Patogenesi dell'anemia ipocromica essenziale

Autor(en): **Dominici, Giorgio**

Objekttyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **5 (1949)**

Heft 1

PDF erstellt am: **30.05.2024**

Persistenter Link: https://doi.org/10.5169/seals-309162

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.
Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.
Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Ein Dienst der *ETH-Bibliothek*
ETH Zürich, Rämistrasse 101, 8092 Zürich, Schweiz, www.library.ethz.ch

http://www.e-periodica.ch

C. D.616. 155. 194

Istituto di Clinica Medica Generale dell'Università di Perugia

Patogenesi dell'anemia ipocromica essenziale

Di **Giorgio Dominici**

Nel vasto gruppo delle anemie ipocromiche una posizione speciale spetta alla forma ipocromica essenziale (nota pure come cloroanemia achilica, anemia ipocromica semplice, ecc.), come quella che è caratterizzata da un complesso di elementi biologici e clinici che ne fanno un quadro morboso a se, autonomo e indipendente dalle altre condizioni di ipocromia. L'affezione già delineata da *Faber* (1909–1913) e più concretamente da *Faber* e *Gram* (1924) ha ricevuto solida struttura da *Katznelson*, *Reimann* e *Weiner* (1929) che ne descrissero le note distintive, ematologiche e terapeutiche; da allora la indagine sperimentale e clinica ha ulteriormente approfondito la sua conoscenza e delimitato i suoi confini, precisando i suoi tratti fondamentali: ipocromia, micro-planocitosi, iposideremia, estrema sensibilità alla cura marziale.

Meno proficuo è stato lo studio eziologico-patogenetico. Nei riguardi dell'eziologia la nostra ignoranza è assoluta, e per quanto concerne la patogenesi, le idee condivise dai più non sono soddisfacenti. Infatti la maggioranza degli AA., sulla guida delle idee di *Heubner* e di *Starkenstein* e *Weden*, ecc., ritiene che l'assenza di acido cloridrico nel succo gastrico renda impossibile il distacco e la ionizzazione del ferro degli alimenti, con la conseguenza che il metallo non viene più assorbito nella quantità necessaria per l'organismo umano. Ne deriva una persistente deficienza del metallo a disposizione dei processi emopoietici, limitazione della sintesi emoglobinica ed a lungo andare lo stabilirsi dell'anemia ipocromica. In questa concezione patogenetica, l'acloridria, ritenuta di solito conseguenza della gastrite cronica, sarebbe l'avvenimento biologico primo, a cui, a distanza di tempo, col meccanismo ora detto, seguirebbe l'anemia. La detta opinione si basa sui risultati di ricerche sperimentali, secondo le quali il distacco del ferro dalle combinazioni organiche alimentari avverrebbe essenzialmente ad opera dell'acido cloridrico del succo gastrico e nel contempo l'acido trasformerebbe il metallo in ione ferroso (*Schirokauer*) – che sarebbe l'unica forma biologica attiva del ferro – e

solamente se il ferro si trova nello stato bivalente può essere assorbito dal tubo digestivo (*Heubner*, *Starkenstein* e *Weden*, *Reimann* e *Bauer*, *Lintzel*, ecc.). Ad avvalorare l'importanza dell'acido cloridrico per l'utilizzazione del ferro si addusse l'osservazione che in casi di anemia ipocromica essenziale la risposta reticolocitaria è maggiore dopo somministrazione orale di ferro (nel caso: citrato di ferro ammoniacale) in un mezzo acido che non in mezzo neutro o alcalino (*Mettier* e *Minot*), che una dieta ricca di ferro ha scarso o nessun effetto sulla formazione di emoglobina durante periodi di alcalinizzazione (*Kellog* e *Mettier*) e che la gastrectomia in cani resi anemici mediante salassi attenua l'effetto del ferro dato oralmente (*Mettier*, *Kellog* e *Purviance*).

