

OSPEDALE SANATORIALE « BERNARDINO RAMAZZINI »
PORTA FURBA - ROMA
Direttore: prof. FEDERICO BOCCHETTI

Dott. ISABELLA MEO COLOMBO

G L I E D E M I

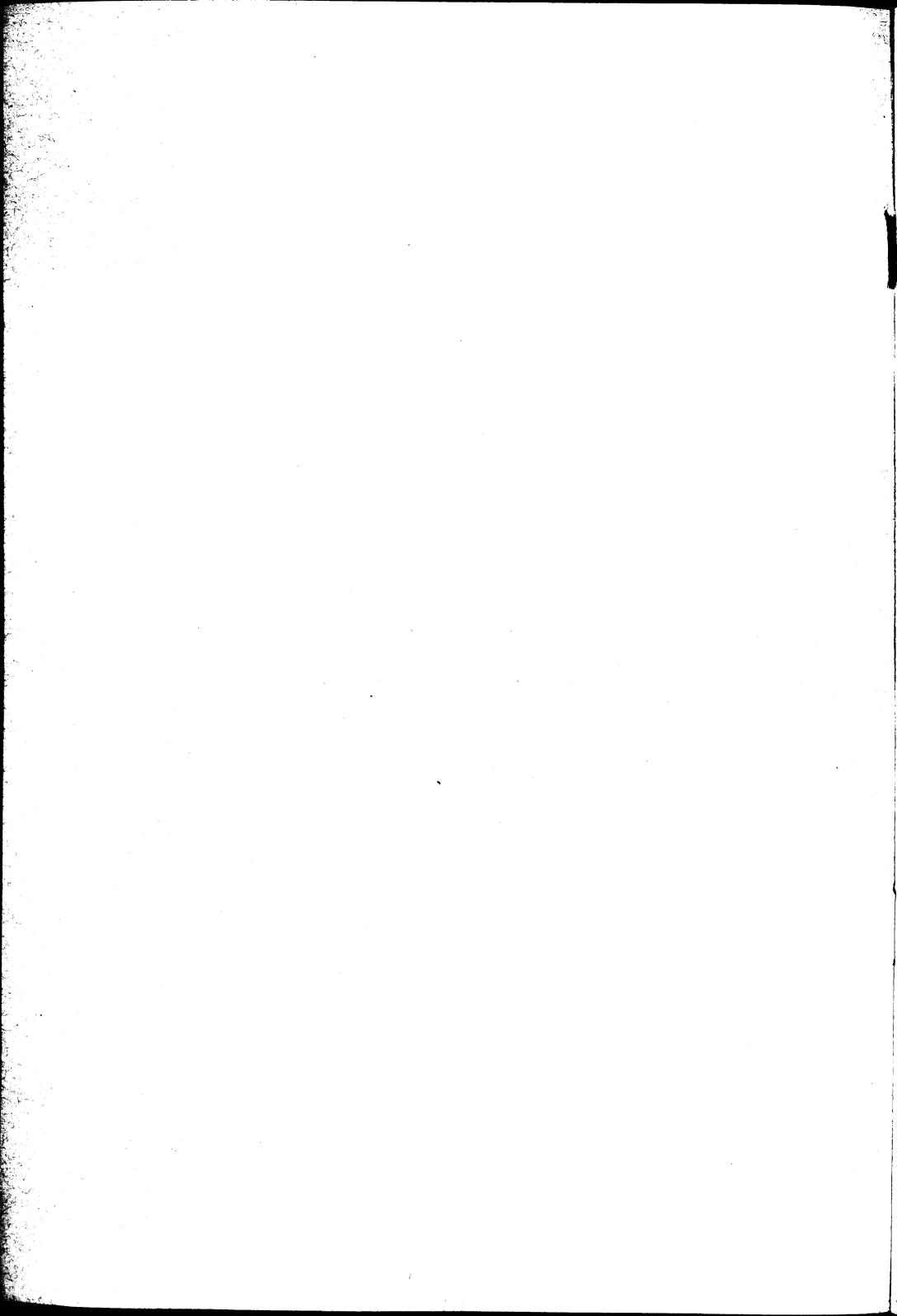
(Estratto da "Le Forze Sanitarie", N. 26 del 20 settembre 1935 - XIII)

Man
B
56

135



STABILIMENTO TIPOGRAFICO "EUROPA",
ROMA - VIA DELL'ANIMA, 46



OSPEDALE SANATORIALE « BERNARDINO RAMAZZINI »
PORTA FURBA - ROMA

Direttore: prof. FEDERICO BOCCHETTI

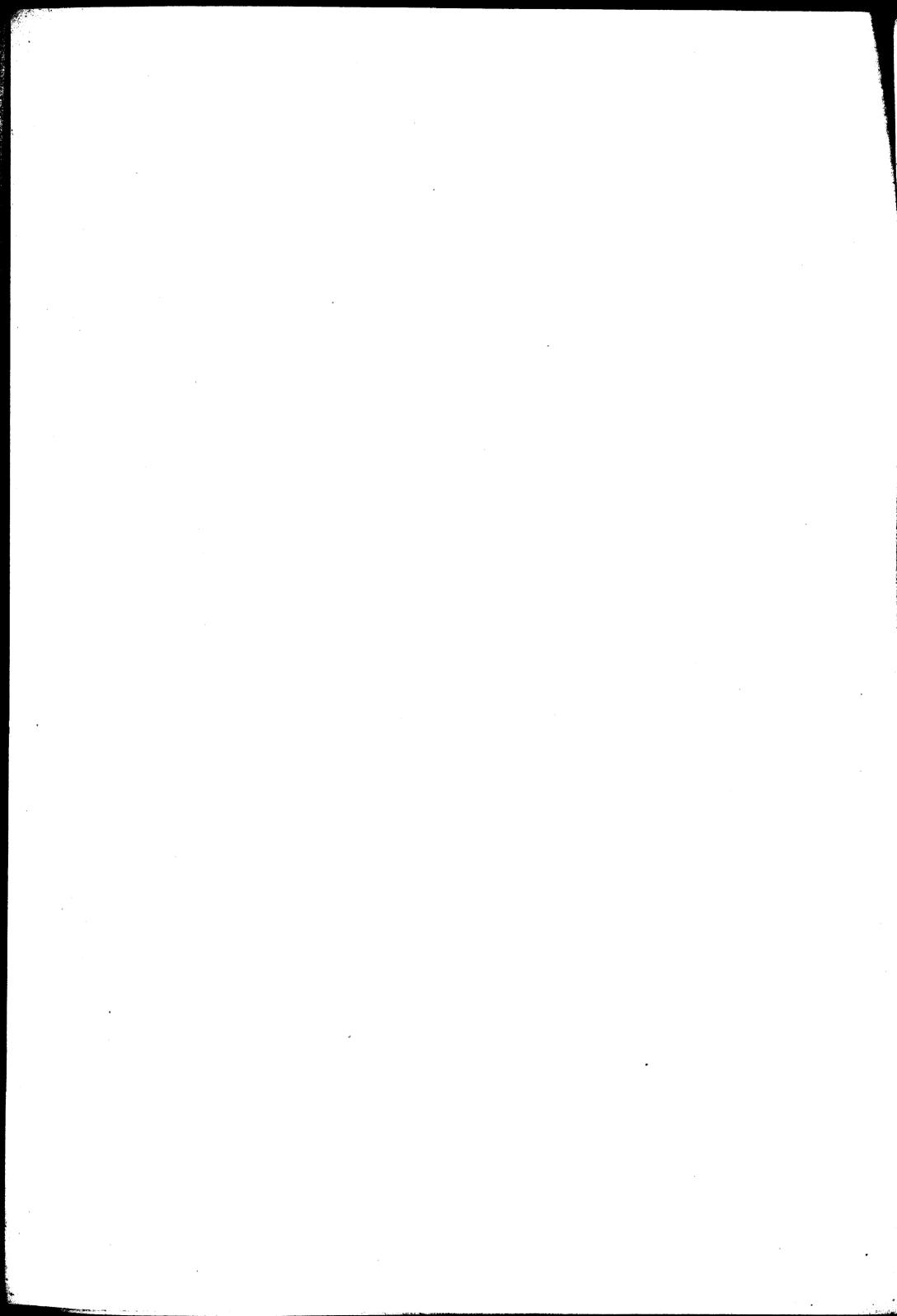
Dott. ISABELLA MEO COLOMBO

G L I E D E M I

(Estratto da "Le Forze Sanitarie", N. 26 del 20 settembre 1935 - XIII)



STABILIMENTO TIPOGRAFICO "EUROPA",
ROMA - VIA DELL'ANIMA, 46



Definizione ed eziopatogenesi

Si parla di *edema* quando nelle maglie e negli interstizi dei tessuti si raccoglie una quantità di liquido supernormale. Nel *preedema* l'acqua si considera fissata dentro la cellula (in combinazione colloidale per imbibizione o turgore).

