



ITO

VI — N. 6

PUBBLICAZIONE MENSILE
SPEDIZIONE IN ABBONAMENTO POSTALE

AGOSTO 1940-XVIII

La Clinica

DIRETTORI:

PROF. ANTONIO GASBARRINI

DIRETTORE
DELLA R. CLINICA MEDICA
BOLOGNA

PROF. RAFFAELE PAOLUCCI

DIRETTORE
DELLA R. CLINICA CHIRURGICA
ROMA

REDATTORE CAPO
MARIO TRINCAS

REDATTORI PER LA MEDICINA

G. BASSI e G. SOTGIU

REDATTORI PER LA CHIRURGIA

A. QUIRI e E. RUGGIERI

SEGRETARIO DI REDAZIONE

E. BERNABEO

ANNO SESTO

1940

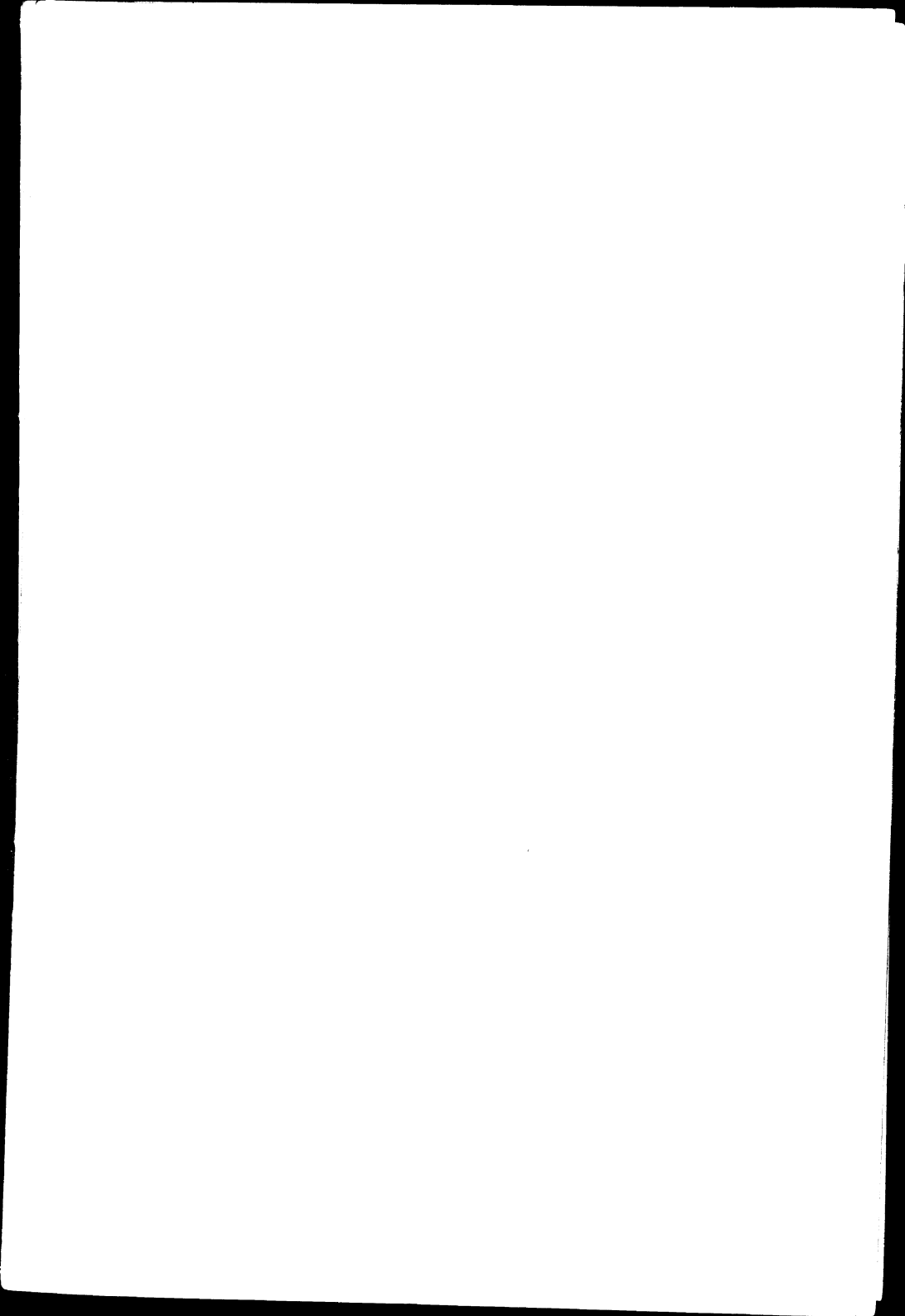


Porpora ortostatica e vitamina P.

DOTT. ARISTIDE BARCAGLIA

AIUTO OSPEDALIERO

L. CAPPELLI — EDITORE — BOLOGNA





Porpora ortostatica e vitamina P.

DOTT. ARISTIDE BARCAGLIA

AIUTO OSPEDALIERO



La denominazione di « porpora ortostatica » fu usata per la prima volta nel 1904 da ACHARD e GRÉNET coll'intendimento di isolare nel vasto gruppo delle malattie emorragiche una sindrome a sè stante avente fisionomia clinica propria, e forse anche, in confronto delle altre manifestazioni purpuriche, indipendenza etiologica e patogenetica.

Sebbene dovesse logicamente imporsi il concetto che alla pressione venosa ortostatica esercitantesi su capillari abnormemente fragili fosse da attribuirsi la parte preponderante nel determinismo del fenomeno emorragico, pure i pareri furono assai discordi quando si cercò di stabilire la causa o le cause prime di questa labilità vasale, e di distinguere quindi etiologicamente il quadro della porpora ortostatica dalle altre svariate sindromi emorragiche.

Alcuni casi tipici, dopo quelli di ACHARD e GRÉNET, furono ancora segnalati da HUTINEL, da WOLF, da SCHULTZ e da LUNEDÉ. Ma la forma non giunse tuttavia ad acquistare valore di netta individualità nosologica, venendo invece generalmente considerata quale un particolare aspetto, del tutto occasionale, osservabile in certi singolari quadri della diatesi emorragica: tutt'al più si ritenne che la porpora orto-

statica ne potesse costituire una rara varietà.

Nessun altro valore, dunque, che di sintomo le fu attribuito; ed esso starebbe soltanto ad indicare che nel fenomeno purpurico la componente di maggior importanza può spettare, nel singolo caso, alle alterazioni vasali: fornirebbe, cioè, notizia circa le condizioni di lesa integrità anatomica e funzionale dei capillari stessi.

Se si vada infatti a ricercare quale sia il posto riservato nelle più recenti trattazioni e nelle classificazioni delle porpore alla P. ortostatica, la troveremo elencata ovunque nel capitolo delle « tossicosi capillari emorragiche » quale manifestazione occasionale o parziale sia della Peliosi reumatica, che del morbo di Schönlein-Henoch, come pure della Porpora anafilattoide di Glanzmann.

Anche in « Nouvelle Pratique Dermatologique » di DARIER, SABOURAUD, GOUGEROT, MILLIAN, PAUTRIER, ecc. è nel capitolo della « Purpura Rhumatoïde (maladie de Schönlein) che, come aspetto particolare, si accenna alla porpora ortostatica.

Più recentemente CHEVALLIER, dopo aver distinto in base alle caratteristiche etiologiche le Porpore in forme infiammatorie e distrofiche ⁽¹⁾, elenca le manifestazioni

(1) Presentano, rispettivamente: le prime un manicotto leucocitario più o meno largo attorno al vaso che costituisce il centro dell'emorragia; le seconde, assenza assoluta di infiltrati leucocitari perivasali, ed alterazioni invece più o meno facilmente rilevabili e più o meno costanti dei vasi stessi (disgenesia e degenerazione endotelio-parietale - vera e propria capillarosi).

purpuriche ortostatiche tanto tra le forme infiammatorie primitive, quelle a decorso cronico soprattutto (Porpora cronica ortostatica, ad etiologia assai discussa, tubercolare forse?); quanto tra le forme distrofiche. Di queste ultime, rare per verità, e di etiologia pure misteriosa, l'A. distingue varie sottospecie:

1°) Porpore reattive pure (P. réactionnels purs) dovute ad influenza nervosa pura od a fattori ancora imprecisati, infettivi o tossici;

2°) Porpore degenerative semplici (scorbuto, porpora senile di Bateman);

3°) Porpore discrasiche acquisite (anche cachettiche);

4°) Porpore tossiche (da cause conosciute: benzolo, arsenico, arsenobenzolo, sali d'oro, Radium e raggi X);

5°) Porpore costituzionali.

Sarebbero queste ultime, per vero, delle forme anche gravi; soprattutto quelle già manifeste nei primi mesi di vita. Il loro inizio più frequente è però verso i 7 anni od alla pubertà; più di rado in età posteriore. Prediligerebbero il sesso femminile, presentando talora anche una eredità diretta; e concomiterebbero quasi sempre emorragie mucose e viscerali. Dal punto di vista istologico, poi, non si troverebbero lesioni particolari dei vasi: al massimo qualche cellula endoteliale alterata.

Anche a proposito di queste porpore costituzionali CHEVALLIER accenna alla possibilità di ortostatismo; pur riconoscendo all'anafilassi la parte più importante nel loro determinismo occasionale.

Quanto alle cause, per verità incertificabili, di tutte queste forme di porpora, dove il fenomeno ortostatico può essere prevalente, ed a base delle quali si deve ammettere che stia una particolare labilità vasale, sconosciuta nella sua vera essenza e nelle sue modalità di comparsa (fragilità vasale costituzionale, angiopsatiosi essenziale di

CECONI), molti AA. penserebbero volentieri alla lue ereditaria (CASSOWITZ, FRONTALI, PFAUNDLER); altri ad imprecisabili stati disendocrini.

