



Clinica medica generale della R. Università di Pavia  
(Direttore Prof. C. FORLANINI)

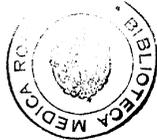
Dott. FELICE PERUSSIA

INTERNO

# Le diatesi emorragiche acquisite

dal punto di vista eziologico, patogenetico, clinico

DISSERTAZIONE DI LAUREA

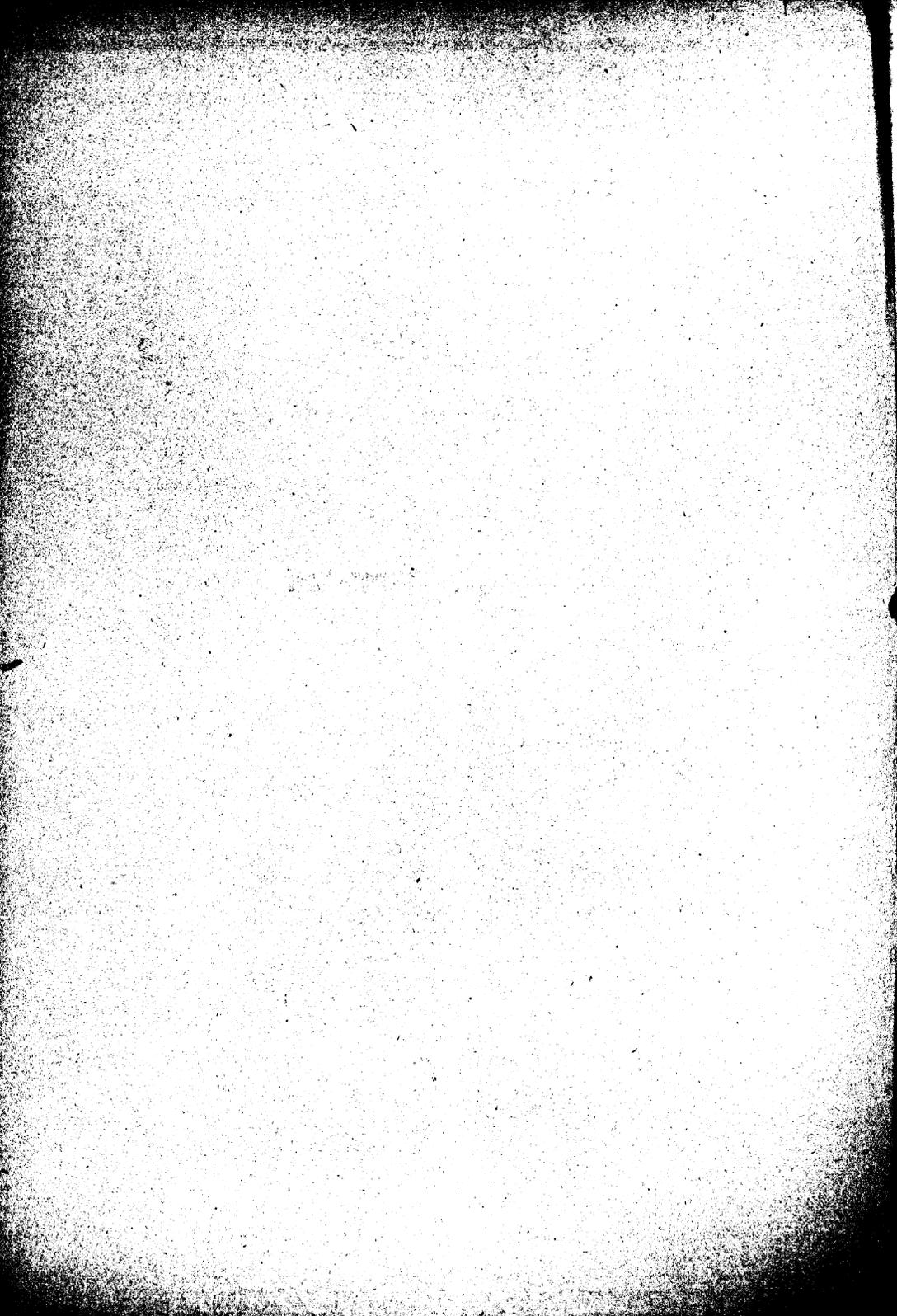


PAVIA

MATTEI, SPERONI & C. - Editori

1909

*M. B. 37.97*



**Clinica medica generale della R. Università di Pavia**  
(Direttore Prof. C. FORLANINI)

---

**Dott. FELICE PERUSSIA**

INTERNO

---

# **Le diatesi emorragiche acquisite**

**dal punto di vista eziologico, patogenetico, clinico**

---

DISSERTAZIONE DI LAUREA

---

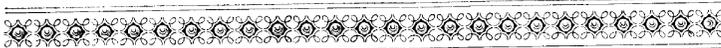


**PAVIA**

**MATTEI, SPERONI & C. - Editori**

**1909**





# LE DIATESI EMORRAGICHE ACQUISITE

dal punto di vista eziologico, patogenetico, clinico

---

## INTRODUZIONE

Sotto la denominazione complessiva di Diatesi emorragiche acquisite intendo raggruppare tutti quegli stati morbosi acquisiti in cui l'organismo mostra una tendenza alle emorragie spontanee nei tessuti, come alla superficie della cute, delle mucose e delle sierose. Si comprende quindi come voglia da questo gruppo tener separata quella diatesi emorragica, così ben definita nei suoi caratteri clinici, che si designa col nome di emofilia, la quale, benchè sotto certi aspetti, abbia molti punti di contatto col gruppo sopra definito, pure se ne differenzia nettamente, rappresentando essa una anomalia costituzionale che è congenita sempre, ereditaria il più spesso, ed è caratterizzata da una singolare facilità alle emorragie traumatiche e spontanee e dalla loro ostinata persistenza.

Tanto più giustificata mi sembra questa netta separazione, in quanto l'emofilia, non solo più dal punto di vista clinico, ma anche da quello patogenetico si è andata in questi ultimi anni ben caratterizzando, per merito sopra tutto degli studi del Sahli, e più recentemente del Weil, del Labbé, del Morawitz e del Lossen, i

quali autori tutti concordano nel ritenerla legata ad una diminuita coagulabilità del sangue, probabilmente per difetto di trombokinase o sostanza zimoplastica, non solo da parte delle piastrine e dei leucociti, ma anche di tutte le altre cellule dell'organismo ed in special modo delle pareti vasali. È appunto in questa proprietà generale delle cellule dell'organismo, verosimilmente ereditaria, che consisterebbe, secondo il Sahli, l'essenza dell'emofilia, ed è la supposta alterazione chimica delle pareti vasali che spiegherebbe anche il formarsi delle emorragie spontanee, poichè il chimismo alterato delle pareti vasali sarebbe legato ad abnorme fragilità od abnorme permeabilità delle stesse. Ed in appoggio alla concezione teorica starebbero ben anco i brillanti risultati ottenuti dal Weil nella cura dell'emofilia colle iniezioni di siero di sangue.

Ben diverso invece è, allo stato attuale della nostra conoscenza, il concetto che abbiamo di tutte quelle forme morbose acquisite di cui è sintomo comune l'emorragia spontanea.

Trattasi qui non più di una disposizione costituzionale permanente bensì di un atteggiamento transitorio dell'organismo, esponente per lo più di fenomeni tossici od infettivi che l'hanno colpito.

Nè qui possediamo precise e concordi le cognizioni sulla clinica di questi stati morbosi, nè tanto meno sulla patogenesi e sulla eziologia loro.

Regna in questo capitolo della patologia la massima confusione. Il presentarsi della diatesi emorragica nelle più diverse malattie, l'assumere essa a volte così grave intensità da predominare ed imporsi quasi su tutti i sintomi concomitanti, mentre altre volte solo rappresenta fenomeno accessorio e trascurabile, l'essere ora legata ad agenti patogeni conosciuti, ora completamente oscura nella sua genesi, l'essersi creati tanti quadri clinici, quanti sono gli aspetti che può presentare la diatesi emorragica senza che ad essi corrispondessero momenti eziologici e patogenetici distinti, l'aver nettamente delimitato forma da forma, tra le quali invece stanno tutte le gradazioni di passaggio, l'essersi ostinati nella ricerca di un'unica causa, nella costruzione di un'unica teoria patogenetica, là dove le cause sono multiple e spesso agenti diversamente, tutto questo ed altro ancora spiegano la confusione che è attualmente in questo campo.

Va fortunatamente però diffondendosi in questi ultimi tempi un concetto, già enunciato del resto da antichi osservatori e destinato a

portare un poco di luce od almeno ad indirizzare e coordinare la ricerca, il concetto cioè che le manifestazioni emorragiche per sè stesse, non debbano in nessun caso venir elevate alla dignità di entità nosografica ma che unicamente vadano considerate come un sintomo e che soltanto abbia valore nella classificazione di queste malattie il criterio eziologico; cosicchè, pur non in modo assoluto, possano individualizzarsi dal gruppo complessivo quelle sindromi emorragiche, quali ad esempio lo scorbuto, il morbo di Barlow, che sempre, da momenti simili, ripetono la loro causa, mentre debbano scomparire dalla nomenclatura quelle designazioni, quali ad esempio di porpora semplice, di porpora reumatoide, che solo trovano il loro perchè in modalità banali e non costanti dell'emorragia od in sintomi concomitanti, nè caratteristici, nè a loro esclusivi.

È ispirandomi a questo concetto, e cercando soprattutto di raccogliere e di vagliare obbiettivamente i fatti sin qui osservati nel vasto campo delle diatesi emorragiche acquisite, colla scorta anche dell'osservazione personale, che mi sforzerò di giungere ad una concezione sintetica la quale se non altro rispecchi lo stato attuale della nostra conoscenza su tale argomento. Ma, per far ciò, è necessario anzitutto passare in rapida rassegna tutti quei quadri clinici che vennero individualizzati nel vasto complesso delle diatesi emorragiche acquisite, considerandone la sintomatologia, i diversi momenti eziologici, le diverse teorie patogenetiche, e porre poi accanto a questi quegli altri stati emorragici che sono certamente legati ad un'altra forma morbosa primitiva di cui non rappresentano se non un sintomo accessorio e che vanno per lo più compresi sotto il nome di porpore secondarie.

## Scorbuto

Questa malattia, conosciuta sin dall'antichità, va nei tempi moderni sempre più scomparendo in relazione probabile colle migliorate condizioni igieniche, le quali più non permettono lo stabilirsi e l'accumularsi di quei momenti che vedremo favorire e fors'anche provocare l'insorgenza dello scorbuto.

Mentre in passato numerose e terribili nelle loro conseguenze erano le epidemie di scorbuto che si verificavano sulle navi compienti

lunghi viaggi di alto mare, durante gli assedii, nelle prigioni affollate, nelle caserme malsane, oggi si può dire che la forma epidemica sia divenuta rarissima e solo si manifesti quando calamità pubbliche vengano a creare improvvisamente delle condizioni antiigieniche (per es. innondazioni - guerre) o là dove siano permanenti stati di disagio sociale congiunti a cattiva alimentazione (per es. in certe provincie della Russia orientale e settentrionale). Troviamo invece abbastanza numerosi, nella letteratura recente, casi descritti come scorbuti sporadici i quali però fanno spesso pensare se loro convenga davvero tale nome o se piuttosto non rappresentino forme di passaggio al gruppo delle porpore, che solo in grazia alle alterazioni gengivali, vengono, in omaggio alle distinzioni attuali, annoverate fra lo scorbuti o ancora sindromi scorbutiformi secondarie ad altre malattie note.

Ma su questo torneremo più oltre quando discuteremo se abbia o no lo scorbuti a considerarsi come un'entità nosografica.

La sintomatologia classica dello scorbuti può così riassumersi: "Dapprima un periodo di spossatezza e debolezza generali, a lento esordio, accompagnato da anoressia, senso di freddo, sonnolenza, dolori reumatoidi alle articolazioni specialmente delle estremità inferiori, cardiopalmo, dispnea, che grado grado conduce ad uno stato di cachessia, palesantesi coll'aspetto sofferente del malato, la secchezza, il colorito plumbeo della cute, il pallore delle mucose, le facili lipotimie, il deperimento generale.

Compaiono più tardi i sintomi caratteristici: le alterazioni cioè delle gengive e le emorragie della cute e dei tessuti. Le gengive assumono un colore azzurrognolo, cianotico, diventano tumefatte, dolenti, sanguinano facilmente, presentano delle fungosità vegetanti che si insinuano fra dente e dente e, col progredire dell'affezione, possono suppurare, ulcerarsi, necrotizzarsi, accompagnandosi così ad un ripugnante fetore della bocca e persino alla caduta di denti.

È notevole che le alterazioni gengivali si verificano soltanto in presenza dei denti, mancando nei vecchi e nei bambini là dove quelli non sono ancor spuntati o già sono caduti.

Le emorragie della pelle si manifestano per lo più sotto forma di petecchie, spesso corrispondenti ai follicoli dei peli, e di ecchimosi. Le emorragie delle mucose sono più rare: vanno però ricordate le epistassi, le ematemesi, le enterorragie, l'ematuria, le metrorragie, l'emoftoe, ecc.

Più caratteristici sono gli stravasi sanguigni che si verificano nelle parti molli profonde, nel tessuto connettivo sottocutaneo, nei muscoli, soprattutto dei polpacci, e sotto il periostio, specialmente agli arti inferiori, in modo da dar quivi luogo a tumefazioni dure, dolenti che possono anche aprirsi all'esterno per ulcerazione degli strati superficiali.

Emorragie si osservano pure nelle sierose; nelle articolazioni, oltre a semplici versamenti ematici, si possono anche verificare veri fenomeni infiammatorii. La malattia decorre per lo più apirettica. Si fa evidente un considerevole grado di anemia. Nell'ulteriore decorso lo stato generale, le emorragie interne possono farsi così gravi da condurre alla morte, mentre nei casi più lievi tutti i sintomi possono andare attenuandosi sino alla guarigione.

Questo il quadro clinico; ma, come ben si comprende, numerose sono le deviazioni, sì che vengono descritti casi di semplice gengivite scorbutica e di emorragie cutanee senza alterazioni gengivali, e persino di pura anemia scorbutica.

Quale la causa dello scorbutico, quale la patogenesi? Pochi i fatti nettamente stabiliti, innumerevoli e non sempre sufficientemente fondate le teorie esplicative.

Se noi indaghiamo diligentemente le condizioni in cui trovavansi quelle agglomerazioni di uomini fra i quali sono scoppiate le più terribili epidemie di scorbutico che rimangono nella storia, se ancora visiteremo i momenti che accompagnano le rarissime epidemie attuali, se penetriamo nell'intimo delle condizioni di vita che hanno preceduto lo scoppio della malattia in quei pochi casi sporadici di vero scorbutico che furono recentemente descritti, un fatto costante, evidente balza alla nostra attenzione.

Sempre, in ogni caso, trattavasi di organismi sottoposti a condizioni di vita altamente antiigieniche, sia pure sotto i rapporti più diversi, ma specialmente sotto quello della nutrizione; sono marinai soggetti per lunghi mesi a fatiche, a privazioni, alimentati con carni salate e conservate, spesso anche guaste (es. spedizione di Vasco di Gama), sono popolazioni, depresse moralmente e fisicamente, costrette ad una alimentazione priva di vegetali freschi (es. assedio di Parigi), sono prigionieri, convenientemente nutriti, ma accumulati in ambienti malsani, freddi, umidi, mal aereati e male illuminati (es. epidemia del Kühn), sono pazzi sottoposti per lungo tempo a regime

latteo assoluto o rifiutanti ostinatamente i legumi (casi di Toulouse e Damaye), è ora un diabetico nutrito esclusivamente con carne fresca ed uova (caso del Jones), ora una malata di stenosi intestinale, costretta per lungo tempo ad una dieta uniforme (caso del Bickhardt), ora un povero giovane che, per bisogno, non può nutrirsi da mesi se non con pane ed acqua (caso del Thimm).

E a conferma dell'osservazione clinica sta la ricerca sperimentale. Lo Jackson e l'Harley provocano lo scorbuto nelle scimmie nutrendole con carni guaste nè riescono ad impedirlo coll'aggiunta di frutta fresche; l'Holst ed il Frölich, sottomettendo delle cavie ad una alimentazione esclusiva consistente, secondo i casi, in una qualunque delle seguenti sostanze: grani d'avena, di segale, di frumento, ecc. provocano in esse una sindrome scorbutiforme che solo riescono ad attenuare coll'aggiunta di succo di limone e di patate fresche alla dieta solita.

Sono è vero fattori disparati, che in tutti questi casi vediamo essere capaci di provocare la sindrome scorbutiforme, condizioni che ancora ci lasciano in dubbio se debbano venir considerate come determinanti o solo come predisponenti, coadiuvanti di altri momenti eziologici che ci sfuggono, fattori poi del tutto sconosciuti nell'intimo meccanismo con cui agirebbero sull'organismo per risvegliarvi la diatesi emorragica.

Ma se consideriamo l'aspetto clinico della malattia, che non è quello di una forma infettiva, se pensiamo ai risultati contraddittorii, spesso negativi, sempre poco persuasivi, che ha dato la ricerca batteriologica nello scorbuto (Petroni, Babes, Rosenell, Testi), se pensiamo che questa forma epidemica non è affatto contagiosa (nè valgono a contraddire gli esperimenti del Murri sui conigli), se valutiamo la grande analogia, per alcuni anzi la quasi identità che presenta lo scorbuto colla malattia di Barlow, la quale è indubbiamente legata a disturbi della nutrizione, crediamo di poter logicamente concepire questa diatesi emorragica come dipendente da una intossicazione dell'organismo o immediata per gli alimenti introdotti o secondaria ad un patologico comportamento dell'apparato gastro-enterico, piuttosto che da una infezione. Ma a questa, che del resto non è che un'ipotesi, per quanto razionale, dobbiamo per ora fermarci.

Tutte le teorie infatti che hanno sin qui cercato di penetrare più addentro il nesso patogenetico fra le cause e le manifestazioni di questa malattia si son dimostrate insufficienti, e, quel che è peggio,

sono state contraddette dagli stessi fatti che, nella loro unilateralità, non avevano considerato.

Così è della teoria del Garrod che lo scorbutico attribuisce alla scarsa introduzione di sali potassici vegetali, così di quella del Wright che a base dello scorbutico pone una specie di intossicazione acida.

Ed ora che conosciamo lo scorbutico nella sua sintomatologia e, almeno approssimativamente, nella sua eziologia, qual posto gli assegneremo nella sistematica delle forme morbose?

Dovremo considerarlo come un'entità nosologica a sè, nettamente differenziata dalle altre diatesi emorragiche? Sta contro, il fatto che nelle porpore possono eventualmente presentarsi tutti quei sintomi che sono ritenuti caratteristici per le forme di scorbutico, quali le emorragie profonde e le alterazioni gengivali. Si dice, è vero, che queste ultime hanno nello scorbutico dei caratteri affatto speciali, come le fungosità, le ulcerazioni che non si danno nelle porpore, in cui tutto si limita ad una semplice stomatorragia. Ma chi abbia visto qualche caso di porpora, con emorragie boccali, sa quanto infida sia questa distinzione, bastando l'accumularsi del sangue coagulato sulle gengive, in individui giunti ad un grado estremo di prostrazione, perchè la flora batterica rigogliosa possa non solo provocarvi fenomeni suppurativi, ma ancora putrefattivi, distruttivi.

Questo ho osservato io in tenue grado in una forma di porpora secondaria a colibacillosi (vedi Osserv. VII) in cui si riusciva ancor ad intrattenere una certa igiene della bocca; di questo troviamo continuamente esempi nella letteratura.

Così l'Auverny riferisce un caso di sindrome scorbutica, causata dal bacillo di Eberth, in cui la mucosa gengivale era tumefatta, fungosa e sanguinante, e il Geronne, in una forma di tubercolosi miliare che aveva dato luogo a diatesi emorragica, notava emorragia, tumefazione, distacco a brandelli della mucosa gengivale, traballamento dei denti, il tutto accompagnato a dolori fortissimi alla bocca.

Si sa inoltre che forme indubbiamente di scorbutico, perchè osservate durante epidemie e caratterizzate da molti dei sintomi a quello proprio, non presentavano nessuna alterazione gengivale od una semplice emorragia boccale.

Se adunque il quadro clinico dello scorbutico, non è così ben definito da permettere una distinzione netta dalle altre forme di diatesi emorragiche, alle quali si riattacca per molti punti di passaggio, do-

vremo per questo togliergli ogni dignità di forma nosologica? Io non credo, tanto più che oltre al criterio clinico giova altresì a differenziarlo il criterio eziologico.

Per cui considererei lo scorbutico come una sindrome emorragica, caratterizzata dal prevalere di certi sintomi, quali le alterazioni gengivali, le emorragie profonde, la cachessia, il decorso afebrile, e dal rapporto eziologico con disturbi della nutrizione, non ancora ben definibili. Ma per non generare confusione, vorrei che non si indicassero col nome di scorbutico quei casi clinicamente somiglianti, ma in cui manca il criterio eziologico o, peggio ancora, in cui chiara è la dipendenza della sindrome scorbutiforme da altri stati morbosi, quali il tifo, la colibacillosi, la tubercolosi, ecc.

