



ITO

V - N. 3

PUBBLICAZIONE MENSILE
SPEDIZIONE IN ABBONAMENTO POSTALE

APRILE 1939-XVII

La Clinica

DIRETTORI:

PROF. ANTONIO GASBARRINI

DIRETTORE
DELLA R. CLINICA MEDICA
PADOVA

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 QUINTO
1939



Studio sulla pellagra.

G. SOTGIU

ASSISTENTE EFFETTIVO E DOCENTE

L. CAPPELLI — EDITORE — BOLOGNA

La Clin.

Studio sulla pellagra.

G. SOTGIU

ASSISTENTE EFFETTIVO E DOCENTE



SOMMARIO: Introduzione - Diffusione attuale della pellagra. Pellagra endemica e pellagra sporadica: la pellagra secondaria. Importanza degli studi italiani, e moderne conoscenze sull'eziologia della pellagra - Casi personali - Disturbi generali - Lesioni cutanee - Alterazioni a carico dell'apparato digerente (orali, gastriche, intestinali, pancreatiche, epatiche) e loro significato. Alterazioni psichiche e neurologiche. Alterazioni della crasi (e rapporti con le anemie da carenze enterogene). Cuore e circolo. Apparato respiratorio. Fegato e milza. Apparato urinario. Metabolismo. Ghiandole endocrine. - Stato attuale dei problemi sulla pellagra. Confini e individualità nosologica della malattia. Quadri sintomatologici di carenza di vitamine B: a) da carenza di B₁; b) da carenza di complesso - B₂. « Pellagra sine pellagra », forma atipiche e fruste. - La nuova cura con l'acido nicotinico - Conclusioni - Bibliografia.

Chi studia la recente letteratura sulla pellagra, resta colpito dalla rarità dei contributi italiani in materia, mentre numerosissimi sono quelli esteri, in particolare gli americani. Questo contrasto ha due ragioni, entrambe ottime: da un lato la rarità della pellagra in Italia, dall'altro la sua frequenza, talvolta impressionante, in vari altri paesi, specialmente negli Stati Uniti.

Ma poichè la malattia, anche da noi, scomparsa del tutto non può dirsi; non solo: ma poichè le odierne nuove acquisizioni stabiliscono in modo certo che pellagra può aversi senza alimentazione unilaterale maidica e senza generica ipoalimentazione, per intervento di altri momenti patogenetici, quando anche unica debba ritenersi la causa determinante (sicchè è perfettamente possibile che la pellagra non scompaia mai completamente, per quanto buone siano le condizioni alimentari delle popolazioni) ed i pochi casi recenti descritti in Italia essendo difatti quasi tutti di pellagra non maidica: è pertanto opportuna anche da noi una messa

a punto della questione; tanto più opportuna in quanto nel ventennio circa in cui si è fermata la produzione pellagrologica italiana per fortunata mancanza di materiale d'osservazione, gli studi altrove condotti hanno portato a numerose ed importantissime acquisizioni.

L'attuale diffusione della pellagra nel mondo è veramente notevole. La malattia è stata descritta in quasi tutti i paesi, sotto quasi tutte le latitudini. Se, come è noto, essa è diventata molto rara in Italia grazie alle sistematiche mirabili provvidenze di ordine economico ed assistenziale, essa persiste invece e si moltiplica altrove. La pellagra infierisce particolarmente nelle zone meridionali della Russia (in Bucovina, estesamente studiata da FLINKER; in Georgia: nella Georgia occidentale nel 1923 furono registrati ben 50.000 casi su una popolazione di 1.300.000 anime). Così pure negli Stati Uniti, specialmente negli Stati del Sud e nelle grandi zone cotoniere dove le condizioni di vita dei lavoratori sembrano essere particolarmente misere.

Nel Sud Carolina, nell'Alabama, nel Mississippi essa fu in certi anni al 4°, 3° e fino al 2° posto tra le cause di morte. Condizioni poco dissimili nella Luisiana, Georgia, Missouri e nel Messico. LAVINDER stima la media attuale di casi non inferiore a 50.000, ed altri riferiscono dati più gravi. La mortalità è spesso molto alta: 20-50 % (SYDENSTRICKER e ARMSTRONG, relazione su 440 casi). Nel 1930 la pellagra fu riconosciuta (denunciata) come causa di morte in 7146 casi, e per gli anni successivi si riferiscono cifre simili. Di queste, il 97 % spetta alle regioni cotoniere, secondo WHEELER e SEBRELL, i quali calcolano che per ogni decesso denunciato si abbiano 35 ammalati conclamati (quindi circa 250.000 casi), e per ognuno di questi un numero molto più grande di soggetti sofferenti di men gravi disturbi, che continuano tuttavia a lavorare, sebbene minorati. UNDERHILL nota che è grave e deplorevole tanto inferire della pellagra in una nazione come gli Stati Uniti particolarmente ricca, e nella quale l'istruzione delle masse sui principî dell'igiene e dell'alimentazione è molto curata. Pare in realtà che in quelle regioni sussistano condizioni oltremodo sfavorevoli. UNDERHILL insiste sulla necessità di dare ai lavoratori del cotone la possibilità di un'abitazione rurale circondata da orto o frutteto e fornita di pollaio e di uno o due maiali: ciò basterebbe, egli afferma, per ridurre di colpo enormemente la frequenza della pellagra. I pellagrosi abbondano tra i miseri obbligati a frequentare per ore ed ore le « bread lines », (UNDERHILL, DU BOIS), code per i viveri, che noi conoscemmo solo ai tempi della guerra mondiale, e MILLING, in un articolo dal significativo titolo « Pellagra and New Deal », denuncia il sistema di politica economica ivi in uso, che comporta un grave sfruttamento dei lavoratori, i quali pare non godano, d'altra parte, di disposizioni assistenziali real-

mente efficaci. Così accade che non è difficile trovare negli anni recenti studi americani su molte decine o su centinaia di casi (SYDENSTRICKER e ARMSTRONG, SMITH e RUFFIN, TURNER, SPIES).

Altra plaga molto colpita è la Bessarabia, ora entro i confini della Rumania, ove nel 1933 furono registrati ben 2300 morti di pellagra.

Frequente è la pellagra anche in Egitto, tra i rurali indigeni, ma è poco studiata.

Tutti questi sono focolai, nettamente individuati, di pellagra endemica. Ma vi è anche una *pellagra sporadica*, che, vorrei dire, è quella che a noi più interessa, poiché le grandi manifestazioni endemiche sono da noi scomparse. Casi sporadici sono stati trovati in quasi tutto il mondo: Europa: Germania e Austria, Balcani, Inghilterra, Scandinavia, Francia, Italia, Spagna; Africa: Egitto, Rhodesia; Asia: Turchia, Siria, Taschkent (Russia), India; America: Stati Uniti (Stati del Nord, dove non inferisce la forma endemica), Canada (molto rara), Messico, Sud America.

Se si riflette che la pellagra offre spesso quadri affatto atipici e complessi, non facilmente riconoscibili anche dai competenti, e che le cognizioni su questa malattia sono poche e poco diffuse tra i medici generici, si sarà indotti a ritenere, coi più competenti AA. moderni (SPIES, STEPP, FLINKER, ecc.) che essa sia assai meno rara di quanto sembri; senza parlare poi delle probabili forme monosintomatiche e di « pellagra sine pellagra » di cui ancora si discute, e la cui identificazione non è ancora possibile, come diremo.

L'identificazione di una forma sporadica di pellagra merita qualche commento, in quanto ad essa dobbiamo alcune delle più importanti acquisizioni moderne.

I nostri pellagrologi avevano notato per primi l'insorgenza di pellagra in soggetti non ipo-alimentati e non maidofagi, e la influenza dell'abuso dell'alcool (STRAMBIO

sen. e particolarmente MORELLI in un acuto lavoro critico del 1859, rilevando che la pellagra esiste sporadica tra popolazioni che non consumano mais; poi NOBILI, ZANONI ed altri). LANDOUZY (1858) distingueva pellagra endemica e pellagra sporadica; ma poichè allora si credeva che la pellagra fosse data solo dal mais, quest'ultima fu detta pseudo-pellagra o pellagroide (RUSSEL, 1866) e DEJAN nel 1869 distingueva 3 tipi di pseudo-pellagra: degli alcoolisti, degli alienati, dei miserabili. Questo concetto oggi può dirsi del tutto superato.

Questi casi sporadici non avrebbero alcun interesse se essi si verificassero nelle stesse condizioni dei casi endemici, cioè se essi potessero attribuirsi a casi isolati di nutrizione insufficiente od unilaterale come la maldica. Ma ciò sembra accadere rarissimamente, e noi saremmo perfettamente all'oscuro sulla loro patogenesi, se non tenessimo conto di osservazioni, sempre più frequenti nella moderna letteratura, che invocano l'importanza di croniche lesioni del tubo digerente. All'osservazione di ROLPH (1919, Canada) di manifestazioni pellagrose insorte in una donna da sette mesi con vomito e disfagia per cancro del cardias; a quelle di BRYAN (1919, Virginia) in una donna da 20 anni ulcerosa poi cancerosa; a quelle di GRAVES e ROBERTS (1920) in 3 operati per ulcera gastrica, molte osservazioni sono seguite. Le lesioni sono le più varie: semplici catarri gastro-intestinali, spessissimo alcoliche, e coliti (GEORGI e BEYER, TAZZARI, RONCORONI, ALTERI, TURNER, THANNHAUSER, STRAUSS), coliti amebiche (TURNER, COTTINI, BASERGA, MALAGUZZI-VALERI), cancro dello stomaco (MONAUNI, BENDER, URBACH, STRAUSS), gastroenterostomia (MORAWITZ e MANCKE, EUSTERMANN, BENDER), ulcera gastrica o duodenale (ILLING, THANNHAUSER, STRAUSS), tubercolosi intestinale (TURNER, URBACH), stenosi pilorica o digiunale o ileale

(ROLPH, BRYAN, BENDER, TURNER, EUSTERMANN, BOGGS, CRUTCHFIELD, MEYER A., STRAUSS), cancro dell'ileo terminale (3 casi: NUZUM, CALEOT), stenosi rettale (16 casi: TURNER, JOYCE e SEABROOK), sifilide gastrica (TURNER, EUSTERMANN e O' LEARY), stenosi esofagea (EUSTERMANN e O' LEARY), lesioni delle vie biliari (CHOTZEN, GEORGI e BEYER), ecc. Nella maggior parte di questi casi si trovò, quando fu studiato il succo gastrico, achilia.

Si è venuto così facendo strada il concetto che pellagra potesse aversi non solo per un insufficiente apporto alimentare, ma anche per un mancato assorbimento della sostanza antipellagrosa, anche ingerita in dose sufficiente. Si è parlato perciò di « *pellagra secondaria* » (ROLPH, O' LEARY) e questo concetto è ormai accettato da tutti i più assidui studiosi della materia. Viene così confermata l'osservazione di antichi studiosi italiani sulla pellagra degli alcolisti, e l'ipotesi che l'abuso dell'alcool non solo favorisca l'insorgenza della pellagra, ma anche possa, sebbene di raro, provocarla senza il concorso di deficienze alimentari. Si parlava, per questa « *pellagra alcolica* » di un'azione tossica in individui particolarmente predisposti. Oggi invece si pensa che l'alcool sia responsabile della malattia attraverso alle croniche lesioni gastrointestinali che esso produce (soprattutto gastrite achilica).

Si ammette oggi pertanto che esistano due tipi di pellagra: una primitiva, da insufficiente apporto di principi specifici antipellagrosi con gli alimenti, ed una secondaria ad alterazioni del tratto digerente, che impediscono il normale riassorbimento di questi.

Esisterebbe anche una terza possibilità, che la pellagra insorga pur essendo normale l'assunzione e l'assorbimento, a causa di un'incapacità dei tessuti di assumere i principi specifici o di rispondere ad essi. Questa possibilità, sostenuta da LICHTWITZ, è però solo teorica, non provata,

ed appare poco probabile. Una tale pellagra dovrebbe essere incurabile.

La pellagra sporadica, di cui si trovano esempi sia pure non frequenti in tutto il mondo, forse è assai meno rara di quanto sembri, perchè è poco conosciuta e perchè le forme spurie o fruste, probabilmente numerose, sono talora di difficile diagnosi anche da parte dei competenti.

Naturalmente i due fattori, carenza alimentare e deficiente assorbimento, si possono combinare, anzi si combinano facilmente. In America fu notato spesso il concorrere di denutrizione e di alcoolismo in disoccupati: naufraghi della vita che cercano nell'alcool la dimenticanza delle loro miserie o la soddisfazione del loro abbruttimento. Altre volte il fatto primitivo è l'alcolismo, e la denutrizione può ritenersi secondaria a questo: l'alcolista cronico ed inveterato mangia poco, è un anoressico e si ciba volentieri di sostanze saporite, ma di poco valore nutritivo. Si crea così una specie di circolo vizioso (AYKROYD, ZIMMERMANN, COHEN e GILDEA). Evidentemente se scarsa è l'introduzione di principio antipellagroso basteranno lievi alterazioni digestive per ridurre enormemente la quantità totale assorbita.

Anche tra i casi sporadici ve ne sono però di imputabili a vera denutrizione: e raramente da miseria, più spesso da altre cause che è interessante conoscere:

a) si tratta talvolta di donne che si sottopongono a diete dimagranti rigorose ed irrazionali, oppure di donne — forse primitivamente anoressiche — che si fanno quasi uno stile, e si vantano, di mangiare pochissimo e cibi poco sostanziosi o strani (per una sorta di isteria dietetica, dice UNDERHILL). In questi soggetti è difficile trovare vera pellagra, ma sono frequenti manifestazioni di avitaminosi strettamente connesse ad essa, come vedremo

anche sulla scorta di qualche caso personale;

b) altrettanto si è visto in *soggetti sottoposti dal medico a dieta stretta ed unilaterale* per periodi di tempo molto lunghi. Ciò accade specialmente in ulcerosi: ammalati costretti per mesi e mesi a dieta quasi esclusivamente di carboidrati (casi di STEPP, di HAWKSLEY e DRUMMOND). Forse molti dei casi ricordati di pellagra in ulcerosi, ed anche in portatori di altre croniche lesioni gastroenteriche, riconoscono almeno come fattore coadiuvante le esagerate o irrazionali restrizioni dietetiche. Nei casi di GUTHRIE e di GREEX si trattava invece di epilettici tenuti per lungo tempo a dieta chetogena. È giusto mettere in rilievo l'importanza pratica di queste osservazioni, importanza che apparirà ancora maggiore se si consideri che la letteratura più recente porta numerosi esempi non solo di manifestazioni pellagrose, ma anche di avitaminosi di altro ordine (e specialmente B₁) in soggetti a regime carenzato per ragioni di cura. Il medico deve tener presente questi fatti quando si accinge a prescrivere durevoli limitazioni dietetiche;

c) vera pellagra per insufficiente od incongruo regime, col concorso o meno di lesioni digestive si ha negli alienati che rifiutano sistematicamente il cibo, o introducano sostanze eterogenee e indigeribili (terra, ecc.). Esiste dunque una pellagra dei mentecatti, da psicosi, oltre alla psicosi da pellagra: «pellagra dei manicomi», ben nota agli alienisti;

d) similmente in carcerati tenuti a regime di fame od incongruo (casi di CLUVER ed aa.).

Naturalmente non si può escludere, anzi è molto probabile, che in tutti questi casi alterazioni digestive concorrano con la denutrizione.

È interessante come FLINKER ha svilup-

pato le nozioni derivate dalla conoscenza della pellagra secondaria. FLINKER ritiene che non esista una pellagra primitiva ed una secondaria, ma che vi sia solo, per così dire, pellagra secondaria, cioè che la pellagra (umana, spontanea) sia sempre dovuta a deficiente riassorbimento intestinale. Questa teoria gode per ora poco favore, ma forse essa è destinata a guadagnare terreno, almeno nel senso che occorra la concomitanza di certi disturbi digestivi perchè pellagra possa aversi. Ci sono ragioni che decisamente l'appoggiano, e sono queste schematicamente:

1°) esistenza di disturbi gastrointestinali in tutti i pellagrosi, e precessione frequente, anche clinica, di questi disturbi alle vere manifestazioni pellagrose;

2°) non tutti gli abitanti delle zone colpite, che mangiano la stessa dieta, ammalano. È per questa semplice e comune constatazione che molti ancora conservano un certo scetticismo di fronte alla teoria vitaminica della pellagra. Si dice: se il cibo usato da certe popolazioni è carente, perchè non ammalano tutti quelli che lo consumano? Ma oggi giorno rifiutare la teoria vitaminica per questa ragione non si può. Si può e si deve invece dire che l'alimentazione di queste popolazioni è povera, non mancante, di principio anti-pellagroso, e che, ciò posto, è necessaria la concorrenza di altre sfavorevoli condizioni perchè la sintomatologia si manifesti. Certamente, come per tutte le malattie, avranno importanza fattori di suscettibilità individuali, ed a questo alludono probabilmente alcuni fatti da tempo osservati: la maggior frequenza della pellagra nelle donne rispetto agli uomini, l'esistenza di casi di pellagra a distribuzione famigliare, ecc. Non si hanno elementi per valorizzare come predisponenti talune disfunzioni endocrine e vegetative volute da NAUCK, salvo quanto sarà detto oltre per l'iposurrenalismo. Ma vi sono altri fattori che pos-

sono agire diversamente da individuo ad individuo, e sono dati dall'eventualità di alterazioni digestive, legate o no al regime dietetico usato.

Ciò non è vaga affermazione generale, ma trova preciso riferimento in studi numerosi, molti dei quali a torto dimenticati, sull'importanza dell'alcool (v. sopra), dei parassiti intestinali (TOPPICH, PFEIFFER, FR. MEYER, ecc.), del mais guasto (LOMBROSO e allievi), di anomali reperti della flora intestinale (TIZZONI, FIORANI), ecc., tutti fattori che agirebbero attraverso una compromissione delle funzioni digestive. Trova poi riscontro ancora maggiore in studi moderni sull'importanza di simili ed altre anomalie della sfera digerente in varie sindromi avitaminiche (anemie perniciose e perniciosiformi, scorbuti, rachitismo, ecc.), con l'individuazione talvolta dei precisi fattori che portano alla distruzione di certe vitamine nel tubo digerente (ad opera di germi: v. STEPP e sua Scuola. Distruzione della vitamina C ad opera del cloridrato di ematina formatosi nello stomaco per emorragie: SCHROEDER. Id per la vitamina B₁ secondo nostri studi: BENACCHIO). Ma di tutto ciò dovremo riparlare.

Oggi si è giunti ad identificare la vitamina antipellagrosa nell'acido nicotinico e nella sua amide, come tosto diremo. Ora poichè un determinato regime (maidico) dà pellagra in molti, ma non in tutti quelli che lo consumano, bisogna dire che esso è povero, ma non privo, della detta vitamina com'è infatti dimostrato da recentissime precisazioni; e bisogna invocare quelle condizioni variabili individuali di cui sopra, decisive il più spesso per trasformare un'ipovitaminosi in un'avitaminosi clinicamente evidente. E conviene qui ricordare quanto da molti AA. nostri fu detto, da STRAMBIO sen. in poi, sulla poca digeribilità della dieta maidica pura che, troppo abbondante e ricca di scorie, finisce per

danneggiare notevolmente le funzioni intestinali (DE GIAXA, STRAMBIO jr. e sopra tutto BONFIGLI e ALBERTONI); e quanto si sa ormai classicamente dalla fisiologia sulla necessità di un regime multilaterale e variato.

Ciò posto, la teoria di FLINKER non si può accettare in senso assoluto, nel senso che ogni pellagra dipenda essenzialmente da disordini digestivi ostacolanti l'assorbimento del principio specifico; ma probabilmente è vera in senso più limitato, cioè nel senso che la comparsa della pellagra anche endemica, anche maidica, è facilitata dall'esistenza di disordini digestivi, sulla cui natura, siano essi insufficienze fermentative o fattori tossici o micróbici, ecc., per il momento nulla possiamo dire di preciso se non in qualche caso.

Prima di passare a considerare il significato delle diverse manifestazioni della pellagra, voglio ricordare nei punti fondamentali le *odierne nozioni sulla sua eziologia*, e *l'importanza degli studi italiani a questo riguardo*.

In America si suol dire che a GOLDBERGER si deve se la malattia viene considerata come una malattia di carenza nutritiva. Ciò non è esatto. GOLDBERGER non ha fatto che procedere su quella che era la via maestra degli studi italiani, via che si inizia col fondatore degli studi sulla pellagra, GAETANO STRAMBIO sen., che riprende con GIOVANNI STRAMBIO, con MARZARI che accusa l'insufficienza alimentare del mais e « la scarsità delle materie animali » nel vitto, con LUSSANA, deciso assertore dell'insufficienza parziale (proteica) alimentare, e si continua con STEFANI, PESENTI, ALBERTONI, RONDONI, BAGLIONI e altri ⁽¹⁾.

Accadde che nello stesso tempo all'incirca, in cui da noi scompariva la pellagra, sorgeva sugli orizzonti della biologia, ad illuminarne tanta parte di viva luce, la nuova dottrina della vitaminologia. Numerosi studi furono subito indirizzati in tal senso, e furono quasi tutti studi stranieri, specialmente nordamericani, perchè da noi la pellagra era quasi scomparsa, mentre mieteva — come miete — migliaia di vittime oltre Oceano. Ma si dimentica che nostri studiosi avevano già segnato l'indirizzo giusto, e proprio nello specifico senso vitaminico. 10 anni circa prima degli importanti lavori di GOLDBERGER, nel 1911, subito dopo le indagini fondamentali di EIJKMANS sulla polineurite dei polli e mentre FUNK scopriva la vitamina antiberiberica, un fisiologo italiano, lo STEFANI, asseriva in una relazione sulla pellagra, esser probabile che alcuno degli « *imponderabili* » necessari alla nutrizione « anzichè essere fabbricato dalle nostre ghiandole, deva esser preso tale e quale dall'ambiente, e che costituisca quindi esso stesso un principio alimentare necessario »; ed anticipava la nozione moderna delle carenze di assimilazione e della pellagra secondaria osservando che « quando un principio alimentare non fosse assimilato, sarebbe evidentemente come se esso non si trovasse nell'alimento ».

In seguito insigni nostri studiosi, RONDONI, BAGLIONI e loro allievi, confermavano e precisavano il concetto della avitaminosi.

Mi concedo questa digressione, poichè è veramente sorprendente, e scientificamente disdicevole, l'ignoranza e la superficialità di quasi tutti gli AA. stranieri sui contributi italiani allo studio della pellagra (ignoranza dovuta però certo in buona parte al disagio di consultare la nostra meno recente bibliografia). Si conoscono quasi soltanto alcune curiosità storiche prive di significato, i lavori di LOMBROSO, che, se ebbero il gran merito di suscitare l'organica lotta contro la pellagra, furono criticatissimi in Italia come contributo scientifico (LUSSANA, BONFIGLI, STRAMBIO jun. ecc.) e quelli, non meno criticati, di TIZZONI. Invece molti lati del problema originamente e profondamente studiati in Italia, furono il più spesso studiati in altri paesi senza far menzione dei nostri lavori. L'ignoranza naturalmente andava tutta a svantaggio della scienza. BABES insisteva ad occuparsi dei veleni veri o supposti del mais guasto, ed in Rume-

⁽¹⁾ ALBERTONI: « per merito della medicina italiana, e specialmente per merito di due insigni intelletti, G. STRAMBIO e F. LUSSANA, la pellagra.... viene ora dal consenso dei più competenti scienziati considerata una malattia tipica di carenza ».

nia si continua ancora dai più a giurare sul suo verbo, quanto da noi la questione poteva dirsi risolta già da tempo. ASCHOFF e HERZEMBERG descrivevano le alterazioni delle surrenali che già erano state non solo descritte, ma anche precisate nel loro significato clinico, da FINOTTI e TEDESCHI; lo studio del ricambio intermedio, perseguito solo da alcuni AA. rumeni, appena iniziato altrove, era già stato largamente aggredito da studiosi italiani (CAMURRI, MORESCHI, BONFANTI, LUCATELLO, ecc.); e così via.

Ricordare questi studi è importante non solo storicamente, ma anche scientificamente. Scoperte le avitaminosi, è accaduto — come suol succedere dopo ogni nuova grande scoperta —, che molti AA. hanno studiato la pellagra come un'avitaminosi in senso troppo unilaterale e semplicistico. Si tratta in realtà, come vedremo, di condizioni assai complesse, ed oggi si torna ad affermare l'importanza patogenetica occasionale o collaterale di altri importanti fattori, che già antichi AA. avevano considerato.

L'inizio degli studi sulla pellagra condotti con indirizzo scientifico è segnato dall'opera di G. STRAMBIO sen. (1784-1787) che fece uno studio molto esteso, minuzioso, accuratissimo, sulla pellagra, che è e merita di restare celebre. Egli imputava la malattia alla miseria dell'alimentazione maidica con « disturbo degli organi del ventre », unita ad eccessivo strapazzo fisico. La lesione cutanea, che egli diceva non essere che un sintoma, attribuiva all'azione dei raggi solari. Oggi, dopo un secolo e mezzo, abbiamo molto da aggiungere, ma niente da togliere o da correggere a questo schema, frutto esclusivo dell'osservazione clinica. I precedenti studiosi invece non si erano affatto orientati sul significato della malattia (1).

I migliori dei lavori sulla teoria infettiva restano quelli del TIZZONI, mentre quelli di SAMBON sui simulidi, che destò grande interesse in tutta Europa con le sue spedizioni scientifiche nei paesi colpiti da pellagra, furono ben presto completamente svalutati.

Tra le tante teorie, quella che ha portato a sviluppi veramente preziosi, è quella dell'insufficienza alimentare, derivata

dalla semplice teoria maidica e andatasi affinando vieppiù, man mano che si vide che essa, presa nel senso di LUSSANA (insufficiente alimentazione proteica), era innaccettabile, perchè all'uomo basta la quantità di proteine che può introdurre con l'alimentazione maidica: ed arrivando nel 1911 con lo STEFANI ad identificare la preminente importanza dei « fattori imponderabili » dell'alimentazione, cioè delle vitamine. FUNK nel 1913 confermò quindi, non scoperse, la sua natura avitaminica, e GOLDBERGER la precisò come una avitaminosi B, anzi propriamente B₂. Infine, per osservazioni recentissime, sembra che la vitamina antipellagrosa si debba identificare con l'amide dell'acido nicotinico. Ma di queste recenti ricerche conviene parlare meno succintamente.

Dopo che EIJKMANS aveva stabilito che la polineurite dei polli era dovuta ad apporto insufficiente di una specifica sostanza nutritiva, FUNK (1911) scoperse la sostanza capace di inibire il beri-beri e che fu chiamata vitamina B. Sperimentalmente ci si accorse che essa aveva anche un'azione favorevole all'accrescimento degli animali da esperimento, ma si vide ben presto (SELLE, SMITH e HENDRICK 1926) che questa azione era dovuta essenzialmente ad una parte termo-ed alcalistabile dell'estratto vitaminico, sforata dell'azione antiberiberi, che compete invece ad una frazione termo- ed alcalilabile di esso. Questa fu chiamata vitamina B (o antineuritica, o aneurina, ottenuta cristallina da JANSEN e DONATH), quella, vitamina B₂ (o di crescita: impropriamente, perchè azione sulla crescita hanno anche quasi tutte le altre vitamine), in America anche vitamina G (growth. SHERMAN). GOLDBERGER, tenendo animali (ratti) a dieta priva di questo componente vide che, oltre ad impedirsi la crescita, si sviluppava una malattia con stomatite e diarrea, tale da ricordare molto la pellagra umana, inoltre con anemia ipercromica. La B₂ fu quindi indicata anche come vitamina

(1) Segni di pellagra furono descritti sin dal 1600 da BARNINO tra indiani maidofagi, e la prima completa descrizione della pellagra risale a CASAL (Spagna, 1762). Egli però la interpretò come un misto di lebbra e di scorbutto, e per impedire un immaginario contagio isolò i pellagrosi in lazzaretti simili ai lebbrosari. Della fondamentale importanza e della genialità dell'opera di STRAMBIO, del rigore obbiettivo del suo metodo d'indagine si può avere larga notizia dalla vasta monografia di G. STRAMBIO jun.

antipellagrosa. Ulteriori indagini però dimostrano che anch'essa non era a sua volta che un complesso (complesso B_2), e si riuscì ad ottenere nei ratti pellagra senza interruzione dell'accrescimento (SURE e SMITH), o viceversa (SHERMAN-SANDELS), pellagra senza anemia (GUHA), ecc.

L'ulteriore analisi del complesso B_2 e isolamento dei suoi componenti si dimostrò quanto mai difficile ed è tuttora in istudio. Nel 1935 fu isolato un componente con forte azione sulla crescita, che si distingueva per una colorazione gialla ed una fluorescenza giallo-verde, cristallizzabile, la lattoflavina (altre flavine sono conosciute chimicamente, con analoga azione vitaminica, ma in natura pare si trovi solo la lattoflavina), detta fattore di crescita o « vitamina B_2 in senso stretto », cui pure si è imputata in parte la pellagra. Ed in realtà anche oggi siamo indotti a riconoscere ad essa una parte non priva di interesse — ma affatto secondaria — nella patogenesi (v. oltre).

(A rigore la lattoflavina non sarebbe che una vitamina. Esterificata con l'acido fosforico (acido fosforilavino) nello spessore della parete intestinale (RUDY) diverrebbe la vera vitamina completa. Tale esterificazione è funzione dell'ormone cortico-surrenale (VERZAR). D'altra parte introduzione di vitamina B_2 perfetta, esterificata (acido fosforilavino) renderebbe non più necessario l'ormone surrenale: esempio bellissimo dei rapporti tra vitamina ed ormoni. Nell'organismo però si trova anche lattoflavina non esterificata (KUHN e RUDY), nella retina, nel fegato. Essa nell'organismo viene subito fissata ad un vettore proteico colloidale, il cosiddetto « fermento giallo » (WARBURG-CHRISTIAN) o flavinenzima (di cui essa non costituisce che il 0,45 %) ed in tale forma si trova nell'organismo (eccetto che nella retina dove si trova lattoflavina libera, dializzabile, ed in grande quantità). La lattoflavina sola debolmente — ed il fermento giallo intensamente — condizionano nei protoplasma cellulari i processi ossidativi. Come il blu di metilene (fu detto il blu di metilene delle cellule), il fermento giallo su un substrato organico può essere ridotto a leucobase (incolore) e riossidato con l' O_2 atmosferico. Esso ha quindi un'importanza di prim'ordine nelle ossidazioni intraorganiche, di cui sembra essere se non l'unico, certo uno dei principali catalizzatori. È notevole che l'altro grande gruppo di catalizzatori, da alcuni anni noto e studiato sotto il nome collettivo di citocromo (KELIN, FISCHER) intervenienti direttamente a catalizzare la deidrogenazione e l'ossidazione nei tessuti, corpi a tipo di pigmenti derivati delle porfirine e contenenti ferro, sono anch'essi di ordine vegetale e si trovano particolarmente in copia press'a poco con la stessa distribuzione della lattoflavina: nel lievito, nel tessuto muscolare, ecc. Ricordiamo le frequenti alterazioni del ricambio porfirico riscontrate nei pellagrosi).