Senza riferire, ora, minutamente tutto quanto è stato congetturato a proposito della etiologia e della patogenesi delle manifestazioni diatesico-emorragiche, ed omettendo, per brevità, di richiamare i classici concetti classificatori delle porpore (sindrome emofila, emogenica, ed anemopatica di Chevallier, rispettivamente corrispondenti alle forme di P. ipotrombica od atrombica, alla P. piastrinopenica o trombocopenica, ed infine alla P. vascolare propriamente detta, con tutte le sue varietà di P. allergica o anafilattoide di Glanzmann, di P. reumatica di Schönlein, di P. addominale di Henoch, di P. fulminante ecc.), ricorderò soltanto alcune ipotesi tra le più recenti che considerano il modo di produzione del fenomeno purpurico, come quelle che particolarmente ci interessano nei riguardi dell'osservazione clinica che è oggetto di questa Nota.

A lato di una vera e propria fragilità capillare intesa nel senso puramente istologico, e condizionante una effettiva emorragia per rexin sulla base di alterazioni distrofiche o degenerative endotelio-parietali, da causa discrasica, avitaminosica, tossica od infettiva (capillarosi, capillarite, e pericapillarite), si è voluto considerare un altro fattore emorragiparo.

Sarebbe questo un disturbo puramente funzionale, una mejopragia capillare, che può verificarsi indipendentemente da qualsiasi alterazione strutturale del capillare stesso, e che si traduce esclusivamente in un aumento della permeabilità della parete endotelio-avventiziale attraverso la quale sia gli elementi plasmatici che le cellule rosse del sangue filtrano e fuoriescono per diapedesin.

Ora, questo fenomeno potrebbe verificarsi, come pensano MÜLLER ed ELLMER,

tanto per una condizione morbosa costituzionale, quale è quella che sta a base della cosiddetta *sindrome spastico-tonica* (in cui le arteriole dell'ansa capillare sono in contrazione spastica, mentre il tratto venoso e le venule si presentano dilatate, con corrente circolatoria rallentata, e del tutto incapaci di contrarsi (aneurismi capillari), costituendo quivi in tal modo, come dice SAMEK, una sede elettiva per le emorragie diatesiche); quanto infine per quelle modificazioni di natura fisico-chimica della parete capillare che si pensa siano indotte dalla anafilassi (Glanzmann).

FRONTALI vedrebbe un rapporto anche con turbe neuro-vegetative verificabili in occasione di malattie infettive, quali la scarlattina, l'influenza, od in seguito ad alcune intossicazioni.

Da altri si attribuisce ad ipotonia simpatica questo aumento della permeabilità capillare, conseguente ad un supposto stato iposurrenalico; e vi è pure chi pensa all'intervento di una causa infettiva (tubercolosi, sepsi reumatica attenuata, ecc.).

È stata tenuta in considerazione, infine, tanto al riguardo del semplice aumento della permeabilità capillare (senza coesistenti lesioni vere e proprie della parete endotelio-avventiziale), quanto agli effetti di genuine alterazioni degenerative della stessa, anche la possibile azione di sostanze istamino-simili che, secondo FRANK, potrebbero ripetere una origine intestinale ed essere dovute alla disintegrazione batterica delle proteine alimentari. (Ciò soprattutto per le porpore anafilattoidi).

LUNEDEI invece pensa che per un alterato metabolismo tissulare, in causa di condizioni svariate (stasi provocata, ortostatismo, stimoli chimici, fisici, ecc.), altre sostanze di natura non istaminica vengano liberate in seno ai tessuti, le quali possono indurre le stesse alterazioni funzionali dei

capillari. Queste sostanze emorragizzanti, come le chiama l'A., venute a contatto dei capillari ne determinerebbero un aumento della permeabilità, agendo direttamente sul loro tono e provocando in tal guisa la intensa dilatazione che prepara la strada alla diapedesi delle emazie.

Tale fenomeno da LUNEDEI viene indicato col nome di « angiofilia tissulare emorragica » o più semplicemente di « angiofilia » (1).

Del tutto recentemente, però, la regolazione della permeabilità capillare fu trovata essere in particolare dipendenza di una nuova vitamina isolata dal limone, dalla paprica ecc., la cosiddetta « vitamina P. » o « *vitamina della permeabilità* », all'alterato apporto od alla alterata utilizzazione della quale (dagli alimenti) potrebbero essere attribuite certe sindromi purpuriche. TORBEN JERSILD, ad esempio, ritiene decisamente che il morbo di Schönlein-Henoch sia causato da carenza P.

Per converso, alcuni stati emorragici (e sembra esclusivamente le porpore vascolari) possono avere netto vantaggio dalla sua somministrazione sia parenterale che per os. Ma sopra questo punto ritornerò più tardi a proposito della terapia istituita nel caso venuto alla nostra osservazione.

Accennerò ora, invece, a qualche argomento che si riferisce soprattutto alla manifestazione ortostatica del processo purpurico, indipendentemente dalla forma diatesico-emorragica in cui essa si presenta.

Ecco alcuni fatti che possono tornare utili nell'interpretare l'osservazione da noi fatta.

Dice anzitutto FRONTALI che, in condizioni normali, i capillari possiedono una resistenza tanto elevata da superare la pressione che regna nelle medie arterie: ed in particolar modo è agli arti inferiori dove

(1) Questa sarebbe più spiccata verso il 6° anno di vita, meno prima e dopo tale età.

la resistenza dei capillari è più elevata che in qualsiasi altra parte del corpo. Con questo concorda perfettamente il fatto che sono appunto i vasi degli arti inferiori quelli sui quali si fa maggiormente sentire l'influenza della gravità.

Lo stesso FRONTALI ha poi stabilito che la resistenza vasale è diversa nelle diverse regioni della cute, presentando per altro differenze abbastanza notevoli da un individuo all'altro. Ciò che sembra paradossale si è che il valore di essa sia manifestamente maggiore nel bambino che non nell'adulto. Nei bambini, entro il primo anno di vita, essa varia infatti tra 200 e 250 mm. di Hg.; ed è solo dopo il X anno che si approssima al valore medio dell'adulto: mm. 150.

Altro fatto messo in rilievo dagli studi di FRONTALI è il seguente: sia nel bambino che nell'adulto « la tensione capillare è assai minore della pressione necessaria a rompere le pareti endoteliali ». Ad es., la pressione capillare media misurata in 12 bambini tra 2 e 10 anni, risultò essere di mm. 9,3 di Hg., mentre la resistenza capillare media era stata stabilita in 150-200 mm. di Hg. Rispettivamente nell'adulto, contro una pressione capillare media di 9,2 mm. di Hg. si trovò una resistenza capillare media di 150 mm. di Hg.

Dalle osservazioni dello stesso Autore risulterebbe, per altro, l'esistenza di strutture capillari diverse nelle diverse regioni del corpo. « Sugli arti inferiori, alla faccia interna della coscia le anse appaiono generalmente sottili ed allungate, con una rete sub-papillare bene distinta; alla faccia esterna, dove per solito si è trovata la massima resistenza vasale, le anse sono più corte, più tozze, e la rete sub-papillare è più rada ».

Nella gamba, poi, le immagini capillari scopiche sarebbero notevolmente diverse. Ed è appunto con questa diversa struttura

regionale dei capillari cutanei che si devono assai probabilmente mettere in relazione le variazioni regionali della resistenza capillare.

Non si può tuttavia escludere che in ciò possano intervenire altri fattori. LUNEDI, ad es., nell'interpretare come mai nella stasi provocata manichino del tutto le manifestazioni petecchiali al palmo della mano, ha supposto « una minore lassità del connettivo in tale regione; come all'opposto alla maggior lassità connettivale è soprattutto da attribuirsi, verosimilmente, la apparente minore resistenza capillare alla piega del gomito, nella prova di HECHT, del martello ».

In ogni caso è degno di nota, nei riguardi delle manifestazioni ortostatiche, il rilievo fatto già da FRONTALI, che negli individui colpiti da porpora la resistenza dei capillari cutanei è diminuita particolarmente agli arti inferiori dove, come s'è detto, essa è normalmente più elevata.

Secondo l'ipotesi di LUNEDI circa una patogenesi metabolico-tissulare delle manifestazioni purpuriche (ipotesi che riflette anche un fenomeno di sensibilizzazione e refrattarizzazione dei capillari stessi di fronte alle particolari sostanze che si liberano in seno ai tessuti per l'alterato ricambio dei medesimi in determinate condizioni), il fatto della predisposizione degli arti inferiori alla porpora verrebbe spiegato, anche indipendentemente dalla esistenza di un fattore costituzionale o condizionale di diminuita resistenza capillare.

Se cioè, per effetto della ortostasi (considerata da LUNEDI alla stessa stregua della stasi provocata) si debbano avverare effettivamente le perturbazioni metaboliche tissulari prospettate, sembrerebbe logico il fatto che solo agli arti inferiori debba comparire la fioritura delle petecchie. E poichè le sostanze emorragizzanti liberate agirebbero da sensibilizzatori, dovremmo avere di conseguenza a lato dei fenomeni di sen-

sibilizzazione, come in qualsiasi altro quadro anafilattico, anche delle fasi di refrattizzazione, le une alternantisi alle altre. È appunto in questa alternanza o periodicità di meccanismi allergici che LUNEDI trova la spiegazione della maniera di svolgersi abituale delle manifestazioni ortostatiche, come del resto di tutte le altre manifestazioni purpuriche (soprattutto di quelle del m. di Schönlein-Henoch, forma in cui l'ortostatismo maggiormente ha modo di provocare sintomi emorragici): nella costanza cioè delle caratteristiche poussées ortostatiche.

Lo stesso meccanismo di sensibilizzazione o di anafilassi si esplicherebbe per altro colla comparsa, talora notata, di manifestazioni urticarioidi ortostatiche, sia in modo del tutto isolato, che concomitanti alla produzione petecchiale (orticaria ortostatica).

Però, si deve pensare che se non esistesse una particolare fragilità congenita od acquisita dei capillari agli arti inferiori, intesa tanto in senso istologico che funzionale, si dà permettere la emorragia per rexin o per diapedesi, le sostanze emorragizzanti di LUNEDI e quelle istamino-simili di FRANK non saprebbero probabilmente avere alcuna parte nella produzione del fenomeno petecchiale.

