

MARIO TORRIOLI

L'ANEMIA PERNICIOSA

RECENTI CONTRIBUTI DEL CENTRO PER LE EMOPATIE
DELLA PONTIFICIA COMMISSIONE ASSISTENZA



PONTIFICIA
ACADEMIA
SCIENTIARVM

EX AEDIBVS ACADEMICIS IN CIVITATE VATICANA
MCCCCXXXVIII

MARIO TORRIOLI

L'ANEMIA PERNICIOSA

RECENTI CONTRIBUTI DEL CENTRO PER LE EMOPATIE
DELLA PONTIFICIA COMMISSIONE ASSISTENZA



PONTIFICIA
ACADEMIA
SCIENTIARVM

EX AEDIBVS ACADEMICIS IN CIVITATE VATICANA
MCCCXXXVIII

IMPRIMATUR

† Fr. A. C. DE ROMANIS, Episc. Porphir.,
Vic. Gen. Civ. Vat.

P R E F A Z I O N E

L'idea della istituzione in Roma di un Centro per la cura e lo studio dell'anemia perniciosa scaturì da una serie di contingenze che resero il provvedimento assolutamente necessario ed urgente.

Praticamente tali condizioni si riducevano all'assoluta impossibilità di trovare preparati epatici efficienti che nell'inverno del '44-45 erano ridotti a poche fiale di dubbia efficacia, vendute a prezzi esorbitanti e alla pressochè completa impossibilità di aver fegato fresco usabile per la terapia orale.

Se si tiene presente il fenomeno dell'aumento notevole dei casi di a. p. osservati in questi ultimi anni in Roma, si comprende come il soccorso di tali malati si presentasse come un problema di massima urgenza.

Edotto e preoccupato di tal stato di cose, il Santo Padre Pio XII f. r. fece giungere all'Ufficio Sanitario della Pontificia Commissione Assistenza una notevole scorta di « Perhepar Richter » che venne senz'altro destinato alla immediata distribuzione. Urgeva però il problema di far giungere il prodotto là dove più assoluto fosse il bisogno, evitando qualsiasi dispersione che lasciasse in pericolo di vita gli ammalati più bisognosi.

Sorse così per iniziativa di Mons. GIOVANNI PATRIZIO CARROL-ABBING, direttore di detto Ufficio, e con il concorso di un gruppo di medici specializzati, il Centro che provvede alla fornitura del prodotto epatico ai degenti negli ospedali di alcune città in Italia e, mediante una opportuna pubblicità, radunò in un apposito ambulatorio la quasi totalità degli ammalati non degenti di Roma.

Il Centro, cessato il periodo più critico della carenza di prodotti, continuò regolarmente a funzionare e funziona tuttora e l'ambulatorio è frequentato da un numero sempre crescente di malati. Ciò dimostra come la benefica iniziativa del Santo Padre, sorta per ragioni contingenti, risponda ad un effettivo bisogno sentito anche in tempi di relativa normalizzazione.

Era logico e doveroso che un materiale di studio come questo non andasse disperso e quindi che, non appena passato il primo periodo

di sistemazione, si provvedesse alla utilizzazione scientifica dei dati; il che viene attuato per ora nel presente lavoro organizzato ad opera del direttore del Centro lib. doc. dott. MARIO TORRIOLI.

Hanno collaborato per la medicina generale e la ematologia oltre il lib. doc. dott. MARIO TORRIOLI, la dott. GIUSEPPINA RIGGIO ed il dott. GIOVANNI PUSIC del Laboratorio di Ematologia della Clinica medica dell'Università di Roma.

L'elaborazione matematica dei dati relativi alla formula esprime la crescita dei globuli rossi durante il trattamento è dovuta all'Istituto per le applicazioni del Calcolo del Consiglio Nazionale delle Ricerche diretto dal prof. MAURO PICONE.

I medici dott. GERARDO BAGGI, dott. LICENA ROMEI, dott. ENZO MELE, dott. MARIO STEFANINI, e dott. SERGIO VULFERINI hanno collaborato allo studio di singoli argomenti come risulta dal testo del presente lavoro.

La parte specialistica venne infine così distribuita:

Oculistica: dott. FRANCESCO SCHUPFER lib. doc., della Clinica oculistica della Università di Roma.

Stomatologia: dott. SERGIO FIORENTINI della Clinica odontoiatrica della Università di Roma e direttore dei laboratori dell'Istituto G. Eastman.

Otorinolaringoiatria: dott. UGO BOMBELLI lib. doc., primario otoiatria negli Ospedali Riuniti di Roma.

Neurologia: dott. LAMBERTO LONGHI lib. doc., della Clinica neurologica della Università di Roma. Il rapporto di quest'ultimo non essendo ancora ultimato non figura nel presente volume.

Il Centro funzionò nei locali ed usufruì degli ambulatori e dei laboratori della Clinica medica della Università di Roma, diretta dal mio illustre collega e carissimo amico prof. CESARE FRUGONI, il quale è stato ed è consulente del Centro stesso e ne ha favorito in ogni modo lo sviluppo.

Ben volentieri presento alla Pontificia Accademia delle Scienze questa Relazione che è frutto di un assiduo e ben coordinato lavoro di ricerca clinico-statistica e porta anche interessanti contributi di ordine patogenetico. Il lavoro riveste altresì una notevole importanza sociale. Esso fa onore alla scuola del FRUGONI ed è certamente destinato ad essere largamente apprezzato.

PIETRO RONDONI
Accademico Pontificio

16 Giugno 1946

I N D I C E

	PAG.
PREFAZIONE	V
I. Casistica: Caratteri generali e frequenza (RIGGIO - PUSIC)	1
II. Criteri diagnostici (TORRIOLI)	9
III. Familiarità: Predisposizione costituzionale (BAGGI-ROMEI)	13
IV. Altri fattori predisponenti (PUSIC)	21
V. Precedenti morbosi (PUSIC)	25
VI. Sintomatologia subbiettiva (PUSIC)	29
VII. Reperti obbiettivi (RIGGIO - PUSIC - MELE - STEFANINI)	33
a) cute e mucose	33
b) lingua	34
c) cuore e vasi	35
d) fegato	36
e) milza	39
VIII. Alterazioni oculari (SCHUPFER)	41
a) Alterazioni del fondo oculare	41
b) Tensione endoculare	44
c) Adattometria	45
d) Muscolatura estrinseca oculare	46
IX. Osservazioni otorinolaringologiche (BOMBELLI)	49
X. Alterazioni stomatologiche (FIORENTINI)	53
a) metodo di esame	53
b) anemia perniciosa e sepsi orale	57
c) alterazioni mucose	59
d) alterazioni del paradenzio	63
XI. Terapia (TORRIOLI)	69
a) materiale di studio	69
b) preparati usati	71
c) tipo di trattamento	72
d) risposta al trattamento	73
e) carenza di ferro	80
f) deficit di tesaurizzazione	81
XII. Manifestazioni di ipersensibilità in corso di epatoterapia (VULTERINI)	85
XIII. Conclusioni	91

I - CASISTICA:

CARATTERI GENERALI E FREQUENZA

(RIGGIO - PUSIC)

La casistica che afflù fin dai primi giorni di funzionamento del nostro Centro (17-2-1945) presentava i seguenti caratteri generali: proveniva per la massima parte dall'agglomerato urbano di Roma e solo in piccola percentuale da altre località; comprendeva in parte soggetti in cui la malattia era stata già diagnosticata, in parte invece malati in cui bisognava ancora accertare la causa dell'anemizzazione; inoltre, data l'enorme difficoltà con cui si riuscivano a reperire in commercio dei preparati antiperniciosi e la nessuna garanzia che si poteva avere sulla loro efficacia, si presentarono a noi tanto i poveri quanto le persone facoltose.

In base ai rilievi fatti sulla nostra casistica abbiamo cercato in primo luogo di stabilire il criterio di frequenza della malattia nella nostra popolazione e ciò in quanto non eravamo molto convinti delle affermazioni fatte sinora in proposito particolarmente dagli AA. stranieri.

Dalla letteratura sull'argomento risulta infatti come dato ormai acquisito che la malattia è più diffusa nei paesi nordici che non in quelli meridionali e nell'emisfero occidentale più che non in quello orientale. Viene anche fatto particolarmente risaltare come la malattia sia poco frequente in Russia, Italia e Grecia.

Basterà a questo proposito citare quanto del tutto recentemente (1945) scrivono Whitby e Britton nel loro *Disorders of the Blood*: « L'anemia perniciosa è pressochè sconosciuta nei negri ed è relativamente rara nelle razze bianche a carnagione scura come gli italiani e i greci ».

Queste affermazioni sono basate su dati statistici relativi alla mortalità per anemia perniciosa riferiti dai vari AA. che si sono occupati dell'argomento, come risulta dalla seguente tabella riportata

dal lavoro di Stub che a sua volta l'ha ripresa da De Langen. I dati riportati in essa sono tutti anteriori al 1933, per l'Italia p. e. si riferiscono all'anno 1928.

TABELLA 1

Morti per anemia perniciosa su 100.000 abitanti

Canada	9,1	Norvegia	5,5	Ceylon	0,3
Inghilterra	8,9	Olanda	4,4	Haiti	0,2
U.S.A. (Nord)	6,9	Italia	2,3	Giava	0,?
U.S.A. (Sud)	2,4	Giappone	0,6		

A parte il fatto che i dati basati sulle denunce della causa di morte sono sempre esposti a numerose cause di errore, nel caso particolare va tenuto presente che la diagnosi di anemia perniciosa è una diagnosi difficile e si basa non solo sui rilievi clinici, ma anche e molto di più, sui reperti di laboratorio.

Nè d'altra parte potrà valere l'obbiezione che le cause di errore sono in fondo uguali per tutti, in quanto basterà rammentare come la specializzazione che contribuisce grandemente all'esattezza della diagnosi, è in alcuni paesi molto più diffusa che in altri.

L'introduzione poi dell'epatoterapia, col prolungare e normalizzare la vita dell'anemico pernicioso è un altro fattore che falsa i dati in quanto molti anemici perniciosi vengono a morte per cause diverse dall'anemia e pertanto possono sfuggire completamente nella compilazione delle statistiche di mortalità.

Pertanto parlando di frequenza della malattia noi riteniamo essere molto più esatto riferirsi, se possibile, a dati relativi alla morbidità che non alla mortalità.

Attualmente abbiamo in cura presso il nostro Centro 189 anemici perniciosi, di questi 177 sono residenti a Roma. Dato che la popolazione di Roma è attualmente di 1.496.975 abitanti (*Boll. Stat. del Comune di Roma*), considerando solo gli anemici perniciosi che si appoggiano al nostro Centro noi abbiamo una frequenza dell'11,8 su 100.000. Visto però che non tutti gli anemici perniciosi di Roma vengono da noi, ma secondo nostre indagini un numero che oscilla circa intorno ai due terzi di tutti i casi di malattia, noi possiamo con-

siderare che il numero degli affetti da anemia perniciososa si aggiri ora a Roma intorno al 20 per 100.000.

Se ora consideriamo che Roma per la sua particolare posizione geografica ed economica ha una popolazione che è praticamente formata da individui provenienti dalle più diverse contrade d'Italia e che pur avendo avuto in questi ultimi anni una tendenza all'aumento numerico, ha però anche presentato intensissimo il fenomeno dell'avvicendamento, erediamo di non essere lontani dal vero se, estendendo il dato statistico da noi rilevato, riteniamo che in Italia l'anemia perniciososa incida attualmente con una frequenza del 20 su 100.000 come già del resto era stato presupposto parecchi anni fa (Baserga 1936).

Può darsi che anche in Italia come in altri paesi vi siano delle variazioni della frequenza della malattia a seconda delle varie regioni. Noi non abbiamo dei dati personali in proposito, nè d'altra parte ci risultano esistere nella letteratura. Vogliamo però citare quanto sull'argomento ha scritto recentemente uno dei più noti ematologi italiani, il Di Guglielmo: « si è detto che in alcune regioni (Italia del sud) l'anemia perniciososa è meno frequente che in altre (Italia del nord) ma forse si tratta solo di differenze dovute alla minore frequenza dell'accertamento diagnostico ».

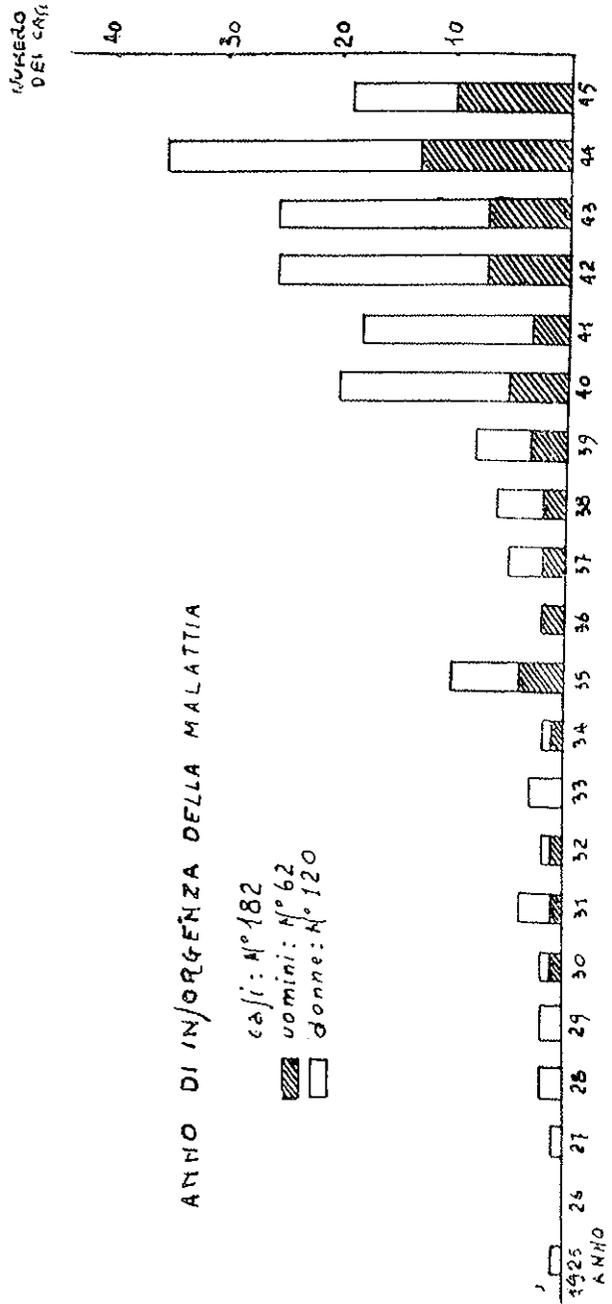
La frequenza da noi osservata del 20 per 100.000 ci sembra abbastanza notevole, non abbiamo però la possibilità di fare alcuna affermazione comparativa rispetto alla frequenza della malattia negli altri paesi mancandoci i termini di confronto.

Non la possiamo infatti confrontare con i dati riportati a tab. I riferendosi questi alla mortalità. Nè d'altro lato possiamo farlo con quelli di Lazarus, Schaumann e Saltzmann, Heilmeyer (rispettivamente del 0,20-0,44-0,46 %) riferendosi questi alla morbilità per anemia perniciososa calcolata in rapporto al numero complessivo di malati spedalizzati in una determinata regione e per un determinato periodo.

Comunque non sembra affatto giustificata l'affermazione che in Italia la malattia sia meno frequente che in altri paesi di razza bianca.

Bisogna a questo punto porsi il quesito se sulle cifre da noi riferite possa aver inciso il fatto che il rilievo è stato eseguito in un momento particolarmente difficile per il nostro paese, qual'è l'attuale.

A questo scopo abbiamo voluto vedere se, raggruppando i nostri



anemici perniciosi a seconda dell'anno d'insorgenza della malattia, potevamo riscontrare un particolare incremento in corrispondenza degli anni in cui la popolazione era stata costretta a maggiori disagi e privazioni alimentari. I risultati che riportiamo qui sotto in grafico (*graf. I*) non sono stati però tali da poterci permettere una qualsiasi affermazione, in quanto le insorgenze degli ultimi anni (1940-45) pur apparendo più alte rispetto a quelle dell'anteguerra, potrebbero tuttavia ancora rientrare nel normale andamento delle insorgenze annue, tenendo anche conto che per una malattia insorgente in età avanzata, la sopravvivenza non può esser molto lunga anche sotto trattamento.

Per quanto riguarda la predominanza della malattia in un sesso rispetto all'altro, il campo è praticamente diviso tra gli AA. anglo-americani che sostengono prevalere la malattia nel sesso maschile e quelli tedesco-scandinavi che affermano invece essere l'anemia perniciosa più frequente nelle donne. Vi sono infine degli AA. (Heilmeyer, Di Guglielmo, Minot) che ritengono non avere il sesso alcuna particolare importanza nella comparsa della malattia.

Nella nostra casistica noi abbiamo trovato invece una nettissima prevalenza del sesso femminile, infatti su 189 casi, 64 cioè un terzo, sono uomini e 125 cioè due terzi, sono donne. Prevalenza assolutamente enorme e del tutto disgiunta dalla lieve differenza che nella popolazione italiana si nota nel rapporto maschi-femmine che è $M/F \times 1000 = 943$. Nel caso dell'anemia perniciosa sarebbe invece $M/F \times 1000 = 512$, ovvero invertendo i termini facendo cioè il rapporto femmine-maschi $\times 1000$ questo sarebbe uguale a 1953 nell'anemia perniciosa mentre sarebbe uguale a 1060 nella popolazione italiana.

Per quanto riguarda l'età di comparsa della malattia i nostri dati concordano in linea di massima con quelli degli altri AA. che si sono occupati dell'argomento. La malattia può manifestarsi in tutte le età della vita anche in quelle estreme e nella letteratura si trovano infatti, se pure molto raramente, dei casi di anemia perniciosa anche in bambini, ma certamente la maggiore frequenza della comparsa della malattia si ha nella seconda metà della vita con prevalenza per l'età avanzata.

Raggruppando infatti i nostri ammalati per gruppi di età a seconda dell'età di comparsa della malattia noi vediamo (tabella 2)

come nel maggior numero dei casi la malattia sia comparsa nel sesto decennio di vita cui segue come frequenza il settimo, poi il quinto, ecc.

TABELLA 2

Casi di anemia perniziosa a seconda dell'età di comparsa della malattia suddivisi per gruppi di età e per sesso

Età	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	Tot.
Uomini	—	—	4	9	26	20	2	61
Donne	1	5	12	28	37	29	8	120
Tot.	1	5	16	37	63	49	10	181

Considerando però che in una determinata popolazione i singoli gruppi di età diminuiscono di consistenza con l'aumentare dell'età stessa, si vede come i dati relativi alla frequenza della comparsa della malattia a seconda dei gruppi di età, espressi come abbiamo fatto in cifre assolute, pur essendo già di per se dimostrativi, non rappresentano tuttavia il vero dato reale.

Questo lo si otterrà solo facendo un rapporto tra il numero dei casi di malattia comparsi in un determinato gruppo di età espresso in percento del totale dei casi, e quello della consistenza numerica del corrispondente gruppo di età espresso ugualmente, in percento del totale della popolazione (1).

¹ Riportiamo qui appresso i dati ottenuti facendo il rapporto tra la consistenza dei singoli gruppi di età e quello del totale della popolazione espressi in percento, sia nel loro complesso, sia distinti per sesso, relativi alla città di Roma e che ci son serviti, per i successivi calcoli:

Età	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
Tot.	16,01	20,80	16,72	12,35	8,28	5,11	2,69
Uomini	16,07	21,08	17,02	12,08	8,19	4,70	2,38
Donne	15,95	20,65	16,45	12,59	8,47	5,49	2,98

Dall'elaborazione dei nostri dati abbiamo pertanto ottenuto i seguenti risultati che abbiamo riuniti in un unico specchio (tabella 3) dal quale appare come la massima frequenza della comparsa della malattia starebbe anzichè nel sesto, nel settimo decennio cui seguirebbero in ordine di frequenza il sesto, l'ottavo, e poi il quinto decennio, ecc.

TABELLA 3

Rapporti tra il numero dei casi di anemia perniciosa espressi in % del totale dei casi e quello del numero degli abitanti del corrispondente gruppo di età espresso in % della popolazione totale e distinti per sesso.

Età	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
Tot.	0,034	0,13	0,52	1,65	4,19	5,29	2,05
Uomini	—	—	0,38	1,22	5,20	6,97	1,37
Donne	0,052	0,20	0,607	1,85	3,63	4,40	2,23

Dalle nostre osservazioni ci sembra pertanto di poter notare un aumento di frequenza nella comparsa della malattia che decorrerrebbe parallelamente all'aumentare dell'età, nè ci sembra che i valori inferiori ottenuti per l'ottavo decennio di vita dovrebbero poter infirmare questo modo di vedere in quanto, data la tarda età dei pazienti di questo gruppo, molti casi di malattia possono passare verosimilmente misconosciuti o per l'impossibilità di sottoporli ad esami non sempre facilmente eseguibili a domicilio, o perchè il medico di fronte ad ammalati defedati e anemizzati di età molto avanzata si accontenta spesse volte di una diagnosi generica di cachessia senile o di sospetta neoplasia.

Per quanto riguarda l'età di comparsa della malattia a seconda del sesso si ha l'impressione che la malattia compaia nella prima metà della vita nel sesso femminile con una frequenza maggiore che non in quella maschile, come appare dal seguente specchio (tabella 4) in

cui è riportata la frequenza della malattia per gruppi di età a seconda del sesso espressa in percento del totale dei casi.

Sembrirebbe infatti, esaminando sia questa che la tabella 3, che la malattia si manifestasse nella donna più che non nell'uomo già nei primi decenni di vita, mentre in questo invece, pur iniziando più tardi, raggiungerebbe dei valori più alti in corrispondenza del sesto e settimo decennio di vita.

TABELLA 4

Frequenza della comparsa dei casi di anemia perniziosa a seconda dei gruppi di età e del sesso ed espressa in % del totale dei casi

Età	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
Uomini	—	—	6,55	14,75	42,62	32,78	3,27
Donne	0,83	4,16	10,00	23,33	30,85	24,16	6,66

Può darsi, per lo meno per quanto riguarda l'andamento della comparsa della malattia specie nei primi decenni, che questo sia dovuto al particolare fatto che, nella nostra casistica, sono di gran lunga in maggior numero le donne, per cui lo studio di un numero di casi doppio di quello degli uomini può aver contribuito a determinare la maggiore regolarità.

Notevole comunque ci sembra invece il fatto che nell'uomo quasi i tre quarti dei casi di malattia compaiono nel sesto e settimo decennio di vita.

A conclusione di questo capitolo dobbiamo ancora sottolineare il fatto che dato il numero di malati scarso, dal punto di vista statistico, tutte le affermazioni vanno intese come possibili ma non certe. In molte delle nostre tabelle, calcolando l'errore probabile e la differenza significativa, si nota l'impossibilità di escludere che « a caso » si siano verificate le condizioni esposte. Quando sarà possibile uno studio comparativo delle varie statistiche questo dubbio potrà venire risolto.

II - CRITERI DIAGNOSTICI

(TORRIOLI)

Alcune particolari contingenze fecero sì che la casistica a noi giunta fosse delle più varie. La caratteristica alimentare costante per tutti era una grave carenza, durata più di un anno, in carne, uova, burro, latte; relativa abbondanza di alcune verdure a scarso potere nutritivo; deficientissima razione di pane, per lo più mal lievitato e mai con lievito di birra. A questa grave carenza alimentare va aggiunta una stagione particolarmente asciutta, soprattutto nelle estati 1943 e 1944, con frequenti interruzioni dell'acqua potabile a causa dei bombardamenti.

Ciò aveva portato un discreto aumento dei disturbi gastro intestinali abitualmente frequenti a Roma nelle stagioni estive. Non gravi i disagi di alloggiamento per i cittadini romani; gravi e spesso gravissimi per gli sfollati.

Infine praticamente introvabili i preparati epatici di qualsiasi genere. Era possibile sostituire con assunzione di fegato per bocca nel modo più irregolare e aleatorio. Questo stato di cose ha fatto sì che giungessero al nostro ambulatorio:

a) anemici perniciosi ricaduti perchè mancanti di preparati antianemici;

b) anemici perniciosi riconosciuti tali solo negli ultimi mesi per la evidenziazione di una forma perniciosa latente da parte delle condizioni alimentari e igieniche sopra accennate;

c) un vasto gruppo di anemie ipercromiche non perniciose che vennero inviate al nostro ambulatorio dopo un primo grossolano orientamento ematologico.

Tutti questi malati vennero accettati e curati, ma naturalmente il primo scopo fu quello di porre esattamente la diagnosi.

Si tenga presente che tal diagnosi non è facile. Secondo la statistica di Hardgrove, Junck, Zotter e Murphy « la diagnosi giusta nel primo anno fu fatta nel 36,5 % dei casi, nel 53,75 % la diagnosi non fu fatta dal primo medico consultato, nel 86 % solo dopo ospedalizzazione ».

I criteri diagnostici da noi adottati furono molteplici ma fondamentalmente si ridussero ai seguenti:

- a) dati anamnestici;
- b) obbiettività linguale;
- c) obbiettività neurologica;
- d) reperto di achilia vera;
- e) megaloblasti nel midollo osseo;
- f) crisi reticulocitaria in trattamento ottimale;
- g) ripresa tipica dei globuli rossi durante e dopo la crisi.