## Morbo di Barlow

Una malattia tanto affine allo scorbutico, da venirne dalla maggior parte degli autori identificata, è la malattia di Barlow o scorbutico infantile, che solitamente colpisce i bambini nei primi due anni di vita.

Tracciamone subito, in poche linee, il quadro caratteristico:

Il bambino, che da qualche tempo soffre di vaghi disturbi gastrointestinali e si faceva pallido e deperiva, mostra un giorno un'estrema dolorabilità in corrispondenza di uno o di tutti e due gli arti inferiori, ch'egli tiene flessi ed addotti, immobile giacendo e gridando al minimo tocco.

Se si osserva l'arto dolente, si scopre, in corrispondenza del punto d'unione della diafisi coll'epifisi del femore o della tibia, una tumefazione dura che fa corpo coll'osso e che è ricoperta di cute dapprima normale, più tardi giallo-bluastro. Più raramente si osservano tumefazioni analoghe agli arti superiori, all'osso frontale. Qualche volta si producono fratture delle ossa lunghe e dell'estremità anteriore delle coste. Se non v'è ancora nessun dente, le gengive sono illese, ma se già ne sono spuntati, si presentano tumefatte, vegetanti, facilmente sanguinanti, ed allora si ha uno sgradevole fetore della bocca. Sulla pelle possono apparire petecchie ed ecchimosi, e, nell'ulteriore decorso, non son rare emorragie retrobulbari che danno luogo ad esoftalmo e ad infiltrazione della palpebra superiore.

Più rare, ma possibili, sono le emorragie delle mucose; abbastanza frequente l'ematuria.

La temperatura, che è per lo più normale, presenta fugacemente delle elevazioni ma sorpassa di rado i 38 - 39 gradi. Se il malato vien lasciato a sè, va per lo più lentamente aggravandosi sinchè muore in marasma o per una malattia intercorrente - si danno però casi benigni che vengono spontaneamente a guarigione. Se invece è subito instituita la cura causale, di cui diremo innanzi, si ha quasi sempre la guarigione anche in quei casi che sembravano disperati.

Non è detto che la malattia di Barlow debba sempre presentarsi con tutto il corteo di sintomi che abbiamo descritto: si danno delle forme fruste rappresentate o dalla sola pseudo-paralisi dolorosa, o dalle lesioni gengivali o dall'esoftalmo, o come vennero più volte descritte in questi tempi, dalla semplice ematuria. Inoltre il Bouchot richiama l'attenzione su forme che egli denomina attenuate, rappresentate da sintomi prescorbutici, tanto più interessanti in quanto, riconosciute a tempo, possono volgere tosto a guarigione grazie alla cura causale, prontamente instituita. Questi sintomi, che precedono il manifestarsi della sindrome scorbutiforme, sono il pallore, l'astenia, l'irascibilità, la dispepsia, periodi di diarrea alternati da stipsi, lingua patinosa, alito fetido, iperemia gengivale.

Si comprende come tanto nelle forme fruste, quanto in quelle attenuate, sarà di aiuto prezioso per la diagnosi il criterio eziologico.

Dal punto di vista anatomo patologico sono caratteristica dello scorbutto infantile, le emorragie sottoperioste e le fratture delle ossa. Il periostio è sollevato in tutta la sua circonferenza dall'osso ed il coagulo interposto circonda questo come un manicotto. Il tessuto osseo appare rarefatto, assotigliato; la sua neoformazione è insufficiente o mancata, si da non compensare il processo di riassorbimento normale. Le fratture hanno sede specialmente nella diafisi in vicinanza della cartilagine epifisaria. Nei muscoli, presso le loro inserzioni alle ossa, nelle sierose, negli organi, si osservano ancora emorragie.

Il nesso che la malattia di Barlow presenta collo scorbutto risulta già evidente dalla sintomatologia descritta. Tuttavia una schiera di autori, specialmente tedeschi, tendeva a considerarla come una forma particolare della rachitide.

Se, in verità, non si può negare che a volte i bambini colpiti da morbo di Barlow, presentino contemporaneamente stimate di rachitismo, tuttavia la maggior frequenza di questo nelle classi povere

mentre quello è più comune nelle ricche, la grande diffusione della rachitide in Austria dove lo scorbuto infantile è quasi sconosciuto e inversamente la sua rarità in America dove questo è diffusissimo, l'evoluzione lenta della rachitide, più rapida del morbo di Barlow, la rarità in quella di manifestazioni emorragiche, la loro costanza in questo, la diversità del reperto anatomico-patologico, questi ed altri caratteri differenziali giustificano la separazione netta che dagli autori moderni, specialmente francesi ed inglesi, si vuol porre fra le due malattie.

Al contrario moltissimi sono i punti di contatto fra scorbuto e morbo di Barlow: le alterazioni delle gengive, le emorragie cutanee, le emorragie sottoperioste che furono spesso riscontrate anche nello scorbuto degli adulti e la cui maggiore frequenza nei bambini si spiega colla maggior attività fisiologica delle loro ossa in periodo di sviluppo, le facili fratture di queste, l'anemia, la cachessia. Ma quello che sopra tutto afferma il legame fra queste due malattie si è la quasi identità della loro eziologia. Se, come per lo scorbuto, non conosciamo ancora pel morbo di Barlow un'unica causa ben stabilita, tuttavia come per quello, così per questo, dobbiamo ammettere un rapporto causale con una intossicazione d'origine alimentare.

Sono bambini nutriti esclusivamente con latte sterilizzato ad alta temperatura o pasteurizzato, con latte semplicemente bollito o portato a 100 gradi nell'apparecchio a bagno maria del Soxlet, sono bambini precocemente staccati dal seno ed alimentati con farine lattee, con fosfatina, con farine a base di cacao; in numerosi casi del Benheim l'alimentazione era fatta con latte omogeneizzato, in un caso del Bourdillon il bambino era nutrito con latte sterilizzato, omogeneizzato e con farina d'avena, in due casi dell'Escherich la malattia scoppiò quando al latte di vacca si sostituì la zuppa di Liebig, in un caso del D'Astros si trattava d'un bambino nutrito con kephir, con paste di farina preparata ad alta temperatura, lecitinata e diastasizzata.

Rarissimi invece nella letteratura sono i casi in cui i piccoli malati erano stati nutriti al seno ed anche questi non del tutto sicuri ad una critica rigorosa. Così nel caso del Lenoble il bambino, che era alimentato con latte materno, riceveva però anche della tapioca, delle zuppe al latte, ed in quello dell'Ausset si davano per di più 500 gr. di latte sterilizzato e delle pappe.

La conferma del nesso eziologico che sta, in tutti questi casi,

tra il genere di alimentazione e l'insorgere dello scorbuto infantile è data dai risultati veramente meravigliosi che si ottengono col semplice modificare dell'alimentazione stessa. Basta, per lo più, anche nei casi gravi sopprimere il latte sterilizzato o comunque modificato e sostituirvi il latte umano o latte fresco di vacca coll'aggiunta, se si vuole, di quelle sostanze ritenute antiscorbutiche, come il succo di limone ed i legumi freschi, per assistere in poco tempo ad una vera resurrezione del piccolo malato.

Se però nel morbo di Barlow possiamo, con una certa sicurezza intravedere le cause, non ci è dato, con altrettanta, di conoscere il loro modo di agire.

Si sono avanzate, è vero, numerose ipotesi, ma nessuna esauriente; schematicamente le possiamo distinguere in due gruppi: l'uno che ammette la scomparsa negli alimenti modificati colla sterilizzazione, pasteurizzazione ecc. di principii antiscorbutici, quali ad es. l'acido citrico, i fermenti: l'altra più probabile, che sostiene invece il comparire in essi di sostanze scorbutigene, ben oscure nella loro essenza, ma che agirebbero o come tossici immediati dell'organismo o indirettamente alterando i processi chimici del metabolismo organico.

Comunque sia, appare sufficientemente giustificato il considerare il morbo di Barlow, come già lo scorbuto degli adulti, una sindrome emorragica legata ad anormali condizioni, probabilmente di natura tossica, della nutrizione.

## Le purpura

Il nome di purpura, nel suo significato primitivo, starebbe ad indicare una lesione elementare della pelle, caratterizzata da un'emorragia interstiziale e spontanea che può prendere l'aspetto della peccchia, della ecchimosi o della vibice.

Oggi però ci si è allontanati dal concetto primitivo e si dà solitamente il nome di purpura ad una sindrome, comprendente tutta una serie di tipi clinici, in cui appaiono sempre delle macchie cutanee a tipo emorragico. Ma, quando si venga a questo concetto, sembra a me non vi sia allora più ragione di separare le emorragie che avvengono nella cute, per quanto sede elettiva, da quelle che avvengono nelle altri parti del corpo.

Infatti non solo non troviamo nessun tipo clinico definito in cui le emorragie siano esclusivamente della cute, ma anche in quei casi in cui unicamente in quella sia dato rilevarle, è lecito supporre che a quella sola non si limitino, data la possibilità di rimanere silenti nell'interno dell'organismo e dato il reperto solito delle necroscopie che ci dimostra accompagnarsi quasi sempre alle emorragie cutanee, emorragie dei più diversi organi ma specialmente delle sierose e delle mucose.

Oggi dunque, sotto il nome di purpure, si sono raggruppate molte forme morbose, che si è creduto poter individualizzare fra le diatesi emorragiche acquisite, e che si son classificate seguendo ora il criterio clinico, ora l'eziologico, ora il patogenetico.

Ma le classificazioni proposte sono il miglior esponente di quello stato di confusione che era e che è in questo interessante capitolo della patologia.

Si son distinte purpure semplici e purpure emorragiche, basantisi unicamente sulla mancanza o sulla presenza di altre emorragie oltre quelle della cute.

Mathieu distingue le porpore in reumatoide, sporadica, infettiva, primitiva, tossica, delle anemie gravi e della cachessia. Bateman parla di cinque varietà di porpora: la semplice, l'urticante, la senile, l'emorragica, e la contagiosa. Du Castel divide le porpore in reumatica, cachettica, tossica, meccanica e consecutiva a lesioni del sistema nervoso.

Couty propone la seguente classificazione: purpure primitive, apirettiche o no; purpure cachettiche, secondarie; purpure nervose. Ci fermiamo a queste, le più classiche, che pure sono ben poche fra le moltissime classificazioni formulate, ma che già danno un'idea della confusione regnante in tema di purpure, per venire a quella classificazione, ammessa dal Marfan e poi svolta nella tesi dell'Apert, che portò veramente un poco di ordine e di chiarezza e venne poi accettata da buona parte degli autori moderni. Per essa vengono distinte le purpure in primitive e secondarie.

Le primitive si suddividono in reumatoide, infettiva ed in ecchimotica o morbo di Werlhof. Le secondarie, a seconda della malattia causale, in meccaniche, nervose, infettive, tossiche e vascolari.

Ma noi non seguiremo nessuna di queste classificazioni, poichè nessuna ci sembra corrispondere al concetto che ci siamo fatto della porpora, e che più tardi esporremo. Preferiamo piuttosto descrivere,

come già facemmo per lo scorbuto e pel morbo di Barlow, i singoli tipi clinici più importanti che vennero individualizzati come porpore primitive, facendoli poi seguire dalla trattazione delle così dette porpore secondarie, perchè da tutto questo balzi da sè, logica conseguenza, il concetto di porpora.

## Morbus maculosus haemorrhagicus Werlhofii

Nel 1735 il Werlhof, in base a due osservazioni sommarie, descriveva sotto il nome di *morbus maculosus haemorrhagicus* una sindrome emorragica ch'egli voleva ben differenziare dallo scorbuto e dalle febbri petecchiali e che era caratterizzata da eruzione purpurica a larghe ecchimosi, da emorragie nasali, gengivali, intestinali, dall'assenza di febbre, dal nessun risentimento dello stato generale dell'organismo, dalla breve durata.

Un tipo clinico quindi ben definito e che riceveva tosto conferma da numerosi osservatori. Con tutto ciò, non tardò molto che, per un errore di interpretazione storica e clinica, venissero raggruppati, sotto il nome di morbo di Werlhof, preso quasi a sinonimo di porpora emorragica, i casi più disparati, e per l'eziologia e per la sintomatologia e per il decorso.

A dimostrazione di questo basti citare quanto scrive lo Strümpell, il cui trattato è tanto autorevole e diffuso: "Dalle forme leggiere testè descritte (porpora reumatica) si passa senza alcun limite preciso alle forme gravi di porpora, che son quelle appunto a cui si assegna specialmente il nome di morbo maculoso di Werlhof o di porpora emorragica. A questa categoria appartengono i casi nei quali le emorragie cutanee per solito hanno maggior estensione e vanno unite non di rado ad emorragie delle mucose (naso, bocca, palato molle, stomaco ed intestino) e ad emorragie di organi interni, (membrane sierose, reni, cervello). In siffatti casi anche i disturbi generali sono d'ordinario più rilevanti, lo stato degli infermi è grave abbastanza e talvolta assume perfino il quadro tifico spiccato... „ e più oltre: "i sintomi descritti dimostrano in modo evidente l'affinità del quadro morboso dei casi gravi di "morbus maculosus Werlhofii „ con quello delle

gravi infezioni settiche... La prognosi deve essere fatta sempre con riserbo... La durata totale della malattia talvolta si prolunga di molto e può giungere a parecchi mesi „.

Che rimane in tutto questo del quadro inizialmente stabilito dal Werlhof? Nulla, o peggio, il quadro è stato completamente falsato nelle sue linee fondamentali. Orbene, se con questo si vuol significare che la sindrome del Werlhof non ha diritto a sussistere e perchè non è affatto definita nella sua eziologia, — sembra infatti che cause svariate possano provocarla — e perchè neppur clinicamente presenta limiti netti e precisi dalle altre forme di porpora cui si riattacca per innumerevoli punti di passaggio, io sottoscrivo pienamente a questa opinione, ma non mi sembra che il modo migliore di esprimerla sia quello di allargare invece i limiti della malattia e comprendervi anche tutte quelle forme che coll'autentico morbo di Werlhof non hanno nulla a che fare.

Quindi, o togliere dalla nomenclatura questo, che sembra non corrispondere se non ad una casuale combinazione di sintomi, o riservare il nome di morbo di Werlhof a quei casi che veramente corrispondono alla descrizione datane dall'autore; — solamente in questo modo non si contribuirà almeno ad accrescere la confusione che è già troppa in tema di porpore.

## Purpura cronica a grandi ecchimosi

Una forma che presenta molta analogia colla precedente e che solo ne differisce per la più lunga durata, è quella che venne recentemente descritta da autori francesi sotto il nome di purpura cronica a grandi ecchimosi. Essa è caratterizzata dall'inizio brusco, senza prodromi, da grandi ecchimosi accompagnate o no da petecchie, da emorragie delle mucose, dall'assenza di febbre, e da una lunga durata senza che per lo più ne risenta lo stato generale. Se ne distinguono diverse varietà: La forma *continua*, che si osserva in individui presentanti malessere generale, qualche disturbo gastro-intestinale ed è caratterizzata dal prodursi di poussées di purpura e dal persistere dei fenomeni morbosi, emorragie della cute e delle mucose, nell'intervallo di queste poussées. La forma *intermittente* in cui le emorragie si presentano ad intervalli più o meno lunghi, più o meno regolari.

Si è anche descritta una forma *alternante* in cui l'eruzione purpurica si alternerebbe colle crisi emorragiche delle mucose.

Il Nanu, che ha studiato queste forme dal punto di vista ematologico, vi avrebbe riscontrato una alterazione costante del sangue, consistente nell'assenza di retrattilità del coagulo e nella diminuzione del numero degli eritrociti. Ma di ciò riparleremo più oltre.

L'eziologia della porpora cronica, come quella del morbo di Werlhof, non è ben stabilita. In moltissimi casi sfuggono completamente le cause, in quanto colpisce individui che non presentano nessun altro sintomo morboso e che non si sono, almeno apparentemente, esposti a nessuna causa morbigena. Si vuol porre in altri casi un nesso eziologico coll'alcoolismo, con lesioni del fegato, con intossicazioni gastro-intestinali e il più spesso colla tubercolosi.

Quel che è certo, e che evidentemente appare dallo studio dei casi pubblicati, è che le cause possono essere multiple ma sempre di natura tossi-infettiva.

## Purpura reumatoide

Il primo che abbia notato come alle manifestazioni emorragiche si potessero talvolta associare dolori reumatici delle membra e delle articolazioni, fu lo Schönlein, il quale, nel 1829, descriveva appunto sotto il nome di peliosi reumatica un complesso sintomatico così caratterizzato: Sulla cute di individui che hanno sofferto o soffrono contemporaneamente di dolori alle articolazioni, che si presentano tumefatte, edematose, compaiono soprattutto alle estremità inferiori, numerose piccole macchie di color rosso chiaro, non confluenti, le quali subiscono in seguito le mutazioni di colore caratteristiche degli stravasi sanguigni. L'eruzione si compie a poussées, è accompagnata da febbre, mancano le emorragie delle mucose.

Questo il tipo clinico stabilito dallo Schönlein che, ove si voglia conservare, deve venir rispettato nei suoi tratti essenziali. Tuttavia, nè questa sindrome ha diritto di sussistere come malattia autonoma nè conservatala la si rispettò.

Anzitutto la natura delle lesioni articolari, così come descritte dallo Schönlein, è molto vaga e dà luogo a facile confusione col reumatismo articolare acuto, nel decorso del quale non è impossibile si manifesti una diatesi emorragica. Questa confusione è avvenuta

e noi troviamo nella letteratura, descritti come peliosi reumatica, casi di poliartrite acuta e casi persino di setticemia con artrite purulenta complicati ad endocardite ulcerosa, in cui sulla cute era comparsa un'eruzione di macchie emorragiche.

Fu merito del Besnier l'aver nettamente distinto l'artrite reumatica dalle lesioni articolari che si osservano nella forma dello Schönlein. Nel reumatismo articolare, le articolazioni ammalate sono multiple e l'affezione le va singolarmente colpendo a sbalzi: nella peliosi l'affezione si limita per lo più a poche articolazioni, specialmente a quelle dei ginocchi; nel primo è accompagnata da rossore e da fenomeni infiammatorii di risentimento delle parti circostanti che mancano nella seconda, di più nel primo è pressochè costante la partecipazione al processo morboso dell'endocardio il quale rimane quasi sempre illeso nella seconda.

Noi riserveremo quindi, se sarà il caso, il nome di peliosi reumatica a quelle forme in cui l'alterazione articolare si presenta con questi caratteri differenziali.

Ma è questa lesione articolare caratteristica della forma dello Schönlein? Niente affatto, lesioni simili possono osservarsi in tutte le diatesi emorragiche acquisite, dalla forma più grave di scorbuto alla più lieve di porpora semplice ed è quindi troppo artificioso individualizzare un tipo clinico, il quale poi è del tutto oscuro nella sua eziologia, solo per l'associarsi di due fenomeni, i dolori articolari e l'emorragia cutanea che non sono in essenza se non esponente sintomatico dei più diversi stati tossi-infettivi dell'organismo.

Ma se il concetto di peliosi reumatica, così come l'aveva inteso lo Schönlein, è ormai quasi del tutto abbandonato, è andata per così dire figliando da quello una nuova concezione, per la quale gli autori moderni, specialmente francesi, hanno compreso sotto il nome di purpura reumatoide, diverse diatesi emorragiche, i cui sintomi essenziali, se non costanti, sono oltre l'eruzione petecchiale, dolori articolari e disturbi gastro-intestinali.

È inutile dire come anche questa distinzione sia artificiosa quanto del resto qualunque altra, che, in tema di porpore, si basi sul criterio clinico anzichè sul criterio eziologico, dovendosi come più oltre dimostreremo, considerare la purpura unicamente come un sintoma ed in nessun modo come una malattia autonoma. Ma poichè questo complesso sintomatico si osserva invero con frequenza e dal suo

studio possono balzare alcuni concetti che ci serviranno poi nell'indagar l'eziologia delle manifestazioni emorragiche, così vi consacreremo una più ampia trattazione.

Come abbiamo detto, la triade sintomatica caratteristica della purpura reumatoide è la seguente: eruzione, sindrome pseudo-reumatica, fenomeni gastro-intestinali.

L'eruzione, preceduta da qualche prodromo vago, consistente in malessere generale, inappetenza, lieve ipertermia, è formata da petecchie, situate per lo più agli arti inferiori, ma invadenti anche la cute del tronco e degli arti superiori, spesso a disposizione simmetrica. La purpura evolve a poussées successive, sopravvenienti senza causa, o alla minima fatica o solo sotto l'influenza della stazione eretta. Su questo fenomeno interessante, che venne battezzato col nome di porpora ortostatica, torneremo più oltre. Contemporaneamente possono aversi emorragie delle mucose, ematuria, di solito non molto gravi.

Spesso alle petecchie si associano elementi di eritema papuloso o nodoso o quelli d'un'eruzione orticante. La sindrome pseudo-reumatica è rappresentata da dolori nelle articolazioni, specialmente degli arti inferiori, le quali possono essere anche tumefatte ed accompagnarsi ad edema delle parti circostanti.