A questi argomenti si possono muovere numerose obiezioni. Intanto il ferro alimentare non è tutto «utilizzabile», né questo è tutto «assorbibile». Sperimentalmente non solo l'acido cloridrico è capace di solubilizzare il ferro alimentare, ma ne sono capaci anche acidi organici (*Barer*), e difatti il bicarbonato ferroso, anche in assenza di acido cloridrico, può essere assorbito come tale. Nell'intestino poi la solubilizzazione del ferro avviene in modo precipuo ad opera di acidi organici ed inorganici originantisi nei processi digestivi. *Reimann* e *Fritsch*, somministrando a soggetti achilici ferro metallico, contenuto in capsule solubili solo in ambiente alcalino, hanno ottenuto effetti terapeutici. Tutto ciò lascia intendere che il distacco e la solubilizzazione del ferro alimentare possa avvenire pure in assenza di acido cloridrico, forse in seguito all'idrolisi enzimatica dei complessi organici cui il metallo è unito e soprattutto per opera del potenziale ossidoriduttivo del contenuto gastrico. E ciò ha conferma indiretta dalla circostanza che si incontrano casi numerosi di anacloridria datante da anni ed anni (sia in maschi che in femmine) nei quali non sono rilevabili segni esteriori né ematici di anemia ipocromica. Nella mia Clinica poi *Oliva* e *Furbetta* hanno trovato sideremia del tutto normale in soggetti presentanti anacloridria istamino-resistente, la quale con siccurezza risaliva a molto tempo addietro: tale ultimo reperto trova corrispondenza nei casi di anemia ipocromica, mostrante tutte le caratteristiche dell'anemia ipocromica essenziale, nei quali, come abbiamo constatato in modo indubbio, la secrezione cloridrica dello stomaco è solo diminuita o è rimasta inalterata.

Si consideri infine che la semplice somministrazione di acido cloridrico (o di acido cloridrico + pepsina) non fa variare lo stato anemico (*Fowler* e *Barer*), il quale invece migliora rapidamente colla sola somministrazione di ferro anche senza aggiunta di acido cloridrico. Manifestamente i fatti e le considerazioni avanzate mettono in dubbio la concezione patogenetica secondo cui l'anacloridria dovrebbe essere il primum movens

dello stato morboso. Epperciò a spiegare l'insorgenza ed il perdurare della malattia alcuni AA. hanno invocato il venir meno di un particolare principio o fattore, avente appunto lo scopo di staccare il ferro alimentare e di favorirne o regolarne l'assorbimento. Lo *Schur* (1934) parlò di un principio Y non bene individuato e *Lederer* più tardi ha cercato di fornire la documentazione sperimentale a detta opinione. Il *Lederer* ha studiato la capacità del succo gastrico a liberare il ferro contenuto nel rosso d'uovo e ha constatato che effettivamente nell'anemia ipocromica essenziale il succo gastrico mancherebbe di tale potere. In riassunto *Lederer* ha notato:

1° che il succo gastrico normale libera il ferro dai composti ferro-organici del rosso d'uovo e questo processo si compirebbe ad opera di un fermento che esplica la sua azione solo in ambiente acido;

2° che il succo gastrico di paziente di anemia ipocromica essenziale non è capace di liberare il ferro del rosso d'uovo, non contenendo né acido cloridrico né il fermento necessario;

3° che il succo gastrico anacloridrico di anemici perniciosi non libera il ferro, ma che tale liberazione ha luogo se si addiziona dell'acido cloridrico, il che dimostrerebbe che il succo gastrico di anemico pernicioso, pur essendo privo di acido cloridrico, contiene il fermento capace di scindere il ferro dagli alimenti.

Lederer conclude quindi asserendo che la liberazione del ferro dagli alimenti consiste in un'azione enzimatica effettuata da un fermento specifico.

Tali ricerche ripetute nella mia Clinica da *Oliva* e *Furbetta* hanno fornito risultati nettamente opposti, poichè nelle numerose e ben allestite prove non si è potuto rilevare una sostanziale differenza di comportamento da parte del succo gastrico di svariate provenienze (di soggetti normali, di pazienti con anemia ipocromica essenziale con anacloridria, di pazienti con anemia ipocromica non anacloridrica, di anemici perniciosi anacloridrici, di soggetti con ipercloridria). *Oliva* e *Furbetta* hanno per di più riscontrato che non è dimostrabile l'inattivazione del presunto fermento tenendo il succo gastrico a 80° per un'ora o addizionandovi NaOH al 10%, in quanto nelle condizioni sperimentali dette la quantità di ferro liberato non mostra variazioni apprezzabili.