C'è da chiedersi, d'altra parte, come mai in un individuo che mostri una porpora ortostatica, la stasi provocata nell'arto superiore, sia applicando il laccio che tenendo l'arto stesso a lungo in posizione declive, non porti ad alcuna produzione di petecchie od al massimo ve ne faccia comparire soltanto qualcuna rara.

Così pure rimane da spiegare come mai la prova di PATELLA, dello stropiccio, e meglio ancora la prova della perfrigerazione di cui dirò a suo tempo, non diano alcun risultato se eseguite sull'arto superiore, mentre sono nettamente positive sull'arto inferiore. Non basta: se debba am-

mettersi, come pensa LUNEDI, una alterazione del ricambio tissulare anche in seguito a perfrigerazione, perchè le abnormi sostanze liberate (e le esperienze che esporrò in seguito lo hanno dimostrato) non agiscono se non quando interviene l'ortostasi? Bisogna venire a concludere per forza che esista una labilità vasale regionale, sia congenita o costituzionale che acquisita, la quale faciliti l'azione sopra i capillari di queste sostanze vasodilatanti e permeabilizzanti accumulate nei tessuti per effetto di un alterato metabolismo.

In questo senso appunto si orientano anche le conclusioni di LUNEDI, quando, a proposito di angiofilia tissulare emorragica, vien detto che « l'angiofilia può essere espressione di variazioni costituzionali o di variazioni acquisite; può essere generalizzata o strettamente localizzata a particolari organi od a particolari regioni, anche a piccolissimi distretti ». In taluni casi, soggiunge l'A., può anche « esistere un grado di angiopsatiosi tale da permetterci di sospettare che sia sufficiente la normale pressione endovasale a determinare la rottura dei piccoli vasi ». Ciò che effettivamente si verifica nell'ortostatismo.

Prima di riferire sul caso occorso alla nostra osservazione, credo opportuno richiamare brevemente le caratteristiche cliniche più salienti della Porpora di Schönlein, o Porpora reumatoide, nel quadro della quale, secondo la maggior parte degli AA., già fu detto che si possono spesso osservare le manifestazioni ortostatiche, talora anche in modo assolutamente preponderante od esclusivo.

PAUTRIER considera la forma di Schönlein tra le porpore primitive da causa indeterminata; e dice che spesso, dopo qualche prodromo caratterizzato da stanchezza, indolenzimento muscolare, talora anche

preceduta od accompagnata da qualche elevazione termica, si ha una comparsa di petecchie e di piccole ecchimosi localizzate di preferenza agli arti inferiori. Contemporaneamente però si possono osservare pure degli elementi papulosi emorragici, urticarioidi, e si può anche avere la manifestazione di un eritema polimorfo o di un eritema nodoso. L'eruzione avviene abitualmente per poussées succedentisi ad 8-10 giorni di intervallo, per un periodo variabile da 3 o 4 settimane fino a parecchi mesi. Soprattutto le manifestazioni purpuriche agli arti inferiori ricompaiono quando l'ammalato tenti di alzarsi (porpora ortostatica di Achard e Grénet).

È stato osservato infine che anche le eruzioni che susseguono alla prima sono precedute generalmente da tumefazioni più o meno diffuse degli arti, ovvero limitate al collo del piede, al polso, al ginocchio, alle dita. Le articolazioni colpite sono deformate e dolenti; però abitualmente senza versamento nella cavità sinoviale. Sono frequenti anche i dolori fugaci lungo le guaine tendinee, i muscoli, le ossa; e concomitano talora dei disturbi gastro-enterici (dolori epigastrici, vomiti e diarree).

I casi, relativamente rari, in cui la sintomatologia addominale compare dall'esordio della malattia o predomina nel quadro morboso, assumendo talora una gravità allarmante (enterorragie) costituiscono quella forma che fu chiamata porpora addominale di Henoch. È raro che si abbiano, oltre a queste, altre emorragie mucose all'infuori di qualche epistassi; e solo in qualche caso si è visto comparire ematuria.

Sarebbe dunque caratteristica della porpora di Schönlein, come del resto tutti gli AA. ripetono, il decorso a poussées successive verificantisi ad intervalli regolari; dal qual fatto deriva che in genere sugli arti stessi si nota la coesistenza di elementi purpurici di età differente.

I casi osservati e riferiti in cui la esclusività assoluta o la preponderanza manifesta delle manifestazioni petecchiali agli arti inferiori fece parlare di porpora ortostatica, sono assai rari nella letteratura. A me risulterebbero solo quelli di HUTINEL, di ACHARD e GRÉNET, di WOLF, di SCHULTZ, e di LUNEDEI.

Nell'ammalata studiata da LUNEDEI, ad esempio (volume XXXIII della *Rivista di Clinica medica*, n. 12, VIII osservazione) le manifestazioni emorragiche spontanee erano del tutto limitate agli arti inferiori e comparivano, di regola, quando l'ammalata trascorrevva alzata, seduta od in piedi, diverse ore. L'A. aggiunge di aver provato in questo caso a far tenere pendente dal letto l'arto superiore per un'ora, ripetutamente, senza che comparissero quivi petecchie.

Nel caso di SCHULTZ le manifestazioni petecchiali ortostatiche erano state precedute a distanza da forti epistassi. Immediatamente prima dell'inizio della forma vi era stato un raffreddore; e nei primissimi giorni dopo la comparsa delle manifestazioni emorragiche agli arti inferiori vi era stata una modica febbre. L'ammalata (un'operaia di 21 anni) ebbe poi nel decorso della forma ripetute epistassi, tumefazioni e dolori al collo del piede, cefalea; e fu accertato che le petecchie agli arti inferiori si moltiplicavano manifestamente nella stazione eretta. SCHULTZ, riconosciuto il carattere anafilattoide della forma, credette di farla rientrare nella porpora reumatoide di Schönlein. Non poté però escludere del tutto l'eventuale relazione tra di essa ed una infezione tubercolare latente, in considerazione della coesistenza di sospette alterazioni radiologiche dell'ilo polmonare e dell'apice destro.

WOLF a sua volta osservò manifestazioni purpuriche ortostatiche in 3 ragazzi nei quali era stata accertata una eredità tubercolare. E pure ad una probabile etio-

logia tubercolare sono state riferite le porpore ortostatiche osservate da ACHARD e GRÉNET. Soprattutto in uno dei 3 casi riferiti da questi AA. (si trattava di un tubercoloso nel quale comparivano piccole petecchie alle estremità inferiori durante la stazione eretta) era stato suggestivo per l'etiologia specifica anche il ritrovamento nel liquor cerebro-spinale di numerosi linfociti e di mononucleari.

Senza alcun particolare riferimento etilogico, PECK e ROSENTHAL portano infine alcuni casi di porpora ortostatica, forma che essi classificano tra le porpore atrombocitopeniche, e precisamente tra le porpore vascolari. Pensano infatti gli AA. che debba esistere a base della forma una debolezza vasale congenita, sì che lo sforzo dovuto all'ortostatismo non può essere sostenuto dai capillari delle estremità inferiori.

OSSERVAZIONE CLINICA

M. Virginia, di anni 19, operaia, entrata il 1° settembre 1939 al Padiglione Sacco per porpora emorragica.

Genitori sani. Una sorella ha presentato verso il 18° anno di età modeste manifestazioni petecchiali agli arti inferiori, in stretto rapporto colla stazione eretta e col cammino; altre petecchie in numero assai minore si facevano notare nel contempo anche alla regione interna delle braccia. Tali manifestazioni purpuriche durarono per un periodo di circa un anno e mezzo, verificandosi quasi esclusivamente durante la stagione primaverile ed estiva. Da vari anni non ha più presentato alcun segno della forma.

Un altro fratello è invece del tutto indenne da tare emorragiche.

La nostra paziente ebbe allattamento mercenario (a casa della nutrice). L'accrescimento fu stentato durante i primi 20 mesi (epoca in cui cominciò a camminare); quindi vi fu una ripresa regolare dello sviluppo. Morbillo a 3 anni. Pertosse a 7 anni.

Cominciò a quest'epoca a soffrire di dolori ai piedi (all'arco ed al dorso) accompagnati talora da lieve tumefazione delle caviglie, ed accentuantisi in netta relazione colla stazione eretta prolungata e col cammino. È vivo tuttora nella mente dell'ammalata il ricordo di simili soffe-

renze che non le permettevano di prendere parte ai giuochi infantili.

Dagli 11 ai 14 anni accusò periodicamente dolori a tipo reumatoide ai muscoli delle coscie e delle gambe, senza avere tuttavia mai febbre e del pari senza mai aver notato alcuna manifestazione cutanea. Fu curata per reumatismo. Ricorda peraltro che in questo periodo si manifestarono ripetute ed abbondanti epistassi.

Ma fu soltanto all'età di 14 anni che la ragazza ebbe a notare la prima comparsa di alcune macchie emorragiche di grandezza varia (al massimo larghe quanto un'unghia di pollice) alla regione interna ed inferiore delle coscie. Il manifestarsi di questi elementi purpurici pare non fosse stato preceduto da alcuna accentuazione dei dolori muscolari abituali; coincideva invece un vivo senso di bruciore cutaneo superficiale all'atto della loro comparsa. Dopo una pausa di circa 3 settimane, durante le quali le petecchie erano del tutto svanite, vi fu una nuova poussée di simili elementi nelle medesime sedi; e da allora le manifestazioni purpuriche si ripeterono accessalmente circa ad ogni mese, senza però altri sintomi soggettivi od obbiettivi concomitanti.

Sopravvennero al 15° anno le mestruazioni, susseguitesi per vero fino ad oggi con ritmo regolare, di durata pure sempre uguale (circa 4 giorni) e normali per quantità; non mai dolorose.

Da questo inizio della vita sessuale fino ai 17 anni le poussées emorragiche osservarono presso a poco lo stesso ritmo, verificandosi circa una settimana avanti il flusso mestruale. Gli elementi purpurici si fecero però man mano sempre più numerosi, e comparvero alfine oltre che su tutta l'estensione delle coscie, anche alle gambe ed al dorso dei piedi. Tanto prima che durante la poussée venivano accusati dolori muscolari più vivi ed i soliti bruciori superficiali; disturbi però questi che bentosto si risolvevano del tutto dopo 3 o 4 giorni, contemporaneamente all'impallidire degli elementi emorragici. Le epistassi invece s'erano fatte da qualche tempo più rare.