Gli altri componenti del complesso B_2 , al di fuori della lattoflavina, non poterono sino ad oggi essere isolati. Le ricerche fatte dai diversi AA. (GOLDBERGER, GYORGY, ELVEHJEM, LEPKOWSKI e JUKES ecc.) sul cane, sui ratti, sui

polli, condussero ad isolare diverse frazioni (fattore P.P. cioè « pellagra-preventing » di GOLDBERGER, e vitamina B_4 comprendente diversi elementi, tra cui più interessante il cosiddetto « fattore-filtrato » di LEPKOWSKI e JUKES; ecc.) soprattutto dal lievito e dal fegato; frazioni delle quali si discusse, con numerose e complesse esperienze, talora più complesse che concludenti, l'individualità e la efficacia per la pellagra umana. Col fattore-filtrato si sono ottenuti ottimi sicuri risultati, ma incostanti (FOOTS e collab.; ultimamente da YUDKIN, HAWKSLEY e DRUMMOND, in un uomo gastroenterotomizzato 5 anni prima e tenuto a dieta scarsa e capricciosa, ed ammalatosi con diarrea, segni mentali, e infine dermatite tipica).

Il complesso B_2 in sostanza consta di parecchi fattori, tra cui si dovrebbe trovare la vitamina antipellagrosa, la antisprue, la anti-anemia perniciosa, ecc. Secondo la più recente rivista sull'argomento (KÜHNAU, Congr. della Società tedesca di Medic. interna, WIESBADEN, marzo 1938) questi componenti del complesso B_2 non sarebbero inferiori a 11: vi sarebbe un gruppo di fattori designabili come ormoni di accrescimento, cui apparterrebbero: 1) la lattoflavina; 2) una cozimasi e 3) il fattore W; un gruppo di fattori cutanei, comprendente: 4) la sostanza antipellagrosa umana, identificata nell'acido nicotinico, necessaria anche per la scimmia, il cane ed il maiale; 5) la B_6 , antipellagra del ratto; 6) il « fattore-filtrato » antipellagra del pollo. Quindi un gruppo di fattori sanguigni: 7) l'« emogeneo » di REHIMANN, identico al « fattore estrinseco » di CASTLE (necessario all'uomo, alla scimmia ed al maiale); 8) la xantopterina, per la cui mancanza si ha diminuzione dei globuli rossi nel bambino ed in certi animali; 9) un fattore di maturazione, cosiddetto, per la cui mancanza si avrebbe agranulocitosi ed il gravissimo quadro della panmieloptisi; 10) un fattore cellulare per la formazione di megaloblasti e di megalociti; infine 11) un altro fattore simile, non interessante l'uomo (la cui mancanza dà anemia a emazie falciformi nel piccione).

Di questi fattori, tre soli sono conosciuti chimicamente, il 1°, la lattoflavina, $C_{17}H_{20}N_4O_6$; il 4°, acido nicotinico, $C_6H_5NO_2$ ed il 5°, vit. B_6 , $C_8H_{12}O_3NCl$, ottenuta di recente cristallina dal lievito e dalla corteccia di riso.

Questo riassunto da KÜHNAU ha valore di messa a punto schematica, che certo tra

poco tempo apparirà difettoso sotto certi riguardi ed eccessivo per certi altri. Ma a me preme notare due nozioni risultanti dallo studio sperimentale delle vitamine, che, come vedremo oltre, trovano singolare ed importantissima corrispondenza nel problema del significato patogenetico e nosologico della sindrome pellagrosa, e sono queste: l'una che questi diversi fattori costituenti del complesso B_2 si trovano il più spesso uniti in natura, originati dagli stessi substrati vegetali, riccamente depositati in tessuti animali, dai quali vengono faticosamente isolati; l'altra che sembra esista, tra certi di questi fattori, stretti legami di azione biologica, per cui la funzione di uno di essi è condizionata da quella di altri, o la condiziona. Ciascun fattore isolato esercita la sua azione specifica in ambito ed in misura ristretta, la esercita molto più intensa e completa se viene somministrato insieme con gli altri fattori: ciò risulta in modo preciso dai lavori di CHICK, COPPING ed EDGAR, GYÖRGY ed altri. Per esercitare la loro funzione fisiologica in modo ottimale, essi devono essere somministrati all'uomo insieme. STEPP autorevolmente afferma essere « certo che il complesso- B_2 costituisce un'unità funzionale ». Data questa unità funzionale del complesso- B_2 , è dato che i suoi diversi componenti si trovano per lo più insieme in natura, ben difficilmente si potrebbe ammettere che nell'uomo si abbia una sindrome da mancanza di un solo fattore. Per la stessa ragione i diversi sintomi dovuti a carenza di frazioni B_2 difficilmente possono essere attribuiti ad una piuttosto che ad altra di esse, in patologia sperimentale. Vedremo che la clinica, con argomenti tutti suoi, arriva a conclusioni interamente rispondenti a queste.

Merita di essere anche rilevata un'importante disposizione naturale, riguardante la distribuzione delle vitamine nel regno vegetale, donde esse originano: il gruppo

B si trova specialmente nelle parti delle piante ricche di carboidrati: e le vitamine B hanno grande impotranza appunto per il consumo dei CH: l'azione della B_1 in proposito è ormai ben nota in tutta la sua importanza (S. GYÖRGY, SCHROEDER, ecc.) e si sa per lo meno, in modo ben netto, che il fabbisogno di B_1 e di B_2 cresce proporzionalmente al consumo di CH (AMANTEA, COWGILL, ABDERHALDEN e collab.) mentre sembra che esso sia risparmiato se si consumano più grassi (EVANS e LEPKOWSKI, GUERRANT e DUTCHER, ecc. FRONTALI però avrebbe trovato che un'alimentazione ricca di grassi favorisce l'insorgenza della pellagra). Gli AA. americani hanno attribuito la grande frequenza della pellagra, sia endemica che sporadica, negli Stati Uniti al gran consumo di CH che fanno quelle popolazioni (LEADER, UNDERHILL).

Il più chiaro e bello esempio di detti rapporti funzionali è dato da quelli esistenti (per quanto finora si sa) tra lattoflavina e vitamina antipellagrosa. È anzi dal loro studio che è venuto il filo conduttore per cui si è arrivati all'identificazione chimica di quest'ultima nell'acido nicotnico.

Il « fermento giallo » studiato da WARBURG e all. (come il citocromo di KEILIN) agisce in collaborazione con un co-fermento (vettore d'idrogeno) ossidando le sostanze ossidabili mediante rimozione dell'H con adatti accettori, od anche apportando su di esse direttamente l'O₂. Questo co-fermento WARBURG aveva chiamato co-deidasi II, e si dimostrò che esso, che abbonda nel lievito, contiene acido nicotinico combinato con adenina ed acido fosforico. La presenza di acido nicotinico era già stata da tempo segnalata in sostanze di alta efficacia vitaminica: già FUNK e SUZUKI lo avevano isolato nel 1912 dal lievito e dal riso; recentemente poi WARBURG e KUHN dal cofermento (codeidasi

I e II) del sangue di cavallo e dal muscolo cardiaco (come amide nicotinic, 1935) dimostrandone così per la prima volta l'importanza in biologia, e ELVEHJEM dal fegato (amide nicotinic, 1937). Lo stesso ELVEHJEM (coi suoi collaboratori) pensò di saggiarne l'azione sulla pellagra (pellagra del cane, black-tongue disease) e trovò Madison, 1937) che l'amide dell'acido nicotinic e l'acido nicotinic puro sono straordinariamente attivi su di essa. Questo risultato, appena conosciuto, polarizzò naturalmente l'attenzione degli studiosi, determinando nei mesi a noi più vicini una serie di osservazioni del più grande interesse.

FOUTS, HELMER, LEPKOWSKI e JUKES (Indianapolis 1937) saggiarono la sostanza sull'uomo, e trattarono con successo mediante acido nicotinic 4 casi di pellagra umana mantenuti alla loro dieta abituale. D. I. SMITH, RUFFIN e S. G. SMITH (1937, Durham, Nord Carolina) riferirono dettagliatamente di un uomo di 42 anni, con pellagra ricorrente da 15 anni e presentante sintomi tipici a carico della cute della mucosa orale, e della psiche, nel quale 60 mgr. al giorno di soluzione di acido nicotinic, per vena o intramuscolare o per bocca (in tutto 720 mgr.) diedero risultati che gli AA. definiscono drammatici: l'appetito ricomparve in 24 ore, le condizioni mentali cominciarono a migliorare dopo 48 ore per diventare del tutto normali dopo 6 giorni, le lesioni cutanee (mani, piedi e faccia, con intensa seborrea) dopo 3 giorni, e la cura poteva dirsi completa dopo 12 giorni. Tra i primi ricercatori è da ricordare anche SPIES (1938 CINCINNATI) che ha trattato 12 casi per via parenterale (40-80 mgr. al dì) e 12 per via orale (gr. 0,2-1,5 al dì) pure con risultati ottimi.

Le ricerche si sono andate moltiplicando negli ultimi mesi. Di altri casi trattati con successo nella primavera del 1938 hanno riferito HAWKLEY, SCHMIDT e SYDENSTRICKER; SPIES, GRANT e ZSCHIESCHE e in Italia FRONTALI e allievi, su un gruppo di 14 adulti con pellagra nervosa ed in 11 bambini con forme varie cutanee sistemati-

camente ed accuratamente studiati; inoltre COMESATTI, VISCO e collab. su ampio materiale clinico e sperimentale, confermando i brillanti risultati dei primi AA. americani. Io infine ho trattato con l'acido nicotinic i casi di osservazione recente (primavera 1938) dei quali qui riferisco.

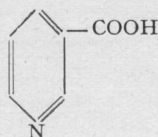
I risultati ottenuti con questo prodotto sono così chiari e convincenti che, sebbene lo studio farmacologico dell'acido nicotinic e della sua amide, anche e particolarmente sulla pellagra sperimentale (del cane e del maiale) sia appena iniziato, gli studiosi dell'argomento non esitano a dichiarare che la vitamina antipellagrosa si identifica con l'acido nicotinic, salvo talune riserve formulate da VISCO e qualche altro ⁽¹⁾.

Siamo quindi ora proprio ad una svolta, alla svolta decisiva quanto alle nostre conoscenze sulla pellagra. La nuova conquista della scienza, sebbene recente, appare già sicura, e noi la salutiamo con gioia, perchè rappresenta il premio di infinite fatiche degli studiosi, e una nuova grande possibilità terapeutica. Senza dubbio essa, come succede per ogni nuova acquisizione eziologica, varrà ad illuminare quanto vi è ancora di oscuro nell'ambito fisiopatologico della sua azione.

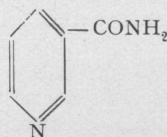
Chi scrive, quando ebbe notizia della nuova grande scoperta, si chiese se fosse opportuno continuare questo studio, da breve tempo iniziato, o se non convenisse aspettare che essa avesse dato i suoi immancabili frutti. Ma credo che quando si può dire adesso, in un momento di rapida evoluzione delle nostre conoscenze, possa tuttavia non esser privo d'interesse; tanto più che in questo studio vengono svolte considerazioni cliniche e di nosologia per le quali non ha molta importanza l'identificazione chimica della cosiddetta vitamina antipellagrosa con una piuttosto che con un'altra sostanza.

(1) Anche STEPP, competentissimo in fatto di vitamine, ritiene che si debbano accettare le conclusioni degli AA. americani. Egli però non ne ha ancora personale esperienza. Comunicazione personale.

L'acido nicotinic è un composto abbastanza semplice (piridene dell'acido β -monocarbossilico), con formula bruta $C_6H_5O_2N$:



La sua amide ha la formula $C_6H_5ON_2$:



Queste sostanze hanno diffusione abbastanza larga in natura. Non abbiamo però ancora molti dati, nè precisi, su di esse. Sappiamo che molto ricco ne è il lievito (1 kg. di lievito secco ne contiene mg. 625), la carne, il latte, mentre poco ce n'è nel mais (mgr. 14,8 in 1 kg.) secondo recenti precisazioni (Lab. Roche). L'acido nicotinic e la sua amide sono strettamente idro-, non liposolubili: presenti quindi negli estratti acquosi di lievito e di organi, tanto a lungo sperimentati con alterno successo contro la pellagra, e nel fattore P-P di GOLDBERGER, come in certi estratti concentrati di fegato, nel fattore-filtrato di LEPKOWSKI, ecc. Essi rappresentano, sembra, una parte essenziale dei vettori di idrogeno di natura enzimatica (WARBURG ⁽¹⁾, EULER ⁽²⁾) nella cozimasi (codeidasi I) e nella codeidasi II (trifosfopiridin-nucleotide), che presiedono agli intimi processi di ossidoriduzione nei tessuti.

L'acido nicotinic è in genere largamente rappresentato nel mondo animale, poco nel vegetale (SUZUKI ⁽³⁾), nel quale

lo è invece largamente la trigonellina (metilbetaina dell'acido nicotinic) (Studi di KLEIN e collab. ⁽⁴⁾). Poichè molti vegetali privi di acido nicotinic e forniti di trigonellina sono attivi contro la pellagra, bisogna ammettere che queste due sostanze siano affini biologicamente. Si è visto infatti che l'organismo del cane trasforma l'acido nicotinic in trigonellina e viceversa (ACKERMANN). Questi processi di metilizzazione e smetilizzazione avvengono nel fegato. Acido nicotinic e trigonellina si trovano nel fegato e nelle surrenali (DAM, KÜHNAU). KÜHNAU non esclude che questo alcaloide sia proprio la sostanza attiva della vitamina antipellagrosa. Ma, almeno nel cane, esso si è dimostrato nettamente inferiore all'acido nicotinic (WOOLLEY, ELVEHJEM e collab.).

Si tratta di sostanze facilmente reperibili in commercio e di lieve prezzo, e già si propone di introdurre l'uso nelle regioni di pellagra endemica (America), disponendo che esse siano usate a mo' di condimento come il sale, a scopo preventivo; ed il suggerimento appare più che logico.

Se le ricerche ora fervidamente in corso assoderanno che realmente questa è la vitamina antipellagrosa, sarà risolto anche in modo netto e definitivo l'annosissimo problema del valore nutritivo del mais, così come altri problemi di somma importanza di cui ci intratteniamo in questo studio; cioè se la povertà del mais in vitamina antipellagrosa basti sempre a dare la malattia; se la pellagra riconosca anche altre carenze, se esistano forme larvate di pellagra, ecc.

Sul valore nutritivo del mais a lungo si è discusso, ma mancava il criterio essenziale, poichè non si conosceva la vitamina

(¹) WARBURG e CHRISTIAN - Biochem. Zt. 275. 122. 1934 e 275. 464. 1935.

(²) V. EULER, ALBERS e SCHLENK - Hoppe-Seylers. Zt. 237. 1. 1935.

(³) SUZUKI, SHINAMURA e ODACKE - Biochem. Zt. 43. 89. 1912.

(⁴) KLEIN e collab.-Oesterr. botan. Zt. 80. 273. 1936.

specifica. Certe deficienze del mais cui prima si dava valore (la zeina è priva di due importanti aminoacidi, triptofano e lisina) appaiono ormai di significato assai limitato, perchè si è visto che se si mangia mais in sufficiente quantità le altre proteine, glutenina e globulina, suppliscono bastevolmente. Quanto alla vitamina B₂ in senso stretto (lattoflavina) al fattore P-P, alla vitamina B₆, si sa che il mais, specie quello giallo, non decorticato, ne contiene in buona quantità, sebbene meno del grano (che invece è molto povero di vitamina A). Già da molti anni ALBERTONI e allievi hanno esaurientemente dimostrato che l'alimentazione di certe popolazioni (contadini abruzzesi) sebbene costituita in massima parte da mais integrale non risulta pellagrogena, e che il modo di preparazione di questo cereale ha pure importanza, come già altri avevano sostenuto. NICHTIGALE in una prigione della Rhodesia osservò che moltissimi detenuti ammalavano di pellagra se alimentati con farina di mais stacciata, mentre guarivano se nutriti con farina integrale. Infatti secondo FUNK gli strati tegumentali contengono vitamine e sali in copia. Similmente RIQUIER. Questioni complesse e di grandissima importanza sociale ed igienica, su cui non ci possiamo fermare. È provato invece che certe popolazioni consumano un cibo veramente poverissimo di complesso — B₂ (AYKROYD: Stati Uniti del Sud; ALEXA e NITZULESCU: Rumenia): la pellagra rumena sarebbe una vera, primitiva avitaminosi (STEPP). L'identificazione della vitamina antipellagrosa nell'acido nicotinico ha dato un indirizzo preciso alle ricerche. Se dapprima per ragioni tecniche non si poté stabilire la ricchezza del mais in questa sostanza, già ricerche del 1937 di BIRCH, CLICK e MARTIN, di MACRAE e EDGAR, COOK, CLARK e LIGHT conducevano ad ammettere che il mais fosse da questo punto insufficiente, sebbene per ogni altro riguardo dovesse

ritenersi poco inferiore al grano. Oggi sappiamo che in realtà esso è assai povero di amide nicotinica e resta perciò stabilito che una dieta esclusiva o prevalente di mais è insufficiente dal punto di vista vitaminico, mentre è largamente rivendicata la sua salubrità, in complemento ad altri cibi (RONCATO).

Passo ora a dire dei *nostri casi*. Sono stati osservati in questa Clinica, i primi 3 negli anni anteriori al '37, gli altri nel '37-'38. Piuttosto che riferire estesamente di ciascuno di essi, credo utile esporre la loro storia nei termini più concisi, per discutere invece singolarmente il valore dei diversi gruppi di sintomi.

CASO I. (*Sindrome pallidale tipo Wilson in cronico pellagroso*). - Meng. Luigi, anni 45, fagname. Alimentazione qualitativamente deficiente e prevalentemente maidica. Non malattie pregresse notevoli. Da molti anni (12-15?) in primavera ed estate, rossore, gonfiore, bruciore e screpolature al dorso delle mani, curate con topici. Non notizie attendibili sulla presenza di alterazioni digestive. Da circa 10 anni, alterazioni del carattere, scontroso e irascibilità, melanconia, idee di suicidio, diminuita affettività, diminuita capacità di lavoro. Da circa un anno, difficoltà alla deambulazione per rigidità degli arti infer. Tremore degli stessi arti inferiori e, dopo qualche tempo, dei super., intensissimo. Saltuariamente diplopia. Insonnia. Agitazione motoria diventata in poco tempo grave. Disturbo della favella con inceppamento sillabico.

E. O. - Decadimento generale. Anemia. Occhi sbarrati, lucidi. Forte agitazione motoria, con continue, disordinate scosse, più o meno estese, delle estremità super. e dei muscoli della faccia, esagerate dall'emozione e dall'attenzione. Inoltre, tremore di tipo parkinsoniano delle estremità super. e, meno, delle infer. Ipertonìa di tutta la muscolatura. Il decubito supino è il solo possibile. Nei tentativi di deambulazione, camptocormia e andatura quasi saltellante, spastica. Tendenza ad atteggiamenti catatonici. Rigidità di tipo plastico, se non disturbata dalle scosse muscolari. Non atonia, nè dismetria. Nell'eseguire un movimento che richiede attenzio-

ne, il p. apre e storce la bocca, sbatte le palpebre, e tutta la muscolatura della faccia entra in tensione, senza tuttavia acquistare espressività. Riflessi tutti presenti e vivaci. Tremore e clono provocati agli arti inf. Sensibilità integre. Psiche: coscienza e orientamento conservati. Capacità di attenzione e memoria molto diminuite. Stato ansioso. Agripnia totale. Subdelirio, con frasi sconnesse ed allucinazioni persecutorie. Qualche disturbo degli sfinteri: saltuaria ritenzione di urina. Stipsi.

Cute del volto lucida, untuosa. Pigmentazioni sulla fronte. La cute del dorso delle mani è liscia, atrofica, sottile, lucida, pigmentata, qua e là finemente desquamante (esito dermatite pellagrosa). Non orletto corneale pigmentato. Niente di notevole a carico dei visceri. Non lesioni della mucosa orale.

Fondo oculare: normale. Liquor cef.-rachid.: normale. R. Wassermann: negativa. Pressione art. 110/75 (R. R.). Assenza di lesioni renali. Esami speciali: v. oltre.

Dimissione dopo 6 giorni di degenza, invasiato.

CASO II. (*Pellagra recente, insorta con colite acuta*). - Caso semplice, in donna di anni 65, contadina (Ton. Maria). Alimentazione qualitativamente deficiente, e in prevalenza maidica.

Ai primi di marzo (1932), dolori al basso ventre, diarrea (10-12 scariche), con feci scure, ricche di muco. Anoressia; nausea; astenia intensissima, dermatosi al dorso delle mani. Aortite. Pressione art. 195/95. Polso 65-68. Wassermann: negativa.

Rapido miglioramento in 15 giorni con astringenti (Bi, tannigeno), alimentazione mista, lievitato di birra.

CASO III. (*Sindrome di Plummer-Vinson [anemia ipocromica con disfagia], con tendenza ad emorragie. Pellagra con disturbi psichici. Radicolite*). - Nard. Giuseppina, anni 39, contadina. Alimentazione deficiente, soprattutto di polenta e verdure. Non antecedenti morbosità notevoli. Da 8 anni chiazze di acromia al dorso delle mani e dei piedi. Due anni fa, aborto spontaneo (dopo 7 parti normali) seguito da discreta metrorragia. Da allora astenia crescente. Un anno fa, menorragie ripetute. Deperimento, anoressia, nausea; bruciori e dolori alla gola, disfagia per i cibi solidi; senso di peso epigastrico caratteristico; dolorette alla regione lombare. Entra in Clinica nel febbraio 1936.

Presenta stato di nutrizione discreto, anemia intensa (ipocromica: v. tabella VI), colorito

bruno scuro, chiazze acromiche alle mani. Atrofia e secchezza delle mucose dell'istmo e faringe. Lieve epatosplenomegalia. Alvo diarroico irregolare. Urobilinuria ed indacaturia. Pressione: 110/58. Polso 70. R. Wassermann: negativa. Nel succo gastrico, acloridria anche dopo istamina. Mestruazioni profuse. — Vitamina C, ferro ridotto (gr. 4), eupeptici. Miglioramento della crisi (v. tabella VI), scomparsa dell'anoressia, della disfagia, dei dolorette lombari, regolarizzazione dell'alvo e del flusso mestruale, riduzione della splenomegalia. - Dimessa nel maggio.

Nel marzo 1937, ripresa dei dolori lombari, che diventano molto vivi e ribelli a molte terapie, e turbe psichiche (che vengono battezzate come da pitiatismo): malinconia, irritabilità, ecc. Alla fine di marzo, comparsa per la prima volta di tipico esantema pellagroso al dorso delle mani. Rientra in Clinica. Rigidità della colonna lombare, irradiazioni dolorose al quadrante inf. S. con iperestesia ed ipoestesia mutevoli. Esame radiologico della colonna: normale. Liquor: normale.

Epatoterapia, ricostituenti. La lesione cutanea migliora nei primi 8 giorni di degenza. Lentamente, scomparsa anche dei dolori.

CASO IV. (*Pellagra grave, febbrile, a sintomatologia colitica ed encefalitica* [« tifo pellagroso »], *comatoso, letale*). - Vendr. Maria, anni 54, contadina. Madre pellagrosa. Alimentazione: molta polenta, ma anche abitualmente latte, carne, frutta, ecc. Forte bevitrice abitualmente, spesso smodata. Da molti anni (10-12) alterazioni del carattere: irritabilità ed irascibilità.

Tre anni fa, per la prima volta, all'inizio della primavera, eritema tipico pellagroso al dorso delle mani e parti scoperte degli avambracci senza altri disturbi, scomparso dopo due mesi. Nell'autunno successivo ricomparsa delle manifestazioni cutanee, che si ripeterono poi con gli stessi caratteri ogni primavera ed autunno. Nella primavera dello scorso anno, per la prima volta, assieme con la dermatite, comparsa di edemi cospicui agli arti inf., scomparsi insieme alle manifestazioni cutanee. Frattanto disturbi psichici sempre più intensi: l'inferma cercò di fuggire da casa e si abbandonava a violenze a carico dei familiari. Ai primi di gennaio del corrente anno, ripresa delle manifestazioni cutanee e di cospicui edemi agli arti. Astenia grave e debolezza degli arti inf. sì da rendere quasi impossibile la deambulazione. Rapido ottundi-

mento dell'intelligenza con disorientamento. Ai primi di maggio aggravamento brusco, fino ad uno stato subcomatoso. Dolori addominali con scariche diarroiche. Oscuramento della coscienza, emissione di lamento ritmico, movimenti a scosse, ritmici dell'arto sup. d., perdita di feci e di urine.

E. O. - Ammalata atona, depressa, sonnolenta, indifferente ad ogni stimolo. Manca ogni orientamento e memoria sui fatti vicini, e l'intelligenza è enormemente ridotta. Ripetizione stereotipata di parole e gesti.

Nutrizione e sanguificazione discrete. Impo-nenti alterazioni pellagrose tipiche (di vecchia data, riacutizzate) al dorso delle mani. Semplice pigmentazione del collo. Cospicui edemi degli arti inf. Bocca: dentatura deficiente e cariata, paradentosi e gengivite, lingua arrossata, disepitelizzata e impaniata a chiazze. Modico grado di enfisema di tipo senile. Altri reperti a carico dei visceri, normali. Sistema nervoso gravemente alterato. Oltre quanto già detto nelle generalità: ipertonica muscolare diffusa; accentuazione dei riflessi osteotendinei, non riflessi patologici né cloni. Riflessi cutanei e mucosi normali. Riflessi pupillari torpidi alla luce, torpidi alla accomodazione. Sensibilità integra, per quanto si può esaminare. A tratti, il braccio d. è agitato da scosse ritmiche, rapide, accompagnate da ritmico lamento. Raramente stessi fatti irritativi, più deboli, al braccio s.

Lieve lesione renale (albume, tracce. Azotemia 0,8 ‰). Pressione arter. 110; min. indeterminabile. R. Wass. nel sangue e nel liquor neg. Liquor: normale (glicorachia 0,75 ‰). Fondo dell'occhio normale. Esami speciali: v. oltre.

Decorso. - L'inferma perde feci e urine. Si riesce a stento a nutrirla passivamente. Torpore, apatia, agripnia, talvolta delirio confusionale, spesso allucinazioni.

Si somministrano alte dosi di vitamina A (80.000 u. al dì) e B₁ (1000) anche endovena, e lievito di birra. Condizioni invariate. Acido nicotinico (ctgr. 3-4 al dì, parenterale), ed estratto epatico (Choay, 10 cc.). Dopo 5 giorni, sensibile miglioramento generale: l'ammalata è più sveglia, meno indifferente, non delira. Scompaiono i fatti irritativi a carico degli arti inf. Diminuiscono gli edemi alle estremità inf. Compaiono invece chiazze eritematose e poi ulcere da decubito, nonostante le molte misure prese e le cure assidue. Queste ulcere progrediscono rapidamente. Si stabilisce uno stato febbrile. Contemporaneamente, comparsa di chiazze eritematose in altre sedi (arti inf., viso) sulle quali

si sviluppano grosse bolle epidermiche piene di liquido citrino limpido, con orlo arrossato. Il fondo della bolla è infiltrato, arrossato, scuro. Peggioramento. Non ricomparsa di fatti convulsivi, invece Babinski inconstante bilaterale. Febbre elevata, con segni di addensamento (broncopolmonite) alla base polmonare sinistra. Respiro periodico. Coma. Morte.

Reperto autopsico (Prof. CAGNETTO): Conclusioni: broncopolmonite catarrale base sinistra. Degenerazione torbido-grassa del miocardio e del fegato. Nefrosi albuminoidea bilaterale in terreno di sclerosi. Esiti di eritema da pellagra al dorso delle mani. Cachessia.

Lo studio microscopico (di cui sarà reso conto estesamente in altra sede) mise in evidenza, oltre quanto sopra, fatti degenerativi importanti a carico delle surrenali, notevoli a carico della tiroide, alterazioni estese, di tipo soprattutto atrofico, delle mucose gastrica ed intestinale. A carico del sistema nervoso, *nessuna alterazione macroscopica*, microscopicamente fatti degenerativi discreti diffusi (v. oltre).

CASO V. (*Pellagra con grandi manifestazioni edemigene da associata avitaminosi B₁*). - Pas. Angelo, anni 42, agricoltore. Alimentazione sufficiente per quantità e qualità. Forte bevitore (3-4 litri di vino al dì sino a 4 anni fa) e fumatore.

6 anni fa, in primavera, dopo lunga esposizione al sole, eritema al dorso delle mani, durato circa 2 mesi. Due anni fa, stessa manifestazione. Da 3 mesi (aprile '38), nuova riacutizzazione; l'ammalato espone al sole « per cura » le parti colpite. Ma lungi dall'ottenere un miglioramento, nota la comparsa di altri disturbi, per cui chiede il ricovero.

Edemi cospicui agli arti e sino al bacino, astenia intensissima, diarrea.

E. O. - Lesioni modiche di vecchia data alle mani ed al collo, di tipo pellagroso. Edemi *enormi*, pallidi, molli degli arti inf., genitali, regioni declivi del tronco e degli arti sup. (arti inf. a zampa d'elefante). Lievi fatti bronchiali diffusi. Cuore: di ampiezza normale, toni oscuri; polso ritmico, molle, 70-64. Pressione 125/85. Discreta secchezza della mucosa orale. Altri reperti normali. Psiche: fatua, puerile; incapace di attenzione e di obbedienza; perdita della decenza; stato confusionale.

Nessun segno di lesione renale alle indagini di laboratorio. Es. radiolog. del tubo digerente: notevole grado di dolicoecolia.

R. Wass. negativa. Ricerche speciali: v. oltre.

Decorso: nei primi giorni perdita di feci (diarrhoiche) e di urine. Un'iniezione (unica) di diuretico mercuriale (tachidrol) dà forte diuresi (4 litri). Somministrazione ad alte dosi di vitamina B₁ (5000-15000 unità al dì) e di lievito di birra, alimentazione mista. Rapido miglioramento, con scomparsa degli edemi e delle lesioni cutanee in una settimana, normalizzazione dell'alvo e della psiche in 15 giorni.

CASO VI. (*Pellagra con cospicua anemia di tipo secondario*). - Pav. Erminia, anni 48, casalinga. Alimentazione scarsa e prevalentemente di cereali e vegetali, rarissimamente carne. Mestruazioni sempre anticipanti ed abbondanti. Tre parti normali. Tifo a 17 anni. Nel febbraio 1938 quasi improvvisamente notò intensa debolezza degli arti inferiori, mosche volanti, vertigini, senso di lipotimia, dispnea da sforzo. Dopo pochi giorni esantema al dorso delle mani a schietto carattere pellagroso e contemporaneamente diarrea (sino a 10-20 scariche scure). Anoressia. Fu fatta una cura con preparati polivitaminici, che fece regredire la sintomatologia. Ma dopo un mese, sospesa la cura per ragioni economiche, i disturbi imputabili ad uno stato anemico e le feci scure ricomparvero. Inoltre episodio febbrile di tipo influenzale, per cui entra in Clinica.