Se questi risultati ottenuti in vitro trovano corrispondenza in quanto avviene in vivo, noi dobbiamo escludere una particolare influenza dell'acido cloridrico, come pure di un qualsiasi peculiare fermento nella liberazione del ferro alimentare.

Altri AA. hanno pensato che la causa prima dell'affezione sia da ricercarsi non tanto nella mancata azione dell'acido cloridrico (o di un ipo-

tetico principio gastrico) sul ferro alimentare, quanto piuttosto nel difettoso assorbimento del ferro, da attribuirsi ad alterazioni funzionali od organiche del tubo digerente, collegate con l'anacloridria, come sarebbero la pressochè costante duodenite, la frequente enterocolite, l'anormale rapidità del transito intestinale, ecc., ma questi argomenti non appaiono fondati perchè vi sono casi tipici di anemia ipocromica essenziale non accompagnati da apprezzabili turbe soggettive ed oggettive della funzione intestinale, come pure non sono dimostrabili rapporti stretti fra entità dei disturbi intestinali e grado dell'anemia e dei fenomeni morbosi. In base a considerazioni teoriche si potrebbe prospettare l'ipotesi che, per l'assenza di acido cloridrico libero, la conseguente lenta solubilizzazione del ferro permetta al metallo di precipitare come idrossidi insolubili, fosfati e sali complessi di proteine, onde il ferro potrebbe essere sottratto all'assorbimento, ma al riguardo non si hanno dati sicuri. E lo stesso è da dire circa un'eventuale efficacia negativa sull'assorbimento del ferro ad opera della mucina del succo gastrico o di un eccesso di calcio (è dimostrato però che la mucina e soprattutto il calcio inibiscono l'assorbimento del ferro). Anche l'idea che la parete intestinale controlli l'assorbimento del ferro alimentare a mezzo di un «accettore del ferro» (risiedente nelle cellule della mucosa intestinale) e che il perturbamento di questo sistema regolatore disturbi la normale assunzione del metallo sì da portare a lungo andare alla malattia, non sembra poggiare su basi sufficientemente sicure. Si è pure pensato che influenze d'ordine vitaminico (specie vitamina C), ormonico e nervoso possano far risentire il loro effetto sul riassorbimento del ferro nel tubo gastro-enterico, ma è molto dubbio che perturbamenti di questa natura possano essere ritenuti all'origine dell'anemia ipocromica essenziale.

Le vedute ora ricordate hanno valore di pure possibilità e tuttavia hanno contro argomenti numerosi, e sperimentali e clinici, in parte già riferiti, altri che saranno esposti fra poco.

Il problema venne ancora esaminato collo studio delle condizioni che si instaurano in seguito ad interventi chirurgici, consistenti nella ablazione totale o parziale dello stomaco. Nell'esperimento animale si è ottenuto effettivamente l'insorgenza di anemie ipocromiche dopo gastrectomia (*Ivy*, *Morgan* e *Farrel: Bence: Fontès*, *Kunlin e Thivolle*, ecc.) ma i reperti non sono stati uniformi ed anche nelle evenienze favorevoli si è ben lungi dall'avere delle sintomatologie che possano essere perfettamente sovrapposte ai quadri spontanei della patologia umana. Nel campo clinico sono note le osservazioni di stati anemici riscontrati al seguito di operazioni sullo stomaco (resezione gastrica più o meno estesa, gastro-enterostomia, ecc.): sono le c.d. «anemie agastriche». In propo-