Arriviamo così al periodo ultimo e più grave della malattia. A 17 anni la paziente è costretta ad abbandonare per lunghi periodi l'officina dove lavora, perchè oltre ai dolori muscolari divenuti vieppiù molesti, compaiono anche algie e tumefazioni alle caviglie ogni qualvolta si ripresentano le poussées emorragiche.

Queste ultime poi sono divenute anche più abbondanti, e sono notevolmente più frequenti per ritmo: compaiono infatti quasi ad ogni settimana: e sono sempre strettamente localizzate

agli arti inferiori. Le epistassi al contrario sono divenute ancora più rare; e la temperatura corporea non ha mostrato mai variazioni di sorta. Riferisce l'ammalata che le poussées più violente comparivano durante i mesi estivi.

Dopo un breve ricovero in Ospedale (agosto 1938), la forma assume infine un ritmo ed una gravità impressionanti: le poussées emorragiche sopraggiungono ad ogni 3-4 giorni, e tempestano letteralmente di una miriade di petecchie gli arti inferiori. La deambulazione comporta molta fatica e dolori vivissimi. Le epistassi da vari mesi non si ripetono più. Però l'ammalata accusa ora in più qualche crisi dolorosa epigastrica.

Poichè i diversi e svariati tentativi terapeutici fatti (calcio endovena, gelatina, trombocitina, Cebion) non hanno sortito alcun esito, nel settembre del 1939 viene nuovamente portata in Ospedale.

Qui la ragazza entra presentando gli arti inferiori completamente cosparsi di petecchie di varia grandezza (da una capocchia di spillo ad una moneta da due soldi). I confini del territorio dove la manifestazione purpurica ha sede, sono precisamente segnati dalle pieghe inguinali, dalle creste iliaiche e dal limite superiore delle regioni glutee. Il tronco, gli arti superiori ed il viso rimangono del tutto indenni.

È da notare inoltre che frammezzo agli elementi purpurei non si riscontra alcuna altra manifestazione sia a carattere urticarioide, che papuloso od eritematoso; come pure è da rilevare che gli stessi elementi petecchiali non sono in alcun modo sopraelevati sul livello della cute circostante.

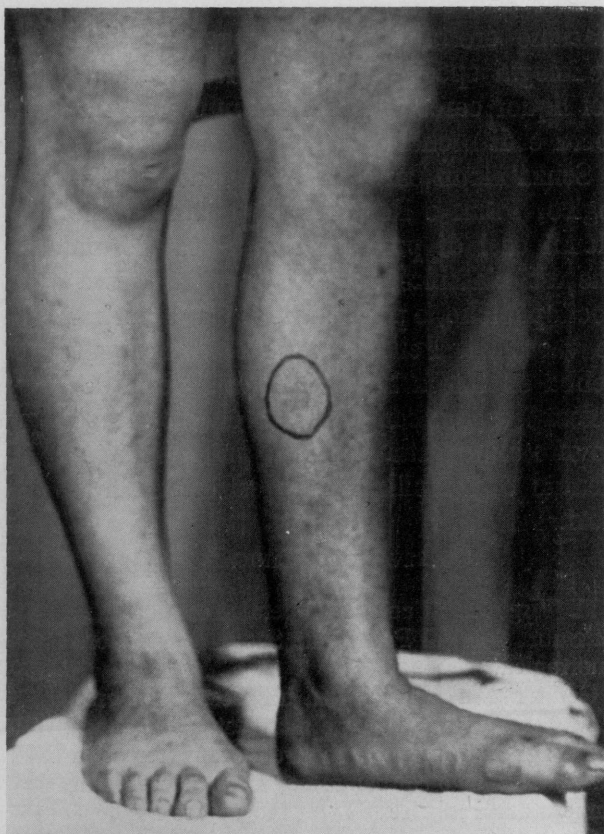
Non vi è febbre; non sono in atto, nè comunque appaiono segni di pregresse emorragie mucose; non vi sono indizi di emorragie interne, gastro-intestinali, reno-vescicali, od uterine. La malata accusa dolori alle masse muscolari degli arti inferiori, e mostra una lieve tumefazione delle caviglie. Non vi sono varici, e neppure sono rilevabili altre distrofie di vasi superficiali. Ha invece dei piedi manifestamente piatti. Nessun rilievo a carico delle linfoghiandole periferiche.

Tralascio di riferire il reperto particolareggiato dell'esame dei vari organi ed apparati, perchè assolutamente negativo sotto ogni riguardo: anche al cuore nessun segno di lesioni endo- mio- o pericardiche riferibili ad una infezione reumatica attuale o ad esiti di un reumatismo pregresso. P. A. 105/65.

Sono negativi completamente gli esami ripe-

tuti delle deiezioni, sia al riguardo di una eventuale eritrocituria minima, che di sangue occulto o di uova di parassiti nelle feci.

L'esame morfologico del sangue dà come media: emometria 78 %; 3.900.000 globuli rossi; valore globulare 1; globuli bianchi 6.600, con



formula leucocitaria normale, e pure con normali caratteri morfologici e cromatici delle emazie. Piastrine 230.000. Reazioni di Wassermann, Sachs e Kahn negative. Cutireazione alla tubercolina vecchia umana di Koch positiva debole col metodo di v. Pirquet.

Nessuna deviazione dalla norma del ricambio emoglobinico (bilinogeno urinario 1:1; bilinogeno fecale 1:100; bilirubinemia totale 0,40 %; reazione di v. d. Bergh diretta negativa, indiretta lievemente positiva. Calcio nel siero mmg. 9,2 %. Fosforo mmg. 3,2 %. Azotemia a digiuno 0,38 ‰. Glicemia a digiuno gr. 0,94 ‰.

Le prove emogeniche hanno fornito i seguenti risultati: tempo di emorragia 2 ½ primi; tempo di coagulazione (in vetrino) iniziale 3 primi; completa 7 ½ primi; retrazione del coagulo buona.

La prova del laccio, eseguita col bracciale del

Riva-Rocci mantenendo la contropressione appena di poco sotto la massima arteriosa, per un tempo di 10 primi, ha dato una copiosa fioritura di minutissime petecchie sulla superficie volare dell'avambraccio; più fitte immediatamente sotto la strettura, presso la piega del gomito. Qualche minuto gruppo di petecchie si è osservato anche al polso ed al dorso della mano; un gruppetto di elementi più voluminosi nella regione del 1° metacarpo.

Lasciando invece il braccio penzoloni per altrettanto tempo fuori dal letto (un'ora circa), non si osserva altro all'infuori di una modica cianosi della mano e soprattutto delle dita.

Anche all'arto inferiore la stasi, provocata applicando un laccio al terzo medio della coscia, ha determinato la comparsa di numerose petecchie subito sotto la strettura (soprattutto alla regione interna del ginocchio); altre piccole alla regione malleolare interna; rarissimi elementi al polpaccio ed al dorso del piede.

Eseguito infine una fasciatura compressiva degli arti inferiori (dal piede al ginocchio) con una benda elastica, ed obbligando l'ammalata a rimanere alzata per molte ore, si è potuto osservare un'abbondante e vasta eruzione di petecchie disposte per lo più a guisa di striscie corrispondenti ai giri della fascia. Per altro, anche nelle regioni intermedie tra una striscia e l'altra si era verificata ugualmente la produzione degli elementi purpurici (isolati).

La prova di Patella (dello stropiccio) all'avambraccio è stata negativa; mentre sulla regione interna della coscia fu negativa in clinostatismo, e fortemente positiva in ortostatismo.

La prova del martello, la prova di Koch (5 punte di spillo in 4 cmq. di cute); la prova della coppettazione (di Hecht), della senapizzazione e della immersione delle estremità in acqua calda e fredda, istituite sia agli arti superiori che a quelli inferiori, al pari della prova di Hess (iniezione intradermica di soluzione fisiologica) diedero risultato assolutamente negativo.

Anche la *intradermoreazione istaminica* non fornì rilievi speciali. Infatti il pomfo raggiunse il massimo sviluppo (8 mm. di diametro) entro i primi 10', presentando tutt'attorno un alone eritematoso della larghezza di mm. 18; e scomparve del tutto dopo un'ora, senza che si manifestasse alcuna petecchia sia al punto di iniezione che nella zona circostante.

La *intradermoreazione adrenalinica* ha dimostrato invece qualche nota particolare. All'avambraccio (regione volare), dopo 10' il piccolo pomfo bianco iniziale lascia il posto ad un'eri-

tema (vaso-dilatazione) rispettante esattamente la stessa sede; mentre tutt'attorno è comparso un alone ischemico dello spessore di 2-3 mm. All'esterno di questo si è formata pure una zona di eritema larga circa 1 cm. Nessuna petecchia però, nè durante lo svolgersi di queste fasi reattive, nè dopo la scomparsa definitiva di ogni reazione, avvenuta dopo un'ora all'incirca. Residua soltanto una ristretta zona di colorito cianotico in sede del pomfo iniziale.

Alla gamba (regione poplitea) la parte periferica del pomfo costituitosi inizialmente, dopo 10 primi acquista colorito bluastr-violaceo, ecchimotico, mentre il nucleo centrale di esso rimane bianco. Si è formato anche qui il doppio alone concentrico ischemico ed eritematoso, presso a poco nella stessa misura che all'avambraccio. Soltanto la durata della reazione è stata in questo caso maggiore: dopo un'ora infatti permane ancora l'alone ischemico, ed il pomfo iniziale è divenuto completamente cianotico nel mentre vi compaiono alcune minute petecchie.

E da ricordare, a proposito di queste prove di fragilità capillare, che anche la stasi provocata con allacciatura degli arti, non ha determinato una più spiccata produzione di petecchie, sia all'avambraccio che alla gamba, in quelle sedi dove era stata fatta in precedenza la senapizzazione; come pure in corrispondenza delle tenui tracce lasciate dalla tubercolino-reazione eseguita 8 giorni avanti. Non solo, ma anche in sede della cutirazione praticata per controllo pure alla gamba (e quivi pure debolmente positiva), l'ortostasi non ha determinato una maggior produzione di petecchie in confronto alle altre regioni dello stesso arto inferiore. Infine lo studio del dermografismo nei vari distretti cutanei non diede alcun risultato degno di nota.