Naturalmente non si richiese la presenza contemporanea di tutti questi dati per porre la diagnosi di anemia perniciosa. Basta infatti, ad esempio, che il malato abbia condotto una terapia anche insufficiente nei giorni precedenti per vedere scomparire i megaloblasti dal midollo osseo e per rendere quanto mai problematica una risposta tipica reticulocitaria ed una altrettanto tipica salita dei globuli rossi. Anche la doppia crisi reticulocitaria non è utilizzabile in questi casi. Ci preoccupammo quindi di stabilire una prassi diagnostica standardizzata che permettesse una controllabilità ed uniformità di giudizio. Cominciammo con lo stabilire di riservare il termine di anemia perniciosa tipica a quella condizione fisio-patologica in cui una aplasia completa delle ghiandole gastrointestinali, quindi una achilia vera, porti alla carenza endogena di principio antianemico (p. a.) con conseguente degenerazione megaloblastica midollare, che è redimibile con trattamento di p. a. per qualsiasi via di somministrazione.

Fu quindi riservato il termine di *anemia perniciosa vera* solo a quei casi in cui si verificasse questo tripode di fenomeni: achilia vera, megaloblastosi, risposta tipica al trattamento ottimale.

Furono invece considerate come *anemie perniciose atipiche* quelle con achilia vera, megaloblastosi, ma con risposte più o meno atipiche al trattamento per una delle cause di cui si dirà tra poco.

Come *anemie paraperniciose* vennero considerate tutte quelle forme in cui si giunge alla carenza d'azione del p. a. per meccanismi diversi da quello dell'anemia perniciosa.

Infine vennero raggruppate sotto il termine di *anemie pseudo-perniciose* tutte le forme ipercromiche, non megaloblastiche, in cui la carenza di p. a. non entra affatto in gioco. Forme spurie che non hanno nulla a che vedere con l'anemia perniciosa.

Quanto è qui accennato verrà meglio inteso con la seguente guida diagnostica:

ANEMIE IPERCROMICHE

		CAUSA	TERAPIA			
ANEMIE IPERCROMICHE	Con fermento di Castle	Senza megaloblastosi (nessuna risposta al trattamento con p. a.)	ipotiroidismo sideropenia essenziale epatopatie agastria (resez. gastrica) malaria etc. etc.	tiroide + Fe Fe cura sintomatica Fe + fermenti digestivi cura causale + Fe	A. pseudo-perniciosa	
		Con megaloblastosi (risposta atipica al p. a.)	carezza fattore esogeno mancato assorbimento del p. a. mancata azione del p. a. (a. p. acrestica)	p. a. o solo fattore esogeno p. a. parenterale	insensibile alla terapia (iperdosaggio) iperdosaggio del p. a.	A. paraperniciosa
			aumentato consumo del p. a. (gravidanza) mancata tesaurizzazione p. a. ipotiroidismo	p. a. a dosi continue e refratte tiroide + Fe + p. a.		
	Senza fermento di Castle (achilia vera)	Con megaloblastosi (risposta atipica al p. a.)	mancato assorbimento del p. a. mancata azione del p. a. eccessivo consumo del p. a. mancata tesaurizzazione del p. a. carezza di Fe ipotiroidismo	p. a. parenterale iperdosaggio del p. a. iperdosaggio del p. a. p. a. a dosi refratte e continue Fe + p. a. tiroide + p. a.	A. perniciose atipiche	
			Con megaloblastosi (risposta tipica al p. a.)	p. a.		A. perniciose

I criteri fondamentali su cui tale guida è basata sono abbastanza chiari e non hanno bisogno di commento. Crediamo opportuno specificare alcuni punti che possono risultare dubbi nella distinzione tra anemia perniciosa atipica e anemia paraperniciosa.

Già si è detto che queste due forme sono ambedue legate in definitiva alla degenerazione megaloblastica del midollo per mancata azione su di esso del p. a. Nell'anemia perniciosa atipica però la carenza di p. a. è legata alla mancanza di fermento di Castle e la atipia di risposta è legata ad una innormalità che si verifica oltre quella fondamentale di tipo birmeriano.

Nell'anemia paraperniciosa invece il meccanismo di produzione del p. a. non è fondamentalmente alterato, almeno per la sua parte endogena e un meccanismo estraneo allo stomaco interviene a determinare la mancata azione.

Come si vede alcune delle cause che possono determinare un'atipia di risposta in un vero anemico pernicioso sono capaci, se spinte al massimo, di provocare da sole una forma paraperniciosa.

Prendendo come esempio la gravidanza, in cui gioca un ruolo importante l'aumentato consumo di principio antianemico e forse una mancata tesaurizzazione, essa può determinare, in particolari condizioni, uno stato anemico parapernicioso in una donna che poi tornerà normale, così come potrà determinare una atipia di risposta in una anemica perniciosa che, dopo la gravidanza, tornerà una anemica perniciosa tipica o una forma larvata potenziale.

Una ulteriore disamina delle varie cause di atipia verrà fatta parlando del trattamento.

III - FAMILIARITÀ: PREDISPOSIZIONE COSTITUZIONALE

(BAGGI - ROMEI)

Secondo Naegeli, Werner ed altri la media dei casi in cui si verificano più reperti di anemia perniciosa conclamata nello stesso ceppo familiare si aggira sull'8-9 %. Minot arriva al 18 %, qualora l'investigazione familiare sia stata completa.

Nella nostra casistica, rappresentata fino ad ora da 62 famiglie di anemici perniciosi, con un totale di 177 individui (escluso l'ammalato che per primo venne alla nostra osservazione) figurano solo il 4,5% di anemie perniciose conclamate (1,6% fra i discendenti e 2,9% fra i collaterali).

Persuasi, quindi, che non si dovesse tanto ricercare nella famiglia degli anemici perniciosi altri casi conclamati della malattia, ma piuttosto un terreno su cui, eventualmente, attraverso una catena di cause favorenti o determinanti la malattia potesse stabilirsi, abbiamo intrapreso una serie di ricerche per determinare il suddetto terreno.

Esse sono le seguenti:

- 1) Anamnesi con particolare riguardo ai disturbi gastrici soggettivi.
- 2) Esame emocromocitometrico.
- 3) Esame del succo gastrico.
- 4) Esame della mucosa linguale.
- 5) Biopsia midollare.
- 6) Determinazione della curva di Price-Jones.

Sebbene la ricerca non si possa considerare ultimata e non ci sentiamo autorizzati ad affermazioni conclusive generali, crediamo opportuno di riportare senza commenti i dati finora raccolti:

- A) 1. Normocromia 8,2%
2. Ipocromia 91,1%
3. Impercromia 0,58%

- B) 1. Normoglobulia 26,4 %
 2. Ipoglobulia 67 %
 3. Iperglobulia 6,4 %
- C) 1. Valore globulare normale 38,2 %
 2. Valore globulare maggiore di 1: 18,2 %
 3. Valore globulare minore di 1: 43,5 %
- D) Megaloblastosi (su 13 pazienti) 46,1 %
 E) Astenia gastrica (su 13 pazienti) 77,4 %
 F) Lingua: alterazioni mucose 35,2 %
 G) Disturbi gastrici soggettivi 44,1 %
 H) Curva di Price - Jones alterata 79,5 %

Riportiamo l'anamnesi e gli esami eseguiti in una delle famiglie.

D. Renzo, a. 23, figlio di G. Palma in D. (anemia perniciosa).
 Normali i precedenti fisiologici. Frequenti diarree, senso di peso all'epigastrio. Da qualche tempo torpore psichico, astenia, pallore. Lingua arrossata e liscia ai bordi.

16 ottobre 1945: Hb 51 Gl. R. 2990000. V. Gl. 0,88, fu somministrato Fe e HCl.

21 gennaio 1946: Hb 100 Gl. R. 4500000 V. Gl. 1,11, il paziente sospese il Fe.

8 settembre 1946: Hb 90 Gl. R. 3820000 V. Gl. 1,18.

8 settembre 1946: Esame succo gastrico: reazione alcalina nei quattro prelevamenti dopo stimolazione con $\frac{1}{2}$ cc. di istamina parenterale.

8 settembre 1946: Puntato sternale: rapporto eritroleucoblastico normale; serie rossa in grandissima parte costituita da microeritroblasti. Scarsa componente megaloblastica. Fu ripresa a questo punto la terapia marziale.

22 ottobre 1946: Hb 80 Gl. R. 4550000 V. Gl. 0.88.

P.S. - Scomparsa dei megaloblasti. Miglioramento notevole della sintomatologia subiettiva.

D. Mirella, anni 16, figlia di G. Palma in D. (a. perniciosa).

Menarca a 14 anni. Mestruazioni abbondanti e frequenti. Flusso ogni 15 giorni.

Anemia dai 9-11 anni curata con ricostituenti generali. Attualmente frequenti cefalee. Astenia. Lingua normale.

18 dicembre 1945: Hb 57 Gl. R 3700000 V. Gl 0,77. Fu somministrato Fe e HCl.

7 settembre 1946: Hb 70 Gl. R 3320000 V. Gl 1,06.

12 settembre 1946: Esame succo gastrico (stimolazione istamina parenterale 1/2 cc.).

Tempo di estrazione	0'	15'	30'	45'
Quantità	25 cc.	25 cc.	80 cc.	5 cc.
Reazione	deb. acida	deb. acida	acida	acida
HCl libero	assente	assente	0,14	0,87
Acidi organici	assente	assente	0,51	0,29
Acido Cl combinato	0,58	0,18	1,02	0,58
Acidità totale	0.58	0,18	1,67	1,74

4 dicembre 1946: Hb 80 Gl. R 3790000 V. Gl 1,05.

P.S. - Ricchezza cellulare notevole. Rapporto eritroleucocitario spostato a favore della serie rossa. Scarsissima componente megaloblastica.

21 gennaio 1947: Hb 70 Gl. R 4310000 V. Gl 0,81.

Miglioramento notevole della sintomatologia subiettiva.

D. Graziella, a. 21, figlia di G. Palma in D. (a. pernicioso). Menarca a 12 anni. Mestruazioni regolari. Non lamenta disturbi. Lingua normale.

21 gennaio 1947: Hb 85 Gl. R 4250000 V. Gl 1.

G. Vera, a. 16, figlia di un fratello di G. Palma in D. (anemica pernicioso).

Normale l'anamnesi fisiologica. Nel 1946 pleurite essudativa destra. Non lamenta attualmente disturbi.

17 settembre 1946: Hb 80 Gl. R 3780000 V. Gl 1,08.

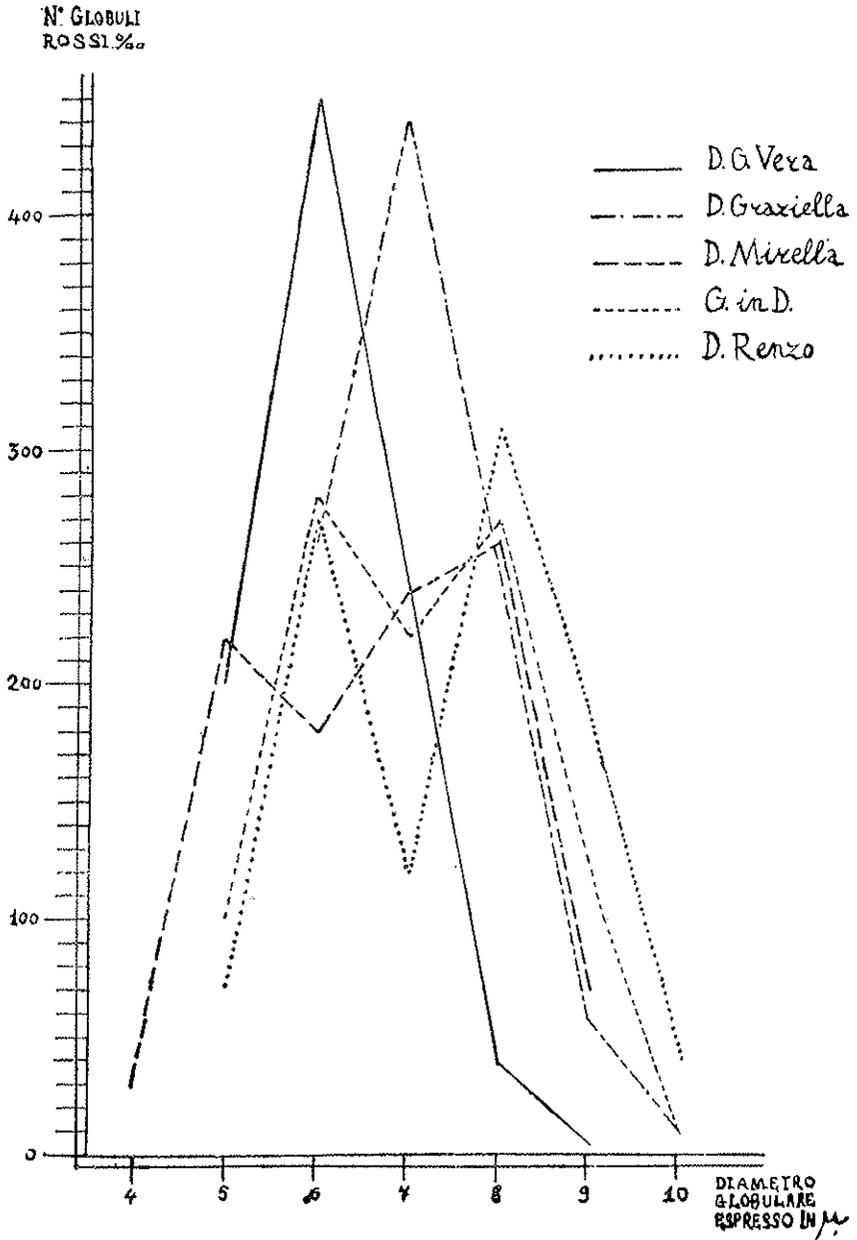
G. Vanda, a. 19, figlia di un fratello di G. Palma in D. (anemica pernicioso). Menarca a 13 anni. Mestruazioni fortemente anticipanti. Nella prima infanzia malaria: dal 1943 coliche epatiche. Attualmente vertigini, ronzii, cefalee.

Obiettivamente: fegato ingrandito, lingua liscia ai bordi.

17 settembre 1946: Hb 73 Gl. R 3940000 V. Gl 0,73.

Sondaggio gastrico: reazione totalmente alcalina dopo stimolazione istaminica. Puntura sternale: rapporto eritroleucocitario spostato a favore della serie rossa; non megaloblasti.

Riportiamo le curve di Price-Jones di quasi tutti i componenti di detta famiglia.



Dalla esposizione di questi casi risulta chiaramente l'esistenza, nei parenti di anemici perniciosi, di un quadro clinico-ematologico caratterizzato dai seguenti dati che spesso si presentano congiunti ma che si possono trovare anche isolati:

- a) ipochilia o achilia (77,4 %).
- b) anemizzazione ipocromica (rara iper.) (67 %).
- c) alterazioni della curva di Price-Jones per lo più a tipo anemia perniciosa, talora con semplice spostamento verso la microcitosi (79,5 %).
- d) eventuale scarsa componente megaloblastica midollare (46 %).
- e) risposta al trattamento ferroso e non a quello epatico.

Tali casi che non corrispondono nè al quadro della a. perniciosa conclamata nè a quello della a. ipocromica essenziale, rappresentano il tipico esempio di quello che si potrebbe chiamare uno «stato prepernicioso».

Questi primi risultati ci hanno deciso a continuare la cura e lo studio. Per il momento appena si può accennare a qualche orientamento da porre più come ipotesi di lavoro che come conclusione. Se i dati accennati si moltiplicheranno e confermeranno quelli che oggi sembrano essere i punti più notevoli della ricerca, si dovrà intravedere nella familiarità di anemici perniciosi non già il fiorire di altri casi di anemia perniciosa, ma invece una enorme frequenza di casi in cui più o meno si manifesta questo gruppo di sintomi: achilia, ipocromia con anemia, profonda alterazione delle curve di Price-Jones. Soprattutto il chimismo gastrico e il ricambio del Fe andrà sottoposto a ricerca accurata. Se, come sembra, il punto fondamentale dell'alterazione si dimostrerà nell'ipochilia e quindi nella iposideremia, l'alterazione costituzionale resterà solo questa. Su di un tal terreno ipochilico, iposideremico, ipocromico durante tutta la prima età, ogni minima occasione provocherà lo scatenarsi di una vera e propria anemia ipocromica.

Verso lo scadere del quarto decennio di vita, sia per il deflettere delle funzioni gastriche proprie di questa età, sia per un accentuarsi delle condizioni congenite delle debolezze secretorie gastriche e intestinali, sia infine per lo stabilirsi di un circolo vizioso fra iposideremia e fatti degenerativi epiteliali (eventuale passaggio per una sindrome di Plummer-Vinson) si giungerebbe a quel momento critico

in cui dalla vecchia tendenza alla ipochilia si passerebbe alla vera achilia e quindi alla vera anemia perniciosa.

Il sistema di profilassi dell'anemia perniciosa familiare consisterebbe quindi nel depistamento di questi casi e nel loro prolungato trattamento con sali ferrosi. Con questo non si verrebbe certamente a modificare la congenita debolezza della mucosa gastrica, ma si verrebbe ad interrompere quel circolo vizioso che partendo dalla debolezza congenita giungerebbe alla iposideremia la quale a sua volta accentuerebbe il rapido cammino verso la distruzione completa della mucosa gastrica e verso l'anemia perniciosa.

Come controprova a questo modo di vedere abbiamo indagato su 100 dei nostri anemici perniciosi ed abbiamo trovato nel 47 % dei casi un periodo più o meno lungo di anemizzazione precedente la malattia. Questo fenomeno poteva essere interpretato come una prima manifestazione dello stabilirsi della achilia che in un primo tempo compromette solo la formazione dell'HCl e quindi la formazione del sale ferroso. Sarebbe questa la fase in cui più frequentemente vengono colpiti i familiari degli anemici perniciosi dei quali abbiamo parlato più sopra.

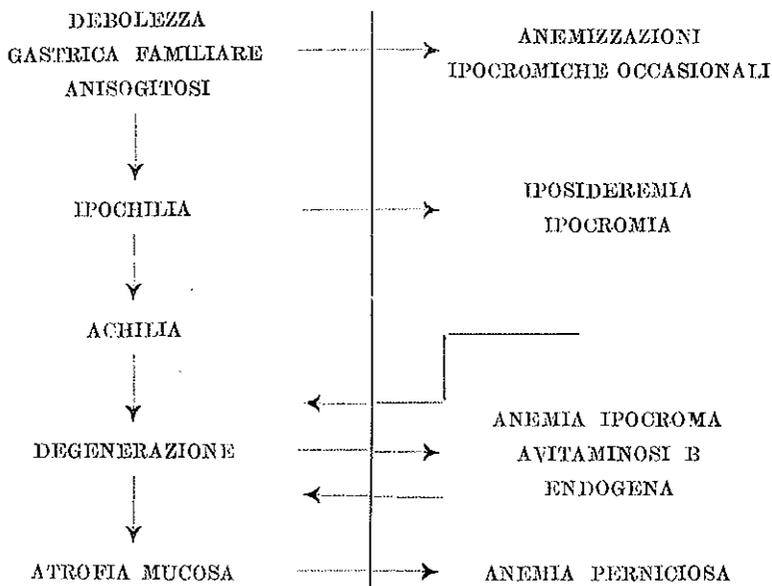
L'ulteriore passo verso l'anemia perniciosa può venire interpretato o invocando il proseguire delle manifestazioni di debolezza congenita della mucosa gastrica o ammettendo sia pure accanto alla debolezza congenita l'insorgenza di un circolo vizioso. È noto infatti che il Fe oltre che essere elemento fondamentale per l'emopoiesi è un condizionatore biologico di primissima importanza per la vita di molti tessuti e soprattutto degli epiteli (epiteliopatia sideropriva, ragadi labiali, sindrome di Plummer-Vinson, ecc.).

La insorgenza quindi di uno stato sideroprivo può di per sé determinare una labilità degli epiteli e della mucosa gastrica, costituendo, come si è detto, un circolo vizioso fra causa ed effetto.

A proposito di quest'ultima va infine ricordato che l'intreccio sintomatologico tra iposideremia ed avitaminosi B è spesso talmente stretto da rendere perplessi sui confini da assegnare all'uno o all'altro fenomeno e che l'una condizione predispone alla insorgenza dell'altra attraverso le alterazioni anatomiche e funzionali dell'apparato gastrointestinale.

Quanto abbiamo detto circa la nostra ipotesi sulla insorgenza

della a. p. dal terreno familiare studiato può esser riassunto sul seguente schema.



Va ricordata infine l'affermata esistenza di rapporti tra anemia perniciososa e carcinoma gastrico. Abbiamo voluto particolarmente indagare su questo punto nella familiarità dei nostri anemici perniciosi. Abbiamo trovato che su 184 famiglie di anemici perniciosi in 11 sarebbe stata diagnosticata l'esistenza di un carcinoma gastrico in qualcuno degli ascendenti o collaterali (genitori, zii, fratelli, cugini) del malato affetto da anemia perniciososa, una frequenza quindi del 6 % circa, cifra molto esigua davvero e comunque tale da non ritenere probabile l'esistenza di un nesso patogenetico comune alle due malattie.

Nel corso della stessa indagine abbiamo potuto rilevare che nelle stesse famiglie l'ulcera gastrica ricorreva con una frequenza del 5 % circa (9 casi su 184 ceppi) e infine che nel 3 % circa (6 casi) veniva riferita l'esistenza di una affezione gastrica di natura imprecisata.

IV - ALTRI FATTORI PREDISPONENTI

(PUSIC)

Abbiamo voluto indagare se nell'insorgenza della malattia potevano avere una qualche importanza alcune particolari condizioni e cioè la vita disagiata e le deficienze alimentari.

Abbiamo esteso questa indagine a 177 pazienti di cui 57 uomini e 144 donne. Abbiamo trovato che le deficienze alimentari erano presenti in 22 uomini (38,6 %) e in 67 donne (38,7 %) e che queste si associavano a una vita disagiata in 10 uomini (17,5 %) e 35 donne (30,7 %).

Bisogna a questo punto precisare che cosa intendiamo per deficienze alimentari; dobbiamo cioè distinguere tra quelle che sono, diciamo così, le deficienze alimentari specifiche (carne, uova, burro, latte, lievito di birra, ecc.) e che sono quelle di cui noi abbiamo dato più sopra le cifre percentuali, e un altro fenomeno che si è verificato dal 1940 in poi e cioè il diminuito apporto alimentare globale in rapporto con il tesseramento ammonario. Bisogna infatti a questo proposito ricordare che il tesseramento in Italia è stato assolutamente insufficiente al normale fabbisogno calorico in quanto anche nei momenti migliori raggiungeva sì e no le 1300 calorie, ed è sceso in momenti particolari, per es. a Roma, dalla metà del 1943 in poi, a cifre addirittura irrisorie, e ancora attualmente si aggira appena sulle 700 calorie ⁽¹⁾.

Una tal carenza alimentare generica e specifica di fattore esogeno non può essere chiamata in causa come fattore determinante della anemia perniziosa. Nella nostra casistica infatti figura un solo caso di a. p. puramente esogeno in un malato che da anni si teneva volontariamente a dieta carenziata di fattore esogeno per preoccupazione a sfondo neurastenico e patofobico. In tutti gli altri casi noi crediamo che la carenza abbia giocato solo un ruolo scatenante in malati giunti al limite del compenso che altrimenti si sarebbero manifestati solo nei mesi e negli anni successivi.

¹ La razione ufficiale (calcolo UNRRA) è di 697 calorie.

Su per giù le stesse osservazioni dobbiamo fare anche per la vita disagiata. Non si tratta solo del disagio generico che può essere portato, per esempio, dallo stato di guerra, dai patemi d'animo ad esso connessi, ma anche in molti dei nostri malati da disagi specifici in rapporto con sfollamenti, evacuazioni forzose, perdita delle abitazioni in seguito a bombardamenti, vita in campi di concentramento, ecc., che li hanno costretti, o (si tenga presente che oltre a tutto si tratta anche per la maggior parte di persone anziane) a una vita non solo impossibile, ma alla quale non erano assolutamente abituate.

L'incidenza di tali fattori può in parte essere ravvisata nello aumento dell'insorgenza negli anni di guerra (v. grafico 1), quantunque debba essere tenuto presente quanto è già stato obbiettato a questo proposito a p. 000.

La deposizione anamnesticca di disagi e deficienze alimentari fu nettamente superiore nel sesso femminile e ciò non meraviglia se si pensi che è sempre la donna quella che più direttamente risente delle privazioni in seno alla famiglia.

Anche ciò può essere invocato a spiegare la prevalenza del sesso femminile qualora si voglia ritenere significativa la prevalenza da noi notata.