Prima di iniziare lo studio dell'edema è necessario parlare della fisiopatologia dello scambio dei liquidi tra sangue e tessuti.

E' il circolo capillare che provvede ai tessuti l'ossigeno e il materiale di nutrizione.

Il liquido interstiziale costituente il mezzo in cui vivono le cellule è rappresentato da materiale plasmatico trasudato dal sangue, ma modificato più o meno profondamente dalle vitali attività cellulari che vi attingono i materiali occorrenti alla loro nutrizione e vi immettono i prodotti del loro metabolismo. In fisiologia è distinta la linfa del sangue o *emolinfa* da una linfa dei tessuti o *istolinfa*, ed è chiamata *linfa mista* quella che si raccoglie nei vasi linfatici per essere avviata ai grandi dotti che sboccano nelle vene.

La linfa dei tessuti è quella che si raccoglie dove non si ammette più che si aprano i capillari linfatici, che terminano a fondo cieco in mezzo alle cellule nelle lacune e fessure interstiziali, per cui gli spazi interstiziali sarebbero sbarrati verso il sangue e verso i linfatici da membrane semipermeabili comportantisi come ultrafiltri a grandezza dei pori variabile secondo le modificazioni dei liquidi che le bagnano.

Varie teorie hanno dominato nei riguardi della formazione della linfa: dalla *meccanica*

della filtrazione (LUDWIG) alla *chimico-fisica della diffusione ed osmosi* (COHNHEIM), in sussidio delle quali si sono quasi sempre invocati fattori vitali nel senso della *teoria secretoria di Heidenhain*.

I lavori di SCHADE, di HAUBENRISSER e SCHÖNFELD, di PZIRBRAM, di GAZA, rilevano l'importanza della idroaffinità dei colloidi organici per spiegare gli scambi di acqua e soluto e la concezione della linfogenesi normale e patologica.

Allo studio della linfogenesi si connette quello dell'edema in quanto l'aumento della linfa negli interstizi costituisce l'edema. Per riportarci alla produzione degli edemi osserviamo nella fisiologia sperimentale i cosiddetti *linfagoghi di I e II ordine di Heidenhain*. I secondi sono soluzioni concentrate di sali, zucchero, ecc. (cristalloidi in generale), che iniettati in circolo producono un aumento di linfa. La linfa dopo l'iniezione si fa più diluita, anche il sangue è più diluito. Si ammette che tali sostanze agiscano minacciando l'isotonia sanguigna, richiamano acqua dai tessuti verso il sangue, determinano una pletora sierosa a cui segue un aumento di pressione nei capillari sanguigni, indi un aumento dei processi di filtrazione e di formazione della linfa.

I linfagoghi di I ordine sono sostanze con i caratteri di albumose e polipeptidi, o altri derivati proteici (estratti di muscolo di gambero, di sanguisughe, di mucosa intestinale, nucleine, ovoproteina, gelatina, peptoni, estratti batterici, ecc.). Alla loro iniezione in circolo segue la formazione di una linfa più densa (più simile a plasma ematico) e pare aumenti specie per aumento della linfogenesi nel fegato.

Per tali sostanze ha importanza la teoria secretoria non essendo ammissibile nè la teoria meccanica nè la osmotica.

Dai lavori di EBBECKE, DALE, HILL, KROCH risulta per i capillari una vita autonoma di fronte alle arterie; essi sono contrattili e possono esser dilatati da sostanze arteriocostrittrici (istamina, ecc.) e tale possibilità di dilatazione aumenta la loro permeabilità forse producendo un rilasciamento delle connessioni tra gli endotelii.

Svariate sono quindi le circostanze in cui si producono gli edemi e con meccanismo patogenico talora chiaro e ben dimostrato; talora incerto ed oscuro.

In ogni perfusione di organi con soluzione fisiologica si ha perdita di tono dei capillari, dilatazione ed aumento di permeabilità e passaggio di liquido nel tessuto che diventa edematoso. L'aggiunta di emazie cariche di ossigeno o piccole quantità di adrenalina o pituitrina possono conservare le pareti capillari in condizioni più fisiologiche ed evitare l'edema. A tal riguardo rispetto alla permeabilità vasale e alla linfogenesi hanno importanza vari ormoni che si riconnettono con le basi aminiche.

Per l'adrenalina e la pituitrina i lavori di HELL ed ERB, BAUER ed ASCHNER hanno messo in rilievo una diminuzione della permeabilità capillare o l'assenza di modificazione di scambi tra sangue e tessuti.

Per la tiroide già LUCIANI e CORONEDI avevano sostenuto un rapporto con la funzione renale. Secondo EPPINGER i principi tiroidei faciliterebbero la disimbibizione dei tessuti. Il mixedematoso è un disposto agli edemi.

LANGERON MARCEL PACET et JEAN LEDIEU in un recente lavoro (*Glandes endocrines. Métabolisme de l'eau et diurèse. Etude clinique et expérimentale*) espongono le attuali nozioni sui rapporti delle glandole endocrine da una parte, la composizione del sangue, diuresi ed edema dall'altra.

Fra tali ghiandole la tiroide resta la più importante, e ad essa può associarsi il fegato (dotato della stessa azione diuretica) ed opporre l'ipofisi ed il pancreas.

Gli AA. cercano di riportare alla origine endocrina gli edemi della nefrosi lipoidea, dell'eclampsia ed i vasomotori.

Il compito della milza nella produzione degli edemi, ben precisato in questi ultimi tempi, è messo bene in rilievo in un lavoro di JULIEN FLIEDERBAUM (*Recherches sur le rôle de la rate dans le métabolisme de l'eau etc.*).

Anche l'ovario può in casi di insufficienza determinare edemi. E' ben conosciuto l'edema climaterico (non circoscritto, ma diffuso e che passa insensibilmente alla cute normale, di colore pallido, mai bluastro e che predilige mani e piedi, mai il viso).

H. CURSCHMANN (*Med. Klinik*, 1933) riporta due casi bene diagnosticati e bene influenzati dall'ormone sessuale femminile. MOLNAR e GRUBER (*Klinische Wochenschrift*, 1934) riportano un caso di edema di origine oscura in rapporto con la mestruazione la cui patogenesi essi credono in rapporto con la ritenzione di acqua e di sale influenzata da ormone ovarico ed ipofisario.

Anche gli ormoni esogeni (vitamine) possono avere importanza per la regolazione degli scambi idrici fra sangue e tessuti.

Si è messa di recente in evidenza l'importanza di fattori alimentari diversi dai salini ed idrici noti sinora per la genesi degli edemi.

La forma idropica del beri-beri, la idropisia endemica (India) di Greig, alcune forme di distrofie da cereali dei lattanti, gli edemi da fame sono tutte malattie da carenza con edemi più o meno rilevanti.

Si dà importanza al deficit di grassi, all'eccesso di carboidrati nella dieta, alla deficienza di calcio, a deficit di vitamina A e B.

