valore patogenetico della milza fosse uguale e diverso invece il movente etiologico (costituzionale nel primo, condizionale nel secondo) non dovrebbe essere così differente il risultato terapeutico della splenectomia. Che se mai si potrebbe ritenere più facilmente influenzabile nelle forme morbose sintomatiche in cui il tumor splenico rappresenta una alterazione della milza di natura occasionale.

Ma il risultato addirittura opposto, vale a dire successo ottimo della splenectomia nelle forme emorragiche con piastrinopenia di natura costituzionale, mancanza di ogni efficacia nelle forme di natura secondaria, conferma invece secondo il nostro parere la differenza fondamentale di queste due categorie di sindromi morbose, forzatamente riunite sotto una denominazione comprensiva unica, e mette in rilievo l'importanza diversa della funzione splenica nei due casi. Di più rende assai dubbio che il meccanismo d'azione della splenectomia debba ricercarsi solamente nell'allontanamento di un'azione inibitrice della milza sul midollo.

Per confermare ancor di più la eccessiva unilateralità della concezione di Frank si possono ricordare i reperti di alcuni casi di porpora cronica che rientrano chiaramente nella porpora idiopatica, costituzionale.

Foerster, Minot, Sternberg, hanno rilevato abbondanti megacariociti, Kaznelson descrive un midollo osseo con una quantità di megacariociti superiori alla norma, ben funzionante, con evidente campeggiamento del protoplasma, stadio immediatamente precedente alla liberazione delle piastrine, Seeliger pure constata abbondanti quantità di megacariociti in due casi indicati colla sola diagnosi di « trombopenia essenziale » (1

dopo la morte, 1 con puntura dello sterno). Difficilmente dunque si potrà ammettere che nella porpora primitiva esista una deficienza numerica di megacariociti.

Certamente si può obiettare, come prima della constatazione precisa di questi reperti ha già fatto Frank, che si può trattare di una inibizione funzionale, concetto che il Seeliger crede di poter confortare col rilievo di un notevole aumento percentuale di megacariociti senza granulazioni, con nucleo in disfacimento, con protoplasma pieno di granuli e con campeggiamento irregolare a grandi zolle. Checchè ne sia di questi reperti particolari che potranno o non trovare ulteriore conferma, resta il fatto concordemente osservato che in casi di cosiddetta trombopenia essenziale di Frank che rientrano nella porpora idiopatica costituzionale il numero dei megacariociti nel midollo osseo non è diminuito.

All'opposto, nei casi di cosiddetta aleucia emorragica il midollo osseo è poverissimo di megacariociti, però, secondo Seeliger, di aspetto normale e con normale granulazione, come del resto è noto dai reperti della cosiddetta anemia aplastica. Questi dati confermano che la cosiddetta « trombopenia » di Frank comprende per lo meno due categorie di quadri morbosi distinti anche anatomo-patologicamente e nei quali la mancanza di piastrine è un fenomeno che dipende da meccanismi diversi.

Per questi motivi è meno facile ricondurre la funzione della milza nelle malattie emorragiche ad un problema limitato esclusivamente alle piastrine ed accettare le varie concezioni intese esclusivamente alla interpretazione della diminuzione e dell'aumento delle piastrine e le denominazioni proposte su tale base come trombopenia (Frank), porpora trombotica (Kaznelson), porpora trombopenica (Schultz).

Oggi si deve riconoscere che pur concorrendo anche le piastrine alla emostasi, il processo che determina l'origine e la cessazione della emorragia dipende essenzialmente da condizioni vasali, sia dallo stato dell'endotelio, che da quello del sistema nervoso che regola le condizioni circolatorie.

Parrebbe doversi piuttosto pensare ad un'azione di altro genere della milza, che si eserciti direttamente sul governo dei vasi o degli endoteli vasali. Si potrebbe pensare ad un'azione armonica, costante, tipo quella adrenalinnica, mancando la quale manca anche subito l'alterazione dei vasi e la conseguente emorragia. Asportata la milza viene asportata la sorgente di tale supposta sostanza tossica e, sia che le piastrine aumentino, sia che esse non aumentino le emorragie cessano. In mancanza della ipotetica sostanza di origine splenica (vaso-paralitica?) che determina l'abnorme permeabilità dei vasi il quadro morboso presenta una guarigione clinica completa.

Un'altra possibile via di esplicazione dell'attività splenica deve anche essere tenuta presente per interpretare il meccanismo di azione della splenectomia. Vale a dire quello di una azione indiretta attraverso ghiandole a secrezione interna. E nel caso particolare sarebbero specialmente da considerare le ghiandole sessuali.

È noto ai chirurghi per lunga esperienza pratica che nel periodo mestruale esiste una più facile disposizione alle emorragie, ed è altresì nota l'importanza che nel determinare il normale flusso di sangue nella donna menstruante hanno le sostanze endocrine dell'ovaio. Ora si è potuto constatare (Schrader, Herming, Emile-Weil, Mino e Ceruti) che durante tale periodo avvengono nel sangue modificazioni assai vicine alle alterazioni riscontrate negli individui che presentano quella particolare forma di malattia emorragica favorevolmente influenzabile con la splenectomia.