Per quanto riguarda l'importanza di particolari momenti fisiologici dell'organismo in rapporto con l'insorgenza della malattia dobbiamo dire che il rapporto tra l'allattamento recente (o in corso) e la comparsa dell'anemia perniciosa, citato a volte nella letteratura, ci è sembrato assolutamente insignificante. Infatti solo in due su 120 malate abbiamo potuto riscontrare tale coincidenza, percentuale evidentemente del tutto trascurabile specie se si considera non solo che ben 88 di esse e cioè il 73 % hanno avuto delle gravidanze, ma anche che, come si può osservare nella seguente tabella, la grande maggioranza delle nostre malate è multipara.

TABELLA 7
Prolificità nella casistica femminile

Gravidanze	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Donne N.	10	17	14	15	7	8	5	2	4	1	3	1	—	1

Complessivamente dunque le nostre malate hanno avuto 395 gravidanze, di queste 71 risultano interrotte da aborto, rimangono pertanto 314 gravidanze a termine. La coincidenza del fattore allattamento si è verificata solo nel 0,6 % dei casi.

Non abbiamo dei dati che ci permettano di escludere nè di affermare che questo elevato numero di gravidanze, presente nella maggior parte delle nostre malate, possa aver avuto eventualmente la sua importanza come fattore predisponente alla malattia.

Anche i rilievi relativi alle gravidanze interrotte da aborto non ci permettono di arrivare ad altre conclusioni. Vi è qualeuna (5 %) delle nostre malate in cui il numero delle gravidanze interrotte da aborto supera quello delle gravidanze a termine, ma l'esiguità della cifra è tale, e d'altra parte tanti possono essere gli altri fattori causali, che non ci sentiamo davvero in grado di poter affermare neanche in questi casi, che vi possa essere un rapporto di dipendenza da una stessa causa comune tra la facilità all'aborto e la successiva insorgenza, a volte anche a distanza di molti anni, delle prime manifestazioni conclamate dell'anemia perniciosa.

Diremo anche a questo proposito che l'anemia perniciosa essendo malattia che insorge prevalentemente nella seconda metà della vita e particolarmente nell'età avanzata, nella maggior parte delle nostre malate (70 %) è comparsa dopo o in coincidenza col periodo del climaterio; non crediamo però che per questo si possa affermare un rapporto da causa ad effetto, come pure il fatto di aver riscontrato dei disordini mestruali nelle malate più giovani va verosimilmente messo in rapporto al loro stato di malattia e non considerato come una eventuale predisponente alla malattia stessa.

E a conferma dell'esattezza di questo nostro modo di vedere ricorderemo che nel sesso maschile, in cui il climaterio avviene in età molto più avanzata non abbiamo affatto notato che la malattia insorgesse prevalentemente solo dopo o in coincidenza di detto periodo. Abbiamo potuto solo riscontrare una diminuzione del potere sessuale in coincidenza del manifestarsi o durante la crisi di aggravamento della malattia, che però riprende non appena si verifica il miglioramento delle condizioni ematiche e generali in rapporto con la terapia, e rimane conservato, quando il malato si mantiene in equilibrio terapeutico, anche in soggetti di età piuttosto avanzata.

V - PRECEDENTI MORBOSI

(PUSIC)

Possiamo senz'altro riassumere a questo proposito le nostre osservazioni nel seguente specchio, limitato alle malattie ritenute presumibilmente importanti.

TABELLA 8

Precedenti morbosi nei nostri anemici perniciosi

	Casi	Affezioni dentarie	Disturbi gastrici	Disturbi intestin.	Disturbi epatici	tbc	lue	diabete	malaria	elmintiasi
Uomini casi 62	N.	36	10	23	14	2	3	---	16	---
	%	58	16	37	22,5	3,2	4,8	---	25,8	---
Donne casi 119	N.	88	28	45	36	---	3	2	5	3
	%	80	23,5	37,7	30	---	2,5	1,6	4,5	2,5
Totale casi 18	N.	124	38	68	50	2	6	2	21	3
	%	68,5	21	37,5	27,6	1,1	3,3	1,1	11,6	1,6

Questi dati hanno un valore decisivo se si vuol vedere quali disturbi ed in che percentuale si riscontrano nei precedenti degli anemici perniciosi. Se però all'incidenza alta di taluni di essi si vuol dare un'importanza nella patogenesi della malattia allora risulta evidente che i dati suesposti non hanno alcun valore se non raffrontati a gruppi di confronto. Lo studio in questo senso è in corso.

Ciò premesso si vede come tra tutte le affezioni subbiettivamente avvertite predominano quelle a carico dei denti e questo fatto, anche

perchè in fondo non era stato rimarcato a sufficienza nella letteratura, ci è sembrato degno di particolare interesse tanto che abbiamo creduto più opportuno trattarlo in un capitolo a parte (v. p. 00).

Seguono poi come frequenza i disturbi a carico dell'intestino; si tratta di disturbi di vario tipo che vanno dalla stipsi ostinata di alcuni soggetti alla diarrea di altri, a disturbi di tipo colitico ed enterocolitico, ecc. Non abbiamo potuto comunque stabilire l'esistenza di affezioni intestinali che ricorressero con maggiore frequenza di altre nell'anamnesi dei nostri malati.

Lo stesso dicasi per i disturbi gastrici, relativamente più frequenti nel sesso femminile e che nella loro varietà e molteplicità pur essendo nel loro insieme prevalentemente di tipo funzionale (anoressia, difficoltà di digestione, ecc.) non presentano pure loro niente di caratteristico dal punto di vista qualitativo.

Abbastanza frequenti anche i disturbi a carico del fegato, anche questi più nel sesso femminile che nel maschile; si tratta per la maggior parte di fatti di colecistite calcolosa e non rari gli episodi di ittero.

Se però consideriamo nel loro complesso tutte queste affezioni e disturbi a carico dell'apparato digerente, pur lasciando da parte quelle a carico dei denti e tenuto conto che in un certo numero di casi i disturbi a carico delle varie sezioni erano concomitanti, noi troviamo che ben il 55 % sul totale dei nostri malati e precisamente il 51 % (32 casi) degli uomini ed il 57 % (68 casi) delle donne hanno presentato precedentemente all'insorgenza dell'anemia perniciosa, delle manifestazioni morbose comunque interessanti gli organi digestivi, il che ci sembra debba essere tenuto in una certa considerazione.

È evidente l'importanza da attribuire a questo fatto non nella patogenesi, ma nel determinismo e nello scatenamento della malattia. Il più gran numero dei nostri malati affermava che mentre soltanto dei disturbi vaghi avevano preceduto lo scoppio dell'anemizzazione, questa si era manifestata in pieno solo dopo lo svolgersi di una forma diarroica. Questo sta a dimostrare come la carenza determinata dalla forma diarroica non rappresenta altro che l'ultimo fatto provocatore dello squilibrio definitivo in malati già precedentemente portatori di tutte le condizioni necessarie allo stabilirsi della carenza di principio antianemico.

La maggiore frequenza dei disturbi enterici va certamente in

gran parte attribuita all'achilia, per quel che vi ha in essi di puramente conseguente ai disturbi di digestione gastrica, mentre invece per quanto vi è di alterazioni intrinseche della mucosa intestinale si potrebbe vedere un segno di quel particolare terreno costituzionale familiare già segnalato da altri AA. (Werner, Kaufmann e Thiesen) e di cui sopra abbiamo parlato.

Rarissima l'esistenza nei precedenti dei nostri anemici perniciosi della lue, della tbc., del diabete, delle parassitosi intestinali, per cui ci sentiamo autorizzati ad escludere qualsiasi rapporto tra queste malattie e la successiva insorgenza dell'anemia perniciosa.

Una malattia che abbiamo invece trovato ricorrere con abbastanza frequenza nei precedenti dei nostri malati, è la malaria che, specialmente tra gli uomini, raggiunge percentuali discretamente elevate (25,8 %). Crediamo però che neanche questa malattia, pur inducendo delle fasi di anemizzazione, possa essere chiamata in causa come eventuale fattore predisponente; chè in fatti, se così fosse, nelle zone a forte endemia malarica dovrebbe aversi anche una maggiore morbilità per anemia perniciosa, cosa che invece almeno per quanto ci risulta non è stata affatto descritta.

Valga l'esempio della Sardegna, zona eminentemente malarica in cui l'anemia perniciosa è (rarissima comunicazione verbale del prof. Magrassi, direttore dell'Istituto di Patologia M. di Sassari).

Ancora su un punto dobbiamo intrattenerci e precisamente sulle fasi di anemizzazione precedenti l'insorgenza dell'anemia perniciosa. A parte il fatto che in qualche caso (3-4 %) e più nelle donne che negli uomini, nella storia dei nostri malati risultano periodi di anemizzazione secondaria a perdite di sangue (per ferite di guerra, emorragie post partum) o a prolungati sanguinamenti (per emorroidi o per fibromi uterini), diversi altri malati ci hanno riferito di aver avuto dei periodi più o meno lunghi e più o meno marcati di anemizzazione insorta, senza particolari cause apprezzabili, a distanza di tempo anche notevole dall'inizio dell'anemia perniciosa.

La cosa ci è sembrata di particolare interesse anche perchè si riallacciava al problema dei rapporti tra anemia perniciosa e anemia ipocromica essenziale di cui si è già parlato.

VI - SINTOMATOLOGIA SUBBIETTIVA

(PUSIC)

Riportiamo nel seguente specchio la frequenza dei principali disturbi subbiettivi accusati dai nostri anemici perniciosi:

TABELLA 9

Disturbi subbiettivi accusati dai nostri anemici perniciosi

	Casi	Pallore	Astenia	Criestesia	Disturbi linguali	Disturbi gastrici	Disturbi intestin.	Disturbi nevrosi	Alt. cut.
Uomini casi 62	N.	59	56	40	43	34	31	53	17
	%	95	90	63,5	69	54,8	50	87	27,4
Donne casi 119	N.	117	113	79	82	85	61	93	31
	%	98	95	66	69	71,4	51	78	26
Totale casi 181	N.	176	169	119	125	119	92	146	48
	%	97	93	65,7	69	65,7	50,8	80	26,5

Tra questi i più frequenti sono il pallore e l'astenia, che poi sono quasi sempre associati e sono quelli che molte volte richiamano l'attenzione del soggetto sul suo stato di malattia, entrambi aumentano col peggiorare delle condizioni ematiche fino a raggiungere gradi estremi.

Tra i disturbi dei vari organi, apparati o sistemi, di particolare importanza per la loro frequenza sono quelli a carico dell'apparato digerente e del sistema nervoso.

Tra i primi, a parte le frequentissime alterazioni a carico del sistema dentario per le quali rimandiamo al successivo capitolo (p. 00), risaltano quelle a carico della lingua, dello stomaco, e dell'intestino.

Circa il 70 % dei nostri malati ha presentato, nel corso della malattia glossite più o meno tipica associata o no, a stomatite che in genere regredisce prontamente; cosa che del resto si verifica anche per disturbi gastro-intestinali non appena iniziata l'epatoterapia, per ricomparire non appena la malattia subisce un peggioramento, anche in corso di trattamento epatico se questo non è ottimale.

Vengono poi i disturbi gastrici, un po' più frequenti questi nelle donne (dove superano di poco la frequenza della glossite) che non negli uomini. Tra di essi predomina l'anoressia (che in qualche caso è più spiccata per la carne) segue poi la difficoltà di digestione associata spesso a senso di peso, abbastanza frequente anche la nausea, un po' meno frequenti i dolori all'epigastrio ed il vomito. Un certo numero di malati, in realtà piuttosto piccolo (5-6 %) accusa a volte come sintomo isolato, ma più spesso associato a qualcuno dei precedenti, pirosi gastrica.

Circa la metà dei malati riferiscono disturbi a carico dell'intestino. In oltre la metà dei casi si tratta di episodi diarroidici di varia intensità e durata, in genere ricorrenti. Seguono poi, specie tra le donne, i disturbi di tipo colitico ed entero colitico con alvo irregolare alterandosi i periodi di diarrea a quelli di stitichezza; i rimanenti infine lamentano più o meno stipsi ostinata.

Se si considera che questi disturbi a carico delle varie sezioni dell'apparato digerente, pur essendo variamente tra di loro associati non sono quasi mai tutti presenti nello stesso malato, si vede come le percentuali da noi date per i vari gruppi di disturbi, se considerate rispetto a tutto l'apparato debbono ancora notevolmente essere aumentate, per cui praticamente si può dire che, salvo poche eccezioni, la stragrande maggioranza degli anemici perniciosi presentano qualche disturbo a carico di detto apparato. Va sottolineata invece la non costante percezione subbiettiva delle alterazioni linguali (69 %).

Ugualmente frequentissimi i disturbi a carico del sistema nervoso. La percentuale dell'80 % va in fondo ancora aumentata se si pensa che noi abbiamo segnata a parte la eriestesia (65,7 %) che secondo alcuni AA. verrebbe attribuita alla ipoossiemia come noi riteniamo, da altri compresa tra le manifestazioni dei cordoni posteriori.

Ci si avvicinerebbe così a quella percentuale data nel più completo lavoro da noi conosciuto sulle sindromi neuroanemiche che è quello di Goldhamer, Bethell, Isaacs e Sturgis (su 408 anemici perniciosi) e che è dell'89,5 % per non parlare poi di quello di Ahrens che arriva quasi al 100 %.

La grande maggioranza di questi disturbi rientrano nelle forme così dette lievi e tra essi predominano nettamente quelli riferibili a manifestazioni a carico dei cordoni posteriori, come intorpidamento, formicolio, senso di freddo, iniziale atassia, dolori ecc. e quelli riferibili a manifestazioni cerebrali e cioè irritabilità, depressione, modificazione del carattere ecc. Solo in pochi casi ci è stato anche deposto qualche disturbo a carico degli organi di senso specifico (diminuzione del visus, dell'udito, dell'odorato).

Tra le forme gravi solo qualche caso di atassia molto marcata e qualche caso raro di psicosi.

Da notare che questi dati sono stati ottenuti solo da quanto ci è stato riferito dai pazienti durante la raccolta dell'anamnesi (sui rilievi neurologici obbiettivi diremo in appresso p. 00).

Per quanto riguarda altri disturbi diremo che circa in un quarto dei nostri malati ci sono state deposte delle alterazioni della cute (discheratosi, discromie ecc.) rari invece quelle a carico degli annessi cutanei, da segnalare un caso di alopecia in una malata che risultò poi luetica.

Inoltre circa il 15 % dei nostri perniciosi ci ha riferito di aver avuto edemi durante il decorso della malattia. In una percentuale ancora minore di casi si è avuto dispnea da sforzo, palpitazioni, vertigini, lipotimie, febbre. In qualche caso l'insorgenza della malattia contrariamente a quanto molti asseriscono è stata accompagnata da notevole deperimento con perdita di molti chilogrammi di peso (coesistenza di disturbi enterici?).

Abbiamo anche cercato di stabilire l'ordine di comparsa dei sintomi ma nella maggior parte dei casi ciò non è stato assolutamente possibile. La maggior parte dei nostri malati infatti riferisce di aver notato quasi contemporaneamente tutta una serie di disturbi e non è in grado di precisare l'ordine della loro insorgenza. Non sappiamo se riferire questo a mancanza di autoosservazione o forse al fatto che insorgendo la malattia prevalentemente in età avanzata, si ha a che fare per la maggior parte dei casi con soggetti con ormai scaduta

memoria di fissazione, che si sa fisiologicamente decrescere con l'aumentare dell'età.

Comunque in un certo numero di casi, una cinquantina in tutto, siamo riusciti ad avere delle deposizioni abbastanza precise. Da queste risulterebbe che nel 50 % dei casi il primo sintomo osservato è il pallore, molto spesso accompagnato da contemporanea astenia; nel 4 % i disturbi gastrici, su per giù nelle stesse percentuali i disturbi intestinali, in genere diarrea e infine in un altro 4 % circa, la criestesia.

Come secondo sintomo compare rispettivamente nei casi iniziati con pallore o astenia, in circa un 50 % la glossite, in percentuali molto minori disturbi gastrici o intestinali; nei casi invece iniziati con disturbi a carico della lingua, stomaco o intestino, il pallore e l'astenia. Questa seconda comparsa di sintomi, avviene in genere a distanza variabile da qualche settimana a qualche mese dal sintomo iniziale e spesso si verifica anche qui che due o più sintomi si manifestino quasi contemporaneamente (p. e. glossite e astenia, astenia, pallore e disturbi gastrici).

Infine ci sono stati dei malati che sono riusciti a precisarci anche quale è stato il terzo sintomo insorto e troviamo che in un 10 % è stato il pallore, in un 10 % l'astenia, e in 10 % la glossite, in percentuali minori i disturbi gastrici (5 %) e quelli intestinali.

I disturbi nervosi, criestesia a parte, insorgono più tardivamente e nella maggior parte dei casi avrebbero una tendenza, a detta dei pazienti, ad accentuarsi malgrado la terapia, la quale però è stata insufficiente per molti in questi ultimi anni.

VII - REPERTI OBBIETTIVI

(RIGGIO - PUSIC - MELE - STEFANINI)

a) CUTE E MUCOSE

Il colorito cutaneo presentò sempre un comportamento parallelo a quello del tasso emoglobinico. Il colorito delle mucose presentò a sua volta una maggiore sensibilità e una maggiore specificità. La situazione può essere rappresentata facilmente dai seguenti dati schematici.

Dal 70 % di emoglobina in giù la cute si fa sempre più pallida, raggiungendo un pallore costante verso il 20-30 % di Hb. Dal 70 % in giù anche le mucose si presentano naturalmente pallide, però da 100 a 70 % il pallore mucoso precede quello cutaneo e molte volte si presenta da esso disgiunto.

È precisamente nell'intervallo fra il 45 e il 90 % di Hb che il pallore cutaneo o quello mucoso sono in frequente discordanza. Entro questi valori di Hb i nostri casi stanno decisamente in favore del pallore mucoso che nel 70 % dei malati segue più fedelmente le variazioni dell'emoglobina ematica di quanto non faccia il pallore cutaneo. Su quest'ultimo infatti giocano fattori vasospastici, vasodilatatori, rallentamenti periferici di circolo che possono facilmente portare a cause di errore. Per quel che riguarda la sfumatura cromatica cutanea fu sempre osservato il tipico colore giallo cera vecchia mentre mai fu osservata la sfumatura subitterica, salvo in due casi con episodio malarico recente.

Sempre a carico della cute una pigmentazione cutanea bruna delle parti scoperte fu osservata nel 16,7 % degli uomini. Pure nel 44,1 % degli uomini fu osservata una lieve rugosità quasi «pellagroida» della cute delle mani. Un chiaro rapporto di quest'ultimo dato con un netto aspetto ariboflavinosico della lingua non fu potuto essere messo in evidenza. Nelle donne i dati su esposti furono: pigmentazione 10,7 %, discheratosi 27,6 %.

b) LINGUA

Se si prende in considerazione la totalità delle alterazioni linguali si ottiene una percentuale altissima e precisamente dell'83 % nelle donne e del 91 % negli uomini. Abbiamo distinto la sintomatologia linguale nelle quattro manifestazioni fondamentali seguenti:

- 1) ulcerazioni in atto;
- 2) atrofia da progressiva caduta delle papille;
- 3) rossore in atto;
- 4) con profonde fissurazioni.

Possiamo dire subito che di tutti questi segni le ulcerazioni in atto rappresentano in un anemico pernicioso conclamato, un segno di eccezionale rarità (4 % su tutta la casistica maschile). Se però si prende in considerazione il carattere «atrofia» che viceversa è in altissima incidenza (84 %) risulta chiaro che le ulcerazioni non si osservano perchè già passate quando la sindrome ematologica è conclamata.

Se si osserva inoltre che anche in malati recentissimi che stabiliscono a non più di un anno o due l'inizio della sintomatologia anemica conclamata, già l'atrofia ha raggiunto il massimo, appare evidente come la caduta delle papille e lo stabilirsi dell'atrofia debba essere considerata come un segno precocissimo o addirittura precedente l'inizio clinico conclamato.

Di una importanza nettamente secondaria si dimostra la lingua arrossata. Tale fenomeno che si osserva nel 15 % negli uomini e in misura ancora minore nelle donne si presenta in genere concomitante a disturbi intestinali e specialmente la diarrea. Nella nostra statistica la lingua arrossata (aribo flavinica) una volta sola si presentò in assenza di disturbi intestinali ma in coincidenza a disturbi masticatori piuttosto gravi. In tutti gli altri casi si ebbe la concomitanza dei disturbi dentari con quelli intestinali ed epatici.

La stessa situazione si presenta per la lingua fissurata relativamente rara (6 %) e presente soltanto in concomitanza con disturbi epatici, digestivi e masticatori gravissimi. Concludendo quindi per quel che riguarda la lingua, il sintomo fondamentale dell'anemia perniciosa conclamata risulta essere l'atrofia delle papille linguali più o meno estesa dai bordi verso il centro. La «glossite» cioè l'ulce-

razione con bruciore e dolore in atto rappresenta nell'anemia perniciosa per lo più, un dato anamnestico non sempre chiaramente deposto (vedi sopra). Si deve ammettere anzi che una discreta quantità di glossiti in atto possono passare inosservate (30 % circa).

La lingua arrossata (ariboflavinica) che così spesso viene confusa con la glossite in atto evidentemente non fa parte del fondamento sintomatologico dell'anemia perniciosa ma rappresenta esclusivamente un fenomeno sovrapposto che al pari della cute pellagroide e di parecchi altri entra con frequenza a far parte del quadro clinico dell'anemia perniciosa pur non entrando come causa nel meccanismo patogenetico fondamentale.

c) CUORE E VASI

Poco c'è da dire per quel che riguarda i fenomeni già conosciuti di ingrandimento del ventricolo sinistro e di rumore di soffio sistolico sia puntale, sia nei casi più gravi, diffuso su tutti i focolai. Secondo la nostra statistica risulta inoltre una molto minore importanza da attribuire come frequenza ai rumori venosi sul golfo delle giugulari e altrove.

Tali rumori risulterebbero appena nel 4 % della statistica femminile e meno ancora in quella maschile.

Crediamo invece di dover sottolineare un punto abitualmente messo poco in rilievo nei trattati, e cioè la necessità di una sorveglianza accurata del regime tensorio nell'anemia perniciosa, specialmente durante la ripresa sotto trattamento.

È concetto comunemente diffuso che l'anemizzazione abbassi la pressione e che, quando un'ammalato anemico presenta una pressione alta bisogna guardarsi da una rapida risalita del numero dei globuli rossi e della emoglobina.

La nostra casistica ci ha fatto rivedere questo concetto portando a conclusioni profondamente diverse. Per quanto fino ad ora a noi risulta dallo studio sistematico di Vergati, l'anemizzazione ipotende i normotesi quasi costantemente, ma molto meno di quanto abitualmente si creda e solo quando la cifra dei globuli rossi e della Hb scende intorno al quinto dei valori normali, ossia quando presumibilmente compaiono fenomeni di sofferenza miocardica. Per quel che riguarda gli ipertesi, il comportamento è molto più com-

plesso e va seguito caso per caso. È fuor di dubbio che anche in questo gruppo, che rappresenta il più numeroso tra gli anemici perniciosi, una anemizzazione profonda e prolungata porti ad una caduta della pressione, quando contemporaneamente insorgano fenomeni di sofferenza miocardica. Nelle medie anemizzazioni, invece, non fu frequente l'osservazione di pressioni che si innalzavano nelle ricadute e tornavano alle cifre abituali solo con la normalizzazione dell'ematosi. Da notare inoltre spesso un aumento della differenziale. Questo fatto accanto alla accurata documentazione, in questi malati, del ben noto fenomeno dell'accelerazione del circolo (prova al solfato di magnesio) ci ha fatto supporre che l'aumento della pressione vada ascritta ai meccanismi di compenso che si svolgono fin che il miocardio è integro. L'aumento della gittata sistolica, del volume minuto della contrazione delle arterie contribuirebbe ad innalzare la pressione e la velocità di circolo.

Uno studio completo ed accurato sulla patogenesi del fenomeno, è in corso. Ad ogni modo possiamo già affermare che una pressione elevata in partenza non deve affatto sconsigliare la terapia e, quando mai, deve indurre a praticarla più pronta ed intensa, onde sorpassare rapidamente i valori medi della risalita dei globuli che sembrano essere i più pericolosi per l'iperteso.

Infatti, uno dei due casi di «angor anemico» osservati, gli attacchi si presentavano regolarmente ogni volta che il paziente scendeva sui quattro milioni, per scomparire del tutto quando raggiungeva i cinque.

d) FEGATO

L'epatomegalia fu uno dei segni più costanti e più importanti osservati nei nostri malati, 76 % complessivo con egual comportamento negli uomini e nelle donne. Per semplificare parleremo di fegato grande modicamente quando l'organo giunge fino a due dita dell'areo con l'altezza complessiva di 11-14 centimetri; di fegato notevolmente ingrandito fino a 19 centimetri e di fegato grossissimo (oltre l'ombelicale trasversa) dai 22 cm. in su.

Diciamo subito che l'unico dato relativamente concordante con la grandezza del fegato risultò essere il numero dei globuli rossi di partenza. Salvo due o tre discordanze di cui parleremo tra poco, il

fegato di terzo tipo coincide in genere con cifre al disotto dei 2 milioni di globuli rossi.

Il fegato di grandezza media intorno ai 3 milioni e quello di 11-14 centimetri a valore dei globuli rossi vicino alla norma. Nei malati che presentavano epatomegalia furono osservati precedenti morbosi epatici che spiegassero la tumefazione dell'organo soltanto in casi relativamente scarsi.