Un lavoro recente di HAND parla di edemi in rapporto con bassi valori di proteine: egli divide in quattro gruppi tali forme di edemi:

1) Edema ipoproteico per insufficiente assunzione di proteine (edema da fame, in seguito a vomito che disturbi l'alimentazione, da dieta cardiaca, da dieta diabetica).

2) Edema ipoproteico per eccesso di perdita di proteine (albuminuria delle nefrosi, diarree, emorragie).

3) Edema ipoproteico per distruzione delle proteine per infezioni croniche o per stati cachettici.

4) Edema ipoproteico per inadeguata formazione di proteine e loro deficiente assimilazione.

La maggior parte degli edemi idiopatici sono riportabili all'ipoproteinemia. Vari AA. anche in passato si sono occupati degli edemi ritenuti idiopatici: FALTA ed HÖGLER nel 1927, ne raccolsero circa 10 casi; JUNGSMANN, VEIL, CSEPAL, MEYER, BISCH, HÖGLER e KLEIM, MYERS e TAYLOR, VILLA si sono anch'essi interessati dell'argomento. Predomina nelle ipotesi di tali AA. il concetto che tale alterazione sia da riportarsi ad un disturbo essenziale del ricambio idrico salino primario e riconducibile ad un meccanismo neuro-ormonico, nel quale dominano in genere le lesioni diencefalo-ipofisarie od alterazioni complesse con compartecipazione delle glandole sessuali.

Gli AA. americani danno (anche FIESCHI ne ha descritto un caso) all'ipoproteineismo il valore di fenomeno essenziale e non secondario a turbe grossolane.

Non è dimostrabile l'ipotesi di alcuni che l'ipoproteineismo sia connesso ad una disfunzione monosintomatica del fegato. Perciò su uno sfondo vario come gravità e come tipo di disendocrinia complessa localizzare in questo o in quell'organo la causa della malattia riesce impossibile e prematuro.

E' la teoria di STÄRLING quella che spiega il meccanismo degli edemi surricordati, e cioè:

La caduta della pressione colloidale-opnotica (legata all'ipoproteineismo) fa sì che questa sia vinta da quella idrostatica con conseguente uscita di liquido dal letto vasale.

Esistono edemi da stasi in cui è l'aumento di pressione nei capillari il fattore più importante e si ha aumento di fenomeni filtratori. Perdurando la stasi per l'azione del CO_2 e dei metaboliti non allontanati, la parete vasale si altera più o meno e ciò aumenta la trasudazione patologica sempre più ricca in proteine.

L'accumulo di CO_2 che è prodotto dalle cellule rappresenta uno dei fattori che aumentano la capacità di idratazione dei colloidi, l'altro fattore è l'apporto insufficiente di O.

Oltre che per causa di disturbo meccanico del circolo si può avere insufficiente apporto di ossigeno anche per condizioni che diminuiscono il potere ossigeno-proteico del sangue, come p. es. nelle anemie. Anche gli stati di inanizione, la febbre.

Gli edemi marantici hanno come fattore cau-

sale le alterazioni delle pareti vasali dovute a modificazioni nutritive degli endoteli.

Le esperienze eseguite sul potere di imbibizione dei connettivi in rapporto ai vari sali sono la riprova che esistono edemi in cui tale elemento della imbibizione è il principale, così quelli da *joduri* e da *sale* dei lattanti.

Sono descritti casi di edemi *discrasici* idiopatici, indipendenti cioè da tutte le cause che si conoscono, capaci di produrre edemi. Non pare che si tratti in questi casi di un disturbo primario della distribuzione idrosalina, ma di un disturbo secondario a grave alterazione plasmatica essenzialmente caratterizzata da forte ipoproteinemia.

Sono descritti casi di edema elefantiasico di origine *neuropatica* (HORSCH-BREINS: *Beitrag zur Klinischen Chirurgie*, 1934). GAST. DUBREUIL porta un contributo recente allo studio della *Pedema di Quinck*, affezione di sensibilizzazione che sopravviene bruscamente e bruscamente scompare.

Si verifica anche ereditariamente in individui neuro-artritici sotto l'influenza di cause perfrigeranti, di strapazzi, di lievi traumi, di emozioni, di intossicazioni, di infezioni, di disturbi mestruali e come manifestazione di neuropatie organiche e funzionali. Tale sindrome ritenuta angionevrosi pare debba considerarsi come espressione di una abnorme eccitabilità degli apparati nervosi centrali e periferici che son preposti alla secrezione e circolazione dei liquidi interstiziali dei tessuti (CASTELLINO) collegata in molti casi a perturbamenti di singole e parecchie glandole endocrine e soprattutto della tiroide, dell'ovaia, dell'ipofisi.

Anche del *trofoedema cronico* (sindrome di Meige) la patogenesi è oscura. Prevale il concetto che debba considerarsi come una distrofia dipendente da alterazione dei centri simpatici midollari forse collegata a distiroidismo.

Gli edemi *post-operatori* (C. M. JONES e F. B. EATON e F. C. WITET) sono messi in rapporto:

- 1) con la carenza di regime azotato e cattiva nutrizione;
- 2) con la setticemia;
- 3) con somministrazione eccessiva d'acqua e di NaCl;
- 4) con drenaggio delle sierose;

- 5) con la gravità dell'intervento chirurgico;
- 6) con l'anestesia generale;
- 7) con edemi chirurgici (flebiti).

OSMANN (*British Med. Journ.*, 1930) descrive un tipo di edema frequente, non associato ad albuminuria né ad altre malattie organiche. Si ammette che a base di tali disturbi vi sia uno stato di acidosi di cui non è esattamente nota la causa. Vi è una diminuzione del bicarbonato nel plasma e una certa idremia del sangue, sicché è ridotta la quantità di emoglobina.

E veniamo agli edemi nei nefritici, lo studio dettagliato della fisiopatologia dei quali ci servirà di base per le conclusioni patogenetiche di tutti gli edemi.

Gli AA. di libri di malattie renali, VOLHARD e FAHR, BARLOCCO, ecc., ma soprattutto ROBERTO WAHL, si sono occupati a lungo degli edemi nelle nefriti.

Nelle forme acute l'edema è l'espressione di lesioni glomerulari e tubulari; assente nelle forme croniche se c'è indicazione di lesione tubulare, nelle sclerosi è segno di turbe circolatorie.

L'edema inizia con la imbibizione di acqua che avviene nella sostanza collagena delle fibre connettivali ad ogni accumulo anche minimo di acido originato dall'attività cellulare.

Nel preedema l'acqua si considera fissata dentro la cellula (in combinazione colloidale per imbibizione o turgore). Nell'edema è deposta extracellularmente fra le cellule stesse in spazi prima piccolissimi.

Per la patogenesi dell'edema nelle nefriti e specie lipoidee, esistono varie teorie:

1) *Teoria renale.* Sono a questa legati i nomi di KÖVESI e ROTH-SCHULTZ-KORANY, STRAUSS, WIDALECC. L'edema sarebbe causato da ritenzione dei cloruri per innalzamento della soglia di escrezione (1° stadio, cloruremia e idremia; 2° stadio, edema).

Contro questa teoria è: 1° la cloremia nella prova di declorurazione; 2° l'esistenza di una sindrome di edema simile accompagnata dallo stesso squilibrio lipoidoproteico senza segni di lesione renale; 3° nella nefrosi lipoidea il glomerulo è colpito solo lievemente e tardivamente.

2) *Teoria sanguigna.* GRANIGER-STEWART e BARTELS, TSCHÉAULON, GAYDA, RUZUYAK, LINDER, VON SLYK e STILLMANN ne sono partigiani. Essi

hanno dato a questa teoria ognuno una propria interpretazione. Secondo alcuni AA. la causa è l'idremia, secondo altri è la lipemia, secondo altri ancora sono i proteidi del sangue.

La lipemia non ha valore perchè può aversi in vari casi in cui mancano gli edemi (diabete, ecc.).