I disturbi gastro-intestinali sono pressochè costanti, ma assai vari. Trascurabili a volta, acquistano in altri casi una notevole intensità si da campeggiare nel quadro morboso, manifestandosi con violenti dolori addominali, con vomiti biliari o sanguigni e qualche volta con scariche sanguinolenti. I dolori possono simulare la colica epatica, la colica saturnina: non son rari nella letteratura i casi in cui venne per essi erroneamente diagnosticata la peritonite o l'appendicite o l'occlusione intestinale. I dolori sono recidivanti, possono precedere od accompagnare l'eruzione petecchiale; si distinguono sempre per la subitanità del loro apparire e della loro scomparsa, ed hanno spesso il carattere di crisi si da rammentare quelle che si osservano nel decorso della tabe. Nei pochi casi che vennero a morte od in cui si intervenne operativamente, non si trovò altro che congestione e macchie ecchimotiche della mucosa intestinale e qualche volta una invaginazione intestinale.

Le teorie che hanno cercato di delucidare la patogenesi di questi fenomeni si possono essenzialmente ridurre a tre:

L'una li considera come esponenti di una malattia di tutto il canale

gastro-intero o di qualche segmento di esso, che sarebbe la causa prima della porpora (Döbeli). L'altra li attribuisce alle emorragie che avvengono nella mucosa intestinale. La terza li ritiene di origine puramente nervosa o dipendenti dal simpatico (Couty) o dal midollo spinale (Faisans).

Se la purpura reumatoide è, nei suoi casi più classici, caratterizzata dalla triade sintomatica descritta, essa può, in moltissimi altri casi presentare deviazioni tali da far ammettere, come il Couty propone, la distinzione almeno di quattro varietà così combinate: Purpura con dolori articolari e disturbi gastro-intestinali, Purpura e disturbi gastro-intestinali, Purpura e dolori articolari, Purpura sola.

Appare evidente già da questa semplice distinzione — ed il confronto fra le prime cinque osservazioni da me riferite, appartenenti tutte al tipo delle porpore reumatoidi, pur essendo fra loro così diverse, ne dà conferma — appare da ciò come poco definito sia anche il quadro della purpura reumatoide il quale, come gli altri del resto, non poggia sulle solide basi dell'eziologia, ma questa anzi trascura, in sé comprendendo diatesi emorragiche che con tutta probabilità traggono la loro origine dalle cause più disparate, pur tutte essendo di natura tossica o infettiva.

Anche in queste forme infatti di porpora reumatoide, che pure hanno per lo più un andamento benigno e non sono accompagnate da febbre né da segni manifesti di infezione, l'esame batteriologico del sangue diede qualche volta un reperto positivo.

Ricordo, fra gli altri, che il Grenet trovò in un caso di questo stafilococco albo, il Carrière un microbo simile a quello descritto dall'Achalme nel reumatismo, il De Benedetti un bacillo colisimile.

Il che dimostra ancora una volta come sia fallace ogni distinzione netta fra le diverse forme di porpora, potendo molti casi del tipo reumatoide venir invece con altrettanta ragione, classati fra le porpore infettive. Ma il più spesso sembra a me che queste forme di porpora reumatoide ripetano la loro causa da una intossicazione e specialmente da una intossicazione d'origine intestinale.

Basta leggere le storie riferite dagli autori per vedere come in un gran numero di esse la porpora si trovi associata o preceduta da affezioni acute o croniche delle vie digerenti che ci fanno pensare poter essere quello il punto di origine de' prodotti tossici, sia per i processi di putrefazione intestinale, sia per una esaltazione di virulenza del bacterium coli.

Anche in due casi da me osservati (vedi Osser. I e III) questo nesso causale mi sembra evidente. In uno (Osser. I), prima che scoppiasse la malattia, l'alvo era da tempo diarroico e così si mantenne in quasi tutto il decorso durante il quale si ebbero ripetuti attacchi di dolori addominali, accompagnati da vomito. Appena lo esaminammo esisteva un'indacaturia intensa che si attenuò, insieme col migliorare della malattia, ponendo il malato a dieta latte e somministrando dei purganti. Una nuova eruzione petecchiale, preceduta da un attacco di dolori addominali, si ebbe quando il malato, contravvenendo ai nostri consigli, disordinò mangiando dei dolci.

Nell'altro caso (Osser. III), la malata da diversi anni andava soggetta a disturbi gastro-enterici e già altre volte aveva avuto attacchi di porpora. Esisteva una stitichezza cronica, un'indacaturia intensa e solo riuscimmo a migliorare e guarir la malata quando, per mezzo di blandi purganti, l'alvo si mantenne aperto regolarmente.

Certo io riconosco che questi disturbi gastro-intestinali sono molto vaghi nella loro essenza; tuttavia mi sembrerebbe ingiustificato, in malattie così oscure, in cui ogni altra causa ci sfugge, non tener conto di queste condizioni che sembrano accompagnarvisi con certa frequenza, ed ovviando alle quali riesce spesso di giovare sentitamente al malato.

## Porpora infettiva primitiva

Già nel 1894 l'Achard scriveva: "Le cadre des purpuras qui relèvent de l'infection en quelque sorte banale va s'élargissant de plus en plus: il comprend la presque totalité des purpuras dits primitifs „. E di questo enunciato dava infatti la più ampia conferma lo sviluppo ognor crescente dell'indagine batteriologica. È così che, percorrendo la casuistica di questi ultimi anni, noi ritroviamo rarissimi dei casi di diatesi emorragica descritti come porpora primitiva infettiva mentre vediamo sempre più accrescersi il numero di quei casi in cui l'esame colturale del sangue ha dimostrato la presenza degli agenti patogeni delle comuni infezioni. Con tutto ciò, molti autori moderni mantengono ancora il quadro della porpora primitiva infettiva, salvo doverne dare, come fa il Barbier, una definizione di questa sorta: "Tout ce qui n'appartient pas aux formes précédents (maladie de Verlhof, purpura reumatoïde) en tant que purpura pri-

mitif est un purpura infectieux primitif „. Definizione, posta per esclusione, che lascia intravedere la complessità patogenetica di questo gruppo che comprenderebbe tutte quelle porpore ad andamento infettivo, dette primitive soltanto perchè sviluppantisi nel decorso di uno stato infettivo la cui natura intima ci sfugge.

Ma questo quadro che non ha nessuna caratteristica clinica, poichè quelle che gli si attribuiscono e cioè, la gravità dei fenomeni generali, la febbre, la prognosi infausta, appartengono alle malattie causali e non alla diatesi emorragica in sè, la quale nelle sue manifestazioni, non differisce che poco dalle altre porpore, si comprende come non abbia diritto di sussistere quale quadro autonomo di sindrome emorragica.

È certo che non in tutti i casi che ci si presentano coll'aspetto di un grave stato infettivo, complicato ad emorragie multiple e con esito spesso infausto, ci è dato di rintracciare l'agente patogeno, ma sarà allora molto più utile porre una diagnosi di setticemia criptogenetica con diatesi emorragica piuttosto che quella di porpora infettiva primitiva, poichè, come ben dice il Perrin: “ dire d'un malade qu'il a du purpura ce n'est énoncer qu'une particularité morbide, ce n'est que porter un diagnostic fragmenté, ne considerer le mal que partiellement et dans ses éléments les plus faciles et les moins importants „.

Se dunque non accettiamo il tipo clinico di porpora primitiva infettiva ritenendola invece sempre secondaria, vogliamo qui non di meno accennare ad un complesso sintomatico che ne costituirebbe una varietà e che per alcune caratteristiche cliniche, assume una certa individualità.

Vogliamo dire della porpora fulminante, descritta per il primo dall'Henoch nel 1886, la cui sintomatologia classica è la seguente:

La malattia colpisce per lo più i bambini al disotto dei cinque anni. L'inizio è brusco e rapidamente lo stato generale si fa gravissimo. Sulla cute appaiono delle petecchie e delle ecchimosi le quali rapidamente si estendono e confluiscono in modo da invadere in poco tempo tutto un arto.

Certe volte all'ecchimosi si associano un edema duro e delle flittene a contenuto siero-sanguinolento che sono anche il punto di partenza di focolai gangrenosi. Non si hanno emorragie delle mucose. La febbre è per lo più alta. La morte sopraggiunge di solito in 24 ore o al massimo in tre o quattro giorni.

La patogenesi di questa varietà di porpora è completamente sconosciuta. Uno dei casi dell'Henoch si sviluppò due giorni dopo la crisi di una polmonite. In un caso da me osservato (vedi osser. VI) si trattava di una bambina di 14 mesi, convalescente di polmonite e malata contemporaneamente di pertosse e di otite media purulenta. In un caso del Kluger, che un poco si scosta dal quadro dell'Henoch, per esser stato osservato in un adulto e per accompagnarsi ad emorragie delle mucose, si era avuta pochi giorni prima una forma di angina ed all'autopsia si riscontrarono tubercoli miliari nel fegato, nel cieco, nelle ghiandole mesenteriche.

Rarissimo è il reperto batteriologico positivo. In un caso del Litten si trovarono numerosi streptococchi nei glomeruli e nei capillari interlobulari dei reni, come pure nelle stratificazioni della valvola mitralica.

Anche questa forma è quindi, con tutta probabilità, legata ad una grave infezione generale dell'organismo di natura diversa ed in una classificazione razionale è destinata a smembrarsi a seconda dell'agente causale che la produce.

Trovano ancor posto in questo capitolo, come forme emorragiche infettive cosiddette primitive appunto per l'oscurità che ne avvolge il fattore eziologico, le malattie emorragiche dei neonati che probabilmente sono molto spesso legate a sepsi, avente come porta d'entrata la ferita ombelicale. Fan parte di queste diatesi emorragiche il morbo di Buhl, il morbo di Winckel, la melena dei neonati. Nel morbo di Buhl, alle ecchimosi della congiuntiva, della mucosa orale, alle emorragie del naso, della bocca, della ferita ombelicale, all'ematemesi ed alla melena, si aggiungono il colorito itterico della pelle e, dal punto di vista anatomico-patologico, la degenerazione grassa del cuore, dei muscoli, del fegato e dei reni. La malattia conduce costantemente e rapidamente alla morte.

La malattia del Winckel, che colpisce per lo più epidemicamente i neonati, per quanto se ne siano descritti anche casi sporadici, è caratterizzata dal comparire di ittero, cianosi e di intensa emoglobinuria ed ematuria. Essa pure è quasi sempre letale.

## **Diatesi emorragica e malattie infettive**

Dacchè si è fatto strada il concetto che la porpora anzichè una

malattia debba considerarsi come una manifestazione sintomatica che può presentarsi in diversi stati infettivi dell'organismo, si sono moltiplicate le indagini tendenti a scoprire in ogni caso lo speciale momento eziologico.

Ma prima che si pensasse che la maggior parte dei microorganismi, agenti abituali delle infezioni, potessero per date condizioni inerenti al germe stesso ed all'organismo che lo ospita, acquistare proprietà emorragicare, si affannarono gli osservatori alla ricerca di quel microorganismo specifico che fosse sola ed unica causa delle diatesi emorragiche.

E di microbi della purpura ne furono descritti moltissimi, anzi troppi.

Basti citare la monas haemorrhagica del Klebs, i micrococchi del Petrone, il bacillus purpurae haemorrhagicae del Letzerich, il bacillo emorragico di Kolb ed affatto recentemente uno streptococco, isolato dal Romanelli in un caso di porpora emorragica, che, inoculato nei conigli, riprodusse costantemente lesioni emorragiche simili a quelle del paziente, si da venir considerato dall'autore come l'agente specifico della malattia presentata, senza però, giova dirlo, ch'egli lo ritenesse l'agente comune di tutte le diatesi emorragiche.

Ma poichè i microbi non erano sempre gli stessi nei diversi casi e contemporaneamente se ne trovarono molti dai caratteri simili od identici ai microorganismi conosciuti, si venne nella convinzione che le diatesi emorragiche potessero venir appunto provocate dagli agenti patogeni delle più diverse malattie d'infezione.

Si ritrovarono così da moltissimi autori — e la letteratura recente sovrabbonda di casi — streptococchi e stafilococchi, il pneumococco, il bacillo piocianico, il meningococco, il bacterium coli, il bacillo di Eberth, il gonococco, il pneumo-bacillo di Friedländer, il bacillo della tubercolosi, il plasmodio della malaria, ecc. ecc. lo stesso in due casi trovai il bacterium coli (Vedi Osser. VII e VIII) ed in uno lo stafilococco albo (vedi Osser. IX).

È con caratteristiche pure fortemente emorragicare che si presentò il bacillo dell'influenza nell'ultima grande epidemia di questa forma morbosa.

Ma oltre che nelle malattie ad agente patogeno conosciuto, si riscontrarono pure manifestazioni emorragiche in quelle malattie infettive di cui non ci è ancor nota l'intima natura.

Vennero così osservate purpure precedenti od accompagnanti la

scarlattina, il vaiolo, la varicella, la rosolia, la pertosse, e non son rari i casi in cui un'eruzione purpurica si manifestò a breve distanza dalla vaccinazione.

È noto poi come una malattia infettiva e contagiosa, la quale per tutte le sue caratteristiche, si può ritenere causata da uno speciale microorganismo, per quanto ancora sconosciuto — il tifo petecchiale — presenti fra i suoi sintomi capitali la comparsa di una eruzione di roseole che si fanno poi emorragiche e che ricoprono il tronco e le estremità.

In tutti questi casi la diatesi emorragica non segue, come è facile supporre, un tipo unico ma può presentarsi sotto multiformi aspetti, essendo a volte rappresentata da una semplice eruzione di petecchie, mentre altra volta a questa si accompagnano imponenti emorragie delle mucose e degli organi interni le quali, in certi casi, possono per sè stesse, causare la morte del paziente. È però errato il dare, in modo assoluto qualche significato prognostico alla comparsa della diatesi emorragica nel decorso di stati infettivi, quasi considerandola come segno sicuro della gravità di questi, poichè la si vede invece spesso comparire in casi nei quali il decorso è benigno, nè vi è del resto un rapporto costante fra gravità della malattia primaria ed intensità delle manifestazioni emorragiche.

È così che mi sembra esagerata l'asserzione del Trousseau il quale nel tifo addominale interpretava come segno di sicura morte il comparire delle manifestazioni emorragiche.

Ora, non solo nella letteratura ho trovato casi numerosi in cui, malgrado queste, il tifo volse a guarigione — e ne sono splendido esempio i casi gravissimi riferiti dal Meyer — ma io stesso ebbi ad osservare in un tifoso (vedi Osser. X) l'apparire di imponenti e ripetute emorragie della cute e delle mucose le quali non compromisero per nulla il buon esito della malattia. In un altro tifoso (vedi Osser. XI) la diatesi emorragica comparve sul finire della malattia e fu molto lieve, rappresentata da sole petecchie mentre lo stato di deperimento del malato era avanzatissimo. Anche questo caso volse a guarigione.

In un terzo invece si ebbe la morte, nel quale vaste ecchimosi erano comparse quando già il tifo era guarito ma la malata era in preda a marasma e cachessia gravissimi. Come si vede, diatesi emorragiche qui con caratteri e con significato così diversi, da non permettere di trarne nessuna legge generale.

Questo, ben inteso, in senso relativo, poichè non voglio con ciò negare che la diatesi emorragica sia molto spesso l'esponente di gravi alterazioni, come quando si osserva negli stati cachettici o all'acme di intensi processi infettivi e che per sè stessa possa aggravare la prognosi e per l'anemia che può seguirne e per il formarsi di emorragie in territori dove, anche solo meccanicamente, possono provocare la morte (es. emorragia meningea). È per questo che, dinanzi all'apparire d'una diatesi emorragica, il prognostico dovrà sempre essere riservato.

Prima di chiudere questo capitolo, voglio ancora dire due parole sui rapporti fra diatesi emorragica e tubercolosi, e per la grande importanza di questa diffusissima malattia e per il significato affatto speciale che venne dato da alcuni autori alla purpura nei casi di tubercolosi iniziale.

Manifestazioni emorragiche si possono presentare in tutti i periodi della tubercolosi cronica e spesso coincidono con una recrudescenza del processo; consistono in eruzioni di petecchie e di ecchimosi per lo più sul lato estensorio degli arti e s'accompagnano ad emorragie, di cui, secondo il Robert, la prima per data è l'epistassi. Certe volte la diatesi emorragica assume la forma della purpura cronica intermittente, ossia con poussées intercalate da periodi di relativo benessere (Bensaude e Rivet). Come si possono avere manifestazioni emorragiche nella cachessia tubercolare terminale e nella tubercolosi miliare, così possono aversi nei periodi primissimi dell'infezione bacillare. Anzi numerose osservazioni di Molière, Buisine, Rendu, Vergniaud, Carnot, Bensaude, Harvier ed altri tenderebbero a provare che esiste una purpura pretubercolare, allo stesso modo che il Teissier ammette un'albuminuria pretubercolare.

Sarebbero probabilmente le tossine tubercolari, provenienti da focolai latenti o non ancora rilevabili all'esame clinico, che agirebbero provocando le emorragie cutanee.

Il Semlinsky anzi giunge al punto di dire che, quando in un individuo compaia purpura, senza causa palese, se l'esame obbiettivo non dice nulla, s'indaghi con pedanteria nell'anamnesi e quando ancor questa sia muta, si stia pur sempre in grande sospetto che la purpura altro non rappresenti se non un sintomo minacciante di tubercolosi e si istituisca per ciò subito una cura corroborante ed antitubercolare. In due casi da me osservati (vedi Osser. II e V) notai io pure il coincidere di una purpura coi primi segni di una tubercolosi

apicale i quali andarono facendosi sempre più evidenti durante il decorso di quella.

## Diatesi emorragiche ed intossicazioni

Numerosissimi sono i casi di purpura in cui si può stabilire un nesso causale con intossicazioni dell'organismo sia di natura esogena, sia endogena.

Fra i medicinali capaci di determinare una diatesi emorragica stanno il fosforo, il piombo, l'ossido di carbonio, il cloruro, l'arsenico, l'atropina, il salicilato di sodio, l'antipirina, ecc. ecc. L'Artom riferisce un caso interessante in cui bastò a provocare una purpura l'applicazione di iodofornio in polvere e più tardi l'uso di piccole dosi di ioduro di potassio.

Il Salomon vide una diatesi emorragica imponente stabilirsi per la semplice ingestione di soli 45 centigrammi di chinino in 24 ore. E di casi simili di idiosincrasia, manifestantisi colla diatesi emorragica, troviamo esempi numerosi non solo per medicinali, ma anche per sostanze alimentari. Si cita così il caso di un giovane che ammalava di porpora ogni qual volta mangiasse degli asparagi.

È noto pure come la malattia da siero si accompagni spesso ad emorragie cutanee.

Ma anche nel decorso di diverse affezioni viscerali, modificatrici della nutrizione, quale esponente quindi di una autointossicazione, vediamo spesso prodursi la diatesi emorragica.

È di osservazione comune la relativa frequenza con cui si manifestano emorragie nella cirrosi epatica, nell'ittero.

Si son descritte nella nefrite cronica, in malattie delle ovaie, della milza, del timo. Lesioni delle capsule surrenali, come causa probabile di porpora, furon trovate dal Little in undici casi, in un altro dal Melchiorri il quale aveva potuto in esso prima osservare l'influenza benefica della paraganglina. Del resto sono ormai numerosi i casi in cui fu dimostrata l'azione favorevole dell'adrenalina sulla porpora e non è quindi da meravigliarsi se alcuni autori, un po' azzardatamente secondo me, attribuiscono in quelli la diatesi emorragica a lesioni delle capsule surrenali. Sono ancora da riferirsi in parte ad auto-intossicazioni le manifestazioni emorragiche che compaiono negli stati cachettici gravi da carcinomi, da tubercolosi cronica, e qualche volta forse anche quelle che compaiono nella gravidanza. Dico in

parte perchè qui il fenomeno è ancora più complesso ed è solo obbedendo ad un bisogno logico di schema che si pongono queste distinzioni le quali non corrispondono mai alla verità e devono quindi venir accolte col massimo relativismo.

## Diatesi emorragiche e malattie del sangue

Lo studio dei rapporti che intercedono fra le diatesi emorragiche e le alterazioni del sangue può esser fatto da due punti di vista diversi.

O si tratta di indagare quali delle emopatie possono dar luogo nel loro decorso a manifestazioni emorragiche o di studiare invece le alterazioni del sangue provocate dalle singole forme di diatesi emorragica.

Ma una così netta separazione è in pratica assai difficile a farsi, dato che ci possiamo trovare dinnanzi a forme morbose in cui è cosa ardua lo stabilire il rapporto di causa ed effetto, poichè, mentre le emorragie come le alterazioni del sangue possono essere sintomi conseguenti ad una stessa causa, può d'altronde la diatesi emorragica venir attribuita alla malattia del sangue considerata come primitiva o possono infine le alterazioni di questo sembrare la conseguenza delle emorragie avvenute.

Ad accrescere l'incertezza in questi casi sta ancora l'oscurità che avvolge l'eziologia di molte emopatie e diatesi emorragiche così dette primitive e d'altronde la molteplicità degli stati morbosi che possono dar luogo alle diatesi emorragiche, risvegliando per sè stessi una caratteristica reazione del sangue, mentre ancora l'emorragia in sè può provocarvi delle alterazioni le quali non varieranno solo col variare della qualità e della intensità della causa, ma ben anco colla diversa proprietà reattiva dell'organismo colpito.