Certamente quindi l'epatomegalia è strettamente connessa con il manifestarsi dell'anemia anche se la sua causa prima è da ricercarsi in progressive e concomitanti epatopatie.

Ciò è confermato anche dal fatto che mentre si osserva un certo parallelismo fra grandezza dell'organo e valore dei globuli rossi in partenza, con il migliorare della crasi ematica si assiste ad una detumefazione dell'organo, salvo una piccola percentuale in cui la causa estranea all'anemia, che sostiene l'epatomegalia, permane in atto. Che esista quindi il rapporto causale diretto tra fegato e anemia, pare fuori discussione. È dubbio quale dei due fenomeni vada considerato primario. Il comportamento di fronte alla terapia sembra dimostrare all'evidenza che l'epatomegalia va messa fra i sintomi che prontamente regrediscono con una terapia ottimale. Resta a vedere quanto l'epatomegalia influisca nel decorso e soprattutto sul comportamento rispetto alla terapia. A questo proposito soprattutto il fegato è stato chiamato in causa nei deficit di tesaurizzazione, quantunque sia oggi comunemente accertato che questa non debba essere attribuita esclusivamente al fegato, ma estesa ai reni, al cervello, ecc.

Comunque nella impostazione di un primo gruppo di determinazioni di costanti biochimiche negli anemici perniciosi, affidate al dott. Stefanini, egli ha creduto opportuno di tenere distinte le epatopatie per studiare se in questi ultimi casi si potesse notare una particolare anomalia di comportamento.

Sono state fino ad ora prese in esame la reazione di Takata-Ara, la Colesterinemia e la Bilirubinemia.

La reazione del Takata è stata praticata in 79 pazienti, dei quali 12 potevano essere considerati in stato di compenso per il grande miglioramento della sintomatologia e per aver raggiunto valori emocromocitometrici presso a poco normali e 5 erano resistenti alla terapia epatica per difetto di tesaurizzazione.

I risultati ottenuti sono esposti nella seguente tabella:

TABELLA 10

Risultati della r. Takata in un gruppo di anemici perniciosi

Soggetti	N. esaminati	T. +	T. + Parz.	T. —
An. perniciosi	62	12	6	44
An. p. in compenso	12	2	3	7
An. p. epatoresist.	5	1	1	3
Totale	79	15 (18,88%)	10 (12,62%)	54 (68,50%)

L'accurato studio dei caratteri clinici dei singoli casi esaminati fa concludere che il comportamento della reazione di Takata-Ara non ha alcuna relazione con il tipo clinico, la gravità, il decorso, e la risposta alla terapia epatica dei singoli casi.

Dei 15 casi Takata-positivi, 8 erano malarici recenti (la cui ultima recidiva risaliva al massimo a 3 mesi prima del nostro esame) e questo potrebbe in parte spiegare la elevata percentuale di reazioni positive osservate.

È comune osservazione che i valori di *colesterinemia* sono oggi notevolmente più bassi di quelli ritenuti normali, probabilmente per lo scarso apporto lipidico dell'attuale dieta della popolazione italiana; e specialmente tra le classi più povere, che rappresentano gran parte degli anemici da noi assistiti, è comune osservare un rapido aumento della *colesterinemia* totale con la più completa dieta ospitaliera.

È dunque difficile discutere i risultati ottenuti; tuttavia lo studio del comportamento della *colesterinemia* totale in 57 pazienti sembra permettere le seguenti conclusioni:

a) la *colesterinemia* è negli anemici perniciosi del 20-40 % inferiore al tasso dei soggetti normali. L'entità di questa diminuzione non è però in alcun rapporto con il tipo e la gravità della malattia;

b) nei casi di anemia perniciosa in compenso esaminati (9) la *colesterinemia* ha dato valori pressochè normali. In 4 casi diagnosticati di recente e seguiti in clinica è stato notato un progressivo

aumento della colesterinemia con il miglioramento dei sintomi e delle condizioni anemiche, ma senza stretto rapporto con l'andamento della crisi reticulocitaria. In 6 casi in cui la colesterinemia fu determinata all'inizio della terapia epatica e dopo notevole miglioramento fu notato aumento del tasso colesterinamico dal 20 al 50 %.

Ci sembra dunque di poter concludere che un aumento della colesterinemia ha, nell'anemico pernicioso, significato prognostico favorevole e prelude al prossimo stabilirsi di uno stato di compenso.

c) non si è notato alcun rapporto tra colesterinemia e resistenze globulari che sono state determinate in 81 pazienti, con risultato indifferente in 56, avvicinamento dei valori delle resistenze massime e minime in 14 ed aumento delle resistenze in 11.

La *bilirubinemia* è stata determinata in 53 casi. I risultati sono stati piuttosto variabili. Tuttavia in 41 pazienti (77,36 %) è stata notata leggera iperbilirubinemia per modico aumento della bilirubina indiretta e si è visto che valori notevolmente elevati hanno significato prognostico sfavorevole perchè sono presto seguiti da marcato peggioramento delle condizioni cliniche ed ematiche dei pazienti.

In 4 casi seguiti in clinica non fu osservata alcuna modificazione della bilirubinemia durante la crisi reticulocitaria.

e) MILZA

Diciamo subito che nella nostra casistica abbiamo osservato in un solo caso di anemia perniciosa splenomegalia vera e propria. Per il resto riportiamo brevemente i risultati nella seguente tabella dalla quale risulta evidente come il fenomeno « splenomegalia » in corso di anemia perniciosa vada considerato come di scarsissima entità e frequenza. I rari casi che di quando in quando si osservano debbono venire studiati singolarmente in modo completo prima di ricorrere a più o meno arbitrarie conclusioni.

Dati statistici sulla splenomegalia nell'anemia perniciosa ricavati dalla osservazione di 182 anemici perniciosi

			N. 5 nella cui anamnesi si rilevano precedenti morbosità che possono avere provocata l'attuale splenomegalia. Di tali	malarici 2 epatici 3
	Splenomegalici n. 6 (oltre i 10 cm.) 3,2 %		N. 1 sicuramente da anemia perniciosa	uomini donne 1
<i>Anemici perniciosi</i> N. 182			N. 1 ereditetici	
Uomini n. 61 Donne n. 121	Splenomegalici n. 19 (sotto i 9-10 cm.) 10,4 %		N. 18 con anamnesi negativa	
	Non splenomegalici n. 157 86,2 %			

VIII - ALTERAZIONI OCULARI

(SCHUPFER)

La casistica presa in esame in questo campo dall'aprile 1945 al febbraio 1946, comprendente 67 casi di anemia perniciosa, rappresenta un insieme di osservazioni già abbastanza cospicuo per permettere di formulare sulle alterazioni oculari e sulla frequenza con la quale in tale malattia esse compaiono, alcuni fondati rilievi. Tuttavia, poichè gli esami oculari verranno sistematicamente continuati, le osservazioni non sono da considerare definitive, ma suscettibili di possibili modificazioni coll'aumentare della casistica.

a) ALTERAZIONI DEL FONDO OCULARE

È noto dalla letteratura che le alterazioni oculari nell'anemia perniciosa consistono principalmente in emorragie retiniche, le quali sono di solito piccole (puntiformi, ovali, a fiamma), spesso superficiali, con predilezione per la regione del polo posteriore senza tuttavia colpire in genere la visione centrale. Talora queste emorragie retiniche presentano al centro una chiazza biancastra; si è detto da taluni essere questo reperto caratteristico dell'anemia perniciosa, per quanto ciò non sia del tutto vero perchè lo si ritrova anche in casi di leucemie e di retiniti settiche. Possono inoltre presentarsi, vicino alla regione maculare, delle chiazze biancastre lanose simili a quelle che si ritrovano in casi di retiniti di origine vascolare. Il colorito della retina poi può essere pallido, anemico.

Accanto alle lesioni retiniche si può osservare la papilla ottica fortemente pallida, di solito a bordi netti, ma talora con edema peripapillare tale da far pensare ad una papilla da stasi. I vasi arteriosi retinici sono spesso sottili e scolorati, le vene tortuose; a carico di queste sono state talora descritti dei piccoli aneurismi.

Venendo ai casi da me osservati rileverò anzitutto che le emorragie retiniche sono state relativamente rare (17 casi su 67 esaminati); esse hanno avuto la caratteristica di essere di solito piccole e piut-

tosto scarse, sparse non solo attorno al polo posteriore, ma anche alla periferia: in un solo caso esse hanno presentato al centro una chiaz-zetta biancastra.

Con maggiore frequenza ho trovato il fondo di colorito pallido, specialmente le papille ottiche (30 casi su 67), che però avevano bordi netti (ricordo solo un caso, visto qualche anno fa, in cui vi era una modica papilla da stasi) eccettuato un caso in cui la papilla a bordi non ancora netti e la retina circostante tuttora un po' edematosa fanno pensare che precedentemente vi sia stata una forma da stasi.

A questo punto sarà bene chiarire che ho registrato il pallore del fondo oculare solo quando esso era nettamente evidente, ed ho tralasciato quei casi in cui, per es., per una miopia elevata o per marcata distrofia del fondo, esso era discutibile.

Per quanto riguarda i vasi sanguigni, non di rado li ho trovati sottili, specie quelli arteriosi i quali in alcuni casi erano estremamente pallidi; le vene erano talora tortuose, ma non ho mai potuto riscontrare quelle leggere dilatazioni aneurismatiche descritte da altri AA.

Ho invece osservato in 8 casi delle chiaz-zette biancastre retiniche situate in genere al polo posteriore, che però di solito non si presentavano di aspetto cotonoso, per cui è difficile concludere se esse fossero dovute a riassorbimento di emorragie con leucociti degenerati, oppure se piuttosto corrispondessero a delle zone di degenerazione retinica simili a quelle di origine vascolare, tanto più che le ho trovate sempre in pazienti al disopra dei 60 anni.

Una particolare attenzione merita il caso di trombosi della vena centrale della retina, non solo perchè la presenza di trombosi venose negli anemici perniciosi è segnalata come eventualità assai rara mentre essi sono in vita e ancora in discrete condizioni generali (ne sono stati riportati due casi, uno da Heine ed uno da Fileti senza però elementi precisi sul tipo di anemia sofferta) ma anche perchè esso si presta ad alcune interessanti considerazioni cliniche e terapeutiche.

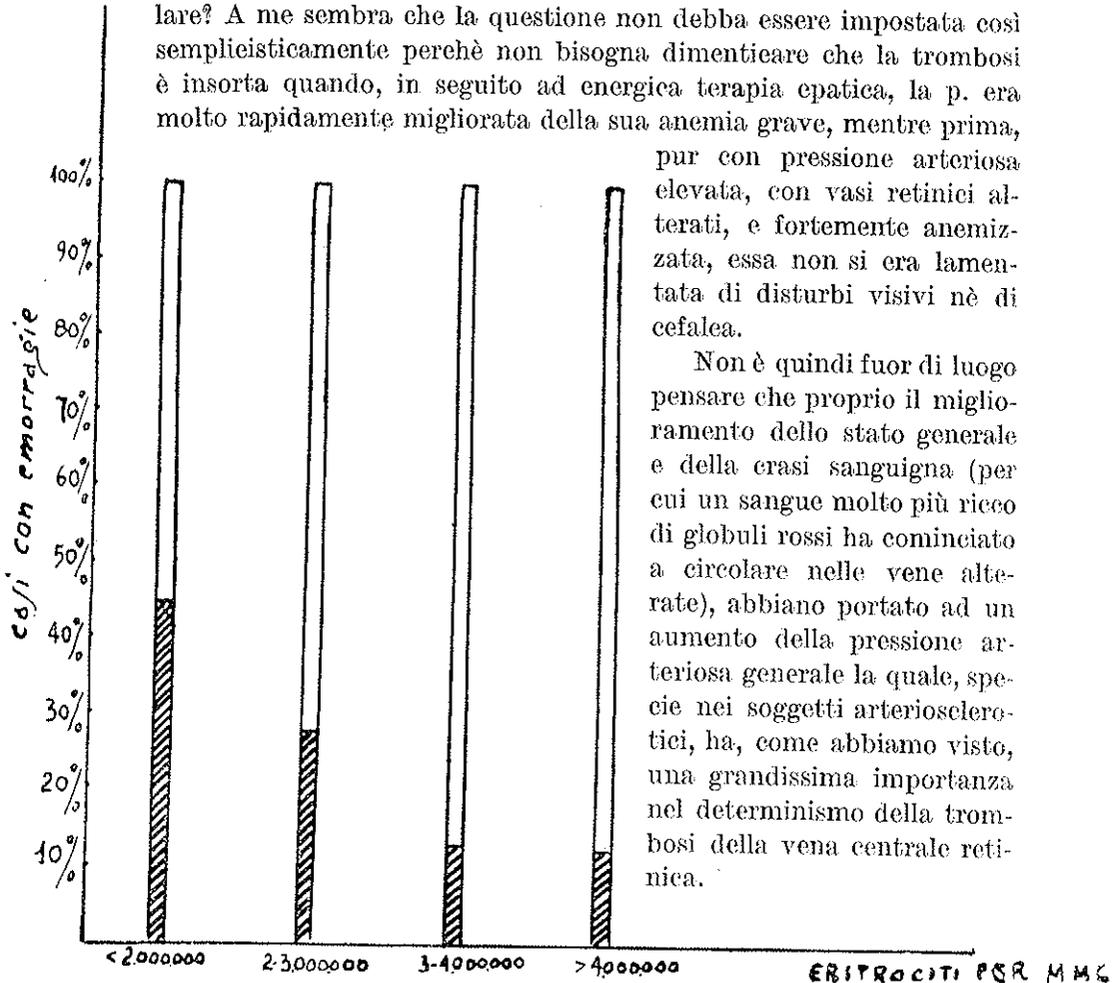
Prima di discutere il mio caso, dobbiamo premettere che nell'anemia perniciosa i vasi venosi retinici sono assai spesso tortuosi, talora anche dilatati, e che anatomo-patologicamente le loro pareti si presentano alterate; va inoltre ricordato che, pur non conoscendo ancora quali siano le vere cause determinanti in genere la trombosi della vena centrale della retina, si ammette che vi abbiano grande importanza la ipertensione arteriosa, la arteriosclerosi, la tortuosità

delle vene e le alterazioni delle loro pareti, oltre a malattie specifiche quali la lues, la tubercolosi, ecc.

Il caso capitato alla mia osservazione riguarda una anemica perniciosa di 74 anni, nella quale la trombosi della vena centrale della retina è insorta durante la cura epatica che aveva portato molto rapidamente ad un miglioramento del quadro ematico. Poichè quando vi è stata la trombosi si è trovata anche cefalea ed una notevole ipertensione arteriosa (Mx. 200, Mn. 100) è possibile concludere senz'altro che è stata semplicemente l'ipertensione la causa dell'accidente oculare? A me sembra che la questione non debba essere impostata così semplicisticamente perchè non bisogna dimenticare che la trombosi è insorta quando, in seguito ad energica terapia epatica, la p. era molto rapidamente migliorata della sua anemia grave, mentre prima,

pur con pressione arteriosa elevata, con vasi retinici alterati, e fortemente anemizzata, essa non si era lamentata di disturbi visivi nè di cefalea.

Non è quindi fuor di luogo pensare che proprio il miglioramento dello stato generale e della crasi sanguigna (per cui un sangue molto più ricco di globuli rossi ha cominciato a circolare nelle vene alterate), abbiano portato ad un aumento della pressione arteriosa generale la quale, specie nei soggetti arteriosclerotici, ha, come abbiamo visto, una grandissima importanza nel determinismo della trombosi della vena centrale retinica.



Qualcuno potrebbe obiettare che è ozioso discutere se in questo caso sia stata o meno la energica cura epatica a determinare la grave alterazione oculare, dato che non si hanno elementi tali da convalidare od annullare sicuramente il dubbio diagnostico; invece a mio parere è molto istruttivo ai fini della terapia in generale perchè ci indica che prima di iniziare la cura epatica occorre studiare bene anche dal punto di vista circolatorio (e l'esame oftalmoscopico può fornire in questi casi preziosi elementi al riguardo poichè si vedono in vivo i vasi sanguigni retinici) i malati di anemia perniciosa specie quando sono persone anziane, in modo da evitare che un miglioramento troppo rapido del quadro ematico possa creare per contro delle cause predisponenti ad alterazioni vascolari sia retiniche sia generali; e qui giova ricordare per es., il caso di Weill e Morax perchè questi due AA. osservarono una improvvisa amaurosi bilaterale insorta in una anemica perniciosa di 43 anni proprio quando il quadro ematico stava migliorando con la terapia, e regredita poi completamente passando per lo stadio di una emianopsia omonima laterale.

b) TENSIONE ENDOOCULARE

Un sintomo non trascurabile, messo in evidenza da Suker alcuni anni or sono, è la diminuzione della tensione endoculare nei casi di anemia, particolarmente in quelli da perniciosa e da agranulocitosi; tale reperto, secondo l'A. americano, si ritrova in quasi tutti questi p., sembra essere legato al grado di anemia e non è fonte, di per sè, di complicazioni funzionali oculari.

Io ho eseguito con il tonometro di Schiötz delle misure in 38 dei casi sopraricordati nei quali ho potuto farlo; se si prende, con Suker, come media normale il tono endoculare = 20 mm.Hg., io ho trovato che sui 38 casi di anemia perniciosa da me misurati, ben 32 erano al disotto di tale valore, e che tra essi ve ne sono uno con 12, due con 13. Se però si tiene conto che, secondo alcuni AA., il tono endoculare medio è intorno a 19 mm.Hg per i soggetti al disotto di 50 anni, e intorno a 17 per quelli al disopra di tale età, il numero dei casi di ipotensione, pur scendendo a 23 rappresenta sempre il 60,5 % di tutti quelli esaminati.

Quanto ai rapporti tra anemia e tensione endoculare non mi è

stato per ora possibile trovare una loro assoluta corrispondenza come aveva detto Suker, pur avendo trovato in generale i valori più bassi nei soggetti con globuli rossi al disotto di 2.000.000; a me sembra però che un rapporto ben più evidente esista tra tensione endoculare e stato generale del p.

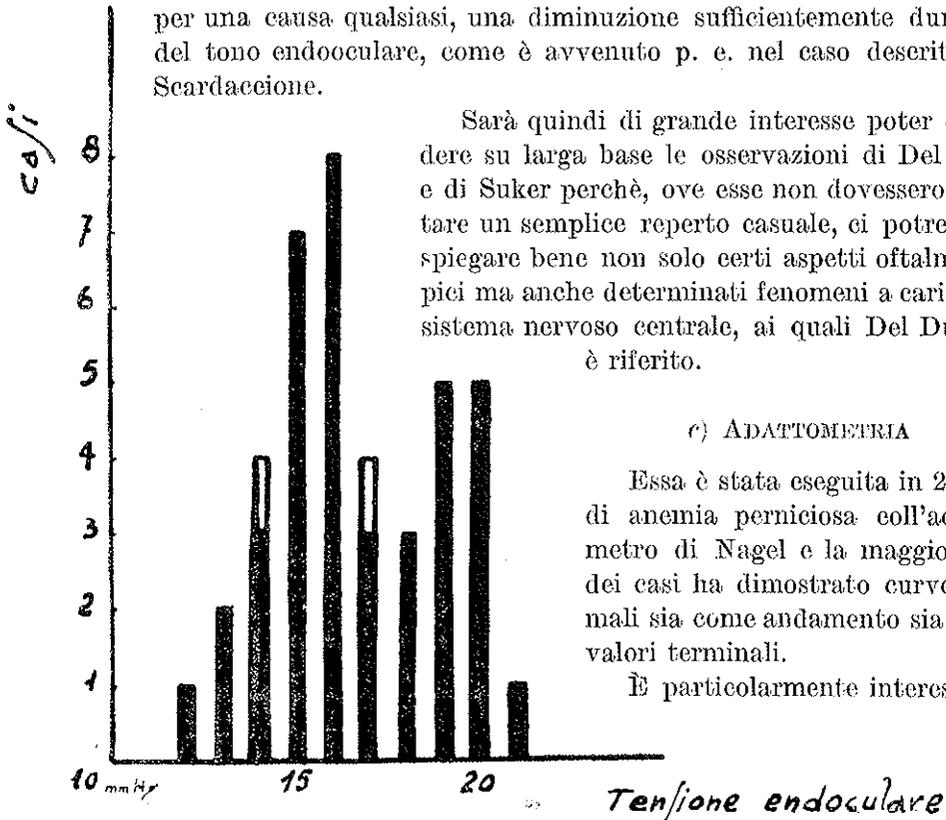
La questione della pressione endoculare riveste poi un particolare interesse ove si voglia cercare di interpretare quei casi di papille a bordi sfumati e di quelle da stasi che si trovano talora negli anemici perniciosi, tanto più che Del Duca ha a suo tempo descritto in essi delle ipertensioni endocraniche con aumento di pressione del liquor; tuttavia non è affatto detto che, come del resto accade anche in altri casi di ipertensione del liquor, si debba avere come conseguenza il quadro oftalmoscopico relativo, il quale infatti qui si presenta solo raramente; può però insorgere se si determina, per una causa qualsiasi, una diminuzione sufficientemente duratura del tono endoculare, come è avvenuto p. e. nel caso descritto da Scardaccione.

Sarà quindi di grande interesse poter estendere su larga base le osservazioni di Del Duca e di Suker perchè, ove esse non dovessero risultare un semplice reperto casuale, ci potrebbero spiegare bene non solo certi aspetti oftalmoscopici ma anche determinati fenomeni a carico del sistema nervoso centrale, ai quali Del Duca si è riferito.

c) ADATTOMETRIA

Essa è stata eseguita in 20 casi di anemia perniciosa coll'adattometro di Nagel e la maggioranza dei casi ha dimostrato curve normali sia come andamento sia come valori terminali.

È particolarmente interessante



rilevare: *a)* che uno dei casi più gravi di anemia ha avuto valori di poco inferiori a quelli dati come medi normali; *b)* che se si tiene conto della diminuzione del senso luminoso coll'andare degli anni, solo in un caso si può parlare di leggera riduzione della sensibilità luminosa della retina in relazione con l'anemia perniciosa.

d) MUSCOLATURA ESTRINSECA OCULARE

Di particolare interesse sono due casi di diplopia in anemici perniciosi; in uno di essi tale sintomatologia scomparve, in seguito ad energica cura epatica, prima di venire alla mia osservazione, per cui non è dato saper quale fosse il muscolo interessato. Nell'altro caso si poté mettere in evidenza una netta paresi del muscolo retto esterno di OD, la quale scomparve anche essa dopo la cura epatica.

Per quello che mi risulta dall'esame della letteratura, sono questi i primi casi di alterata funzione della muscolatura estrinseca oculare descritti in soggetti viventi. Per l'interpretazione di tale sintomatologia ci soccorre: 1) il caso descritto da Fraenkel nel quale fu trovata al tavolo anatomico una degenerazione grassa di tutti i muscoli oculari e deposizione di pigmento nell'interno ed in mezzo alle loro fibre muscolari; 2) la possibilità di piccole emorragie cerebrali nella zona dei nuclei della base.

Nulla è stato rilevato invece a carico della cornea, se si eccettuano alcuni casi di dispersione di pigmento sulla Descemet, dispersione che però si può ritrovare anche nei soggetti anziani ed in quelli affetti da malattie gravi e debilitanti.

Nessuna importanza va poi attribuita alle lesioni del cristallino; perchè esse non hanno affatto caratteristiche particolari e possono essere ricondotte all'età dei p.; così pure le riduzioni del visus sono spiegabili con le alterazioni sia dei mezzi diottrici sia del fondo oculare e non vi si può attribuire interesse alcuno.

Dall'esame dei casi sopradescritti di anemia perniciosa a me sembra che si possano trarre alcune preliminari osservazioni assai interessanti.

Così p. e., è scritto in tutti i trattati di medicina generale e della nostra specialità, anche i più moderni, che le alterazioni del fondo oculare sono di grande importanza per la loro frequenza; alcuni dicono che esse compaiono « di regola » (Duke-Elder), altri addirittura

« quasi senza eccezione » (Horner), tutti in ogni modo sono d'accordo nel dire « che si ritrovano in una percentuale molto alta dei casi » (Cabot, p. e., nel 70 %, Hesse nel 94 %).

I reperti da me osservati confermano tale categorica affermazione? Considerando la mia casistica presa nel suo insieme si deve dire di no, perchè la frequenza delle emorragie retiniche riscontrate è, nella sua totalità, del 25,4 %, percentuale che scende al 18 % se si considera che alcuni p. avevano avuto pochi giorni prima dell'esame oculare delle trasfusioni sanguigne le quali, come è noto, possono provocare da sè sole delle emorragie retiniche; comunque tale frequenza è ben diversa da quanto era stato affermato dagli altri AA.

AmMESSO che questi miei reperti vengano confermati da un ulteriore aumento della mia casistica, come è possibile un tale contrasto con i reperti degli altri AA.? Sono essi davvero così contrastanti come pare?