sito non si hanno dati univoci, poichè innanzitutto le statistiche forniscono percentuali assai variabili con reperti di alterazioni ematiche grandemente discordanti. In secondo luogo alla resezione gastrica può seguire un'anemia di tipo diverso, ora iper-, ora ipo- ed ora, eventualità più frequente, normo-cromica. Inoltre nei resecati gastrici si è descritta abbastanza spesso un'iposideremia, interpretata come conseguenza del diminuito assorbimento di ferro, determinato dall'anacloridria e dall'accelerato passaggio dell'alimento attraverso il residuo dello stomaco e si è detto che l'insorgenza di un'anemia ipocromica da resezione gastrica sia più frequente nella donna a cagione della minor entità della riserva di ferro nell'organismo femminile, che più facilmente risentirebbe della carenza marziale. Tuttavia in altri pazienti si è riscontrata una sideremia normale, o anche aumentata, e *Oliva* e *Bracci* studiando il ricambio totale del ferro in 10 resecati gastrici hanno trovato pareggio tra entrata e uscita. Si aggiunga che individui, assoggettati a resezione gastrica pressochè totale, possono mancare a distanza di tempo di qualsiasi alterazione ematica decisa, e che pazienti i quali prima dell'intervento presentavano sicura anemia potevano mostrare dopo resezione gastrica una completa normalizzazione dello stato anemico (*Rieder*). Infine i rari casi di anemia ipocromica insorgenti dopo ampia resezione gastrica sogliono presentare una sintomatologia non esattamente identica a quella dell'anemia ipocromica essenziale spontanea, sia nei riguardi emato-morfologici che dei fenomeni cutaneo-mucosi.

Tutto ciò dice che dopo resezione gastrica non è ravvisabile un'uniformità di comportamento che permetta di stabilire, come legge di valore generale, un rapporto di causa ad effetto fra asportazione dello stomaco e insorgenza di anemia a tipo di anemia ipocromica. I più approfonditi studi moderni (sideremia, bilancio generale del ferro, ecc.) consentono di negare o per lo meno di dubitare che le eventuali anomalie ematiche susseguenti ad interventi sullo stomaco siano da riferirsi ad un deficit dell'assorbimento di ferro o solo ad esso, o, come vuole qualcuno al venir meno di un principio gastrico che favorirebbe l'assorbimento del ferro da parte dell'intestino. È più verosimile che la ragione prima degli stati anemici ipocromici, rilevabili nelle dette circostanze, risieda in un profondo sovvertimento globale dei processi di digestione gastro-enterica degli alimenti col risultato finale di complesse deficienze nell'apporto di protidi, di lipidi, di vitamine, di sali, ecc., unitamente a più o meno estese ripercussioni sui processi enzimatici intraorganici al seguito della disfunzione gastro-intestinale.

Un argomento che viene sempre riportato a comprova che la malattia origina per deficienza nell'apporto di ferro è la particolare frequenza

dell'affezione nel sesso femminile e soprattutto nella donna fra i 30 ed i 50 anni, cioè nella seconda metà della vita sessuale. Questo fatto viene interpretato nel senso che le perdite mensili di sangue inducono una minor dotazione della riserva di ferro nell'organismo, per cui se per una qualche ragione interviene un'ulteriore dispersione del metallo (ad. es. emorragie di altra natura, emorroidarie, digestive, ecc.; una gravidanza), oppure una difettosa introduzione (per alimentazione povera di ferro) o un deficiente assorbimento, ecc., si instaura a poco a poco l'anemia. La cosa è vera solo in parte, perchè in realtà la malattia si rende più spesso manifesta negli anni del climaterio o preclimaterici, quando cioè le perdite mensili di sangue stanno per esaurirsi, e non poche volte colpisce la donna oltre la menopausa oppure donne che da anni sono in stato di amenorrea, come pure può presentarsi nel sesso maschile. È evidente che le ragioni addotte più sopra per giustificare la maggior frequenza della malatia nelle donne non sono valevoli, e che perciò gli avvenimenti sono dominati da altre circostanze. Come fa notare *Oliva*, un complesso di dati (sideremia più elevata nel periodo 20–40 anni in confronto di altri periodi della vita femminile, non dimostrabile diminuzione della sideremia subito dopo la mestruazione, ecc.) porta piuttosto a pensare che si tratti di una minore attitudine dei tessuti a solubilizzare e a rendere «attivo» il ferro, di una minor avidità delle cellule per il metallo onde minore richiesta e più «torpido» movimento del ferro con conseguente iposiderosi tessurale, che finisce col riflettersi sull'efficienza delle strutture biocatalizzatrici e sull'orientamento metabolico generale.