L'*esame capillaroscopico* eseguito ai polpastrelli delle dita della mano, ha dimostrato anse capillari malamente percettibili, visibili soltanto nel tratto intercalare, poco evidenti su sfondo giallastro. Il ramo arterioso è breve, filiforme; al suo estremo si apre il tratto intercalare che è ampio e circonvoluto. I rami venosi sono molto tortuosi, lievemente varicosi; e quasi tutte le anse hanno decorso a cifra 8 od a battipanni. Corrente lenta, granulare. Alla prova di Weig: arresto dopo 15 secondi, ripresa del circolo a 100 mm. di Hg. Non si vedono i vasi del plesso sotto-capillare.

Alle dita dei piedi sono pure malamente percettibili rare anse capillari identificabili appena nel tratto intercalare che è molto tortuoso, e perciò ne ostacola la buona messa a fuoco. Il tratto

intercalare è dilatato, tortuoso, disposto in vari piani, sì che non è possibile percepire la corrente circolatoria. In complesso si ripete, aggravato, il reperto trovato a carico dei capillari delle dita delle mani.

Col riposo assoluto a letto, entro 8 giorni, è scomparsa ogni traccia della imponente manifestazione purpurica agli arti inferiori; e parallelamente sono svaniti del tutto sia i dolori muscolari che le tumefazioni peri-malleolari. Ma non appena l'ammalata lasciò il letto, si ebbe una nuova fioritura di petecchie, per lo più minute però, e sempre disseminate nelle sedi abituali.

Qualche volta, in corrispondenza di pieghe accidentali degli indumenti che avevano determinato un attrito od una strettura temporanea, si sono viste comparire striscie emorragiche anche di notevole ampiezza.

Insomma, durante i 4 mesi di degenza in Comparto, frequenti volte potemmo assistere alla ricomparsa delle manifestazioni emorragiche agli arti inferiori in diretta dipendenza dell'ortostatismo, ed al rapido svanire delle stesse col riposo assoluto a letto. Del pari, invariato restando il tempo in cui l'ammalata stava giornalmente in piedi e camminava, ci fu possibile di notare spesso anche una sorta di periodica recrudescenza delle manifestazioni purpuriche. Non comparvero mai epistassi, nè altre emorragie mucose; non mai elevazioni termiche. Invece per qualche giorno l'ammalata ebbe ad accusare dolori addominali a tipo colico, non però accompagnati da turbe dell'alvo. Del pari vennero talora segnalate lievi algie incostanti e saltuarie alle regioni malleolari, senza alcuna apprezzabile alterazione morfologica corrispondente.

Diuresi sempre regolare. Nessun carattere abnorme dei tributi mensili. Persistente ipotensione arteriosa, con valori abituali di 100/65, ed oscillazioni tra 115-95 di massima, e 70-60 di minima.

Le terapie attuate durante la lunga degenza dell'ammalata in Ospedale furono diverse: nessuna però arrivò mai a dare un miglioramento della forma con qualche sicurezza accertabile.

Infatti, se dopo il tentativo iniziale con salicilato di sodio le manifestazioni pur-

puriche giunsero a scomparire del tutto, la regressione non può certamente venire ascritta al rimedio usato, ma sibbene al riposo assoluto a letto che l'ammalata dovette osservare. Ne è stata una riprova eloquente la immediata ricomparsa delle petecchie che coincise col ritorno alla stazione eretta ed alla deambulazione.

Accennerò brevemente anche alla completa inefficacia del calcio endovena, e della somministrazione, pure per via endovenosa, di calcio combinato ad acido ascorbico.

A proposito, anzi, di questo tentativo terapeutico, dirò che per vari giorni si attuò una introduzione parenterale massiva del rimedio, allo scopo di giungere alla saturazione totale dell'organismo in ac. ascorbico. Effettivamente solo durante il breve periodo in cui la saturazione fu quasi raggiunta e mantenuta (3 giorni in tutto), petecchie nuove non vennero avvistate. Ma neanche a 24 ore dalla sospensione della somministrazione di ac. ascorbico, ancora quasi in stato di piena saturazione, le manifestazioni ortostatiche ripetevano la loro comparsa. Non si può concludere, dunque, che il risultato sia stato brillante.

Riferirò, a titolo di complemento nei riguardi di questo esperimento, che la saturazione in ac. ascorbico nella nostra paziente richiese vari giorni per essere raggiunta (in VIII giornata) e che invece rapidissimamente essa decadde colla sospensione dell'introito parenterale del fattore vitaminico (nello spazio di 24 ore). Sarebbe risultato dall'esperimento fatto che soltanto col mantenere un'alta concentrazione dell'ac. ascorbico nel sangue si arriva alla saturazione; ma che basta un intervallo anche breve, durante il quale esso non venga più somministrato, perchè si passi ad una rapida desaturazione (!).

(!) La ricerca dell'ac. ascorbico nelle urine si esegue adoperando come indicatore il Diclorofenol-indofenolo (Roche). Ad una soluzione di 1 compressa del reattivo in 50 cc. di acqua distillata (tinta bleu

Ritornando alla storia dei tentativi terapeutici fatti nella nostra paziente, riferirò ancora che, nel concetto di influire sopra un tono vasale presumibilmente diminuito, data la notevole ipotensione arteriosa, si ricorse alla somministrazione parenterale di un preparato di post-ipofisi (Pituglandol Roche - 9 iniezioni). Non si ebbe alcuna modificazione della pressione massima; soltanto invece un lievissimo rialzo della minima (5-10 mm. di Hg); ma nessuna influenza sulle manifestazioni purpuriche.

Altra terapia sperimentata, per quanto non risultasse chiaro un quadro disendocrino ovarico, fu quella a base di follicolina e di corpo luteo, in vista dell'azione supposta da BIRCH, DYSART, FOORD, KIMAN e VON ALTEN degli estratti ovarici sulle manifestazioni emofiliche, e dell'azione pure del corpo luteo nelle emorragie giovanili. Fu intrappresa, dunque, una serie di iniezioni di Benzoginestril (7 iniezioni da 10000 U.) ed a queste si fece seguire qualche iniezione di Proluton in prossimità del periodo mestruale (3 in tutto). Anche questa volta però non si ebbe risultato alcuno nei riguardi della produzione di pettecchie; si provocò invece un ritardo di 11 giorni sulla comparsa dei mestruai, i quali furono per vero anche più abbondanti del solito.

Come ultimo tentativo furono praticate 6 iniezioni intramuscolari di un preparato di vitamina K in veicolo oleoso. Seguirono violente reazioni dolorose locali con modica reazione febbrile; ma l'effetto sulle manifestazioni purpuriche fu anche questa volta assolutamente nullo. Infatti quando la malata poté abbandonare qualche ora il

letto negli intervalli liberi che le concedevano le violente reazioni dolorose alle natiche, un certo numero di pettecchie comparve sempre. Non solo: ma allorchè la paz. il 6 gennaio 1940 uscì finalmente dal Comparto, a distanza di sole 24 ore dall'ultima iniezione di vitamina K, bastò il breve tempo impiegato a raggiungere il suo domicilio perchè gli arti inferiori si riempissero nuovamente di una infinità di elementi purpurici.

Segue ora il periodo, potremmo dire, più interessante e più fruttuoso dell'osservazione: e ciò tanto dal punto di vista clinico che da quello terapeutico.

Durante i mesi di gennaio, febbraio e marzo, fino alla prima metà dell'aprile, varie volte ebbi occasione di richiamare in Clinica la paziente per visite di controllo.

A titolo di premessa è da far notare che fu questo, per vero, il primo inverno in cui essa ebbe in continuità e con insolita abbondanza le manifestazioni purpuriche: già fu detto infatti, più addietro, come negli anni precedenti la forma si esacerbasse al contrario durante i mesi estivi.

Dall'epoca in cui lasciò l'Ospedale, invece, le poussées divennero quasi quotidiane, e furono accompagnate anche da forti dolori e da notevole disturbo della deambulazione. Ma fu in una giornata fra le più rigide del gennaio scorso (con una temperatura di 10-12 gradi sotto zero) che ebbi a constatare la più imponente manifestazione emorragica che mai mi fu dato di osservare.

Non vi era, si può dire, centimetro quadrato di pelle agli arti inferiori dove non

carico) si aggiungono quantità successive di 5 cc. di urina per 4 volte, fino a decolorazione completa. Se la decolorazione si verifica immediatamente già dopo l'aggiunta della prima frazione di urina (5 cc.) ciò sta ad indicare la raggiunta saturazione dell'organismo in ac. ascorbico. Il calcolo della quantità di ac. ascorbico eliminato colle urine si fa riferendoci alla corrispondenza di 1 compressa di Diclorofenol-indofenolo ad 1 milligrammo di ac. ascorbico.

esistessero petecchie. Alle gambe poi, da poco sopra il collo del piede fino al ginocchio, esse confluivano in larghe chiazze ecchimotiche, tanto che tutta la regione del polpaccio era occupata da una vastissima macchia di color rosso vinoso, senza discontinuità di sorta. La particolare topografia delle ecchimosi, ed il fatto che l'ammalata portava allora delle calzine corte di lana arrotolate sopra il collo del piede, sì da lasciare tra questo ed il ginocchio, dove giungevano le vesti, la gamba senza altra copertura che quella data dall'esile velo della calza lunga di seta, mi fece pensare che con verosimiglianza la rigida temperatura alla quale tutta questa zona di cute era stata esposta, potesse essere la causa di questa manifestazione purpurica così clamorosa. Mi ripromisi allora di controllare la veridicità di tale ipotesi sottoponendo qualche tratto di cute a perfrigerazione con cloruro di etile. Ma di ciò riferirò in una nota a parte.