Prima di rispondere a tali quesiti occorre, a mio parere, esaminare un po' più da vicino i dati dei miei pazienti, e precisamente osserviamo il diagramma corrispondente alla frequenza per cento delle emorragie in funzione del numero dei globuli rossi: qui i risultati sono ben diversamente significativi perchè accanto ad una scarsissima frequenza di emorragie retiniche quando i globuli rossi sono al disopra di 2.000.000, noi vediamo che la percentuale di tali emorragie sale al 44,5 % quando gli eritrociti scendono al disotto di questo valore. Cioè risulta ben chiaro che la frequenza delle emorragie diviene molto grande solo quando l'anemia assume un carattere di particolare gravità.

È questo il punto che permette, a mio parere, di spiegare i contrastanti reperti miei e degli altri AA.; infatti noi dobbiamo considerare che le statistiche che vengono sempre ricordate, appartengono ad AA. che le hanno pubblicate: 1) in epoca nella quale l'anemia perniciosa veniva generalmente diagnosticata solo quando l'aspetto dei malati era fortemente anemico e non, come ora succede spesso, anche quando l'anemia è moderata e la diagnosi si basa non solo sulle cifre dei globuli rossi e dell'emoglobina, ma anche sulle caratteristiche del reperto ematologico; 2) in un'epoca precedente all'inizio della terapia epatica dell'anemia perniciosa, quando cioè *tutti i pazienti morivano in un tempo più o meno lungo per l'inesorabile aggravarsi dell'anemia*; è quindi facile comprendere che, specie se gli

esami oftalmoscopici venivano fatti negli ultimi stadi della malattia, quando cioè il p. si avviava verso la cachessia, le emorragie retiniche divenissero assai frequenti (ed anche la retinite cachettica presenta con grande frequenza le emorragie).

È probabile poi che la frequenza delle emorragie retiniche divenisse anche maggiore a causa delle trasfusioni sanguigne che, prima dell'era epatica, costituivano l'unica terapia per questi malati che desse qualche transitorio giovamento. E qui, a proposito di trasfusioni, va ricordato che esse provocano facilmente fenomeni emorragici retinici.

Si deve poi anche notare che nei nostri casi le emorragie retiniche si ebbero tutte, eccettuati due casi, in persone oltre i 60 anni, anzi in 3 oltre i 70, in un'età cioè nella quale molte altre cause potevano favorire l'insorgenza di fatti emorragici.

Sarebbe perciò, a mio parere, molto opportuno che nei trattati si facesse una netta distinzione per quanto riguarda il reperto oftalmoscopico dell'anemia perniciosa tra forme di anemia perniciosa molto grave ed avanzata e casi più leggeri, tra periodo attuale della terapia epatica e periodo in cui tale terapia non esisteva; oggi che abbiamo in mano il mezzo di curare l'anemia perniciosa è difficile arrivare a stadi anemici tali quali si trovavano qualche anno fa, e quindi le condizioni per l'insorgenza delle emorragie retiniche si presentano attualmente con assai maggiore rarità. Lo provano la percentuale esigua dei miei casi e la casistica che si desume dal lavoro di Suker (1934) il quale su 25 p. non ne trovò alcuno con emorragie, pur essendovene 4 al disotto di 1.000.000 e 7 al disotto di 2.000.000 di globuli rossi.

Bisognerebbe vedere se nei malati con emorragie retiniche esistevano fatti emorragici in altre parti. Un altro elemento d'importanza clinica che si può desumere dalla mia osservazione è che occorre sorvegliare accuratamente i pazienti di a. p. durante la cura onde rilevare le eventuali variazioni della pressione sia endoculare sia arteriosa perchè tanto l'una quanto l'altra possono, nella ripresa generale dell'organismo presentare variazioni notevoli (vedi osservazioni sulla pressione.)

IX - OSSERVAZIONI OTORINOLARINGOLOGICHE

(BOMBELLI)

Frequentando da poco tempo l'Ambulatorio per gli anemici perniciosi tenuto dalla Pontificia Commissione di Assistenza, le mie osservazioni sono poche e non troppo probative per lo scarso numero di osservazioni. I malati di anemia perniciosa da me osservati sinora sono soltanto 11; la scarsità del numero è dovuta, oltre che al breve tempo delle mie osservazioni, al desiderio di eliminare in generale persone di grave età, nelle quali le alterazioni da involuzione senile potessero falsare i dati ricercati.

Le mie osservazioni hanno tenuto conto dei seguenti elementi: anamnesi, mucosa nasale con particolare riferimento allo stato dei turbinati, mucosa faringea, tonsille palatine specialmente dal punto di vista focale; analogamente esplorazione diafanoscopica dei seni paranasali anteriori; laringe, membrane timpaniche, esame funzionale auricolare, cocleare e vestibolare.

In queste ricerche ho tenuto alla massima obiettività; tuttavia mi sono anche posto una ipotesi di lavoro: poichè, secondo le recenti vedute, l'anemia perniciosa va riguardata come dovuta ad una atrofia della mucosa gastrointestinale e alla conseguente anadenia, ho ricercato se negli stessi malati vi fosse uno stato atrofico delle mucose delle prime vie.

Inversamente non ho mancato di far eseguire, in tutti gli atrofici rinofaringei capitati alla mia osservazione, e in particolare negli ozenatosi, le ricerche ematologiche sulla serie rossa; però mai ho riscontrato in essi un'anemia ipercromica.

Comunque sarebbe utile segnalare come nell'ozena, malattia atrofica ed anadenitica per eccellenza, è stato ormai accertato dagli studi di Sluder, Halphen, Schulmann, Alagna e dai casi di Worms, Reverchon, Portmann ecc., l'importanza dell'influsso trofo-neurotico del ganglio sfenopalatino; si è anche tentato di ricercare un eventuale turbamento dello equilibrio endocrino, sotto il cui influsso agisce il sistema nervoso vegetativo. Analogamente, a me pare, sarebbe il

caso di ricercare se negli anemici perniciosi esista qualche alterazione dei plessi simpatici relativi alla mucosa gastrica e intestinale, ciò che potrebbe farsi sia con l'esame istologico di tali gangli nei cadaveri di anemici perniciosi deceduti per la malattia stessa o per altra malattia intercorrente, sia studiando il funzionamento ormonico del sistema endocrino di questi malati e proponendosi di ricreare un tipo di endocrinopatia ed eventualmente di curarla. È questa un'idea, che sottopongo al vaglio ed al travaglio dei colleghi medici e soprattutto degli anatomo-patologi e degli endocrinologi.

Non mi è finora capitato di riscontrare la sindrome glossite-disfagia-anemia descritta da Kelly-Vinson, la quale peraltro è più comune nelle anemie ipocromiche; anche in essa appaiono alterazioni della mucosa e degenerazione atrofica del tessuto muscolare sottostante, ed Hurts crede vi siano modificazioni degenerative nel plesso di Auerbach.

Mi riservo di approfondire le mie ricerche al riguardo, e, inversamente, osservare gli effetti della cura antianemica ferrosa negli atrofici iniziali delle prime vie respiratorie.

Ritornando alle mie osservazioni, ne darò in breve forma statistica i risultati:

Su 11 malati osservati, 6 accusavano vertigini in passato o in atto.

Mucosa nasale: in 5 casi ho rilevato ipotrofia e pallore dei turbinati, in 1 caso invece ipertrofia.

Faringe: in 4 casi, fatti ipertrofici; in 1 caso Herpes.

Tonsille palatine: in 4 casi leggeri fatti infiammatori prevalentemente criptici.

Seni paranasali: in 4 casi, modica velatura diafanoscopica dei seni anteriori.

Laringe: nulla.

Quadro otoscopico: in tutti i casi ho riscontrato lievi fatti catarrali.

Esame funzionale labirintico: (praticato mediante le prove di Weber, Rinne, Schwabac, Galton, orologio; sintomi vestibolari spontanei, sintomi da posizioni del capo per il complesso otricolo-sacculare, prova di Mach, rotatoria, Kobrak-Lugli). In tre casi modica ipoacusia da alterazione dell'orecchio medio; in un caso tutte le prove dettero risultati normali; in 10 casi alterazioni più o meno marcate dell'orecchio interno vestibolare, in 2 dei quali accompagnate da lievi alterazioni cocleari; di questi 10 casi, 3 presentavano iperecci-

tabilità vestibolare destra, 1 ipoeccitabilità destra; i rimanenti 6 casi presentavano strane sconcordanze fra le varie prove, come spesso si osserva nelle labirintiti luetiche: in 2 di essi contro la comparsa di vertigini spontanee stava un esame vestibolare normale o quasi.

Come breve commento ai fatti su riferiti, noterò la prevalenza delle turbe labirintiche sia dal punto di vista anamnestico che funzionale: mi riprometto di approfondire tali osservazioni, integrandole con l'audiometria mediante audiometro modernissimo di cui presto potrò disporre.

Una seconda osservazione si riferisce ai possibili foci tonsillari e sinusali: nessuno dei casi in esame è stato probativo da questo punto di vista. Una terza osservazione riguarda lo stato trofico della mucosa nasale e faringea: l'ipotrofia e il pallore dei turbinati frequentemente osservato e la presenza di un herpes faringeo richiamano l'attenzione su quelle turbe neuro-vegetative sopra considerate: argomento questo che merita, a mio parere, di essere approfondito.

X - ALTERAZIONI STOMATOLOGICHE

(FIORENTINI)

a) METODO DI ESAME

Per quanto riguarda l'esame della cavità orale ed in particolare dei denti e delle gengive, abbiamo preso in esame 78 donne e 37 uomini, servendoci di un nostro tipo di cartella di cui riproduciamo un facsimile nella tavola 11.

Sullo schema dentario vengono segnate le carie, con le loro rispettive sedi, le otturazioni e le protesi.

Al disotto dello schema dentario vi sono 8 serie di 32 quadratini, uno per ciascun dente, e per ciascun sintomo preso in esame. Nella I serie vengono segnati i denti mancanti con croci blu e rosse a secondo si tratti di denti cariati o piorroici.

Questo accertamento raramente è stato difficoltoso, facilitato come è dall'anamnesi e dall'esame obiettivo del tratto di gengiva edentula.

La retrazione gengivale (R), la profondità della tasca (ts) e la mobilità del dente (M) sono stati i primi tre sintomi considerati. Per questi come per gli altri seguenti ci siamo serviti di espressioni numeriche per indicare il tipo e la gravità della lesione.

Per quanto riguarda la retrazione gengivale abbiamo indicato con 1 una retrazione fino a 2 mm., con 2 una retrazione da 2 a 4 mm., con 3 da 4 a 6 mm., con 4 oltre i 6 mm. Lo stesso abbiamo fatto per la profondità della tasca, mentre per la mobilità del dente abbiamo indicato con 1 un sintomo appena accennato, con 2 un sintomo di media entità senza migrazione del dente, con 3 una mobilità con contemporanea migrazione del dente, con 4 la presenza di mobilità verticale. Da queste cifre abbiamo poi ricavato degli indici¹, e cioè

¹ L'uso del termine di « indice » usato in questo senso è criticabile dal punto di vista matematico e statistico perchè comprende quattro dati espressi in sistemi di misura diversi. Abbiamo mantenuto tale termine improprio per seguire l'uso invalso in medicina di denominare « indici » i sistemi di rappresentazione sintetici di una determinata situazione fisiopatologica, anche se per molti di quelli già in uso, vale l'obiezione suddetta.

un indice di retrazione gengivale, un indice di profondità della tasca ed un indice di mobilità del dente secondo la seguente formula:

$R = \frac{R}{d}$; $T = \frac{T}{d}$; $M = \frac{M}{d}$ in cui R indica la somma dei numeri indicanti per ciascun dente la retrazione gengivale; T, la somma dei numeri indicanti la profondità della tasca; M, la mobilità del dente; d, il numero dei denti presenti nella bocca. Applicando poi quest'altra formula $I_p = \frac{R+T+M+(dex\ 9)}{d+de}$ abbiamo ricavato l'indice del para-

denzio che con criterio matematico e confrontabile, ci può indicare il grado e l'evoluzione della malattia; ed è appunto per questa ragione che in quest'ultima formula abbiamo considerato anche i denti estratti od eliminati per paradenziopatia (de) dando a ciascuno valore 9. Per ulteriori considerazioni da fare sul valore di questo indice rimando a una mia precedente nota ¹.

Mediante massaggio gengivale in senso verticale e dell'apice verso il colletto del dente, è possibile evidenziare l'eventuale secrezione delle tasche, con vari gradi d'intensità anche questi segnati da 1 a 4, con un criterio che necessariamente risulta meno preciso ed obiettivo di quello usato per i sintomi precedenti, risentendo di più del giudizio subiettivo personale di valutazione; comunque sufficiente per identificare in via approssimativa il grado d'infezione.

Per il tartaro è stato usato il medesimo metodo tenendo conto soprattutto per ogni singolo dente quanta parte di esso fosse ricoperta. I quadratini indicanti le papille interdentali risultano spostati rispetto agli altri in modo da comprendere due denti vicini, e ciò per un evidente criterio topografico; ad ogni tipo di alterazione della papilla e delle gengive abbiamo attribuito anche qui un numero.

I gradi di abrasione segnati sullo schema sono quelli comunemente usati indicando: I, l'abrasione fino a scomparsa dello smalto, con trasparenza o scoprimento della dentina; II, abrasione che colpisce le sole cuspidi; III, abrasione fino a metà corona; IV, abrasione fino a 3/4 od oltre della corona.

Poichè come vedremo meglio in seguito, fra le teorie etiogenetiche dell'anemia perniciosa esiste non dimostrata nè smentita, l'ipotesi che si possa in alcuni casi far risalire l'origine della malattia alla

¹ Clinica Odontoiatrica n. 4-1946.

sepsi orale, abbiamo voluto completare i dati fin qui esposti, con quelli anamnestici riguardanti la presenza nella storia dei nostri malati di accessi di origine dentaria, tonsilliti, ecc.; tenendo conto se questi si siano presentati prima o dopo l'insorgenza dell'a. p. Lo stesso criterio è stato seguito per l'esame anamnestico riguardante le stomatiti, le gengiviti e le emorragie gengivali.

Avendo notato nei nostri malati una notevole frequenza di paradenziopatie allo scopo di vedere più chiaro il rapporto d'interdipendenza con l'emopatia, abbiamo voluto tener conto dello stato dell'occlusione, ben conoscendo la possibilità dell'esistenza delle paradenziopatie da sforzo come conseguenza di una malaocclusione.

Ci siamo limitati alla semplice diagnosi generica di malaocclusione, esulando dai nostri scopi una diagnosi più precisa del tipo di alterazione.

Allo scopo di determinare un terreno organico, eventualmente predisposto alle paradenziopatie, molto genericamente per l'impossibilità attuale di uno studio più preciso in merito, abbiamo tenuto conto dei familiari eventualmente sofferenti per paradenziopatie. Abbiamo inoltre indagato sul periodo dell'eventuale insorgenza di questa malattia prima della comparsa dell'anemia perniciosa, ed in modo da essere certi di doverla considerare assolutamente indipendente dall'emopatia; e ci siamo informati se i pazienti stessi hanno avuto la sensazione di un peggioramento nelle condizioni della bocca dopo l'insorgenza della malattia. Ognuno di questi dati è stato segnato sullo schema se positivo o negativo nell'apposita colonna, in cui per ciascun caso il dato clinico è segnato con un più o con un meno o con un numero, e ciò allo scopo di avere un quadro sintetico e comprensivo, capace di permettere un conteggio statistico dei dati in esame.

La buona efficienza masticatoria è essenziale per una buona digestione con conseguente buona assimilazione degli alimenti, perciò abbiamo ritenuto integrare i dati della capacità masticatoria secondo il metodo di Mamlock, con quelli dell'indice delle carie, in modo che l'esame comparativo dell'indice del paradenzio, dell'indice delle carie e della capacità masticatoria, ci potesse dare un elemento di giudizio abbastanza esauriente, per una esatta valutazione della capacità dei nostri malati, a masticare bene e quindi ben digerire gli alimenti. La capacità masticatoria secondo i dati di Mamlock è

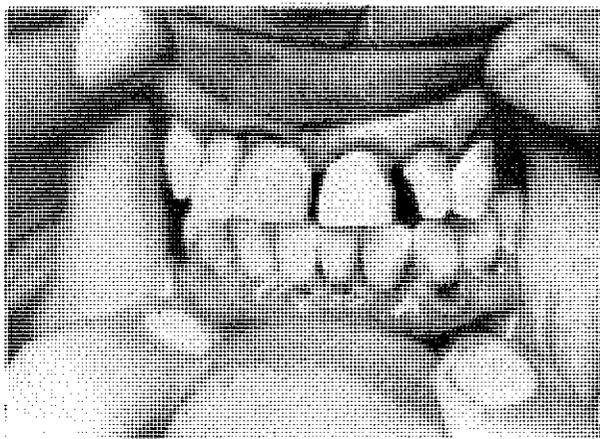


Fig. 1 - Caso n. 125. B. T. a. 39. Orletti gengivali nell'arcata superiore. Gengive edematose, atrofia delle papille e retrazione gengivale.

Fig. 2 - Caso n. 87. G. S. a. 83. Atrofia delle papille e delle gengive. Retrazione gengivale.

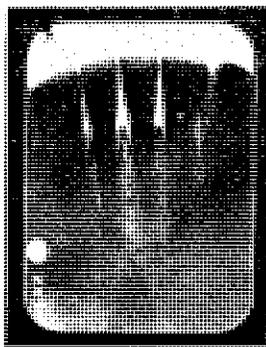
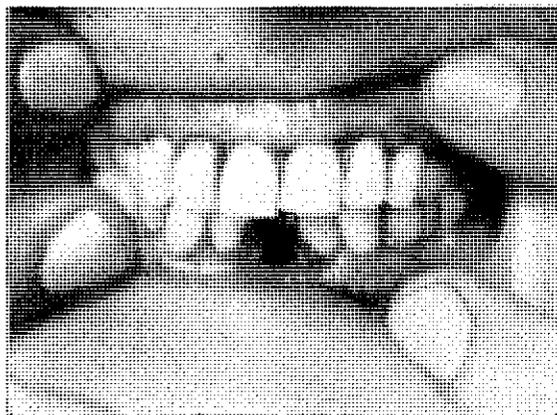
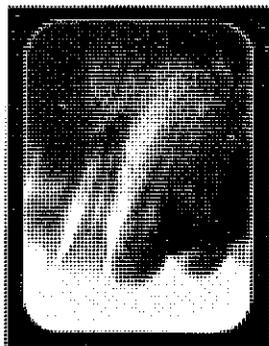


Fig. 3 - Caso n. 9. C. A. a. 16. Zona degli incisivi inferiori. La cresta alveolare fra i due incisivi centrali inferiori, si presenta di struttura più rarefatta. Gli spazi periodontali sono allargati. La lamina dura è leggermente riassorbita all'apice della cresta alveolare.

Fig. 4 - Caso n. 9. C. A. a. 16. Zona del laterale e canino superiore. D si notano i medesimi reperti della fig. 1.



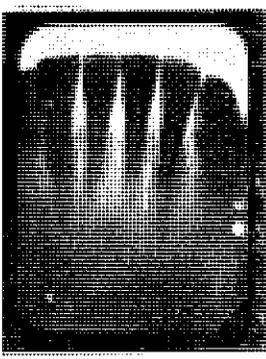


Fig. 5 - Caso n. 120. M. F. a. 33. Zona degli incisivi inferiori. Le creste alveolari fra gli incisivi inferiori, si presentano con trabecolature più fini e rarefatte, ed appaiono riassorbite all'apice, ove la lamina dura è distrutta.

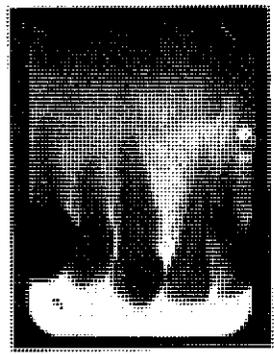


Fig. 6 - Caso n. 120. M. F. a. 33. Zona del canino superiore di D. Notevole rarefazione della cresta alveolare fra laterale e canino superiore D con evidente riassorbimento dell'apice e lamina dura ridotta e quasi scomparsa. Modico allargamento dello spazio periodontale.

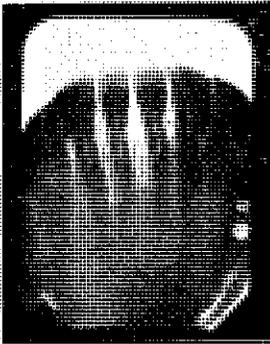


Fig. 7 - Caso n. 102. L. A. a. 36. Zona degli incisivi inferiori. Notevole riassorbimento delle creste alveolari specie fra due incisivi centrali. Lamina dura ridotta. Spazi periodontali allargati.

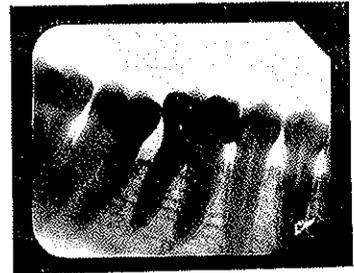


Fig. 8 - Caso n. 102. L. A. a. 36. Zona dei premolari e molari inferiori di S. Le creste alveolari sono smussate, ma la lamina dura è conservata all'apice delle creste alveolari, assente in altre zone.

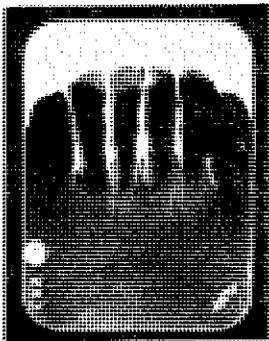


Fig. 9 - Caso n. 173. V. E. a. 37. Zona degli incisivi inferiori. Notevole riassorbimento delle creste alveolari, con scomparsa della lamina dura ed allargamento degli spazi periodontali.



Fig. 10 - Caso n. 173. V. E. a. 37. Zona del canino superiore S. Riassorbimento all'apice delle creste alveolari e scomparsa della lamina dura.

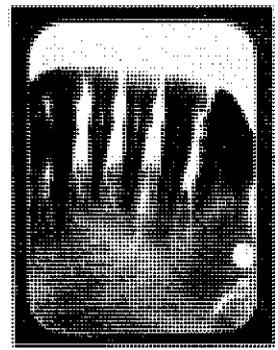


Fig. 11 - Caso n. 125. B. T. a. 39. Zona degli incisivi inferiori. Notevole riassorbimento delle creste alveolari che sono però contornate dalla lamina dura. Spazi periodontali allargati.

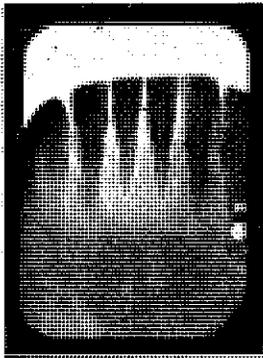


Fig. 12 - Caso n. 139. S. T. a. 41. Zona degli incisivi inferiori. Riassorbimento delle creste alveolari. Notevole allargamento degli spazi periodontali su tutto il contorno delle radici degli incisivi centrali. Lamina dura assente.

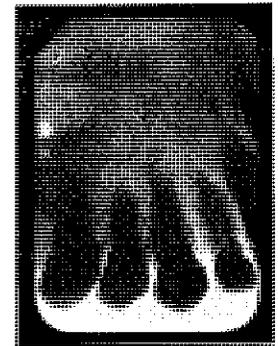


Fig. 13 - Caso n. 139. S. T. a. 41. Zona del canino superiore destro. Riassorbimento dell'apice della cresta alveolare fra laterale e canino, ove la lamina dura è assente. Modico allargamento degli spazi periodontali limitato a $\frac{1}{2}$ inferiore della radice.

Fig. 14 - Caso n. 103. F. M. a. 44. Zona degli incisivi inferiori. Le creste alveolari, specie quella tra gli incisivi centrali, si presenta di struttura notevolmente rarefatta, con lamina dura conservata e notevole allargamento degli spazi periodontali.

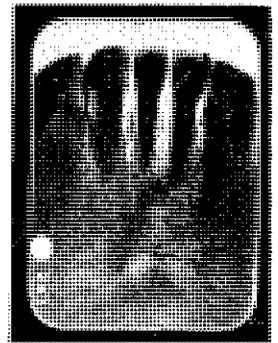




Fig. 15 - Caso n. 8. G. A. a. 48. Zona del canino superiore D. La struttura delle creste alveolari e dell'osso circostante è notevolmente rarefatta. Le creste sono riassorbite fino a metà radice, con lamina dura quasi ovunque scomparsa, ed allargamento degli spazi periodontali.

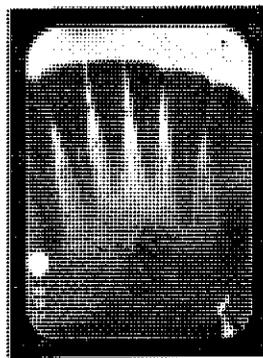
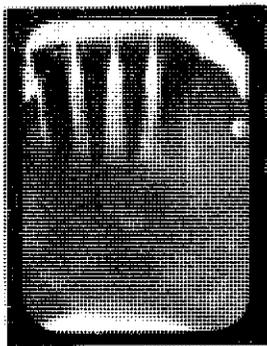


Fig. 16 - Caso n. 238. S. Z. a. 54. Zona degli incisivi inferiori. Riassorbimento delle creste alveolari fino a metà radice, con lamina dura conservata, ma a contorni sfumati nell'apice delle creste. Spazi periodontali allargati notevolmente su tutto il contorno delle radici.