Ciò premesso ed avvertito il pericolo del giro vizioso in cui si può cadere scrutando i rapporti fra queste due alterazioni, si comprende come la trattazione di questo capitolo dovrà, per necessità di chiarezza, essere un poco artificiosa.

Le emopatie, nel cui decorso può farsi manifesta una tendenza dell'organismo alle emorragie spontanee, sono molteplici; in tutte anzi, si può dire che venne osservata. È così che si citano casi di leucemia, di pseudo-leucemia, di anemia perniciosa progressiva, di clorosi accompagnati da purpura emorragica, la quale può a volte rivestire il carattere della purpura cachettica.

Sono stati pubblicati casi di leucemia acuta in cui le emorragie della cute e delle mucose dominavano la scena e nei quali lo stato del sangue e dei gangli imponeva la diagnosi di leucemia. (Labbè)

Il Weil riferisce un caso di leucemia in cui si era manifestata la sindrome di Barlow, l'Hirschfeld un caso di grave diatesi emorragica con anemia aplastica, in cui alla necroscopia non si rilevò altro se non l'atrofia del midollo delle ossa. La diatesi emorragica si accompagna pure frequentemente al morbo di Banti. Il Zancan la ritiene anzi un sintomo capitale di questo, considerandola effetto delle lesioni vasali determinate dal virus sclerosante elaborato dalla milza.

Mi sembra poi interessante, a proposito delle difficoltà di cui dicevamo più sopra, accennare a tre casi, rispettivamente del Tuor, del Billing e del Mosse, in cui insieme ad una gravissima diatesi emorragica, che condusse a morte i pazienti, si notò un analogo comportamento del sangue, consistente in forte diminuzione dell'emoglobina e dei globuli rossi ed in linfocitosi relativa senza aumento assoluto dei globuli bianchi ed in cui, collo stesso e scarso reperto necroscopico di una lieve iperplasia linfatica, i due primi autori fecero diagnosi di morbo di Werthoff, mentre il terzo diagnosticò pseudoleucemia.

Ma un più intimo nesso fra le diatesi emorragiche e le emopatie, lo stabilì il Lenoble colla creazione di quel nuovo tipo morboso, che egli battezzò col nome di purpura vera o mieloide, da lui considerata come una malattia primitiva degli organi emopoietici.

Riassumiamo in breve la concezione del Lenoble: Egli distingue degli eritemi infettivi a forma purpurica ed una purpura mieloide i quali, se hanno sintomi analoghi, pure differiscono assolutamente per la loro formula sanguigna. Dal punto di vista clinico la purpura mieloide si presenta con emorragie cutanee ma specialmente con emorragie mucose ripetute le quali possono ingenerare uno stato di profonda anemia da cui del resto il soggetto si rialza poi facilmente.

Lo stato generale è per lo più profondamente alterato, spesso si hanno turbe digestive, a volte con vomiti, diarrea, a volte invece leggerissime ma quasi mai mancanti, come del resto non fanno mai difetto fra le cause determinanti, delle deviazioni dal regime solito od una difettosa igiene alimentare.

Non si nota aumento di volume nè del fegato, nè della milza, nè dei gangli linfatici, qualche volta si hanno dolori alle epifisi delle ossa, il che tutto starebbe a significare una reazione dei centri mie-

loidi sufficiente ed efficace. Ma la vera caratteristica della purpura mieloide sta nei tre fatti fondamentali che costantemente si osservano nel sangue, e cioè:

I. — L'assenza di retrazione del coagulo. La retrazione non si produce che nelle forme attenuate e presso al ritorno allo stato normale.

II. — Le modificazioni degli ematoblasti, che sono diminuiti di numero, aumentati di volume ed alterati nella loro intima struttura.

III. — La reazione mieloide che si manifesta in primo luogo con una reazione normoblastica costante ed accessoriamente con una reazione mielocitaria, soprattutto neutrofila, a volte eosinofila.

Solo alle diatesi emorragiche che presentano questo comportamento del sangue sarebbe da riservarsi il nome di purpura vera, mentre sotto quello di purpure false si comprenderebbero tutti gli altri eritemi infettivi emorragici che non hanno una speciale formula sanguigna. La purpura mieloide sarebbe una malattia degli organi emopoietici e del sangue che si tradurrebbe in una esagerazione dell'attività funzionale del midollo osseo, risvegliata dall'azione su questo di una probabile tossina di origine gastro-intestinale. Questa purpura comprenderebbe diverse forme cliniche, acuta, subacuta, cronica, corrispondendo non solo a tutte le purpure primitive, esclusa la reumatoide, ma anche al morbo di Barlow, in un caso del quale il Lenoble trovò le tre alterazioni caratteristiche del sangue.

La maggiore obiezione che venga mossa al Lenoble per contestare la legittimità del nuovo tipo morboso da lui descritto, si è quella che la reazione mieloide anzichè rappresentare qualcosa di specifico, altro non sia se non una reazione banale dell'organismo in rapporto colla produzione di emorragie abbondanti e ripetute.

Ma il Lenoble respinge l'obiezione affermando che in tutti i suoi casi il numero delle cellule anormali esistenti nel sangue non era in nessun modo in proporzione diretta coll'anemia, sì che a lui la reazione mieloide non sembra determinata dalla distruzione degli elementi del sangue, quanto dall'azione diretta sul midollo osseo di qualche speciale agente tossico.

Prescindendo dall'affermazione molto discutibile del Lenoble che la reazione mieloide, se dipendente dall'anemia, dovrebbe presentare con quella un rapporto quantitativo, sembra a me che ancora troppo pochi fatti legittimino la creazione di questo nuovo tipo. Clinicamente la purpura mieloide non ha nessuna caratteristica speciale potendo

presentare l'aspetto di quasi tutte le diatesi emorragiche descritte; eziologicamente non è affatto definita, parlandosi solo di una ipotetica tossina intestinale la quale si crede d'altronde possa dar luogo a numerose sindromi emorragiche che non presentano reazione mieloide; dal punto di vista anatomo-patologico manca sinora ogni reperto.

Fondare quindi tutto un quadro morboso su tre fatti osservati nel sangue, quando la reazione mieloide si sa essere comune a molti stati infettivi emorragici e quando lo studio della retrazione del coagulo è circondato, come dimostrò il Grenet, da tante cause d'errore che ne infirmano il valore diagnostico, sembra a me un poco azzardato. Ad ogni modo, se l'osservazione futura confermerà le vedute del Lenoble, avremo una nuova malattia del sangue a manifestazioni emorragiche.

Venendo ora all'altro lato della questione, allo studio cioè delle alterazioni del sangue che si osservano nelle diverse forme di diatesi emorragica, diremo subito, che sebbene molto si sia indagato e molto si sia scritto a questo riguardo, dobbiamo per ora giungere alla conclusione che niente di costante e di caratteristico si è trovato in questa malattia, sia per ciò che si riferisce alla proporzione numerica degli elementi del sangue, sia ai loro caratteri morfologici, sia alle sue proprietà fisico-chimiche. L'unico reperto che si trova con una certa costanza è quello dell'anemia che può variare da un grado minimo ad uno intenso e che dipende da tanti fattori come le emorragie, gli agenti tossici infettivi, lo stato della nutrizione.

Anche la leucocitosi è abbastanza frequente.

Questo in generale; quanto poi alle singole diatesi emorragiche descritte, si comprende come nelle forme secondarie ad una malattia infettiva, o ad una emopatia, il sangue possa presentare, se vi sono, le caratteristiche di questa — niente di specifico è invece né pel morbo di Barlow, né per lo scorbutto, né per i diversi tipi di porpora. Diremo ancora qualche cosa delle proprietà chimico-fisiche del sangue nelle diatesi emorragiche, a proposito delle teorie patogenetiche.

## Diatesi emorragiche e malattie nervose

Mentre il sistema nervoso può agire in concomitanza ad altre cause di natura tossi-infettiva nella produzione di emorragie spontanee, sembra che anche per sé solo sia a volte causa di diatesi emorragica.

Venne questa segnalata nel decorso di molte malattie del midollo spinale, come la tabe (Strauss), la paralisi infantile, la sclerosi a placche, la mielite trasversa, nel decorso di nevralgie e di nevriti periferiche, come nella sciatica (Faisans), nella nevralgia facciale (Bouchard) e nel decorso delle nevrosi, come l'epilessia e specialmente l'isteria, nelle quali, oltre ad ecchimosi spontanee sulla cute, riunite a volte a figurare delle stigmate speciali, si possono aver pure emorragie delle mucose, lacrime di sangue, emottisi, ematidrosi.

## Concetto e patogenesi delle diatesi emorragiche

Noi abbiamo esaurita la descrizione dei principali tipi clinici delle diatesi emorragiche acquisite ed abbiamo accennato alle diverse malattie che possono nel loro decorso complicarsi a manifestazioni emorragiche.

Abbiamo visto come una netta separazione fra i diversi tipi non possa venir posta, date le innumerevoli forme di passaggio che stanno fra l'uno e l'altro e data la probabile comunità di eziologia che può sussistere per tipi diversi, mentre lo stesso tipo può venire d'altronde provocato da cause molteplici, sì che ci è apparsa l'emorragia spontanea essere un segno che si può ritrovare nei più disparati stati morbosi.

Risulta da tutto questo che, se si eccettua lo scorbutico ed il morbo di Barlow i quali, per una certa costanza di sintomatologia e di eziologia, possono costituire una sindrome definita, altrettanto non possa dirsi per tutte le forme comprese sotto il nome di porpora, rappresentando questa, anziché una malattia, soltanto un sintomo.

Se questo concetto è tanto chiaro da non aver bisogno di dimostrazione per quel che riguarda le porpore secondarie ad una malattia nota, può sembrare contestabile per le porpore cosiddette primitive.

Ma noi abbiamo visto che un'indagine più profonda, la quale non si fermi ai segni della malattia, ma ne ricerchi le cause, va sempre più sottraendo terreno all'edificio delle porpore primitive, per concederlo a quello delle porpore secondarie.

Questo che è già avvenuto per la porpora infettiva primitiva e per

molti casi di porpora reumatoide e di morbo maculoso, riconosciutisi legati ad una infezione o ad una intossicazione nota, è lecito supporre potrà avvenire in seguito per il restante dei casi.

Per cui non ci sembra sufficiente, per mantenere il concetto di porpora primitiva, il solo fatto che a volte ce ne sfugge l'agente causale poichè, così facendo, non faremmo che velare la nostra ignoranza, e fors'anche all'aiuto pratico, adagieremmo la mente nell'illusione d'aver fatta una diagnosi, quando solo invece avessimo enunciato un sintomo della malattia.

La purpura dunque non è una malattia, ma è soltanto un sintomo. E di che cosa è sintomo?

Se noi riandiamo colla mente tutte le cause che abbiamo esposte come provocatrici delle manifestazioni emorragiche nei singoli quadri descritti, noi vediamo che, per quanto disparate, queste possono tutte riunirsi nel gruppo delle intossicazioni e delle infezioni, siano le prime di natura esogena od endogena, siano le seconde ad agente patogeno noto od ancora sconosciuto, ed opranti per l'azione diretta dei microorganismi od indirettamente per quella delle loro tossine.

Posto dunque che l'emorragia spontanea sia causata da un agente tossico od infettivo, come avverrà che questo agisca nel senso di provocare l'uscita del sangue dai vasi?

Eccoci giunti così al problema della patogenesi, che tanto ha affaticato la mente degli osservatori e che ancora non ha trovato una soluzione del tutto chiara ed esauriente.

Dovendosi stabilire la patogenesi d'una emorragia è naturale che il pensiero corresse subito ad una possibile lesione delle pareti vasali, tale da permettere l'uscita del sangue dal vaso. E di reperti anatomici di questa sorte, giustificanti una teoria vascolare, ne troviamo moltissimi.

Il Fox segnala la degenerazione amiloide dei capillari, Richl, Hebra, Huchard la degenerazione grassa delle pareti vasali, Cruveilhier attribuisce la porpora alla flebite delle piccole vene, Hayem all'endoarterite obliterante delle arteriole, Leloir, Jacobi, Claude insistono sulla capillarite desquamativa che provocherebbe una trombosi dei capillari, il von Kogerer ritrova in molti casi una pronunciata degenerazione delle pareti vasali per la quale si formerebbero pure trombi nei piccoli vasi, donde la loro rottura e l'uscita del sangue.

Come si vede, reperti fra loro differenti ma anche poco costanti

dato che invece alla maggior parte degli autori, che praticarono l'indagine istologica, non riuscì in nessun modo di porre in evidenza lesioni vasali di sorta.

Si dovrà per questo respingere senz'altro la teoria vascolare della porpora? Io non credo, tanto più che, a spiegare una manifestazione che, come vedemmo, può essere provocata da così disparati fattori, giova molto più l'individualizzare che non il generalizzare.

Non si può infatti disconoscere che alcune diatesi emorragiche ripetano la loro causa unicamente in una alterazione vasale - questo dobbiamo ammettere per la porpora senile e degli angiosclerotici (Gaucher) e per molti casi di porpora infettiva grave e di porpora cachettica in cui è presumibile che le pareti vasali siano così alterate nella loro struttura e nella loro funzione da concedere la fuoriuscita spontanea del sangue.

Ma ancora in altri casi noi possiamo pensare che la ragione dell'emorragia spontanea risieda in una modificazione vasale, anche se questa non è da sè sola sufficiente a provocarla o se i vasi non presentano nessuna alterazione anatomica, che si palesi ai nostri mezzi d'indagine e riconoscimento.

Vi sono dei casi di porpora, classificati per lo più tra le forme reumatoidi, in cui la cute, dapprima sana, si copre in poche ore di macchie emorragiche, ritorna per qualche tempo normale, ripresenta più tardi, a poussées successive, l'alterazione caratteristica per poi guarire completamente.

È frequente osservare, in questi casi, che l'eruzione petecchiale compare rapidamente al solo passaggio del malato dalla posizione supina alla posizione eretta e che si localizza allora prevalentemente agli arti inferiori - non solo, ma che anche basta provocare una leggera stasi in un arto, per mezzo di un bendaggio compressivo, per veder comparire a valle di questo numerose macchie emorragiche sulla cute.

Certe volte si accompagnano all'eruzione petecchiale, manifestazioni di orticaria, di eritema essudativo multiforme o di eritema nodoso emorragico, forme tutte di probabile natura angioneurotica.

Insieme a questi fenomeni vi è anche spesso uno speciale comportamento dell'apparato cardio-vascolare, consistente in un abbassamento permanente della pressione arteriosa al passaggio dalla posizione supina alla posizione eretta, cui corrisponde un notevole acceleramento del polso.

In questi casi poi sembra giovi assai la somministrazione dell'adrenalina, come io stesso ho potuto una volta osservare e come del resto se ne trovano esempi numerosi nella letteratura.

Una complicazione frequentissima ed assai interessante di queste forme morbose, si è anche un'albuminuria ostinata che non solo dura tutto il tempo della malattia, ma che può prolungarsi per parecchi mesi e fors'anche per anni dopo la guarigione.

In tre casi da me osservati (Osser. I, III, V) l'albuminuria non era accompagnata da nessun altro segno che permettesse di pensare ad una forma di nefrite — tutto deponeva invece per una di quelle forme di albuminuria semplice, funzionale che, per il Castaigne, sono esponenti di una particolare labilità del rene, a cui forse non corrisponde alcuna alterazione morfologicamente riconoscibile e che residuano all'azione su di quello di una causa di natura tossi-infettiva.

In due dei miei casi l'albuminuria perdurava quando, guariti da un pezzo della diatesi emorragica, abbandonarono la clinica e nel terzo, che potei seguire per un anno e mezzo, l'albuminuria si mantenne per tutto questo periodo costante, malgrado che la malata non presentasse più sintomi nè subiettivi, nè obbiettivi di malattia.

Orbene, quale deduzione patogenetica crediamo poter trarre da tutti questi fatti?

Anzitutto ci sembra qui indiscutibile una compartecipazione dei vasi alla genesi dell'emorragia, solo che si pensi all'influenza che hanno lo squilibrio circolatorio provocato dall'ortostatismo e l'aumento di pressione dovuto ad una modica stasi, nel dar luogo all'eruzione purpurica.

Inoltre il coesistere di un'albuminuria semplice, che è con ogni probabilità legata ad una alterazione funzionale della porzione vascolare del rene, lascia, per analogia, supporre che un'azione simile abbiano potuto esercitare sul resto dell'albero arterioso, le stesse cause tossiche che la prima determinarono.

V'è poi lo speciale comportamento dell'apparato cardio-vascolare e la benefica azione dell'adrenalina che rinfrancano l'ipotesi possa in questi casi sussistere una compartecipazione dei vasi alla produzione del fenomeno morboso.

Ma di che natura sarà? La subitanità dell'inizio, la benignità del decorso, la facilità della guarigione, la poca intensità stessa delle cause che solitamente suscitano queste forme, non permette la sup-

posizione abbia a trattarsi qui di grossolani fenomeni degenerativi delle pareti vasali. Possiamo piuttosto pensare a qualche fina lesione anatomicamente non ancora definibile, analoga a quella che permette nel glomerulo renale l'uscita dell'albumina, la quale, legata ad uno stato di ipotonia vascolare, dovuto all'azione dei tossici o direttamente sulle pareti vasali o coll'intervento del sistema nervoso, permetta lo stravasare del sangue nei tessuti.

È questa soltanto un'ipotesi che riconosco incompleta e discutibile, ma che m'è sembrato poter enunciare, dato che ritrova qualche appoggio nei fatti e che anzi dall'osservazione dei fatti è derivata. Ad ogni modo, se ha valore, soltanto deve averne per una parte limitata dei casi di porpora e non può essere intesa, come del resto nessuna delle teorie unilaterali, quale teoria patogenetica di tutte le emorragie spontanee, le quali con ogni probabilità hanno una genesi multipla, come multipla è la loro eziologia.

Alla teoria vascolare si contrappone la teoria sanguigna che ricerca in qualche fenomeno, svolgentesi nel sangue, l'intimo meccanismo della sua fuoruscita dai vasi, e che, come la prima, trova essa pure, in alcuni casi, il riscontro nei fatti.

Così è che in casi di porpora infettiva, dove i microorganismi patogeni sono stati trovati in circolo, e benchè più di rado, in corrispondenza delle macchie emorragiche, si è pensato di attribuire queste ad emboli micotici formati nei piccoli vasi. Le gangrene cutanee, a volte osservate, starebbero in favore di questa ipotesi. In uno di tali casi, Martin de Gimard ha constatato la loro esistenza: " La zone centrale de la tache purpurique était constitué par un amas de microcoques; une deuxième zone était formée de leucocytes accumulés, enfin une troisième zone était formée par l'épanchement sanguin „.

Una analoga origine embolica delle emorragie spontanee si ammette pure per quelle che avvengono nel decorso delle leucemie acute, supponendo che in questo caso l'embolo sia formato da un ammasso di leucociti.

Pure ad una ostruzione vasale, dovuta al precipitare delle piastrine, si attribuirebbe dal Denys il formarsi delle emorragie in quei casi in cui l'esame del sangue fa rilevare una notevole diminuzione del numero degli ematoblasti (piastrine).

Questa concezione, che deriva per analogia dai fatti osservati

dall'Hayem il quale ottenne delle ecchimosi viscerali determinando la precipitazione granulosa delle piastrine coll'iniettare del sangue di bue nel cane, è priva però di qualsiasi fondamento anatomico non essendosi mai dimostrata, in nessun malato di porpora, tale ipotetica precipitazione delle piastrine ed essendo inoltre assai controverso e certamente incostante il reperto d'un diminuito numero di piastrine nel sangue di questi malati.

Ma la patogenesi della purpura è poi stata cercata anche in speciali proprietà del sangue che ne vennero ritenute caratteristiche.

Rodes, Andral e Gavarret attribuirono la tendenza alle emorragie spontanee ad una diminuzione del contenuto di fibrina nel sangue, mentre Depuis, Bequerel e Du Castel osservarono casi in cui questo non solo non era diminuito ma persino aumentato, sì che attualmente si pensa non costituisca il contenuto in fibrina nulla di caratteristico per la porpora e non possa spiegarne la patogenesi.

Le ricerche sulla viscosimetria, sul peso specifico, sull'alcalescenza del sangue, sulla resistenza globulare, non hanno dato finora nessun risultato concludente per poter su di esse fondare una teoria patogenetica.

Piuttosto è stata molto studiata e dibattuta la questione se una alterazione della coagulabilità del sangue fosse costante nelle diatesi emorragiche e potesse spiegare il formarsi delle emorragie spontanee.

Ci troviamo anche qui di fronte ai risultati più contraddittorii. - Mentre una schiera di autori (Legrand, Rayer, Bielt, Hochheimer, Ciuffini, ecc.) trovarono che la coagulazione del sangue era nella porpora diminuita o quasi scomparsa, moltissimi altri (Silberman, Edel, ecc.) la trovarono accresciuta ed infine si venne dai più alla conclusione che tale proprietà era più spesso conservata normale o, se deviazione vi era dalla norma, non era questa affatto caratteristica nè costante, nè sufficiente per spiegare da sè sola la genesi dell'emorragia. A questo concetto giunsi io pure, in base alle mie osservazioni.