E. O. - Pallore, deperimento, astenia. Tracce dell'eritema pellagroso. Lingua con disepitelizzazione e screpolature. Itto cardiaco debole, toni oscuri. Polso: 64. Pressione: 118/72.

Addome ed altri apparati: negativi.

Lieve epatosplenomegalia. Alvo: 1-3 scariche subformate.

Sangue: glob. rossi: 2,70; Hb.: 45 (val. glob.: 0,80); diametro medio: 7,40; glob. bianchi: 7100; inf.: 30; monociti: 9; neutrofili: 59; eosinofili: 2. Urine: normali, acide; indacaturia accentuata, non urobilina. R. Wassermann: negativa; esame radiologico: atonia dello stomaco e del colon.

Terapia marziale (3 gr.) insieme ad estratti epatici. Dopo 5 giorni inizia miglioramento, che prosegue rapidamente. Scomparsa dei disturbi da anemia. Ritorno dell'appetito, scomparsa del senso di peso allo stomaco, alvo regolare. Aumento di peso (4 kg. in un mese).

Dopo 19 giorni: glob. rossi: 3,62, Hb.: 60

(val. glob.: 0,83); reticol.: 0,5 %; glob. bianchi: 13.000; linfoc.: 20; monoc.: 6; neutrofili: 68; eosinof.: 6.

CASO VII. (*Pellagra con note spiccate di iposurrenalismo*). - Ma. Carolina, anni 50, contadina. Alimentazione prevalentemente maidica. Un anno fa, all'inizio della primavera, eritema pellagroso al dorso delle mani e dei piedi (tenuti abitualmente scoperti) e astenia profonda. Cure ricostituenti (lecitina). Miglioramento dopo un paio di mesi. Nel marzo u. s., ricomparsa delle lesioni, tipiche, al dorso delle mani e dei piedi, e astenia profonda, più intensa dello scorso anno. Anoressia. Alvo: una scarica al dì, ma sempre poltacea e semiliquida.

E. O. - Colorito bruno spiccatissimo diffuso della cute. Lesioni pellagrose tipiche, in fase di regressione, al dorso delle mani e, lievi, al dorso dei piedi. Dentatura deficiente e guasta. Lingua: atrofica nel terzo ant. Riflessi tendinei vivaci. Altri reperti, normali. Psiche: tendenza ad euforia e fatuità.

Assenza di lesioni renali. R. Wass. neg. Pressione art. 100-75; 120-70 (R. R.). Esami speciali: v. oltre.

Epatoterapia, pancreatina. Modico miglioramento. Acido nicotinico (ctgr. 4-6 al dì). Miglioramento spiccato, scomparsa delle lesioni cutanee in 5-6 giorni, dell'astenia e dell'anoressia in circa 6-8 giorni. Le feci però conservano quasi invariata l'anormalità dei loro caratteri (1-2 scariche poltacee) (1).

CASO VIII. (*Pellagra con manifestazioni nervose e con grande ipotensione ortostatica sincopale transitoria*). - Bress. Maria, anni 63, contadina. Alimentazione qualitativamente deficiente, in prevalenza maidica.

Da parecchi anni (8-10), manifestazioni pellagrose al dorso delle mani in primavera. Nel marzo 1937, discreta riacutizzazione di questi fatti; inoltre senso di calore e bruciore agli arti inferiori, con formazione di vescicole, svuotate con puntura. Seguì intensa desquamazione e si stabilì una diminuzione di forza agli arti inf.: la p. spesso inciampava o cadeva. Dapprima la paziente riusciva a rialzarsi da sè, poi non ne fu più capace. Tali cadute sopraggiungevano d'improvviso, senza segni premonitori. Talora

(1) L'inferma viene riassunta in degenza nel gennaio 1939 per disturbi intestinali e massa in sede cecale (probab. tbc.). Non presenta più manifestazioni pellagrose, sibbene intensa anemia ipocromica (v. nota a tabella 6). Acido nicotinico gr. 0,25 al dì per 18 giorni. Notevole miglioramento generale, intestinale e della crasi. Ulteriore miglioramento dopo Fe ridotto (v. dati).

senso di vertigine. Infine la paziente fu costretta permanentemente a letto. Dimagrimento rapido. Appetito conservato. Stipsi. Alterazioni psichiche: depressione, apatia, fatuità.

E. O. - Deperimento cospicuo. Colorito bruno diffuso della cute. Esiti lesioni pellagrose al dorso delle mani. Bocca: lingua con mucosa atrofica nel terzo anteriore. Lieve enfisema senile. Altri reperti relativi ai visceri: normali. Ecg.: v. fig. 1. Sistema nervoso: paziente assopita, torpida, indifferente, ma talvolta irrequieta, fatua, confusa, logorroica; incapace di attenzione. Estremità sup. animate spesso da piccoli movimenti incoordinati ricordanti la corea di Huntington. Inoltre tremore ad ampie scosse, intenzionale, delle mani. Discreta ipertonìa muscolare diffu-

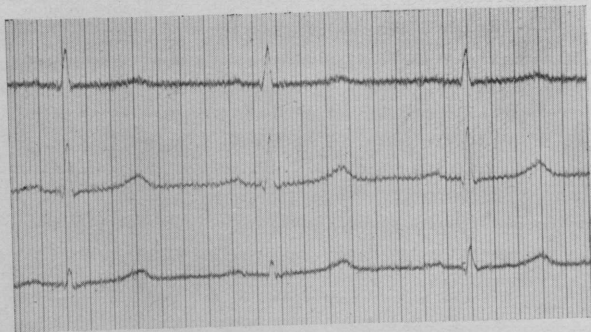


Fig. 1. — Ecg. Caso VIII. Dall'alto in basso: D₁, D₂, D₃.

sa. Riflessi profondi vivaci, altri normali. Sensibilità normali (esame difficile).

Stazione eretta: il tentativo di farla stare in piedi dà luogo ad una fenomenologia drammatica. Dopo pochi istanti, l'inferma diventa pallidissima, socchiude gli occhi, si affloscia tra le braccia di chi la sostiene, mentre il polso diventa inapprezzabile; perde le urine. Rimessa in posizione supina, la coscienza ritorna immediatamente, il polso ritorna normale, l'inferma non ricorda niente. Il fenomeno si può ripetere a piacere. La pressione, di 95-50 (R. R.) in posizione supina, scende a valori imprecisabili in posizione eretta. La pulsatilità arteriosa, già ridottissima in decubito supino, si annulla (v. oscillogramma, fig. 2-a e 2-b). Fasciando stretta-

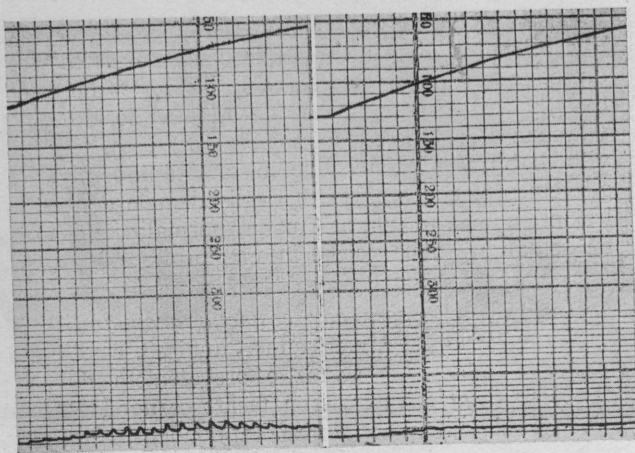


Fig. 2. — Oscillogramma (gamba destra) in decubito supino (prima) e in tentativo di stazione eretta (secondo).

mente gli arti inf. dai piedi fino al bacino e rimettendo la paz. in piedi, essa si regge abbastanza facilmente per qualche minuto, accusa sopportabile oscuramento di vista e la pressione presenta una forte, ma controllabile discesa. Andatura incerta, non vera atassia. In altre parole, è un caso di vero, tipico « grande ortostatismo », o grande ipotensione ortostatica ⁽¹⁾.

L'inferma perde feci e urine.

Assenza di lesioni renali. R. Wass. neg. Esami speciali: v. oltre.

Decorso: dopo 3 giorni di degenza, febbre, fatti congestizi lievi base polmone destro, fatti che scompaiono dopo 5 giorni. Acido nicotinico (3-4 ctg. al dì), estratto corteccia surrenale. Lento, ma continuo miglioramento. Si attenua lo stato confusionale, resta invece melanconia alternata a fatuità; l'inferma perde raramente feci e urine, assume alimenti. Contemporaneamente si va normalizzando il comportamento della pressione. Il grande ortostatismo, che si riproduceva a piacere nei primi giorni, si attenua, e dopo 15 giorni di degenza non compare più. I movimenti incoordinati irritativi delle mani scompaiono del tutto. Dopo circa un mese l'inferma può alzarsi e camminare da sola e senza appoggio.

CASO IX e CASO X, entrambi casi semplici di pellagra con manifestazioni nervose: *paraparesi spastica* (I).

Nel caso IX, Cov. Elena, anni 47, conta-

(1) Ho imitato da AGOSTONI (Arch. d. mal. du coeur, febr.) 1937 l'espedito fisico (fasciatura compressiva) per impedire il collasso della pressione nella stazione eretta. Questo caso è uno dei più tipici di grande ipotensione ortostatica sincopale.

(2) Gentilmente concessi in osservazione dalla Clinica Neurologica, Prof. BERLUCCHI.

dina, alimentazione prevalentemente di cereali, verdure, ma anche di carne, formaggio, etc. Frequente abuso di alcool. Da sette anni pellagra cutanea; attualmente esiti. Anoressia o appetito strano, di cibi piccanti o acidi, alvo irregolare, diarroico. Da un anno, paraparesi spastica. Qualche disturbo vescicale (perdita di urine). Disturbi psichici: melanconia, apatia, disorientamento. Incoordinazione di tipo disprassico caratteristico. Pupille ristrette, irregolari, scarsamente reagenti. Riflessi profondi vivaci, plantare in estensione.

Liquor: normale. R. Wassermann: negativa.

Estratti polivitaminici, fegato, lievito e, per 15 giorni, acido nicotinico (2 ctgr. al dì endovena). Lieve miglioramento.

Nell'altro caso, Ri. Giovanni, anni 54, contadino, alimentazione prevalentemente maidica. Da 2 anni esantema pellagroso cutaneo, attualmente ancora in atto. Paraparesi spastica sino all'abasia. Psiche: differente, irritabile, apatica. Orientamento e memoria integri. R. Wassermann: negativa. Liquor: normale.

Estratti polivitaminici, acido nicotinico (2 ctgr. al dì endovena). Miglioramento lento ma cospicuo.

CASO XI. (Pellagra preceduta da disturbi cardiaci e da grandi manifestazioni edematose. Probabile avitaminosi B₁ associata). - Cap. Maria, anni 54, contadina. Alimentazione mista, prevalentemente maidica. Non affezioni pregresse notevoli.

Nella primavera scorsa astenia, formazione di edemi agli arti: scomparsi dopo oltre un mese, in seguito a cure di cui non si ha notizia. Nel febbraio del presente anno, gli stessi disturbi, ma con maggiore intensità. Edemi imponenti, riduzione della diuresi, astenia, facile dispnea. L'inferma continuava tuttavia ad attendere alle sue occupazioni, sebbene impacciata dagli edemi. Ricoverata, si riscontra discreta cianosi, modico turgore delle giugulari, itto in sede (IV spazio, emiclav.), area card. alquanto debordante verso destra, pulsazione epigastrica ventricolare, I tono normale, soffio sistolico puntuale a getto di vapore, lieve, II tono accentuato sulla polmonare e più sull'aorta; sulla polmonare esso è seguito da un soffio aspirativo, dolce, che si propaga inferiormente verso l'area preventricolare; radiologicamente ingrandimento del cuore a carico delle sezioni destre. Fegato appena ingrandito (1 cm. sotto l'arco costale sull'emiclavare) nè dolente. Milza leggermente ingrandita. Agli arti inferiori edemi imponenti, sino al bacino, molli; estremità cianotiche. Polso 58-66.

Pressione RR. 159-80. Elettrocardiogr.: P normale, T piccola in D_{III}, ritmo regolare, niente di notevole. Urine normali (non da stasi: p. specifico 1009, non urobilinuria, non albuminuria. R. Wass. negativa. Inappetenza. Meteorismo. Stipsi.

Si somministra un diuretico mercuriale (tachidrolo) e canfora (olio canfor. 2 fiale al dì, non digitale). Alimentazione completa. La cianosi e gli edemi scompaiono rapidamente (in 3-4 giorni), così pure il soffio diastolico al cuore. Si attenua il soffio puntuale. Scende la pressione (145-90; 135-80); polso 65-70. Dopo 16 giorni l'inferma viene dimessa in buone condizioni.

In maggio l'inferma viene alla nostra osservazione ambulatoriamente. Sono ricomparsi gli edemi imponenti agli arti inferiori (38 cm. di circonferenza al $\frac{1}{3}$ inferiore della gamba). Astenia modica, e l'inferma afferma che si sentirebbe di accudire a tutte le sue normali occupazioni domestiche, se non fosse impacciata da questi edemi. Al dorso delle mani è comparso, da circa 15 giorni, un eritema desquamante, di tipo pellagroso caratteristico. In passato pare non vi sia mai stato un fatto del genere. Al cuore, reperto negativo, area cardiaca normale, non si constata il soffio già notato durante la degenza, neanche dopo esercizio muscolare. Fegato affatto normale, come sopra. Polso 64, pressione 146-78. Urine normali. Alvo stitico. Si ordina alla paziente soltanto una cura intensiva di vitamina B₁ (20 ctg. al dì, Merck) nessun'altra prescrizione, continuazione dell'abituale regime dietetico. Dopo pochi giorni l'inferma ci riferisce che gli edemi sono del tutto scomparsi. Il pellagroderma persiste. Ordiniamo allora una correzione della dieta, con riduzione della polenta, aumento della carne, di latticini e uova, e induciamo la paziente, quasi completamente sdentata, a provvedersi di una dentiera. Dopo 5 mesi rivediamo la paziente. Essa è in buone condizioni. Gli edemi non sono più comparsi.

La casistica qui riferita, sebbene esigua, è di evidente interesse clinico, soprattutto per la varietà e complessità dei casi. Essa imposta una quantità di quesiti di soluzione quanto mai ardua, che dimostrano come lo studio clinico della pellagra sia ancora tutt'altro che esaurito. Da quando è cessata la produzione pellagologica italiana tante acquisizioni nuove sono venute alla medicina, che l'interpretazione e la

valutazione delle singole manifestazioni devono essere largamente rivedute.

Dei casi descritti solo tre possono dirsi banali (III, IX e X), mentre gli altri si distinguono tutti per particolarità di decorso e di sintomatologia, ed alcuni per singolari manifestazioni od associazioni morbose di delicata interpretazione. Non intendo qui fare la discussione clinica di ciascun caso, bensì voglio prendere lo spunto da quanto ho osservato per riepilogare i dati essenziali sulla patologia e sulla clinica della pellagra, mettendo in evidenza tutti quei punti la cui interpretazione e valutazione deve essere oggi diversa da quella di un tempo, e mettendo in evidenza i nuovi quesiti che ne scaturiscono, alcuni dei quali squisitamente clinici e pratici.

L'associazione dei diversi sintomi è sintetizzata nella seguente Tabella I. Le condizioni eziopatogenetiche e cliniche meritano un esame dettagliato, che ritengo prefe-

ribile fare per ordine di argomento, anziché per ogni singolo caso.

DISTURBI GENERALI

Astenia intensa e dimagrimento notevole accompagnano regolarmente la pellagra; spesso anemia. Ne indagheremo le ragioni studiando il metabolismo, le funzioni neuroendocrine, la crasi.

LESIONI CUTANEE

Naturalmente non saranno qui considerate le lesioni cutanee nella loro morfologia e patogenesi, essendo questo arduo quesito di competenza specialistica. Della loro importanza come sintoma rivelatore sarà detto oltre (pellagra cutanea pura; pellagra « sine pellagra », ecc.).

Segnaliamo nel caso IV, gravissimo, con

TABELLA I.

Caso	Età	Alimentaz. irregolare	Abuso di alcolici	Inizio clinico	Manifestazione cutanea	Lesioni mucose orali	Disturbi gastro-intestin.	Alterazioni psichiche	Alterazioni nervose	Anemia	Edemi	Osservazioni
I Meng. Luigi .	45	+	•	10 anni	+	•	+	+	+	•	•	diarrea
II Ton. Maria .	65	+	•	attuale	+	•	+	•	•	+	•	»
III Nard. Giusepp.	39	+	•	6 anni	+	(+)	+	+	+	+	•	diarrea; (+) faringo esofagite
IV Vendr. Maria.	54	•	+	3 »	+	(+)	+	+	+	+	+	(+) gengivite
V Pas. Angelo .	62	•	+	6 »	+	•	+	+	•	+	+	diarrea
VI Pav. Erminia.	48	+	•	attuale	+	•	+	•	•	+	•	»
VII Mar. Carolina	50	+	•	1 anno	+	(+)	+	•	•	+	•	(+) atrofia mucosa linguale. Diarrea
VIII Bres. Maria .	63	+	•	8 anni	+	(+)	+	+	+	+	•	» »
IX Cov. Elena .	47	+	+	7 »	+	•	+	+	+	+	•	diarrea
X Riz. Giovanni	54	•	+	15 »	+	(+)	(+)	•	+	+	•	(+) atrofia mucosa linguale. Stipsi
XI Cap. Maria .	54	+	•	3 »	+	•	(+)	•	•	•	+	(+) Stipsi

manifestazioni di tipo encefalitico o di « tifo pellagroso », la tendenza alla formazione di piaghe e la comparsa di un esantema bolloso. Esantema bolloso anche nel caso VIII (v. anamnesi).

ALTERAZIONI A CARICO DELL'APPARATO DIGERENTE

Disturbi soggettivi. - Anzitutto deve essere citata l'*anoressia*, frequentissima (come in tutte le avitaminosi B, probabilmente in rapporto alla frequenza nelle stesse di achilia): talvolta essa è sostituita da stranezze e perversione dell'appetito (v. caso VIII) che possono causare di per sé vera ipoalimentazione.

Bruciori alla lingua sono dovuti alla *glossite*, aftosa, hunteriana, ecc. ma possono comparire senza che alcuna lesione linguale sia evidente. Rara la scialorrea, con disgustoso sapore (« salso », sinonimo di pellagra in certe parti del Veneto). È molto più frequente la secchezza della bocca e della gola, come nei nostri casi. Anche all'esofago possono essere riferiti bruciori. Infatti anche qui si possono trovare erosioni e flogosi (FLINKER), come in altre forme carenziali (anemiche: cfr. caso III: tipica sindrome di Plummer-Vinson precedente all'eruzione pellagrosa).

Altri disturbi soggettivi: quelli inerenti alla grave dispepsia ed alle turbe di motilità.

FLINKER indica come caratteristico un particolare senso di pressione all'epigastrio (in Bucovina una parola che significa « pressione » vale come sinonimo di pellagra); v. casi III, VI.

Alterazioni obiettive.

La *stomatite* è mancata quasi del tutto nei miei casi: solo accennata nel caso IV, con caratteri del resto affatto aspecifici. Modeste le lesioni linguistiche. In realtà certe alterazioni (atrofia) possono essere lievi e

scoprirsi soltanto con un esame molto attento: l'atrofia può essere accompagnata da rossore e lucentezza della superficie linguale, ma di solito si riduce a scomparsa del disegno papillare nella metà anteriore della lingua, che conserva il normale colorito roseo e la normale umidità. Così nei miei casi (n. VI, VII, VIII) che ad un'ispezione poco attenta potevano sembrare del tutto normali. In questi casi la lingua è anche sottile, testimoniando di un'atrofia che non interessa soltanto la mucosa. Essa è di solito tersa. Stupisce trovare una lingua senza induito saburrato o patinoso in achilici, anoressici, colitici. Ma in realtà ciò accade quasi sempre nella pellagra, e STEFANOVICZ ha ritenuto la mancanza di patina su una lingua solcata o disepitelizzata, ecc. come caratteristico per questa malattia. Ciò però non si deve ritenere come regola (FLINKER).

Quanto alle condizioni dello *stomaco*, è nota l'estrema frequenza dell'*achilia*, descritta e studiata già da PRETI, POLLINI ed altri. BABES, su un centinaio di pellagrosi, ha studiato il succo gastrico, ed ha trovato forte diminuzione della quantità di succo, ricco di muco, acloridria nell'80 % dei casi, ipocloridria in 14,5 %, normocloridria nel 3 %, ipercloridria nel 2,5 %. FLINKER, su un materiale quasi altrettanto vasto, afferma che l'anacoloridria non è frequente, ma costante: anacoloridria refrattaria all'istamina, con scarsa acidità totale, e assenza di pepsina. (FLINKER ritiene che le alterazioni funzionali gastriche siano non sintoma, ma proprio causa della malattia). SYDENSTRICKER e ARMSTRONG riferiscono di 247 casi in cui fu esaminato il succo gastrico con la colazione di Ewald: in tutti, scarsa quantità di succo, in 67 piccole quantità di HCl libero, in 180 acloridria. La mortalità fu di 6 casi (8,9 %) nei primi, di 43 (23,9 %) nei secondi. Simili i reperti di tutti gli altri AA.

Nel sedimento si trovano molti globuli bianchi e molte cellule epiteliali; inoltre ricca flora, prevalentemente del gruppo coli (BABES, FLINKER): il reperto, in altre parole, delle achilie in genere.

Io non posso riferire che pochi dati al proposito (tab. II); del resto la nozione del-

e di rennina in quantità ridotta (pepsina da 0,6 a 1,0 U. S. P., rennina da 6 a 15. Nella mucosa di 3 normochilici, 1,3-3,8 di pepsina, 20-35 di rennina. In quelle di 3 achilici anemici perniciosi, assenza di entrambe). In uno di questi casi con crasi normale si era trovato in vita acloridria

TABELLA II (succo gastrico).

Caso	A digiuno			Acido lattico	Dopo stimolazione		Muco	Sangue	Potere peptico U. P.	R. R. R. (reazione reticolocitaria del ratto. Aumento %)	Osservazioni
	cc.	HCl	acidità totale		cc.	HCl					
III	15	6	9,5	o	20	o	+	—	—	—	Nel succo: <i>b. coli</i> in coltura pura.
V	—	o	12,9	o	•	o	+	—	—	—	
VI a					50	o	++	—	—	—	
VI b	10	o	o	o	(1)	o	+	—	—	—	
VII a	10	o	6,0	+	28	o	++	—	5	40	
VII b	10	9,5	17,2	o	36	15,2	+	—	18	60	
VIII	5	o	15,0	+	25	tracce	++	—	tracce	20	
IX	18	o	o	o	32	5,0	+	—	10	80	

Gradi di acidità in NaOH n/10, cc. %. Stimolazione: nel caso V e VI a), colazione di EWALD, negli altri istamina (1) in *Vib* estrazione frazionata: Dopo 20' cc. 20; Dopo 40' cc. 5; Dopo 60 cc. 7. In tutti HCl 0,1. Potere peptico: sec. GROSS (normale 30-50 U. P.). R. R. R. sec. SINGER.

l'achilia dei pellagrosi non ha certo bisogno di conferma. (I dati di questa tabella riguardanti la R. R. R. o reazione reticolocitaria del ratto, saranno considerati oltre).

Si sa che il potere peptico del succo gastrico è in ragione del HCl, ed in pratica è questo che interessa. Ma altro è potere peptico, altro pepsina. In realtà, a prescindere dall'acidità (o meglio, a optimum costante di pH) si constata che anche la pepsina presenta variazioni sue proprie, forse più importanti di quanto finora si sia creduto. PRETI, POLLINI, hanno trovato lieve o nullo potere peptico nel succo, non traccia di labfermento in molti pellagrosi. HELMER, FOUTS e ZERFAS hanno esaminato la mucosa gastrica di 4 pellagrosi venuti a morte. Vi trovarono presenza di pepsina

istamino-resistente con assenza di pepsina e di rennina nel succo. Quindi il reperto nel succo non sempre corrisponde a quello che è il contenuto della mucosa, anche dopo istamina.

Poichè dovremo parlare dei rapporti tra pellagra ed anemia perniciosa, ricordo che non necessariamente vi è parallelismo tra achilia del succo e suo contenuto in principio antianemico (CASTLE e collab.). Tuttavia WILKINSON ha trovato che nei preparati di mucosa gastrica il contenuto in pepsina è di regola parallelo all'attività emopoietica e d'altro canto si sa che il potere peptico è approssimativamente proporzionale all'acidità (v. recentem. LEONTI). Dal punto di vista della motilità, l'esame radiologico dimostrò nei miei casi (n. V, VI e VII), un'atonìa considerevole dello

stomaco, d'accordo con qualche altro (raro) reperto della letteratura.

Di gran lunga più importante quanto riguarda le sezioni inferiori dell'*intestino*. La *diarrea*, com'è noto, si trova spessissimo, non manca mai nei casi gravi e può essere tale da dominare il quadro e minacciare l'esistenza. Nei casi lievi o iniziali non di rado manca, e si trova stipsi, o alternative di stipsi e diarrea. Gli AA. in genere non fanno distinzione tra forma e forma di diarrea nei pellagrosi. Invece se ne possono ravvisare, a mio avviso, due molto diverse.

I) Una forma, più frequente, si distingue perchè assolutamente senza disturbi soggettivi. Talvolta (come tipicamente nel caso VI) l'infermo ha una sola scarica al giorno, abbondante, nettamente diarroica; egli allora, se sorveglia poco il suo corpo, può credere o riferire di avere alvo affatto normale. La diarrea senza disturbi è caratteristica delle forme da insufficienza fermentativa e da atrofia intestinale. Le feci corrispondono a questa condizione: sono poltacee, disgregate, con abbondanti residui alimentari indigeriti anche macroscopicamente, e più microscopicamente. Il potere triptico, amilolitico e lipolitico sono diminuiti (v. tab. III).

II) L'altro tipo, che si accompagna talvolta con dolori, specialmente tenesmo, e che dà scariche numerosissime, talvolta quasi dissenteriformi, ricche di muco, spesso con sangue e talvolta finanche con pus (FLINKER), io non ho visto che nel caso II e nel caso più grave: n. IV. In un altro caso (VII), vi erano nei primi giorni di degenza, scariche numerose, ma senza sangue e con poco muco.

Il significato di queste due forme di diarrea è evidentemente molto diverso: la prima è il tipo della diarrea da insufficienza digestiva, come testimonia il reperto microscopico delle feci, mentre il do-

saggio dei fermenti ha bisogno, come ora diremo, di una prudente valutazione; la seconda invece presenta tutte le note di una vera colite acuta o subacuta.

Per queste ragioni, il chimismo intestinale è profondamente alterato, come hanno stabilito studi ormai antichi di AA. italiani e studi recenti di AA. rumeni (SLATINEANU e collab.): prescindendo dalle feci da colite acuta, nelle altre si ha netta prevalenza dei fatti fermentativi (talvolta arguibili anche macroscopicamente: feci schiumose), pH basso (circa 6), aumento delle perdite di azoto, di amido, di grassi. Secondo SLATINEANU si ha anche perdita di minerali e di albumine con esito in demineralizzazione e ipoproteinemica, ma ciò avviene in realtà soprattutto nelle diarree acute, dissenteriformi. (L'A. non fa la distinzione tra forma e forma di diarrea che noi abbiamo fatto). La più grande importanza hanno i dati che si riferiscono ai fermenti, ma di essi parleremo più avanti, dicendo delle condizioni delle grandi ghiandole digestive. Tutte queste alterazioni sono evidenti nei miei casi (v. tab. III, IV e V).

Ai due tipi principali di diarrea corrispondono del resto diversi reperti anatomici: la colite da un lato, in molteplici varietà, l'atrofia semplice della mucosa dall'altro. A dire il vero reperti autopsici corrispondenti alle prime manifestazioni diarroiche mancano, per ragioni comprensibili. I reperti autopsici riguardano ammalati di vecchia data, ed in essi si può trovare adunque: 1) un'atrofia semplice della mucosa, che avrebbe per caratteristica, secondo EGER, la scomparsa completa o quasi delle cellule mucipare, oppure 2) una colite di vario grado e tipo, ma il più spesso ulcerosa, tradita clinicamente dalla presenza di muco, di sangue e pus, e trovata al tavolo più volte da BABES, BONHOFFER, MATERNA, OSTERTAG ed altri. Non di rado anche una colite cistica, ritenuta anzi caratteristica da CELEN, e

TABELLA III.

Caso	F E C I	Potere amilolitico		Potere triptico		Potere lipolitico		Data
		U. per gr.	U. p. 24 h.	U. per gr.	U. p. 24 h.	U. per gr.	U. p. 24 h.	
I	(Perde le feci). Semiliquid. Anfot. o alcal. Muco. Non residui macroscopici (alim. liquida). Microscopicamente, notevole quantità di grassi (prevalent. acidi grassi). Non parassiti.							
II	Scariche: 2. Poltacee, acide o anf.; scarsi residui macrosc. Microscopicam. incompl. digest. di fibre carnee, cellulosa e amido, grassi (preval. acid. grassi). Tricocefali.							
III	Scariche: 2. Poltacee, acide. Residui macroscopici. Microscopicam. incompl. digest. della cellulosa, dell'amido e delle fibre carnee, discreta dei grassi. Ascaridi.							
IV	(Perde le feci). Liquide. Alcal. o anfot. Muco. Rez. del sangue: pos. Non residui macroscop. (aliment. liq.). Microscopicam. notev. quant. di grassi (preval. ac. grassi). Ascaridi.	16 25		10 0		2,5 1,7		2-V 10-V
V	Scariche: 1,5. Abbondanti, formate o poltacee, talv. legg. schiumose, acide. Non residui macroscop. Microscopicam. notevole quantità di grassi. Non parassiti.							
VI	Scariche: 2. Abbond., disgregate, acide. Molti residui macroscop. Microscopicam. abbond. cellulosa, amido, fibre carnee e grassi. Tricocefali. (Il 2° dosaggio, dopo 4 giorni di assunz. di pancreatina 2 gr. per os).	24 75	7500 10500	0 50	0 10000	1,5 2,0	375 400	18-VI 10-VII
VII	Nei primi giorni di degenza: perde le scariche; semiliq. anfot.; muco; reaz. del sangue: pos. Non residui macroscop. (alim. liq.). Nei giorni successivi: n.° medio di scariche: 2. Poltacee acide. Residui macroscop. Microscopicam. fibre carnee, scarso amido e cellulosa, notevole quant. di grassi. Ascaridi e tricocefali.	16 24	— 4500	10 30	— 5700	2,5 2,0	— 400	30-VI 15-VII
VIII	Scariche: 2. Poltacee, acide o anf., residui macroscop. Microscopicam. residui di amido e cellulosa, scarse fibre carnee, discr. quant. di grassi (ac. gr.); non parassiti.	24 16	6000 4640	25 12	4500 3480	4,5 3,8	8000 7200	7-VII 14-VII
IX	Scariche: 1. Formate, alcal., non residui macroscop. Microscopicamente digestione incompl. fibre carnee; non parassiti.	32 64	3500 5700	75 50	6700 4500	3,7 4,0	333 360	7-VII 14-VII
X	Scariche: 1. Formate, alcal. Non residui macroscop. Microscopicam. digest. incompl. di fibre carnee. Abbond. saponi e ac. gr. Non parassiti.	96	10560	50	5500	5,0	550	

Potere amilolitico sec. WOHLGEMUTH (soluz. di amido tamponata con fosfati 1/15 m. — U. D. 38°/30°).