Elementi di grande valore si possono dedurre dalle ricerche condotte sull'assorbimento del ferro introdotto per via orale. Si sa che la somministrazione orale di ferro ridotto (1 gr.) ad un soggetto normale determina l'elevarsi della sideremia in forma di una curva che tocca il massimo a distanza di 3–4 ore che nello spazio di 6–7 ore ritorna ai valori di partenza. Ora, da *Heilmeyer* e *Plötner* in poi, si ritiene che nell'anemia ipocromica essenziale tale prova della sideremia provocata sia seguita da nessuna elevazione, o da elevazione minima del ferro serico, il che starebbe a comprovare la nessuna capacità dello stomaco e dell'intestino ad assorbire il ferro somministrato. Ma un assorbimento del ferro (somministrato per via orale sotto forma di ferro ridotto all'idrogeno) si può verificare pure in caso di acloridria istaminoresistente, accompagnata o no da uno stato anemico: ciò risulta sicuramente da curve sideremiche degli stessi *Heilmeyer* e *Plötner*, di *Vannotti* e *Delachaux*, di *Skouge*, di *Oliva* e *Furbetta*. È vero che in questi casi i valori sideremici sono generalmente meno alti che nei soggetti normali, ma alla minor intensità del fenomeno possono contribuire fattori vari, di cui alcuni in dipendenza

di noti disturbi dell'assorbimento gastro-intestinale (stato flogistico della mucosa gastro-enterica, più rapido transito del contenuto intestinale, ecc.), ma altri forse devono essere ricercati in uno stato di maggior avidità degli organi di deposito, onde il ferro è più prontamente fissato e trattenuto nei tessuti di immagazzinamento fisiologico.

Nella letteratura poi si rinvengono casi in cui la curva sideremica da carico si comporta, dopo la cura di ferro ad alte dosi, come prima della cura (*Moore* e coll.) ed è noto che dopo intensa cura marziale la situazione ematico-siderotica creatasi può mantenersi inalterata o esigere solo minimi quantitativi di metallo. Infine è da notare che le ricerche sul bilancio del ferro dimostrano, nell'affezione in discorso, valori in equilibrio o negativi, denunziando in tal modo un pareggio o un eccesso in perdita.

Nella casistica nostra figura ancora un caso (sempre studiato da *Oliva* e *Furbetta*, che in modo particolare si occupano di questo problema) di anemia ipocromica sicuramente non riportabile a causa nota, ma con presenza di acido cloridrico nel succo gastrico, nel quale la sideremia, come di regola, era molto bassa (γ 38%) e nel quale tuttavia la somministrazione di ferro ridotto per os ha prodotto un aumento della sideremia fino a γ 187% dopo 6 h. Questo caso è molto istruttivo perchè non solo dimostra che in assenza di acloridria e senza apprezzabili turbe della funzione gastrica e intestinale si può pervenire ad uno stato di anemia ipocromica molto accentuata (Gl. rossi : 2500000; Hb = 22; V.Gl. = 0,5), ma comprova che pur nella condizione di dichiarata anemia ipocromica l'assorbimento del ferro nella prova di carico può risultare notevolmente buono.

Alle risultanze esposte si può obiettare (ed è stato obiettato) che di fronte alla relativamente forte dose di ferro ingerito viene sorpassata l'abituale capacità di assorbimento della mucosa digestiva, mentre, al contrario, nelle consuete condizioni di vita di questi infermi, la piccola quantità di metallo staccata dagli alimenti non basta a fornire una sufficiente concentrazione di ioni ferrosi (onde si parla appunto di carenza «condizionata» di ferro). Però la circostanza che la cura marziale riesce non solo a guarire lo stato anemico, ma pure a far dileguare numerose manifestazioni morbose (la glossite, la disfagia, i disturbi della crescita delle unghie e dei peli, ecc.) e sovente a normalizzare le funzioni gastro-intestinali e talora a far ricomparire l'acido cloridrico nel succo gastrico, parla chiaramente nel senso che le alterazioni gastro-enteriche non possono essere all'origine prima della carenza di ferro dell'organismo, e che anzi con ogni probabilità sono esse stesse secondarie alla carenza di ferro. Con ciò non si vuol asserire che le alterazioni gastro-enteriche siano senza

influenza sull'assorbimento del ferro alimentare, che anzi è da pensare che esse possano turbare in vario grado ed anche fortemente la capacità della mucosa digestiva ad assumere il metallo, ma questa evenienza patologica nell'anemia ipocromica essenziale deve aggiungersi in un secondo tempo, ed allora necessariamente non potrà che aggravare la condizione morbosa già stabilitasi.