Tuttavia, specialmente da autori francesi, si insiste ancora su di uno speciale comportamento del sangue, nei rapporti colla coagulazione, che si ritroverebbe in certi casi di porpora.

L'Hayem aveva riscontrato, nei diversi casi da lui studiati, la caratteristica proprietà del sangue, già enunciata dal Denys, consistente in una forte diminuzione degli ematoblasti, accanto alla normale coagulabilità del sangue. Aveva visto però che il coagulo ot-

tenuto, contrariamente alla norma, non si retraeva e che quindi non lasciava trasudare che quantità insignificanti di siero. Questi reperti furono confermati dal Bensaude il quale li ritenne caratteristici per tutta una classe di porpore ch'egli chiamò emorragiche, considerando come non emorragiche quelle porpore in cui mancava la doppia lesione del sangue, diminuzione cioè delle piastrine e irretrattibilità del coagulo, anche se fossero state accompagnate da emorragie abbondanti.

L'artificiosità di questo concetto, dal punto di vista clinico, è tanto evidente che non abbisogna di dimostrazione.

Ma anche dal punto di vista tecnico venne infirmato, avendo il Grenet dimostrato il nessun valore diagnostico che può avere l'irretrattibilità del coagulo, date le numerose cause d'errore di cui è circondata la sua ricerca, quali il contatto del sangue coi tessuti, la sua maggiore o minore rapidità d'uscita, il contatto colle pareti della provetta, la secchezza di questa, ecc. Aggiungiamo che Silbermann, Leredde e Bena hanno notato, al contrario di Bensaude, un aumento del numero degli ematoblasti.

La doppia lesione quindi, trovata dall'Hayem e dal Bensaude, non è costante e, anche quando sia riscontrata, non può venir accolta senza riserve, date le cause di errore che ne circondano la ricerca. Non può quindi servir di base per una teoria generale patogenetica delle emorragie spontanee.

Ma anche ammesso che in certi casi si verifichi, non sembra a me sufficiente per spiegare da sè sola la genesi dell'emorragia.

Anzitutto, poichè in questi casi il tempo di coagulazione del sangue è pressochè normale, non vedo come il disturbo della coagulazione, rappresentato *in vitro* dalla irretrattibilità del coagulo e legato alla diminuzione delle piastrine, possa agire nel determinare la fuoriuscita del sangue dai vasi.

Ma ammettiamo tuttavia che, come dice l'Hayem, data la grande importanza che hanno gli ematoblasti nel fenomeno della coagulazione, importanza che venne anche recentemente confermata dagli studi di Le Sourd e Pagniez, questa ne venga in qualche modo alterata dalla loro diminuzione. Orbene, posto che a pareti vasali normali, il sangue, per non fuoriuscirne, non ha in nessun modo bisogno della sua proprietà di coagulare, mi sembra che tutt'al più un disturbo della coagulabilità entrerà nel fenomeno emorragia solo quando le pareti vasali sieno già in qualche modo alterate e permettano l'u-

scita del sangue ed unicamente vi entrerà come fattore di un ritardato od ostacolato ristagno di questo.

Concludendo, nessuna proprietà fisico-chimica e come già vedemmo, morfologica del sangue, è caratteristica per le diatesi emorragiche, nè può, quando esista, darne per sè sola la spiegazione patogenetica. Però un anormale comportamento della coagulabilità potrà in certi casi entrare come concausa nel favorire le emorragie spontanee. Questa supposizione trova conforto in alcuni fatti clinici e sperimentali che è interessante ricordare con brevi parole. Voglio alludere cioè alla frequenza con cui si osservano le emorragie nelle malattie del fegato e rispettivamente alla frequenza con cui questo appare compromesso nel decorso delle porpore. Ora, sembra che il fegato abbia una parte importante nel fenomeno della coagulazione, fornendo probabilmente la trombokinase (Morawitz e Bierich) sì che nelle lesioni epatiche è frequente ritrovare una diminuita coagulabilità del sangue, il che venne sperimentalmente confermato da Dayan e Kaieff dimostrando essi che l'estirpazione del fegato rende il sangue incoagulabile.

In appoggio ancora alla supposizione fatta, stanno le esperienze di Cesaris-Demel e Sotti i quali riuscirono a conferire un tipo emorragico alle infezioni sperimentali iniettando dei sieri emolitici che avrebbero appunto fra le altre la proprietà di diminuire la coagulabilità. Ad ogni modo, lo ripetiamo, se in certi casi di porpora è presumibile un disturbo della coagulazione del sangue, questo non basta a spiegarne la patogenesi senza ammettere altresì una contemporanea alterazione vasale.

Oltre alle teorie vascolari e sanguigne, si è anche enunciata una teoria nervosa della porpora.

Noi abbiamo già visto le relazioni che passano fra le malattie del sistema nervoso e la formazione di emorragie spontanee e ci siamo persuasi dell'importanza che quello può avere anche per sè solo nella loro patogenesi. Ma un'importanza ben più generale dobbiamo riconoscergli se anzichè fattore esclusivo, lo consideriamo fattore coadiuvante nella produzione dell'emorragia.

Parlano in questo senso la frequente simmetria delle manifestazioni purpuriche, i risultati della puntura lombare, che ha dimostrato in molti casi una linfocitosi del liquido cefalo-rachidiano, la sistematizzazione radicolare o metamerica che può a volte presentare l'eruzione

ed anche la possibile esistenza di disturbi sensitivi nella porpora.

Quanto al modo con cui agirebbe il sistema nervoso, non si sa ancora con sicurezza; ma molto probabilmente per mezzo dei vaso-motori.

A questo proposito rammentiamo ancora quanto già dicemmo sulla teoria vascolare della porpora, come cioè debba ammettersi per certi casi che, accanto alla alterazione delle pareti vasali stia anche uno stato di ipotonia vascolare che è molto probabilmente dovuto al risentimento del sistema nervoso cimentato dall'azione di tossine.

Il sistema nervoso entra quindi nella patogenesi della porpora se non costantemente, con una certa frequenza, ed associato per lo più ad altri fattori.

Abbiamo lasciata per ultima, come quella che ricorre a diversi fattori patogenetici e mirerebbe a dare una spiegazione completa del sintomo porpora una complessa teoria che venne enunciata dal Grenet in base a numerose osservazioni cliniche e sperimentali.

Clinicamente egli pone in rilievo la frequenza con cui si osservano sintomi nervosi e lesioni epatiche nel decorso della porpora. I sintomi del sistema nervoso sono quelli che noi abbiamo già citati, la simmetria, la metamerizzazione delle eruzioni, la linfocitosi del liquido cefalo-rachidiano. Le lesioni epatiche sono dimostrabili col l'aumento di volume del fegato, colla glicosuria alimentare e col reperimento frequente di degenerazione grassa, tumefazione torbida in quei casi che giungono al tavolo anatomico.

Sperimentalmente il Grenet, provocando nei conigli delle lesioni del fegato colla legatura temporanea del peduncolo epatico e facendo delle iniezioni nel midollo con sangue di purpurici o con tossina difterica è riuscito ad ottenere delle emorragie cutanee, caratterizzate da ecchimosi e da petecchie e persino un andamento a *poussées* della porpora facendo delle iniezioni a distanza.

Da tutto questo il Grenet trae la conclusione che, per la produzione della porpora, occorran tre fattori: una lesione epatica, una lesione nervosa ed una intossicazione agente localmente sul sistema nervoso.

La lesione epatica modificherebbe la composizione del sangue diminuendo le albumine del siero e quindi la viscosità sua e creando così la tendenza generale alle emorragie - l'alterazione nervosa regolerebbe la distribuzione dell'eruzione, agendo probabilmente nel senso di provocare una vaso-dilatazione.

Le esperienze fatte dal Grenet sono certamente molto dimostrative e ci possono rappresentare uno dei meccanismi di produzione della porpora.

Ma quanto ai fatti clinici ch'egli mette in evidenza, sono troppo incostanti e passibili di troppo varia interpretazione perchè su di essi possa costruirsi una teoria generale patogenetica delle porpore.

Non solo spesso non è dimostrabile nessuna influenza nervosa e nessuna lesione epatica, ma questa quando esiste, non ha nulla di caratteristico per la porpora e può quindi venire in certi casi considerata piuttosto una conseguenza della tossi-infezione che provoca contemporaneamente la diatesi emorragica anzichè uno dei momenti causali di questa.

Sappiamo infatti come l'aumento di volume del fegato, l'iperemia, la degenerazione grassa, la tumefazione torbida, i focolai di necrosi non siano che esponenti banali di lesioni tossiniche, che sono ritrovabili all'autopsia di qualunque forma infettiva, anche non accompagnata da manifestazioni emorragiche.

D'altra parte, in altri casi la lesione del fegato ci può soltanto rappresentare la soppressione di quella barriera naturale che l'organismo oppone alle tossi-infezioni, specialmente di origine gastro-intestinale, come sono appunto spesso quelle che causano la porpora od ancora può essa stessa costituire la fonte di prodotti tossici che agiranno sull'organismo determinandovi la diatesi emorragica.

Data quindi la molteplicità di significato che può assumere, quando esiste, nella porpora, la lesione epatica, all'infuori dell'azione modificatrice sul sangue, che pure verrà spesso esercitata, data l'incostanza della compartecipazione del sistema nervoso, ci sembra che la teoria del Grenet più che nello spiegare la patogenesi generale del sintomo porpora, valga a darci ragione di alcuni casi di diatesi emorragica in cui indiscutibili ed essenziali ci appaiono le lesioni del sistema nervoso e del fegato.

\*  
\* \*

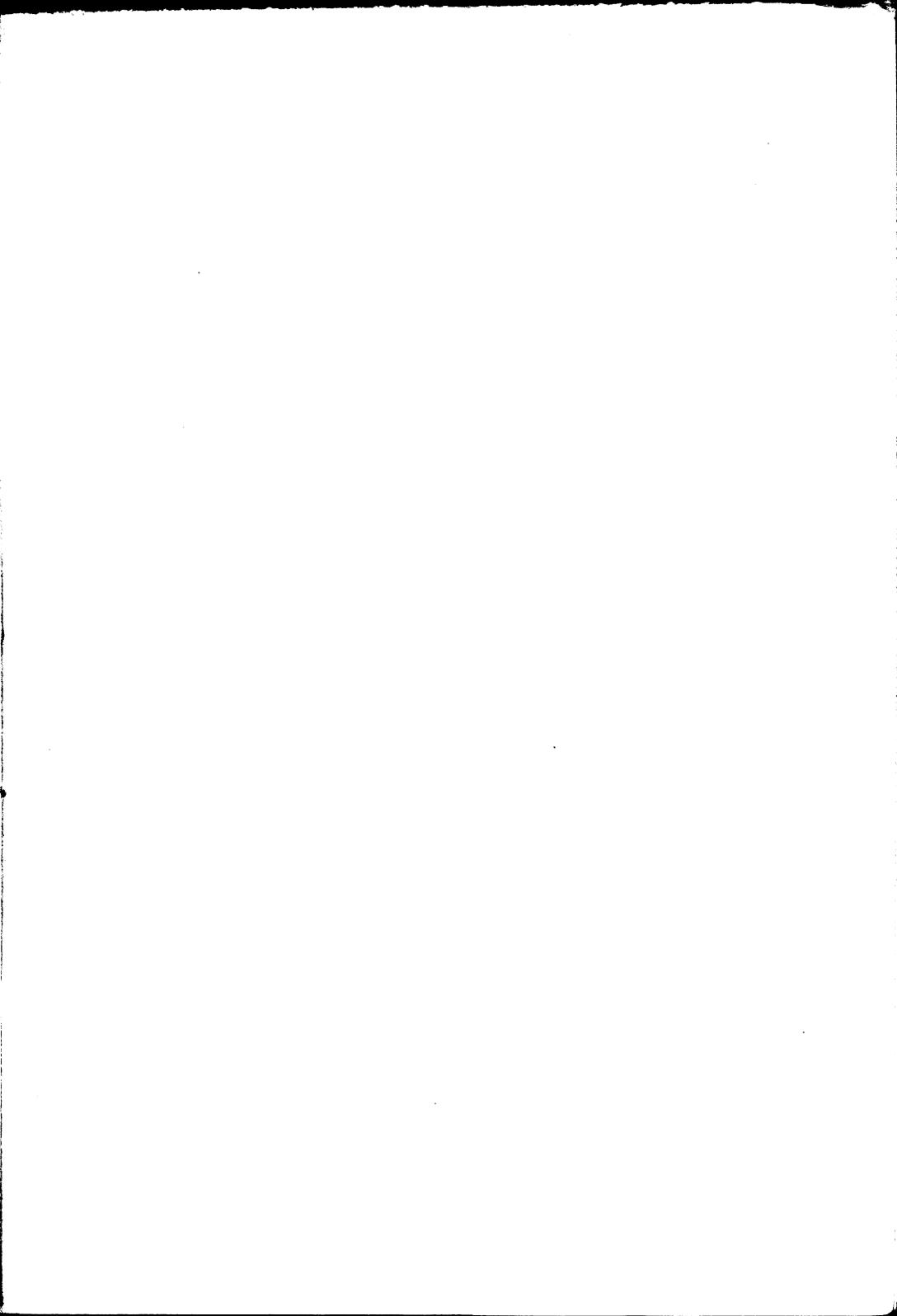
Enunciate così e valutate le diverse teorie patogenetiche, noi possiamo giungere alla conclusione che nessuna di esse, quando venga

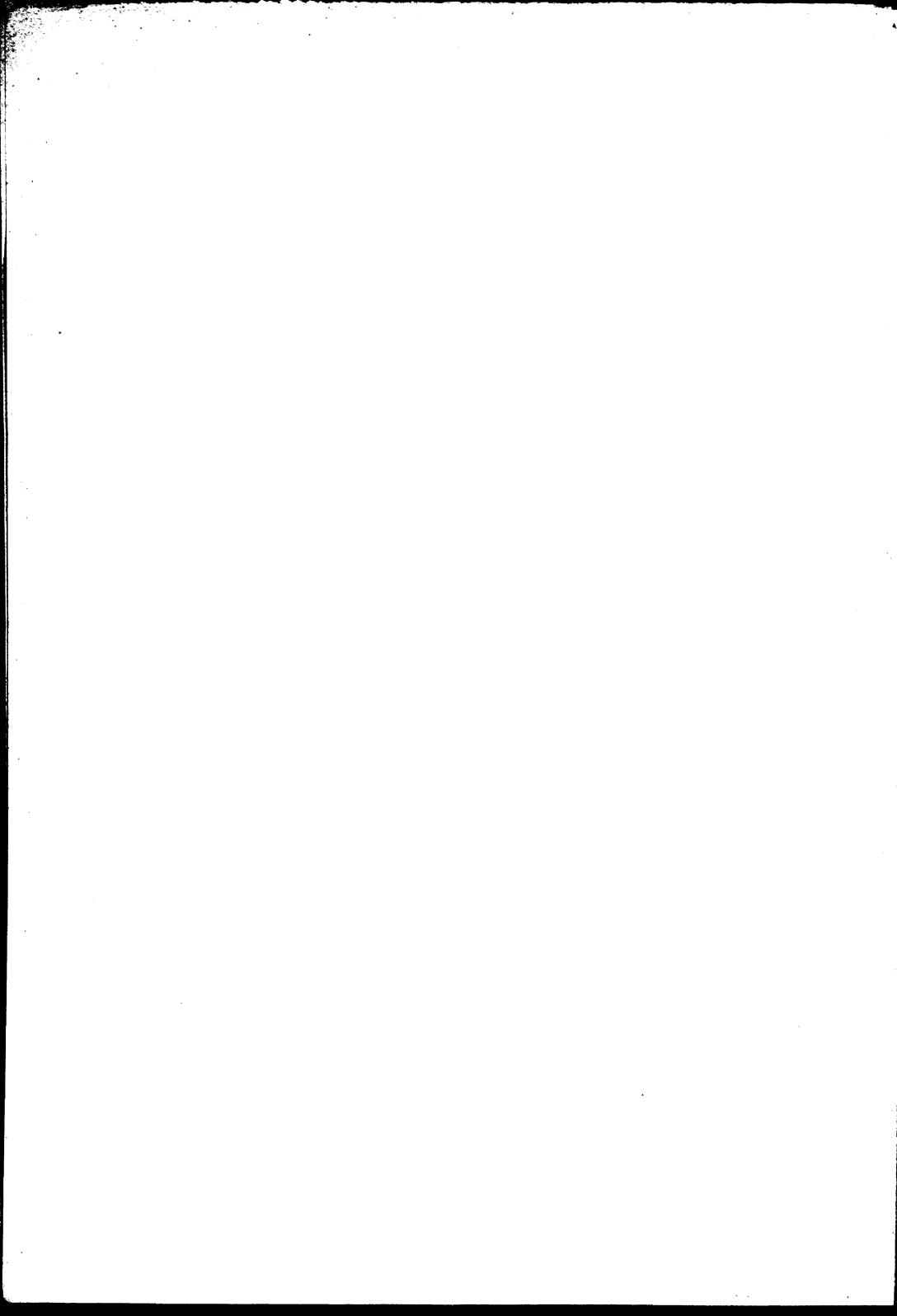
intesa in senso esclusivo ed assoluto, valga a rischiarare l'intimo meccanismo delle diatesi emorragiche acquisite.

Ma che piuttosto, come l'emorragia spontanea non è che un sintomo dei più diversi stati tossi-infettivi, multipla possa essere la sua patogenesi e se, in alcuni casi, valga a spiegarla unicamente il fattore vascolare o sanguigno o nervoso, necessiti il più spesso ammettere per essa l'azione cumulativa di tutti o di parte di questi fattori.

Rimanga però come il più generale ed il più costante il fattore vascolare, inteso non solo nel senso di una lesione anatomica della parete vasale, ma ancora di una alterazione funzionale della stessa.







# Storie cliniche riassuntive

---

## OSSERVAZIONE I

*V. Severino, d'anni 12, contadino, entrato in Clinica Medica il 1-XII-907*

*Anamnesi* — Nulla di notevole nel gentilizio. Infanzia normale, senza malattie.

L'11 novembre u. s. il bambino, che si trovava in pieno benessere, venne, senza causa apparente, improvvisamente colto da dolori colici fortissimi che si iniziavano alla metà sinistra dell'epigastrio e si diffondevano paio tutto l'addome con prevalenza sempre però alla metà sinistra. I dolori solo un poco si attenuavano ponendosi il malato bocconi sul letto. Dopo qualche ora, l'accesso doloroso si dileguava rapidamente ed il malato poteva, indisturbato, riprendere le proprie occupazioni. Ma la notte seguente venne colto da una seconda crisi, iniziata e cessata come la prima e dopo tre o quattro giorni cominciò a notare la comparsa di petecchie sulla cute di ambedue gli arti inferiori.

Con intervalli di benessere, ricomparvero a tratti gli accessi dolorosi e sempre concomitava l'eruzione di petecchie ormai non però solo agli arti inferiori, ma anche ai superiori. Comparve poi anche una macchia emorragica alla congiuntiva bulbare destra. Non ebbe mai emorragie delle altre mucose. Non febbre, non dolori alle articolazioni. Non vomito. L'appetito fu sempre buono e l'alvo diarroico come del resto già era da qualche tempo prima che si iniziasse la presente malattia.

*Stato presente* — All'infuori dei momenti in cui è preso dall'accesso doloroso, il malato gode d'un perfetto benessere.

È un ragazzo di costituzione regolare, con stato di nutrizione piuttosto deficiente.

Presenta numerosi piccoli gangli al collo ed all'inguine. La cute degli arti inferiori e superiori, specialmente dal lato estensorio ed in corrispondenza delle articolazioni, si presenta cosparsa di petecchie della grossezza da uno testa di spillo ad una lenticchia, disposte simmetricamente, alcune di color rosso vivo ed un poco rilevate, altre più pallide o bluastre, piane.

Sulla congiuntiva del bulbo destro appare, con una tinta rosso intensa, una macchia emorragica.

L'esame degli organi toracici non lascia rilevare nulla di anormale.

L'addome è meteorico, trattabile, indolente. Nulla al fegato. La milza è leggermente ingrossata, di consistenza normale.

Il polso è ritmico, eguale. In posizione supina la sua frequenza è di 90 pulsazioni al m.' In posizione eretta sale tosto a 110. La pressione arteriosa in posizione supina è di 120 mm. di mercurio, si abbassa invece in posizione eretta a 105.

*Esame delle urine* — Quant. m. 800. Reaz. - acida, P.S. 1018. Alb. - abbondante (3 °<sub>100</sub> all'Esbach). Zucch. Pigm. bil. ed em. - assenti. Indac. - abbondante. Urobil. - in discreta quantità. Sedimento - indifferente.

*Esame delle feci* — Indifferente.

*Esame del sangue* — Emoglobina al Fleisch 73. Glob. r. 3800000. Glob. b. 10000. Formula leucocitaria °<sub>10</sub>. Gros. linf. 7. Picc. linf. 15. Gros. mononucleati 10. Forme di passaggio 2. Polinucl. neutr. 57. Polinucl. eosin. 7. Polinucl. basof. 2. Globuli rossi nucleati - mielociti - assenti.

*Valore della resistenza globulare* — Resistenza minima 0.44 °<sub>10</sub> sol. Na Cl. Resistenza massima 0.30 °<sub>10</sub> sol. Na Cl.