Fig. 17 - Caso n. 25. A. C. a. 56. Zona degli incisivi inferiori. Nelle creste alveolari la trabecolatura è più fine e rarefatta, con riassorbimento dell'apice. Lamina dura scomparsa.

Fig. 18 - Caso n. 25. A. C. a. 56. Zona del canino inferiore di D. Iniziale riassorbimento dell'apice delle creste alveolari.



basata su questo schema in cui ad ogni dente è stato attribuito un valore:

incisivo centrale	== 2
incisivo laterale	== 1
canino	== 3
1° premolare	== 3
2° premolare	== 3
1° molare	== 5
2° molare	== 5
3° molare	== 3

La somma di questi valori per tutti i 32 denti della serie è quindi eguale a 100.

Ci si rende conto facilmente dell'opportunità d'integrare questi dati con quelli dell'indice del paradenzio e delle carie, poichè è evidente che un dente cariato o paradenziopatico avrà certamente un valore ridotto nella sua efficienza masticatoria.

L'indice delle carie viene ricavato tenendo conto e sommando i denti cariati, otturati e quelli perduti per carie.

Poichè le restaurazioni protesiche rappresentano un miglioramento nella capacità masticatoria, si è tenuto conto anche di esse (CMP) dando ai denti di sostituzione lo stesso valore che avevano i denti perduti. In 18 casi abbiamo eseguito esami radiologici completi endorali, per ogni arcata usando 7 lastrine e cioè una per i molari, una per i premolari, ed una per il canino di destra, una per gli incisivi, una per il canino, una per i premolari ed una per i molari di sinistra.

La scelta dei soggetti è stata affidata al caso o si sono scelti quei pazienti che apparivano i più normali dal punto di vista del paradenzio.

b) ANEMIA PERNICIOSA E SEPSI ORALE

Nello studio dei nostri casi una parte dei dati sono stati ricercati allo scopo di indagare quale influenza possono avere sull'anemia perniciosa le condizioni settiche della bocca. La sepsi orale come causa di anemia perniciosa è uno fra i primi problemi in ordine di tempo, che sia stato prospettato. Hunter, Clifford, Abutt, Pekerley, Murphy, Bandelmann, Bell, Barrieu, ammettono l'esistenza di un rapporto

fra sepsi orale ed anemia perniciosa, mentre questo è discutibile secondo le opinioni di Watkins, Vaizey e Clark - Kennedy. Alcuni fra questi autori (Murphy, ecc.) affermano di aver rilevato ascessi dentari e piorrea nella storia precoce dell'a. p.

I nostri dati non ci permettono di confermare questo giudizio; nelle anamnesi dei nostri malati noi abbiamo trovato degli ascessi dentari nel 20,5 % di donne e nell'10,8 % degli uomini; nel 24,3 % di donne e nel 29,7 % di uomini, l'a. p. è stata preceduta da paradentite o paradentosi. Se consideriamo i casi in cui si è avuta o l'una o l'altra di queste tre forme, si ricava che il 41 % delle donne e il 43,2 % degli uomini ha sofferto per una infezione orale prima di ammalarsi di anemia perniciosa.

Noi non riteniamo pertanto dal punto di vista etiologico di dover dare troppo valore a queste cifre quando si pensi di quale frequenza siano in genere gli ascessi dentari, e quanto scarse siano invece le infezioni odontogene, per lo meno da quanto ne sappiamo finora.

Trascurabilissima è stata invece la percentuale di ascessi tonsillari, e per quanto riguarda le paradenziopatie, molte erano indiscutibilmente forme di paradentosi, senza deglutizione o riassorbimento di pus. Siamo disposti ad ammettere la possibilità dell'esistenza di anemie di origine settica secondo il meccanismo noto, ma nei nostri 115 casi non in uno abbiamo elementi tali di giudizio da poter ammettere, nè tanto meno scartare, l'influenza del fattore settico orale.

Sappiamo quanto sia difficile diagnosticare una infezione focale odontogena, e come, in certi casi, solo il criterio « ex iuvantibus » possa chiarire la diagnosi. La difficoltà del problema e la mancata opportunità di procedere per ora a più sistematici ed approfonditi esami, non ci permettono di emettere un giudizio basato su dati clinici e sperimentali indiscutibili; possiamo solo affermare che, a nostro modo di vedere, dai dati anamnestici e dall'esame obiettivo, non abbiamo potuto sospettare, nè tanto meno riconoscere una anemia perniciosa di origine settica orale, sepsi che riteniamo dover scartare come dato etiologico, mentre riconosciamo essere probabile ed ammissibile, secondo il meccanismo patogenetico espresso da Barrieu, che condizioni settiche della bocca possano avere la loro influenza nell'aggravare la malattia e che possano ostacolare gli effetti della terapia epatica.

c) ALTERAZIONI MUCOSE (ESCLUSA LA LINGUA) ¹

Dall'esame della letteratura risulta che pochi autori si sono interessati alle manifestazioni buccali nell'a. p. (Lichkwitz, Cody-Tomas, Aison, Sassier ed Houzeau, Spiro, Herz, Kranz, Heyn, Gagliardi, Bandelmann, Bell). In genere si tratta di studi che si riferiscono alle condizioni della lingua, alle gengiviti e stomatiti.

I nostri dati anamnestici ed obiettivi, ci permettono di portare un notevole contributo, suffragato dall'esame di tanti casi, sulle condizioni delle mucose orali e gengivali nei nostri pazienti.

Va innanzi tutto rilevato che le alterazioni riscontrate in alcuni casi sono state concomitanti o parallele alle condizioni della crisi sanguigna, presentandosi proprio cioè nei periodi di maggiore acuzie del male; e possono essere senz'altro paragonabili alle analoghe alterazioni che si riscontrano nelle emopatie acute: agranulocitosi, leucemia, anemie aplastiche, pur non assumendo mai carattere necrotico od ulcerativo.

Glossite, stomatite e gengivite, con o senza febbre, hanno spesso rappresentato il primo esordio del male; la stomatite e la gengivite si sono presentate inoltre anche durante il decorso della malattia ed in alcuni casi si è potuto accertare che esse si sono avute nei periodi di maggiore anemizzazione.

Per quanto riguarda le gengiviti abbiamo potuto osservare tutta una serie di alterazioni dalle più semplici, quali delle lievi alterazioni localizzate alle sole papille interdentali, diffuse o limitate a gruppi di denti, fino a delle gengiviti ipertrofiche, con colorito delle gengive variabile dal rosso acceso al rosso viola, od arancione, diffuso od a chiazze. Queste gengiviti si sono mostrate tutte particolarmente resistenti alle cure, in alcuni casi con le cure generali si sono avuti dei miglioramenti, limitati ai fenomeni acuti, dipendenti certamente dalla migliorata sanguificazione. Non abbiamo potuto osservare in atto altro che raramente le forme più gravi di gengiviti, che pure con una certa frequenza abbiamo trovato nell'anamnesi.

Quando le stomatiti o le gengiviti, od entrambi, si presentano come prima manifestazione clinica della malattia che va covando, possiamo avere degli elementi sufficienti da orientare il nostro diagnostico.

¹ Per i dati relativi alla lingua v. pag. 31.

Una stomatite catarrale o aftosa, con o senza febbre, che si presenti in un soggetto astenico, pallido, le cui gengive sono pallide o ceree, leggermente scollate, che sanguinano facilmente al più piccolo tocco, deve far porre il sospetto dell'emopatia, specie se tali segni si accompagnano a disturbi linguiali anche se semplicemente subbiettivi.

Fra le varie alterazioni delle gengive noi abbiamo distinto i caratteri acuti dai cronici secondo i vari gradi.

TABELLA 12

Distribuzione percentuale dei vari gradi di gengivite acuta e cronica

	sexso	0,	1	2	3	4	edentuli
Gengivite acuta	F	23	33,3	20,5	7,6	6,4	8,9
	M	43,2	24,3	24,3	8,1		
Gengivite cronica	F	24,3	3,8	14,1	20,5	28,2	8,9
	M	18,9	2,7	5,4	27	45,0	

Il primo tipo di gengivite acuta è quello localizzato alle sole papille, che tutte od in parte si presentano iperemiche, oppure è caratterizzato da una modesta iperemia gengivale.

Nel secondo tipo, accanto all'iperemia delle papille, notiamo la presenza di orletti gengivali infiammati di modeste proporzioni, non più di 1 mm., diffusi o localizzati (fig. 4).

Nel terzo tipo l'orletto gengivale infiammato assume più notevoli proporzioni, anche se diffuso o localizzato.

Nel quarto tipo si ha notevole iperemia ed edema in tutta la gengiva.

Anche per la gengivite cronica distinguiamo 4 tipi:

1° tipo: edema cronico ed ipertrofia delle papille, con aspetto lucente vitreo diffuso o localizzato;

2° tipo: edema cronico ed ipertrofia estesa alle gengive, diffuso o localizzato;

3° tipo: papille ipotrofiche ed inizio di sclerosi;

4° tipo: papille atrofiche con sclerosi e conseguente retrazione gengivale (paradentosi), (fig. 2).

Negli stadi iniziali si ha solamente una debole alterazione della papilla interdentale. La papilla perde la sua apparenza, diventando lucida o vitrea; il suo colore cambia dal rosa al rosa vecchio; vi è dell'edema creando un'apparenza debolmente gonfia; a causa del gonfiore la papilla non mantiene più a lungo l'architettura della piramide acutamente a punta, ma diviene ottusa all'estremità; successivamente, attraverso un secondo stadio di ipertrofia, si passa all'ipotrofia e all'atrofia della papilla, spesso accompagnata da un'atrofia gengivale, fino ad aversi il quadro della paradentosi.

Va innanzi tutto ricordato che l'a. p. si stabilisce in modo subdolo e lento molti anni prima della manifestazione clinica della malattia ed è legata alla presenza del particolare terreno familiare descritto in altri capitoli. Per questa ragione dobbiamo ritenere che probabilmente non tutte le manifestazioni buccali che abbiamo visto presentarsi prima dell'apparente inizio della malattia, siano assolutamente indipendenti dalle condizioni generali del paziente.

Alcune gengiviti, potrebbero essere in rapporto con l'alterata crasi sanguigna dimostrata dai nostri pazienti fin dalla loro età più giovane. Le alterazioni della mucosa gengivale e delle papille interdentali potrebbero avere, secondo il nostro giudizio, il medesimo significato delle alterazioni linguali e della mucosa gastrica. Noi oggi non siamo in grado di dire se la deficienza di ferro, o di Vitamina B, influenzi direttamente il trofismo della mucosa gengivale, oppure se ciò avvenga attraverso una alterazione degenerativa dell'innervazione vegetativa del paradenzio, l'una e l'altra ipotesi è ugualmente possibile e suggestiva, e qualora risultassero dimostrate, credo che un notevole passo avanti sarebbe stato fatto nello studio etiopatogenetico delle paradenziopatie.

Ora pensiamo non essere difficile riconoscere queste alterazioni iniziali delle gengive, così come vengono riconosciute quelle della lingua, in modo da facilitare il diagnostico precoce della malattia.

Spesso abbiamo trovato una emorragia gengivale come primo sintomo della malattia, isolato od insieme alla glossite, alla stomatite e alla gengivite. La presenza di questo segno facilita il diagnostico, poichè una emorragia che si presenti senza cause locali va senz'altro riferita ad una emopatia, ed in particolare, oltre alla a. p., alla por-

pora trombocitopenica essenziale, alla anemia aplastica, alla leucemia acuta, o all'emofilia.

L'emorragia gengivale dell'a. p. segue il medesimo comportamento delle stomatiti e gengiviti in quanto che può presentarsi come primo segno e può aversi durante il decorso della malattia. Come primo segno spesso è in forma violenta, difficile ad arrestarsi: in un caso l'abbiamo vista associarsi ad una epistassi.

Durante il decorso della malattia, si è presentata come unico episodio acuto, riferibile spesso ad una riacutizzazione dell'emopatia, o ad una estrazione dentaria. Negli altri casi, i più numerosi, si è trattato per lo più di emorragie lievi, spesso notturne, o provocate dal più lieve contatto.

Emorragie di tale natura, specie nelle donne, le troviamo spesso anche indipendentemente da qualsiasi altra malattia di carattere generale, e sono spesso accompagnate a delle gengiviti ricorrenti. Questi leggeri sanguinamenti vengono di solito considerati come un segno di debolezza costituzionale del paradenzio.

In molti dei nostri casi, queste emorragie possono essere senz'altro attribuite all'influenza dell'anemia perniciosa, in quanto che si sono presentate solamente dopo l'insorgenza dell'emopatia, e sono peggiorate dopo, se preesistevano.

Sorge il quesito se queste emorragie rappresentino una conseguenza diretta dell'alterata crasi sanguigna o siano provocate attraverso alterazioni dell'epitelio gengivale o dei capillari periodontali. È probabile che nel nostro caso entrino in giuoco entrambi i fattori per due motivi: 1) queste emorragie si presentano con più facilità quando il paziente è più anemizzato e quindi la sua crasi sanguigna è più alterata; 2) le gengive dei nostri pazienti sono, come abbiamo visto, generalmente alterate ed è quindi facile attribuire ad esse la presenza di emorragie. Le emorragie gengivali spontanee o provocate, sono un segno di gengivite non solo ma anche un segno, forse uno fra i primi, di alterazioni del paradenzio. La quale alterazione può anch'essa entrare in causa se vogliamo renderci conto del perchè e del come nei nostri anemici perniciosi siano così frequenti le emorragie gengivali.

Un sanguinamento precoce delle gengive in una malattia che, come l'anemia perniciosa, non presenti segni di fragilità vasale, potrebbe più facilmente essere collegato ad un fattore di fragilità epiteliale, facilmente documentabile nei nostri pazienti.

Anche se il meccanismo patogenico di questo segno orale rimane non definitivamente chiarito, resta sempre indiscutibile la sua importanza come segno patognomico di una di queste condizioni: alterazione del paradenzio ed emopatia; e cosa forse più importante il suo valore come primo allarme di una malattia grave che si va preparando, e che può porre il dentista di fronte a delle spiacevoli sorprese, qual'è un'emorragia violenta e persistente provocata da un'estrazione dentaria.

d) ALTERAZIONI DEL PARADENZIO (PARADENZIOPATIA DISTROFICA FAMILIARE PROGRESSIVA).

Nei nostri malati noi abbiamo trovato una percentuale di paradenziopatie sicuramente preesistenti all'anemia perniciosa, ed indipendenti da essa nel 26 % dei casi, cioè in 19 donne e 11 uomini su di un totale di 115 casi studiati, cifre che più o meno corrispondono alla percentuale di morbilità delle paradenziopatie. Solamente in base ai dati dell'anamnesi; in molti casi abbiamo visto che i sintomi orali hanno peggiorato in una notevole percentuale di casi dopo l'inizio dell'anemia perniciosa. Ma se passiamo alle considerazioni dei dati desunti dall'esame obiettivo, siamo in grado di rilevare elementi di più grande interesse.

Dal nostro indice del paradenzio ricaviamo quanto bassa sia la percentuale dei casi in cui l'indice è 0.

TABELLA 13

Distribuzione percentuale dei vari indici di retrazione gengivale, profondità della tasca, mobilità del dente

Indice %	secco	0	da 0 a 1	da 1 a 2	da 2 a 3	da 3 a 4	edentuli
Retrazione geng.	F	12,8	35,8	16,6	17,9	7,6	8,9
	M	5,4	21,6	35,1	29,7	8,1	
Profon. d. tasca	F	6,4	28,2	32	21,7	2,5	8,9
	M	5,4	21,6	45,9	27		
Mobil. d. dente	F	21,7	55,1	10,2	3,8		8,9
	M	29,7	51,3	18,9			

TABELLA 14

Frequenza percentuale dell'indice del paradenzio

Indice%	Sesso	0	da 0 a 1	da 1 a 3	da 3 a 5	da 5 a 7	da 7 a 9	totale
Parad.	F	6,4	15,3	21,7	16,6	16,6	20,5	78
	M	2,7	2,7	27	21,6	24,3	21,6	37

Un indice del paradenzio che non vada oltre l'unità sembrerebbe ancora trascurabile dal punto di vista clinico, e se quindi consideriamo i casi compresi entro questi limiti, vediamo che anche così la percentuale di morbidità del paradenzio rimane nei nostri malati ancora notevolmente alta.

Se poi prendiamo singolarmente in esame i casi normali e quelli con indice sotto l'unità, notiamo che sette di questi casi, tutte donne, hanno presentato all'esame radiografico alterazioni del paradenzio più o meno accentuate: 9 (C. A. a. 44); 120 (M. F. a. 33); 112 (L. A. a. 16); 125 (B. T. a. 39); 139 (S. T. a. 41); 103 (F. M. a. 44); 85 (G. A. a. 48).

In altri casi: 169 (P. A. a. 33); 6 (P. V. a. 44); 67 (B. A. a. 53); 141 (N. A. a. 57); 21 (M. G. a. 65), il basso Ip era dovuto al fatto che le alterazioni del paradenzio erano localizzate a pochi denti, mentre in altri, rivisti a distanza di qualche mese, l'Ip è stato trovato più elevato: 97 (S. R. a. 42); 46 (R. A. a. 60); 54 (C. C. a. 53). In un caso: 205 (M. C. a. 51), $Ip = 0,41$, negli ultimi tempi prima che venisse alla nostra visita, si erano avute emorragie gengivali di cui prima mai aveva sofferto. Un solo caso: 210 (M. C. a. 51), era assolutamente negativo.

In base alla nostra statistica possiamo affermare che le alterazioni del paradenzio sono le alterazioni più frequenti di tutte le altre, essendosi presentate nel 99,1 % dei nostri pazienti, quindi nella quasi totalità.

In base a questi dati, pur non sentendoci autorizzati a considerare tutte le paradenziopatie riscontrate in corso di anemia perniziosa, in qualche modo collegate ad essa, riteniamo che in qualche

modo si possa interpretare la presenza del paradenzio alterato, espressione della distrofia generale, che ha rappresentato, se non la causa, il terreno favorevole all'insorgenza dell'a. p. Giudichiamo pertanto che la paradenziopatia vada senz'altro considerata come una distrofia del paradenzio e delle gengive con il medesimo significato clinico e patogenetico delle altre distrofie presenti nell'a. p.

Le paradenziopatie osservate nei nostri casi hanno tutte presentato un quadro clinico che nella gran maggioranza si è ripetuto con uniformità di caratteri.

Le prime lesioni sono rappresentate dall'allargamento dello spazio periodontale che corrisponde ad un ispessimento della membrana peridontale con assottigliamento della lamina dura. Le zone più frequentemente e per prima colpite sono gli incisivi inferiori e poi i superiori e successivamente gli altri progredendo distalmente.

In genere le lesioni si presentano simmetricamente ed anche negli individui più giovani (figg. 3-4). In una fase successiva la lamina dura scompare agli apici delle creste alveolari, e si inizia il riassorbimento dell'osso. Per mancanza del supporto osseo la tasca gengivale allora si approfondisce ed insieme si determinano le prime alterazioni gengivali, a carico della papilla interdentale.

Come abbiamo già visto, la lesione può non essere localizzata alle sole papille poichè si può avere la formazione di un orletto gengivale infiammato a carico di alcuni denti o su tutta l'arcata. Tutte queste lesioni, specie quelle alveolari, hanno la loro sede preferita negli incisivi, più sugli inferiori. In genere, la mandibola, più che la mascella superiore, risulta colpita dalla paradenziopatia. Successivamente le lesioni si aggravano, dal punto di vista radiologico, si ha scomparsa della lamina dura che si riassorbe progredendo dall'apice della sua cresta alla sua base d'impianto, e si ha riassorbimento progressivo della cresta alveolare (figg. 9, 10, 12, ecc.).

Clinicamente si ha un maggiore approfondimento della tasca, ma ancora più si evidenzia il riassorbimento della gengiva, che si presenta spesso atrofica. Le papille interdentali si chiariscono ancor più questa evoluzione delle parti molli. Infatti la papilla, che in una prima fase è edematosa, si presenta in alcuni casi ipertrofica e successivamente passa in atrofia. La gengiva non è più festonata ed appare come una linea continua orizzontale (fig. 1).

In alcuni casi la cresta ossea, pure essendo a un livello più

basso del normale, si presenta contornata dalla lamina dura (figg. 8, 11, 17).

L'altezza della cresta dipende dalla entità della distruzione ossea che era avvenuta prima, e se a un determinato momento la distruzione si ferma, vi è una nuova densa linea bianca sopra la rimanente cresta del processo alveolare, il quale evidentemente continua a formare la sua lamina dura. Questo quadro radiologico che abbiamo avuto agio di osservare ci fa supporre che la paradenziopatia può subire delle remissioni e degli arresti, e soprattutto ci indica che la lesione è di vecchia data.

A volte la lamina dura è assente sopra la cresta alveolare, che si presenta oscurata. Se questo oscuramento penetra solamente per poco nel setto osseo, è segno che vi è in atto un processo distruttivo; altre volte la profondità di penetrazione dell'ombra del processo alveolare è grande, e la diffusione dalla struttura scura alla struttura più chiara è graduale, significandoci l'esistenza di un più rapido processo di decalcificazione (figg. 4, 6, 7, 14, 15).

Noi abbiamo potuto vedere sia l'uno che l'altro tipo di evoluzione che si differenziano solo in quanto sono l'espressione di differenti poteri reattivi dell'organismo.

Riferendoci al terreno familiare che è emerso dalle ricerche di Romei e Baggi, è logico ritenere che quelle particolari condizioni che lo caratterizzano rappresentino un substrato favorevole nello stesso tempo all'insorgenza dell'a. p. e della paradenziopatia. Siamo stati confortati in questa ipotesi dal fatto che, nei discendenti e collaterali di anemici perniciosi, in uno studio ancora in corso, abbiamo notato alterazioni atrofiche delle gengive degli incisivi inferiori, già descritte come iniziali della nostra paradenziopatia.

Ciò tanto più importante se si consideri che queste lesioni primarie sono state osservate in soggetti giovanissimi. Tali considerazioni ci hanno inoltre autorizzato a definire nei termini espressi il nuovo quadro clinico di paradenziopatia.

È stato adottato il termine «paradenziopatia» e non «paradentosi» o «paradentite» in quanto che la malattia si compone di due fasi successive e di «paradentosi» e «paradentite»; e «distrofica familiare» per la sua origine legata al terreno descritto; «progressiva» in quanto che la sua evoluzione non tende ad arrestarsi in assenza soprattutto di terapia generale, rivelandosi strettamente le-

gata alle sorti dell'a. p. ed al terreno che la sostiene, sia nei peggioramenti che nei miglioramenti.

Se è importante per il dentista sapere che esistono delle paradenziopatie di origine interna, ai fini del suo orientamento terapeutico, non è meno importante per il medico internista conoscere l'esistenza di una paradenziopatia che può provocare uno stato settico della bocca e quindi ostacolare la buona ripresa della crasi sanguigna e diminuire, fino a compromettere seriamente, la capacità masticatoria dei malati, con tutte le conseguenze che si possono facilmente intuire, e che nell'anemia perniciosa possono presentare un elemento di eccezionale importanza, sommandosi alla già deficiente digestione gastrica prodotta dall'achilia.

XI - TERAPIA

(TORRIOLI)

a) MATERIALE DI STUDIO

119 casi, di cui si è potuto regolarmente seguire il decorso durante il primo semestre, si presentavano così distribuiti secondo il punto di partenza espresso in milioni di globuli rossi per mmc.