Un ulteriore argomento che può essere mosso al nostro modo di vedere è che il ferro metallico dato per via parenterale è molto più efficace (fino a 30 volte di più – *Heath*, *Strauss* e *Castle*) della stessa dose data per os. In proposito si deve far osservare che del ferro dato per os solo una parte è trattenuta (secondo *Fowler* e *Barer* solo il 32,6% e di questo solo l'1,96% è utilizzato alla formazione di nuova emoglobina), mentre il fabbisogno minimo giornaliero è ammesso oscillare fra i mg 5–17. Ciò sembra provare che tutta l'enorme quantità di metallo somministrata sia per os che per via parenterale opera con meccanismo complesso, in parte di rifornimento immediato, ma in parte maggiore con un'azione di stimolo. E questo in definitiva non concorre a suffragare la genesi gastrica dell'alterazione siderotica generale.

È opportuno ancora aggiungere che la malattia, intendo sempre la vera anemia ipocromica essenziale, decorre abitualmente con quadro sintomatologico ben più esteso e ricco di quello di altre forme anemiche, causate veramente ed esclusivamente da deficiente apporto alimentare di ferro o da perdita acuta o cronica di sangue. Inoltre la malattia suole associarsi a disturbi che eccedono in senso stretto la sfera emoglobinica, come sarebbero la disfagia, la glossite, le alterazioni dell'intestino, del retto, del sistema pilifero, delle unghie, delle labbra, l'astenia citoevolutiva del midollo osseo, la leucopenia con linfocitosi relativa, lo spostamento a destra dello schema di *Arneth*, le turbe della funzionalità endocrina ed in particolare delle gonadi, della ghiandola tiroide, dei surreni, ecc., ecc. Tali disturbi sogliono regredire e sparire colla cura di ferro ad alte dosi e taluni di essi possono pure risentire della cura con vitamina B_2 e con vitamina PP, all'infuori del ferro. Ciò dimostra che tali disturbi non provengono dalla sola carenza marziale. Come si è già accennato, ha particolare importanza il fatto che con la sola cura di ferro possono scomparire le turbe intestinali e talora può persino ripristinarsi la secrezione cloridrica.

Riassumendo, la lunga serie di argomenti e di osservazioni addotte porta a concludere che la patogenesi dell'anemia ipocromica essenziale non può essere più basata su una presunta primitiva alterazione del tubo gastroenterico ed in particolare sulla presenza dell'acloridria, in altre parole non può derivare da un primitivo deficit dell'apporto di

ferro all'organismo. È in una lezione clinica (v. Lavori della Clinica Medica di Perugia negli anni 1943–1944 – vol. II. Tip., Porziuncola, S. Maria degli Angeli – 1945) da anni che ho avanzato il concetto che il momento primo dell'affezione debba essere ricercato in una turba primaria del ricambio interno del ferro, vale a dire in un primitivo disturbo dell'utilizzazione intraorganica del metallo. Tale idea, che avrebbe potuto apparire nebulosa e vaga qualche tempo addietro, ha trovato nelle più recenti acquisizioni basi che si dimostrano sempre più concrete. Nel concetto di ricambio interno del ferro dev'essere compreso innanzitutto il movimento che il metallo fisiologicamente compie nell'organismo: arresto e fissazione nei tessuti di deposito, mobilizzazione da queste sedi, trasporto al midollo osseo, captazione da parte delle cellule emoglobiniche, sintesi emoglobinica, ecc. A dire il vero, questi vari momenti sono appena tracciati, e assai poco si sa dei loro eventuali perturbamenti. Ma è naturale che se il midollo non riesce ad assumere ed a trattenere il ferro, l'esito ultimo deve pure essere una riduzione o un arresto dell'emoglobinogenesi e, analogamente, se la sintesi emoglobinica non si avvera col ritmo e le modalità fisiologiche; d'altra parte se dai tessuti di deposito il ferro non è mobilizzato o se in essi non è reso biologicamente «attivo», o se il ferro è indirizzato agli organi di eliminazione ed escreto, la risultante ultima è pure qui un'anemia ipocromica da alterazione del ricambio interno.