Di più è stato possibile con irradiazioni dell'ovaio in limiti ritenuti atti ad eccitarne la funzione senza lederla ottenere la modificazione di alcuni sintomi, come quello della diminuzione della resistenza vasale.

Se poi si tiene presente che la maggior parte delle porpore idiopatiche si sono osservate precisamente nel sesso femminile, non è fuori luogo considerare se nel determinismo di queste forme non abbiano parte anche le ghiandole sessuali.

Assai interessante a questo riguardo è un caso che abbiamo estesamente comunicato altrove. Si trattava di una donna che da tempo presentava i segni tipici di una forma di porpora idiopatica che si presentava ad accessi, a distanza prima di anni e poi solo

di mesi, con petecchie, suffusioni, emorragie nasali, gengivali e uterine, che insorgevano in vicinanza dei periodi mestruali. Durante la degenza in Clinica ebbe più volte accessi di tal genere, difficilmente frenati col tamponamento e con i sussidi abituali (gelatina, calcio, coagulene, siero). Persistendo grave lo stato di emorragia secondaria e dopo un'ultima intensa emorragia, cessata solo dopo un minaccioso shock proteinico, non volendo l'a. sottoporsi ad un intervento operativo proposto sotto forma di splenectomia, venne eseguita, previo consenso dell'a. e di suo marito, la irradiazione delle ovaie con dosi atte ad abolirne definitivamente la funzione. Le mestruazioni non sono infatti più ricomparse, ma anche la grave sindrome emorragica cutanea e delle mucose è completamente cessata e l'a. è ora in uno stato di benessere e di forze che le permette di attendere alle proprie occupazioni in modo del tutto normale. Guarigione dunque clinica che si può dire completa che persiste ormai da quasi due anni.

Ma se si esamina più minutamente l'a. si osserva che ogni tanto compaiono tuttora gruppi di petecchie, che lievi traumi danno tuttora luogo a larghe ecchimosi, che il tempo di emorragia è prolungato, le piastri scarse, la resistenza vasale sempre inferiore alla norma, che il tempo di coagulazione è normale, ma che la retrazione del coagulo manca completamente.

Vale a dire che persistono tutte le note fondamentali della porpora idiopatica.

La guarigione dunque ottenuta con la castrazione con raggi Roentgen non ha affatto modificato il fondo costituzionale della malattia, che persiste tuttora invariato coi suoi caratteri semeiologici particolari, ma ha semplicemente abolito una causa occasionale atta a favorire la manifestazione della diatesi, che secondo il nostro parere è la base vera di questa malattia.

La relazione perciò che abbiamo più sopra rilevata tra insorgenza di accessi emorragici nella porpora idiopatica cronica e periodi mestruali (e ricordiamo per esempio il tipico caso di Demmer) viene ben chiaramente illuminata dalla nostra osservazione. Le modificazioni che normalmente avvengono nella donna in periodo mestruale determinano, per un meccanismo che qui non ci interessa, ma che è indubbiamente endocrino, una particolare facilità alle emorragie. Nelle donne che già costituzionalmente presentano una anomalia di questa natura, il sovrapporsi della causa occasionale derivante dal periodo mestruale porta alla manifestazione clinica dell'accesso emorragico tipico della porpora idiopatica cronica.

Noi riteniamo pertanto che nel determinismo della porpora idiopatica costituzionale non debba potersi assegnare alle ghiandole sessuali altra funzione, se non quella di causa occasionale per la esplosione della fenomenologia clinica.

La causa prima, fondamentale è da ricercare secondo il nostro parere in una vera diatesi cioè in una disposizione congenita, costituzionale, ereditaria.

Tra i mezzi che finora si sono dimostrati meglio adatti a limitare le conseguenze dannose di questa particolare disposizione morbosa è indubbiamente la splenectomia e solamente con questa si è ottenuto di modificare notevolmente alcuni dei suoi sintomi caratteristici, come p. es., il tempo di emorragia, la resistenza vasale, la retrazione del coagulo.

Qui ancora viene spontaneo il raffronto già ricordato coll'ittero emolitico, nel quale pure una disposizione costituzionale, ereditaria, tipica, viene favorevolmente influenzata dall'asportazione della milza. Quale sia il posto che nella patogenesi dell'una o dell'altra diatesi spetti a quest'organo potrà essere ancora oggetto di ricerca e di discussione.

Dato l'effetto benefico di una limitazione parziale o totale della sua attività è ovvio riportare se non la causa per lo meno il meccanismo patogenetico primo della malattia alla milza. Ma se si considera che anche la splenectomia dà bensì una guarigione clinica, ma non la scomparsa di tutti i segni della anomalia costituzionale, la conclusione suaccennata potrà sembrare meno sicura.