Ogni volta che rividi l'ammalata potei, ad ogni modo, anche durante questo periodo di grandi poussées petecchiali, controllare la netta demarcazione delle zone colpite. Nè mai giunsi a trovare alcun elemento emorragico oltre le pieghe inguinali o più in alto delle natiche. Al monte di Venere ben di rado ne compariva qualcuno. Da questo livello le petecchie presentavano sempre un progressivo aumento numerico, ed anche spesso dimensioni maggiori, portandosi verso le parti distali. Le coscie, per altro, e particolarmente le regioni interne di esse ne mostrarono quasi sempre in numero più grande.

Perdurando queste condizioni, il 10 aprile u. s., dietro consiglio del Prof. VILLA, Direttore dell'Istituto, iniziai un nuovo tentativo terapeutico con un preparato di vitamina P, corrispondente al nome di « Citrin » della Casa Roche.

* * *

La vitamina P è giunta solo recentissimamente ad entrare nel novero dei rimedi antiemorragici. Conosciuta dal 1936 attraverso le esperienze di ARMENTANO, BENT-SATH, BÉRES, RUSZNYAK e SZENT-GYÖRGY, i quali erano riusciti per primi ad isolare dal succo di limone e dalla paprica, essa appartiene al gruppo flavonico, e più precisamente risultò essere una sostanza γ -benzopironica ($C_{28}H_{36-38}O_{17}$), idrosolubile.

Questo particolare fattore vitaminico, dagli scopritori denominato « Citrin », si vide che era capace di guarire le porpore vascolari riportando ai valori normali la resistenza dei capillari; ma non già di influenzare in alcun modo le forme emogeniche. Esso riuscirebbe anche ad impedire, in molte malattie, la trasudazione dei prodotti dovuta alla permeabilità aumentata dei capillari venosi (infiammazione sierosa di Eppinger). Sì che, in considerazione appunto di questa singolare azione biologica, tale sostanza flavonica venne indicata come « *Vitamina della permeabilità* » o vitamina P.

Studi successivi di numerosi altri AA., soprattutto di PAGNIEZ e VARAY, vennero a stabilire che un'avitaminosi P pura non ha esemplificazioni in clinica; ma che invece la carenza P combinandosi, come ad es. nello scorbutto, colla carenza C giunge a modificare i caratteri di quest'ultima. Nello scorbutto sperimentale questi AA. infatti avrebbero distinto alcuni segni riferibili strettamente all'avitaminosi C, quali lo scalzamento dei denti e le tumefazioni articolari; mentre le manifestazioni emorragiche vere e proprie sarebbero il particolare appannaggio della carenza P.

TORBEN JERSILD nel 1938 riferì un caso di porpora di Schönlein in una donna di 22 anni, in cui le manifestazioni caratteristiche (cutanee, intestinali, articolari, u-

rinarie) duravano da 8 anni. Il trattamento con ac. ascorbico, condotto per una settimana, non aveva in alcun modo influenzato il decorso della forma. Invece alcune iniezioni di vitamina P (Citrin) produssero la completa scomparsa di tutte le manifestazioni, perfino risolvendo del tutto una grave affezione articolare che aveva immobilizzato per lungo tempo l'ammalata. La porpora ricomparve quando la somministrazione di « Citrin » fu interrotta. Notevole il fatto, poi, che la somministrazione di « Citrin » avesse portato alla completa scomparsa dei sintomi anche quando l'ac. ascorbico era stato omissso dalla dieta per 5 mesi. Ne concluse l'A. che la porpora di Schönlein-Henoch sia causata da carenza P.

Da BRÜCHEN il principio che corregge la permeabilità capillare viene indicato col nome di « Esperidina ». Questa sostanza però, secondo ARMENTANO, non sarebbe del tutto simile alla citrina, rappresentandone soltanto un costituente.

Comunque, SCARBOROUGH e STEWART nel 1938, colla somministrazione per os di 1 gr pro die di Esperidina riferiscono di essere riusciti a ridurre notevolmente il numero delle petecchie in pazienti con carenza vitaminica. In alcuni casi, per altro, le manifestazioni purpuriche erano dovute a cure arsenicali e bismutiche (tossicosi capillare). Secondo questi AA. l'assenza di ac. ascorbico nella dieta non impediva comunque la regressione delle emorragie.

Si giunge così ad altre recentissime osservazioni di ARMENTANO (1939) relative a numerosi casi di diatesi emorragica cronica trattati sia con vitamina C che con Citrina. Concluderebbe l'A. che: in un numero relativamente grande di questi casi il trattamento con ac. ascorbico si è dimostrato del tutto inefficace, indipendentemente dalla forma considerata (emofilia, porpora vascolare e trombopenica). Risul-

tò inoltre che nelle porpore sintomatiche la cura con ac. ascorbico fu efficace solo quando era dimostrabile un deficit di saturazione elevato per detta vitamina.

Ma soprattutto fu riconfermato che la Citrina estratta dal limone è capace di fermare le emorragie, di aumentare la resistenza dei capillari e di far cessare la fuoriuscita delle albumine plasmatiche dai capillari stessi, soltanto nella porpora vascolare. Nella emofilia, invece, nella porpora trombopenica e nella panmieloftisi (aplasia midollare totale) essa si dimostra assolutamente inefficace.

È risultato infine da queste stesse ricerche di ARMENTANO che il numero delle piastrine ed il tempo di coagulazione non possono venir influenzati nè dalla vitamina C nè dalla Citrina. Sembrerebbe peraltro che la somministrazione associata dei due fattori in qualche caso abbia dato a qualche A. migliori risultati, sempre ben inteso nel campo delle porpore vascolari (ZACHO).

Comunque tutte le osservazioni concordano nel fissare esattamente il campo di azione della vitamina P in confronto a quello di un'altra vitamina, la K, o « Koagulations-Vitamine » di DAM, isolata dallo scopritore dal fegato di porco e da alcuni cereali e legumi. La vitamina K avrebbe, a differenza della citrina, un'altra precisa indicazione: agirebbe cioè nelle emorragie che si manifestano negli itteri da ostruzione, ed in una particolare forma osservabile nei neonati (emorragie periombelicali) nella quale, come nell'ittero da stasi, si realizza uno stato di accentuata ipoprotrombinemia. In tal caso, però, alla vitamina K si devono aggiungere, perchè ne sia facilitato l'assorbimento, dei sali biliari. Ma su questo argomento ha già di recente riferito in modo esauriente ROVERSI, perchè io pensi di intrattenermi più a lungo.

In conclusione: alla vitamina C, cui finora era stata attribuita una importanza esclusiva o per lo meno preponderante

quale fattore antiemorragico, le acquisizioni recentissime relative alle nuove sostanze K e P hanno tolto molto valore, limitando notevolmente il campo della sua azione terapeutica.

Dai risultati di una serie di osservazioni ADDANT è portato a concludere che l'ipovitaminosi C, qualunque etiologia essa abbia (carenza alimentare, turbe dell'assorbimento o eccesso di consumo), non deve essere la sola causa che provoca un aumento della fragilità vasale. Quest'ultima infatti si può osservare, indipendentemente da ogni carenza in vitamina C, durante e dopo numerose malattie infettive, durante l'evoluzione di varie malattie del sangue, nel diabete, ecc.

Secondo ADDANT esisterebbe, per altro, anche un certo numero di persone apparentemente normali, le quali dimostrano di avere una fragilità vasale eccessiva, la cui causa non è certo una ipovitaminosi C. GREEME sopra 65 ragazzi sani, ne avrebbe trovati 6 in queste condizioni. Ad ogni modo, soltanto l'iniezione endovenosa di una dose massiva (100 mmgr.) di ac. ascorbico determinerebbe un rapido e forte aumento della resistenza vasale (ADDANT); aumento che però sembra essere del tutto transitorio anche in soggetti saturati di vitamina C. Al contrario, l'ingestione di una dose anche tripla non modificherebbe affatto la resistenza capillare, e ciò tanto nei soggetti saturati che in quelli carenti.

Saremmo ben lontani, dunque, dall'effetto pronto e spiccato che ha dimostrato di possedere la Citrina, anche se somministrata per os.

La durata dell'azione promossa da quest'ultima sembrò risultare tuttavia del tutto contingente e transitoria, al pari di quella dell'ac. ascorbico.

Se le cose stiano effettivamente così, non sarebbero allora attendibili le affermazioni di LUNEDEI e GIANNONI del 1935. « La vi-

tamina C influenza beneficamente quelle diatesi emorragiche, come ad es. l'emofilia, che hanno come fondamentale fattore patogenetico un difetto di coagulazione ». Secondo detti AA. la terapia con ac. ascorbico a forti dosi potrebbe correggere anche lo stato di « angiofilia tissulare » non dovuto a carenza vitaminica, come pure lo stato di angiopsirotosi capillare. Avevano creduto infatti gli AA. sopracitati di stabilire che « la vitamina C influenza il tempo di coagulazione del sangue, riducendolo anche nei sani, e riportandolo alla norma nei casi in cui esso sia esageratamente prolungato ».

Certamente devono esserci state esagerazioni sia dall'una che dall'altra parte. Infatti negare alla vitamina C una utile azione antiemorragica anche nelle porpore prevalentemente vascolari, attribuendo alla Citrina in modo esclusivo ogni proprietà terapeutica, mi sembra un poco esagerato.

C'è tutta una serie di osservazioni pediatriche (ed è bene notare come sia appunto l'età infantile e prepubere quella che raccoglie un numero di casi e di forme purpuriche di gran lunga preponderante in confronto di quelle che l'età adulta ci può fornire), che stanno a documentare gli ottimi servigi resi dalla vitamina C.

Nel morbo di Barlow, nel morbo di Schönlein-Henoch, nelle porpore anafilattoidi e reumatiche, nelle glomerulo-nefriti emorragiche (soprattutto in quelle parcelari o da focolaio), in molte porpore infettive da meningi- e da streptococchi, nelle stesse forme emorragiche esantematiche (quelle scarlattinose in ispecie), nelle manifestazioni petecchiali da distrofia e da tossicosi alimentare, nella stessa atrepsia, ed infine in molte coliti ed enterocoliti troviamo a base del fenomeno emorragico delle alterazioni vasali a tipo di capillarite o di capillarosi, sulle quali la vitamina C, sia introdotta per os che per via parenterale, sia somministrata da sola che in com-

binazione con calcio, sia infine sotto forma di preparazione sintetica che derivata od estratta dal succo di limone, di pomodoro, ecc., riesce in ogni caso efficace portando gli stessi benefici effetti che, associata alle terapie coagulanti, dà nella porpora di Werlhof ed in consimili forme emogeniche.