3) *Teoria vascolare.* E' stata preferita dal SENATOR, MYA, ASCOLI, SCHILAYER, VOHLARD EPPINGER.

Nella nefrite acuta con edema, specie secondo FAHR, si dà valore oltre che a lesione renale a lesione della parete vasale. Nella nefrosi lipoidea sarebbe la colesterina che altererebbe le pareti vasali.

COHNHEIM e SENATOR pensano che negli edemi nefritici vi sia una lesione infiammatoria delle pareti dei capillari. VOHLARD pensa che i capillari hanno una permeabilità aumentata delle loro pareti dovuta ad una sostanza proveniente dalla degenerazione dell'epitelio renale (nelle nefrosi lipoidee).

4) *Teorie tissurali.* Numerosi autori sostengono la genesi tissurale dell'edema nelle nefrosi. FISCHER attribuisce grande importanza ad un'acidificazione del protoplasma cellulare. MEYER e SCHÄFFER ritengono l'edema una imbibizione del protoplasma dovuta a modificazione del rapporto lipocidico (però questo non è cambiato).

Per SCHADE e MENSCHEL l'edema è una idrofilia dei tessuti. Secondo MUNK è una modificazione dello stato colloidale dei lipoidi e dei proteidi dei tessuti.

VILLA ritiene che i proteidi dei tessuti diventano più idrofilii.

BRIGHT spiegò la formazione dell'edema ammettendo che la perdita di proteine che l'organismo soffre nella nefrite conduca a una diluizione del sangue, cioè ad uno stato di idremia. Tale sangue idremico potrebbe facilmente attraversare i vasi e passare nei tessuti che perciò diventerebbero edematosi.

Anche COHNHEIM e LICHTHEIM rivolsero la loro attenzione all'idremia. Ma questa sola o mista ad un aumento della quantità di liquido circolante nei vasi sanguigni non poteva bastare a spiegare l'edema nefritico.

Sostituirono allora all'ipotesi dell'idremia

quella della *pressione*. In seguito all'aumento della pressione i liquidi circolanti verrebbero forzati a passare attraverso alla parete sanguigna o linfatica. Però tale teoria non è confortata dall'esperimento. Accanto alla sua teoria ammise COHNHEIM un aumento di permeabilità della parete vasale. Tale presupposto non fu confermato sperimentalmente.

Altri AA. hanno voluto aggiungere ai fattori dell'aumento di pressione e di permeabilità fattori dipendenti dai tessuti. Sono stati proposti vari concetti sussidiari: quello della « *perdita di elasticità* » da parte dei tessuti; quello della « *diminuita capacità di opporsi all'entrata d'acqua* »; quello dell'« *aumentata imbibizione dei tessuti* ».

Non ci si può fare un concetto chiaro di questi fattori.

LOEB nel 1898 ha dato la seguente spiegazione dell'edema: l'edema è uno stato di aumentato assorbimento d'acqua, determinato da un aumento della pressione osmotica del contenuto cellulare.

OVERTON ha calcolato che se tutte le proteine, i lipoidi, gli idrati di carbonio si scindessero nelle molecole più semplici che costituiscono tali composti cellulari, non ne deriverebbe una quantità di molecole e di joni sufficiente a determinare una pressione osmotica sì elevata da essere capace di assorbire tanta acqua, quanta ne contengono le cellule dei tessuti in preda all'edema.

FISCHER: « *la causa dell'edema giace nei tessuti* ».

I tessuti sviluppano l'edema in seguito a determinate alterazioni che hanno luogo in essi stessi e in seguito alle quali diventano atti ad assorbire acqua da ogni fonte che sia alla loro portata. La più importante alterazione è data da un accumulo abnorme di acidi nei tessuti.

EPSTEIN stabilì questa teoria: normalmente gli scambi tra connettivo e tessuti si compirebbero sotto l'influenza dell'antagonismo di due forze: *pressione positiva dei capillari e pressione osmotica dei proteidi*; l'edema potrebbe aversi o per diminuzione della pressione nei capillari (insufficienza cardiaca) o per diminuzione della pressione osmotica delle proteine (marcata specie nelle nefrosi lipoidee).

In realtà nelle ricerche fatte la tensione osmotica si trova diminuita.

Come fu stabilito al Congresso del 1927 dai biochimici i proteidi in soluzione non sono delle sospensioni colloidali obbedienti a leggi speciali (tensione osmotica delle proteine), ma sono vere soluzioni ionizzate che ubbidiscono a leggi generali della chimica. L'apparente attrazione dei proteidi sulle soluzioni saline è un vero equilibrio jonico. La molecola dei proteidi ionizzata e combinata con gli anioni o cationi minerali non diffonde attraverso membrane semipermeabili come minerali, ma seguendo la legge di DONNAN. La molecola del proteide si comporta come un acido al disopra di un Ph. determinato variabile col vario proteide. Questo Ph. costituisce il punto isoelettrico del proteide. Al disotto del punto isoelettrico la molecola del proteide si comporta come una base.

Nel siero il Ph. è sempre superiore al punto isoelettrico della siero-albumina e siero-globulina e allora i proteidi del sangue si comportano come basi e si uniscono ai cationi e specie al sodio. Se la parete dei capillari si considera come membrana semipermeabile si può ammettere che si produca fra liquidi interstiziali e plasma un equilibrio di DONNAN. Il cloro e il sodio sono costanti per la soglia renale. Si capisce perciò come l'edema possa prodursi per modificazioni dell'equilibrio di DONNAN in due casi differenti. Nelle *nefriti* l'elevazione della soglia aumenta il tenore del plasma in sodio e diminuisce il richiamo del sodio e dell'acqua dai tessuti verso il plasma. Nelle *nefrosi lipoidee* la diminuzione del tasso dell'albumina del plasma modifica l'equilibrio di DONNAN nello stesso senso senza invocare impermeabilità renale al cloruro. Nei due casi il cloruro di sodio è ritenuto nei tessuti; ma la declorurazione dà azione meno netta nella nefrosi lipoidea perchè non agisce sulle proteine del plasma.

Pare che il sodio sia il più importante perchè si combina ai proteidi del plasma, ma certamente anche il cloro ha importanza. L'equilibrio di DONNAN si produce fra i proteidi del plasma, il cloruro di sodio e i liquidi interstiziali (che sono poveri di albumina, ricchi di cloruro di sodio).

Nella nefrosi lipoidea talora gli edemi di-

minuiscono anche senza variare l'alimentazione, nè il cloruro di sodio del sangue (circa 0,12 % in più del sangue) e vi è un discreto parallelismo tra accumulo di cloruro sodico ed acqua, il cloruro di sodio e l'acqua sono eliminati insieme, come se l'una trascinasse l'altro e viceversa.

Le concezioni attuali degli edemi nei nefritici hanno applicazione più vasta delle sole malattie renali.

Il COMEL con gli studi sulle reazioni urticate aggiorna nel suo libro di *fiopatologia della cute* le concezioni sull'edema in generale. Secondo detto autore l'edema è un fenomeno della funzione dei tessuti più ancora di quella dei piccoli vasi. Il corso dei fenomeni si può nell'edema rappresentare così: una data quantità di cellule offese da uno stimolo abnorme emette sostanze abnormi per quantità o qualità, e capaci di aumentare la permeabilità dei piccoli vasi. Contemporaneamente è avvenuta una modificazione delle cellule stesse e dei loro sistemi colloidali ed essi diventano atti ad assorbire il liquido uscito dai piccoli vasi, rigonfiandosi.

Le ricerche di LEWIS sulla formazione del ponfo e sulla influenza su di esso esercitata dall'aumento della pressione venosa, con altri esperimenti stanno a dimostrare la scarsa importanza del fattore meccanico, poichè s'è visto che l'aumento di pressione inibiva la formazione del ponfo.

Secondo LEWIS la distensione dei capillari, anche se intensa, non è seguita da fuoriuscita di liquido negli spazi interstiziali, la distensione non è il fattore che determina l'aumento della permeabilità capillare.