Riassumendo noi crediamo che l'accertamento del meccanismo della splenectomia

nella porpora idiopatica non possa avvenire indipendentemente dalla patogenesi tuttora incerta di questa forma morbosa.

Due indirizzi sembrano pertanto doversi considerare. Quello che riporta alla milza come tale, vale a dire come massimo organo di tutto un sistema organico e quindi in definitiva a quello che vien detto sistema splenico, la causa essenziale della forma morbosa emorragica individuata col nome di porpora idiopatica, sia che essa agisca modificando direttamente o indirettamente la piastrinopoiesi, sia che una più complessa azione venga esercitata sul governo del sistema vasale e sulla crasi sanguigna.

E quello che invece, riportando la causa di questa malattia a una complessa disposizione costituzionale, ereditaria (diatesi), ritiene che gli effetti della splenectomia siano una conseguenza del tutto indiretta dovuta alla modificazione (per influenze endocrine o nervose?) di una serie anormale di correlazioni organiche che formano precisamente l'essenza della diatesi e che però non possono, per ora, venir ricondotte piuttosto ad una lesione del ricambio piastrinico che a quella del governo dei vasi o della funzione di ghiandole endocrine.

Indicazioni della splenectomia nelle malattie emorragiche. — Volendo ora fissare alcune norme da servire come criterio nello stabilire l'opportunità o meno della splenectomia in casi di malattie emorragiche, occorre ritornare un momento all'argomento che abbiamo brevemente trattato all'inizio di questa rassegna, per ricordare che il campo di possibile applicazione della splenectomia non comprende nessuna di quelle forme che abbiamo riunite sotto il nome di porpora sintomatica nè di quelle che formano il gruppo della porpora di Schönlein-Henoch. Nessuno infatti dei casi finora noti che hanno risentito giovamento da questo intervento può essere riunito alle forme di questi due gruppi, ma rientrano tutti invece in quello della porpora primitiva, idiopatica, costituzionale. Occorre inoltre tener presente che risultati terapeutici positivi sono mancati in tutti i casi nei quali il quadro morboso si è istituito rapidamente ed ha presentato decorso acuto. E inoltre assai importante il fatto che in alcuni di questi casi, studiati anatomo-patologicamente si è riscontrata la presenza di lesioni gravi di altri organi con alterazioni secondarie del midollo osseo, le quali stanno ad indicare che nel caso particolare non si trattava già di una porpora idiopatica, ma di una delle tante varietà di porpora secondaria. Invece nei casi a decorso cronico in cui il successo terapeutico non è mancato non vi sono clinicamente segni rilevabili di malattie di altri organi, nè essi sono stati riscontrati nei casi, rari finora, in cui, venuto a morte l'a. per cause intercorrenti qualche tempo dopo la splenectomia è stato possibile eseguire l'esame anatomo-patologico.

Queste constatazioni, che hanno notevole importanza anche dal punto di vista generale della sistematica delle malattie emorragiche, sono più ancora significative nei rispetti del problema della indicazione della splenectomia.

Noi abbiamo riunito nel primo gruppo col nome di porpora idiopatica o di malattia di Werlhof-Glanzmann una sindrome emorragica clinicamente caratterizzata da emorragie cutanee e mucose, abbondanti e difficilmente frenabili, che insorgono ad accessi, senza evidenti cause morbose occasionali concomitanti, senza movimenti febbrili, senza manifestazioni cosiddette reumatiche o nevralgiche, in individui i quali da tempo presentano una particolare facilità alle emorragie cutanee e mucose e che già in precedenza hanno avuto accessi emorragici più o meno frequenti e più o meno gravi di tale natura, individui per lo più di sesso femminile nei quali le manifestazioni emorragiche presentano un rapporto talora assai evidente con i periodi mestruali. Gli esami speciali permettono di rilevare durante l'accesso un prolungamento del tempo di emorragia, un tempo di coagulazione del sangue in vitro in limiti prossimi alla norma, una diminuzione della resistenza vasale, una forte diminuzione o assenza completa della retrattilità del coagulo, una fortissima diminuzione del numero delle piastrine. In più, a seconda dei casi, i segni di uno stato anemico più o meno grave, con i caratteri delle anemie secondarie.

Nei casi che rientrano in questo gruppo la splenectomia rappresenta un intervento capace di assicurare la guarigione clinica.

È questo un insieme di fenomeni clinicamente rilevabili così caratteristico, che basta indubbiamente per considerare come un gruppo ben omogeneo queste manifestazioni morbose.

Nella realtà pratica esistono altre forme che sono apparentemente assai vicine a queste per la piastrinopenia, per i caratteri del tempo di emorragia, del tempo di coagulazione, della resistenza vasale, delle manifestazioni emorragiche, per la mancanza di sintomi precisi di altre malattie concomitanti, ma che tuttavia clinicamente se ne differenziano:

- 1) per la mancanza di ogni segno precedente di disposizione ad emorragie;
- 2) per il decorso acuto e progressivo malgrado ogni sussidio terapeutico.

In casi di questo genere la splenectomia non ha mai dato risultato positivo.