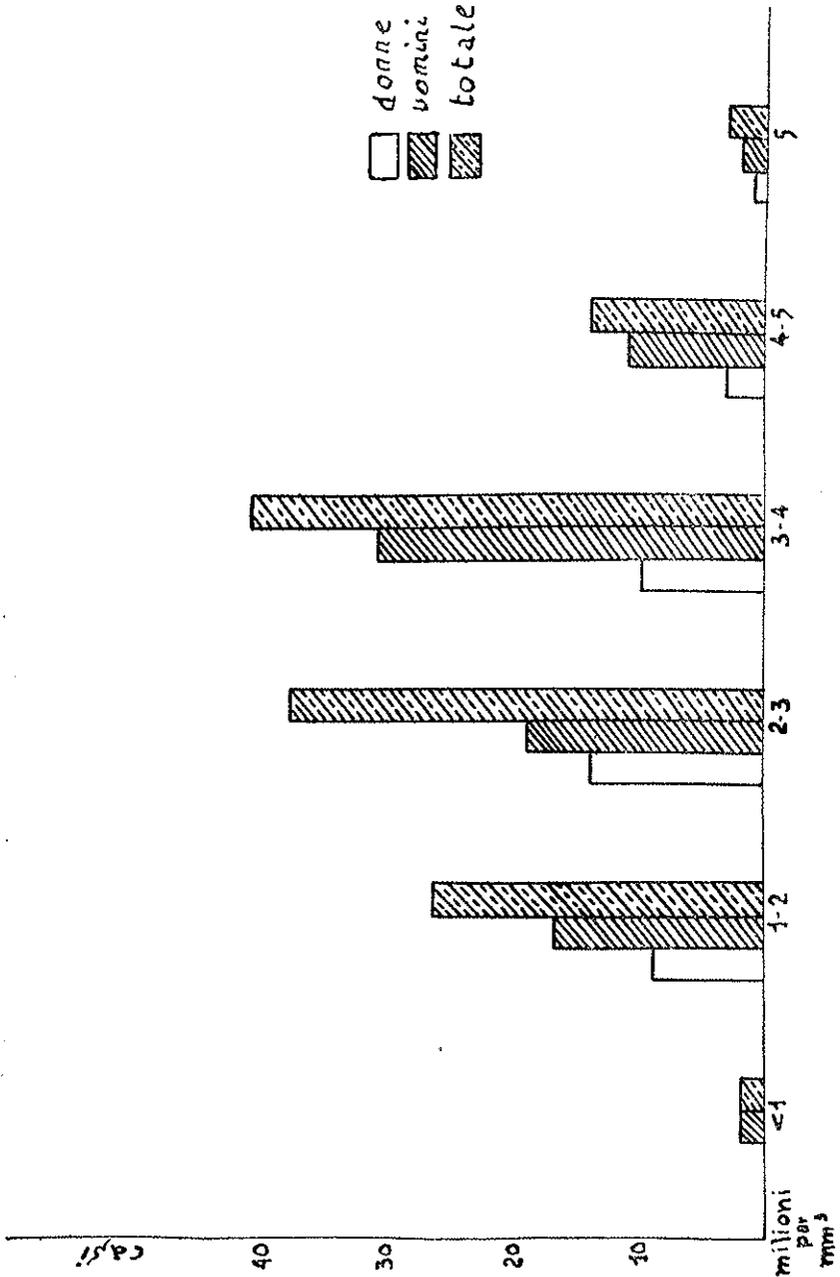
TABELLA 15

Casi trattati suddivisi a seconda del sesso e del numero degli eritrociti per mmc. all'inizio del trattamento

Sesso	Milioni per mmc.						Tot.
	1	1-2	2-3	3-4	4-5	5	
Maschi	0	9	14	10	3	1	37
Femmine	2	17	19	31	11	2	82
Totale	2	26	33	41	14	3	119

Tale situazione di partenza è riportata nel grafico a pag. 66.

La caratteristica comune a tutti i casi osservati era di aver seguito nell'ultimo intervallo di tempo (circa un anno) una terapia epatica del tutto insufficiente o addirittura nulla. Tenendo conto che nei sei mesi precedenti l'inizio del funzionamento del nostro Centro era possibile procurarsi preparati epatici efficienti solo a prezzi elevatissimi, la curva del grafico precedente può praticamente corrispondere a quella delle condizioni economiche dei soggetti. Tra gli abbienti infatti vanno senz'altro classificati i pochi superiori ai 5 milioni che



avevano potuto procurarsi preparati efficienti e fegato fresco per bocca. Nelle cifre bassissime invece predominano i soggetti di condizioni più povere, nonchè i casi diagnosticati per la prima volta nel nostro Centro che non avevano ancora mai praticato terapia. Eliminando così questi casi estremi rimane la grande massa (circa 100) che dimostra come un gruppo di anemici perniciosi scarsamente o per nulla trattati si dispone secondo una distribuzione che presenta un acme della curva di frequenza intorno ai 3.500.000 circa. Ci sembra interessante il comportamento diverso dei due sessi. Le donne che, come abbiamo visto, predominano numericamente nella nostra casistica, danno un massimo di incidenza sui 3.500.000, mentre gli uomini danno un massimo di frequenza sui 2.500.000. Se ne dovrebbe concludere che, malgrado la maggiore morbilità, la donna presenta una maggiore resistenza alla sospensione del trattamento.

Si potrebbe vedere in questo una maggiore capacità di tesaurizzazione del principio antianemico da parte della donna, che, già in condizioni fisiologiche (gravidanza) deve far fronte a maggiore consumo endogeno di principio antipernicioso. Da notare anche che nelle cifre basse di globuli rossi predominano i soggetti in cui presumibilmente la funzione epatica è alterata, sia in base alla constatazione di fegato ingrandito e dolente più di quanto presumibilmente lo stato anemico giustificasse, sia per la deposizione di sofferenze epatiche soprattutto a tipo funzionale (piccola insufficienza epatica).

b) PREPARATI USATI

Il preparato usato in tutto il primo periodo fu il Perhepar Richter.

Sull'efficienza di tale preparato eravamo sufficientemente documentati da una decennale esperienza presso la Clinica Medica di Roma. Il dosaggio di detto preparato analogamente a quello di tutti i preparati europei è espresso in grammi equivalenti di fegato fresco e precisamente in gr. 500 per fiala.

In un secondo tempo con i soccorsi americani per l'Italia ricevemmo del Liver Iniection e del Liver Extract Hupxon. Detto preparato è titolato in dosi unità U. S. P.

Praticamente una dose U. S. P. corrispondeva a 1 fiala del Perhepar precedentemente usato. Anche l'efficienza di questo prepa-

rato controllato col sistema della doppia crisi reticolocitaria risultò ottima.

Per la terapia marziale vennero usati i seguenti prodotti:

a) ferro ridotto dall'idrogeno.

b) solfato ferroso in confezioni a seconda delle varie case produttrici in prevalenza americane. Una particolare via di somministrazione che si dimostrò utilissima in tutti gli achilici acloridici fu quella di far ingerire del cloruro ferroso preparato al momento con il seguente metodo.

Il malato veniva istruito a porre in un bicchiere 50 centigrammi di ferro ridotto dall'idrogeno e 20 gocce di HCl purissimo. Non appena cessata la reazione (cessazione dello sviluppo di gas) il malato aggiungeva mezzo bicchiere di acqua e beveva la miscela così ottenuta 10 minuti dopo il pasto.

Tale metodo che verrà documentato in un lavoro separato dal dott. Barduagni ci ha dato dei risultati pratici ottimi.

c) Vitamina B: fu somministrata quasi sempre come complesso B, sia sotto forma di lievito di birra secco in compresse o come uno dei vari preparati di complesso B (Hupjon, Lakeside, ecc.). Una utile associazione di ferro e vitamina B fu trovata nel Ferrobex che venne largamente impiegato come terapia sussidiaria.

c) TIPO DI TRATTAMENTO

Nello stabilire il trattamento abbiamo tenuto presente due criteri: il numero dei globuli rossi e le condizioni prevedibili della riserva organica di p. a. Fu pertanto seguito il seguente schema di trattamento:

a) dose di attacco (una o due fiale) di P. o 1-2 dosi U.S.P. quotidiane per due settimane. Malati con meno di tre milioni di globuli rossi, mai trattati o che avessero sospeso ogni cura da più di due mesi;

b) dose di mantenimento (tre fiale o tre dosi U.S.P. la settimana). Per i malati al disopra di 4 milioni e con trattamento precedente ottimale.

Naturalmente i malati inizialmente della categoria a) seguivano poi lo schema b). Il criterio della terapia precedentemente usata fu quello predominante. Così un malato con 3,5 milioni ma che avesse

sospeso il trattamento da più di due mesi venne assegnato alla categoria *a*) e non alla *b*) e così via.

Tra i 3 e i 4 milioni ci trovammo spesso di fronte a malati con terapia precedente irregolare o atipica. Venne per loro giudicato caso per caso iniziando in generale con un breve periodo di tipo *a*).

d) RISPOSTA AL TRATTAMENTO

Il giudizio sulla risposta al trattamento venne posto in base a vari criteri tra cui naturalmente in primo luogo la crisi reticolocitaria. Quest'ultima mantiene in pieno il proprio valore critico diagnostico funzionale tanto che è lecito con essa controllare il prodotto su di un malato sicuro e controllare la diagnosi con un prodotto provato. Se però si passa alla susseguente risposta con la salita dei globuli rossi fino alla normalizzazione non si può più trascurare il fatto che da molte parti vengono segnalate discordanze tra quest'ultima e l'entità e la modalità di svolgimento della crisi reticolocitaria.

Non vogliamo qui aggredire questa questione che è ancora in pieno periodo di chiarificazione cui lo studio comparativo dei reticolociti midollari ed ematici va portando un notevole contributo.

Diciamo invece che l'abbondanza del materiale e la regolarità di studio ambulatorio ci hanno indotto ad intraprendere un esame sistematico dei decorsi post-critici del numero dei globuli rossi.

Malgrado infatti le numerose variazioni individuali, graficizzando l'andamento della crescita numerica dei globuli rossi di un centinaio di casi fino a normalizzazione o quasi, ci sembrò di intravedere la possibilità di una rappresentazione analitica approssimata mediante una formula semplice delle variazioni del numero dei globuli rossi in funzione del tempo sotto terapia ottimale. 56 casi dei più completi furono utilizzati a questo scopo.

I dati così ottenuti vennero inviati all'Istituto per le Applicazioni del Calcolo che rispose con la seguente relazione:

Sono stati sottoposti all'esame di questo Istituto dei grafici rappresentanti la variazione, in funzione del tempo t , del numero x di globuli rossi per mm^3 riscontrati in un gruppo di malati di anemia pernicioosa. Si trattava di ricavarne una rappresentazione analitica approssimata, mediante una formula semplice.

Il numero x è una funzione, oltre che del tempo t , anche

del numero ξ di globuli rossi per mm^3 riscontrati nel malato all'inizio della cura, cioè:

$$x = f(t, \xi)$$

La funzione $f(t, \xi)$ deve godere delle seguenti proprietà:

A) per $t = 0$ essa deve dare per x il valore ξ , ossia $f(0, \xi) = \xi$;

B) per ξ fissato, essa deve risultare funzione crescente di t e tendere al valore 5 milioni (che è il numero normale di globuli rossi per mm^3);

C) la rapidità di crescita della $f(t, \xi)$ (come funzione di t) deve attenuarsi al crescere di ξ , risultando nulla per $\xi = 5$ milioni (il che significa che, per $\xi = 5$ milioni, la $f(t, \xi)$ deve ridursi a una costante e precisamente a 5 milioni).

Esprimeremo d'ora in poi la x e la ξ in milioni per mm^3 . Allora la proprietà B) convenendo di intendere la tendenza al limite 5 come una tendenza asintotica (cioè $\lim_{t \rightarrow \infty} f(t, \xi) = 5$) suggerisce di assumere per la $x = f(t, \xi)$ un'espressione del tipo

$$x = 5 [1 - a(\xi) e^{-b(\xi)t}]$$

con $a(\xi)$, $b(\xi)$ funzioni positive di ξ . La proprietà A) impone poi che sia $\xi = 5 [1 - a(\xi)]$ da cui $a(\xi) = 1 - \frac{\xi}{5}$, cosicchè possiamo scrivere:

$$(1) \quad x = 5 \left[1 - \left(1 - \frac{\xi}{5} \right) e^{-b(\xi)t} \right]$$

Esaminiamo ora la condizione C). La derivata della funzione (1) è espressa dalla:

$$\frac{dx}{dt} = (5 - \xi) b(\xi) e^{-b(\xi)t}$$

e, per ogni fissato $t > 0$ deve risultare funzione decrescente di ξ . Ciò si realizza nel modo più semplice, assumendo $b(\xi)$ uguale a una costante che indicheremo con m , onde sostituendo nella (1) otteniamo:

$$(2) \quad x = 5 \left[1 - \left(1 - \frac{\xi}{5} \right) e^{-mt} \right]$$

Notiamo che così è anche soddisfatta la $f(t, 5) = 5$.

Ammissa dunque la (2) che, ponendo $e^m = 10^n$, possiamo anche scrivere

$$(3) \quad x = 5 - (5 - \xi) 10^{-nt}$$

viene di conseguenza

$$(4) \quad \frac{1}{5} \log_{10} \frac{5 - \xi}{5 - x} = n$$

cosicchè la (3) può essere messa a prova calcolando per tutte le terne (t, x, ξ) di valori osservati (con $t > 0$) il primo membro della (4); esso dovrebbe risultare sensibilmente costante.

Tale calcolo è stato eseguito per tutti i punti sperimentati del grafico allegato, ottenendo i risultati riportati nella tabella posta alla fine di questa relazione.

Si constata che, effettivamente, l'espressione $\frac{1}{t} \log \frac{5 - \xi}{5 - x}$ non subisce variazioni molto notevoli, onde si può ritenere plausibile adottare per la rappresentazione approssimata del fenomeno in istudio la formula (3). Come valore del parametro n si può assumere la media dei valori dianzi calcolati; così facendo si ottiene $n = 0,012$ e perciò, sostituendo in (3) si deduce la formula definitiva:

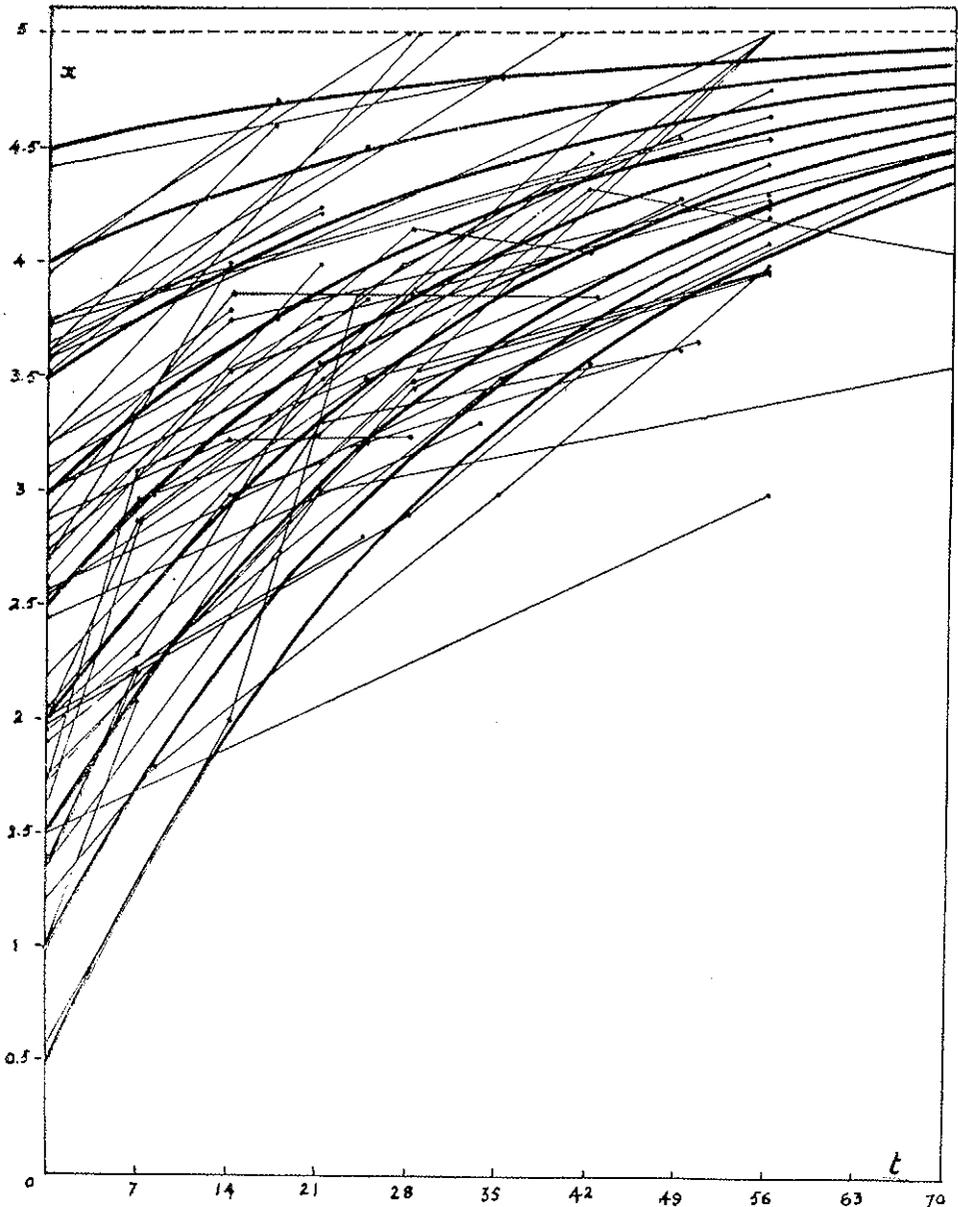
$$x = 5 - (5 - \xi) 10^{-0,012t}$$

(t in giorni; x , in milioni-mm³)

Ad essa corrispondono le 9 curve del grafico, corrispondenti a $\xi = 0,5; 1; 1,5; \dots; 4; 4,5$, si vede che esse rappresentano abbastanza bene il complesso delle spezzate che congiungono i punti osservati per ogni singolo malato.

	t (giorni)	x (milioni/mm. 3)	$\frac{1}{t} \log_{10} \frac{5 - \xi}{5 - x}$
1	0	$\xi = 0,55$	
	14	2	0,012
	24	3,86	0,025
	39	4,34	0,021
	56	4,55	0,018

	t (giorni)	x (milioni/mm. 3)	$\frac{1}{t} \log_{10} \frac{5 - \xi}{5 - x}$
2	0	$\xi = 0,80$	
	14	2	0,010
3	0	$\xi = 1$	
	7	2,10	0,020



¹ Nel grafico i punti sperimentali sono segnati con un cerchietto pieno; quelli corrispondenti ad un medesimo malato sono congiunti con segmenti rettilinei, ottenendo così per ogni malato una carta spezzata. Ad ogni spezzata corrisponde un valore di ξ che è l'ordinata del punto iniziale di essa, cioè del punto d'incontro con l'asse x . Nella tabella ad ogni spezzata corrisponde un numero d'ordine, segnato nella prima colonna, e crescente al crescere di ξ . Nella seconda colonna vi sono i valori dell'ascissa t (contata in giorni) dei vari vertici della spezzata; nella terza quelli dell'ordinata x degli stessi vertici. Naturalmente per il primo vertice si ha $t = 0$, $x = \xi$ e questo valore di ξ permette di rintracciare la spezzata sul grafico. Nell'ultima colonna è segnato per ogni punto con $t < 0$ il valore del primo membro di (4).

	t (giorni)	x (milioni/mm.3)	$\frac{1}{t} \log_{10} \frac{5-\xi}{5-x}$
4	0	$\xi = 1,20$	
	8	1,80	0,009
	35	3	0,008
	56	4	0,010
5	0	$\xi = 1,30$	
	21	3	0,013
	56	3,53	0,007
6	0	$\xi = 1,34$	
	21	3	0,012
	56	3,54	0,007
7	0	$\xi = 1,34$	
	7	2,20	0,017
	28	3,45	0,013
	56	4,20	0,012
	70	4,46	0,012
8	0	$\xi = 1,36$	
	7	2,24	0,007
	35	3,50	0,011
9	0	$\xi = 1,50$	
	56	3	0,004
10	0	$\xi = 1,50$	
	21	3,30	0,015
	49	3,03	0,008
11	0	$\xi = 1,62$	
	7	2,75	0,062
	21	3,50	0,017
	42	4,32	0,017
	91	4	0,006
12	0	$\xi = 1,70$	
	7	3,10	0,034
	56	4,24	0,011
13	0	$\xi = 1,74$	
	24	3,23	0,011
	50	3,66	0,008
14	0	$\xi = 1,75$	
	28	3,50	0,012
	56	3,96	0,009
15	0	$\xi = 1,90$	
	25	3,06	0,008
	56	4,30	0,012

	t (giorni)	x (milioni/mm.3)	$\frac{1}{t} \log_{10} \frac{5-\xi}{5-x}$
16	0	$\xi = 1,90$	
	14	3	0,014
	56	4,20	0,011
17	0	$\xi = 1,95$	
	8	2,30	0,007
	21	3,56	0,016
18	0	$\xi = 1,98$	
	28	2,90	0,006
	42	3,55	0,008
19	0	$\xi = 2$	
	28	3,50	0,011
	52	3,92	0,008
20	0	$\xi = 2$	
	7	1,75	0,005
	21	3	0,008
21	0	$\xi = 2$	
	7	3,62	0,012
	28	3,62	0,012
22	0	$\xi = 2$	
	25	2,80	0,005
	56	3,48	0,014
23	0	$\xi = 2,02$	
	7	2,88	0,021
	21	3,48	0,014
24	0	$\xi = 2,10$	
	28	3,88	0,015
	42	4,48	0,018
25	0	$\xi = 2,20$	
	10	2,96	0,010
	4	3,13	0,008
26	0	$\xi = 2,44$	
	33	3,30	0,005
	56	3,30	0,005
27	0	$\xi = 2,50$	
	7	2,96	0,013
	21	3,25	0,007
28	0	$\xi = 2,50$	
	7	2,95	0,012
	21	3,06	0,005
	91	3,98	0,004
29	0	$\xi = 2,5$	
	8	3	0,012
	15	3,24	0,010
	43	4,60	0,018

	t (giorni)	x (milioni/mm. 3)	$\frac{1}{t} \log_{10} \frac{5-\xi}{5-x}$		t (giorni)	x (milioni/mm. 3)	$\frac{1}{t} \log_{10} \frac{5-\xi}{5-x}$
29	0	$\xi = 2,54$		41	0	$\xi = 3,10$	
	25	3,48	0,008		21	3,76	0,009
	45	3,79	0,007		56	4,28	0,008
	56	3,96	0,007				
30	0	$\xi = 2,56$		42	0	$\xi = 3,20$	
	23	3,23	0,006	18	3,76	0,009	
	28	3,24	0,005				
31	0	$\xi = 2,62$		43	0	$\xi = 3,20$	
	14	3,54	0,015	14	3,80	0,013	
	42	4,08	0,010				
32	0	$\xi = 2,7$		44	0	$\xi = 3,22$	
	21	4	0,017	45	0	$\xi = 3,30$	
33	0	$\xi = 2,7$		7	3	0,006	
	14	4	0,026	14	4,18	0,023	
34	0	$\xi = 2,75$		46	0	$\xi = 3,52$	
	28	4	0,013	47	0	$\xi = 3,58$	
	56	4,75	0,017	48	0	$\xi = 3,60$	
35	0	$\xi = 2,8$		49	0	$\xi = 3,62$	
	28	4,14	0,015	21	4,24	0,012	
	42	0,04	0,009				
36	0	$\xi = 2,88$		50	0	$\xi = 3,65$	
	14	3,22	0,005	21	4,22	0,011	
	28	3,24	0,003	51	0	$\xi = 3,72$	
37	0	$\xi = 2,90$		56	4,64	0,010	
	14	3,86	0,019	52	0	$\xi = 3,74$	
	42	3,86	0,019	25	4,50	0,016	
38	0	$\xi = 3$		53	0	$\xi = 3,75$	
	49	4,28	0,009	49	4,55	0,009	
39	0	$\xi = 3$		54	0	$\xi = 4$	
	24	3,85	0,010	18	4,6	0,022	
40	0	$\xi = 3,08$		55	0	$\xi = 4$	
	14	3,75	0,013	56	0	$\xi = 4,42$	
	70	4,50	0,008	35	4,8	0,013	

La formula così ottenuta, a parte il suo interesse biologico generale che verrà illustrato altrove, risponde al fine propostoci di affiancare lo studio della salita delle emazie a quello della crisi reticulocitaria. L'unico reale vantaggio da quest'ultima presentato era costi-

tuito dal breve tempo necessario. Con la formula proposta, con un tempo uguale ed anche più breve si può giudicare se esiste risposta e se questa sia ottimale o meno. Tanto l'uno che l'altro sistema di studio vanno incontro a mancate risposte. Mentre però la mancata risposta reticulocitaria può essere segno di una mancata salita di eritrociti ma ha bisogno della conferma di quest'ultima per assumere valore, la non salita o la inadeguata salita, calcolabile già in una settimana, permette un giudizio effettivo ed immediato sulla rispondenza o meno del soggetto al trattamento.

Ma dove, a nostro modo di vedere, si ha un vantaggio decisivo si è nello studio dell'ulteriore decorso. Mentre la crisi ret. dà una risposta una volta tanto, la formula da noi proposta consente di seguire giornalmente fino a normalizzazione e di svelare anomalie di decorso anche tardive e fugaci. Inoltre se si considera l'annesso grafico si riconosce facilmente come le otto curve calcolate secondo la formula e con il variare di ξ possono essere costruite in modo che la seconda inizi al t in cui la prima tocca il ξ della seconda e così via. Si ottiene così una unica curva che da un $\xi = 0$ praticamente inesistente, si avvicinerà a $\xi = 5$ milioni in via asintotica.

Questa unica curva che potrà essere usata da qualunque medico pratico per un rapido giudizio sull'andamento di una cura, dice anche che la risalita dei globuli rossi di ogni anemico pernicioso da qualunque punto parta la ripresa procede secondo una legge unica.

Non abbiamo ancora dati sufficienti per una affermazione sicura, ma tutto lascia credere che anche la discesa per abbandono di terapia pereorra la stessa curva.

Impiegati così 56 casi tipici per il calcolo della formula, abbiamo saggiato tutti gli altri mediante la stessa ed abbiamo ottenuto una concordanza in più di 150 casi mentre una chiara discordanza si osservò in 25 malati.