Che si possano avere, ad ogni modo, degli effetti diversi, nei riguardi soprattutto dello scorbutto infantile, dal trattamento con puro succo di limone (associato per lo più a latte crudo) in confronto di quelli osservati usando esclusivamente preparati sintetici di ac. ascorbico, già fin dal primo avvento della terapia vitaminica C era stato osservato.

I barlowiani trattati con succo di limone parevano effettivamente migliorare assai più rapidamente che non quelli curati con iniezioni di Cebion o di Cantan; il che per vero concorda con quanto lo stesso ARMENTANO ha osservato nei riguardi di altre malattie emorragiche su base prevalentemente vascolare, e che gli fece sospettare per l'appunto l'esistenza nel succo di limone di un altro fattore antiemorragico, permettendogli di arrivare in tal modo all'isolamento della vitamina P.

Una contraddizione evidente si rileva, invece, quando si leggano le conclusioni già riferite di PAGNIEZ e VARAY relative alla pertinenza esclusiva delle manifestazioni emorragiche nello scorbutto alla avitaminosi P.

Come si spiega infatti che le semplici iniezioni di ac. ascorbico riescono anche da sole a migliorarle e spesso a guarirle del tutto nei barlowiani? E questo fatto neppure va d'accordo colla già riferita asserzione di ADDANT, che in ogni caso l'aumento della resistenza vasale ottenuto colla somministrazione massiva di ac. ascorbico per via endovenosa, sia del tutto transitorio negli stessi soggetti saturati con vitamina C. La guarigione del m. di Barlow, e del pari quella dello scorbutto negli adulti,

è noto invece che si mantiene in definitiva qualora non si ripristini una carenza C.

Pur riconoscendo, dunque, che al nuovo fattore P spetti una parte indiscutibilmente importante nel correggere soprattutto le porpore vascolari, riportando alla norma i valori della resistenza vasale e della permeabilità capillare (pare invero che in questo solo campo si espliciti l'attività della Citrina), non trovo giusto svalutare, come da alcuni AA. si è fatto, l'importanza terapeutica dell'ac. ascorbico nel riguardo di ogni diatesi emorragica che ripeta le sue cause da una diminuita resistenza capillare.

Deve essere assai probabile, invece, che in molti casi l'azione dei due fattori vitaminici si completi e si rinforzi vicendevolmente; pur restando attribuito principale della Citrina la sua azione elettiva sui capillari. E tale possibilità, del resto, sembra dimostrata dai buoni effetti molte volte ottenuti colla somministrazione del succo di limone totale, anzichè delle singole vitamine C e P.

Che la maniera di somministrazione più integrale ed efficace sia quella di dare il frutto stesso che contiene i fattori curativi, è del tutto logico pensare. La stessa cosa si verifica, del resto, nei riguardi di alcune terapie ormonali.

Bisogna tuttavia tener presente la possibilità che, in qualche caso, il mezzo e la via di somministrazione naturale delle vitamine non possano sortire lo stesso effetto della somministrazione parenterale: e ciò per le varie condizioni già riferite da ADDANT, come pure per le cause prospettate da LUNEDI e GIANNONI. Questi AA. ritengono infatti che, in certi stati, la vitamina C non possa essere utilizzata perchè viene distrutta dai batteri nella parte superiore dell'intestino tenue. Similmente essi pensano che l'assorbimento ne possa essere disturbato per fatti infiammatori della mu-

cosa intestinale, o per la esagerata motilità dell'intestino stesso.

Come nella cosiddetta « malattia di Soma-Weis » esiste un deficiente assorbimento di vitamine soprattutto lipo-solubili, in causa di alterazioni dell'epitelio intestinale; così l'assorbimento delle vitamine C e P (idro-solubili) può essere ostacolato, ridotto, od impedito del tutto da molteplici condizioni incontrate nel tubo digerente che sfuggono per ora alla critica.

È infine pure da considerare la possibilità di una varia utilizzazione della stessa vitamina da parte dei tessuti dell'organismo: in altre parole la risposta, per così dire individuale, ed anche regionale forse, dei tessuti allo stimolo vitaminico può variare in periodi diversi, anche per un mutabile potere di fissazione e di saturazione dei tessuti stessi.

L'azione vitaminica, assomigliando infatti stranamente a quella degli ormoni e degli enzimi, abbisogna forse per il suo svolgimento anche di particolari adatte condizioni dell'ambiente interno, per quanto ignote finora.

* * *

La terapia con vitamina P praticata ambulatoriamente alla nostra paziente si compendì nella somministrazione di « Citrin » (Roche) tanto per via parenterale che per os, coll'aggiunta anche di alcuni limoni, i quali per vero vennero dati a mangiare semplicemente sbucciati.

In un primo tempo, per un periodo di 9 giorni, si fece una iniezione quotidiana di 2 cc. di « Citrin » e vennero somministrate nel contempo 3 compresse del preparato secco. Per altri 3 giorni, oltre alla iniezione quotidiana di « Citrin » si diedero 4 compresse ⁽¹⁾.

Sospese a questo punto le iniezioni, per 7 giorni consecutivi vennero date soltanto 6 compresse quotidiane di « Citrin », ed in più 2 limoni. Tolte infine anche le compresse, si fecero mangiare per altri 13 giorni 6 limoni quotidianamente.

Già in 2ª giornata di cura non erano più comparsi elementi purpurici nuovi, per quanto l'ammalata trascorresse l'intera giornata in piedi, lavorando; ed in 4ª giornata tutta la vasta fioritura di petecchie che si trovavano disseminate sugli arti inferiori all'inizio del trattamento era quasi del tutto impallidita e svanita. Erano cessati del pari i dolori muscolari, e s'era ridotta del tutto la tumefazione presentata inizialmente al piede destro.

Nel periodo successivo, tuttavia, qualche limitata efflorescenza di minuti elementi purpurici si ebbe ancora ad intervalli, senza però che si potesse stabilire un chiaro rapporto di essi con una stazione eretta prolungata oltre l'usato. In particolare, dopo la 7ª e dopo la 10ª iniezione, una poussée di qualche centinaio di piccoli elementi fu accompagnata da modici dolori ai polpacci ed alle coscie, sulla regione interna delle quali prevalentemente le petecchie si erano localizzate.

Furono queste per vero le recidive più notevoli della forma; poichè nel decorso ulteriore, anche durante il periodo in cui, sospese le iniezioni, l'ammalata si era curata soltanto colle compresse di Citrin e coi limoni, ben di rado il numero degli elementi che di quando in quando facevano eruzione superò i 10 o 20 al massimo. Fra di essi poi qualche giorno se ne videro taluni, isolati, di grandezza maggiore (come una lenticchia). Non mancarono, d'altronde, dei giorni in cui la forma parve rimanere del tutto silente. Scomparsa ora-

⁽¹⁾ Ogni fiala di 2 cc. contiene milligr. 40 di Citrina (soluzione 2 %). Ogni compressa contiene 60 milligrammi. La quantità di Citrina contenuta nel succo di limone è valutabile approssimativamente a 50 milligrammi per litro.

mai da tempo qualsiasi dolore, l'ammalata aveva ripreso a camminare speditamente, e pure a far passeggiate nelle ore libere dal lavoro.

Comunque, il miglioramento più spiccato e duraturo si ebbe, per dir vero, al termine del ciclo delle iniezioni di Citrin; e particolarmente durante la cura mista di compresse e limoni. Da quando poi la terapia fu ridotta ai soli limoni, ho avuto l'impressione che la porpora fosse, se non del tutto dominata, per lo meno intrattenuta stabilmente nei minimi termini.

Ed anche ora, dopo due settimane da che i limoni non sono più stati somministrati, per quanto non possa certo affermare che la forma sia spenta definitivamente, ho constatato tuttavia che le manifestazioni purpuriche rimangono limitatissime. Ciò che lascia adito al pensiero che il risultato ottenuto, sebbene debba attribuirsi al fattore P in misura preponderante, dipenda anche in parte dal fattore C, la cui cooperazione non può essere esclusa, per quanto l'ac. ascorbico somministrato da solo si sia dimostrato del tutto inefficace.

È interessante ora, notare le variazioni riscontrate all'esame capillaroscopico eseguito dopo la cura. Le anse capillari alle dita delle mani sono scarse, distribuite irregolarmente, tortuose e brevi nel loro decorso, per lo più formate quasi in totalità dal tratto intercalare. Non si nota, in genere, differenza fra ansa afferente ed efferente, le quali solo di rado sono bene individualizzabili. Vi è un netto miglioramento della circolazione capillare: i globuli rossi sono bene individualizzabili; e la corrente è continua, con oscillazioni fisiologiche della velocità.

* * *

Possiamo certamente, nel caso descritto, parlare di porpora ortostatica. La caratte-

ristica delimitazione delle manifestazioni emorragiche agli arti inferiori, e la loro netta dipendenza dalla stazione eretta e dalla deambulazione, ce ne danno infatti la piena autorizzazione.

Però, per prudenza, dovremmo limitarci a questa semplice constatazione, di ordine puramente morfologico e topografico, nell'interpretare la forma osservata. Ma poiché alla manifestazione ortostatica, come s'è detto dappprincipio, viene attribuito dalla maggioranza degli AA. soltanto il significato di sintomo e di particolare modalità riscontrabile in forme varie di porpora, aventi meccanismi etiologici e patogenetici talora del tutto distinti e diversi; così anche per il caso descritto occorre ricercare la sistemazione tra qualcuna delle sindromi emorragiche conosciute.

Vi sono, invero, nel quadro osservato alcune note che ci orientano, si potrebbe dire in modo assai suggestivo, verso la natura reumatoide od anafilattoide della forma. Le algie muscolari ed articolari precedenti la comparsa delle manifestazioni purpuriche, le intermittenti tumefazioni delle caviglie, le crisi addominali dolorose (per quanto attenuate e singolarmente rare), il carattere periodico delle poussées petecchiali e le epistassi, per vero del tutto incostanti ed in ogni caso limitate al primo e meno grave periodo della malattia, stanno infatti ad indicare una probabile pertinenza di questa sindrome al quadro delle porpore reumatoidi, o quanto meno della porpora di Schönlein-Henoch.