Queste forme simulano dunque da vicino le forme idiopatiche ma all'esame anatomico-patologico, ove è stato possibile, si è sempre riscontrata la presenza di altre forme morbose, che danno ragione delle manifestazioni emorragiche, sono cioè, come già si è detto, forme che rientrano nel gruppo delle porpore sintomatiche di natura secondaria.

Di fronte alla necessità di dover ammettere che una sindrome emorragica, pur così chiaramente delineata, possa riconoscere momenti etiologici diversi e data la impossibilità pratica di ottenere anche con esami particolari elementi di sicura diagnosi differenziale tra alcune, se anche rare, forme sintomatiche e le forme di porpora idiopatica, la decisione sulla utilità della splenectomia nel caso singolo dovrà essenzialmente basarsi sui dati anamnestici.

Quando in una forma di grave malattia emorragica, che per tutti gli altri caratteri sembri appartenere al gruppo della porpora primitiva, idiopatica, l'anamnesi sia muta circa precedenti manifestazioni più o meno gravi di disposizione alle emorragie o di accidenti emorragici e il quadro sia insorto per la prima volta in forma acuta e grave con tendenza progressiva all'aggravamento, dovrà tenersi presente che tali caratteri parlano piuttosto contro l'esattezza della diagnosi accennata e che in ogni modo essi rendono consigliabile di astenersi da un intervento chirurgico sulla milza.

E qui è il caso di insistere sulla necessità di non dare ad un sintomo facilmente rilevabile, come è la diminuzione delle piastrine, un valore differenziale che non può assolutamente avere.

Le denominazioni di trombopenia essenziale, di porpora trombopenica sono, specialmente dal punto di vista della delimitazione pratica delle indicazioni della splenectomia, troppo imprecise. La trombopenia è un fenomeno che accompagna una quantità di condizioni morbose in modo più o meno transitorio. Nelle forme di malattie emorragiche potrà essere utilizzato, come criterio differenziale tra le forme di porpora di Schönlein-Henoch e l'emofilia da un lato e le porpore idiopatiche o m. di Verlhof-Glanzmann, e le porpore evidentemente sintomatiche o secondarie dall'altra, le quali del resto sono ben distinte per altri caratteri. Ma il criterio della trombopenia è del tutto fallace là dove più interessa avere dati differenziali precisi e cioè tra le forme idiopatiche e quelle secondarie a processi morbosi primitivi clinicamente difficilmente rilevabili.

Non si dovrà quindi far conto speciale della trombopenia nel porre o meno la questione di un intervento, ma questo sintomo dovrà essere valutato insieme agli altri ben più importanti indizi che vengono dall'esame clinico dell'ammalato.

L'opportunità poi della splenectomia in casi di accertata diagnosi di porpora emorragica idiopatica risulta da un complesso di considerazioni che ricordiamo brevemente. L'asportazione della milza rappresenta sempre un intervento di una certa importanza, anche quando, come nella maggior parte dei casi finora eseguiti non vi siano difficoltà

speciali dovute ad adherenze, non molto frequenti, della milza con gli organi vicini, nè da parte della emorragia dalla ferita operatoria che viene indicata concordemente come assai modica e facilmente frenabile. Anche la mortalità operatoria non è elevata. Pur tenendo conto dei casi in cui l'intervento non è a nostro parere indicato, cioè di quelli ad insorgenza rapida ed a decorso acuto, si sono constatati finora 7 casi di morte su 40 splenectomie, di cui 2 per narcosi, uno per ascesso subfrenico.

La lunga durata e la gravità delle manifestazioni emorragiche, il loro ripetersi a breve distanza di tempo, la resistenza a tutti i sussidi terapeutici comuni, la progressiva anemizzazione e il persistente stato di debolezza fisica che tali condizioni morbose mantengono nel paziente, saranno i criteri dai quali dovrà essere nel caso singolo guidato il definitivo giudizio sulla opportunità dell'intervento. Certo si è che con questo sussidio si è potuto ridare uno stato di salute perfetta e di completa abilità al lavoro ad individui che da anni l'avevano in gran parte perduto.

CONCLUSIONI.

Volendo ora riassumere in breve il significato da attribuire alla milza nelle malattie emorragiche dobbiamo mettere ben in evidenza che i dati attualmente noti e che abbiamo ricordato nella prima parte del lavoro, non hanno potuto dare la prova che la milza eserciti un'influenza ben caratterizzata e precisa sui vari momenti che contribuiscono a formare i fenomeni della produzione e della cessazione delle emorragie.

Le piastrine, se anche possa venire transitoriamente variato il numero colla splenectomia, dipendono dalla milza solo in modo generico, in quanto essa è uno degli organi del sistema emolipoietico. La coagulabilità del sangue non ha certamente diretto rapporto con una specifica funzione splenica. Anche le modificazioni del tempo di emorragia e della resistenza vasale, successive alla splenectomia, sembrano piuttosto essere dovute, ad un processo assai complesso, che non ad una esclusiva influenza della milza.