FLOREY ha confermato ciò. Tali concetti vengono applicati a quella forma particolare di edema che è il ponfo da stimolazione cutanea e che si distingue dagli edemi diffusi e di lenta formazione per la rapidità di formazione. In tre minuti può essere tanto sviluppato da raddoppiare lo spessore della cute.

Oggi generalmente si ritiene che la formazione dell'edema cutaneo sia dovuta a modificazioni locali del connettivo cutaneo e specie delle sue facoltà di assumere acqua.

Perciò il problema della formazione dell'edema è un quesito di chimica colloidale (ROTHMAN).

La facoltà di assumere acqua dipende essenzialmente dal contenuto in elettroliti del connettivo; essi vengono assorbiti dalle proteine e per tal modo ne influenzano la pressione di rigonfiamento. L'azione più intensa è esplicata a questo riguardo dagli idrogenioni e idrossilioni. La dottrina di FISCHER è in tal modo confermata nei suoi fondamenti dalle ricerche moderne.

In genere *sulla patogenesi dell'edema* si può oggi dire che la *concezione fisico-chimica di esso* (capitolo della moderna patologia funzionale) *armonizza i dati clinici con quelli sperimentali, mentre questi non si potevano assolutamente accordare con le concezioni cliniche dell'edema quale fenomeno dovuto a fattori vascolari o pressori.*

Studio clinico degli edemi

Il sintomo più rilevante dell'edema del sottocutaneo è la persistente deformazione alla pressione della regione edematosa (infossamento dopo pressione del dito, solchi per pieghe di vestiti o del cuscino, depressione *in toto* col decubito sulla regione edematosa). Talora evidente quando la tumefazione modifica in modo manifesto la morfologia di una regione, spesso però va ricercato con cura: alla gamba inizia alla regione pretibiale, alle regioni malleolari, alla parte postero-interna della coscia.

In alcuni individui le palpebre inferiori sono una sede elettiva, negli allettati gli edemi sono alla regione sacrale e alla faccia postero-interna delle coscie. Negli individui che si alzano e camminano compaiono di solito dopo la stazione verticale, di modo che assenti al mattino raggiungono il massimo la sera.

All'inizio talora può non riscontrarsi che una sensibilità anormale-iperestesia preedematosa.

Gli edemi sono vari:

Possono essere *generali* come gli edemi delle malattie circolatorie o della fase cardiaca delle malattie renali (anasarca). Non è raro in questi casi accanto all'edema del sottocutaneo il manifestarsi di versamenti nelle pleure (più frequente a destra delle forme cardiache), nel pericardio (nelle nefriti soprattutto), nel peritoneo, nella vaginale del testicolo.

Possono essere *locali* e vi è tutta una gamma

dall'edema degli arti (edema da varici, per esempio) all'edema urticato esteso (edema di QUINCKE) o localizzato (ponfi di vario genere).

La sede classica degli edemi è nel connettivo: può essere anche a carico dell'epidermide. Si hanno edemi circoscritti o locali, edemi infiammatori, edemi eruttivi. Può esistere l'edema di strati cutanei morti corneificati, l'edema cheratinico.

Il liquido edematoso può essere un *trasudato* od un *essudato* (*edema infiammatorio*).

L'*edema infiammatorio* è un essudato sieroso che solo per l'alto contenuto proteico (superiore al 4%) e presenza di cellule emigrate e per pochi altri caratteri non qualitativi si distingue dall'edema vero non infiammatorio. Esso è dovuto, secondo SCHADE e MENSCHEL, principalmente all'ipertonia del focolaio flogistico: è un edema da aumento della concentrazione molecolare locale.

Nell'edema manifesto la pelle d'ordinario è tesa, lucida e scolorata (*edema bianco dei renali*); nei cardiaci astolitici la pelle può prendere un color livido, violaceo (*edema bleu dei cardiaci*); nei casi di edema infiammatorio (flemmoni, linfangiti) la tinta può variare dal rosa al rosso (*edema rosso degli infetti*); negli edemi duri cronici il colore può abbronzarsi, la pelle può pigmentarsi (*edema bronzino dei cronici*).

Consistenza. — Abitualmente molle, il dito infossa come nel burro; se la malattia si prolunga, se l'edema diviene cronico, il tessuto sottocutaneo si sclerotizza e l'edema diviene duro (*edema-duro*). Ciò accade negli edemi cronici dei varicosi, dei linfangitici, dei mixedematosi, degli elefantiasici.

Le cause degli edemi possono essere *locali* o *generalì*.

CAUSE LOCALI:

a) *Pelle e sottocutaneo* - infezioni e tossinfezioni, foruncoli, antraci, linfangiti, flemmoni, erisipela. A queste cause si può riavvicinare la compressione od obliterazione microbica o parassitaria (da filaria) determinante edema del tipo elefantiasico. Ugualmente agiscono alcune punture velenose.

Gli edemi acuti possono accompagnarsi ad edema.

Esistono ancora gli edemi locali post-traumatici consecutivi alle fratture in particolare. La caratteristica degli edemi locali infiammatori è l'arrossamento lucido dolente della cute.

b) *Vene* - le flebiti primitive o zone infettive, discrasiche o neoplasiche si accompagnano quasi sempre ad edema localizzato, all'arto invaso. Manca raramente anche nei periodi in cui la vena non è ancora chiusa. A seconda se la vena affetta è superficiale o profonda potranno essere più o meno manifesti i segni dell'edema infiammatorio, segni che mancano nelle flebiti marantiche dove l'edema è bianco diffuso, poco dolente.

CAUSE GENERALI:

Le più importanti sono tre: cardiaca, renale, discrasica, ma vanno ricordate anche altre varietà (epatico, ecc.).

1) *Edema cardiaco* - può essere generale (accompagnarsi cioè a versamenti nelle sierose) o locale. Compare di solito alla sera e più accentuato nei mitralici e si manifesta alle parti declivi, alle regioni pretibiali e malleolari nei malati che si alzano, al sacro e alle regioni postero-interne delle cosce negli allettati. La pelle può prendere un colorito violaceo. L'edema può accompagnarsi ad un ispessimento cutaneo nei casi in cui si è manifestato varie volte successivamente.

2) *Edema renale* - è la più frequente varietà di edema. Nella nefrite acuta compare bruscamente accompagnato da febbre, albuminuria od ematuria; evidente è anche nelle forme croniche antiche. In generale è preceduto da un periodo di *preedema* o meglio di edema interno invisibile che si può mettere in rilievo a mezzo del peso del corpo che aumenta e del dosaggio dei cloruri nelle urine che diminuiscono.

L'edema renale all'inizio va cercato alle palpebre, alle guance (carte geografiche del mattino disegnate dalle pieghe del cuscino), ai malleoli. Nei casi avanzati e nella nefrosi può essere generalizzato e accompagnato a versamenti nelle cavità. Importante soprattutto la pericardite. È un edema ritenuto infiammatorio da molti.

3) *Edema sanguigno discrasico* - si constata

nel corso di anemie a tipo pernicioso e soprattutto alla fase ultima di affezioni cachettizzanti (tubercolosi, neoplasma). E' un edema che si installa insidiosamente e non ha sedi elettive speciali (di solito si manifesta agli arti inferiori).

4) *Edema di origine epatica* - si credeva generalmente che avesse origine meccanica (compressione della vena cava inferiore in un periodo avanzato delle cirrosi). GILBERT peraltro ha descritto un edema preascitico osservantesi precocemente nel corso della cirrosi. Già dal 1893 HANOT scriveva: l'alterazione della cellula epatica spiega gli edemi malleolari e della faccia senza albuminuria. Esiste un edema epatico come esiste un edema renale e può essere un segno di avanguardia. L'origine puramente meccanica non può essere ammessa poichè esistono asciti leggere con edemi abbondanti, asciti abbondanti senza edemi. Il DAMANY (*Les hépatites hidropigènes*, 1914) ritiene che per una difettosa elaborazione della sostanza proteica questa, ritenuta nei tessuti, provocherebbe secondariamente una ritenzione di acqua e cloruri.