*Esame batteriologico del sangue* — Dalle colture in agar ed in brodo pepton. non si sviluppa nessuna colonia.

*Esame della coagulazione* — Questa avviene in tempo normale ma il coagulo non si retrae quasi affatto.

*Esame della glicosuria alimentare* — Negativo tanto per il glucosio che per il levulosio.

*Decorso* — Nei primi giorni di degenza in Clinica i dolori ricomparvero più volte, cogli stessi caratteri, mentre l'eruzione petecchiale andò lentamente scomparendo. L'ammalato era tenuto a dieta lattea e gli si erano somministrati numerosi purganti.

Il 14 dicembre, in seguito ad ingestione di dolci, ebbe dapprima vomito degli ingesti, poi di sangue coagulato e venne ripreso da un violentissimo attacco doloroso cui fece seguito un'imponente eruzione di petecchie sulla cute degli arti. Nei giorni successivi i dolori non comparvero più e neppure l'eruzione di purpura.

Il 20 dicembre, essendosi fasciato un arto alla piega del gomito, si notò dopo qualche ora che l'avambraccio s'era fatto edematoso e che sulla cute eran comparse numerose emorragie.

Il 21 si fa per la prima volta alzare l'ammalato per due ore. Si nota, appena in posizione eretta, che il polso si fa molto più frequente (da 80 a 110) e che la pressione s'abbassa (da 118 a 104), condizioni queste che permangono durante tutto il tempo che il malato resta in piedi. Quando il

malato torna a letto presenta sulla cute delle gambe un'eruzione recente di petecchie e l'urina emessa allora contiene una quantità maggiore di albumina di quella precedente al suo levarsi ( $4^{\circ}_{100}$  invece di  $1^{\circ}_{100}$ ).

Questi fatti si ripetono nei giorni successivi facendo ancora alzare l'ammalato.

Il 23-XII oltre alle petecchie agli arti inferiori si forma, durante la stazione eretta, un'emorragia profonda al polpaccio sinistro.

D'allora si tiene il malato in letto. Non compaiono più accessi dolorosi ma ogni tanto si formano nuove eruzioni di purpura. Per qualche giorno si ha anche una lieve ematuria. L'urina contiene sempre albumina e solo qualche cilindro ialino. Frattanto lo stato generale si mantiene buono e solo l'alvo è sempre irregolare, per lo più diarroico.

Il 12 gennaio 1908 si comincia a somministrare g. 20 di gelatina per bocca.

D'allora non compaiono quasi più nuove petecchie.

Il 25 gennaio il malato torna ad alzarsi per tre ore. Al ritorno in letto son comparse solo scarse petecchie agli arti inferiori mentre l'urina si è fatta intensamente albuminosa (da 1 a  $7^{\circ}_{100}$ ) e contiene anche tracce di sangue, qualche cilindro ialino. Negli ultimi giorni il fegato si è fatto palpabile ed appare leggermente ingrossato, un po' dolente.

Il 2 febbraio il bambino lascia la clinica guarito, ma presentante sempre una scarsa quantità di albumina nelle urine.

## OSSERVAZIONE II

*Margherita V., d'anni 15, domestica, entrata in Clinica il 13-XI-1908*

*Anamnesi* — Nulla di notevole nel gentilizio. A 7 anni ammalò di tifo, a 12 anni di difterite. Lo scorso anno, in novembre, fu affetta da pleurite; ne guarì in circa due mesi, ma d'allora residiarono dispnea e cardiopalmo da sforzo, nonché un poco di tosse secca.

Mestruata a 12 anni, le mestruazioni si seguirono d'allora sempre regolari. Nulla di speciale nelle condizioni sue di vita, precedenti all'attuale malattia.

Quindici giorni or sono, senza causa apparente ed in completo benessere, la paziente notò la comparsa di numerose macchie emorragiche dapprima sulla cute delle gambe, poi anche delle coscie. Poi che lo stato generale non era subbiettivamente alterato, la malata continuò, senza badare, le proprie occupazioni. Cinque giorni fa cominciò a notare dolori alle articolazioni dei ginocchi che, fattisi poi più vivi ed accompagnatisi a tumefazione delle stesse, la obbligarono a letto.

*Stato presente* — Soggettivamente la malata non lamenta che dolore alle articolazioni dei ginocchi, che si fa vivo specialmente durante i movimenti. Ha un poco di tosse ma senza espettorato.

È una ragazza di discreta costituzione. Presenta qualche ganglio ingrossato alla regione sottomascellare.

La cute degli arti inferiori è tutta coperta di macchie rosso-vivo alcune, altre più pallide, rosee ed altre infine giallo-bluastré, grandi da una capocchia di spillo ad una lente, leggermente rilevate, non scompaenti alla pressione.

Le articolazioni dei ginocchi sono tumefatte, dolenti; è avvertibile il salto della rotula.

Non si osservano macchie emorragiche sulle mucose visibili.

All'esame dell'apparato polmonare si nota di anormale una diminuita mobilità del margine polmonare destro, qualche sfregamento pleurico a sinistra e all'apice di questo lato lieve ipofonesi, respiro scarso, aspro, con qualche rantolo a piccole bolle, risonante, all'acme dell'inspirazione.

Nulla degno di nota al cuore.

Il fegato si palpa, a margine tagliente, ma in posizione normale.

Non è palpabile la milza, nè risulta plessicamente ingrandita.

La malata è apirettica. Il polso in posizione supina è 82 al m', appena posta la malata in posizione eretta sale a 106, mentre la pressione arteriosa che era 110 scende a 105 mm.

*Oftalmoreazione* — intensamente positiva.

*Esame delle urine* — Quant. m. 1200 P. S. - 1016. Reaz. acida. Alb. zucc. Pigm. bil. ed em. - assenti Indac. - Urobil. - traccie. Sedimento - indifferente.

*Esame del sangue* — Hb al Fleisch - 90. Glob. r. 4500000. Glob. b. 9500. Formula leucocitaria: Gros. mononucl. 9. Polinucl. neut. 68. Polinucl. bas. 0 Polinucl. eos. 3. Pic. linf. 10. Gros. linf. 9. Forme di passaggio 1. Non globuli rossi nucleati, non mielociti.

*Decorso* — Nei primi tredici giorni di degenza in clinica, lo stato della malata andò progressivamente migliorando nel senso che i dolori alle articolazioni dei ginocchi scomparvero e solo si ripresentarono fuggacemente per un giorno e le petecchie andarono impallidendo non riformandosi a poussées che pochissime nuove.

La tosse però rimase costante, non accompagnata da espettorato ed i fatti catarrali all'apice sinistro si fecero maggiormente evidenti. Non ebbe mai febbre.

Il 26-XI-90<sup>e</sup> si concesse per la prima volta alla malata di rimanere alzata per due ore. Si osservò anche questa volta il solito comportamento del polso e della pressione e cioè l'acceleramento permanente del primo e l'abbassarsi della seconda nel passare dalla posizione supina all'eretta.

Al ritorno in letto la cute degli arti inferiori, che già aveva assunto l'aspetto normale, si ripresentava coperta letteralmente di petecchie fino alle natiche.

Il 27-XI-08 in seguito a fasciatura di un arto a livello del gomito si nota dopo qualche ora la comparsa di petecchie sulla cute dell'avambraccio corrispondente.

Il 29-XI si incomincia la somministrazione di paraganglina (XL g. pro die) che si continua nei giorni seguenti.

Il 2-XII non essendovi più traccia di emorragie sulla cute si permette alla malata di alzarsi per tre ore previa fasciatura compressiva di un arto inferiore. Al ritorno in letto non erano apparse che due o tre petecchie bilateralmente ai malleoli.

Nei giorni seguenti la malata continua a prendere la paraganglina e sta alzata poche ore senza che più riappaiano petecchie sulla cute e senza che mai si osservi albumina nelle urine emesse dopo la stazione eretta.

I fatti catarrali all'apice sinistro sono sempre evidenti.

La pressione arteriosa si è di un poco elevata (120-128) e non presenta più che minime oscillazioni fra la posizione supina e la eretta. Invece il polso aumenta in questa sempre considerevolmente di frequenza.

Il 6-XII la malata lascia la Clinica guarita.

Rividi più tardi la malata e seppi che nei primi giorni passati a casa, essendosi strapazzata e non avendo mai tenuto il letto, era ricomparsa una eruzione petecchiale che poi svani nè più si ripetè.

### OSSERVAZIONE III <sup>(1)</sup>

*M. Ida, di anni 14, scolara, esaminata la prima volta il 3-I-08.*

*Anamnesi* — Di notevole nel gentilizio che la madre è affetta da lieve forma tubercolare apicale. A 3 anni la malata soffrì di morbillo.

Dall'età di 4 anni soffre ogni tanto di disturbi gastro-enterici accompagnati da vomito, febbre. L'alvo è abitualmente stitico. È discreta bevitrice.

A 10 anni ebbe una prima volta un attacco di porpora, accompagnato da febbre, dolori reumatoidi ai polpacci, edemi agli arti inferiori. D'allora ogni anno si ripetono attacchi simili, senza causa apparente. Una volta ebbe anche un'eruzione di urticaria.

Un mese fa la malata cominciò a notare che, insieme ad un senso vago

(1) Devo questo caso alla cortesia del Dott. Sconfietti di Milano, al quale porgo i miei più sentiti ringraziamenti.

di malessere e di stanchezza generale, si formavano delle petecchie sulla cute degli arti inferiori, ed i polpacci apparivano duri, tumefatti, dolenti.

Più tardi aggiungendosi anche febbre, la malata tenne il letto. Otto giorni or sono venne improvvisamente colta da vomito e da fortissimi dolori addominali che durarono due o tre giorni. Poi la malata riprese a star bene ed essendo scomparse le petecchie, tre giorni or sono si alzò. Quando tornò a letto, era ricomparsa un'eruzione petecchiale agli arti inferiori e più tardi fu ripresa da vomito degli ingesti con qualche coagulo sanguigno.

*Stato presente* — Bambina di normale costituzione. Stato di nutrizione buono. Sulla cute del lato estensorio degli arti inferiori e superiori si notano numerose petecchie confluenti alcune di color rosso vivo, altre bluastre. È apirettica. Polsi 100 ritmico, eguale.

L'esame degli organi toracici ed addominali dà un reperto assolutamente negativo.

*Esame delle urine* — P. S. 1026 R. acida. Alb. - in discreta quantità. Zuc. Sangue Pigm. bil. - assenti. Indacano - quantità notevole. Sedimento - qualche globulo bianco, cellule delle prime vie genito-urinarie.

*Decorso* — Il giorno 4-I-08 la malata notò leggero grado di anasarca generale che in due o tre giorni andò scomparendo. Contemporaneamente ebbe una nuova eruzione petecchiale in tutto il corpo.

Il giorno 10 ebbe un nuovo attacco di dolori colici cui seguì vomito. L'alvo era da diversi giorni stitico. L'11 si ripeterono con violenza i dolori colici ed ebbe vomiti biliari ed anche sanguigni; epistassi. Apparve una nuova eruzione di porpora. Il 13 venne ripresa dai dolori e da vomito incoercibile, biliare e sanguigno. L'alvo essendo sempre stitico, si somministrarono forti purganti e si ebbero numerose scariche di feci dure, fettissime.

In seguito l'ammalata andò migliorando, scomparirono le macchie emorragiche e non comparvero più i dolori né il vomito.

Rimase però sempre costante l'albuminuria e la stipsi.

Il 26-1-08 essendosi alzata per la prima volta dal letto, riapparvero petecchie agli arti inferiori.

Il 28 ebbe ematuria che durò sino al 2 febbraio. In quel giorno si notarono per la prima volta nelle urine alcuni cilindri ialini, granulosi ed epiteliali. Sempre notevole l'indacaturia.

Si pose la malata a dieta lattea e si cercò sempre di tener l'alvo aperto con purganti.

D'allora le sue condizioni andarono lentamente migliorando, senza che più comparissero emorragie. Ma il 29 febbraio ebbe un nuovo attacco di dolori colici che però presto disparve e non più ritornò.

Nell'urina però si continuò sempre ad osservare discreta quantità di

albumina e qualche cilindro ialino e granuloso. L'esame obbiettivo degli organi toracici ed addominali fu sempre negativo.

Il 16 aprile si alzò per la prima volta. Gli arti inferiori si fecero edematosi e si coprirono d'un eritema diffuso. Il giorno dopo vi comparvero ancora alcune petecchie.

D'allora stette sempre bene, ingrassò. In agosto ebbe la sua prima mestruazione e queste si susseguirono poi sempre regolari finchè nel dicembre comparvero due volte alla distanza di 15 giorni, molto scarse. L'orina contenne sempre albumina in modica quantità.

Al principio del dicembre 1908 venne colta da angina follicolare, accompagnata da febbre, le urine si fecero più intensamente albuminose.

L'esame somatico non fece neppure allora rilevare nessun segno di nefrite.

Seguì la malata sino al marzo 1909 e fuorchè l'albuminuria semplice che si mantenne costante, non si fece manifesto nessun altro sintomo morboso. Lo stato generale anzi della malata fu sempre buono.

#### OSSERVAZIONE IV <sup>(1)</sup>

*M. Pietro, d'anni 46, contadino, entrato nell'Ospedale Maggiore il 20-IX-08*

*Anamnesi* — Nulla di notevole nel gentilizio. A 18 anni malaria, a 25 reumatismo articolare acuto. Quindici giorni fa cominciò a notare cefalea, senso di freddo, dolori vaghi a tutto il corpo, modica febbre. Otto giorni or sono dolori alle articolazioni dei gomiti e dei ginocchi che però non si fecero nè tumefatte nè arrossate. Epistassi. I dolori si attenuarono sinchè tre giorni fa comparve un'eruzione di petecchie la quale in breve copri tutta la cute del corpo.

*Stato presente* — Individuo robusto, ben nutrito. Sulla cute di tutto il corpo ma specialmente alla radice degli arti e sulla faccia anteriore del torace e dell'addome si notano numerose petecchie, alcune puntiformi, altre più grandi, irregolari.

La mucosa del palato è pure cosparsa di petecchie. Le gengive sanguinano facilmente.

Apirettico. Polsi 60, ritmico, eguale.

All'esame degli organi toracici ed addominali non si nota d'anormale che un maggior volume della milza, la quale appare dura al tatto.

*Esame delle urine* — P. S. - 1015 - Alb. Zucch. Pigm. emat. e bil. - assenti. Urobil. Indac. - tracce.

(1) Lo studio di questo, come degli altri casi osservati all'Osp. Maggiore di Milano, mi fu concesso dal Chiar. Dott. Conti, Primario della Sala S. Lazzaro, al quale esprimo vive grazie.

*Decorso* - In tre giorni i dolori scomparvero del tutto e le macchie impallidirono senza che ne comparissero delle nuove, cosicchè il 3 ottobre lasciava l'Ospedale guarito.

## OSSERVAZIONE V

*B. Giovanni* - d'anni 10 - scolaro - entrato in Clinica medica il 20-XI-07

*Anamnesi* -- Nulla nel gentilizio. Nessun precedente morboso. Annalò un mese e mezzo fa con dolori alle articolazioni degli arti inferiori, leggera febbre. Apparve un'eruzione di petecchie su tutto il corpo.

Ai primi di novembre ebbe un accesso di dolori addominali, senza vomito, ma con scariche sanguigne.

I dolori articolari si mantennero sempre poco intensi ed invasero anche le articolazioni dei gomiti. Comparvero ancora a poussées poche petecchie ed una larga ecchimosi alla gamba sinistra che in seguito si ulcerò.

*Stato presente* — Bambino poco sviluppato e denutrito. Qualche piccolo ganglio agl'inguini ed al collo. Sulla cute dei monconi delle spalle e del lato estensorio delle braccia si osservano poche petecchie. Sulla faccia interna della gamba sinistra si nota una larga piaga, là dove si era avuta una considerevole emorragia sottocutanca.

Dolenti le articolazioni dei gomiti, leggermente tumefatte. Apirettico - Polso 80, ritmico eguale.

All'esame degl'organi interni nessuna altra alterazione rilevabile fuorchè leggera smorzatura plessica all'apice sinistro che è abbassato e su cui il respiro è più scarso che a destra, modico tumore di milza e fegato leggermente ingrossato.

*Oftalmoreazione positiva.*

*Esame delle urine* — P. S. - 1018 R. - acida. Alb. in notevole quantità - 8‰ Indac. - abbondante. Zucch. Pigm. biliari, emat. - assenti. Sedimento - indifferente.

*Sangue* — Hb. 64‰ - Gl. r. 2900000 - Gl. b. 7500. Formula leucocitaria: Gros. mononucleati 4.8. Polinuc. neut. 54.8. Polinuc. eosin. 8.6. Bas. —. Gr. linf. 9.1. Pic. linf. 19.8. Forme di passaggio 3.

*Decorso* — Nei primi giorni di degenza in Clinica si notò ancora qualche poussées di porpora di grado però lieve e limitata ad un piccolo segmento di cute.

I dolori si attenuarono. Lo stato generale migliorò benchè il malato avesse sempre un lieve rialzo febbrile verso sera (37.5 - 37.9), si facessero più evidenti i segni d'un'infiltrazione specifica dell'apice sinistro e l'orina

contenesse sempre albumina e più tardi anche qualche cilindro ialino e granuloso.

In questo stato lasciò la clinica il 25-1-1908.

## OSSERVAZIONE VI

*V. Giuseppina - di mesi 14 - entrata in Clinica medica il 27-IV-08*

*Anamnesi* — Di notevole nel gentilizio che la madre soffrì di nefrite durante la gravidanza della malata. Un fratello morì per morbillo - un altro per meningite.

La bambina venne sempre alimentata con latte di vacca bollito cui, verso il terzo mese di vita, s'aggiunse farina lattea ed al quinto anche un poco di pane.

La bambina, che sino al quinto mese aveva avuto sviluppo difettoso ed aveva spesso sofferto di disturbi gastro-enterici, cominciò allora a star meglio e ad ingrassare.

Dal nono al decimo mese sembra abbia sofferto di febbri malariche.

In seguito stette bene sino all'età di 12 mesi in cui si ripresentarono ancora alcuni attacchi di febbre intermittente ed in cui cominciò a soffrire di pertosse.

Quindici giorni or sono venne presa da febbre e dispnea - il medico diagnosticò polmonite destra. Dopo una settimana la febbre era cessata e le condizioni generali della malata erano migliorate, pur permanendo gli accessi di pertosse, quando ieri comparvero dapprima alcune petecchie al dorso delle mani e poi un'ecchimosi al piede sinistro che andò rapidamente estendendosi. Frattanto la temperatura subiva un brusco rialzo e la malata si faceva dispnoica.

*Stato presente* — La malata decombe supina, in istato di grave sopore. È dispnoica ed a tratti è presa da accessi di pertosse. È febricitante (40°) il polso frequentissimo, piccolo. La costituzione generale è deficiente. Presenta qualche nota di rachitide.

Sulla cute del dorso delle mani, degli avambracci e del dorso dei piedi si notano numerose petecchie e larghe ecchimosi confluenti, accompagnate da un edema duro. Le mucose visibili sono pallido-rosee, senza emorragie.

Dalle orecchie si nota uno scolo puroloento. All'esame otioiatico si riscontrano i sintomi d'una otite media puroloenta bilaterale. L'esame dell'apparato respiratorio fa rilevare di anormale unicamente un respiro aspro, dappertutto accompagnato da rantoli a grosse bolle.

Nulla di notevole al cuore, nè agli organi addominali, salvo un lieve ingrossamento della milza.

*Esame delle urine* — Presenza di albumina in discreta quantità.

*Esame del sangue* — Hb. Fleisch 40. Glob. r. 2400000. Glob. b. 5000. Formula leucocitaria: Polinucl. neut. 76. Polinucl. bas. 0.5. Polinucl. eos. —. Pic. linf. 14. Gros. linf. 6. Grossi mononucleati 3. Forme di passaggio 0.5. Qualche macrocito. Non emazie nucleate nè mielociti.

*Decorso* — Nei quattro giorni che rimase in clinica lo stato della malata andò progressivamente aggravandosi.

Le emorragie si estesero ancora, si da ricoprire quasi il dorso delle mani e dei piedi ed in corrispondenza di alcuna si formarono delle fittene siero-sanguinolenti. Non ne comparvero però delle nuove. Nè si ebbero emorragie delle mucose.

Al quinto giorno di malattia lasciò la clinica agonizzante e seppi che era morta durante il trasporto a casa.

## OSSERVAZIONE VII

*L. Maria - d'anni 31 - contadina - entrata in Clinica il 1-II-08*

*Anamnesi* — Nulla di notevole nel gentilizio. Nell'infanzia soffrì di morbillo, di bronchite e di reumatismo articolare.

Sposò a 24 anni. Ebbe tre figli di cui due morirono appena nati non si sa per quale malattia. Dopo il secondo parto ebbe un'emorragia durata parecchie ore.

Da qualche anno soffre di facili emorragie gengivali.

La presente malattia iniziò quindici giorni or sono col presentarsi di stomatorragia che continua d'allora ribelle, senza evidenti alterazioni della mucosa boccale.