Uno di questi il quale, si noti, aveva presentato un accenno di crisi reticulocitaria si dimostrò una forma di paraperniciosa ipotiroidea che guarì con i soli preparati ipoterapici. Gli altri si dimostrarono tutti dei perniciosi atipici per cause varie (v. schema p. 00) ma soprattutto per due fenomeni fondamentali, di cui riteniamo parlare brevemente, e cioè carenza di ferro e deficit di tesaurizzazione.

e) CARENZA DI FERRO

Parallelamente alle ricerche su citate circa una fase ipocromica precedente l'a. p., Monti ha studiato su 100 casi (61 donne e 39 uomini) l'insorgenza di fenomeni di ipocromia verificatisi sia a malattia conclamata, sia nella fase di ripresa sotto terapia. Nell'11 % dei casi studiati al massimo di intensità di anemizzazione corrispose una deflessione del valore globulare che qualche volta fece dubitare della giustezza della diagnosi precedente di a. p.

In questi casi venne istituito un breve trattamento di ferro a scopo diagnostico. Il risultato fu in tutti questi malati una notevole crescita del valore globulare senza nessun aumento del numero dei globuli rossi. Si interpretò questo fenomeno nel senso che la stessa caratteristica ipercromia dell'a. p. non può manifestarsi se una grave sideropenia intercorre. Le fasi di ipocromia spiccatissima durante l'epatoterapia, furono osservate nel 34 % dei casi. Prevalsero i soggetti di sesso femminile e soprattutto coloro i quali avevano dimostrato una chiara fase ipocromica precedente. Sembra giusto dire che, in questi malati, la terapia epatica non fa altro che far ritornare l'anemico pernicioso in quella fase di ipocromia in cui si trovava precedentemente. Ma se anche non conosciamo ormai il precedente ipocromico dell'anemia perniciosa non ci mancherebbero gli argomenti per invocare una sostanziale povertà di ferro nell'apparente ricchezza che alcuni quadri istologici mentiscono. La forte deposizione di pigmento ferruginoso, infatti non è altro che una falsa ricchezza dovuta all'affrettato ciclo emopoiesi-emocateresi. Non appena la emopoiesi prevale e la cateresi torna in limiti normali, i depositi raggiungono presto lo zero; nè l'achilia permette un rapido rifornimento esogeno, nè i disturbi intestinali favoriscono l'assorbimento, nè lo stato funzionale del S. R. I. permette una rapida tesaurizzazione. Quindi, nella più comune casistica, l'anemico pernicioso è *anche* una carenziato di ferro mentre in casi sempre più numerosi da quando sono cominciati ad essere studiati, sembra quasi lecito dire che l'a. p. è fondamentalmente un sideroprivo che non guarisce se non si cura *anche* la carenza di p. a.

Tutto ciò ha la sua grande importanza nella pratica terapeutica come la nostra casistica dimostra. Se tutti i casi a valore globulare caduti sotto la norma presentarono un netto rallentamento nella

crescita dei globuli rossi rispetto alla curva media sopradetta, molti altri casi, anche con V. G. intorno all'unità, dimostrarono un rallentamento nella crescita e ripresero l'andamento normale con trattamento ferroso. La caduta del V. G. è il segno di un grave perturbamento emopoietico, ultima espressione dello stato sideroprivo, ma è raccomandabile non attenderlo per iniziare il trattamento marziale. Qualunque deficienza di crescita non altrimenti spiegata, va sospettata come sideropenica e come tale trattata. In pratica il medico *non sbaglierà se in ogni caso in trattamento epatico somministrerà ferro, commetterà un grave errore se non lo somministrerà almeno nei V. G. bassi, nelle risposte torpide, nei casi che durano da lungo tempo o partono da livelli molto bassi.*

f) DEFICIT DI TESAUORIZZAZIONE

È noto sotto quale particolare aspetto vada intesa la tesaurizzazione del p. a. Il principio stesso, prodotto sotto una forma leggermente differente da quella definitiva nello stomaco e nell'intestino, viene convogliato e tesaurizzato in diversi organi, tra cui in primissimo piano è il fegato, seguito a distanza dal rene, dal cervello ecc. L'erogazione del fabbisogno quotidiano sembra avvenga con un meccanismo notevolmente complesso, dai depositi predetti. Come al solito è la fisiopatologia che illumina la fisiologia. Così noi sappiamo, da Wilkinson e Israel che è possibile che il p. a. sia perfettamente prodotto e immagazzinato ma non possa venire erogato. Questo ci dice che appunto il meccanismo di erogazione è completamente diverso da quello di deposizione. Abbiamo riservato solo a quest'ultimo caso il termine di « deficit di tesaurizzazione » (ora che Wilkinson e Israel con il termine di anemia acrestica hanno individuato il deficit di erogazione) e abbiamo cercato di approfondirne il concetto che tanto direttamente interessa la pratica per la condotta della terapia di sostegno.

Infatti un anemico pernicioso comune ed uno con deficit di tesaurizzazione, giungono alla fine della terapia d'attacco in apparenza in condizioni simili, perchè ambedue hanno ben risposto alla somministrazione di dosi alte e ravvicinate. La differenza si manifesta non appena si comincia a distanziare le dosi anche mantenendole alte. A differenza del normale, il deficiente in tesaurizzazione dimo-

strerà immediatamente di non aver ricostituito i suoi depositi, cesserà il miglioramento e poi tenderà a ricadere.

È evidente che l'atesaurismosico sente più il danno di un distanziamento delle somministrazioni che non di una diminuzione di una dose refratta. Su questo punto precisamente abbiamo voluto portare un contributo sperimentale procedendo nel seguente modo: otto malati della nostra casistica presentarono un distacco della curva normale di crescita non appena si passò dalla terapia d'attacco a quella di mantenimento. Escluse tutte le cause di atipia di risposta alla cura dell'a. p. e sospettata una atesaurismosi, non appena verificatosi l'arresto di salita, somministrammo ai pazienti la stessa dose di sostegno refratta ogni 24 h. e in tre casi ogni 12 h. In tutti gli otto pazienti si ebbe un arresto della discesa dei globuli rossi e una ripresa rapida della risalita. Da notare che in un malato con le dosi refratte ogni 12 h. si ottiene un dosaggio globale settimanale inferiore a quello che, con iniezioni ogni tre giorni, aveva prodotto la caduta dei globuli rossi.

Ci sembra che ciò dimostri che il tempo di permanenza in circolo e quindi di utilizzazione del p. a. nell'organismo, qualora non tesaurizzato, sia di 12 h. circa. Se noi somministriamo in un atesaurismosico una dose anche enorme di fegato per ogni settimana, probabilmente terremo quel malato sotto l'azione del p. a. per 12 h. o poco più. Quale sia il destino del p. a. non tesaurizzato non ci è noto.

Sarebbe piuttosto da domandarci se nella condizione fisiopatologica che abbiamo descritta, si possa parlare di un deficit di tesaurizzazione primitivo e quindi di una distruzione di p. a. non tesaurizzato o se piuttosto una precoce distruzione del p. a. sia la causa della mancata tesaurizzazione. Ma pur riconoscendo che questo dubbio è giustificato e non risolvibile per ora, noi manteniamo la denominazione di deficit di tesaurizzazione, chè tale in ultima analisi è, e come tale si riflette sulla pratica.

Dobbiamo aggiungere soltanto che in ben 3 a. p. gravidiche, Mele ha riscontrato un comportamento di fronte alla terapia di sostegno, analogo a quello più sopra descritto. Solo che, mentre nelle primissime fasi della gravidanza basta suddividere e ravvicinare le dosi senza aumentarle, per ottenere l'effetto, più tardi, e per lo più verso la fine del terzo mese occorre anche aumentare le dosi per mantenere un relativo equilibrio. Questo dimostra che nell'anemia gravidica il

deficit di tesaurizzazione entra accanto a molti altri fattori, ma che soprattutto l'aumentato consumo da parte del feto mantiene in pieno la sua importanza. Riportiamo infine qui sotto la storia di uno dei nostri casi che riassume in sè le caratteristiche di tutti gli altri.

N. Angela di 36 anni, donna di casa, nulla di familiare, non condizioni di vita disagiate, deficienze alimentari di carne e uova; ottima gravidanza nel 1938; gravidanza extrauterina 10 mesi fa; carie dentaria da tre anni; pleurite nel 1918; dal 1940 astenia, pallore, irascibilità ed eccitabilità psichica da 10 mesi. Viene da noi già conoscendo la diagnosi della sua malattia curata da lungo tempo ma irregolarmente ed insufficientemente con preparati epatici e fegato fresco per os. La riceviamo (8-IV-1945) con gl. r. 2,8-Hb 90-V. g. 1,60. È pallida, tachicardica, astenica. Ha glossite atrofica; il fegato è di ben 28 cm., molle, indolente. Si inizia il trattamento tipo a): il 14-V, gl. r. 3,6 v. gl. 1,04.

Passa al trattamento tipo b): il 25-VII, gl. r. 3 m. v. gl. 1,14. Il 2-VII, gl. r. 2,8, v. gl. 1,32. Da tale data viene mantenuta la dose di una fiala a giorni alterni, si invita però la malata a prenderla per os. ($\frac{1}{4}$ di fiala due volte al giorno). Il 16-VII gl. r. 3,2, v. gl. 1,15. Il 23-VII gl. r. 3,8, v. gl. 1.

Il miglioramento permane tuttora; il fegato è sempre grande. In questo caso è evidente che la dose di principio antianemico era sufficiente però se somministrata ogni 48 ore veniva meno utilizzata che con una somministrazione frazionata ogni 12 h.

XII - MANIFESTAZIONI DI IPERSENSIBILITÀ IN CORSO DI EPATOTERAPIA ¹

(VULTERINI)

È noto che in seguito ad epatoterapia per anemia perniciosa, possono verificarsi fenomeni che vanno dal semplice aumento del tasso degli eosinofili nella formula leucocitaria, all'insorgenza di sindromi cliniche, talvolta finanche pregiudizievoli per il continuamento della cura. Abbiamo preso in considerazione il comportamento di 71 malati (43 donne e 28 uomini) rispetto al trattamento parenterale con estratto epatico (Perhepar Richter, Liver Extract, Liver Iniection Uphion).

Essendovi nella letteratura pareri discordi sulla influenza della epatoterapia per via orale sul determinismo dell'ipereosinofilia e delle sindromi cliniche, abbiamo all'uopo considerato separatamente i pazienti che oltre all'epatoterapia parenterale avevano ingerito, anche saltuariamente, fegato, da quelli che si erano limitati all'epatoterapia parenterale. Abbiamo notato come disturbi clinici siano insorti in circa il 20 % dei soggetti che avevano praticato anche epatoterapia orale e come il 50 % degli individui con disturbi clinici abbia anche praticato epatoterapia orale.

Per quanto riguarda l'ipereosinofilia, abbiamo notato come il 65 % dei malati che la presentavano, avessero ingerito più o meno saltuariamente fegato; d'altronde sul numero dei malati che avevano introdotto fegato per os. presentava ipereosinofilia soltanto una percentuale del 30,2 %. Considerando i malati con terapia esclusivamente parenterale, ipereosinofilia era presente nel 25 % dei casi, mentre nel totale dei malati con ipereosinofilia i pazienti curati esclusivamente per via parenterale rappresentavano il 35 %, quindi, dai dati statistici si rileva non esservi notevole rapporto tra epatoterapia orale e ipereosinofilia; lo stesso è rilevabile per quanto riguarda i disturbi clinici.

¹ Coll. Dott. S. Vulterini.

Abbiamo suddiviso i disturbi in locali e generali. Sul totale dei malati abbiamo osservato, a parte i disturbi transitori e quasi costanti, quali dolenzia locale ecc., disturbi locali veri e propri solo nel 5,6 % dei casi. Uno di questi, il più grave, presentava un gonfiore locale che si estendeva abbondantemente a tutta la regione lombare quando l'iniezione era praticata nel sottocutaneo; impossibilità assoluta a camminare per circa 24 h. dopo l'iniezione, se questa era stata praticata profondamente.

Sebbene in minor grado, anche negli altri casi, rappresentati come il primo da donne, il disturbo locale predominante fu il gonfiore accompagnato nella metà dei casi da prurito.

Per quanto riguarda i disturbi generali portiamo la seguente tabella:

TABELLA 16

Manifestazioni di ipersensibilità espresse in % dei casi trattati

Disturbi	Uomini	Donne	Totale
Prurito generalizzato	21,4 %	13,9 %	16,9 %
Orticaria	3,5 %	2,3 %	2,8 %
Fenomeni vasomotori	25 %	20,9 %	22,5 %
Brividi	7,1 %	9,3 %	8,4 %
Aumento temperatura	10,7 %	11,6 %	11,2 %
Senso di debolezza	10,7 %	9,3 %	9,8 %
Cefalea	3,5 %	6,9 %	5,6 %
Shock	—	6,9 %	4,2 %
Altri disturbi	—	4,8 %	2,8 %

Con la dicitura « altri disturbi » ci riferiamo a parageusie, conati di vomito, dolore retrosternale, ecc., intervenuti durante e subito dopo le iniezioni.

Complessivamente disturbi generali insorsero nel 35,7 % degli uomini, nel 41,8 % delle donne, con un totale del 39,4 %.

Per quanto riguarda il dato ipereosinofilia, abbiamo riscontrato il tasso degli eosinofili superiore al 4 % fino ad un massimo dell'11 % nel 28,1 % dei casi e rispettivamente nel 37,7 % degli uomini e nel 23,2 % delle donne. Abbiamo considerato quindi gli eventuali rapporti in omaggio all'asserto di alcuni autori, tra disturbi clinici, ipereosinofilia e stato del fegato ed all'uopo presentiamo la seguente tabella:

TABELLA 17

Rapporti tra epatomegalia, disturbi allergici ed ipereosinofilia

Numero malati	Epatomegalia	Percentuale con disturbi clinici	Percentuale con ipereosinofilia
13	assente	46,1 %	53,8 %
13	+	30,7 %	30,7 %
21	+	38,09 %	23,8 %
17	+ +	35,2 %	17,6 %
7	+ + +	42,8 %	42,8 %

Pur non potendosi identificare il reperto di una determinata epatomegalia con un corrispondente difetto funzionale ed atteso che la reazione di Takata-Ara, istituita nei nostri pazienti allo scopo di mettere in evidenza un eventuale stato precirrotico e quindi disfunzionale del fegato, non ha dato risultati da mettersi in rapporto con l'ipereosinofilia ed i disturbi clinici, non ci riteniamo autorizzati ad ammettere interdipendenza tra i fenomeni presi in esame.

Allo scopo poi di offrire in sintesi un quadro dei rapporti intercorrenti tra ipereosinofilia e disturbi clinici e viceversa, produciamo le seguenti tabelle:

TABELLA 18

Rapporti tra ipereosinofilia e disturbi clinici

Ipereosinofilia	Numero malati	Percentuale malati con disturbi clinici
< 4	51	47,1 %
> 4	20	20 %

TABELLA 19

Rapporti tra disturbi clinici ed eosinofilia

	Numero malati	Malati con eosinofilia 4
Individui con disturbi clinici	28	14,2 %
Individui senza disturbi clinici	43	37,2 %

Risulta da esse che l'eosinofilia è più alta nei malati che non presentano disturbi clinici.

Abbiamo praticato nei nostri malati le cuti e le intradermoreazioni con i preparati di fegato da noi usati. In tutti le intradermoreazioni sono state positive nella stessa maniera, con pomfi di circa 15 mm. di diametro circondati da un alone eritematoso di circa 50-60 mm. Anche le cutircazioni sono state intensamente positive. Controlli istituiti in individui normali, mai trattati con terapia epatica, dettero ugualmente, con gli estratti da noi usati, esito intensamente positivo. Le reazioni ottenute erano praticamente eguali a quelle che si ottengono praticando un'iniezione intradermica di soluzione 1 : 1000 di cloridrato di istamina. Controlli eseguiti con soluzione al 0,5 % di acido fenico, adoperato dalle case produttrici per la conservazione dell'estratto, hanno dato esito negativo. Abbiamo tentato il dosaggio dell'istamina e delle sostanze ad azione istami-

nosimile presumibilmente contenute negli estratti adoperati, col metodo biologico sull'intestino di cavia.

Abbiamo così potuto accertare che negli estratti stessi erano contenute sia istamina che sostanze istaminosimili. Abbiamo, quindi, cercato di distinguere i disturbi presumibilmente provocati dall'introduzione di istamina da quelli provocati da ipersensibilità all'estratto epatico. Gli estremi della questione hanno logicamente molti anelli di congiunzione, si sa infatti essere le manifestazioni allergiche a carico dei vari organi e tessuti dovute a liberazione di istamina o sostanze ad azione istaminosimile a livello degli stessi. Abbiamo pensato che tutti i disturbi da noi notati potevano riferirsi ad ambedue le possibilità succitate, dovuti a reazione antigene-anticorpo specifica quando fossero di notevole intensità, costanti, persistenti; riferibili ad azione istaminica quando presentassero caratteristiche opposte. Incidentalmente notiamo come anche l'ipereosinofilia può essere provocata da iniezioni di istamina.

Sul totale dei nostri malati con disturbi clinici abbiamo riferito gli stessi ad azione istaminica all'89,2 % dei casi e nel resto ad ipersensibilità; come si vede i disturbi clinici riferibili ad ipersensibilità rappresentano una percentuale molto bassa. Riguardo alla patogenesi di questi ultimi è superfluo dire come la causa contingente sia rappresentata dall'introduzione parenterale di estratto epatico, preceduta, anche molto tempo prima, da introduzione orale o parenterale di fegato.

Infine ricordiamo come in un solo caso si dovette interrompere la terapia mediante l'iniezione di estratto epatico, per l'imponenza dei disturbi insorgenti in seguito all'iniezione. La somministrazione per via orale, a dosi piccole dello stesso estratto epatico permise la continuazione della terapia senza inconvenienti.

XIII - CONCLUSIONI

Riassumendo punto per punto quanto è stato detto arriviamo alle seguenti affermazioni conclusive:

I) L'a. p. in Italia si aggira sul 20 per 100.000. Nella nostra casistica figura più frequente nelle donne (66 %) che negli uomini (34 %); e, percentualmente rispetto ai gruppi di età, più frequente nel settimo decennio di vita (seguono il sesto, l'ottavo, il quinto, ecc.).

II) Abbiamo riservato il termine di a. p. vera (malattia di Addison-Biermer) solo a quei casi di anemia ipercromica in cui si verificasse questo tripode di fenomeni: achilia vera, megaloblastosi, risposta tipica al trattamento ottimale.

Abbiamo chiamato invece a. p. atipiche quelle forme di anemia ipercromica in cui la degenerazione megaloblastica è legata ad una achilia vera, ma che rispondono più o meno atipicamente al trattamento ottimale.

Vengono elencate e analizzate le varie cause di atipia tra cui viene posto in primo piano la carenza di ferro e il deficit di tesaurizzazione.

Abbiamo invece denominato a. paraperniciose tutte quelle anemie ipercromiche che sono legate ad una degenerazione megaloblastica cui si giunge per un meccanismo completamente diverso da quello dell'a. p. vera, come carenza di fattore esogeno, mancato assorbimento di principio antianemico, mancata utilizzazione di esso (a. acrestica), ecc.

Con il termine di a. pseudoperniciose abbiamo raggruppato tutte quelle forme non ancora ben chiarite di a. ipercromica senza megaloblastosi midollare, in cui parlare di a. p. costituisce comunque un errore diagnostico.

III) Confermata anche con la nostra casistica la rarità di anemia perniciosa familiare (4,5 %) abbiamo indagato circa l'eventuale presenza di altre anomalie ematologiche nei familiari di anemici perniciosi. I primi risultati si dimostrano altamente interessanti. Si è notato infatti una grande frequenza di ipocromie legate talora

ad una ipoglobulia, tal'altra ad una iperglobulia e soprattutto ad una quasi costante anisocitosi che dà alla curva di Price-Jones un aspetto che ricorda nettamente quello dell'anemia perniciosa. Tutta questa serie di alterazioni sembra per ora connessa ad una congenita alterazione della funzionalità gastricoenterica. Viene enunciata in via ipotetica la sequela di fenomeni che da tale terreno condurrebbe alla a. p. conclamata.

IV) Sullo stesso ordine di idee si inquadra la constatazione nei precedenti morbosì degli anemici perniciosi di un'alta frequenza (47 %) di fasi di anemizzazione ipocromiche. Altrettanto alti (55 %), nei precedenti dei nostri malati, i disturbi a carico dell'apparato digerente.

V) Tra i rilievi obiettivi ricorderemo che la lingua, a malattia conclamata, anche da poco tempo, ci si è presentata quasi sempre in fase già atrofica. Riteniamo pertanto che la scomparsa delle papille sia un fenomeno talora precedente anche di molto la manifestazione clinica della malattia.

La cosiddetta glossite, così spesso ricordata nella sintomatologia attuale dei malati, crediamo vada attribuita il più delle volte all'intreccio di fatti di ariboflavinosi, la quale a sua volta accompagna in genere quegli episodi diarroici così frequenti negli anemici perniciosi e che sono legati a tutto il complesso di alterazioni sceretive e motorie dell'apparato digerente di questi ammalati.

Un tentativo di dimostrazione di alterazione funzionale epatica in a. p. (Takata-colesterinemia-bilirubinemia) non ha dato risultati concreti.

Rare e di scarsa importanza le forme splenomegaliche per lo più legate a malattie intercorrenti (malaria, lue, ecc.).

Non vengono riportati i risultati dello studio neurologico in corso.

V) Dal punto di vista oculare l'esame dei casi studiati ha fatto rilevare prima di tutto una frequenza di emorragie retiniche minima nei casi con gl. rossi superiore a 2.000.000, abbastanza elevata negli anemici perniciosi inferiori a tale valore. Un rarissimo caso di trombosi della vena centrale retinica insorta durante la terapia epatica in soggetto iperteso ha richiamato l'attenzione sulla necessità di sorvegliare la pressione arteriosa durante il trattamento.

La tensione endoculare è stata trovata inferiore alla norma in

un numero assai notevole di casi, e sempre legata allo stato ematico e generale del p. Due malati hanno presentato diplopia scomparsa poi con la cura epatica.

Viene prospettata la opportunità di distinguere, per quello che riguarda le lesioni oculari nella anemia perniciosa, tra forme gravi ed avanzate e forme più leggere, tra periodo attuale della terapia epatica e periodo antecedente, perchè solo così si possono spiegare le grandi diversità tra la frequenza di tali lesioni ora rilevate e quella nota nella letteratura.

VII) I rilievi otorinolaringoiatrici hanno dimostrato circa nella metà dei malati studiati ipotrofia e pallore dei turbinati; nessun caso probativo di foci tonsillari e sinusali; turbe labirintiche sia dal punto di vista anamnestico che funzionale nella quasi totalità dei casi.

VIII) Dallo studio delle manifestazioni buccali di 115 casi di a. p., sono emersi i seguenti dati: 1) una notevole frequenza nella storia precoce dei malati, di gengiviti, stomatiti ed emorragie gengivali; 2) una notevole frequenza di alterazioni della mucosa gengivale, interpretabili per lo più come fenomeni degenerativi ed atrofici da porsi probabilmente sullo stesso piano dell'atrofia della mucosa linguale e della mucosa gastrica; 3) notevoli e diffuse alterazioni del paradenzio (molte delle quali documentabili con esami radiografici) nella quasi totalità dei pazienti (99,1 %). Tale frequenza autorizza a considerare queste lesioni come strettamente connesse con il terreno su cui si sviluppa la emopatia.

IX) Per quel che riguarda lo studio dell'andamento dei malati sotto terapia ottimale si è dato alla crisi reticolocitaria valore più diagnostico che prognostico. Si è invece dato grande valore alla curva di crescita dei globuli rossi nelle dieci settimane dall'inizio del trattamento.

Lo studio di dette curve di crescita ha permesso una rappresentazione analitica approssimata mediante una formula semplice.

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

t = tempo espresso in giorni; x = gl. rossi in milioni al tempo t ;
 ξ = gl. rossi in milioni a $t = 0$.

X) Mediante il raffronto della curva teorica calcolata con quella osservata sul malato, vengono facilmente messe in rilievo anche in normalità di decorso lievi, tardive o intercorrenti.

Ciò ha facilitato la messa in evidenza delle atipie di risposta, tra cui vanno citate in primo piano quelle legate a sideropenia e deficit di tesaurizzazione.

A proposito di quest'ultimo viene riportato un mezzo pratico di dimostrazione clinica. In malati che deflettevano non appena instaurata la terapia a dosi distanziate si passava alla somministrazione della stessa dose con aliquote refratte ogni 24 o 12 ore. Si giudicava trattarsi di deficit di tesaurizzazione ogni volta che così facendo si otteneva una normalizzazione dell'andamento di crescita dei globuli rossi. Questo fatto sembra dimostrare che, qualora non intervenga il normale deposito (fegato, cervello, reni, ecc.), il principio antianemico, a qualunque dose somministrato, non rimane attivo nell'organismo più di 24 ore.

XI) Manifestazioni di ipersensibilità in corso di terapia vennero osservate nelle 39,4 % dei casi. Se ne discute il significato ed il meccanismo patogenetico, e si ritiene che nell'89,2 % dei casi queste siano state dovute all'istamina o sostanze istaminosimili contenute negli estratti. Fu osservata ipercosinofilia (oltre il 4 %) nel 28,1 % dei casi.