Potere triptico sec. GROSS leggermente modific. (sol. alcal. di caseina). Potere lipolitico sec. BONDI.

trovata da BABES, MEYER, OSTERTAG, PENTSCHKEW, ma rara sec. ASCHOFF e MATERNA (1 volta su 23). Ricordo a questo proposito, per il suo interesse pratico, che, a detta di AA. recenti, la colite ulcerosa può presentarsi radiologicamente come una colite cistica o poliposa.

Ricerche batteriologiche sulle feci e sierologiche non ho fatto nei miei casi. L'argomento infatti ha certo poca importanza, sebbene resti stabilito che quasi sempre si trova oltre ad un'aumentata flora intestinale, anche positività di reazioni immunitarie del siero verso certi germi coltivati dalle feci: fenomeno in cui non si può vedere più oggi niente di specifico, ma solo fatti collaterali, determinati dalle lesioni infiammatorie, eventualmente ulcerose, intestinali concomitanti.

Quanto ho detto non deve far pensare che la diarrea sia sintoma obbligato: in forme croniche o lievi può esservi talvolta stipsi, evenienza peraltro piuttosto rara. Così nei miei casi X e XI. Verosimilmente la stipsi è resa possibile in questi casi anche da una buona attività fermentativa (v. tabella). Uno studio accurato, radiologico, della motilità gastrica ed intestinale non è stato ancora fatto nella pellagra. Per quanto noi abbiamo potuto vedere nei pochi casi osservati, non vi sarebbero alterazioni particolari, ma quelle consuete dell'achilia e, nei casi acuti, per il colon, dei fatti irritativi. Un'atonía spiccatissima si trovò nei casi V e XI (sino ad una accentuata dolicoecolia nel V), nei quali si aveva ragione di sospettare un'avitaminosi B₁ associata. L'atonía gastro-intestinale è infatti frequentissima in questa carenza (HILL, Mc CARRISON, STEPP ecc.).

Prima di parlare del significato di questi disordini intestinali, conviene dire qualche cosa delle grosse ghiandole digestive, soprattutto del *pancreas*.

Pochi AA. parlano del pancreas nella pellagra. Io credo che questo punto meriti

molta attenzione, non solo perchè ciò è ovvio in ogni cronica sofferenza digestiva, ma anche per le altre ragioni che ora accennerò. I pochi reperti autopsici che conosciamo parlano di modica atrofia del pancreas. HELMER e collab. nel pancreas di 3 pellagrosi hanno trovato quantità normali di tripsina, amilasi e lipasi, e normale enterochinasi nella mucosa del duodeno; ma questi reperti, notevoli per l'originalità, non hanno molta importanza sia perchè son troppo pochi (e non è detto neanche se i soggetti presentassero in vita diarrea od altri disturbi intestinali) sia perchè l'A. ha preso come termine di controllo il pancreas di 2 soggetti morti per insufficienza cardiaca e di 1 soggetto morto per embolia polmonare, e da ricerche nostre (SOTGIU e CORAZZA) risulta che nell'insufficienza cardiaca sia acuta che, specialmente, cronica, si ha lesione anatomica e funzionale del pancreas.

Scarsazza di fermenti di origine pancreatica fu trovata, nelle feci, anzi tutto da PRETI e POLLINI su 34 casi, confermata da altri nel succo duodenale (GRUNENBERG, NAUCK) o negata (GEORGI e BEYER, RACHMILEWITZ). I miei reperti (vedi tab. III) parlano in complesso per una insufficienza fermentativa. La frequente assenza del potere triptico, almeno con questi metodi, è già stata rilevata da vari AA. in questa ed altre malattie.

D'altra parte giudicare in vita delle condizioni del pancreas riesce assai difficile. In questa Clinica il problema è stato studiato a lungo in clinica e sperimentalmente, e posso affermare che la valutazione dei saggi funzionali è quanto mai delicata. Lo studio nel succo duodenale, è soggetto a varie gravi cause di errore. Più utilizzabili sono in pratica i dati ricavati dall'esame delle feci e da quello degli umori (sangue e urine) (v. Tab. IV), ma i primi danno dati attendibili solo se l'alvo è regolare. Bisogna tener presente che la diarrea porta in sé e per sé al reperto di valori molto alti di fermenti (specie di diastasi). Una lunga permanenza nell'int-

TABELLA IV (potere amilolitico).

Caso	Data	Sangue U. D. per cc.	Urine			Feci				Osservazioni
			quantità in 24 ore	U. D. per cc.	U. D. in 24 ore	quantità in 24 ora	caratteri	U. D. per gr.	U. D. in 24 ore	
IV Ven.	20-5	4	?	24	•	?	diarr.	16	•	Pancreatica per os.
»	23-5	8	?	36	•	?	»	25	•	
VII Mar.	20-6	4	750	8	6.000	300	»	24	7.500	
»	12-7	8	1100	24	26.400	220	»	75	16.500	
»	14-7	8	950	24	22.800	262	»	100	26.200	
VIII Bres.	30-6	4	?	8	•	?	»	16	•	
»	12-7	6	750	12	9.000	180	»	24	4.320	
IX Cov.	7-7	6	950	12	11.400	250	»	24	6.000	
»	14-7	4	625	24	15.000	290	»	16	4.640	
X Riz.	7-7	12	550	128	70.400	110	form.	32	3.520	
»	14-7	12	1000	96	96.000	90	»	64	5.760	
XI Cap.	20-6	8	850	64	54.400	85	»	40	3.400	

stino fa sì che gran parte dei fermenti stessi venga distrutta. Io affermo, sulla base di mia personale esperienza su una casistica ormai ricca, che valori « normali » di diastasi in feci diarroiche non sono in realtà normali, ma bassi, poichè a normale secrezione di fermenti lo stato diarroico dà luogo a valori superiori al normale, cioè superiori a quelli dell'individuo ad alvo regolare.

Molte altre cose sarebbero da dire sull'argomento, per cui rimando ai lavori di questa scuola sulla funzionalità pancreatica (GASBARRINI, GHERARDINI, SOTGIU, D'IGNAZIO, MONTANI, ecc.).

Sta di fatto che nei nostri casi lo studio accurato dei fermenti dimostra in genere una diminuita attività funzionale del pancreas esocrino (v. tab. III e IV). I valori fecali in genere bassi (tanto più bassi se si tien conto della diarrea) non potrebbero imputarsi a ritenzione di succo perchè i valori diastasici nel sangue e nell'urina non sono aumentati, sibbene completano il quadro dell'insufficienza fermentativa. (Gli altri fermenti non abbiamo studiato in questi umori perchè superflui allo scopo, e di valore troppo discutibile).

Da collegare ai precedenti sono i reperti chimici nelle feci, particolarmente quelli riguardanti i grassi.

Ai grassi fecali noi diamo una grandissima importanza nella diagnostica funzionale del pancreas, seguendo l'indirizzo classico della Scuola dello ZOJA, e secondo una propria e ormai ricchissima esperienza di GASBARRINI e allievi, i cui risultati non è qui luogo a discutere. Forse per la prima volta vengono studiate le frazioni grasse fecali nella pellagra. Che in questa malattia i grassi possano essere alquanto aumentati è stato rilevato da qualche A. (NEUSSER, MORAWITZ e MANCKE, NAUCK), e WENDT in un importante studio d'insieme sulla steatorrea riunisce questo fugace rilievo a quello ben più imponente della steatorrea da sprue, nel capitolo delle forme da alterazioni intestinali. Che queste di per sè aumentino il contenuto in grassi delle feci è ben noto: lo aumentano sia perchè le alterate pareti assorbono poco, sia semplicemente perchè è accelerato il transito — ed anche questo sottrae i grassi al-

TABELLA V (grassi fecali).

Caso	Quantità cc.	H ₂ O %	N		Amido in cc.	Grassi gr. % di feci secche				Indice di Zoja	Osservazione
			gr. %	in 24 ore		totali	grassi neutri	acidi grassi	saponi		
V	212	70	•	•	•	21,4	10,1	7,7	3,6	4,9	feci poltacee
»	145	64	•	•	•	18,8	4,3	5,9	8,6	1,1	miglioram. dopo vit. B ₁ F. formate
VII	300	80	2,86	5,2	4,3	45,4	16,7	20,2	8,5	3,6	f. diarroiche
»	200	72	3,11	6,2	3,0	29,3	12,8	13,0	3,5	4,5	»
VIII	?	84	1,51	4,6	2,8	37,4	13,2	19,3	4,9	6,2	»
»	180	71	0,86	1,54	3,2	21,2	8,0	9,5	3,7	4,7	»
IX	290	70	0,75	2,17	0,8	30,2	6,5	15,7	8,0	2,7	»
X	85	68	0,44	0,37	0,5	24,6	3,8	7,5	13,3	0,9	f. formate

N: KJELDAHL su 5 gr. di feci acidificate e seccate.

Amido sec. STRASSBURGER (appar. di STRASSBURGER-BAUDERMISTER. Cc. svilupp. da 5 gr.).

Grassi in SOXLET.

l'assorbimento, e dà anche spostamento della formula di eliminazione verso sinistra (diminuita scissione) —. Ma io affermo che l'aumento dell'indice di ZOJA nei pellagrosi da me studiati, aumento costante e considerevole, non può non far pensare al pancreas specie se lo si consideri insieme con gli altri dati coprologici. Secondo GROSS la quantità dei saponi dipende esclusivamente dalla quantità di alcali presenti nell'intestino, e noi conveniamo con questo autorevole parere. Ma ciò non toglie importanza all'indice suddetto. L'esperienza insegna che questo ha grandissimo valore in clinica, dove non si verificano le profonde anomalie del contenuto intestinale provocabili sperimentalmente, su cui in gran parte si basano le obiezioni di GROSS, GLAESSNER ed altri. Secondo noi non solo l'aumento dei grassi neutri, ma anche l'aumento dei grassi acidi è segno di lesione pancreatica, poichè se il succo pancreatico è normale e può normalmente funzionare, rapida è la scissione dei primi, e gli acidi grassi liberati che non vengano

riassorbiti hanno tempo di trasformarsi in saponi purchè siano presenti alcali; mentre se il succo manca, i grassi non saranno scissi, o lo saranno troppo tardi (nel crasso) perchè possano essere assorbiti, ed anche perchè possano trasformarsi in saponi, quest'ultimo fatto essendo anche grandemente ostacolato dalla minor disponibilità di alcali nell'intestino.

Bisogna considerare anche un altro fattore, solitamente trascurato, che dovrebbe essere attentamente valutato in tutte le condizioni *anemiche*. Si sa che l'attività della lipasi è grandemente rinforzata dalla bile (NENCKI, RACHFORD, WOHLGEMUTH, ecc.). Se meno bile arriva nell'intestino, meno attivamente i grassi saranno scissi; o per meglio dire, verranno scissi, ma più lentamente, cioè passato il tenue, che è il luogo atto al loro riassorbimento. (È vero che l'elemento più attivo della bile in questo senso sarebbero i sali biliari, sec. FÜRTH, WOHLGEMUTH, WILLSTÄTTER, e la lecitina, non i pigmenti; ma in condizioni anemiche di una certa intensità pare si abbia una riduzione anche dei sali). Questo fattore dovrebbe avere importanza in tutte le condizioni anemiche o meglio in tutte le condizioni in cui vi è riduzione (assoluta) degli ele-

menti biliari in genere (anemie non o scarsamente emolitiche....). Nostre ricerche in corso sembrano in realtà confermare queste vedute.

Un altro elemento, che potrebbe avere quantitativamente maggiore importanza nei nostri ammalati, è dato dall'achilia. Poichè l'HCl attiva la secretina, negli achilici vi dev'essere già per questo un discreto ipopancreatismo funzionale. Senonchè bisogna attendere ulteriori precisazioni su questo punto. Nell'achilia gastrica semplice sarebbe normale l'utilizzazione degli alimenti, e comparirebbero anomalie solo in quanto si aggiungano lesioni intestinali (SCHMIDT, STRASBURGER, VON NOORDEN, KATSCH, WENDT, ecc.).

La tendenza di certi AA. (WENDT⁽¹⁾ ed altri tedeschi) ad attribuire a condizioni intestinali molte steatorree, non mi sembra giustificata. A prescindere da certi dati da essi stessi riferiti che parlano di un'alterazione pancreaticata (per es. nella diarrea del basedow), la normalità del pancreas è il più spesso insufficientemente dimostrata. Ciò dicasi per lo stesso sprue, poichè pochissimi sono i casi ben studiati, e la normalità dei reperti istologici (SILVERMANN, HESS e THAYSEN) poco dice delle condizioni funzionali di questa ghiandola. In un caso di sprue nostrale di nostra attuale osservazione alterazioni funzionali del pancreas sono dimostrabili e cospicue. In realtà moltissime condizioni dispeptiche intestinali, comunemente attribuite all'intestino, sono dovute in tutto o in massima parte a disfunzioni pancreatiche (anche parziali, dissociate) secondo nostra ormai larga esperienza, clinica e di laboratorio.

Con ciò non si vuol dire che le condizioni intestinali non possano essere, anche primitivamente, responsabili di alterazioni dell'assorbimento. Ciò è senza dubbio da ammettere nella pellagra e forme affini

(sprue....), sia per un'eventuale accelerazione del transito, sia per le lesioni delle pareti (enterocolite, ent. ulcerosa, cistica, ecc.; atrofia della mucosa), sia per altri non chiari fattori che a noi interessano particolarmente. (L'assorbimento dei grassi scissi sarebbe condizionato da una loro fosforizzazione, operata normalmente dalla vit. B₂, agente in ciò d'accordo con l'ormone corticosurrenale, secondo recenti studi di VERZAR. È un fatto che i preparati di B₂ favoriscono l'assorbimenti dei grassi; donde l'uso della lattoflavina nella celiachia: FANCONI, GYÖRGY, WIDENBAUER. Nella pellagra la lattoflavina risulta senza effetto: DANN, LUCKSCH, FLINKER, FRONTALI; ma nessuno ha studiato se essa corregga almeno l'alterata digestione dei grassi. E carenze associate sono in realtà non rare, come vedremo). Ma se la secrezione pancreaticata è normale, la diminuzione dell'assorbimento non dovrebbe portare a considerevoli mutazioni della formula di eliminazione (fatta eccezione per quella da accelerato transito, in cui la lipasi ha poco tempo di agire).

Molto meno importante dello studio dei grassi è quello dell'azoto e dell'amido fecale: ben più numerosi essendo i meccanismi di compenso ad una diminuzione delle diastasi e della tripsina che ad una diminuzione della lipasi; inoltre perchè la contemporanea presenza di uno stato infiammatorio del colon rende aleatoria una valutazione dell'N eliminato in rapporto all'N introdotto (emissione di muco, globuli bianchi, sangue). I valori di N sono, comunque, indubbiamente abbastanza elevati tenuto conto della riduzione dell'N alimentare e, scarsi essendo i prodotti albuminosi di infiammazione delle pareti, possiamo in complesso convenire per una perdita di N alimentare, del resto già evidenziata dal microscopio (creatorrea) e da altri esaurientemente dimostrata (FRONTALI ed a.).

Per queste considerazioni io credo di poter affermare che nei miei ammalati, e nei

(1) WENDT - « Die Fettresorption und ihre Störungen » Erg. inn. Med. 42. 213. 1932 (bibliogr.).

pellagrosi in genere, esiste un'insufficienza pancreatica esterna di notevole grado. I pochi reperti conosciuti si accordano con questo concetto (EGER, HERZEMBERG, THATCHER). Nel mio caso V, discreta atrofia degli acini (v. fig. 3), nonchè delle isole; accentuata fibrosi perivasale.

Fegato. - Qui occorre dire solo del fegato come ed in quanto grossa ghiandola annessa al tubo digerente e secernente un succo digestivo. Di sue anomalie da questo punto di vista non sappiamo. Mie ricerche dimostrano una diminuzione (assoluta) della bilina fecale, imputabile ad alterazioni della crasi. Dell'importanza di una possibile ipocoleresi ho già detto. Quanto si è detto, e dirò anch'io, su alcune note biochimiche di insufficienza epatica (cfr. tab. VII e XI), non riguarda se non assai indirettamente la funzione digestiva del fegato.

SIGNIFICATO DELLE ALTERAZIONI DELL'APPARATO DIGERENTE - CARENZE DA ASSIMILAZIONE E LORO IMPORTANZA NELLA PATOLOGIA DELL'ADULTO.

Qual'è il significato dei detti disordini gastro-intestinali nella pellagra? Come si è detto, prima si credeva che essi fossero sempre effetto della malattia, mentre oggi si sa che possono esserne proprio la causa. Distinguiamo quindi: 1) disordini g.-i. primitivi, causa di « pellagra secondaria » (v. cap. I); 2) disordini g.-i. secondari, veramente « da pellagra ». Quanto ai primi, richiamo a quanto ne ho già ricordato in pagine precedenti. Quanto ai secondi, bisogna riconoscere che su questo punto non abbiamo ancora conoscenze sicure.

La pellagra può insorgere con acute manifestazioni intestinali a tipo enterocolitico, contemporanee o meno alle cutanee, e che certo non si possono spiegare solo con l'avitaminosi. Occorrerà per lo meno che un altro fattore intervenga come scatenante,

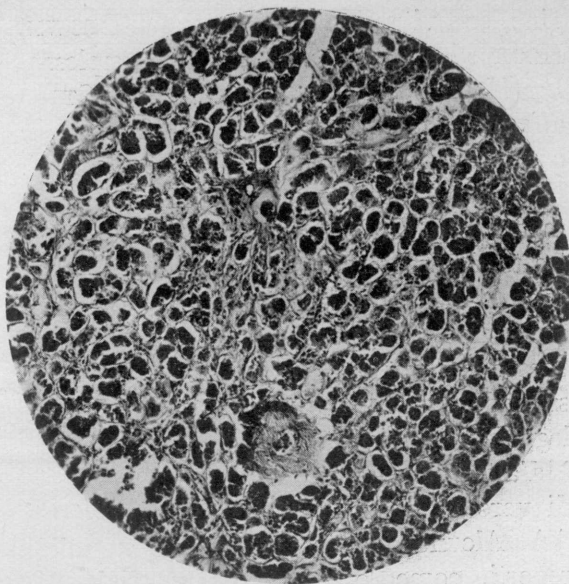


Fig. 3. — Caso IV. - Pancreas. Ematoss. eos. Ingr. X 120.

a somiglianza delle radiazioni solari per la dermatite. Ed è interessante il semplice esperimento di SMITH, il quale esponendo a queste radiazioni dei pellagrosi latenti o in guarigione ha visto talvolta esplodere nuovamente, con l'esantema, la diarrea. Non si può fare a meno di ricordare a questo proposito una delle teorie patogenetiche recenti della pellagra, quella che attribuisce una parte importante ad alterazioni del ricambio delle porfirine. In realtà nelle porfirie si hanno disturbi addominali molto simili a quelli ricordati, e se tutto il quadro della pellagra differisce notevolmente da quello della porfiria, è possibile per lo meno che vi sia analogia di patogenesi tra le due condizioni. Comunque, la causa delle acute manifestazioni addominali è ancora da studiare.

Cade qui acconcio ricordare che coliti ed enterocoliti, specie se ulcerose, si trovano in quasi tutte le avitaminosi B₁ (sprue e forme congeneri, cosiddetta avitaminosi B₂ tropicale ecc.); e che, reciprocamente, molti AA. hanno riferito di risultati favorevoli, talora sorprendenti in coliti specie ulcerose, di oscura o nota ori-

gine, con vitamina B₁ (LARIMORE, BROWN, KOCH ed a.) e più ancora con complesso-B₂ (MACKIE, LICHTENSTEIN, ecc.), e STEPP afferma che un sintomo di deficienza di complesso-B₂ è appunto la colite ulcerosa. Del resto le avitaminosi B ledono sicuramente ben più che il colon, anzi tutto il tratto digerente, poichè gli stessi rapporti sono stati asseriti con l'achilia, la glossite ecc., fino alla proctite che SPIES trova spesso nei suoi pellagrosi. Se è vero che si tende oggi a generalizzare troppo e con leggerezza l'importanza delle avitaminosi, è d'altro canto ammissibile che una parte di vero vi sia nelle affermazioni di tanti AA. Alcune del resto si basano su solidi reperti, come le lesioni delle cellule del plesso di Auerbach nell'avitaminosi B₁ (HILL e MC CARRISON, ecc.).

D'altra parte è oggi in più modi dimostrato che achilia, aumento della flora intestinale, enterocolite possono a loro volta ostacolare l'assorbimento delle vitamine, specialmente di certe vitamine (B₁, C... cfr. lavori della Clinica di STEPP); sicchè si viene a creare una specie di circolo vizioso, in cui spesso è impossibile distinguere, in un determinato caso, quale sia l'alterazione primitiva, se l'avitaminosi o le alterazioni intestinali.

Ciò noi crediamo che avvenga anche nella pellagra: nella quale adunque le condizioni d'insorgenza della malattia sveleranno spesso quale sia l'inizio del detto circolo vizioso: le alterazioni gastroenteriche nei casi tipici di pellagra sporadica che compare in soggetti con stenosi intestinali, croniche coliti, ecc. (v. sopra), l'insufficienza alimentare nella pellagra endemica tipicamente maidica.

Ma anche in questa, come dicemmo, la compartecipazione di un fattore intestinale forse non è da escludere. Spesso i pellagrosi « da mais » riferiscono di disturbi gastro-intestinali precedenti alla malattia. Sappiamo che l'achilia può essere soppor-

tata lungamente senza alcun disturbo. Non tutti quelli che consumano una stessa dieta diventano pellagrosi: la dieta stessa quindi è povera, non priva di vitamina specifica. Se quindi non vogliamo accettare le vedute di FLINKER secondo cui la pellagra sarebbe sempre secondaria, noi riteniamo che il fattore gastrointestinale abbia importanza non trascurabile anche nella pellagra edemica, maidica.

Vale la pena di fermarsi un momento a considerare l'evenienza dell'avitaminosi non da insufficiente alimentazione ma da insufficiente assorbimento, evenienza che finora è poco considerata, ma che occorre verosimilmente abbastanza spesso ed è forse destinata ad occupare tra poco non breve spazio nei trattati di patologia. Nella recente letteratura sono riferiti molti esempi, riferentisi a diverse forme morbose.

Le acquisizioni odierne e i più recenti lavori di CASTLE sull'anemia perniciosa precisano che, oltre ai casi da mancanza di fattore intrinseco, vi sono casi da mancanza di fattore estrinseco, ma non solo per insufficiente apporto, sibbene anzi, e più spesso, per insufficiente utilizzazione, dovuta ora a processi stenosi dell'intestino (ADDISON, WHITE, FABER, HOLST, TALLQUIST, MEULENGRACHT, KRETZ, ecc.) ora a parassitosi (FABER e collab., EHRSSTRÖHM, NYFELDT, SEYDERHELM), ecc. La polineurite degli alcoolisti, nota da gran tempo ed attribuita a diretta azione tossica dell'alcool sui nervi si giova, come oggi è largamente dimostrato, di generose somministrazioni di vitamina B₁. Come mai questa forma, che sembrava di tipica genesi tossica, si comporta come una manifestazione di avitaminosi? SHATTUCK ha sospettato, e MINOT, COBLE e STRAUSS hanno dimostrato che in quei soggetti sono le costanti lesioni catarrali gastriche ed intestinali provocate dall'alcool che causano un deficiente riassorbimento di vitamina antineuritica. Cose analoghe potrebbero ripetersi per molte condizioni. STRAUSS ad esempio ritiene per fermo ciò che altri prima di lui hanno sospettato, cioè che anche il rachitismo sia dovuto molto spesso ai disturbi digestivi cronici dei bambini, e precisamente col meccanismo sopra indicato, da riferire in questo caso alla vitamina D. Ricordo i lavori di STEPP, il quale in

interessanti ed originali contributi ha lumeggiato molti fatti che hanno stretto rapporto con quelli che qui ho ricordato.

Il meccanismo di questi fatti è spesso complesso ed anche diverso da quel che si potrebbe immaginare: talvolta non si tratta di una diminuita capacità di assorbimento da parte di una mucosa alterata, ma del fatto che esaltati fenomeni di fermentazione batterica o composti organici anomali di decomposizione (per es. cloridrato di ematina) distruggono rapidamente la vitamina pervenuta nel tubo digerente, sottraendola all'assorbimento (STEPP, SCHROEDER, BENACCHIO, ecc.).

Vicino alle « carenze di alimentazione » esistono dunque « carenze di assimilazione ».

Questa distinzione, già formulata ed analizzata dal GIUFFRÈ, non ha valore solo per la patologia infantile, ma anche per la patologia dell'adulto, specialmente se consideriamo anche altre sostanze ad azione oligodinamica, ma di natura non vitaminica (per es. il ferro nei riguardi dell'anemia ipocromica essenziale). Queste malattie da carenza di assimilazione, o meglio « da carenza enterogena » formano quindi un gruppo molto numeroso e vario. Si fa oggi un gran parlare di avitaminosi oligosintomatiche o latenti dell'adulto nelle più diverse condizioni. Quando esse esistono realmente, e non solo nella fantasia degli AA., riconoscono spessissimo questa patogenesi.

ALTERAZIONI PSICHICHE E NEUROLOGICHE

Bisogna distinguere le turbe psichiche e le alterazioni obiettivabili del sistema nervoso. Mi indugiero a riassumere le nozioni più importanti al riguardo, perchè si tratta di una parte della sintomatologia di solito poco considerata e tenuta in termini un po' vaghi specialmente dai pratici, trattandosi

specialmente per le prime, di alterazioni che di solito interessano poco il medico internista. Esse invece sono molto importanti praticamente, perchè spesso sono precoci e dominano il quadro della malattia, sicchè hanno anche vera diretta importanza diagnostica.

Alle turbe psichiche note ai più antichi osservatori si sono riconosciuti subito questi due caratteri fondamentali: la depressione e lo stato confusionale. STRAMBIO G. sen. distinse due forme principali: una acuta, grave, febbrile, poco frequente, spesso mortale, corrispondente a quello che fu detto più tardi « tifo pellagroso »; un'altra cronica, più comune, di cui si distinguerebbero tre tipi: essenziale, stuporoso e — più frequente — melanconico. GREGOR, in un lavoro del 1907, che nei paesi anglosassoni è considerato a tutt'oggi come classico in materia, distingue 7 tipi di psicosi pellagrose:

1°) La « nevrasenia pellagrosa », stadio prodromico neurasteniforme, caratterizzata da cefalee, irrequietezza, astenia, senso di malattia, ansiosità. 2°) Non è che la progressione del primo tipo, cui si associa uno stato stuporoso, disturbi nell'orientamento ed alterazioni di tipo catatonico, flessibilità cerea, stereotipie, ecc. 3°) Anch'esso susseguente al primo; si aggiungono allucinazioni spesso spaventose ed irritazione motoria.

Il 4°) è costituito dal quadro del delirio acuto, simile a quelli da infezione o da esaurimento.

Gli altri gruppi 5°, 6° 7° sono, secondo GREGOR stesso, psicosi di altra origine, suscitate o modificate dalla pellagra.

Secondo FINZI e secondo WILLIAMS tutte le psicosi pellagrose sarebbero riconducibili all'amenza, e KOZOWSKI trova il 90 % di forme amenziali, l'8,7 % di melanconiche, l'1,3 % di forme catatoniche.

Che la pellagra porti a demenza è affermato da GREGOR, negato da ROSSI, a me-

no che non intervengano altri fattori, soprattutto arteriosclerosi cerebrale.

O. ROSSI ha fatto una distinzione semplicissima e molto pratica in due sole forme principali: 1^a) la depressiva e 2^a) la confusionale. Esse possono trovarsi associate. La forma depressiva si distinguerebbe dalla melanconica endogena perchè non è giustificata da traumi psichici, si sviluppa lentamente, non dà sintomi maniacali.

I pazienti disconoscono illusoriamente l'ambiente che li circonda, hanno spesso smarrimento ed idee angoscioso-depressive (idee di suicidio), allucinazioni (soprattutto comune quella del fuoco: non è raro nelle regioni di pellagra endemica l'incendio delittuoso. I medici legali lo sanno bene).

Certo le classificazioni complesse e minuziose, come quelle di FLINKER, finiscono per allontanare dalla realtà. VEDRANI, TANZI e LUGARO ed altri dicono che si possono avere molte e svariate forme, non distinte nè classificabili, e che esse non hanno niente di specifico. Ciò non deve portare però a disconoscere alcuni caratteri di queste psicosi, che se non sono specifici, sono però, presi insieme, assai caratteristici, e spesso giustamente valorizzati dai competenti. Anche nei miei casi la sintomatologia è stata, il più spesso, simile: in una prima fase alterazioni del carattere con irritabilità e depressione, in seconda fase stato confusionale e tendenza all'amenza. Occorre notare che altre cause morbose possono sovrapporsi, come l'alcoolismo nei nostri casi IV e V.

Sarebbe molto interessante riconoscere la natura di queste alterazioni psichiche, indipendentemente dai sintomi collaterali, perchè probabilmente ci permetterebbe di individuare *forme spurie o monosintomatiche* di pellagra. Ma ciò per ora è impossibile. Solo in qualche caso, in cui si sa che il fabbisogno vitaminico è aumentato

ed in cui altri più chiari sintomi di avitaminosi si associano questa eziologia potrà essere sospettata.

Un altro punto che merita di essere accennato è la somiglianza della forma più grave ed acuta di pellagra o, impropriamente, « tifo pellagroso », col delirio acuto (confusione mentale sino al delirio caotico, febbrile, con temperatura sino a 40° e più, sintomi talora di meningismo ed accessi epilettiformi, diarrea profusa, albuminuria: quadro spesso mortale, ma che può anche risolversi del tutto in 10-15 giorni). Molti AA. hanno notato questa somiglianza, da TANZI e LUGARO a MASSA, il quale rileva anche la discreta frequenza di porfirinuria in entrambe le affezioni. Certamente, come diremo, esistono forme fruste e monosintomatiche di pellagra, e di « pellagra sine pellagra », ma non ne possiamo dire niente più di questo: che bisogna tener presente l'eventualità di forme del genere.

La questione del « tifo pellagroso », poi è tutto un problema a sè, sul quale, è bene dirlo francamente, non siamo ancora affatto orientati, a mio avviso. Il carattere acuto di questa forma, (talvolta quasi epidemico: SEARCY), la febbre alta, la violenta ripercussione sul sistema nervoso, con delirio, convulsioni di cui non si trova substrato organico (v. mio caso IV), spiccata tendenza alle ulcere trofiche (ibidem), talvolta finanche note di meningismo (FLINKER) realizzano un quadro che non si saprebbe come riportare a quello della solita, cronica pellagra, ed al generico concetto di un'avitaminosi. È per lo meno probabile che il quadro sia realizzato da un momento tossico, endogeno, di cui l'avitaminosi sia la causa prima. Non sarebbe difficile trovare somiglianza tra questo quadro ed altri noti della patologia, come per esempio, le porfirie. (Dal punto di vista nervoso, in queste: irritabilità, de-

pressione, « nevrastenia », allucinazioni, delirio acuto, attacchi epilettiformi: ASCOLI, GÜNTHER e TIELE, BOSTROEM, CAMPBELL, EICHLER). Ma si tratta di somiglianze parziali che per il momento si possono accettare soltanto come ipotesi da lavoro.