Dieci giorni fa ebbe violenti dolori alla regione lombare ed all'epigastrio che durarono circa due giorni e che riapparvero più tardi con un intervallo di qualche giorno di relativo benessere. Si aggiunse allora anche febbre, cefalea, sudori profusi e cominciarono a formarsi delle larghe macchie ecchimotiche sulla gamba e sull'avambraccio di sinistra. Lo stato generale si fece grave, la febbre sempre elevata, la cefalea intensa.

*Stato presente* — La malata è in subdelirio, ha l'aspetto molto sofferente. È di costituzione regolare. Lo stato di nutrizione è un po' scadente.

Sulla cute degli avambracci e delle gambe si notano qua e là larghe ecchimosi alcune bluastre, altre giallo-verdastre, della larghezza da un soldo ad uno scudo.

La temperatura è 38°. Il polso è ritmico, raro (60). Respiro 28.

Si nota ptosi della palpebra destra. La pupilla destra è midriatica e rigida alla luce.

Labbra pallide, secche, coperte di croste sanguigne. Pure pallidissime sono le gengive in parte coperte di sangue e qua e là leggermente ulcerate. La lingua è secca, fuliginosa, coperta di sangue. Continua la stomatorragia. All'esame degli organi toracici ed addominali non si rileva di notevole che un aumento del volume del fegato e della milza.

Nessun disturbo della motilità, nè della sensibilità. I riflessi tendinei sono vivaci. Tentativo di clono al piede destro, subito esaurito.

*Esame delle urine* — P. S. 1023 Reaz. acida. Alb. tracce. Zucc. Sangue Fig. bil. - assenti. Indac. - in grande quantità. Urob. - in discreta quantità. Sedimento - Qualche cellula renale, qualche cilindro ialino e granuloso, leucociti. Numerosi cristalli di urati.

*Esame del sangue* — Hb. Fleisch 75. Gl. r. 2200000. Gl. b. 8000. Formula leuc.: - Polinucl. neut. 52. Polinucl. eos. 5. Polinucl. bas. —. Gros. linf. 10. Pic. linf. 19. Gr. monon. 14.

*Esame batteriologico del sangue* — Dalle colture in agar ed in brodo si sviluppano colonie di bacterium coli in quasi tutti i tubi ed in alcuni anche di stafilococco albo.

*Esame della coagulazione* — Il coagulo si forma in tempo normale ed il coagulo è retrattile.

*Sierodiagnosi* negativa col bacterium coli, coi bacilli del paratifo A e B; positiva col bacillo del tifo all'1<sub>1</sub>25 negativa all'1<sub>1</sub>50.

*Decorso* — Lo stato della malata andò facendosi sempre più grave. La febbre si mantenne alta. Continuò la stomatorragia. Non si formarono nuove ecchimosi.

Al delirio si aggiunse un certo grado di ipertonicità alla muscolatura degl'arti; anche la pupilla sinistra si fece rigida alla luce.

Il 3 febbraio la malata muore.

*Reperto necroscopico* — Numerose ecchimosi alla cute degl'arti superiori ed inferiori.

Scarso liquido emorragico nel pericardio e nelle pleure.

Fegato grosso, presentante imponenti fatti degenerativi.

Nefrite subacuta. Tumore acuto di milza.

Vasto ematoma sottomeningeo a destra. Piccole emorragie nei pilastri posteriori del trigono e nei tubercoli quadrigemini.

## OSSERVAZIONE VIII

*F. Giovanni - d'anni 44 - cameriere - entrato all'O. M. il 15-XII-07*

*Anamnesi* — Nulla di notevole nel gentilizio.

Nell'infanzia ebbe un attacco di poliartrite reumatica. Forte bevitore e fumatore. Facilmente dispeptico. Quindici giorni or sono ebbe qualche disturbo gastrico presto passato. L'indomani venne improvvisamente colto da un violento dolore alla regione lombare destra, a tipo trafittivo, che durò circa 24 ore.

Tre giorni dopo fu preso da brividi cui seguì tosto un rialzo febbrile che scompariva di lì a 5 o 6 ore in mezzo a profusi sudori.

D'allora questo fatto si ripeté ogni giorno. Le urine si fecero scarse e torbide. Le feci presentarono in questi ultimi giorni qualche stria di sangue.

*Stato presente* — Il malato altro non lamenta che un po' di singhiozzo.

È un individuo robusto. Ogni giorno è preso per qualche ora da febbre preceduta da brivido e spengentesi fra profusi sudori.

All'esame obiettivo nulla si rileva fuorchè lieve aumento di volume della milza.

*Esame delle urine* — P. S. 1019 Reaz. alcalina. Alb. - tracce. Zucch. Fig. bil. Ind. - assenti. Sedimento - Qualche cilindro ialino, qualche leucocito. Abbondanti cristalli di fosfati.

*Esame delle feci* — Liquide, giallo-verdastre, fetentissime. Presenza di sangue.

*Esame del sangue* — Hb. Fleisch 42. Gl. r. 2600000. Gl. b. 9200. Formula leuc.: - Polinucl. neutr. 86. Polinucl. eos. 0.5. Pic. linf. 5.5. Gros. linf. 2. Gr. mononucl. 6. Non globuli rossi nucleati, nè mielociti.

*Esame batteriologico del sangue* — Si sviluppa il bacterium coli.

*Decorso* — Dal 15 al 23 lo stato del malato non presentò grandi variazioni, comparando ogni giorno l'accesso febbrile e soltanto come fatto nuovo presentando il giorno 18 ematuria. Dal 23 non si ebbe più o quasi febbre. Le urine contennero sempre sangue, e si presentarono sempre alcaline, fortemente ammoniacali.

Il 23 ebbe emottisi.

Il 24 cominciò a presentare un rapido peggioramento dello stato generale. Il polso si fece piccolo e frequente. Ebbe ancora ematuria ed in un giorno successivo ematemesi, sinchè il 28 morì in collasso.

## OSSERVAZIONE IX

*L. Mario, d'anni 9, scolaro, entrato nell'O. M. il 29-IX-908.*

*Anamnesi* — Nulla nel gentilizio. Ad 8 anni polmonite. Undici giorni fa si produsse un lieve trauma alla pianta del piede destro. Due giorni dopo aveva dolore e tumefazione delle ghiandole inguinali destre. Poi improvvisamente si elevò la temperatura e la febbre non è ancora cessata d'allora.

Sei giorni fa ebbe un'epistassi fortissima che durò quasi tutto il giorno ed alla sera fu preso anche da vomito con coaguli di sangue. Tre giorni or sono comparve un'eruzione petecchiale su tutto il corpo e leggero ittero.

Il bambino si fece pallido, debolissimo.

*Stato presente* — Bambino di gracile costituzione, denutrito. La cute è pallida, subitterica. Su tutto il corpo si notano numerose petecchie della grossezza di una testa di spillo o poco più, alcune rosso-vivo, altre più pallide, altre bluastre.

Numerosi gangli si palpano al collo, alle ascelle, agl'inguini. Temp. 37.7. Polsi 100 ritmico, eguale. Respiri 28. Mucose visibili pallidissime. Sclerotica giallastra. Nulla di notevole all'esame degl'organi interni, salvo un aumento del volume della milza e del fegato.

*Esame delle urine* — P. S. 1018 Reaz. acida. Alb. - tracce. Zuc. Sangue - assenti. Indac. pigm. bil. - tracce. Urob. in quantità. Sedimento - indifferente.

*Esame del sangue* — Hb. 25. Gl. r. 1820000. Gl. b. 10000. Formula leucocitaria: Polinucl. neu. 78. Polinucl. bas. —. Polinucl. eos. —. Gr. mon. 3.5. Gr. linf. 3.5. Piccoli linf. 12. Forme di passaggio 3.

*Esame batteriologico* — Si sviluppa lo stafilococco albo.

*Coagulazione* — Tempo di coagulazione normale e coagulo retrattile.

*Decorso* — Dal 29-IX al 3-X il malato fu sempre febbricitante. Non comparvero nuove emorragie della cute nè delle mucose.

In seguito la febbre rapidamente si attenuò e scomparve. Impallidirono le petecchie. Lo stato generale migliorò sinchè al 5-XI lasciava l'Ospedale guarito.

## OSSERVAZIONE X

*M. Mario - d'anni 17 - falegname - entrato all'O. M. il 28-IX-08*

*Anamnesi* — Nulla nel gentilizio. Nega precedenti morbosi. Da 15 giorni lamenta malessere generale, mal di capo e da 8 giorni febbre continua, dolori al ventre, diarrea. Non epistassi. Non tosse.

*Stato presente* — Individuo di robusta costituzione. Scheletro, masse muscolari normalmente sviluppati. Numerose roseole sulla cute del torace e dell'addome. Polsi 80, molle, dicroto. Temp. 39.6.

Lingua secca, patinosa. Labbra pure secche, ricoperte di croste di sangue. All'esame polmonare si rilevano note di catarro bronchiale diffuso. Nulla al cuore.

Addome tumido, indolente. Gorgoglio ileo-cecale. Milza piuttosto dura ed ingrossata. Nulla al fegato.

*Esame delle urine* — P. S. 1005. Alb. - tracce. Zucc. Fig. bil. emat. - assenti. Indac. Urob. - tracce.

*Esame del sangue* — (9 ottobre). Hb. - 35. Gl. r. 2600000. Gl. b. 4500. Formula leuc.: Polinuc. neut. 48. Polinuc. eos. 0.5, Linf. pic. 12. Linf. gros. 36. Grandi mononuc. 3.5. Globuli rossi ben conformati, nessuno nucleato.

*Esame batteriologico del sangue* — negativo.

*Decorso* — Dal giorno di entrata nell'O. (29-IX) sino al 7 di ottobre il malato non presentò nulla di notevole all'infuori del quadro classico dell'ileotifo.

Il 7-X, al principio cioè della quarta settimana di malattia, ebbe una notevole epistassi.

L'8-X comparve una insistente emorragia delle gengive non accompagnata però da alterazioni visibili delle stesse.

L'epistassi e la stomatorragia continuarono nei giorni seguenti e vi si aggiunse anche ematuria e melena. Sul dorso e sul lato estensorio dell'estremità distale dell'avambraccio destro comparve un'eruzione di petecchie.

Frattanto il malato si fa pallidissimo, molto abbattuto. Il polso diventa piccolo, la pressione bassa (95 mm.).

Questo stato si continua sino al 13 di ottobre con un ripetersi dell'epistassi, della stomatorragia e dell'ematuria. Si formano anche nuove scarse petecchie agl'arti, ed emorragie sottocongiuntivali ad ambedue i bulbi oculari.

Dal 14 ottobre cessano le emorragie, la febbre cade per lisi, lo stato generale migliora ed il 5 novembre il m. lascia l'O. guarito.

## OSSERVAZIONE XI

*C. Carlo - d'anni 18 - contadino - entrato in Clinica il 30.XI.08*

*Anamnesi* — Nulla di notevole nel gentilizio e neppure nei precedenti.

Da 8 giorni è malato con cefalea, febbre continua, tosse e diarrea.

*Stato presente* — Individuo di costituzione piuttosto gracile.

Numerose macchie di roseola alla cute dell'addome.

Temp. 39. Polsi 84. piccolo, dicroto.

Note di catarro bronchiale diffuso.

Nulla al cuore.

Addome tumido. Milza grossa, molle. Nulla al fegato.

*Esame delle urine* — P. S. 1015. Alb. - discreta quantità. Zucc. Pigm. bil. emat. - assenti. Urobil. indac. - tracce.

*Esame batteriologico del sangue* — Negativo.

*Sierodiagnosi del tifo* — Positiva al 50 - 75 0/0.

*Decorso* — Il decorso fu quello classico dell'ileotifo. Soltanto al principio della quinta settimana, quando la febbre non si era ancora del tutto spenta, comparvero numerose petecchie alle coscie ed alla regione radiocarpica destra, e più tardi anche all'addome, alla base del torace. È notevole che lo stato di cachessia postifosa era in questo malato accentuatissimo.

Nei mesi di gennaio e di febbraio 1909 lo stato del malato andò lentamente ma progressivamente migliorando finchè lasciò la clinica guarito.





# Bibliografia

---

---

- Achard et Grenet - Purpura orthostatique. Soc. med. des hôpit. 1904.
- Adoue - Le purpura rhumatoïde: troubles gastro-intest. Thèse de Toulouse, 1905.
- Allaria - Ricerche ematologiche sulle porpore. Riv. di clin. ped. 1903.
- Apert - Le purpura, sa pathogénie et celle de ses variétés cliniques. Th. de Paris, 1897.
- Apert et Rabé - Maladie de Werlhof à forme chronique. Bull. med. 1897.
- Ausset - La maladie de Barlow. Arch. de méd. des enfants, 1899.
- » - » - » - » - Arch. gen. de med. 1904.
- Attina - Un altro caso di porpora emorragica curata con l'adrenalina. Gazz. osp. e clin. 1904.
- Aiello - Contributo alla patogenesi ed alla cura della porpora emorragica. Rif. med. 1904.
- Andeoud - Note sur un cas de purp. foudroyant. Revue méd. de la Suisse, 1906.
- Artom - Sopra un caso di porpora reumatica da iodofornio e da ioduro di potassio. La Liguria med. 1908.
- Achard et Feuillié - Leucémie aigüe hemorr. Bull. med. 1907.
- Auverny - Syndrome scorbutica causata dal bacillo di Eberth. Rif. med. 1906.
- Albertoni - Contributo alla conoscenza dello scorbuto. Policlinico, 1895.
- Barlow - Scorbut infantile, in Grancher-Comby. Maladies de l'enfance, 1904.
- » - Die inf. Skorbut und seine Beziehungen zur Rhachitis. Centrabl. f. inn. Med. N° 21-22.
- Barbier - Purpuras, in Grancher-Comby. Maladies de l'enfance, 1904.
- Bena - Pathogénie et hématologie du purpura. Th. de Paris, 1896.
- Bensaude - Le caillot dans les purpuras. Soc. de biolog., 1904.
- Bensaude et Rivet - Un cas de leucémie aigüe pseudo-scorbutique. Bull. med. 1904.
- » - Les formes chroniques du purpura hémorragique: rapports avec la tuberculose. Arch. gén. de med., 1905.
- Besançon et Labbé - Traité d'hématologie.
- Bouchot - Syndrome scorbutiforme des jeunes enfants. Th. de Paris, 1905.
- Bérard et Roubier - Classification et pathogénie des purpuras. Gaz. des hôp. 1907.
- Babès - Ueber einen die gingivis und die Hämorrhagien verursachenden Bacillus bei Scorbut. Deut. Med. Woch. 1893.
- Bauer - Die hämorr. Diathesen im Kindesalter. Arch. f. Kind. 1906.
- » - Purpura hæm. bei Tuberculose. Münch. Med. Woch. 1902.
- Brandweiner - Purp. annul. teleang. Monat. f. pract. Derm. 1906.
- Bourdillon - Un cas de purpura foudroyant. Presse med. 1907.
- » - A propos d'un cas de maladie de Barlow. Presse med. 1907.
- Blum - Henochose Purpura. Deutsche Med. Woch. 1906.
- Bunge - Ueber Skorbut. Deut. Med. Woch. 1906.
- Bickhardt - Sporadischer Skorbut als Complication einer tumorartigen Cecaltub. Beitrag. z. Klin. d. Tub., 1906.

- Bernheim-Karrer - Casi di scorbuto in bambini alimentati con latte omogeneizzato. *Corresp.-Blätt. f. Schweiz. Aertze* 1907.
- Bartenstein - Künstlicher Morbus Barlow bei Tieren. *Iahrb. f. Kinderheil.* 1905.
- Butzke - *Z. path. Anat. d. Möller-Barlowschen Krankheit.* Leipzig, 1904.
- Bonardi - Porp. em. e pleuropolm. doppia con pneumococco nel sangue e nelle urine. *Clin. med. it.* 1890.
- Calmels - Troubles gastro-intestinaux dans les purpuras. *Th. de Paris*, 1902.
- Carnot, Bensaude et Harvier - Purpura hémorragique pré-tuberculeux. *Soc. méd. des hôp.* 1906.
- Carrière - Un cas de purpura simplex. *Arch. de méd. exp.* 1901.  
 » - L'hémophilie. *Congrès français de méd.* 1903.
- Chapron - Origine infectieuse du purpura rhumatoïde. *Th. de Paris*, 1900.
- Cohn - Purpura hæmorrh. bei Lungentuberculose. *Münch. Med. Woch.* 1902.
- Cesaris Demel e Sotti - Sieri citolitici ed infezioni emorr. *Arch. p. la Sc. Med.* 1907.
- Cianni - Sull'azione dell'adrenalina nel morbo maculoso di *erlhof.* *Riforma medica*, 1906.
- Comby - Scorbut infantile et lait stérilisé. *Presse méd.* 1907.
- Crozer-Griffith - Le scorbut infantile. *Revue mens. des mal. de l'enf.* 1903.
- Colman - Scorbuto infantile. *Lancet*, 1903.
- Cervesato - Infezioni emorr. nei neonati. Padova, 1889.
- Cattaneo - Contributo all'eziologia e patogenia della porpora prim. nell'infanzia. *La Pediatria*, 1903.
- Ceci - Ueber die hæm. Infection. *Arch. f. exp. Path.*
- De-Benedetti - Etiologie et pathogénie du purpura primitif. *Arch. de méd. inf.* 1904.
- Dopter - Hémorragies dans les maladies du foie. *Gaz. des hôp.*, 1903.
- Du Castel - Des diverses espèces de purpura. *Thèse d'aggr.*, 1883.
- Denys - Etude sur la coagulation du sang dans un cas de purpura avec diminution considerable des plaquettes. *La cellule*, T. III.  
 » - Blutbefunde und Kulturversuche in einem Falle von Purp. hæm. *Centralbl. für allg. Path. und An.*, 1893.  
 » - Un nouveau cas de purpura avec diminution considerable des plaquettes. *La Cellule*, T. V°.
- D'Astros - A propos d'un cas de scorbut infantile. *Marseille méd.* 1904.
- Duschs - Ueber Purpura. *Deut. Med. Woch.* 1889.
- Döbeli - Ueber Purp. abdom. *Korresp. f. Schw. Aerzte*, 1908.
- Del Vecchio - Patogenesi dell'ematuria durante e dopo eruzioni di **porpora**. *Po-helcnico*, 1908.
- Delille - Deux cas de purpura à topographie radicaire. *Arch. gen. de méd.* 1905.
- Escherich - Maladie de Barlow. *Société des méd. de Vienne*, 1906.
- Esser - Zur Symptomatologie und Aetiologie der Barlowschen Krankheit. *Münch. Med. Woch.* 1908.
- Faisans - Thèse de Paris. 1882.
- Ferroni - Sulla porpora emorragica in gravidanza, 1903.
- Fabry - Ein Beitrag zur Kenntniss der Purp. hæm. nod. *Arch. f. Derm. und Sph.* 1898.

- Fiorentini - Ricerche batt. in 3 casi di porpora emorr. Clin. med. it. 1902.
- Freund - Zur Kenntniss des Barlowschen Krankheit. Deut. Arch. f. Klin. Med. 1906.
- Fischer - Zur Kenntniss des Hæmofilie. Inaug. Diss. 1889.
- Fraenkel - Möller-Barlowsche Krankheit. Fortsch. a. d. Geb. d. Rontgen. 1904.
- Fürst - Die Barlowsche Krankheit. A. f. Kinderheil. 1895.
- Gaucher et Lacapère - Purpura chronique de l'angiosclerose. Soc. med. des hôp. 1901.
- Giroux - Purpura et maladies infectieuses. Th. de Paris, 1903.
- Grenet - Le purpura expérimental. Soc. de biol. 1903.
- - Le caillot dans les purpuras. Soc. de biol. 1903.
  - - Pathogénie du purpura. Thèse Paris, 1905.
  - - A propos de l'état du caillot dans le purpura. Arch. gen. de méd. 1904.
  - - Réactions nerveuses dans le purp. exant. Arch. gén. de méd. 1904.
- Gaumé - Purpura hémorr. névropathique. Th. Paris. 1888.
- Grawitz - Klinische Pathol. des blutes, 1906.
- Geronne - Ueber Erythema nodosum hæmorr. und über die Beziehung, des Eryth. nodosum zur Purpura. Zeitsch. f. Klin. Med. 1906.
- - Miliartuberculose und Skorbut. Berl. Klin. Woch. 1906.
- Gautier - Purp. hem. au cours d'un erysipèle. Arch. gen. de méd. 1905.
- Griffon et Lyon-Caen - Relation du purp. inf. à forme pseudo-périt. avec la scarl. Presse med. 1907.
- Guinon et Viellard - Gli accessi dolorosi intest. nel decorso della porp. inf. Revue des mal. de l'enf. 1907.
- Gargano - I reperti batteriologici nella porp. Riv. crit. 1901.
- Harvier - Purpura rhumatoïde tuberculeuse avec fluxion pleurale. Soc. med. des hôpit. 1907.
- Hirtz - Purpuras infectieux primitifs. Gaz. des hôp. 1902.
- Hutinel - Les formes frustes de la maladie de Barlow. Presse méd. 1904.
- - Des variétés clinique du purpura. Sem. méd. 1890.
  - - Les purpuras. Journal des praticiens, 1908.
- Heubner - Ueber die Barlow'sche Krankheit. Berl. Klin. Woch. 1903.
- Hayem - Du purpura, Presse méd. 1895.
- - Leçons sur les maladies du sang. Paris, 1900.
- Hayem et Bensaude - Sur la non rétractilité de caillot etc. Soc. de biol. 1901.
- Henoch - Berliner Klin. Woch. 1874.
- Hochheimer - Morbus maculosus Verlhofii. Deut. med. Woch. 1904.
- Hirschfeld - Ueber einen Fall schwerer hæmorr. Diathese mit knochenmark Atrophie. Föl. hæm. 1906.
- Hecker e Buhl - Klinik der Geburtskunde.
- Holst e Frölich - Ricerche intorno al beriberi dei marinai e alle cause dello scorbuto. Norsk Mag. for Laeg., 1907.
- Hoffmann - Barlowsche Krankheit. Beit. f. Ziegler Suppl. 1905.
- Hanut et Luzet - Note sur le purpura à streptoc. Arch. de méd. exp. 1890.
- Jones - A case of scurvy occurring in a diabetic. Brit. med. journ. 1907.
- Kisel - Relazioni fra morbo di Werlhof e tubercolosi. Russk Wratch, 1904.