La dottrina di una particolare attività splenica nel processo emorragico-emostatico si è venuta costruendo su basi che sono solo apparentemente solide. La constatazione di un tumore di milza, presupposto indice di iperattività splenica, con determinate modificazioni ematologiche (piastrinopenia, leucopenia, aleucia) che si accompagnano frequentemente a manifestazioni emorragiche, la possibilità di ottenere con irradiazioni prolungate della milza con raggi X lesioni analoghe, la modificazione della coagulabilità sanguigna con irradiazioni spleniche di breve durata, interpretate come stimolanti, i risultati della splenectomia in alcune forme di porpora sono i principali argomenti che possono spiegare perchè siano state assegnate alla milza funzioni regolatrici delle piastrine, della coagulabilità del sangue e, perchè questo organo, in conseguenza della concezione quasi esclusivamente meccanica della funzione delle piastrine nella emostasi, sia stato ritenuto l'elemento più importante nella patogenesi della piastrinopenia.

Ma le illazioni tratte dagli esperimenti di irradiazione prolungata della milza sono risultate prive di giustificazione. Le stesse modificazioni delle piastrine, dei leucociti, del midollo osseo si ottengono irradiando parti del corpo (orecchie) ben indipendenti dalla milza, con le stesse lesioni profonde sia degli elementi circolanti del sangue sia di quelli degli organi emopoietici. Modificazioni della coagulabilità sanguigna si producono sia irradiando brevemente la milza, sia altre parti qualunque del corpo. La resistenza vasale si può modificare con irradiazione dell'ovaio. Difficile dunque trarre da queste osservazioni ripetutamente rilevate altra conseguenza se non la seguente: che la milza, come tale, non esercita sul meccanismo di questi fenomeni una azione particolare.

Caduti gli argomenti che dovrebbero confortare l'ipotesi di una specifica attività splenica in base agli effetti di una inibizione o di una supposta attivazione fotodina-

mica della milza, con tutte le conseguenze che ne derivano sul dottrinale dei rapporti tra questo organo e il midollo osseo, restano i risultati della asportazione della milza. I quali, precisamente, portano una nuova conferma della affermazione suddetta.

Da tutto quanto si è appreso dai numerosi casi di splenectomia in forme morbose emorragiche risulta evidente che non esiste un rapporto particolare tra una eventuale ben determinata attività normale e patologica della milza e il fenomeno dell'emorragia e dell'emostasi.

L'influenza della splenectomia nella porpora idiopatica primitiva, ma solamente in questa, mette, a nostro parere, in rilievo che a questa forma morbosa, finora compresa nel grande gruppo delle malattie emorragiche, bisogna riconoscere una individualità propria, a caratterizzare la quale concorre, oltre al fatto già da altri AA. messo in rilievo della sua dipendenza da un fattore endogeno, da una vera « diatesi » nel senso stretto della parola, cioè di disposizione costituzionale ereditaria (indipendentemente dalla sua manifestazione clinica o meno), anche il fatto tipico ed esclusivo della sua profonda modificazione con l'asportazione della milza.

Vale a dire che, a nostro parere, nel quadro della porpora emorragica primitiva costituzionale, la milza assume un significato particolare, non meno importante di quello che a tale organo deve attribuirsi nell'ittero emolitico. Se anche gli effetti dell'allontanamento di un organo dal complesso delle correlazioni funzionali di tutto il corpo possano essere dovuti a meccanismi molteplici, meno semplici forse di quanto molte volte sia stato giudicato, noi crediamo tuttavia di dover ritenere che la specifica influenza esercitata dalla splenectomia sulla porpora emorragica primitiva possa giustificare il concetto che la milza abbia una reale importanza anche nella patogenesi di questa malattia.

Noi pensiamo cioè che la milza intervenga attivamente forse anche a determinare certo a modificare una sola tra le diverse categorie di malattie emorragiche e precisamente quella individuata col nome di porpora idiopatica, di natura strettamente costituzionale, ereditaria. Tale influenza si esercita in modo così intimamente legato alla modificazione della malattia nel suo complesso da dover ritenere che essa non si svolga per l'interposta via di modificazioni primitive dei singoli momenti dell'emorragia e dell'emostasi. Le modificazioni di questi sembrano essere invece conseguenze indirette di un'azione esercitata dalla milza (o più strettamente dalla asportazione della milza) su quell'organo o su quell'insieme di funzioni organiche tuttora indeterminate, ma che non sono certo riconducibili alla sola piastrinopenia, le quali formano il substrato patogenetico di questa forma morbosa.

Torino, agosto 1924.

BIBLIOGRAFIA.