Quanto alla febbre di questo cosiddetto « tifo pellagroso » si sembra opportuno fare qualche riserva. Nel nostro caso IV soltanto dopo parecchi giorni di febbre, nell'imminenza della fine, potemmo rilevare i segni obbiettivi di un focolaio broncopneumonico. L'età in genere avanzata di questi soggetti e le loro condizioni di adinamia, lo stato psichico per cui è impossibile sottoporli ad un soddisfacente esame obbiettivo, permettono di pensare che ciò accada spesso. Quasi tutte le osservazioni del genere appartengono a tempi non recenti, quando la radiografia era poco usata nella pratica clinica. Anzi, nel mio studio non breve della letteratura, non ho trovato nessun caso recente dimostrativo di uno di questi pseudotipi pellagrosi con febbre non imputabile a complicanze.

Altrettanto o più importanti sono le *alterazioni nervose*, cui una adeguata trattazione esigerebbe da sola un lavoro assai più ampio di questo. Mi limito perciò a riportare la seguente classificazione di FLINKER, che è certo una delle migliori, e che comprende tutte le forme più importanti di pellagra nervosa:

1. la sindrome spastica; 2. la sindrome atassico-spastica; 3. la sindrome sensitivo-motoria periferica (neuritica); 4. la sindrome pallidostriata; 5. la sindrome bulbare; 6. la sindrome vasomotoria-trofica; 7. la sindrome nevrastenico-ipocondriaca.

I due primi tipi sono senza dubbio i più frequenti, ma gli altri non sono rari. L'anatomia patologica di queste lesioni nervose è

tutt'altro che definita, sebbene se ne siano occupati valenti AA. (ROSSI, TONINI, BELMONDO, REZZA, BABES, MARINESCO, KOZOWSKI, ecc.). Si sono descritte lesioni cordonali, dei nervi, anche meningei (BABES). Ma esse, come le lesioni nervose da avitaminosi in genere, non hanno nulla di caratteristico, secondo un recentissimo studio di BRÖDER.

Se mai quel che c'è di caratteristico è l'eventuale lesione midollare funicolare che BRÖDER stesso, accettando il parere di altri moderni, ritiene esplicitamente una malattia da carenza, un'avitaminosi B_2^* (1).

La mia casistica, sebbene piccola, offre una notevole varietà, poichè abbiamo visto esempi della 1ª forma (casi VIII e IX), della 2ª (caso VII), della 3ª (caso III), della 4ª (caso I); e della forma 5ª vi erano segni nel caso IV (disturbi della deglutizione, disturbi del respiro e del polso), notevole anche per la tendenza a rapida formazione di ulcersi e di esantemi bollosi, che depongono per alterazioni vasomotorie e trofiche.

In particolare, quanto al caso I, non abbiamo elementi decisivi per sostenere che si trattasse di una sindrome pallidostriata *da* pellagra piuttosto che di una tale sindrome *in* pellagroso. Ma io ritengo che si possa propendere piuttosto in questo senso per la lunga precessione di manifestazioni pellagrose e per la concomitanza di manifestazioni in atto imputabili ancora alla pellagra (diarrea).

Che la pellagra nervosa possa manifestarsi con una tale sintomatologia è noto, sebbene raro, come risulta dalla predetta classificazione e da particolari osservazioni di GREGOR e di FLINKER stesso. E mi piace rilevare, al riguardo, come sintomi riferibili al sistema extrapiramidale si possono rilevare facilmente, soprattutto la tendenza alla catatonìa.

DONOGAN e CAPRI in 22 pellagrosi hanno trovato alterazioni della cronassia e mio-

(1) Indico con B_2^* il gruppo vitaminico che forma il cosiddetto complesso- B_2 (nel senso di STEPP), cioè gli elementi vitaminici del gruppo B al di fuori della vit. B_1 .

grammi di forma tonica di gran durata, 2-3 volte il normale, indicanti un'ipertonica generalizzata analoga a quella che si trova nel morbo di Parkinson e nel parkinsonismo postencefalitico. Essi infatti ammettono che la pellagra causi lesioni a livello del mesencefalo.

Le grandi sindromi extrapiramidali però sono certo molto meno frequenti di quelle piramidali, le quali talvolta si associano ad alterazioni midollari sensitive. Queste ultime, per quanto mi risulta, interesserebbero molto raramente le vie della sensibilità superficiale, spesso invece quelle della profonda, ed associandosi allora spesso ad alterazioni pupillari: si hanno allora le sindromi tipo Adie (v. oltre), così come furono registrate pseudoparalisi progressive da pellagra: rigidità o torpidità pupillare (meglio, « riflesso tonico »), indebolimento od assenza dei riflessi profondi, bradialia e disartria (TANZI e LUGARO).

Nei miei casi pupillotonici si è avuta nei casi n. VI, VIII e IX.

Le alterazioni midollari sono imputate ad una mielosi funicolare, non di rado combinata. E torna qui acconcio ricordare la prevalenza di queste mielosi in malattie a genesi carenziale in senso largo, dall'anemia perniciosa allo sprue, dalla pellagra all'achilia, semplice o con anemia.

Le alterazioni intestinali hanno necessariamente una grande importanza in queste forme, ed è dato trovare mielosi funicolari in croniche malattie del digerente, (anche in malattie del pancreas: casi raccolti da WOLTMANN e HECK) senz'altre lesioni generali salvo una anemia più o meno intensa, ipo- od ipercromica, spesso con caratteristica variabilità: la cosiddetta anemia perniciosiforme dei colitici cronici che verosimilmente è compagna, non causa, delle lesioni nervose (anche secondo nostre osservazioni che abbiamo in animo di pubblicare); così come probabilmente

sono contemporanee all'anemia, ma non da essa dipendenti, le lesioni midollari della vera perniciosa e nell'anemia ipocromica achilica essenziale.

WOLTMANN e HECK in una recente interessante rivista sull'argomento, mettono la pellagra tra le malattie che danno spesso mielosi funicolare. Essi hanno esaminato ben 61 casi di pellagra con lesioni nervose, di cui 9 con autopsia. TUCKER ha descritto 88 casi del genere, di cui 6 con autopsia. Altri contributi importanti da questo punto di vista, oltre i molti sulla neurologia della pellagra, sono quelli di BOX, MOTT e SAMBON, PENTSCHER, SPILLER e ANDERSON, WINKELMANN, GUILLAIN e collab. Vi è chi elenca tale condizione tra i sintomi di carenza di complesso — B₂ (STIEPP, KÜHNAU e SCHROEDER): il che oggi sembra doversi ammettere, dopo le accennate conclusioni di CASTLE sul « fattore estrinseco » antianemico (col quale il fattore protettivo delle vie nervose midollari sarebbe associato, ma non identificabile), e dopo le numerose ricerche sperimentali dimostranti la provocabilità di lesioni del genere in animali con dieta priva delle vitamine del gruppo B (MILLER e RHOADS, GOLDBERGER e collab.). Naturalmente ciò non deve portare a vedere un'avitaminosi B in ogni mielosi funicolare.

Il *liquor* è stato poco studiato. BOVERI trovò ipertensione, reazione di NONNE positiva, linfocitosi. Nei quattro casi in cui ho potuto esaminarlo (n. III, IV, IX e X) esso era affatto normale, salvo talvolta un lieve aumento delle sostanze riducenti (caso n. III: 0,77 %; caso n. IV: 0,83 %).

Il *sistema nervoso vegetativo* è stato pochissimo studiato nella pellagra. Ne parlerò a proposito delle ghiandole a secrezione interna alle cui funzioni esso è così strettamente connesso. Il reperto più frequente sembra essere un'anfotonia nel senso di DANIELOPOLU, con lieve preva-

lenza vagale relativa (FRONTALI e ANGELINI). Così anche nei miei casi, particolarmente nei casi VII e VIII, i quali si distinguono entrambi per chiare note cliniche di iposurrenalismo.

ALTERAZIONI DELLA CRASI

(E ANEMIE DA CARENZA DI COMPLESSO -B₂)

Sul comportamento del sangue nella pellagra non esiste accordo. Gli antichi AA. hanno osservato la frequenza di uno stato anemico, ma in genere hanno dato poca importanza al reperto. Tralasciando affermazioni non adeguate alle moderne concezioni ematologiche, e che, comunque, sembrano alludere ad una prevalente diminuzione dell'emoglobina (PERRONCITO, DEVOTO, LOMBROSO, AGOSTINI, CARLETTI), ricordo che molti anche recenti parlano di una diminuzione del valore globulare cromatico (MONAUNI, TESTOLIN, MORAWITZ e MANCKE, GEORGI e BAYER, ILLING, BONHOEFFER, OPPENHEIM, THANNHAUSER, ecc.). Ma non poche osservazioni riferiscono di valori globulari patologicamente aumentati (PRETI, MOLLOU, KLEIN, STEPP e VOIT, MEYER, CHOTZEN, MACHWILADSE, SPIES e CHINN) ed altri, su casistiche più ampie, riferiscono così di valori inferiori come di valori superiori all'unità (FLINKER, TOMESCO e collab., ecc.). TOMESCO e collab. che hanno dedicato recentemente un loro studio alla crasi di 34 pellagrosi, riferiscono dati che variano fortemente a distanza di pochi giorni nello stesso soggetto per es. da 1,30 a 0,72: essi stessi rilevano la incongruenza di questi dati, e ne incolpano la poca esattezza dei metodi di indagine (emoglobinometro di GOWERS-SAHLI): ritengono che a ciò siano dovuti i dati contrastanti riferiti nella letteratura, e che non sia possibile affermare niente di definitivo su ciò. Credo di poter dissentire da questa opinione. L'analisi dei dati riferiti dagli AA. convince facilmente che, in

realtà, esistono anemie ipo-, iso- ed ipercromiche nella pellagra, ed anche negli stessi dati di TOMESCU e collab. ci si può facilmente render conto che esiste una netta prevalenza di valori $= 0 >$ di 1 (in un caso, n. 33, valore globulare di 1,60 e 1,50). Le oscillazioni dei valori sembrano essere non assolutamente capricciose, in quanto si nota che talvolta il valore globulare tende ad aumentare quando i globuli rossi diminuiscono ulteriormente (cioè in pratica, quando l'ammalato peggiora) e viceversa. Questo rilievo, che gli stessi AA. non hanno fatto sui loro dati, valorizza, in certo modo, le stesse oscillazioni trovate.

SPIES (che passa per uno dei più autorevoli pellagrologi americani), CHINN e MC LESTER riferiscono di 50 casi di grave pellagra endemica. Di essi 20 presentavano un valore di Hb « inferiore a 70 ». Di valore globulare non si parla. SYDENSTRICKER e ARMSTRONG hanno riferito su ben 440 casi di pellagra osservati dal 1919 al 1934. In tutti, fatte poche eccezioni, fu esaminato il sangue. Nell'83,6 % si trovò anemia (gli AA. parlano di anemia quando i globuli rossi sono inferiori a 4 milioni e l'Hb inferiore a 80); in 22 casi (5 %) il valore globulare fu superiore a 1,1 e l'anemia fu classificata ipercromica, nel rimanente 77,6 % l'anemia si dimostrò ipocromica. Ma la relazione della ricchissima casistica dei due americani è per più lati necessariamente insufficiente.

In complesso l'anemia dei pellagrosi ancora dev'essere studiata. Poco o niente sappiamo di certi dati che nell'ematologia moderna hanno un significato decisivo. I dati ematologici degli AA. americani recenti sono talora di una incompletezza sconcertante. La cernita minuziosa dei casi descritti nella letteratura recente mi pare autorizzi a dire che più frequenti siano i casi con ipercromia, se si prendono quelli di pellagra acuta od in piena esacerba-

TABELLA VI (crasi sanguigna).

Caso	Data	Globuli rossi (mil.)	Diametro medio μ	Volume μ^3	Spessore μ	Reticoloc.	Hb. %	Valore globulare	Globuli bianchi
I	.	5,47	.	.	.	.	100	0,90	8.400
II	.	3,00	.	.	.	.	65	1,08	5.800
III	24-2-36	3,13	.	.	.	scarsi	30	0,44	13.640
"	11-3	2,90	.	.	.	.	31	0,53	5.800
"	17-3	3,15	.	.	.	80.000	32	0,51	4.700
"	31-3	3,40	.	.	.	56.000	41	0,50	6.600
"	14-4	3,51	.	.	.	.	58	0,82	.
"	22-4	3,85	.	.	.	normali	64	0,90	5.000
"	1-5-37	3,24	.	.	.	normali	70	1,00	5.400
IV	.	4,22	8,8	97	1,63	0,4 %	114	1,35	8.900
V	30-3	3,22	.	.	.	scarsissimi	65	1,00	3.900
"	25-4	3,63	.	.	.	.	54	0,72	4.800
VI	1-5	2,70	7,40	.	.	.	45	0,80	7.100
"	19-5	3,62	.	.	.	0,5 %	60	0,83	13.000
VII (1)	.	3,65	7,8	88	1,85	6,2 %	56	0,90	11.000
VIII	.	3,48	8,2	125	1,98	1,4 %	83	1,22	8.800
IX	.	3,85	7,6	98	2,14	2,2 %	82	1,02	4.600
X	.	3,05	.	.	.	3 %	70	1,16	7.000
XI	.	4,05	7,6	108	2,37	1 %	75	0,93	9.700

Spessore degli eritrociti sec. von BORCK e MELTZER. Piastrine sec. FÖRSTNER.

(1) Riassunta in degenza nel gennaio 1939 (per tbc. cecale, v. sopra) presenta: (17.1) glob. rossi 2.40, Hb 25 macro- e microcitaria distinta: diametro: μ 4,62: 2 % - 5,39: 2 % - 6,16: 16,5 % - 6,93: 16,5 % - 7,70: 15 % - 3,5 - mieloc. neutr. 6, eos. 1 - metamieloc. neutr. 10, eos. 3, bas. 1 - polinuc. neutr. 18, eos. 4 - linf. 3 - mon. gr. 0,25 al di per 18 giorni. Miglioramento: (1.III) glob. r. 2.94, Hb 6,58, val. glob. 0,97; glob. b. 8.600

Formula leucocitaria					Piastrine	Osservazioni
linf.	mon.	polinucleati				
		neut.	eos.	bas.		
29	7	62	2	0	.	
36	4	57	3	0	.	
45	4	40	6	0	105.000	Resist. glob. (VIOLA) 0,30-0,36-0,48. Prove emogen. norm. Bilirub.: ind., 0,58 %. Velocità sediment. 58-95
37	3	58	2	0	.	Ferro ridotto
35	2	61	2	0	.	Form. ARNETH e SCHILLING dev. a destra
30	1	62	6	1	.	Fe + vitam. C
.	.	.	.	.	.	Resist. glob. (VIOLA) norm.
40	9	50	1	0	210.000	Veloc. sediment. 50-83
33	1	66	0	0	.	
28	0	70	2	0	.	Curva eritrocitometr. allarg. e spost. legg. a destra. Res. glob. (VIOLA) 0,34-0,38-0,56. SCHILLING. dev. a destra
29	1	67	3	0	.	SCHILLING dev. a destra
30	2	64	3	1	.	
30	9	59	2	0	.	Resist. glob. (VIOLA) 0,32-0,40-0,50. Tempo emorr. 6' t. coag. 3', altre prove emogen. norm.
20	6	68	6	0	.	Bilirub.: indir., mg. 0,45 %. Fe + fegato
24	0	70	5	0	380.000	Curva eritrocitom. alq. allarg.
26	0	72	2	0	315.000	Curva eritrocitom. legg. spost. a destr. ed allarg. Resistenza globulare (VIOLA) 0,34-0,40-0,52. Sediment. 34-72.
37	2	59	2	0	222.000	Curva eritrocitom. norm.
39	7	50	3	1	.	Curva eritrocitom. alq. spost. a destra ed allarg. Resist. glob. norm.
38	3	46	13	0	.	Veloc. sedim. 48-89

Resist. glob. sec. VIOLA. Veloc. di sedimentaz. sec. WESTERGREN.

val. glob. 0,52; glob. bianchi 12.600 (linf. 12, mon. 3, neutr. 82, eos. 2, bas. 1). Intensa anisocitosi, con quota - 8,47: 11 % - 9,24: 18 % - 10,01: 10 % - 10,78: 8 % - 11,55: 1 %. - Nel midollo sternale: mielobl. 2,5 - promieloc. - megalobl. 1,5 - eritrobl. bas. 21, policrom. 14, ortocrom. 5,5 - inclassificati 3. - Si somministra acido nicotinico (linf. 26, mon 1, neutr. 71, eos. 2). Quindi Fe ridotto, g. 3: (21.III) glob. r. 3.97, Hb 60, val. glob. 0,76.

zione ed i casi gravi; mentre tra gli altri è quasi di regola l'ipocromia con note frequenti di aplasia (v. oltre). Similmente nei pellagrosi da me studiati.

Anisocitosi, poichilocitosi, policromatofilia sono state di quando in quando osservate (ARMSTRONG, TOMESCO, ecc.), ma non hanno grande importanza in questo senso. Il diametro globulare è stato studiato, credo, solo da TESTOLIN, su tre casi: cospicua anisocitosi con lieve prevalenza macrocitaria. Questo A. ha anche studiato, unico credo finora, il ricambio emoglobinico, sec. TERWEN-GREPI, in due casi, e l'ha trovato aumentato (ind. emolitico 3,25 e 1,78). L'anemia era ipocromica. Ipercromia invece e macrocitaria in due casi di PRETI.

Nessuno ha finora descritto il reperto di megaloblasti. Strisci di midollo sono stati fatti, per quanto mi consta, solo da KRJUKOFF, che vi ha trovato reazioni non specifiche. La resistenza globulare è stata studiata anch'essa da pochi AA. (AUDING e SINANI, MACHWILADSE, MORAWIZ e MANCKE) e trovata normale. E la prova più recente che può servire a svelare la perniciosità di un'anemia, la R. R. R. di SINGER (reazione reticulocitaria del ratto) non è stata fatta, per quanto mi è noto, che da SOLAH e da G. ANGELINI con ricerche non ancora pubblicate di cui mi è stata data gentile comunicazione personale. In entrambe le ricerche la R. R. R. è riuscita positiva (tab. II), cioè il succo gastrico, anche se achilico, ha dimostrato un'azione stimolante della reticulocitosi del ratto, più o meno spiccata.

Secondo recenti indagini (FLEISCHACKER e SCHLESINGER, BAIARDI e CROSETTI) è dubbio che la sostanza reticulocitogena sia identica al fattore antianemico di CASTLE. Ma nè io nè ANGELINI abbiamo avuto la possibilità di eseguire nei nostri pochi casi la più sicura prova di CASTLE, con un pernicioso non trattato.

I dati che io ho potuto raccogliere (riportati nelle tab. II, VI e VII) sono pochi e incompleti, ma sono meno incompleti di quelli riferiti finora da altri AA. La puntura sternale poté essere fatta solo in due casi, n. VII e VIII. In entrambi si trovò una forte quantità alquanto maggiore del normale di eritroblasti, un numero notevole di megalociti (1,5 % degli elementi rossi) e qualche megaloblasto (0,5-1 %; meno rari nel n. VIII).

Fra i nostri casi ve ne sono adunque alcuni di tipo schiettamente ipocromico (n. III, VI e VII, seconda degenza), altri invece con ipercromia e realizzanti un quadro più o meno perniciosiforme (n. IV, VIII). Il n. III in realtà offre i dati più caratteristici dell'anemia ipocromica achilica o così detta essenziale, con un numero di globuli rossi non di molto abbassato (3 mil. e 13), ma con forte riduzione dell'Hb (valore globulare 0,44) ferrosensibile. Valore globulare assai basso anche nei n. VI e VII (2ª degenza), meno tipici però, se è vero che la tipica an. ipocr. ess. non concede una riduzione dei globuli rossi a meno di 3 milioni (SCHUPFER). Rileviamo la disfagia, che realizzava una vera sindrome di PLUMMER-VINSON, rara da noi, e la tendenza a menorragie, cessate dopo trattamento con vitamina C.

Che l'anemia nel caso III fosse semplicemente secondaria alle emorragie non si può ammettere per la mancanza di proporzione tra i due fatti, per l'indipendenza di decorso, per la presenza soprattutto di urobilinuria: mentre l'achilia, la splenomegalia, la disfagia completano il quadro nel senso da noi indicato. Avitaminosi C si associa spesso all'a. i. e., come noi abbiamo più volte osservato in Clinica. (Ed in tali casi il ferro ridotto ad alte dosi dà una ripresa modesta della crasi, che diventa brillante solo se si associa vitamina C). Il caso III però va considerato a parte, perchè l'anemia comparve parecchio tempo prima della eruzione pellagrosa, e se è probabile che un nesso esista tra le due manifestazioni, siamo ben lungi dall'averne la prova.

Non è forse senza significato che nel caso in parola quando comparve la pellagra (les. cutanea), molto tempo dopo che la cura ferrica era cessata, si sia trovato un valore globulare alto. In realtà ci sembra di poter dire, più in base all'altrui esperienza che alla nostra troppo scarsa, che nella fase acuta florida la pellagra, se dà anemia, la dà di tipo ipercromico, e più o meno perniciosiforme; mentre nei pellagrosi cronici è certo molto più frequente l'ipocromia (come nel caso VII, osservato a distanza).

Del resto, come dicemmo, i due tipi si trovano entrambi, e talvolta si avvicinano nello stesso individuo; eventualità che si verifica talvolta anche in altre forme morbose, che noi abbiamo constatato più volte in colitici o dispeptici cronici e recentemente in un caso di sprue nostrale, e che da altri AA. è stata segnalata in varie malattie, sempre, per quanto mi consta, del tubo digerente, come in un caso recentissimo di GREPPI. L'interpretazione che si dà di tali casi è varia, ma a nostro avviso dev'essere messa comunque in primo piano la genesi carenziale, nel senso già accennato di carenza enterogena. Ed il termine comprensivo di carenza è qui particolarmente appropriato, in quanto evidentemente si tratterà a volte di una vera avitaminosi secondaria o di assorbimento, altre volte di una carenza di ferro, di aminoacidi, ecc. E per questi ricordo che di una *carenza di Fe* e di certi aminoacidi (particolarmente del triptofano; v. sopra) si è già parlato nella pellagra, anche a prescindere dalle condizioni della crasi. Le acquisizioni moderne sono esplicite a questo riguardo, sia per quanto riguarda le asiderosi che le avitaminosi (« principio estrinseco » di CASTLE = elemento B₂) da insufficiente assorbimento intestinale. Non ci possiamo trattenere su

questo argomento interessantissimo e di piena attualità, chè ci condurrebbe lontano dal nostro tema.

Gli antichi AA. parlavano di anemia « secondaria » nella pellagra, con tutto quel di indeterminato che c'è in questo termine; nei moderni invece spesso si legge di somiglianza tra pellagra ed anemia perniciososa, e ciò è detto non tanto perchè nella p. ci sia spesso un'anemia di tipo pernicioso, l'anemia dei pellagrosi essendo pochissimo studiata, ma soprattutto per altri elementi del quadro clinico (achilia, disturbi intestinali (ricca flora di coli), glossite, complicazioni nervose, ecc.), e perchè il « fattore estrinseco » del principio antipernicioso risulta essere un componente del complesso-B₂ (CASTLE e STRAUSS) (1), come la vitamina antipellagrosa. Tale somiglianza, rilevata soprattutto dagli AA. anglosassoni (HELMER, FOUTS e ZERFAS, MOLLOW, FLINKER, STEPP, ecc.) merita talvolta pratica considerazione nella diagnosi differenziale.

Così in un caso recente di ALESSANDRINI, in cui la diagnosi oscillava tra anemia perniciososa, sprue e pellagra: in una donna di 40 a., da molti mesi diarroica, con lesioni cutanee di tipo pellagroso e melanconia ansiosa, vi era un'anemia con 3,2 mil. di glob. rossi e 0,8 di Hb (val. glob. 1,15), aniso e poichilocitosi, 3400 glob. bianchi. Si esitò ad ammettere la pellagra perchè il caso si manifestò in regione dove la pellagra non è conosciuta e perchè l'ammalata non consumava alimentazione maidica. Ma abbiamo visto che casi di pellagra si possono verificare ovunque, e senza mais (p. sporadica). Ritengo perciò che il caso si possa considerare senz'altro di pellagra, ferme restando tutte le altre considerazioni svolte dall'A. Il dato della diarrea cronica può essere prezioso appunto per spiegare la comparsa di una pellagra non da mais (v. sopra).

In realtà, come abbiamo visto, quadri perniciosiformi coesistono (e talora si alternano) con quadri ipocromici. Sarebbe

(1) CASTLE, HEATH e STRAUSS - Amer. J. med. Sc. 182, 1931.

interessante poter dire se realmente i primi sono realmente da assimilare in un gruppo con la perniciosa, e fino a quanto i secondi si apparentano alla forma detta essenziale di anemia ipocromica. È troppo presto per pronunciarsi su questo problema, ma riguardo al primo punto possiamo ben ammettere che anche per la pellagra valga quanto CASTLE autorevolissimamente afferma, l'anemia megalocitaria essere in genere indice di carenza B_2^* .

Le anemie perniciosiformi da carenza di principio estrinseco si differenziano, se non erro, dalla classica forma di ADDISON-BIERMER, per l'incompletezza del quadro ematologico, soprattutto per l'assenza costante di megaloblasti nel sangue circolante e per una più frequente tendenza all'aplasia, oppure alla pseudo-aplasia nel senso di GREPPI. Certo è che noi abbiamo trovato spesso quadri siffatti in casi in cui conveniva ammettere la detta genesi da disturbo di assimilazione: in enterocolitici cronici da causa oscura.

Comunque, che si possano confondere nel loro significato anemia perniciosa e pellagra, come tende a fare STEPP, non ci sembra lecito, per varie ragioni, tra cui la presenza della sostanza reticolocitogena nel succo gastrico (v. sopra e tab. II).

Forse più difficile è dire alcunché di preciso sulle forme ipocromiche, se non si vuol parlare con la solita genericità dei molti fattori carenziali e tossici ecc. che si invocano in tutte le forme cosiddette di tipo secondario e di genesi oscura. La carenza di ferro ha certo grandissima importanza, (dimostrata da BLISS, da BIGGAM e GHALLIUNGUI), ma forse non esclusiva. Anche quando il quadro ematologico appare quello più tipico dell'an. ipocr. essenz., come nel caso III e nel VII (2° deg.), il ferro ridotto non ha un'azione così rapida e brillante come di regola in questa malattia. Se esistono condizioni intestinali ostacolanti il riassorbimento, si può comprendere che

varie sostanze ne possano risentire a seconda dei casi e delle circostanze: ferro, vitamine, aminoacidi, ecc. e che quadri puri, ma anche e assai più facilmente quadri misti, possano essere realizzati. Essi sono ormai noti all'ematologia moderna.

Invero a noi sembra, in base a nostre osservazioni recenti, che in queste anemie carenziali enterogene sia per lo meno frequente la coesistenza di una quota ipocromica ferrosensibile e di una ipercromica: questa svolgendosi a ondate su una base di ipocromia. Ciò parla forse per l'esistenza di rapporti tra anemia perniciosa ed anemia ipocromica, rapporti ancora oscuri, ma a cui alludono rilievi di recenti AA., e che giustificano l'opportunità, in certi casi, di una cura associata ferro-epatica (GASBARRINI).

Secondo i nostri dati (tab. VII) ed i pochi ricordati di TESTOLIN, vi sarebbe nella pellagra una tendenza all'iperemolisi: ciò aumenterebbe la somiglianza con la perniciosa ed anche, se vogliamo, con la forma essenziale dell'an. ipocromica, secondo i rilievi di DOMINICI. È vero però che questi pochi dati finora noti parlano di aumenti assai modesti, ben inferiori a quelli delle mandate evolutive di perniciosa; mentre d'altro lato un lieve aumento dell'indice emolitico secondo TERWEN-GREPPI ha ben poca importanza in soggetti dimagriti come sempre sono i pellagrosi, per cause di errore insite nel procedimento di calcolo (DOMINICI). La milza raramente si trova ingrandita, e di poco (nei miei casi: n. III e IV, entrambi con intensa anemia, ipocromica. Nel n. III urobilinuria sicuramente emolitica).

Senza dilungarci in digressioni attraenti, ma premature, rileviamo che tutto ciò vale a dimostrare ancora una volta la grandissima importanza del tratto gastro-intestinale nella patogenesi delle anemie, importanza già intuita da antichi AA., poi trascurata ed appena accennata nei trat-

TABELLA VII (emolisi).

C a s o	Glob. rossi (mil.)	Hb	Val. glob.	Bilirubinemia		Bilina mg. in 24 ore		Indice emolit.	Rapporto bil. fec. bil. urin.	D a t a
				qualit.	mg. %	feci	urine			
VI Pav. (Kg. 48)	3,62	60	0,83	indir.	0,45	65,7	1,4	1,30	46	già in avanzato miglier.
VII Mar. (Kg. 45)	3,65	56	0,77	indir.	1,10	110,3	5,0	2,3	22	20-22/VI (valore medio)
	.	.	.	.	0,84	92,0	4,2	2,0	23	12-14/VII » »
VIII Bres. (Kg. 35)	3,48	83	1,22	indir.	1,72	163,2	6,2	3,3	27	7-9/VII » »
	.	.	.	.	.	130,4	4,2	2,6	32	12-14/VII » »
IX Cov. (Kg. 49)	3,85	82	1,02	indir.	0,59	77,1	1,8	1,10	42	8/VII
	.	.	.	.	.	88,1	2,5	1,27	35	12/VII
X Riz. (Kg. 62)	2,75	70	1,28	indir.	0,80	104,0	3,8	1,44	27	8/VII
	.	.	.	.	.	72,4	2,5	0,62	28	14/VII

Bilirubinemia : Dosaggio sec. ENRIQUES e SIVO.

Bilina : Dosaggio sec. TERWEN-GREFFI (con piccole modificazioni).

tati, e che ora torna agli onori dell'attualità per la raggiunta precisazione dei meccanismi patogenetici, soprattutto di indole carenziale, talvolta forse molto complessi. (Non tutti ricordano per esempio che è già stato prospettato per l'anemia perniziosa (da TALLQUIST e SEYDERHELM in vecchie ricerche) ciò che oggi è dimostrato per certe avitaminosi enterogene, cioè che il principio specifico sia distrutto nell'intestino ad opera di germi o di tossici; possibilità avanzata anche da HANSEN e STAA per l'anemia perniciosiforme da sprue).