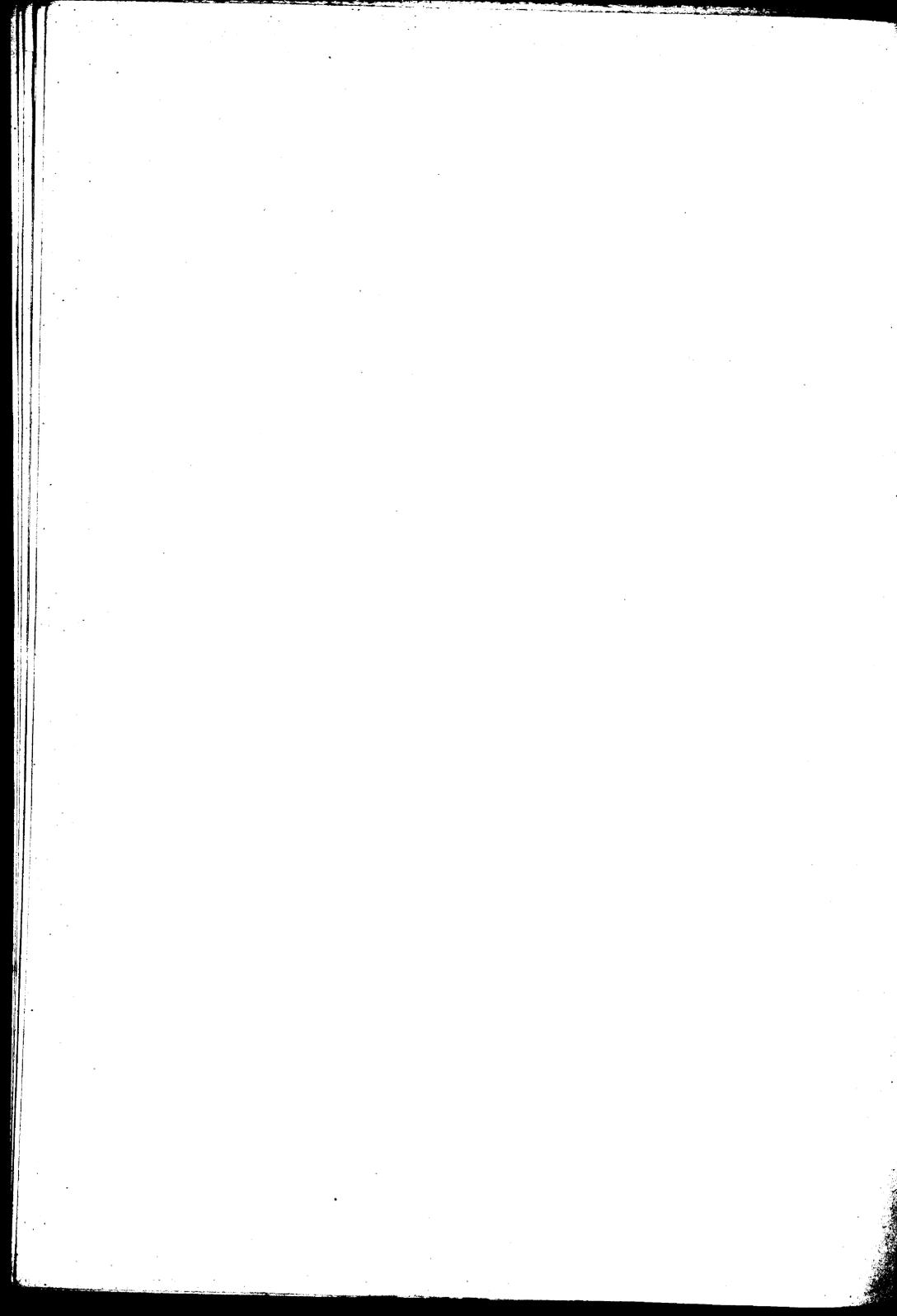
- Klippel et Lermitta - Lesions du sang au cou des grandes mal. hémorr. Arch. gén. de méd. 1904.
- Kramer - Erythema multiforme mit Uebergang in Purpura. Berlin, 1896.
- Kluger - Eigenartiger Fall von Purp. haem. fulminans bei einer Erwachsenen. Wien. Klin. Woch. 1909.
- Kühn - Ueber leichte Skorbutformen. Deut. Arch. f. Klin. Med. 1880.
- Kogerer - Die Entstehung der Hämorrhagien. Zeitsch. f. Klin. Med. 1885.
- Klein - Ueber Barlowsche Krankheit. Cbl. f. allg. Path. 1897.
- Litten - Le diatesi emorragiche, in Leyden-Klen-perer. La clinica contemp. 1904.
- Labbé - Purpura et leucémie lymphatique. Soc. med. des hôp. 1905.  
 » - L'hémophilie. Pathogénie et traitement. Revue de méd. 1908.
- Labbé et Arneville - Purpura hémorr. et réaction myéloïde. Soc. med. des hôp. 1905.
- Lapin - Purpuras infectieux. Thèse de Lyon, 1899.
- Lenoble - Etat du caillot et du sérum dans les purpuras. Congres de médecine de Paris, 1900.  
 » - Hématologie des purpuras. Soc. de biol. 1902.  
 » - Conception des purpuras d'après leur formule hématologique. Arch. de méd. expér. 1903.  
 » - Hématologie d'un cas de maladie de Barlow. Soc. anat. 1904.  
 » - Le purpura myéloïde et les érythèmes infectieux hémorragiques à formes purpurique. Arch. de méd. exp. 1905.  
 » - Purpura hémorragique sans réaction myéloïde. Soc. med. des hôp. 1906.  
 » - Purpura myéloïde. Arch. gen. de Med. 1906.
- Loeper - Hémorragies surrénales et purpura. Clin. et Lab. H. D. 1906.  
 » - Hémorr. surrénales et purpura. Conférences du mercredi à l'Hôt. Dieu 1905.
- Looper et Crouzon - Sur un cas de purp. hém. traité par l'adrén. Bull. méd. 1903.
- Lowenhardt - Purpura par trois injections d'atropine. Breslau, 1904.
- Lasèque - Etude rétrospective sur la maladie de Werlhof. Arch. gén. de med. 1877.
- Letzerich - Untersuch. und Beob. über Aetiologie und die Kenntnis der purp. haem. 1890.
- Leguex - Hémorragies graves du nouveau-né. Paris, 1906.
- Laudon - Masern Croup und Purp. haem. Deut. Med. Woch. 1890.
- Le Sourd et Pagniez - Recherches exper. sur le rôle des hematoblastes dans la coagulation. Comptes rendus Soc. Biol. 1907.
- Le Sourd et Pagniez - L'irrétactilité du caillot et sa prod. exper. par action directe sur les hematobl. Comp. rend. 1906.
- Lorisch - Zwei Fälle von sporadischen Skorbut. Münch. Med. Woch. 1905.
- Looser - Die Barlowsche Krankheit. Jahrb. f. Kind. 1905.
- Lannois et Courmont - Sur un cas de purp. inf. Arch. de méd. exp. 1892.
- Maiocchi - Purpura annulare teleangeoctoïde. Giorn. it. delle mal. veneree e della pelle, 1898.
- Mantel - Purpura exanthemique. Arch. de méd. des enfants 1905.
- Marfan - Purpura. In Traité des mal. de l'enf. di Grancher Comby Marfan.  
 » - La maladie de Werlhof: forme chronique de l'affection. 1895.
- Méry - Purpura et anémie. Jour. de méd. int. 1904.

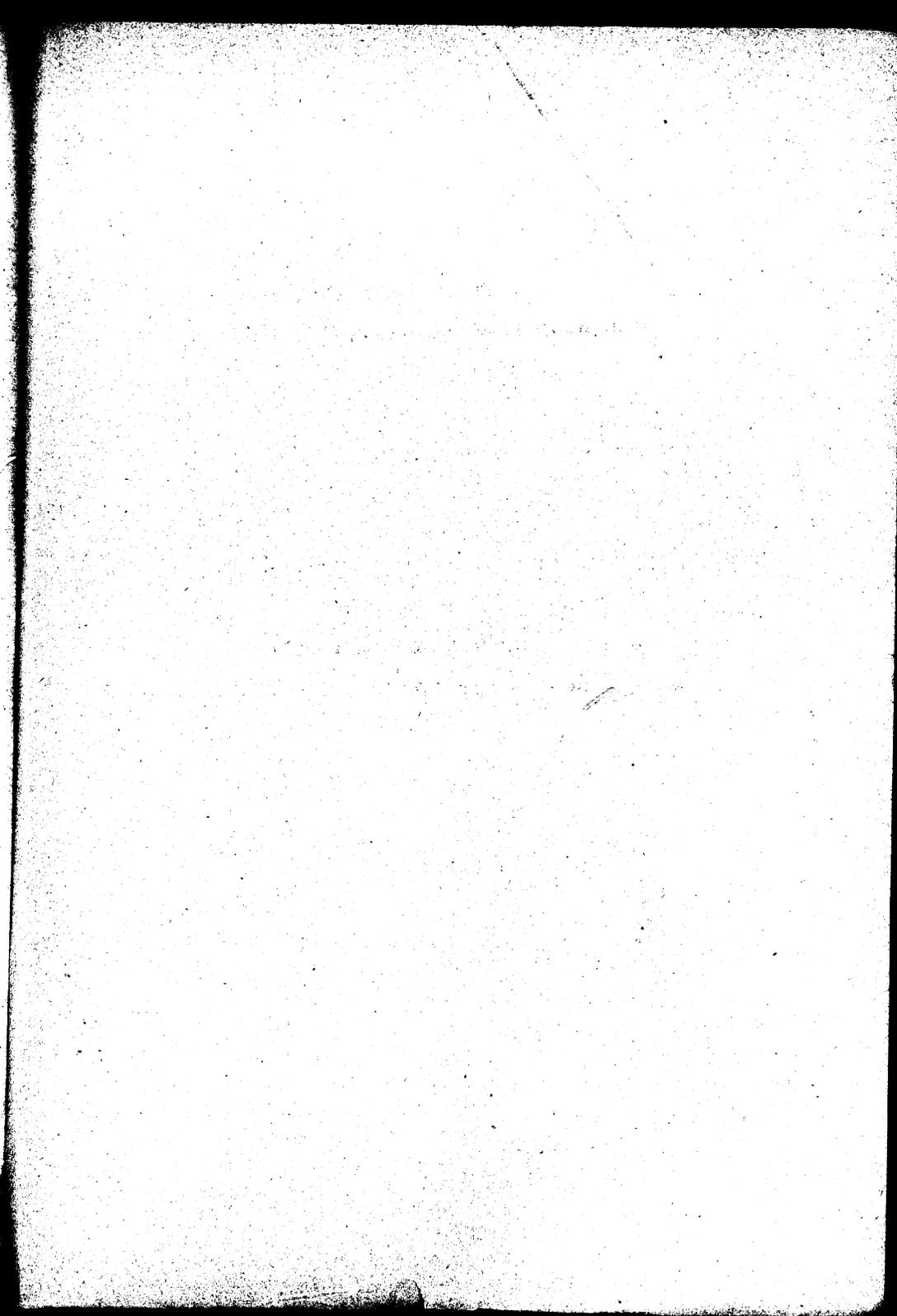
- Meynier - Porpora ed eritemi infettivi. *Pediatrics*, 1904.
- Miodet - Les formes cliniques du purpura hémorragique. Th. de Paris, 1905.
- Mirou - Purpura d'origine paludique. Soc. méd. des hôp., 1905.
- Mornu - Contribution à l'étude du purpura. Th. de Paris, 1905.
- Mourru - Le purpura dit hépatique. Th. de Paris, 1900.
- Moizard - La maladie de Barlow. *Med. inf.*, 1898.
- Martin de Gimard - Du purp. hémorr. primitif ou purpura infectieux. Thèse de Paris, 1888.
- Mollière - Etude clinique sur le purpura. *Annales de dermat.*, 1887.
- Moritz - Zur Casuistik des Morb. mac. Werlh. *Jahrbuch der gesam. Med.* 1904.
- Mosse - Zur Kenntnis der Pseudoleuk. und der Werlh. Krank. *Festschrift f. Senator*, 1904.
- Morawitz und Bierich - Patogenesi delle emorragie colemiche. *Arch. f. exp. Pathol. und Pharm.*, 1906.
- Merklen et Tixier - Les modification sanguines au cours du scorbut infantile. *Gaz. des hôp.* 1908.
- Mosny et Harvier - Purpura rhumatoïde tuberculeux. *Presse med.* 1907.
- Miller - Porpora come complic. tardiva di scarlattina. *Lancet*, 1905.
- Morelli - Osserv. cliniche sopra un caso di porpora sec. ad inf. tifosa. *Gazz. degli osp. e clin.*, 1904.
- Meyer - Ueber hämorr. Diathese bei Typhus abdom. *Zeitsch. f. Klin. Med.* 1906.
- Martin - Paludide und die Histopath. eines Falles von Purp. mal. *The journal of cut. dis.* 1903.
- Melchiorri - Lesioni delle capsule surrenali in un caso di porpora. *Policlinico*, 1908.
- Morawitz und Lossen - Ueber Hämophilie. *Deut. Arch. f. Klin. Med.* 1908.
- Mari - L'idroterapia nello scorbuto. *Riv. clin. di Bol.* 1881.
- Murri - Intorno al contagio scorbutico. *Riv. clin. di Bol.* 1881.
- Muratori - Malattia di Barlow. *Gazzetta osp. e clin.* 1906.
- Muggia - Sulla porpora dei bambini. *Gazz. med. di Torino*, 1895.
- Menier - Porpora ed eritemi infettivi. *La Ped.* 1903.
- Moussset et Lionnet - Purpura infectieux. *Prov. Med.* 1895.
- Nanu - La purpura chronique à grandes ecchymoses. Th. de Paris, 1900.
- Nenoff - Le purpura dans la fièvre typhoïde. Th. de Nancy, 1899.
- Neumann - Scorbuto dei lattanti. In *Leyden-Klempere*, *La clin. contemp.* 1905.
- Néter - Forme fruste hématurique de maladie de Barlow. *Arch. gen. de med.* 1904.
- Netter - Scorbut infantile et lait stérilisé. *Soc. de Ped.* 1902.
- Naegeli - Wesen des Morbus Barlow. *C. f. Path.* 1897.
- Oddo et Olmer - Purpura et affections viscérales. *Arch. gen. de med.* 1900.
- Oriou - Des lésions des artères dans le purpura hémorr. Thèse de Paris, 1877.
- Perrin - Les purpuras de l'enfance.
- Paquet - Deux cas de purpura au cours d'un rhumatisme articulaire aigu. *Echo med. du Nord*, 1904.
- Pareur - Le purpura dans l'épilepsie. Th. de Paris, 1901.
- Pick - Zur Kenntniss der Purp. hem. *Wien. Klin. Woch.* 1903.
- Puech - Du purp. hémorr. étudié au point de vue de ses rapports avec la menstr. et la grossesse. *Ann. de Gynéc.* 1881.

- Petrone - Sulla scoperta dell'infezione nel morbo di Werlhof. Riv. Clinica di Bologna, 1883.
- - Nuova teoria infettiva miasmatica dello scorbuto. Riv. Clin. di Bol. 1881.
- Poisot et Vincent - Purpura hémorr. a réaction myelocyttaire.
- Paschen - Purpura im Anschluss an die Impfung. Munch. Med. Woch. 1903.
- Pollak - Keuchhusten und Scorbut. Arch. f. Kind. B. 38.
- Rist - Purpura par infection à staphylococques. Soc. de péd. 1903.
- Robert - Purpura hémorragique et tuberculose chronique. Th. de Paris, 1904.
- - Contribution à l'étude du purpura dans la fièvre typhoïde. Paris, 1899.
- Roger - Purpura métamérique. Presse med. 1902.
- Romisch - Purpura haem. bei Lungen-Tuberculose. Münch. Med. Woch. 1902.
- Rendu - Le purpura exanthématique et sa pathogénie. Sem. méd. 1898.
- Risel - Ein Beitrag zur den Purpura-Erkrank. Zeit. f. Klin. Med.
- Rosenblath - Ueber einen eigenartigen Fall von Blutfleckenkrank. Zentrablatt f. Bakteriell. 1905.
- Romanelli - Ricerche batteriologiche e sperimentali in un caso di porpora em. Policl. 1908, N. 22.
- Rommel - Ein Fall von Henochschen Purpura. Berl. Klin. Woch. 1903.
- Reger - Ueber Purpura. Berl. Klin. Woch. 1904.
- Ramond - Purpura systematisé par intoxication salicylé. Arch. gen. de med. 1904.
- Simon - Les purpuras primitif de l'enfance. Gaz. des hôp. 1904.
- Sortais - Le purpura. Th. de Paris, 1896.
- Sanarelli - Etude sur la fièvre typhoïde expérimentale. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1894.
- Sicard - Caractères relatifs au sérum sanguin dans certains variétés de purpura hem. Soc. de biol. 1898.
- Silbermann - Klin. und experim. Beobach. über Purpura. Jaresb. der ges. Med. 1890.
- Semlinsky - Ueber den Zusammenhang zwischen Morb. mac. Werl. und Tuberkul. Somnea - Die purpura haem. Inaug. diss. Bukarest, 1905.
- Santini - Reperto batteriologico in un caso di porpora emorr. Policlin. 1902.
- Salomon - Ein interessanter Fall von Chininintoxication. Münch. Med. Woch. 1908.
- Stowell - Malattie emorr. nell'età infantile. Arch. of Ped. 1904.
- Shali - Ueber das Wesen der Hämophilie. Zeit. f. Klin. Med. 1905.
- Senator - Zur Kenntniss des Skorbut. Berl. Klin. Woch. 1906.
- Schubert - Beri Beri und Skorbut. Deut. Arch. f. Klin. Med. 1906.
- Spietschka - Ueber einen Blutbefund bei Purp. haem. Arch. f. Derm. u. Syph. 1891.
- Silvestrini e Baduel - Le infezioni emorr. nell'uomo. Policl. 1897.
- Tuor - Ueber Blutbefunde bei Purpura. Zürich, 1907.
- Thimm - Ein Fall von Skorbut mit einigen bemerkenswerten Hauterscheinungen. Dermat. Zentrabl. 1900.
- Toulouse et Damaye - Du scorbut chez les aliénés. Arch. gen. de med. 1906.
- Turner - Le scorbut est il une maladie infectieuse ou contagieuse? Arch. gen. de Med. 1900.
- Tizzoni u. Giovannini - Entstehung d. häm. Infek. Beitrag. v. Ziegler, 1889.
- Variot - Purpura et granule. Journ. de med. int. 1904.
- Voisine - Un cas de purpura consécutif à la paralysie infantile. Th. Paris, 1889.

- Vöner - Alternierendes Austreten von Purpura Rheum. und Eryt. exudat. mult.  
Münch. Med. Woch. 1907, N. 53.
- Voeckler - Ein Beitrag zur Kasuistik der Purp. cachetica. Deut. Med. Woch. 1904.
- Wright - On the pathology and therapeutics of Scurvy. Lancet, 1900.
- Wolf - Orthostatische Symptome bei Purpura mit Tuberculose. Stuttgart, 1907.
- Wagner - Purpura und Erythem. Deut. Arch. f. Klin. Med. 1886.
- Weill - Fausse maladie de Barlow: Leucémie à forme pseudo-scorbutique. Lyon méd. 1906.
- » - La coagulation du sang dans les états hémorrh. Compt. rend. 1906.
- Winckel - Deutsche Med. Woch. 1879.
- Weiss - Symptomatologie der Barlowschen Krankheit. Wien. Med. Woch. 1905.
- Weitz - Morbus Barlow. Naturf. Congr. 1904.
- Zanean - Un caso di morbo di Banti. Policlinico, 1909.







Publicazioni della Libreria Editrice MATTEI, SPERONI & C. - Pavia, Corso V. E. 98

---

---

Dott. FELICE PERUSSIA

---

**Le diatesi emorragiche acquisite**

dal punto di vista eziologico, patogenetico, clinico

— DISSERTAZIONE DI LAUREA —

---

Dott. AZZO VARISCO

---

**Contributo alla valutazione clinica**

della capacità funzionale del cuore

— DISSERTAZIONE DI LAUREA —

---