5) *Edema di origine nervosa*. — Si può avere al corso di nevriti periferiche, delle affezioni midollari (tabe, siringomieli), delle emiplegie, dell'epilessia, della malattia di Parkinson, del gozzo esoftalmico. Molto spesso però (quando non si associano lesioni cardiorenali) si tratta di pseudo-edemi distrofici che non presentano il segno caratteristico dell'edema.

6) *Edemi distrofici*. — Sono i *trofoedemi di Henry Meige*. Il *trofoedema cronico* è caratterizzato da un edema bianco duro, indolente, occupante uno o più segmenti di uno o più arti e persistenti tutta la vita senza importanza e pregiudizio per la salute. Può essere congenito talora, è ereditario e familiare. Il gruppo dei *trofoedemi acuti* è la *malattia di Quincke*. Sono edemi circoscritti, angionevrotici, neurovascolari, intermittenti, ecc., transitori, accompagnati talora da fenomeni termici, da turbe sensitive, da dolori, da cambiamento di colore della pelle e spesso anche da turbe trofiche cutanee, eruzioni, ulcerazioni: può avere anche sede nelle fauci, nella glottide e nella mucosa nasale

creando la sintomatologia propria delle malattie delle relative regioni.

7) Gli edemi prodotti dall'alterazione delle *glandole endocrine* non sono nettamente classificabili. Nel parlare della patogenesi si è detto come molte volte si presume o si ha la certezza di un edema di origine disendocrina, il quale però (all'infuori dei casi di mixedema) non è nettamente caratterizzato.

Nel *mixedema* l'edema si ha soprattutto alla faccia, nel tronco, nelle mani, sulle coscie, ecc. Le guance, le labbra e il naso hanno talora una tinta turchinicia. Si associano spesso disturbi trofici della cute e dei peli, si manifesta specie nelle donne.

7) *Edema idiopatico*. — Se ne è parlato nella patogenesi; quasi sempre ipoproteinico e senza particolari caratteristiche.

8) *Edema da fame*. — Nelle classi popolari viventi in condizioni infelici di alimentazione si è osservata durante la guerra la comparsa di edemi che seguivano a fenomeni di spossatezza generale, dimagrimento, ecc. Tali edemi spesso localizzati alla faccia come nella nefrite, molte volte anche ai piedi, alle coscie, al dorso della mano, ecc. Nulla al cuore. *L'urina non contiene albumina*, ma è eliminata in quantità maggiore. Se migliorano le condizioni alimentari i fenomeni morbosi scompaiono, altrimenti (o se sopraggiungono altre malattie) si ha la morte.

La causa della malattia è certo nell'insufficienza dell'alimentazione. L'organismo si impoverisce sempre più in albumina, glicogeno e lipoidi. Si ha un'abnorme permeabilità delle pareti dei capillari che quando si verifici contemporaneamente un aumento dell'ingestione di cloruro di sodio provoca lo sviluppo degli edemi.

Non è escluso che altre questioni vadano certamente sollevate dallo studio dell'«edema da fame», come quello della parte che hanno gli organi a secrezione interna (tiroide, ecc.) nel regolare il ricambio materiale.

Per le speciali localizzazioni gli edemi li possiamo dividere in tre gruppi:

- 1) *edemi della faccia e delle palpebre;*
- 2) *edemi degli arti superiori;*
- 3) *edemi degli arti inferiori.*

I. - Edema della faccia e delle palpebre:

1) In alcuni individui (specie *donne* ed *obesi*) in cui esiste una consistenza più rilasciata e *flaccida* dei tessuti, un gonfiore della faccia e un lieve edema sono normali al risveglio.

2) Nell'*ubriachezza* è classico il gonfiore del viso al mattino.

3) Nella *gravidanza* può aversi un edema della faccia indipendentemente dall'albuminuria.

4) Edema della faccia può aversi in corso degli *eczemi*, delle *eresipele*, delle *insolazioni*, delle *blefaro-congiuntiviti*, negli *ascessi dentarii*, nei *foruncoli* delle narici.

5) I *tumori del collo e del mediastino* (aneurismi dell'aorta), le *pericarditi posteriori*, il *linfogranuloma*, l'*angina* di Ludwig e molto più raramente la *trombosi della vena cava superiore*, determinano un edema talora considerevole della faccia, del collo, estendentesi talora alla parte superiore del torace e all'origine degli arti superiori (edema a pellegrina).

6) *Alcune intossicazioni medicamentose*: *jodio*, *bromo*, *antipirina*, determinano congestione delle mucose con edema della faccia; molte sostanze possono dare l'edema (cloruro di sodio, di potassio, di ammonio, acido urico, acetato sodico).

7) Rientrano negli edemi della faccia quelli dei *mixedematosi* e gli edemi *angioneurotici* (QUINCKE), spesso in quest'ultima malattia gli edemi sono solo alle palpebre (edema essenziale delle palpebre).

II. - Arti superiori:

1) Edemi nelle *afezioni settiche* degli arti superiori e dell'ascella.

2) Edemi nelle *flebiti*.

3) Edema nella *gota*.

4) Edemi per *compressioni cervicali e mediastiniche*.

5) Edema da *metastasi neoplasiche mediastinica ascellare*.

6) L'*edema nefritico* si osserva solo nell'ultimo periodo (in fase di anasarca) agli arti superiori.

7) L'*edema di origine cardiaca* può aversi ne-

gli arti superiori nei soggetti coricati e degenti sul braccio, poichè l'edema cardiaco è un edema declive.

III. - Arti inferiori:

1) Edemi *cardiaci*.

2) Edemi *renali*.

3) Edemi in *corso di afezioni settiche* degli arti inferiori specie dei piedi. Vi si comprendono gli edemi elefantiasici spessissimo di origine da filaria (si accompagnano di solito ad edema scrotale).

4) Nelle *flebiti* (flebiti puerperali in particolare flegmasia alba dolens, flebiti post operatorie, ecc.) edemi varicosi che si manifestano specie nella posizione verticale.

5) Nella *gota*.

6) Edema da *compressioni addomino-pelviche*:

a) *tumori e cisti ovariche* (cisti, fibromi, neoplasie maligne o infiammatorie);

b) *tumori retto vescicali maligni*;

c) *tumori ganglionari pelvici e addominali*, primitivi o secondarii;

d) *tumori e cisti addominali diversi*.

7) *Metastasi neoplastiche*.

8) Edemi cachettici da patogenesi multipla e complessa.

Terapia degli edemi

L'idropisia renale, come si è detto, non ha per causa l'insufficienza renale, ma si forma per cause estrarenali.

Riportando i concetti di VOLHARD e FAHR si sa che la tendenza agli edemi si forma nelle *nefrosi degenerative in via chimica per l'azione delle ipotetiche nefroblastine idropigene, nelle nefriti diffuse e nel rene da stasi per disturbi del circolo e quindi della respirazione interna, e più precisamente nel rene da stasi il disturbo della respirazione interna sarebbe di origine puramente cardiaca e consisterebbe forse nell'accumulo di CO₂, nella nefrite diffusa sarebbe di origine cardiovascolare, ischemica e consisterebbe forse nell'assenza d'ossigeno.*

Si distinguono perciò tre forme di idropisia: la *cardiaca*, la *nefrotica* e la *nefritica*.

La cura causale non è sempre possibile e non in ogni caso. Alla scomparsa della causa prima fa seguito la scomparsa degli edemi.

Partendo dunque dal concetto che sia gli edemi cardiaci che renali dipendano da una lesione extrarenale degli endoteli dei capillari sanguigni e linfatici che sono gli elementi cellulari, lo scopo della cura causale dell'idrope è di eliminare la lesione di questo sistema.