C'è poi da prendere in considerazione la serie bianca. Comunemente vien trovata leucopenia, con linfocitosi relativa (CESA-BIANCHI, AGAZZI, AUDING e SINANI, CHOTZEN, MOLLOW, NAUCK, RACHMILEWITZ, WASSERMANN). Secondo WASSERMANN, l'anemia con lieve leucopenia e linfocitosi e con costante eosinofilia è caratteristica della pellagra. Altri AA. hanno riferito invece di leucocitosi (BUSCHKE e LANGER, CHOTZEN, BALIFF e MANOLESCU, FLINKER, KUMER, MEYER, OPPENHEIM). TOMESCU su 50 casi ha trovato tendenza alla leucopenia (sotto 6.000) in 14, e leu-

cocitosi (sopra 8.000) in 13. Ciò in realtà sembra più frequente nelle fasi più acute, e bisogna tener conto che frequenti sono complicazioni infettive. È anche da chiedersi se lo stato colitico esistente in questi casi, spesso con chiare note infiammatorie (con muco e pus e sangue nelle feci) non sia causa di questi reperti. Per i miei reperti e per lo studio degli altrui io ritengo che quando non vi siano complicazioni e non vi sia una forte lesione infiammatoria dell'intestino sia costante la discreta leucopenia, con linfocitosi relativa.

Quasi tutti gli AA. (FIORI e TAVINI, VILONI e GATTI, BIANCHI e AGAZZI, ecc.) parlano di un'eosinofilia, trovata anche da me il più spesso. Essa, bisogna dire, è giustificata per lo più dall'esistenza di parassiti intestinali (tricocefali, ascaridi, amebe, ecc.). (Com'è noto, certi AA. hanno dato un valore non causale, ma fondamentale a questo reperto; ved. capitolo II). D'altra parte non sono state fatte ricerche atte a chiarire se l'eosinofilia sia sempre spiegabile con una parassitosi. In qualche caso riferito con più notevole leucopenia e neutropenia e più netta impronta perniziosa

(fino a 1,60 di valore globulare: TOME-SCU), mancano di solito anche gli eosinofili, completando il quadro di una paresi midollare. KOZOWSKI dice di non averli mai trovati nei pellagrosi; GAZALESU e SLATINEANU, BALIFF e MANOILESCU parlano di eosinofilia normale. FLINKER li trova aumentati in 4 casi su 20.

Qualcuno ha voluto vedere nella eosinofilia la spia di uno stato allergico, altri la riavvicinano a quella che si trova in certe malattie cutanee (psoriasi, ecc.); ma niente di preciso si può dire in merito.

Meritevole di un cenno mi sembra la monopenia, da me trovata quasi costantemente, e non rivelata da altri AA.

In qualche caso io ho trovato, a carico dei neutrofili, una prevalenza di elementi vecchi, con deviazione a destra dello schema di ARNETH e della formula di SCHILLING. Il rilievo è degno di nota perchè si accorda con gli altri già rilevati (anemia, poichilocitosi, reticolocitopenia, leucopenia, e neutropenia) a rendere più chiaro il quadro, in certi casi, dell'anemia aplastica (FERREIRA), in altri dell'anemia di tipo pernicioso, la quale peraltro si associa non di rado ad una pseudo-aplasia nel senso di GREPPI.

Poichè abbiamo detto di una (frequente) lesione pancreatica nella pellagra, e dei rapporti tra anemia perniciosa e pellagra, conviene ricordare che si è sospettata una qualche importanza del pancreas nella genesi appunto della perniciosa: macrocitosi nelle pancreatiti (HOLLER e KUDELKA, GUARINO ⁽¹⁾, ecc.), ipopancreatismo esterno nell'anemia perniciosa (v. VII-

LA ⁽²⁾), BRUGSCH, DEEVER, CHENEY e NIEMAND, LANZA, FODOR e KUNOS, BULLO e POLI); e forse si potrebbero ricordare anche certi casi, meno noti, di lesione midollare in o dopo malattie del pancreas (BALÓ ⁽³⁾), WOLTMANN e HECK ⁽⁴⁾).

CUORE E CIRCOLO

Questo capitolo è in genere appena accennato dagli AA. che, tutt'al più, registrano una tendenza all'ipotensione nei pellagrosi. In verità grandi alterazioni non ci sono, e l'ipotensione è il fatto che più si nota, anzi l'unico. Ma questa ipotensione, per il suo significato, merita maggior attenzione che di solito non le sia concessa.

Essa non è obbligatoria: così una pressione, al contrario, elevata, abbiano trovato nel caso II. Ma è frequentissima, e non di rado accoppiata, come già accennato, ad altri segni di iposurrenalismo: astenia, pigmentazione cutanea, ipoglicemia, ecc., sindrome iposurrenalica, particolarmente ipocorticalica, accentuatissima nei miei due casi VI e VII, nei quali la prova all'occhio di rana secondo LOEWI riuscì negativa, e quasi del tutto negativa fu la sensibilità all'adrenalina.

Si associa ad essa una, assai modica, tachicardia (75-80 in posizione supina). Questa ipotensione non si accompagna con ampia pulsatilità vasale. La pressione differenziale infatti è di solito bassa, essendo la minima relativamente alta (il rapporto tra massima e minima si aggira nei miei casi, per lo più, intorno a 1,45), e l'indice

(1) GUARINO - Giorn. di clin. med. n. 4. 1932.

(2) VILLA - « La funzione del pancreas e l'achilia gastroenterica negli stati anemici ». Clin. med. ital. 58. 295. 1927.

(3) BRUGSCH - « Hyperchrome Anämie bei chronischen Pankreaserkrankungen ». Dt. Arch. f. Kl. Med. 173. 199. 1932.

(4) BALÓ - « Mielitis funicularis als Folgeerscheinung der Erkrankung des Pankreas ». Dt. Zt. f. Nervenheilk. 102. 275. 1928.

(5) WOLTMANN e HECK - « Funicular degeneration of the spinal cord without pernicious anemia: neurologic aspect of sprue, non tropical sprue and idiopathic steatorrhea ». Arch. of int. Med. 60. 273. 1937.

oscillometrico è in genere basso, talvolta bassissimo, come nel mio caso VII (escursione massima: 3). Accade spesso che la minima non si possa apprezzare palpatariamente alla piega del gomito, sotto il bracciale, e la si determina talvolta con qualche difficoltà anche ascoltatariamente, col RIVA-ROCCI: segni di bassa pulsatilità arteriosa. Differisce quindi dall'ipotensione di genesi prevalentemente periferica che si manifesta in altre condizioni (per es., febbrili) e concorre a completare il quadro di un iposurrenalismo solitamente spiccato.

Disordini cardiaci furono segnalati soltanto come rare complicazioni. Anatomicamente il miocardio fu trovato in genere molle, con cavità dilatate, degenerazione grassa. Così nel nostro caso n. IV. Frequente è una lieve tachicardia (75-80-100), che sembra essere d'accordo con la tendenza all'ipotensione nei miei casi, ma anche dovuta ad un deficit miocardico, che si fa evidente con le comuni prove cliniche funzionali. Frequente è pure un oscuramento del 1° tono, cui è stato dato lo stesso significato. (Si noti però che si tratta il più spesso, come nei miei casi, di soggetti attempati e con più o meno accentuato enfisma marginale, itto non visibile nè palpabile). FEIL in un recente studio sulle alterazioni cardio-circolatorie delle malattie da carenza nota che nella pellagra non si trovano disordini degni di nota: il che peraltro non è vero, secondo quanto abbiamo detto testè sulla pressione.

FEIL ha notato un frequente abbassamento dell'onda T nell'eeg. Ciò risulta anche a me, in 2 casi su 4 nei quali l'eeg. fu studiato (casi VI, VII e X. Niente nei casi VIII e X). L'abbassamento di T era costante e netto in tutte e 3 le derivazioni, e si accompagnava ad una riduzione totale del potenziale, specialmente nel caso VII. Queste alterazioni rientrano nell'ambito dell'iposurrenalismo; si sa che questo può

portare qualche turba funzionale ed anatomica del cuore. I reperti anatomici parlano di fatti degenerativi (deg. grassa: v. caso IV) ed eventualmente di atrofia bruna.

Ho detto che in un caso (VII) noi abbiamo trovato le imponenti manifestazioni del *grande ortostatismo*, manifestazioni che si sono attenuate sino a scomparire in rapporto al miglioramento generale dell'ammalato. Non si possono stabilire legami troppo stretti tra le due condizioni morbose, ma negare del tutto un nesso causale mi pare difficile. Ora è lecito chiedersi se una tale condizione non si verifichi più spesso di quel che sembri. I parenti della nostra ammalata riferivano che essa era affetta da grave, progressiva « debolezza degli arti inferiori, sicchè non poteva reggersi in piedi » e, per consiglio del curante, l'inferma doveva essere ricoverata nella Clinica neurologica. Cosiddetta incapacità di reggersi in piedi non giustificata da condizionali neurologiche si trova nel caso recente di F. MEYER ed in qualche altro della letteratura. In un caso del FRONTALI (n. 9, bambina di anni 8), anch'esso con ipopsichismo ed atteggiamenti catatonici, vi era una sintomatologia molto simile, manifestantesi dopo circa un'ora di stazione eretta, con caratteristico incurvamento del tronco ed abbassamento del capo, caduta, e scomparsa dell'accesso solo a condizione che il paz. fosse rimesso a letto. Rapida scomparsa della sintomatologia in seguito a cura con acido nicotinico. Il caso però si differenziava dal nostro per la conservazione della coscienza e pare per la presenza di vere manifestazioni spastiche.

L'iposurrenalismo di cui abbiamo parlato è più che giustificato dalle alterazioni anatomiche a carico dei surreni descritte per prima da FINOTTI e TEDESCHI e poi da molti altri AA., e constatate anche nel nostro caso (IV) venuto a morte; e, alla luce delle più recenti acquisizioni, vanno probabilmente messe in rapporto ai legami fun-

zionali che corrono tra complesso- B_2 e ormone cortico-surrenale.

Occorre dire qualche cosa di più dell'ultimo caso, nel quale una sintomatologia obbiettiva cardiaca e grandi edemi precdettero manifestazioni pellagrose. Vi è un qualche rapporto tra i due ordini di fenomeni?

Per quanto a me consta, niente del genere fu mai descritto in pellagrosi, ad eccezione di un caso recente di LUISADA (accanto a sintomi cutanei, nervosi ed ematici esisteva una sintomatologia cardiaca in primo tempo creduta da insufficienza mitralica, con cuore assai ingrandito in toto, soffio sistolico sulla polmonare, non rinforzo del II tono polmon., soffio sistolico al giugulo, rumore di trottola al collo. Radiologicamente cuore ingrandito in toto, arteria polmonare molto dilatata e vivacemente pulsante. Miglioramento notevole dopo due mesi con trattamento di lattoflavina, regressione invece quando si sospese la lattoflavina e si somministrarono vit. B_1 ed estratti epatici). Non è possibile un sicuro giudizio su questo caso, riferito così succintamente dall'A. Sembra lecito comunque escludere un immediato rapporto delle alterazioni cardiache con la pellagra; ed invece ammettere che esse fossero secondarie all'anemia esistente (rumore di trottola), di cui purtroppo non vengono riferiti i dati; ciò anche per il lungo periodo necessario al miglioramento, e tenuto conto che la lattoflavina notoriamente non cura la pellagra (v. sopra).

Come interpretare adunque la sintomatologia cardiaca nel nostro caso XI?

Esclusa l'esistenza di vizi organici per la trasmissibilità dei soffi, ammesso che questi fossero dovuti ad un'ipotonìa e sfiancamento del viscere (oltre che a discrasia sanguigna, idremia, ipo-proteinemia...), possiamo imputare questi fatti alla pellagra poco dopo manifestatasi? Non ci sembra possibile. Noi pensiamo invece che un altro fattore vitaminico ne fosse responsabile,

cioè una carenza di B_1 : abbiamo ammesso questa come causa degli edemi, e sappiamo che nell'avitaminosi B_1 c'è spesso un'importante sintomatologia cardiaca con caratteri particolari, che sono quelli qui riscontrati: ci sembra più che logico riconoscere un rapporto patogenetico tra i due fatti. In realtà nel beri-beri, specie nella varietà edematosa, esistono quasi sempre disturbi cardiaci e circolatori, con dispnea e ambascia, ampliamento sferico e caratteristica ipotonicità del miocardio, soffio sistolico puntale da insufficienza relativa, soffio diastolico polmonare pure da insufficienza (radiologicamente, forte dilatazione e pulsilità del cono polmonare), polso ampio, spesso celere, raramente aritmico, pressione differenziale caratteristicamente elevata. E vi è la forma pura cardiovascolare acuta gravissima del beri-beri (*shō-shin* dei giapponesi), rapidamente mortale.

Non è quindi sconosciuta alla patologia una *sindrome di scompenso cardiocircolatorio da avitaminosi*. Ma questa evenienza è tra noi assolutamente trascurata. E perciò l'interpretazione dei disturbi della nostra paziente ci apparve dapprima oltremodo oscura. Mancava ogni causa apprezzabile di un rapido sfiancamento del miocardio; con gli enormi edemi agli arti inferiori, sproporzionati al reperto cardiaco, contrastava la modicissima epatomegalia, le urine non da stasi, il polso non aumentato di frequenza, anzi piuttosto raro (circa 60! Nessuna cura digitalica. Non disturbi di ritmo e di conduzione). Il polso aumentava di frequenza col miglioramento. Orbene la bradicardia è notoriamente, altamente caratteristica dell'avitaminosi B_1 (a meno che questa non leda il vago, donde una tachicardia, che per vero è assai frequente nell'uomo): la bradicardia è molto costante e intensa nell'avitaminosi sperimentale, sicché viene utilizzata come ottimo testo biologico (di BIRCH e HARRIS).

Qualcuno potrà obiettare che gli edemi, invocati a dimostrare la natura essenzialmente avitaminica dei disturbi cardiaci, hanno ben poco valore, poichè essi stessi potevano essere causati dall'insufficienza di cuore, da altra qualunque causa provocata. Ma questa obiezione non ci sembra giusta, sia perchè gli edemi apparivano affatto sproporzionati agli altri segni di scompenso ed alle stesse alterazioni cardiache, sia perchè in una successiva fase della malattia essi comparvero isolati, senza alcun disturbo cardiaco concomitante, e scomparvero rapidamente dopo intensivo ed esclusivo trattamento con vit. B_1 . Quanto alla sproporzione tra i diversi segni di scompenso, si può spiegare la man-

canza di epatomegalia con la rapidità d'insorgenza del *deficit* miocardico (analogamente a quanto succede nel quadro di brusco scompenso del cuor destro secondario a croniche alterazioni respiratorie, acutamente rilevato e descritto da CONDORELLI, da noi più volte constatato). Ma nel quadro di CONDORELLI non vi sono neanche edemi. D'altro lato, se escludiamo un tale quadro acuto potremmo ancora spiegarci il comportamento del fegato con sue ipotetiche alterazioni (sclerotiche) precedenti, ma non ci spiegheremmo l'assenza di urine da stasi, di tachicardia, di fatti da stasi polmonari.

Naturalmente non si può escludere, anzi è probabile che la prima volta i disturbi cardiaci contribuissero alla comparsa degli edemi, ma è evidente che essi sarebbero potuti comparire anche senza di quelli, come del resto avvenne nel caso V, di interpretazione assai più semplice.

Con tutto ciò noi non vogliamo dire che la spiegazione dai noi offerta del caso sia categorica e sicura al cento per cento: essa ci sembra semplicemente la più logica allo stato attuale delle conoscenze, che sono in questo campo ancora incompletissime. Questo caso è comunque importante perchè imposta il problema delle *sindromi cardiocircolatorie da avitaminosi*, possibilità che finora non è stata tra noi presa in adeguata considerazione.

Nel caso dell'avitaminosi B₁, i disturbi cardiaci sono sufficientemente giustificati dalle particolari alterazioni del metabolismo glucidico nella muscolatura del cuore, con impedimento dell'ossidazione del glucosio allo stadio di acido piruvico e di acido lattico, sicchè questi si accumulano nel tessuto e sono forse causa della bradicar-

dia sinusale (BIRCH e MANN). Alla dilatazione acuta del cuore concorrerebbe anche un aumentato afflusso venoso, per effetto di una dilatazione arteriolare secondo WENCKEBACH.

Disturbi cardiaci potranno presentarsi in altre avitaminosi, se non direttamente, per effetto di un'anemia, come forse nel caso riferito da LUISADA in pellagrosa. (Ed è evidentissima anche la somiglianza tra i disturbi cardiocircolatori da beri-beri e quelli che un'anemia grave e duratura di qualunque natura basta talora a provocare! Nel beri-beri però essa compare anche a crasi poco o niente alterata).

Ciò che abbiamo detto dell'azione nociva sul cuore di un'associata avitaminosi B₁, non deve essere confuso con le eventuali alterazioni cardiocircolatorie da pellagra, di cui propriamente ci interessiamo. Queste in realtà si differenziano nettamente da quelle da beri-beri, in quanto la pressione massima e la differenziale sono basse, secondo che abbiamo detto, mentre nel beri-beri sarebbe costante e caratteristica l'alta pressione differenziale, con tutti i segni periferici ben noti che ne sono espressione, e non vi è ipotensione, ma solo ipotonicità vasale (le condizioni vascolari del beri-beri sono state rassomigliate a quelle del basedow e dell'insufficienza aortica. La massima è non di rado elevata).

La portata di questi rilievi dev'essere precisata (¹), se si vuole impedire che essi siano misconosciuti o per contro sopravvalutati.

(¹) **Nota preventiva.** Mie ricerche in corso dimostrano che un trattamento con vit. B₁ riesce giovevole in certi casi di cronica cardiopatia (specialmente in alcoolisti ed achilici). Le attuali conoscenze sulle avitaminosi secondarie e sull'azione delle B₁ sopra il metabolismo intermedio del miocardio rendono del tutto comprensibili questi reperti.

Ultimamente ho osservato un caso di atipico scompenso cardiaco (simile al caso XI, ma senza grandi edemi), con le caratteristiche del cuore da beri-beri, migliorato grandemente con *esclusiva* ed intensiva somministrazione di vit. B₁.

— Azione sul circolo importante e particolare sembra spettare all'acido nicotinico (e si collega a quella nota di alcuni suoi derivati: dietilamide nicotinica [coramina]).

APPARATO RESPIRATORIO

Niente di notevole si trova a carico dell'apparecchio respiratorio, salvo la precocità d'insorgenza di un enfisema di tipo senile, in rapporto alla senescenza precoce nei cronici pellagrosi. Nei casi gravi, frequenza di complicazioni broncopneumoniche (v. caso IV).

FEGATO E MILZA

Il fegato è solitamente nei limiti. Funzione: v. alterazioni digestive ed alterazioni del metabolismo.

La milza di regola è piccola (v. alterazioni della crasi).

RENI

Frequenti alterazioni sono state trovate a carico della funzione renale, ma per regola di entità assai modesta: ricerche di VASSALE, DE LA ROSA, LUSSANA e FRUA, CAMURRI. Nessuna alterazione trovò invece HARRIS. Recenti ricerche di SLATINEANU e coll., che hanno saggiato su 55 casi la costante ureosecretoria, la prova della fenolsulfonftaleina e la eliminazione dei cloruri, hanno dato risultati perfettamente normali solo in 19 casi. Si deve tener presente però che, trattandosi in genere di persone di età avanzata, occorre essere riservati prima di attribuire in proprio alla pellagra lievi alterazioni funzionali. Tra i miei casi niente di notevole fu rilevato con i comuni esami, salvo una lesione, del resto modicissima (tracce di albumina, non cilindri né globuli rossi), nel caso IV, gravissimo: nel quale solo in fase terminale, febbrile e con complicità settiche, comparvero segni di più forte interessamento, ed aumento dell'azotemia (0,85 ‰). A qualche anomalia funzionale trovata in altri soggetti non crediamo per varie ragioni di dovere dar peso (per es. lieve di-

minuzione del potere di concentrazione nel caso VI, con segni discreti di sclerosi arteriale; ritardo dell'eliminazione dell'acqua nei portatori di edemi, caso V e X; ecc.).

ALTERAZIONI DEL METABOLISMO

Non molte ricerche sono state fatte sul ricambio intermedio dei pellagrosi. Si sa di importanti deviazioni trovate in molti casi, ma l'accordo tra gli AA. è lungi dall'essere completo, e quel che si sa non permette di riconoscere ancora bene i lineamenti principali di quello che sia il ricambio del pellagroso.

Reperti chimici più importanti sono i seguenti:

aumento dell'azoto residuo solo nei casi gravi ed in rapporto alla comparsa, in questi, di segni di sofferenza renale. Iperpolipeptidemia discreta, grossolanamente proporzionale alla gravità della forma (TOMESCU, ORNSTEIN e VASCANTEANU). Ipoprotidemia nella massima parte dei casi, anche lievi (BALIFF e collab.; TOMESCU e collab.) con frequente aumento, sino all'inversione, del rapporto albumina-globuline. il bilancio dell'N è il più spesso negativo (CAMURRI, LUCATELLO, PRETI, e soprattutto FRONTALI, che ha documentato anche il suo tornare alla norma per azione dell'acido micotinic). Non modificazioni importanti dell'acido urico.

Alterazioni del ricambio dei CH sono state descritte già da PRETI, DEVOTO, LUCATELLO e Malfatti, NISTICO, KAUFMANN-COSLA, SLATINEANU, ecc. LABIN trova tendenza all'iperglicemia, altri invece glicemia normale (BUSCHKE e LANGER, MEYER, TANNHAUSER, TSCHERCKES, MORAWITZ e MANCKE, BALIFF e ORNSTEIN, CHERCHEZ) e anche abbassata (MEYER). La curva iperglicemica da carico è stata trovata pressoché normale, alterata solo nei casi più gravi (BALIFF e ORNSTEIN, TANNHAUSER, MEYER).

Alterazioni anche del ricambio dei grassi sono state descritte da PRETI. BALIFF e coll. hanno studiato la lipidemia totale col metodo di KUMAGAWA-SHMITZU in 45 casi. L'hanno trovata diminuita in 37 (2,2-4,9 ‰ contro 5,7 ‰ media normale). Gran parte di questa diminuzione è dovuta a diminuzione delle lecitine (0,8-2,3 ‰ con media di 1,3 contro 1,4 media normale). La colesterina oscilla notevolmente, ma di solito (36 casi su 45) presenta valori bassi (0,8-1,3 ‰).

Acetonuria frequente secondo LUCATELLO, MACHWILADSE, non confermato da FLINKER. Frequentissima indacaturia, reperto banale, che va messo in rapporto alle aumentate putrefazioni intestinali. A questo stesso fatto viene attribuito il reperto abbastanza frequente di acido ippurico (NAUCK) e l'aumento dei solfati (CAMURRI, NAUCK).

Particolare importanza si è voluta dare al ricambio minerale, che CAMURRI per primo studiò in modo sistematico, nelle urine, mettendo in luce una diminuzione dei fosfati (parallela ad una costante e forte diminuzione dell'acidità) un'aumento dei cloruri, una diminuita eliminazione di cationi. I successivi ricercatori (LOMBROSO, MORAWITZ, ecc.) confermarono la frequenza di cospicue alterazioni in questo settore, ed i moderni le hanno illustrate nel sangue:

Calcio. DEREWICI, ATATERENCO descrivono una lieve tendenza alla diminuzione; MORAWITZ e MANCKE, RACHMILEWITZ, valori normali, BUSCHKE e LANGER, TSCHERKES, ipercalcemia.

Potassiemia: normale (BUSCHKE e LANGER, MORAWITZ e MANCKE, TSCHERKES). Diminuzione secondo BALIFF e BESCOVICH.

Sodio: normale (MORAWITZ e MANCKE); fortemente diminuito anche nei muscoli e nel cervello secondo BALIFF e GHERSCOVICH.

Fosforo: normale secondo gli stessi AA., aumentato il P inorganico e diminuito l'or-

ganico secondo DEREWICI e WERNER. La eliminazione urinaria di fosfati sarebbe diminuita secondo Camurri.

Cloro: la cloremia è aumentata secondo BALIFF, RENESCU e RESNIE, normale secondo MORAWITZ e MANCKE. Costante e tipica sarebbe l'ipercloruria secondo CAMURRI, reperto confermato poi da vari AA. Pare che essa debba in buona parte imputarsi all'achilia: il cloro non emesso col succo gastrico viene emesso pei reni. L'achilia dei pellagrosi non è quindi certo da cloropenia, come qualcuno ebbe a sospettare. Accentuata è l'ipercloruria dopo il pasto (caso di ALESSANDRINI).

Equilibrio acido-basico: un aumento dell'ammoniuria segnarono già MORESCHI, PERRONCITO, recentemente SLATINEANU e coll., contrariamente però a precedenti ed assai accurate ricerche di CAMURRI che parlano di una diminuzione (con parallela e solitamente più modesta diminuzione dell'azoto ureico), e valorizzata, per così dire, dal reperto costante di una fortissima diminuzione dell'acidità urinaria; reperto quest'ultimo cui egli tende a dare valore patognomonico e, conviene dire, confermato da vari AA.: CALDERINI, VERGA ecc. Viceversa vi sarebbe aumento degli acidi organici e volatili secondo SLATINEANU e coll., dell'acido ippurico secondo NAUCK. Tendenza all'acidosi, descritta prima da LUCATELLO, BRUGIA, poi da HARRIS, BABES, SLATINEANU ecc. Diminuzione della riserva alcalina (SLATINEANU e coll.: 35-55 %, in 50 casi).

È evidente che tutti questi dati servono molto poco a chiarire le alterazioni del metabolismo del pellagroso. Di sicuro vi è solo la negatività del ricambio azotato e la tendenza alla demineralizzazione (ed alla porfirinuria: v. oltre). Se i dati sono tutti da accettare per buoni, dovremmo dire che queste alterazioni son di volta in volta le più varie e che non ve n'è, tra le studiate,

nessuna caratteristica della pellagra. Si badi che certe, descritte come più costanti, sono poi in certo modo in contrasto tra loro, attesa almeno la spiegazione che se ne dà. Diversi fatti sembrerebbero orientare verso un'acidosi, ma occorre dire che il giudizio di una tale condizione fatto da alcuni AA. è basato soprattutto sul reperto di un'aumentata acetonuria. Ma oggi è ben noto che chetoni compaiono nell'urina largamente non solo per effetto di riduzione delle riserve di glicogeno epatico, ma anche in stati alcalosi, per copulare alcali eliminati in quantità abnorme. Si è registrato un aumento dei composti ammoniacali, e sappiamo che l'aumentata ammoniuria è un indice dei più fedeli di aumentata eliminazione di acidi; e d'altra parte si nota spesso una diminuzione dell'acidità urinaria. La riserva alcalina, pochissimo studiata, sarebbe stata trovata spesso abbassata; ma uno studio abbastanza completo dell'equilibrio acido-basico, come oggi si richiede (dato il duplice significato che possono avere le modificazioni della riserva alcalina, l'abbassamento e l'innalzamento di essa potendo essere entrambi espressione di un'acidosi come di un'alcalosi), non è stato fatto, per quanto mi consta.

Qualche interesse hanno quindi alcuni dati che ho potuto raccogliere nei casi di nostra osservazione. Purtroppo solo i casi più recenti poterono essere studiati.

Tecnica: I dati sono stati ottenuti nel sangue prelevato a digiuno con le note regole e, per la determinazione dell'acido lattico, delle frazioni cloreliche, della riserva alcalina, del CO_2 e del pH, senza stasi.

Le frazioni proteiche sono state dosate col Kjeldahl dopo separazione secondo VAN SLYKE e CULLEN, l'azoto residuo col Kjeldahl, gli aminoacidi secondo FOLIN e WU al β -naftochinon-solfonato sodico, la creatina e la creatinina col metodo di FOLIN all'acido picrico con modificazioni di FERRO LUZZI, la reazione xantoproteica secondo BECHER, l'acido urico secondo BROWN e HERMAN, la colesterina secondo AU-

TENRIETH e FUNK (con vetro standard Hellige); la bilirubina: qualitativa, secondo H. v. d. BERGH, dosaggio secondo ENRIQUES e SIVÒ (benzoato di sodio e caffeina come catalizzatore); glucosio secondo HAGEDORN-JENSEN, acido lattico secondo MENDEL e GOLDSCHIEDER, carotina secondo O'CONNOR, calcio secondo DE WAARD modificato (precipitazione e lavaggio a pH leggermente alcalino), sodio secondo MÜLLER (metodo al piroantimoniato di K), potassio secondo KRAMER e TISDALL (metodo al nitrito di Co), fosforo inorganico secondo BELL e DOISY, magnesio secondo BENEDICT e THEIS, cloro secondo MOHR-BANG (presa del sangue con micropipetta) nei casi IV e V, secondo RAPPAPORT negli altri (metodo al nitrato di Ag, con un reagente di nitrato d'argento, nitrato di cerio e solfato ferriammonico in acido nitrico - *Kl. Wschr.*, 12, 1774, 1933); riserva alcalina e CO_2 del sangue (venoso) secondo VAN SLYKE col grande apparecchio manometrico a manometro chiuso; pH elettrometricamente (jonometro di LAUTENSCHLÄGER).

Questi dati confermano la tendenza spiccata all'ipoproteinemia con diminuzione (sino all'inversione, caso IV) del rapporto albumine-globuline; dimostrano inoltre alcuni fatti nuovi che, se non possono essere generalizzati per l'esiguità della casistica, devon però essere brevemente considerati.

Vi è una tendenza all'aumento dell'aminoacidemia (valori normali col nostro procedimento mg. 6-8 %). Ciò può essere in relazione con le accennate note di insufficienza epatica; mentre troppo mal si accorderebbe alla teoria già sostenuta da GOLDBERGER, che imputava la pellagra a carenza di certi aminoacidi.

Lieve aumento della bilirubina (valori normali col mio procedimento: mgr. 0,25-0,60 %), sempre a reazione indiretta. Essa può essere espressione così di alterazione epatica come di esaltata emolisi: condizioni entrambe esistenti nei nostri ammalati.

Valori alti di carotina (ciò è frequentissimo nel contadino veneto, per nostra esperienza, in rapporto certo all'alimentazione vegetale ricca di carotinoidi).

La glicemia spesso abbassata, e ciò spe-

TABELLA VIII.