- (1) CORI G. *Zur Klinik und Therapie (Splenektomie) der essent. Thrombopenie*. Zeitschr. f. Klin. Med., 94-4/6, pag. 356, 1922.
- (2) BENEKE. *Therapie der Gegenwart*, 1917.
- (3) BRIEGER H. u. FORSCHBACH J. *Zur Pathologie der Erythraemie*. Klin. Woch., 1922, n. 17, pag. 845.
- (4) BRILL N. E. e ROSENTHAL N. *Treatment by Splenectomy of Essential Thrombocytopenia, etc.* Arch. of Intern. Med., 52, 6, 938, dic. 1923.
- (5) BOWEN. *Bull. Buffalo Gen. Hospit.* 1:2, 1923. (Cit. da BRILL e ROSENTHAL).
- (6) DE LA CAMP O. *Ueber Reizung, Lähmung und Ausschaltung der Milzfunktion*. Langenbeck's Arch., 126, 443, 1923.
- (7) DEMMER. *Folia Haematologica*. Arch., vol. 26.
- (8) DI GUGLIELMO G. *I megacariociti del sangue periferico*. Haematologica, 4, 2, p. 182.
- (9) DÜNNER. *Berl. klin. Woch.*, 1921, n. 16.
- (10) ECCLES W., Mc ADAM and FREER G. D. *Enlargement of A Splenculus To the Size of A Normal Spleen*, ecc. *Brit. med. Journ.*, 1923, n. 3170, p. 515.

- (11) EHRENBERG CH. *Ueber einen Fall von essentieller Thrombopenie*, etc. Mon. f. Geb. u. Gyn., 51.
- (12) ENGEL D. *Ueber Milzerstirpation bei der essent. Thrombopenie*, ecc. Langenbeck's Arch., 129, 3, 563, 1923.
- (13) Id. Langenbeck's Arch., 126, 1, 156.
- (14) EPPINGER H. *Die Hepatolienalen Erkrankungen*. Springer, Berlin, 1921.
- (15) ESMEIN. Arch. des maladies du coeur., 1908.
- (16) EYLENBURG E. *Anzeigen und Ergebnisse der Milzerstirpation*. Fol. Haemat., Arch., 26, 3, 176.
- (17) FOÀ P. *Contributo alla conoscenza degli elementi costitutivi della polpa splenica*. Arch. per le Scienze mediche, vol. 30, n. 29, 1906.
- (18) FOERSTER A. *Ueber Morbus maculosus Werlhofii*. Zeitschr. f. Klin. Med., 92, 1/3, pag. 170.
- (19) FRANK E. *Die essentielle Thrombopenie*. Berl. klin. Woch., n. 18-19.
- (20) Id. *Aleukia haemorrhagica*. Berl. klin. Woch., 1915, n. 37-41.
- (21) Id. *Aleukia splenica*. Berl. klin. Woch., 1916, n. 21, pag. 555.
- (22) Id. *Ueber die Pathogenese des Thyphus abdominalis*. Deutsche med. Woch., 1916, n. 35.
- (23) Id. *Die splenogene Leuko-Myelotoxose*. Berl. klin. Woch., 1917, n. 24, pag. 573.
- (24) Id. *Ueber haemorrhagische und pseudo-hämophile Diathese*. Ergebn. d. ges. Med., vol. III, pag. 171, 1922.
- (25) GLANZMANN E. *Beitraege zur Kenntniss der Purpura im Kindesalter*. Jahrb. f. Kinderheilk., 83, III, Folge 33, 1916.
- (26) Id. *Hereditäre hämorrhagische Thrombosthenie*. Id., id., vol. 88, III Folge 38, 1918.
- (27) GORKE H. *Das Verhalten der Milz und des Knochenmarks und die Aussichten der Splenektomie bei der aplast. Anaemie*. D. Arch. f. klin. Med., 136, 3/4, 143.
- (28) HALBAN. Arch. f. Gynäk., 118, 2, pag. 229.
- (29) HAUCKE. *Splenektomie bei traumatischer Milzruptur und Thrombopenie*. Berl. klin. Woch., 1921, pag. 1515.
- (30) HAYEM G. *L'Hématoblaste*. Press. univers., Parigi, 1923.
- (31) HERFARTH. Brun's Beiträge, 128, 282.
- (32) HERRMANN. Zentralbl. f. Gynäk., 1922, n. 41.
- (33) HERZOG u. ROSOHER. *Beiträge zur Pathologie der Thrombopenie*. Virchow's Arch., Bd. 234.
- (34) HIRSCHFELD T. u. WEINERT A. *Zur Frage der Blutveränderungen nach der Milzerstirpation*. Berl. klin. Woch., 1917, n. 27, pag. 653.
- (35) HIRSCHFELD H. Klin. Woch., 1924, pag. 1465.
- (36) HIRTROT J. M. *Splenectomy in Hemorrhagic Purpura*. Ann. of Surgery, 1923, vol. 78, p. 185.
- (37) KAZNELSON P. *Zur Pathogenese des hämorrhagischen Typhus*. Deut. med. Woch., 1916, n. 5, pag. 114.
- (38) Id. *Verschwinden der hämorrhagischen Diathese bei essentieller Thrombopenie nach Milzerstirpation*. Wien. klin. Woch., 1916, n. 46.
- (39) Id. *Beitrag zur Wright's Theorie der Blutplättchenentstehung*. Deutsch. Arch. f. klin. Med., vol. 122, pag. 72, 1917.
- (40) KAZNELSON P. *Thrombolytische Purpura*. Zeitschr. f. klin. Med., 87, 1, 133, 1919.
- (41) Id. *Erfahrungen ueber die Indikationen der Splenektomie, etc.* Wiener Arch. f. inn. Med., vol. 7, 1923.
- (42) KEISMAN M. *Splenogene Thrombopenie*. Med. Klin., 19, n. 3, p. 72.
- (43) KLEBELATT F. *Beitraege zum Purpuraproblem*. Brun's Beitr., vol. 120, fasc. 2.
- (44) KLINGER R. *Zur Entstehung der hämorrhagischen Diathese*. Deutsch. Arch. f. Klin. Med., 130, 1/2, pag. 127, 1919.
- (45) LANZ. *Ligature der Arteria splenica bei fixierter Wandermilz*. Zentralbl. f. Chir., 1914, vol. I, pag. 228.
- (46) LESCHKE. Langenbeck's Arch., 126, p. 154.
- (47) MAYO. VI Congresso intern. di chirurgia, Londra, luglio 1923.
- (48) MEYERSTEIN. Deut. med. Woch., 1924, n. 32, pag. 1101.
- (49) MICHELI F. *Le splenomegalie primitive*. U. T. E. T., Torino, 1910.
- (50) MINKOWSKI. *Hämorrhagische Diathese, Thrombopenie und Milzfunktion*. Med. Klin., 1919.