Perciò due mezzi di cura:

1) *arrestare l'uscita dell'acqua dalle vie sanguigne;*

2) *favorire la rientrata di essa nelle dette vie.*

1) Ogni ostacolo posto alla sanguificazione aumenta la trasudazione, a funzione dei capillari lesi basta già la variazione della pressione idrostatica pel cambio di posizione del corpo. *Perciò è necessario il riposo nel letto.* Anche più efficace è la posizione elevata delle gambe.

Per ostacolare la trasudazione bisogna evitare tutto ciò che la favorisce, in primo luogo l'apporto di NaCl, in secondo luogo quello dell'acqua con i cibi. Non di rado ciò basta ad invertire la direzione della corrente idrica e a far sì che vi sia un continuo afflusso liquido dai tessuti nel sangue.

2) *Favorire il riassorbimento del trasudato da parte dei vasi.* Il *massaggio degli arti* è assai poco efficace, il che significa che è difettoso non lo svuotamento, ma la secrezione della linfa. Efficace è il *salasso*.

Sono indicati anche dei mezzi fisici e chimici ad es.: i bagni e le misure diaforetiche, i diuretici.

I *bagni* pare che agiscano soprattutto mobilizzando l'acqua giacente negli interstizi e naturalmente le quantità di NaCl equivalenti. Infatti nell'edema l'acqua si è immobilizzata in località inaccessibili all'azione dei reni. I bagni caldi prolungati mobilitano l'acqua e la riportano in circolo ed aumentano l'escrezione idrica e salina. Ciò si può spiegare ammettendo non un abbassamento della soglia renale per il NaCl, ma un aumento di offerta del cloruro di sodio da parte dei tessuti ai reni.

Sotto l'influenza di questi mezzi (detti diuretici) può aver luogo la migrazione degli ede-

mi (per es. dagli arti inferiori al viso). Possono in seguito a procedure termiche (bagni, diaforetici) comparire (per tali migrazioni di edemi) attacchi di eclampsia o di edemi cerebrali. E' sempre bene perciò far precedere un regime dissalato e secco.

In realtà tutte queste procedure servono a scaricare i liquidi dei tessuti nel sangue. Il sudore e la diuresi serviranno poi a liberare il sangue dagli eccessi di liquido. L'aumento di NaCl nelle urine dimostra che si è iniziato il ritorno del liquido dell'edema nel sangue e precede la poliuria.

Diuretici. — Il più semplice è la somministrazione in una sola volta di grandi quantità di acqua. Se però vi è tendenza forte agli edemi si ha un aumento di essi.

Per i *diuretici*, specie se molto attivi (xantina urea, ecc.) come per l'acqua stessa, l'osservazione clinica dimostra che agiscono più per via estrarenale che per via renale, e cioè sui capillari dei vasi sanguigni e linfatici, favorendo il ritorno del trasudato nel sangue.

Per il successo della terapia ha molta importanza la località, il modo e la misura dell'impiego del farmaco. Per la *diuretina* alcuni (ROMBERG e la SCUOLA) preconizzano dosi piccole. VOLHARD e FAHR preferiscono 0,5 di teofillinato sodico in una sola volta e non più spesso che a giorni alterni.

Le dosi efficaci di xantina possono produrre inappetenza o disturbi digestivi gravi ed ostinati. La via orale è meno attiva assai della endovenosa, ma questa è incomoda pel medico e provoca talora cefalea, vertigini, ecc.

In un primo momento per gli edemi cardiaci o renali si deve applicare la dietoterapia risparmiante e solo più tardi si daranno cardiaci e diuretici.

I diuretici del gruppo della xantina possono risultare inefficaci o avere effetto opposto. In molti casi è efficace l'*urea*. Nei casi con reni sufficienti si può dare fino a 40-60 grammi al giorno. Non si sa se agisce da linfagogo o passivamente per diffusione.

Negli edemi nefrotici effetti assai benefici si hanno da compresse di tessuto tiroideo.

Il *calomelano* fu molto usato come diuretico e pare agisca in via estrarenale. Ogni scomparsa

di edema presuppone quindi una mobilitazione di acqua e l'aumento della corrente reflua dai tessuti nel sangue.

Perciò si *deriverà l'acqua verso altri organi: pelle, polmoni, intestino.*

Suotamento degli edemi per via meccanica: punture (pleura, peritoneo, sottocutaneo).

Per gli edemi cardiaci se recenti può bastare solo il riposo a letto e la dieta di CARELL (200 gr. di latte 4 volte al giorno per 4-8 giorni) o salino.

Se gli edemi non cedono a tali mezzi cedono a un diuretico o ad un cardiotonico (digitale, strofanto, ecc.) senza bisogno di un diuretico insieme.

Nei casi antichi spesso tali cardiotonici non bastano.

A proposito di diuretici, alcuni, RAVINA, HARTH, avrebbero avuto (in renali e cardiaci) ottimi risultati da *iniezioni endoperitoneali di preparati mercuriali*. La diuresi inizia 6 ore dopo l'iniezione e dura talora per molti anni. L'iniezione è tecnicamente semplice e non dolorosa. Secondo HARTH questa speciale efficacia deve forse essere attribuita al fatto che il rimedio viene introdotto direttamente nella circolazione portale e penetrando nel fegato si combinerebbe lì con la bile, con la quale dopo, nell'intestino, si assorbirebbe determinando la diuresi.

Buoni diuretici sono ancora i *sali alcalini ed alcalino-terrosi* (solfato di sodio, acetato di potassio, citrato sodico). Il cloruro di calcio ad alte dosi è ottimo, bisogna solo evitarlo se si abbassa la riserva alcalina.

La *teobromina* nelle forme renali è nociva poichè agisce direttamente sul rene.

EPPINGER considera gli *estratti tiroidei* come agenti sulla idratazione dei tessuti: tale cura agisce bene se iniziata in principio prima che si sia avuta distruzione del parenchima renale ed elevazione del tasso ureico nel sangue. Agirebbe più nelle nefrosi.

L'*estratto paratiroideo* giova più nelle nefriti che nelle nefrosi.

Negli *epatici* generalmente non esiste un trattamento che dia dei risultati buoni.

FASSINGER e GOTILLÉ (*Jour. Méd. franç.*, 1934)

ritengono prima necessario il riposo a letto. Occorre poi provvedere all'evacuazione dell'ascite che può dare il riassorbimento dell'edema in 24 h. Poco effetto ha la riduzione dei liquidi (negli epatici la diuresi si adatta all'ingestione). I cloruri saranno ridotti a circa 3 gr. *pro die*. Utile il regime carne. Buoni diuretici sono i mercuriali (Salyrgan, novasorol e simili), mentre quasi nulla fanno i diuretici renali (teobromina, scilla) o gli estratti tiroidei. I mercuriali hanno solo azione immediata procurando una diuresi massiva. Si fa una iniezione ogni 8 giorni. Utili le endovenose di cianuro di mercurio, 1/2 centgr. ogni 2 giorni.

Poco giovano gli estratti tiroidei. Meglio agisce il *lattosiero* come pure i *purganti* (acquavite alemanna, aloctici).

L'*opoterapia epatica* sembra più efficace per via digerente che per via sottocutanea. Buoni risultati si ottengono associandovi l'insulinoterapia (10 unità al giorno). Negli edemi che sono in rapporto con uno stato d'acidosi il trattamento consiste nella somministrazione di alcali per bocca per innalzare il livello del bicarbonato nel plasma ed aumentare l'alcalinità dei tessuti e favorire la diuresi.

Per gli edemi di origine *neuropatica* (edema di Quincke) la cura va rivolta alle condizioni neuroartriche generali ed alle eventuali cause determinanti, al disturbo del sistema neurovegetativo a cui si collega; spesso giova l'*atropina*, altre volte la *chinina*.

Nei casi in cui appare probabile un'alterazione tiroidea, ovarica, ipofisaria si può tentare l'uso di preparati opoterapici isolati o uniti insieme.

Nella *forma cronica di trofoedema* si sono sperimentati il riposo (MEIGE), il massaggio, la compressione, le applicazioni elettriche, i preparati tiroidei, i bromuri, ma con risultati poco soddisfacenti.