Caso: →	IV		V	VII		VIII		IX	X	XI
Proteine g. %	6,4	•	(•)3,06	5,8	•	6,6	•	7,8	8,9	5,0
Album. »	2,3	•	•	3,2	•	3,8	•	4,6	4,4	2,1
Globul. »	4,0	•	•	2,0	•	2,4	•	2,2	2,6	2,0
Rapporto alb./glob.	0,5	•	•	1,6	•	1,5	•	2,0	1,7	1,0
Fibrinog. g. %	•	•	•	1,5	•	•	•	•	•	1,2
Aminoacidi mg. %	13,5	16,0	•	9,1	12,4	8,0	7,7	6,2	7,5	9,6
Creatina »	5,2	7,0	•	3,2	4,2	5,5	6,8	3,9	6,5	5,5
Creatinina »	2,0	2,7	•	1,0	0,9	0,8	0,5	1,2	2,3	1,5
Azotemia (N res.) . . . g. %	0,83	0,95	0,62	0,72	0,40	0,64	0,32	0,25	0,36	0,54
Reaz. xantoprot.	68	60	•	40	28	35	•	•	•	30
Acido urico mg. %	4,9	•	•	1,8	•	3,0	•	2,0	4,2	3,3
Colesterina »	114	•	240	145	150	180	158	135	144	262
Bilirub.: qualit.	indir.	•	•	indir.	indir.	indir.	•	indir.	indir.	indir.
mg. %	0,85	•	•	1,10	0,84	1,72	•	0,59	0,80	0,78
Carotina »	•	•	•	0,88	0,54	1,05	1,20	0,28	0,05	0,78
Glucosio »	115	•	84	78	•	90	•	88	105	85
Ac. lattico »	16,1	•	•	12,0	•	11,1	•	14,2	10,3	21,5
Calcio »	8,2	8,5	8,8	9,0	9,2	10,1	11,2	8,8	9,9	8,3
Sodio »	332	310	•	276	261	242	266	330	335	340
Potassio »	26,6	28,2	•	24,5	18,6	22,5	22,0	20,9	22,0	23,2
Fosforo inorg. »	4,6	5,0	•	3,1	4,0	3,8	2,8	4,3	•	3,1
Magnesio »	•	•	•	0,42	•	0,38	•	1,70	•	0,28
Cloro:										
sangue tot. mg. %	210	•	276	232	254	221	248	375	345	330
plasma »	305	•	416	330	366	370	365	430	460	408
glob. rossi »	120	•	•	120	135	98	104	94	195	192
Riserva alc. cc %	67,2	•	•	44,8	54,5	58,6	63,3	68,3	•	52,5
CO ₂ sangue ven. »	•	•	•	38,5	•	48,8	49,3	53,0	•	44,1
pH	•	•	•	•	7,41	•	7,38	•	7,33	7,48
Rapporto Ca/P	1,8	1,7	•	2,9	2,3	2,6	4,0	2,0	•	2,7
» $\frac{Na + K}{Na (+Mg) \times 30}$. . .	1,4	1,3	•	1,0	1,0	0,8	0,8	1,1	1,2	1,4
» Cl. plasm./Cl glob. . . .	•	•	•	2,7	2,7	3,7	3,5	3,5	2,3	2,1
» Ris. alc./CO ₂	•	•	•	1,16	•	1,20	1,29	1,29	•	1,19
» alcali/ris. alc. $\times 5$. . .	1,9	•	•	1,3	1,5	0,9	0,9	1,0	•	1,4

Per i casi IV, VII e VIII i dati riportati nella 1^a colonna sono stati rilevati nei primi giorni di osservazione, quelli della 2^a colonna a degenza inoltrata.

(¹) Caso V: rapporto alb./glob. invertito (non calcolab. con le tav. di Röhrer: refratt. 37,2 viscosim. 1,6). - Pressione oncotica (oncometro di Schade): mm. 611. L'azotemia scende da 0,62 il 30-III a 0,37 il 23-IV. Urine sempre negat.

cialmente in due casi (V e X) con manifestazioni edematose, in cui il criterio terapeutico additò un'associata carenza di B_1 . Non si deve però credere semplicisticamente che ciò sia sempre espressione di aumentata tollerabilità per i CH: la prova da carico con glucosio proprio nei casi V e X diede luogo ad una curva glicemica nettamente alterata e con quel particolare tipo di alterazione che è più caratteristico del diabete (del diabete non trattato. SOTGIU), cioè con un forte prolungamento ed innalzamento della 1ª fase della curva (v. Tab. X). Poichè si sa bene da una serie ormai amplissima di ricerche (OHTA, BICKEL, THOMPSON, MANAUSCI, ecc.) che la vitamina B_1 interferisce largamente sul ricambio dei CH, questo particolare comportamento della curva appoggia nel modo più esplicito l'interpretazione del caso, suggerita e già autorizzata dal criterio terapeutico.

Importanti le modificazioni del ricambio minerale. L'interpretazione di questi reperi è delicata e conviene attenersi a poche considerazioni principali:

Anzitutto si rileva che in due casi (VII e VIII) esiste una tendenza lieve, ma tuttavia ben netta, a quella che si potrebbe dire la sindrome umorale dell'insufficienza surrenale, cioè iponatriemia ed ipocloremia unite con ipoglicemia, iperazotemia, ipercolesterinemia. Solo quest'ultima è mancata: la colesterinemia si è mantenuta in limiti normali: non ha quindi presentato quella diminuzione evidente negli altri casi.

Ipercolesterinemia netta troviamo in due casi (n. V e XI) con edemi, senza note cliniche di iposurrenalismo. Nel n. XI si nota anche un cospicuo aumento del rapporto Na/Ca, aumento più significativo, in condizioni edemigene, di un isolato aumento del Na o diminuzione del Ca (SOTGIU). Quanto all'ipercolesterinemia, è suggestivo

ricordare che nell'avitaminosi B_1 essa è costante, salvo rare eccezioni (OGATA, TAMURA, STEPP, COLLAZO, ecc.): la vitamina B_1 interferisce infatti sulla regolazione della colesterinemia (anche secondo nostre osservazioni, SOTGIU e CORAZZA⁽¹⁾). Notiamo negli stessi casi V e XI un lieve aumento dell'azotemia che nulla dell'esame accurato delle urine sembrava giustificare.

In ammalati in cui note di iposurrenalismo non esistevano si sono trovate alterazioni, ma di altro tipo, quasi a significare che un atteggiamento chimico-umorale, per così dire, di tipo iposurrenalico, non è costante nei pellagrosi, nè legato intimamente alla malattia. Ma vedremo che quest'impressione deve forse essere corretta. Spesso (n. IV, IX, X e XI) troviamo valori di sodio discretamente elevati; costante è la tendenza all'ipocalcemia, frequente un lieve aumento del potassio; e il magnesio basso, in quattro casi studiati. Il cloro ematico presenta un indice globale in genere assai basso, fatto che secondo la Scuola francese moderna dovrebbe parlare per un'alcalosi (in realtà che l'indice cloroglobulare sia aumentato nelle acidosi e diminuito nelle alcalosi è vero: ma non è regola senza eccezioni, come anche noi abbiamo altrove dimostrato).

Più espressivi al riguardo i dati sulla riserva alcalina, non bassi come ha trovato SLATINEANU, ma piuttosto elevati. Vi è comprensibilmente un rapporto col valore degli ioni alcalini (specie del Na, quantitativamente più importante); ma ciò dimostra che modica quantità di questi viene sottratta al CO_2 dalle scorie acide non volatili del ricambio. Ciò ha una riprova nei valori per nulla ridotti del CO_2 circolante, anche senza valorizzare le piccole oscillazioni del pH, da cui troppo poco ci si può aspettare al riguardo. Questi fatti tendono invero a valorizzare il basso indice cloro-globulare

⁽¹⁾ Atti Società med.-chir. Padova n. 4. 1938.

nel senso già accennato. In realtà gli AA. che hanno parlato di un'acidosi nella pellagra, AA. pochissimi e non recenti, lo hanno fatto in base a dati del tutto insufficienti e con criteri oggi inaccettabili. Uno studio contemporaneo di tanti componenti ematici ed in particolare degli ioni e della « capnia » (come qui si è fatto su una castistica purtroppo esigua) non è mai stato compiuto; il lavoro più rilevante in materia essendo, per quanto mi risulta, quello del CAMURRI sulle urine, del 1908. Qui abbiamo nella riserva alcalina e nel valore del CO_2 circolante (e prescindendo dal pH) quanto basta per un giudizio sull'equilibrio acido-basico. Basterebbe del resto a questo scopo il solo valore della riserva alcalina, poichè, posto che questa presenti valori più o meno elevati, ciò può stare a significare, come si sa, tanto una tendenza all'acidosi (acidosi gassosa compensata) quanto all'alcalosi (alcalosi non gassosa): ma tra le due evenienze non vi può essere logica possibilità di dubbio, poichè non si saprebbe come pensare ad un'acidosi gassosa primitiva nella pellagra, non fosse altro perchè mai si nota dispnea. E poichè alla pellagra si unisce spessissimo un iposurrenalismo, desidero aggiungere che non mi pare ci sia neanche da questo punto disaccordo tra le due condizioni. Si sa che nel morbo di ADDISON la riserva alcalina è generalmente abbassata e l'unico A. che abbia studiato questa su larga scala nei pellagrosi (SLATINEAU), la trova pure normale o bassa. Se noi qui troviamo alcuni valori piuttosto alti, poco importa al riguardo, atteso il significato che gli abbiamo dato. Infatti si suol dire sulla base della ridotta riserva alcalina che vi è nell'ADDISON tendenza all'acidosi; ma ciò non è sufficientemente provato. Nei testi si legge che una diminuzione della riserva è espressione o di acidosi vera non gassosa (compensata o meno; diminuzione primitiva), oppure di alcalosi gassosa compensata (di-

minuzione secondaria). Ma vi è pure un'altra possibilità, di solito poco considerata, ed è che essa sia dovuta ad una primitiva diminuzione (vorrei dire ancor più primitiva della precedente) del substrato della riserva alcalina, cioè degli alcali del sangue. Si capisce che perciò solo dovrà calare la riserva alcalina, e ciò non significherà necessariamente stato di acidosi, poichè potrà essere compensato da una limitazione o rapida eliminazione degli acidi fissi. In realtà nello studio dell'equilibrio acido-basico nel sangue converrebbe spesso tener conto del rapporto tra somma degli ioni alcalini (quindi soprattutto del sodio) e riserva alcalina: uno squilibrio tra questi valori per diminuzione del secondo, ci direbbe che gran parte del primo è impegnato da radicali acidi non volatili. Nei nostri casi questo rapporto non denuncerebbe un tale squilibrio, la riserva alcalina non essendo sensibilmente abbassata rispetto alla somma degli alcali.

Se volessimo valorizzare quanto sopra potremo dire che la pellagra comporta, in più del semplice ipocorticalismo surrenale, note umorali di un'attiva tendenza all'alcalosi.

Ciò verrebbe a stabilire un importante punto di parentela con la tetania, non rara complicanza della pellagra cronica, come dello sprue, ecc. Nella tetania, com'è noto, tale tendenza è spesso cospicua: tetania da eliminazione di acidi (tetania gastrica), tetania da introduzione di alcali: entrambe quindi con aumento della riserva alcalina; tetania da fosfati, ormai spiegata con una retrocessione ionica del Ca. In verità si ammette che gli acidi favoriscano l'ionizzazione del Ca, e gli alcali la ostacolano (TISDALL, ADLESBERG e PORGES, ELIAS). TISDALL ritiene che non il rapporto Ca/P interessi per la patogenesi della tetania, ma il rapporto Ca/Na, specialmente delle quote ionizzate di detti ioni: ed ogni alcalosi suole accompagnarsi con un aumento della quota disponibile di sodio (stimolatore come il K dell'eccitabilità neuromuscolare) e (vedi sopra) con una regressione ionica del Ca: vedute accettate oggi da AA. competentissimi, come PERITZ ed altri.

Ma giudicare da una tendenza all'acidosi o all'alcolosi è spesso assai più difficile di quanto potrebbe sembrare (v. le inesaurite divergenze sui nefritici, e la « poichilopicia » di STRAUB e VOLHARD); e così è per la pellagra, anche se si prendono in considerazione altri elementi che, isolati farebbero propendere ora per una eventualità ora per l'altra (valore acidiformatore della dieta di cereali; achilia. Ma l'achilia del pellagroso è primitiva, gastrogena, o è condizionata anche da un orientamento alcalotico del ricambio? La diminuita acidità urinaria farebbe propen-

vamente i diversi elementi noi abbiamo la impressione che il ricambio minerale ed anche le modificazioni dell'equilibrio acido-basico (il cui studio nella pellagra è appena abbozzato!) non abbiano che una importanza secondaria nella pellagra, ed accompagnino la malattia come manifestazioni collaterali, quasi contingenti. Ciò specialmente per i minerali, poichè essi sono a loro volta subordinati largamente e complicatamente alle vicende della regolazione acido-basica.

Sull'urina non posso riferire che un numero minore di dati, di cui alla tab. IX.

TABELLA IX (urine).

Caso	Acidità cc.	Diuresi cc.	N ureico		N ammoniac.		N aminico		Rapporto N ureico + N amin. N ammoniac. (X 3)	Rapporto N aminico (X 10) N ureico + ammon.	Cloruri		Solfati		Indacano	Acetone
			0/00	24 ore	0/00	24 ore	0/00	24 ore			0/00	24 ore	0/00	24 ore		
VI Ven.	2,5	?	5,0	—	1,32	—	0,84	—	1,4	1,3	10,3	—	—	—	++	++
VII Mar.	3,2	800	6,5	5,2	0,90	0,72	0,70	0,56	2,6	0,9	10,2	8,16	2,22	2,64	+	+
»	1,5	1200	7,2	8,4	0,30	0,36	0,61	0,63	8,3	0,7	16,6	19,92	1,00	1,44	+	—
VIII Bre.	2,6	?	5,4	—	0,95	—	0,75	—	3,1	1,1	15,5	—	2,80	—	+	—
»	3,0	?	9,0	—	0,80	—	0,93	—	4,1	0,9	8,6	—	3,02	—	+	—
IX Cov.	4,3	950	11,3	9,73	0,65	0,61	0,72	0,48	5,5	0,4	19,2	18,24	2,68	2,54	+	—
X Ri.	6,5	1000	13,6	13,6	0,38	0,38	0,44	0,44	12,2	0,3	11,0	11,00	3,64	5,64	—	—
XI Ca.	3,4	850	8,2	6,9	0,59	0,59	0,36	0,30	4,0	0,4	12,5	10,62	•	•	+	—

?: perde le urine.

dere senz'altro per questa possibilità).

Altrettanto dicasi del ricambio minerale per cui si è detto da molti che il pellagroso è un demineralizzato (CAMURRI ed altri), da altri che è un intossicato per eccesso di sale (ROMARO, su deficiente base dimostrativa). La demineralizzazione, favorita dalla diarrea intensa, può ammettersi con riserva sebbene non sia a tutt'oggi abbastanza provata. Ma valutando complessi-

Frazioni azotate: N ipobromitico; N ammoniacale secondo FOLIN; N formolato secondo SCHIFF-SORENSEN (N ureico per differenza); Cl secondo VOLHARD; solfati totali col metodo al cloruro di bario.

Questi dati hanno interesse non per quanto riguarda la cifra dell'N eliminato, che dev'essere studiato in rapporto all'N introdotto ed alle perdite fecali: il bilancio dell'N è una delle poche cose ben stu-

diare, e si sa che è negativo; ma per quanto riguarda il rapporto tra le tre più importanti sue frazioni, rapporto che, come risulta da numerosi studi (anche di questa scuola: GHERARDINI, D'IGNAZIO, SOTGIU) ha molta importanza come espressione della funzionalità epatica e dell'equilibrio acido-basico, oltre che della funzionalità renale. Il rapporto da noi studiato largamente $\frac{N \text{ aminico}}{N \text{ ureico} + N \text{ ammon}}$ viene a

tradire soprattutto le condizioni della prima (funzione deaminante), in quanto le eventuali modificazioni dovute ad un'acidosi sono compensate nella riunione dei due membri al denominatore, se è vero, come si ammette, che l'aumento dell' NH_3 , tipico dell'acidosi, si fa essenzialmente a spese della frazione ureica; il rapporto $\frac{N \text{ ureico} + N \text{ aminico}}{N \text{ ammoniacale}}$ ⁽¹⁾ invece rappre-

senta un buon indice della regolazione acido-basica, per la stessa ragione. I dati riferiti parlano di una modesta ammoniuria, in confronto alla diminuzione dell'urea (e ciò d'accordo con CAMURRI), di un aumento invece sensibile dell' N aminico, attribuibile essenzialmente, a nostro avviso, ad anomalie della funzione epatica. (Notare il valore di 13,2 del rapporto aminico nel gravissimo caso IV).

I nostri dati non sono molto dimostrativi quanto all'ipercloruria su cui ha insistito CAMURRI. Ma se si tien conto che il caso IV ed anche il VI erano casi molto gravi, con nutrizione scarsa, prevalentemente liquida, comportante introduzione di gr. 5-6 di NaCl al dì, e per di più con

abbondanti scariche diarroiche, bisognerà riconoscere anche qui una eccessiva perdita di Cl, svelante un'incapacità dell'organismo a trattenere il sale, quindi una tendenza alla vera demineralizzazione, più significativa dei dati trovati nel sangue, e stabilmente un'ulteriore e forse più importante somiglianza con le stigmate metaboliche dell'ipossurrenalismo corticale, in cui pare vi sia una vera impossibilità a trattenere certi minerali (specialmente il Na, secondo recenti studi della nostra Scuola: ADDARI).

Piuttosto alta l'eliminazione dei solfati (dei quali CAMURRI ha descritto lievi incostanti oscillazioni). La si potrebbe spiegare con l'aumentato consumo dei proteidi organici, cui si deve la negatività del bilancio azotato, così come si ha in varie altre condizioni (febbre, irradiazioni roentgen, cachessie, ecc.) ⁽²⁾.

La tabella X non riporta dati quantitativi dell'indacano e dei corpi chetonici: il comportamento di questi è sufficientemente noto nella pellagra, secondo che si è accennato.

Un'importanza particolare sarebbe da assegnare, secondo certi AA., al ricambio delle porfirine. Le lesioni cutanee che si formano rapidamente in rapporto con la irradiazione solare della cute, l'esacerbazione della malattia in connessione con le stagioni non poteva non risvegliare l'idea che fosse in gioco un agente di fotosensibilizzazione. Si è andati molto avanti su questa strada, arrivando a fare della pellagra una malattia da fotosensibilizzazione.

(1) Questo rapporto, come il precedente, è calcolato nella tabella moltiplicando il membro isolato (e minore) per una costante, in modo da poterne confrontare le variazioni su una scala di valori simile a quella dell'altro. Sarebbe a rigore più corretto valutarle espresse in centesimi del valore medio normale. Ma ciò non porterebbe differenze apprezzabili in pratica, nè sarebbe del pari immune da critica. Nei casi in cui manca la quantità di urine di 24 ore (ammalate che perdono le urine) i rapporti sono fatti sulle cifre di eliminazione ‰, ed hanno appena un valore indiziale.

(2) Modificazioni della tiemia hanno recentemente descritto FRONTALI e FAEBRIANI: lieve diminuzione del S totale con aumento della frazione S neutro.

ne, una forma quasi di porfiria (teoria fotodinamica). RAUBITSCHKE, LODE, HORBACEWSKI portarono ciascuno la dimostrazione sperimentale che la dieta di mais dà ipersensibilità alla luce negli animali di laboratorio, e che ogni manifestazione manca se essi vengono tenuti al buio. JOBLING

ricerche di MASSA, che ha trovato in più casi coproporfirinuria abbondante, mentre altre di BASSI, e due recenti di RONCORONI, e quelle, in questa Clinica, di CASANOVA e MALAGUTI, sono riuscite negative. CASANOVA e MALAGUTI hanno trovato aumento della coproporfirinuria fecale, non della

TABELLA X (porfirine).

Caso	Data	Diuresi	Coproporfirina		Protoporfirina		Deuteroporfirina	Osservazioni
			$\gamma^0/\%$	γ in 24 ore	$\gamma^0/\%$	γ in 24 ore		
VII (1) M.a	22-VI	800	10,8	81,6	•	•	•	
»	22-VII	750	8,6	64,5	•	•	•	
VIII Bre.	30-VI	?	29,0	—	•	•	•	Perde feci e urine
»	12-VII	750	17,6	94,5	8,2	61,5	0	Nelle feci, (gr. 486) coproporfirina γ 112,5 %, cioè 546,7 in 24 ore
»	14-VII	1100	7,2	79,2	•	•	•	
IX Co.	12-VII	910	8,5	77,3	4,1	37,3	0	
X Ri.	14-VII	1000	4,4	44,0	6,0	6,0	0	

(1) Riassunta in degenza ultima nel gennaio 1939 (v. nota tab. 6) presenta, con anemia ipocromica, bilina fecale mg. 34,7 in 24 h., bilina urin. 0, indice emolitico 1,8. Bilirub.: mg. 0,55 %, indiretta.

e ARNOLD hanno isolato dalle feci di pellagrosi un fungo, che contiene una sostanza fotodinamica, di netta azione sul topo bianco. Simili i reperti di CENI. CLUVER, in carcerati la cui dieta era deficiente in complesso- B_2 e tra cui parecchi erano pellagrosi, notò che manifestavano lesioni solo quelli che erano esposti alla luce solare. Questa osservazione ha veramente valore di esperimento biologico sull'uomo. Il nostro STRAMBIO sen. aveva già detto che l'alterazione cutanea è solo un sintoma, che può mancare in chi vive all'ombra. Lo studio dell'eliminazione della porfirine condotto sull'uomo per prima da ARZT, BEYER, GOUGEROT, fu negativo. Rari reperti positivi ebbero MALONEY e TULIPAN, BOSCH ed altri. Più significative le

urinaria, in 2 casi. SPIES recentemente parla di costante porfirinuria nei suoi casi, che scompaiono, insieme agli altri sintomi, se si dà acido nicotinico, ricompare se lo si sospende. Ma non riferisce alcun dato di dosaggio. Negativi sono i reperti di JAVICOLI e PITTONI, mentre lieve diminuzione della porfirinemia e della porfirinuria in bambini pellagrosi curati con acido nicotinico riferiscono FRONTALI e CAREDDEU. THOMAS ha descritto lesioni cutanee di tipo pellagroso, diarrea e cachessia, in intossicati di solfoetano e solfoetilmetano, sostanze che danno porfirinuria (1).

Io posso riferire solo pochi casi, i quali confermano in sostanza l'opinione precedentemente formulata in questa Scuola da CASANOVA e MALAGUTI, piuttosto riservata

(1) COTTI e ZACCHIA in un lavoro affatto recente (febb. '39) riferiscono di non aver trovato nessun'azione costante del trattamento con acido nicotinico (gr. 0,3 circa al dì) in porfirinurici non pellagrosi

nell'ammettere un particolare valore delle porfirine nella pellagra. L'eliminazione urinaria di coproporfirina si è riscontrata in limiti normali, eccetto che nel caso VII che ha dato un valore realmente assai elevato, ma che non sembra essere costante. In due casi ho ricercato anche la presenza di proto- e di deuteroporfirina, estraendo prima dalle urine tutte le porfirine eterosolubili col metodo di FISCHER, quindi asportando dall'etere (privato dell'acido acetico) le tre frazioni con HCl a diversa concentrazione secondo WILLSTÄTTER. Non posso riferire che un dato sulle feci (v. nota alla tabella). Questo valore è notevolmente alto (come già quelli di CASANOVA e MALAGUTI). Non mi è sembrato necessario insistere nello studio delle feci, perchè è ammesso che esso abbia in realtà troppo poco valore per le troppe cause di errore presenti. Porfirine possono venire dagli alimenti (compreso il granoturco! H. FISCHER e SCHWARDTEL: protoporfirina), dalla flora batterica, specialmente da quella anomala che si può trovare nei colitici: coproporfirina abbondante soprattutto nei miceti (FISCHER e collab.), alcuni dei quali si ritrovano così spesso nelle feci dei pellagrosi che fu assegnato ad essi un valore eziologico o patogenetico (CENI, JOBLING, ARNOLD, ecc.); e, cosa ancor più importante, vi sono elementi di questa flora che non solo contengono tali sostanze, ma ne possono produrre gran quantità in adatte condizioni di substrato e di ambiente (e quello intestinale vi è assai favorevole) (FISCHER e FINK). Porphirina si può trovare ancora nelle feci come segno caratteristico di emorragie (BOAS: deuteroporfirina); e nei pellagrosi la diarrea e la colite danno luogo per regola necessariamente ad emorragie almeno microscopiche.

A parte tutto questo, ed a parte anche la costanza e la rarità di un'iperporfirinuria

documentata, noi diciamo che bisogna accogliere con cautela l'ipotesi dell'importanza patogenetica delle porfirine. Nelle malattie da fotosensibilizzazione porfirica vi è una porfirinuria di ben altra entità e costanza. I miei dati dimostrano che vi è nella pellagra una tendenza netta all'iperemolisi. Orbene vi sono molte condizioni emolitiche che si associano ad aumentata formazione ed eliminazione di porfirina, e ciò senza che esistano fatti di sensibilizzazione alla luce. L'anemia perniciosa (di cui ho poc'anzi ricordato gli importanti punti di contatto con la pellagra) è tra esse: vi si è trovata da vari AA. (FISCHER, SCHREUS e CARRIÉ, BRUGSCH) sebbene incostantemente (VIGLIANI, WALENSTRÖM), un'iperporfirinuria, mentre nelle feci si trovano valori altissimi, che peraltro si ritengono dovuti essenzialmente alle anormali condizioni fermentative intestinali (WATSON, BRUGSCH; da CASANOVA).

Pertanto, senza escludere che qualche anomalia del ricambio porfirico abbia una certa importanza nella malattia, a noi sembra che i dati di cui siamo finora a conoscenza distolgano dal dare molto valore alla tesi delle manifestazioni di tipo porfirico.

Oggi la teoria fotodinamica nel suo senso più largo è nettamente superata. Ma quel che c'era di positivo, anche qui, resta: bisogna riconoscere cioè l'azione della luce (ad onta di qualche debole obiezione di LOMBRoso da più AA. criticata), che parla per la presenza di sostanze fotodinamiche. Questa azione peraltro non è specifica, ed alterazioni pellagrose (più o meno tipiche) si possono avere anche in distretti cutanei non irradiati, ma sottoposti ad altri stimoli, meccanici o chimici (KLEIMINGER, OPPENHEIM, STEPP e VOIT, CELEN, BUSCHKE e LANGER, FLINKER). La stimolazione luminosa è efficace sulla

pelle (ed anche nella diarrea e su alcune deviazioni metaboliche, sec. SMITH ⁽¹⁾) in una prima fase della malattia, ma poi questa si cronicizza e resta coi suoi sintomi generali evolutivi, senza che i tegumenti manifestino più segni di intolleranza alla luce.

La questione dei rapporti tra pellagra e luce, ammessi dai più come cosa pacifica ed ovvia, è del resto ancora non molto chiara in certi particolari, come da tempo hanno osservato nostri valentissimi studiosi (STRAMBIO, MAIOCCHI, FIORANI). Si è osservato (STRAMBIO ed a.) che il limite dell'eritema non corrisponde a quello delle pareti scoperte, ma va al di là. Si è osservato che le manifestazioni acute scoppiano spesso all'inizio della primavera o ancor prima, in febbraio e gennaio (come in nostri casi, e in casi di BABES, PERRONCITO ed a.), quando poco intensa è ancora l'irradiazione solare, e ciò a me sembra perfettamente vero, sebbene SMITH e RUFFIN presentino una suggestiva grafica, su ampia casistica, secondo cui la curva di frequenza dei casi coinciderebbe con quella dell'intensità della luce. Altro fatto singolare è che per certi casi esista non solo una recidiva primaverile, ma anche una autunnale (così nel nostro n. IV), non spiegabile con l'azione della luce. Certi pellagrosi anzi recidivano solo in autunno (PAODOVANI). Converrà vedere se altre forze radiantanti cosmiche abbiano importanza, oltre quelle luminose. Quanto alle recidive stagionali del resto bisogna tener presente un altro fatto, al quale di solito non si bada: le oscillazioni stagionali del fabbisogno vitaminico. Si sa che questo è maggiore nella primavera, alla quale si arriva dopo i mesi d'inverno, nei quali per contro l'alimentazione, particolarmente dei nostri contadini, è più povera di vitamina (ce-

reali, ecc.). Infatti GOLDBERGER e coll. credono poco all'azione della luce, ed imputano le ricorrenze stagionali al fatto che durante l'inverno si accumulano condizioni di deficienza vitaminica. Durante l'estate il latte e i vegetali sono più ricchi di vitamine e perciò diminuiscono o scompaiono anche le lesioni pellagrose (cutanee) anche se è più forte l'irradiazione solare. CENI e BERTA hanno messo in rapporto le esacerbazioni stagionali col ciclo vitale degli aspergilli (ricchi di porfirine, v. sopra), trovati nell'intestino; ma questa tesi è oggi non più sostenibile. D'altro canto le radiazioni luminose esercitano una sicura azione rivelatrice, non solo sulle manifestazioni cutanee, ma anche sulle altre, come già ho ricordato. SMITH e RUFFIN hanno esposto alla luce 35 pellagrosi, già migliorati durante il ricovero. Dopo questa esposizione la dermatite riapparve in 13 casi, non riapparve in 22; la lesione orale riapparve in 13 casi, non riapparve in 2; la diarrea riapparve in 10 casi, non riapparve in 5.

In conclusione, ci sembra che si possa dire a tutt'oggi che le irradiazioni solari hanno importanza nel provocare le manifestazioni cutanee, ma che ciò è subordinato ad altri fattori ancora poco noti; oppure, come diceva HAUSMANN, che la pellagra « non è una malattia da fotosensibilizzazione, ma una malattia che dà una anomala sensibilità alla luce ».

Ricambio idrico. - Attenzione particolare meriterebbe questo capitolo che è invece del tutto trascurato. Ma i dati conosciuti al riguardo sono pochissimi e perciò anch'io mi tratterò ben poco a parlarne. L'ipoproteinemica e la denunciata anomalia dell'equilibrio acidobasico bastano già a compromettere questo ricambio e a dare una tendenza alla ritenzione edemigena.

(1) SMITH J. H. - « The influence of solar rays on metabolism ». Arch. of. int. med. 48. 107. 1931.

Così pure l'aumento del Na rilevato in qualche caso, seguendo i concetti di BLUM e collab., ormai diffusi. Ma tale tendenza si mantiene in genere latente. La prova del pomfo secondo ALDRICH e Mc CLURE la svela secondo mie osservazioni. Nei casi gravi (v. caso IV) cospicui edemi si manifestano. Nei miei casi V e X si sono avute invece, con pellagra di modica entità, manifestazioni edematose imponenti, affatto sproporzionate alle altre manifestazioni, e che, come dicemmo, noi abbiamo creduto di interpretare come da carenza associata di vitamina B₁, soprattutto per un criterio terapeutico.

Strettamente connessi coi dati sul ricambio sono quelli della *funzionalità epatica*. Molte delle alterazioni di cui sopra (della glicemia, della colesterinemia, ecc.) sono state ascritte ad insufficienza epatica, comprese quelle delle porfirine e del ricambio idrico. SLATINEANU e collab. hanno trovato segni di insufficienza epatica — o ritenuti tali — in 55 casi su 62: in 32 per l'aumento dei coefficienti ammoniacali urinari, in 10 per la prova del rosa bengala, in 8 per la bilirubinemia, in 5 per la glicosuria alimentare. Similmente con le prove delle funzioni antitossiche in 25 casi: reazione xantoproteica positiva intensa in tutti, reazione di Fouchet per i pigmenti biliari nel 74 %, reazione delle porfirine nelle urine nel 63 %, ma raramente intensa, indacaniuria intensa nel 53 %, fenoluria aumentata nel 63 %, prova del salicilato positiva in quasi tutti.