In questo complicato gioco ingranano inoltre influenze vitaminiche e forse ormoniche, come dimostra il fatto che talune manifestazioni dello stato morboso possono essere rimosse dalla somministrazione di vitamine (v. sopra) e come parrebbe risultare dal differente comportamento della sideremia nei due sessi.

Ma un altro aspetto del ricambio interno del ferro, il cui studio va prendendo sviluppo e importanza crescenti, è dato dalla partecipazione del metallo alla costituzione dei biocatalizzatori tessurali. È questo, a quanto si sa attualmente, il compito biologico fondamentale del ferro, esplicantesi in prima linea nei processi di respirazione cellulare, ed è soprattutto in questa funzione, sempre a quanto si conosce al momento, che il metallo contrae intimi rapporti con talune vitamine. E così vediamo da un lato il ferro entrare nei sistemi enzimatici attivatori dell'O_2 (ferroprotidi respiratori: fermento respiratorio di Warburg, citocromi, catalasi, perossidasi), dall'altro talune vitamine del complesso B prendere parte ai sistemi enzimatici attivatori e vettori dell'H_2 (deidrokinasi: citoflav di *Szent-Györgyi:* cozimasi, carbossilasi) e le due serie di sistemi rispettivamente ossidanti e deidrogenanti, e che in maniera vicendevole e incessante si influenzano, ingranano strettamente nei

processi di demolizione e di sintesi da cui risulta l'andamento ritmico della respirazione cellulare. È logico pensare che la regolarità fisiologica di questi processi e di queste funzioni presupponga un regolare procedere del movimento interno del ferro (e naturalmente delle vitamine) che abbiamo più sopra ricordato, ma non è escluso che tale regolarità fisiologica possa essere anche fino ad un certo punto indipendente e comunque le alterazioni sue realizzano quel disturbo respiratorio tessurale, accennato già da *Vannotti*, e che *Oliva* ha delineato nel campo clinico sotto la denominazione di «disendoatmia».

È giusto tuttavia rammentare che la possibilità di una patologia dei ferroprotidi respiratori è allo studio da qualche anno. *Heilmeyer*, parlando di sindromi causate da carenza di ferro (in cui la sintomatologia ematica ed extraematica può sparire con la somministrazione del metallo), affaccia la supposizione che parte dei fenomeni morbosi possa essere attribuita a cointeressamento delle attività dei ferroprotidi respiratori. Successivamente *Waldenström* ha ulteriormente sviluppato l'opinione di *Heilmeyer*, pur attribuendo sempre la massima importanza alla carenza marziale. Infine *Vannotti* e coll. (*Delachaux*, *Mamie*, *Merz*, *Tissières*, ecc.) in una serie di ricerche nell'uomo e nell'animale hanno messo in rilievo le connessioni del ricambio esteriore del ferro coi sistemi ferroprotidici. *Vannotti* fà notare che sovente l'anemia del sangue («Zirkulationsanämie») si accompagna con un'anemia dei tessuti («Gewebsanämie»), caratterizzata dalla diminuzione del ferro respiratorio cellulare, e fà notare l'esistenza di contemporanee variazioni nel contenuto delle vitamine del gruppo B, attenendosi pur sempre alle vedute patogenetiche finora dominanti. Nello stesso senso vanno intesi i risultati delle ricerche di *Hurtado*, di *Whipple* e coll., di *Oliva* e *Magrini*.

Alla luce delle nuove concezioni, la patogenesi dell'anemia ipocromica essenziale può essere concepita ed elaborata in maniera più esauriente: la malattia deve riconoscere come momento determinante un'alterazione primitiva del ricambio intraorganico del ferro, che potrebbe essere espresso da un'abnormità del movimento intermedio del metallo, prima o poi associata ad un perturbamento della respirazione interna dei tessuti. Ma primitivo può essere il perturbamento della respirazione tessurale, sostenuto, a sua volta, da carenza parziale di uno o più fattori destinati all'attivazione dell'H_2 o dell'O_2 o da una loro inibizione o da una mancata loro attivazione. Il disturbo della respirazione interna dei tessuti interessa naturalmente l'intero organismo, ma con estrinsecazioni più marcate a carico di quegli elementi che sono dotati di più intenso ritmo metabolico e di più vivace attività riproduttiva, come sono gli epiteli

della cute, degli annessi cutanei e delle mucose, specie del tratto digerente, gli elementi figurati del sangue, ecc.