Parlano inoltre per questa il dato della fragilità capillare (prova del laccio positiva anche all'arto superiore) e la negatività di tutte le prove emogeniche, unitamente al numero delle piastrine presso a poco normale.

Ma certo l'elemento essenziale della sindrome studiata è la esistenza di una indubbia fragilità dei capillari, incomparabilmente più spiccata agli arti inferiori. Fra-

gilità vasale che possiamo per l'appunto ritenere primitiva, data la mancanza assoluta nella storia dell'ammalata di un qualsiasi rapporto sospettabile di essa con una malattia infettiva pregressa, con uno stato tubercolare o con una ipotetica sepsi attenuata che potesse eventualmente costituire la condizione determinante, pregressa od attuale, della angiopsiatirosi.

Il fatto stesso della familiarità della forma (per quanto attenuata nella sorella), parla ancora in tal senso; nonchè la sua tendenza ad aggravarsi in rapporto a determinate stagioni.

L'epoca di comparsa delle prime manifestazioni purpuriche, antecedente di un anno circa la pubertà, potrebbe lasciar intravedere d'altra parte un ipotetico meccanismo patogenetico disendocrino; in ogni caso però di non agevole interpretazione, data la perfetta e regolare comparsa e successione dei mestruai, la normalità assoluta di ogni loro carattere, e la completa mancanza di perturbamenti evolutivi sia somatici che psichici riflettenti la funzione stessa dell'ovaio.

Si deve tener presente, ad ogni modo, che con una certa frequenza la pubertà rappresenta l'inizio delle manifestazioni del m. di Schönlein.

Nel caso descritto, comunque, è ovvio pensare che sul terreno di una distrofia capillare soprattutto accentuata agli arti inferiori, un fattore manifesti singolarmente la sua influenza; e che per certo la pressione idrostatica venosa debba entrare, quale elemento preponderante, a determinare la produzione della porpora ortostatica.

Nella nostra paziente, infatti, la fragilità capillare agli arti inferiori, manifestatasi anche con larghe macchie ecchimotiche, si può pensare che sia esagerata e mantenuta da condizioni particolari anche del circolo venulare, strettamente distrettuali, in rap-

porto alla stessa pressione venosa ortostatica quivi dominante.

Per avere, però, qualche dato positivo a dimostrazione di questa tesi, sarebbe stato necessario determinare anzitutto il valore della pressione venosa nella femorale, nelle tibiali e pedie, e conoscere in secondo luogo il valore della pressione endocapillare nei vari distretti circolatori dell'arto inferiore, unitamente al valore preciso della resistenza capillare. Ciò che per vero non fu fatto.

Come è logico che sia, e come in parte deve avverarsi già in condizioni normali, la pressione venosa ed endocapillare aumenta man mano che ci si porta nelle parti più lontane: di conseguenza, resistenza capillare, permeabilità e facilità alla rottura devono diventare progressivamente maggiori passando dalle regioni prossimali dell'arto a quelle distali; e ciò contrariamente a quanto si verifica nella stasi provocata dal laccio. Avverranno in tal modo allora dai capillari abnormemente fragili, emorragie per diapedesin o per rexin.

Ma si può ammettere che intervengano altre condizioni ad aggravare questo stato: che cioè possa mancare la tonicità dei muscoli a mantenere una buona circolazione venosa; ovvero che esista una distrofia venosa nell'arto inferiore a tipo flebectasico, diffusa, senza che si abbiano ciononostante delle vere e proprie dilatazioni varicose. Queste, nel caso particolare, non potrebbero ad ogni modo essere che profonde, perchè superficiali non ne vennero accertate, e mancano comunque i segni obbiettivi ed i sintomi funzionali anche delle varici. Gli stessi dolori muscolari avvertiti dall'ammalata ai polpacci ed alle coscie, non hanno assolutamente le caratteristiche delle algie varicose, non fosse altro che per la loro spiccata periodicità coincidente colle manifestazioni purpuriche, e per la loro assoluta scomparsa durante i periodi di latenza emorragica. Inoltre, la fasciatura de-

gli arti con benda elastica, come fu ricordato più sopra, non impedì affatto l'eruzione purpurica; anzi, se mai, la rese più intensa.

Certo è che la causa prima di tutti questi fenomeni morbosi rimane assai oscura. Ed ove si volesse far richiamo ad un fattore displasico primitivo, anche il piede piatto (debolezza ligamentosa) potrebbe ricollegarsi alla fragilità capillare e ad una supposta distrofia venosa degli arti inferiori, pur non palese, in un comune quadro di

displasia mesenchimale. È noto infatti che tanto i connettivi ligamentosi quanto i vasi ripetono comune origine dal mesenchima. Al piede piatto, per altro, potrebbero attribuirsi se non del tutto almeno in parte anche le sensazioni dolorose accusate dall'ammalata alle masse muscolari del polpaccio, nonchè le algie e le tumefazioni delle caviglie; a meno che non siano pure questi sintomi di alterazioni a carattere trasudativo-emorragico interessanti profondamente muscoli e tessuti articolari.

RIASSUNTO

Viene segnalato un caso tipico di porpora ortostatica (con esclusiva localizzazione agli arti inferiori) in una ragazza di 19 anni.

Le prime manifestazioni della forma risalgono all'età di 14 anni, e furono precedute per un lungo periodo da algie muscolari, articolari, ed anche da facili epistassi. Prove emogeniche negative; e numero normale di piastrine. Positiva invece la prova del laccio.

In considerazione dei sintomi reumatoidi che precedettero abitualmente le manifestazioni petecchiali agli arti inferiori, e soprattutto per la caratteristica periodicità di queste ultime, l'A. crede di poter ascrivere il quadro osservato al tipo Schönlein-Henoch.

Dopo tentativi terapeutici assolutamente inconcludenti con ac. ascorbico, calcio, ormoni (post-ipofisi, follicolina, luteo), Vitamina K, il trattamento con "Citrin", per via parenterale e per os, completato da una somministrazione protratta di limoni, ha portato ad un pronto, netto e decisivo miglioramento della forma; miglioramento tuttora persistente, anche dopo la sospensione della Citrina.

BIBLIOGRAFIA

- ACHARD e GRENET - *Soc. Med. des Hôp.*, 1904, XXI, p. 96.
 ADDANT M. - *Révue belge des Scien. Med.*, 1938.
 ANTognINI R. e DELACHAUX - *Annales de Médecine*, 1939-1940, n. 3.
 ARMENTANO L. - *Zeitsch. f. ges. exper. Med.*, 1938.
 — *Zeitschr. f. ges. exper. Mediz.*, 1939.
 ARMENTANO L., BENTSATH A., BERES T., RUSNYAK I., SZENT e GYORGYI A. - *Deutsch. Med. Woch.*, 1936, n. 33.
 — *Deutsch. Med. Woch.*, 1937, n. II.
 *CECONI - *Rassegna clinico-scient.*, ottobre 1928.
 CHEVALLIER P. - *Révue belge des sc. med.*, marzo 1938.
 *DARIER J., SABOURAD, GOUGEROT, MILLIAN, PAUTRIER, etc. - *Nouvelle pratique dermatologique*. Masson Edit. Paris, 1936.
 DECKER C. T. - *Münch. Med. Woch.*, 1939, I.
 DINKLER G. - *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, 1937.
 — *Deutsch. Med. Woch.*, aprile 1938.
 FRONTALI G. - *Rivista di Clin. Ped.*, 1921, 1922, 1926.
 — *Arch. di Patol. e Clin. Med.*, 1927.
 GALLETTI - *Rivista di Clin. Med.*, 1928.
 JERSILD T. - *Lancet*, giugno 1938.
 LAJOS S. - *Klin. Woch.*, 1937, n. 46.
 LAWRENCE E. e DETRICK - *The Journal of Labor a. Clin. Med.*, aprile 1940.
 LOTZE H. - *Deutsch. med. Woch.*, 1938, n. 14 e 24.
 LUNEDEI A. - *Rivista di Clin. Med.*, a. XXXIII, n. 12 e 15.
 LUNEDEI A. e GIANNONI A. - *Rivista di Clinica med.*, anno XXX, n. 9 e XXXVI, n. 9-10.

- 7 MEDDA - *Rivista di Clinica pediatrica*, 1929. 7
 MINZ S. - *Probl. aliment.*, settembre-ott. 1937.
 X MULLI K. - *Klin. Woch.*, 1938, n. 4.
 PAGNIEZ P. e VARAY A. - *Presse méd.*, 1937,
 n. 85.
 PECK e ROSENTHAL - *Arch. of Dermat. a. Syph.*,
 maggio 1937.
 PRETI L. - *Rassegna clinico-scient.*, luglio 1922.
 RIVA-ROCCI - La fragilità vasale nell'infanzia.
 Varese, 1919.
 ROVERSI A. S. - *La Medicina internazionale*,
 marzo 1940.
 X RUSSEL M., HARRY C. e HUGH R. - *Arch. of*
internal. med., n. 2, 1940.
 SAMEK E. - Le diatesi emorragiche. Pisa, 1931.
 Nistri-Lischi Ed.
 — — *Omnia Medica*, luglio-agosto 1938.
 SAS B. E. e KAMINSKY A. - *Semana medica*,
 aprile 1937.
 SCARBOROUGH H. e STEWART C. P. - *Lancet*,
 10 settembre 1938.
 SCHULTZ W. - *Berlin Klin. Woch.*, S. 208, 1918.
 X TENCONI - *La Pediatria*, 1929.
 X WADDEL W. W. e DU PONT-GUERRY - *The Jour-*
nal of the Amer. Med. Assoc., n. 22, 1939.
 WALTER F. - *Chemische Zentralblatt*, 1, 1937.
 WOLF MAX - *Arch. f. Kinderheilk*, 1908.
 ZACHO C. E. - *Acta Path. et Microbiol. Scand.*,
 1939.

60494



1000