Per gli edemi del *climaterio* i consueti diuretici, la digitale, la diuretina ed anche la tiroidina non hanno alcun effetto, mentre la somministrazione di ormone sessuale femminile (prognon) o l'eliminazione dei disturbi vegetativi climaterici agisce favorevolmente anche sull'edema.

In casi di edemi oscuri e in rapporto con le mestruazioni, MOLNAR e GRUBER hanno notato che forti dosi di ormone ovarico associato all'ormone preipofisario si sono mostrati senza effetto. Anche le iniezioni intramuscolari di calcio o l'acidificazione sono rimaste senza effetti. Soli i diuretici mercuriali e i derivati purinici hanno avuto qualche effetto.

Gli edemi da medicinali è chiaro che abbiano la terapia nella soppressione del medicamento stesso che li ha provocati.

Gli edemi da carenza vanno curati con la somministrazione delle vitamine o dei fattori mancanti nell'alimentazione che li ha prodotti.

Negli edemi di origine disendocrina il prodotto della ghiandola alterata cercherà di vincere l'alterazione stessa. LANGERON, PAGET, LEDIEU (1934) con esperimenti clinici numerosi hanno messo in rilievo soprattutto l'azione interstiziale (di arricchimento del sangue di liquidi con meccanismo di plasmemiasi) che possiedono gli estratti tiroideo ed epatico, opponendo quest'azione a quella puramente renale e diuretica della teobromina e mettendo in rilievo l'interesse che ha praticamente l'associazione di questi due meccanismi.

Le ipoproteinemie vengono combattute efficacemente somministrando diete ricche di proteine, limitando il cloruro di sodio, usando a intervalli diuretici acidificanti, facendo trasfusioni di sangue o di plasma e iniezioni endovenose di acacia in soluzioni iso o ipertoniche, secondo un metodo proposto da qualche A. americano, ma non scevro di pericoli.

E riportandoci infine a quella che è la moderna concezione (patogenetica) fisico-chimica degli edemi non potremo trascurare per essi la terapia basata sul riportare al normale l'equilibrio fisico-chimico alterato e che della sua stessa alterazione si fece causa dell'edema.

Concetto vasto se consideriamo in quali e quante maniere (dosi, qualità, ecc.) possono i fattori fisico-chimici alterarsi: semplice e unificabile se, partendo da una prevalente alterazione di detto equilibrio, possiamo a questa ricondurre tutte, anche se complesse e vaste ci sembrano, le numerose manifestazioni morbose che possono dare l'edema.

BIBLIOGRAFIA

- ALDRICH e MR. CLURE: « Journ. Amer. Med. Assoc. », 1924.
- BARLOCCO: *Le malattie renali*. U.T.E.T., 1927.
- BECKMANN: « Deutsch. Arch. Klin. Med. », 1921.
- BENDIEU e SNAPPER: *La pressione colloidale e il problema dell'edema*. « Klinische Wochenschrift », marzo 1933.
- BINGER e KEITH: *L'azione dei diuretici moderni sui diversi tipi di edemi*. « The Journal of the American Association », n. 26-23, XII, 1933.
- BOTTAZZI: *Atti Società Italiana per il progresso delle Scienze* q. 1927.
- CASSANO: *Diabete insipido e ricambio idrosalino intermedio*. « Le Forze Sanitarie », dicembre 1932.
- A. CLERC, Y. STERNE DELAMARE: « Bull. et Mem. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris », 1932.
- COHNHEIM e LICHTHEIM: « Wirthows Arch. », 1877.
- M. COMEL: *Fisiologia normale e patologica della cute umana*. Treves, 1933.
- M. COMEL: *La genesi degli edemi cutanei*. « Giornale italiano di dermatologia e sifilografia », 1934.
- CURSCHMANN: *Edema climaterico*. « Med. Klinik », settembre 1933.
- DAMAY: *Les hépatites hidropigènes*. 1914.
- DUBREUIL: *Contribution à l'étude des manifestations bucco-faciales de l'œdème de Quinck*. Paris, 1935.
- EPHINGER: « Zur Pathol. und. Therap. d. Mensch. Oedems », Berlin, 1917.
- FALTA und HOGNER: *Ueber Oedeme unklarer geneses*. « Arch. f. klin. Med. », Wien, 1927.
- FIESCHI: *Edema universale disarisco*. « Policlinico », Sez. med., n. 4, 1934.
- FIESSINGER e GOTTLÉ: *Trattamento degli edemi negli epatici*. « Journ. Méd. française », 1934.
- FISCHER: *Das Oedem*. Dresda, 1910.
- FISCHER: *Oedema und Nephritis*. New York, 1921.
- FISCHER: *Kolloidchemie der Wasserbindung*. T. Steinkopf, Leipzig, 1928.
- Y. FLIEDERBAUM: *Recherches sur le rôle dans le métabolisme de l'eau. L'épreuve de la splénocontraction post salyrganique*. « Archives des maladies du cœur des vaisseaux et du sang », 1934.
- H. HAND: *Concentrazione delle proteine del siero in differenti tipi d'edema*. « Arch. int. med. », agosto 1934.
- HARTL: *Le iniezioni di diuretici mercuriali per via addominale nella cura dell'ascite e degli edemi*. « Klin. Wochenschrift », 1933.
- HORSCH: *Su un caso di edema elefantiasico di origine neuropatica*. Bruas, « Beiträge zur Klinische Chirurgie », 1934.
- KRETZ: *Cura degli edemi angioneurotici*. Vallardi, 1923.
- « Wiener Medizinische Wochenschrift », ottobre 1932.
- KROGH: « Anatom. und Physiolog. d. Capillaren », Springer, Berlin 1924.
- JONES: *Eaton Wite. Oedeme post opératoire expérimental*. « Archives of internal medicine », Mai 1934.
- YUNGMAAN: *Ueber eine isolierte Störung des Salzstoff Wechsel*. Klin. Woch., 1922.
- YUNGMAAN: *Zur Pathologie des Salzstoff Wechsel*, ibis, 1923.

- LANGERON, PAGET, LEDIEU: *Glandes endocrines. Métabolisme de l'eau et diurèse. Les œdèmes endocriniens. Etude clinique et expérimentale.* G. Doni, Editeurs, Paris 1934.
- LICHTHEIM: « Virschows Arch. », vol. XXIX.
- LUDOLF KREHEL: *Fisiologia patologica.*
- MARTINET: *Diagnostic clinique.* Masson, Editeur, 1927.
- MEYER, BISCH R.: « Klin. Woch. », 1925.
- MYERS W. and TAYLORS: *Hypoproteinemia probably due to deficient formation of plasma proteins.* « Journ. Am. Med. Ass. », 1933.
- MEMMSCHNEIDER: « Arch. f. Dermatol », 1926.
- MOLNAR und GRUBER: *Edema di origine oscura in rapporto della mestruazione.* « Klinische Wochenschrift », März 1934.
- NADEL: « Arch. f. Dermat. », 1928.
- OSMANN: *Cause degli edemi ai piedi e alle caviglie.* « British Med. Journal », 1930.
- OVERTON: « Pflügers Arch. », 1902.
- RONDONI: « Biochimica », 1928.
- STAEHELIN R.: *Ein fall von allgemeine idiopathischen oedem mit tödtlichem ausgang.* « Zeit Klin. Med. », 1903.
- SCHADE e MENSCHEL: « Zeitschr. f. Klin. Med. », 1923.
- SCHITTENHELM e SCHLECHT: *Die Oedeme Krankheit.* Springer, Berlin, 1919.
- VILLA: *Il ricambio idrico.* Vallardi, Milano.
- VOLHARD e FAHR: *Malattie renali ematogene bilaterali.* « Med. Int. », vol. 3.
- WAHL ROB.: *Il problema della nefrosi lipoidea.* 1931.
- WERTHER: « Zentralblatt f. Haut », 1931.

54122



~~928612~~