Stando alle descrizioni classiche, l'anemia ipocromica essenziale si accompagna pressochè sempre a manifestazioni patologiche da parte di questi tessuti più labili – le quali, come già si è detto, tradiscono il perturbamento della respirazione tessurale –, che nel quadro degli avvenimenti fisiopatologici possono costituire il fenomeno primo che esprime l'alterazione degli enzimi respiratori (ferroprotidi e deidrokinasi), altre volte invece rappresentare un fenomeno tardivo che esprime un più avanzato quadro della malattia. Indubbiamente non sarà facile precisare il momento del ricambio che è inizialmente in sofferenza, se cioè sia il movimento interno del metallo o il complesso degli enzimi respiratori, ma quello che soprattutto emerge dalla valutazione del complesso dei dati riferiti è che l'origine prima dello stato morboso colla più grande verosimiglianza deve risiedere nel sovvertimento del ricambio interno del ferro, inteso questo nel senso più lato.

Riassunto

L'Autore passa in rassegna le dottrine correnti sulla genesi prima dell'anemia ipocromica essenziale (diminuita capacità del succo gastrico a staccare il ferro dagli alimenti, ridotto assorbimento del ferro da parte del tubo digerente, ecc.) e dimostra in base a dati sperimentali e clinici che dette dottrine non hanno un fondamento sicuro.

L'A. in base a considerazioni di vario ordine e in base a reperti di ordine biologico sviluppa il concetto che non sia già la carenza «condizionata» di ferro il fatto primitivo e originario dell'affezione, ma piuttosto un perturbamento del ricambio intermediario del ferro, a cui sarebbero subordinate influenze della respirazione tessurale, con conseguenti alterazioni di organi vari, qualcuna delle quali potrebbe aggravare l'errore primo del ricambio.

Zusammenfassung

Der Autor bespricht die bekannten Theorien über den Ursprung der essentiellen hypochromen Anämie (herabgesetzte Extraktion des Nahrungs-Eisens durch den Magensaft, schwächere Resorption des Eisens durch den Verdauungstraktus usw.). An Hand von experimentellen und klinischen Resultaten zeigt der Autor, daß diese Theorien auf keiner soliden Basis beruhen.

Nach verschiedenen Betrachtungen und unter Hinweis auf biologische Tatsachen entwickelt der Autor die folgende Hypothese: Die eigentliche Ursache der Störung besteht nicht in einem bedingten Eisenmangel,

sondern eher in einer Störung des intermediären Eisenstoffwechsels. Daraus würden sich Veränderungen der Gewebsatmung ergeben, welche die verschiedenen Organe in Mitleidenschaft ziehen, was wiederum zu einer weiteren Verschlimmerung des gestörten Stoffwechsels beitragen würde.

Résumé

L'auteur passe en revue les théories connues sur l'origine de l'anémie hypochrome essentielle (extraction réduite du fer alimentaire par le suc gastrique, résorption plus faible du fer par le tractus digestif, etc.), et démontre à l'aide de résultats expérimentaux et cliniques que ces théories ne reposent pas sur une base solide.

Faisant état de considérations diverses et de données d'ordre biologique, l'auteur développe l'hypothèse suivante: la cause primitive de l'affection ne serait pas la carence «conditionnée» du fer, mais plutôt un trouble de son métabolisme intermédiaire. Il en résulterait des modifications de la respiration tissulaire, entraînant des altérations de divers organes et pouvant aggraver encore le dérèglement du métabolisme.

Summary

The author reviews the known theories on the origin of essential hypochromic anæmia (diminished extraction of ingested iron by the gastric juice, weaker absorption of iron by the digestive tract, etc.) and demonstrates by means of experimental and clinical results that these theories do not rest on a solid basis. Taking various factors and biological data into consideration, the author develops the following hypothesis: the primary cause of the disease is not a "conditioned" lack of iron in the diet, but rather a disturbance of the intermediate metabolism. This results in modifications of the tissue respiration which involve alterations in several organs and may aggravate still more the metabolic disturbance.