- (51) MINO P. *I raggi Röntgen nel trattamento di manifestazioni emorragiche*. Radiologia medica, 1925.
- (52) Id. *Le porpore emorragiche*. Biblioteca di Haematologica. (In pubblicazione).
- (53) MINO P. e CERUTI P. *Variazioni ematologiche nel periodo mestruale*. Giorn. di biologia e di med. sper. (In pubblicazione).
- (54) MINOT, *Diminished Blood Platelets and Marrow Insufficiency*. Arch. Int. Med., June 1917, vol. 19, pag. 1062.
- (55) MORAWITZ P. *Ueber die Indikationen der Milzextirpation*. Klin. Woch., 1922, n. 16, pag. 769.
- (56) Id. *Ueber haemorrhagische Diathesen*. Münch. med. Woch., 1922, n. 42, pag. 1487.
- (57) MÜHSAM. Langenbeck's Arch., 127, 415.
- (58) NAEGELI O. Klin. Woch., 1922, pag. 2166.
- (59) PUGLIESE. Fortschritte der Medizin, 1897.
- (60) SCHITTENHELM. Klin. Woch., 1923, n. 50.
- (61) SCHLOFFER. Langenbeck's Arch., 126, 151.
- (62) SCHMIDT M. B. *Ueber das Verhalten der Leber nach Milzextirpation beim Menschen*. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn., 1924, vol. 87, 2, 261.
- (63) SCHMIDT. Wiener klin. Woch., 1917, pag. 959.
- (64) SCHULTZ W. *Pathogenese und Therapie der haemorrhagischen Diathesen*. C. Marhold. Halle a. d. S., 1923.
- (65) SEIFERT E. *Experim. Beitrag zur Frage der Milzausschaltung*. Klin. Woch., 1924, n. 48, pag. 2374.
- (66) STEINBRINCK W. *Ein Beitrag zur Thrombocytenfrage*. Zeitschrift f. Klin. Med., volume 94, 4/6, pag. 447.
- (67) STEPHAN. *Retikulo-endothelialer Apparat und Blutgerinnung*. Münch. med. Woch., 1920, n. 11.
- (68) STAHL R. Klin. Woch., 1922.
- (69) STERNBERG F. *Ueber Purpuraerkrankungen*. Wiener Arch. f. Klin. Med., 3, pag. 433, 1922.
- (70) Id. *Thrombolytische Purpura und aplastische Anaemie*. Deutsche med. Woch., 1923, n. 3, pag. 81.
- (71) STUBENRAUCH v. *Die Ligatur der Arteria lienalis*. Deutsch Zeitschr. f. Chir., 172, 374, 1922.
- (72) Id. *Ueber die Folgen der Milzarterieunterbindung*. Vereinig. bayer. Chir., 7 luglio 1923 e Münch. med. Woch., 1923, n. 29, pag. 962.
- (73) TREMBUR. *Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir.*, vol. 20, 1909 e vol. 22, 1911.
- (74) VOGEL R. *Milzextirpation bei Blutkrankheiten*. Deutsche Zeitsch. f. Chirurgie, 180, 1/2, pag. 37.
- (75) WALTERHOEFER. *Ueber Diagnose und Therapie der wichtigsten Splenomegalien*. Deut. med. Woch., 1923, n. 50, pag. 1509.
- (76) WALTZ. Zeitschr. f. d. ges. exper. Medizin, vol. 31.
- (77) WEINERT. Zentrabl. f. Chir., 1921, p. 474.
- (78) Id. *Erfolge und Misserfolge der Entmilzung*. Brun's Beiträg. 130, 3, pag. 582, 1924.
- (79) WENDEL. *Mitteilung. a. d. Grenzgeb. d. M. u. Chir.*, 1920.
- (80) WILD E. *Haemorrhagische Diathese (essent. Thrombopenie) geheilt durch Milzextirpation*. *Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir.*, vol. 37, 1/2, pag. 201.



IL POLICLINICO

PERIODICO DI MEDICINA, CHIRURGIA E IGIENE
fondato da GUIDO BACCELLI e FRANCESCO DURANTE
Diretto dai professori VITTORIO ASCOLI e ROBERTO ALESSANDRI

Collaboratori: Clinici, Professori e Dottori Italiani e stranieri

Si pubblica a ROMA in tre sezioni distinte:

Medica • Chirurgica • Pratica

IL POLICLINICO nella sua parte originale (Archivi) pubblica i lavori dei più distinti clinici e cultori delle scienze mediche, riccamente illustrati, sicchè i lettori vi troveranno il riflesso di tutta l'attività italiana nel campo della medicina, della chirurgia e dell'igiene.

LA SEZIONE PRATICA che per sè stessa costituisce un periodico completo, contiene lavori originali d'indole pratica, note di medicina scientifica, note preventive, e tiene i lettori al corrente di tutto il movimento delle discipline mediche in Italia e all'estero. Pubblica perciò numerose e accurate riviste in ogni ramo delle discipline suddette, occupandosi soprattutto di ciò che riguarda l'applicazione pratica. Tali riviste sono fatte da valenti specialisti.

Pubblica brevi ma sufficienti relazioni delle sedute di Accademie, Società e Congressi di Medicina, e di quanto si viene operando nei principali centri scientifici.

Non trascura di tenere informati i lettori delle scoperte ed applicazioni nuove, dei rimedi nuovi e nuovi metodi di cura, dei nuovi strumenti, ecc., ecc. Contiene anche un ricettario con le migliori e più recenti formule.

Pubblica articoli e quadri statistici intorno alla mortalità e alle malattie contagiose nelle principali città d'Italia, e dà notizie esatte sulle condizioni e sull'andamento dei principali ospedali.

Pubblica le disposizioni sanitarie emanate dal Ministero dell'Interno, potendo esserne informato immediatamente, nonchè una scelta e accurata Giurisprudenza riguardante l'esercizio professionale.

Reca tutte le notizie che possono interessare il ceto medico: Promozioni, Nomine, Concorsi, Esami, Condotte vacanti, ecc.

Tiene corrispondenza con tutti quegli abbonati che si rivolgono al «Policlinico» per questioni d'interesse scientifico, pratico e professionale.

A questo scopo dedica due rubriche speciali e fornisce tutte quelle informazioni e notizie che gli vengono richieste.

IL POLICLINICO contiene ogni volta accurate recensioni bibliografiche, e un indice di bibliografia medica, col titolo dei libri editi recentemente in Italia e fuori, e delle monografie contenute nei Bollettini delle Accademie e nei più accreditati periodici italiani ed esteri.

LE TRE SEZIONI DEL POLICLINICO adunque, per gli importanti lavori originali, per le copiose e svariate riviste, per le numerose rubriche d'interesse pratico e professionale, sono i giornali di medicina e chirurgia più completi e meglio rispondenti alle esigenze dei tempi moderni.

ABBONAMENTI ANNUI		Italia	Estero	Il Policlinico si pubblica sei volte al mese.
Singoli:				
1.) Alla sola sezione pratica (settimanale) L.	60		L. 60	La sezione medica e la sezione chirurgica si pubblicano ciascuna in fascicoli mensili illustrati di 48-64 pagine, che in fine d'anno formano due distinti volumi.
1.a) Alla sola sezione medica (mensile) »	35		• 45	
1.b) Alla sola sezione chirurgica (mensile) »	35		• 45	
Cumulativi:				
2.) Alle due sezioni (pratica e medica) »	85		• 125	La sezione pratica si pubblica una volta la settimana in fascicoli di 32 pagine oltre la copertina
3.) Alle due sezioni (pratica e chirurgica) »	85		• 125	
4.) Alle tre sezioni (pratica, medica e chirurgica) »	100		• 145	
Un numero della sezione medica o chirurgica L. 5 della pratica L. 5.				

Il pagamento dell'abbonamento eseguito contro Assegno o Tratta Postale comporta L. 5 d'aumento.

» Gli abbonamenti hanno unica decorrenza dal 1° di gennaio di ogni anno «

L'abbonamento è impegnativo per tutto l'anno, ma può essere pagato in due rate semestrali anticipate.

Indirizzare Vaglia postale, Chèques e Vaglia Bancari all'Editore del «Policlinico», Cav. LUIGI POZZI
UFFICI DI REDAZIONE E AMMINISTRAZIONE: Via Sistina, 14 — ROMA (Telefono 23-09)