Molti di questi dati sono però più che discutibili nel loro significato. Per es. i coefficienti ammoniacali urinari sono un indice di acidosi, oltre che d'insufficienza epatica, e così via. Comunque si trattereb-

be di quel tipo di insufficienza che io altrove ho indicato come sintomatica e secondaria, e che si trova in tutte le malattie del ricambio, con varia modalità, e nelle affezioni croniche del tubo digerente.

Ad un'insufficienza epatica primitiva, in qualche modo causa di pellagra, può far pensare qualche rara osservazione, come una recente di TARANTELLI (in una ex-maidofaga con note di insuffic. ep.); e ciò potrebbe richiamare ad una ipotesi di LICHTWITZ che ho ricordato (avitaminosi da mancata utilizzazione nell'organismo). Ma abbiamo davvero troppo poco per poter considerare simile eventualità.

I dati riferiti nell'annessa tab. XI sono abbastanza omogenei nel senso che parlano tutti per un'alterazione della funzionalità epatica, o, per meglio dire, per una alterazione delle funzionalità prese in esame. L'interpretazione di queste prove è, come io ho ripetuto in altri lavori (¹), molto delicata, tuttavia questi risultati, ottenuti con tre tipi di indagine che noi, in base ad una esperienza ormai molto larga, riteniamo tra le migliori, permettono di essere interpretati positivamente. Esse sono: l'iperaminoacidemia da glicocola endovena (prova di BUFANO); la curva paradossa, cioè in aumento, della bilirubinemia dopo carico di glucosio, secondo il procedimento da me illustrato (²), il comportamento della curva glicemica, interpretato nel senso già da me altrove esposto, cioè prendendo come esponente della influenza epatica il rapporto tra tempo ed iperglicemia (a rigore, il rapporto tra durata della fase discendente ed altezza della iperglicemia (³)).

Tra queste curve glicemiche ve ne sono due che si distinguono per un andamento particolare, la prima del caso V e quella del caso X: entrambe presentano la I fase (ascendente) molto prolungata, anzi quella del n. V perdura in

(¹) La Clinica, 7 (sett.) 1935 e 1 (genn.) 1938.

(²) Arch. pat. e clin. d. ric. I. 3. 1933.

(³) Fisiol. e Medic. V. n. 4 e 5. 1934.

TABELLA XI (prove funzion. del feg.).

Caso	Prova	A digiuno	Dopo 30'	Dopo 1 ora	Dopo 1 ora e 30'	Dopo 2 ore	Dopo 2 ore e 30'	Dopo 3 ore	Osservazioni
IV Ven.	Bilirubin. da glucosio	0,85	.	.	1,05	.	.	1,00	
	Aminoacid. da glicoc.	13,5	.	.	18,0	.	.	19,8	
V Pas.	Iperglic. da glucosio	0,84	0,95	1,40	.	2,00	.	2,15	8-IV
	Iperglic. da glucosio	0,80	1,42	1,52	.	1,20	.	0,65	2-V. Dopo trattam. con B ₁
VI Pav.	Iperglic. da glucosio	1,08	2,15	1,26	.	1,02	.	1,01	Bilina fecale: mg. 65,7; bil. ur. 1,49. Rapporto bil. fec.-bil. urin. = 46
VII Ma.	Iperglic. da glucosio	0,78	1,30	1,48	1,55	1,60	1,35	1,04	Bilina fecale: mg. 110,3; bil. ur. 5,0. Rapporto bil. fec.-bil. urin. = 22
	Bilirubin. da glucosio	1,10	.	.	1,00	.	.	0,92	
	Aminoacid. da glicoc.	9,1	.	.	8,6	.	.	9,9	
VIII Bre.	Iperglic. da glucosio	0,86	1,12	1,42	1,40	1,34	1,20	1,00	Bilina fecale: mg. 163; bil. ur. 3,3. Rapporto bil. fec.-bil. urin. = 27
	Bilirubin. da glucosio	0,72	.	.	0,98	.	.	0,60	
	Aminoacid. da glicoc.	8,0	.	.	10,2	.	.	6,4	
IX Cap.	Iperglic. da glucosio	0,95	1,30	1,32	1,59	1,75	1,70	1,54	
	Bilirubin. da glucosio	0,78	.	.	0,65	.	.	0,92	
	Aminoacid. da glicoc.	7,5	.	.	9,3	.	.	6,2	

Aminoacidemia da glicocolla endovena sec. BUFANO. Aminoacidemia sec. FOLIN e WU.

Iperglicemia da carico: gr. 1,5 di glucosio per Kilo. Glicemia sec. HAGEDORN-JENSEN.

Bilirubinemia da glucosio: " " " sec. SOTGIU. Brb. sec. ENRIQUES e Sivò.

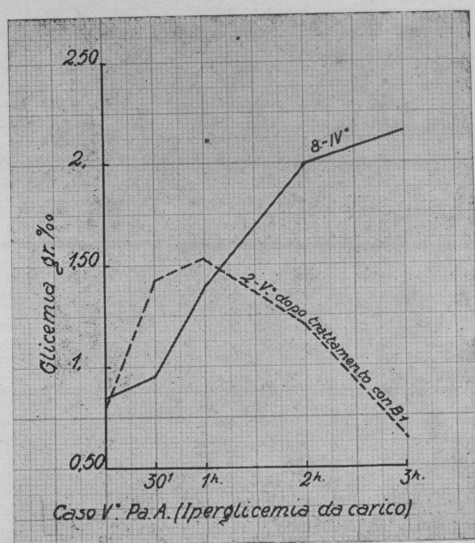


Fig. 4. - Caso V. - Curva glicemica da carico, prima e dopo trattamento con B₁.

ascesa per tutte le 3 ore della ricerca. È quindi impossibile calcolare il rapporto tempo/iperglicemia. Questo comportamento imprime alle due curve un caratteristico « tipo diabetico », poichè l'abnorme durata della I^a fase della curva è caratteristica secondo noi ⁽¹⁾ dello stato diabetico (non curato). In entrambi questi ammalati esistevano manifestazioni edematose imponenti, che ho creduto d'interpretare come segno di una associata carenza di B₁. Data la fondamentale importanza della vitamina B₁ nel ricambio dei CH, e le odierne avanzatissime nozioni in questo campo, il comportamento della curva glicemica diventa quanto mai espressivo al riguardo, e dà il più forte e deciso appoggio alla nostra interpretazione. Nel caso V la curva, ripetuta dopo intensivo ed esclusivo trattamento con vitamina B₁, si è dimostrata normale, anzi con notevole ipoglicemia reattiva, dimostrando così ancora nel modo più netto la responsabilità di una carenza B₁ nella genesi del disordine metabolico (v. fig. 4).

⁽³⁾ Fisiol. e Medic. III. n. 7. 1932.

L'anatomia patologica della pellagra, così poco nota, registra tuttavia notevoli alterazioni del fegato (EGER, THATCHER) di interpretazione talora delicata per la sovrapposizione di vari fattori tossici. Così nel mio caso IV, pellagra gravissima in alcoolista: cospicua degenerazione grassa ed altre lesioni epatocellulari (v. fig. 4) e, salvo pochi punti, avanzata scomposizione strutturale dell'architettura dei lobuli.

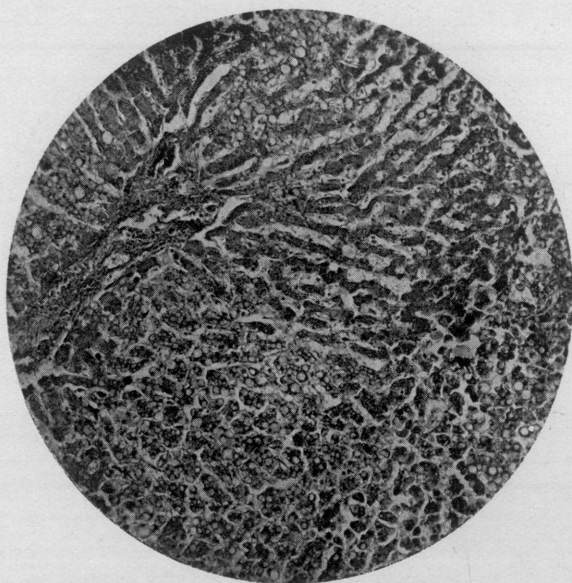


Fig. 5. — Caso IV. — Fegato. Ematoss. eos.

Metabolismo basale. - Pochissimi dati abbiamo sul metabolismo basale: i casi di GEORGI e BEYER con metabolismo ed az. dinam. specif. abbassati, quelli di TANNHAUSER, PRETI e di A. MEYER con valori cifre varie e mutevoli, e quelli di TESTOLINI: 3 casi, con aumento del metabolismo (in uno fortissimo, del 175 %). Ricerche più recenti ed estese sono quelle di JAVICOLI, di FRONTALI e TOMMASEO: esse confermano la tendenza all'aumento (che diverrebbe più spiccato per trattamento con acido nicotinico, secondo questi ultimi due AA.). Bisogna notare che questa ricerca non sempre si può fare nei pellagrosi: soggetti con disturbi psichici, con eccitazione

motoria, incapacità di attenzione, non possono dare comprensibilmente risultati attendibili.

In 4 casi ho potuto avere buone determinazioni, e sono i seguenti:

TABELLA XII.

Caso	Metabolismo basale
VII	+ 1 %
VIII	+ 27 %
IX	+ 15 %
X	+ 3 %

In due casi quindi discreto aumento, in due nessuna modificazione valutabile. Il caso VII presenta (v. sopra) spiccate note di iposurrenalismo, che forse è responsabile del mancato aumento, rilevato negli altri casi; il n. X presentava più che altro esiti (nervosi) di pellagra.

Ghiandole endocrine. - Meglio si studiano i casi, e più vengono descritte, specie da AA. recenti, alterazioni delle ghiandole endocrine, già osservate del resto, più o meno minuziosamente, da antichi AA. Ma ancora poco si sa.

Dell'*ipofisi* non pare vi sia niente di interessante. RASSULEW ha trovato spesso in suoi pellagrosi poliuria (2-3 l, fino a 4-7 l) con basso peso specifico (1001-1003): forme lievi cioè di diabete insipido: ha parlato perciò di frequente (25 %) lesione della postipofisi e del pavimento del III ventricolo nella pellagra. Non mi risulta che l'osservazione sia stata ripetuta da altri. Nei miei casi non ho mai trovato poliuria, sibbene, nei casi con diarrea, spiegabilmente, oliguria. In qualche caso ho osservato, come già detto, importanti alterazioni del ricambio idrico, ma manifestansi solo con edemi di alto grado, quindi alterazioni di tipo affatto diverso da quelle che caratterizzano il diabete insipido.

A carico della *tiroide*: fu notata la frequenza di un ingrossamento della tiroide, ma in zone in cui il gozzo è anch'esso una manifestazione endemica (come per le osservazioni di FLINKER, in Bukovina nel 10 % dei casi). Al di fuori di questa evenienza non mi risulta che si siano trovati segni di ipotiroidismo; anzi il pellagroso, dimagrito, con ricambio azotato deficitario, realizza piuttosto il tipo dell'ipertiroidio. In questo senso infatti parla il consumo di O_2 (v. metabolismo). La tiroide, secondo i pochi che l'hanno studiata anatomicamente (v. HERZEMBERG) presenta alterazioni cospicue e di vario ordine dove non mancano aspetti di iperfunzione. Così nel mio caso n. IV, i cui reperti anatomici saranno a parte descritti: tiroide con zone di fibrosi, follicoli piccoli, con alterazioni sia dell'epitelio che del colloide, qua e là anche zone circoscritte di necrosi (fig. 5); in altri punti, presenza di follicoli molto grandi, turgidi di secreto.

Notizie più precise abbiamo quanto alla funzione delle *paratiroidi*. Una loro compromissione non è rara: talvolta compare vera tetania in pellagrosi (CHOTZEN, OPPENHEIM ed a.) e, anche mancando segni clinici di tetania, molto spesso si è trovato positivo il segno di CVOSTEK, quello di TROUSSEAU, aumentata l'eccitabilità elettrica (TANNHAUSER, FLINKER). D'altro lato è pure antica osservazione che sono particolarmente facili le fratture, fragilità scheletrica per decalcificazione che può tradirsi radiologicamente (riscontrata però generalmente in cacchettici e vecchi).

Le note di tetania dei pellagrosi ricordano quel che si trova ben più frequentemente nello sprue, anch'essa spesso con osteoporosi. Ora, benchè la causa della tetania da sprue non sia ancora del tutto chiara, la spiegazione che n'è stata offerta da SALVESEN e THAYSEN (ipofunzione paratiroidea) guadagna terreno di fronte a quella offerta da altri AA. (HANSEN e STAA,

MARBLE e BAUER), di una semplice perdita di calcio per la diarrea.

Ancor più importanti sono i fatti rilevati a carico delle *surrenali*, poichè riposano su una base anatomica, sin dalle prime osservazioni fatte da FINOTTI e TEDESCHI nel 1902. Questi AA. trovarono in 10 pellagrosi, all'autopsia, scomparsa completa o quasi della sostanza midollare (non imputabile a fenomeni cadaverici) ed una

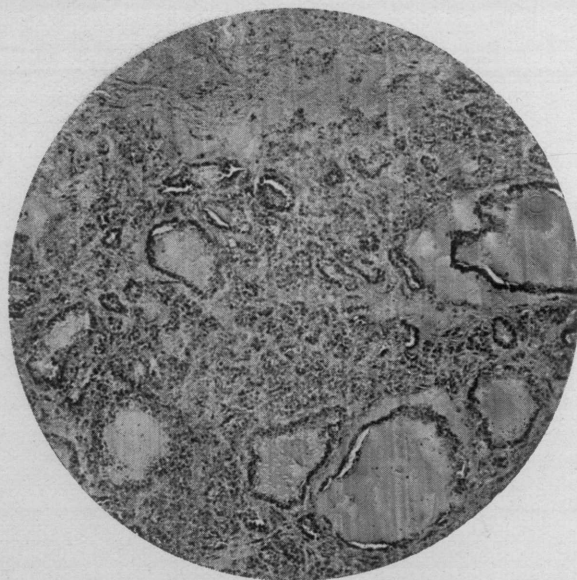


Fig. 6. — Caso IV. - Tiroide. Emat. eos. Ingrand. $\times 120$.

serie d'importanti alterazioni microscopiche nella corteccia: infiltrazione parvicellulare, proliferazione connettivale a danno degli elementi cellulari, aumento in questi dei granuli di pigmento e degenerazione del protoplasma sino alla necrosi. In realtà anche clinicamente i segni di insufficienza surrenale si impongono con ben maggiore evidenza di quelli che si potrebbero riferire ad altre ghiandole endocrine.

Ho detto che nella generalità dei pellagrosi c'è astenia precoce e intensa, ipotensione con particolari caratteri. Nei miei casi anche spesso ipoglicemia. Non è rara la colorazione scura della cute e delle mucose. In qualche caso quest'insieme di sintomi si presentano con tale intensità da

conferire un'impronta particolare al quadro, nettamente addisoniana. Così in uno dei miei (n. VII). Non è difficile trovare nella letteratura casi di questo genere, talvolta anche più tipici per la comparsa recente di una colorazione caratteristica, anche con chiazze pigmentarie nelle sedi elette e nelle mucose, talchè si impone la diagnosi di associazione Addison-pellagra. Così sec. TEDESCHI e FINOTTI. In Germania è assai nota la sindrome descritta da TANNHAUSER (« *sindrome di Friburgo* »), costituita da: turbe gastro-intestinali con diarrea, chiazze di pigmentazione di colore bruno-sudicio, specie delle parti scoperte e aree di dermatite pellagrosa, anoressia, magrezza, adinamia, psicosi e segni di lesione midollare funicolare, intensa formazione di lanuggine su tutto il corpo, decalcificazione delle ossa con tendenza alle fratture spontanee e formazione di osteofiti alle falangi ed ai metacarpi. TANNHAUSER stesso ritiene questa sindrome non altro che una pellagra primitiva che ha colpito alcune ghiandole endocrine, e particolarmente le surrenali.

I pochi che si sono occupati delle lesioni surrenali nella pellagra hanno osservato che verosimilmente essa è anche da riferire ad una particolare disposizione costituzionale dei soggetti affetti. La mia osservazione n. VII riguarda una donna che aveva sempre, a suo dire, una colorazione anormalmente bruna, e che veniva da una famiglia in cui quasi tutti presentavano questa caratteristica. Però FINOTTI e TEDESCHI hanno trovato le dette alterazioni surrenali in tutti indistintamente i pellagrosi esaminati. Se ciò è vero, bisognerebbe dire che la lesione surrenale non è qualche cosa di accessorio e di aggiunto, ma di essenziale e primitivo. Il problema merita di essere indagato a fondo. Chi ben osservi, può accorgersi in realtà che esistono non pochi punti di contatto tra l'Addison e la pellagra oltre quanto abbiamo

detto. Senza cercare piccoli particolari del quadro clinico, basta che io ricordi oltre l'alterazione cutanea, tre sintomi: la diarrea, l'anemia e le lesioni midollari. Sebbene ciascuno di questi sintomi abbia note differenziali grossolane, non si può negare che specialmente l'anemia e la lesione midollare sembrano stabilire una certa parentela tra le due sindromi.

Questo, della lesione delle surrenali, è a nostro avviso, uno degli importanti problemi della patologia della pellagra, cui occorre indirizzare le indagini. Com'è noto, ormai si è visto che non c'è divisione netta tra vitamine ed ormoni (e fermenti), bensì questi gruppi di sostanze sono strettamente connessi tra loro, entrambi avendo funzione di sostanze catalizzatrici e stimolatrici (c'è chi propone di chiamarli « *vitazimi* » ed « *ormozimi* » ad esprimere meglio la loro parentela e le loro funzioni), le vitamine filogeneticamente più antiche, di origine vegetale, e che il nostro organismo non può sintetizzare e deve rifornirsi dall'esterno: donde la dipendenza del regno animale dal vegetale.

Gli esempi di sinergismo e di antagonismo tra vitamine ed ormoni sono ormai numerosi e del maggior interesse, e ogni giorno si trova che nelle avitaminosi vi è sempre una larga parte di sofferenza delle ghiandole endocrine. Non stupiscono quindi affatto le lesioni surrenali nella pellagra.

Ricerche recenti ne chiariscono anche notevolmente le ragioni fisiopatogenetiche. Si è visto che la corteccia surrenale è ricchissima non solo di vitamina C, ma anche di B₂*. La fosforizzazione della lattoflavina, che soltanto così diventerebbe vitamina perfetta, sarebbe funzione dell'ormone corticale (VERZAR e LASZT, THEORELL e WEYGAND). L'acido flavinfosforico potrebbe sostituire interamente quest'ormone (VERZAR). Importantissima funzione loro sarebbe la fosforizzazione dei CH e soprattutto dei grassi, che ne permetterebbe anzitutto il riassorbimento a livello delle pareti intestinali, e poi l'assimilazione ed utilizzazione nel fegato e nei muscoli (ricerche di VERZAR e allievi). A vero dire la

lattoflavina è senza azione nella pellagra (proficua invece nella celiachia); epperò, semplicisticamente parlando, queste acquisizioni non dovrebbero riguardarci. Ma non è così. È più che probabile che per alterazioni secondarie anche la sua funzione venga compromessa: lo starebbero a dimostrare le numerose parentele già dimostrate tra pellagra e sprue e celiachia.

Ad onta di tutto ciò, ch'era doveroso considerare, noi non siamo molto inclini a credere che l'iposurrenalismo sia inscindibilmente, obbligatoriamente partecipe della sindrome pellagrosa. Clinicamente esso appare piuttosto come una complicità, frequente, ma non costante, e le note biochimiche se ne trovano solo in certi casi, corrispondentemente (v. sopra), e talvolta si ha l'impressione che la presenza di tale sopraggiunto deficit endocrino valga a modificare certe caratteristiche metaboliche, riscontrabili in altri pellagrosi (v. sopra, colesterinemia, metab. bas.).

Da molti anni in qua gli studi sulla pellagra si sono rivolti esclusivamente, e giustamente, all'eziologia. Ora che, a quanto pare, la vitamina antipellagrosa è identificata, bisognerà tornare, con questo preziosissimo aiuto, a studiare il ricambio. I rapporti chimici dell'acido nicotinico coi fermenti che presiedono, secondo WARBURG, agli intimi processi di ossidazione (o di ossido-riduzione), fanno sospettare che la sua carenza dia alterazioni molto sottili e profonde del ricambio, il cui primo anello forse è da cercarsi appunto nell'intimità di quei processi. E forse il suo studio condurrà a sciogliere il già tanto faticato problema delle ossidazioni intraorganiche, al quale KEILIN ha portato in anni recenti il contributo che gode oggi più favore, del cosiddetto citocromo, gruppo di sostanze derivate dalla porfirina (cfr. alterazioni del ricambio porfirinico nella pellagra), di cui già abbiamo ricordato i rapporti con

alcuni componenti del complesso vitaminico B₂.

PROBLEMI ATTUALI SULLA PELLAGRA

Da quanto abbiamo detto risulta che, se molte nuove acquisizioni si sono ottenute, esse hanno d'altra parte prospettato — come suole accadere — una quantità di nuovi problemi.

Questi problemi sono eziologici, clinici, terapeutici.

Di molti abbiamo già accennato. Per quanto riguarda l'eziologia, la natura essenzialmente carenziale, avitaminica della malattia non par più discutibile. Se l'acido e l'amide nicotinica ne siano gli autentici e soli responsabili le ricerche attuali in corso ci diranno prestissimo in modo definitivo, ed ogni anticipazione teorica in materia sarebbe oziosa. In alcuno dei miei casi ho cercato di studiare il comportamento di qualche vitamina agevolmente dosabile negli umori. I risultati sono riferiti nella seguente tab. XIII.

La carotina è stata dosata col metodo di O' CONNOR, la vitamina A col metodo di VAN EEKELEN (estrazione eterea, concentrazione e passaggio in cloroformio, reazione di CARR PRICE, confronto colorimetrico con una soluzione campione di solfato di rame, titolata con soluzione nota di vitamina A); la vitamina C nel sangue e nelle urine titolata coi metodi di EECKELEN e di LUND (v. tab.).

La provitamina A (carotina) è stata trovata in 4 casi elevata, la vitamina normale con tendenza e valori elevati, la vitamina C normale.

Orbene il dato di laboratorio che conferma il dato clinico (nessun segno clinico di carenza vitaminica A e C), non è forse privo di interesse. Non occorre qui ricordare i rapporti e le somiglianze tra vitamine e ormoni. Le vitamine svolgono nell'organismo azioni che si fanno essere tra

TABELLA XIII (vitamine).

Caso	Carotina mg. %	Vitamina A		Vitamina C			Data
		sangue U. I. %	urine (qual.)	sangue mg. %	urina		
					(v. ECKELEN) mg.	(LUND) mg.	
VI	0,88	66	negativa	0,82	4,87	0	24-VI
»	0,54	150	»	0,70	3,83	0,12	29- »
VII	1,05	56	»	0,15	2,26	0	5-VII
»	1,20	170	»	0,30	3,52	0	15- »
VIII	0,28	760	positiva	0,42	7,55	0,78	10- »
»	0,32	518	»	0,35	5,05	0,82	13- »
IX	0,05	.	negativa	.	8,21	2,45	9- »
»	0,20	840	positiva	0,58	6,54	1,70	11- »
X	0,78	604	negativa	0,26	5,58	0	12- »
»	0,59	526	»	0,66	3,06	0	28- »

Vitam. A sec. v. ECKELEN (Kl. W. n. 23, 1935), confronto colorimetrico con una soluzione di Cu solfato e Co nitrato (sec. BROCKMANN e TECKLEMBURGH), titolata con vitam. A "Merck". I valori sono qui espressi in Unità Internazionali. Valori normali ne sangue: 100-800 U. I. Nelle urine la reaz. riesce solitamente neg. La soluzione di confronto da me usata ha sec. B. e T. un valore standardizzato di 6,2 unità LOVIBOND. 1 Unità LOVIBOND corrisponde sec. ECKELEN e coll. a 12,5 γ e sec. CARR e JEWELL a 20-22 U. I. circa. — La carotina veniva determinata sull'estratto etereo, contro una soluzione titolata di K ferrocianuro (come nel metodo di CONNOR). Valore normale medio: mgr. 0,5 % (0,1-1,0). — Vitam. C: nel sangue: nel caso VI, metodo di EMMERIE e v. ECKELEN (Bioch. Journ. 28, n. 53-268, 1934: met. all'indofenolo. Valori norm. mg. 0,2-0,9 %); negli altri casi met. di LUND e LIECK (Kl. W. n. 16, 555, 1937: met. al blu di metil. Valori norm.: mg. 0,1-0,8). Nelle urine: metodo di ECKELEN (valori norm. 1-8) e metodo di LUND (Kl. W. n. 31, 1085, 1937: reaz. abitualmente neg. nei normali). Per le ricerche fatte da vari AA. recentemente è noto che i metodi all'indofenolo danno errore per eccesso delle urine.

loro intimamente connesse e devono essere perfettamente armonizzate. Probabilmente anche per le vitamine, come per gli ormoni, ogni *squilibrio* ha conseguenze patologiche, e forse è proprio nocivo lo squilibrio, piuttosto che la diminuzione in sé di una o più vitamine. Se così è, vicino alla carenza di vitamina specifica antipellagrosa bisognerà prendere in considerazione anche la « non diminuzione » parallela di altre vitamine che abbiano eventualmente un'azione ad essa in qualche modo antagonista. Naturalmente tutto ciò va preso senza schematismi di sorta e soprattutto come « ipotesi da lavoro ». Ma si tratta invero di più che un'ipotesi. L'affermazione già da noi fatta che le vitamine costituiscono un'entità funzionale può ritenersi ormai piuttosto una legge che una

supposizione: ne conosciamo già non pochi esempi. STEPP riconosce una precisa rassomiglianza tra le manifestazioni da carenza di vitamina A e quelle da ipervitaminismo D e viceversa; e suoi allievi (WENDT, SCHROEDER) hanno potuto impedire i fenomeni da sovraccarico di vitamina A con carico *anche* di vitamina C (per esempio, l'accumulo di vitamina A nel fegato). Alcuni ammettono anche un certo antagonismo tra A e B₁: un accumulo di vitamina A aggrava i segni di carenza B₁, mentre un carico di B agisce favorevolmente sull'ipervitaminismo A (YONUCHI, CHEVALLIER). Invece A e B₁ sarebbero entrambe antagoniste della vitamina D e di un ormone, la tiroxina (HARRIS e MOORE, JUSATZ). Sono stati descritti anche antagonismi entro lo stesso gruppo vitamini-

nico B: carichi di B, favorirebbero la comparsa di manifestazioni pellagrose e ne aggraverebbero i sintomi (KELLOG e EDDY, GYORGY). A questi reperti vanno forse connessi quelli precedenti di VOLPINO sull'azione di « sostanze squilibranti » nel monofagismo, confermati poi da MORIGUAND, RANDAIN, LECOQ e coll. E altri esempi potrei aggiungere. Le vitamine quindi costituiscono un altro mirabile esempio, ancora troppo poco noto, di armonie biologiche. Le dottrine della medicina correlazionista, genialmente propugnata da NICOLA PENDE, trovano in esse una nuova mirabile conferma.

Tutto ciò non è solo interessantissimo dal punto di vista dottrinale, ma anche dal punto di vista pratico e terapeutico. Finora le vitamine si sono date negli stati morbosi più vari, senza cautele e spesso con poco criterio, sicuri che, se mai, esse « non avrebbero nociuto ». Questa tendenza dev'essere corretta. Sostanze così attive non devono essere somministrate senza discernimento, anche se i loro danni eventuali non siano appariscenti o riconoscibili. Un sovraccarico di una data vitamina può essere dannoso, se non per sé stesso, in quanto aggravava le conseguenze della deficienza di un'altra vitamina.

Da questo punto di vista è forse condannabile la somministrazione che noi facemmo, sperando di portar giovamento, di vit. B₁ ad alte dosi al nostro caso n. IV, e noi ci siamo chiesti più volte con apprensione se ciò non avesse potuto contribuire ad aggravare le condizioni già severissime della paziente, che venne a morte dopo pochi giorni per un focolaio broncopneumonico (v. sopra).

Non pochi AA. si sono chiesti come fosse conciliabile la teoria vitaminica della pellagra con l'osservazione che questa malattia raramente si riscontra in individui poveri, nei miserevoli spesso in grave denutrizione e come non se ne sia notato

un aumento negli anni della guerra, specie negli Imperi Centrali, le cui popolazioni furono talvolta costrette a limitazioni dietetiche gravi. È lecito sospettare che una denutrizione generica anche grave, esponente ad una carenza più o meno parallela di tutte le vitamine, esponga alle manifestazioni delle classiche avitaminosi assai meno facilmente di un'alimentazione abbondante, ma unilaterale, povera di uno solo, o pochi, principi vitaminici. I miserevoli finiscono per nutrirsi di alimenti insufficienti e poveri, ma svariati, che le misere vicende della loro vita errabonda e la pietà dei soccorritori ad essi offrono. Del resto la pellagra è sempre più frequente tra di essi che tra gli individui di normali condizioni di vita, poichè è stata descritta proprio una « pellagra dei vagabondi » (STRAMBIO). Tra i casi di pellagra da limitazioni dietetiche istituite a scopo medico di cui ho dianzi parlato, nessuno è stato descritto in individui che fossero da molto tempo a dieta lattea, o dieta scarsa ma contenente discrete quantità di latte (latte, alimento completo anche dal lato vitaminico), ma tutti riguardano, per quanto mi è noto, solo individui a regime unilaterale (di carboidrati, dieta chetogenica, ecc.).

Quanto si è detto non vuol dire, naturalmente, che nella pellagra vi debba essere sempre un eccesso, assoluto o relativo, delle vitamine, e che non ci possano essere avitaminosi multiple associate. Io stesso ho riferito due casi in cui ho ammesso una carenza associata di B₁, altri in cui essa era probabile, altri con probabile carenza di principii antianemici. Ed è risaputo che neuriti ed edemi (probabilmente sempre da carenza B₁), fragilità ossea (vit. D), gengivite emorragica e porpore (vit. C), emeralopia (vit. A) si verificano, sebbene di rado, tra i pellagrosi, anche secondo osservazioni dei nostri più antichi e maggiori pellagrologi (STRAMBIO sen.). STEPP

ritiene che alla genesi della pellagra concorra il più spesso una carenza di vit. A e di fattore H (antiseborroico, GYÖRGY) ⁽¹⁾.

Di non minore importanza sono altri punti del problema eziologico. Di certi ho detto altrove (importanza di primitive lesioni gastrointestinali, loro oscuro modo di agire; importanza di altre caratteristiche chimiche e finanche fisiche dell'alimentazione maidica, ecc.); di altre accennerò appena.

La maggior morbidità nel sesso femminile si spiega almeno in parte col fatto che le contadine sogliono nutrirsi meno bene degli uomini, per una naturale senso di sacrificio prevalente nella donna, nelle famiglie povere; e col fatto che le donne attraversano fasi (gestazione, allattamento) di fabbisogno vitaminico fortemente aumentato. Infatti la maggior morbidità femminile si trova nella pellagra endemica (maidica, dei poveri), mentre una tale prevalenza non si nota nella sporadica non maidica in cui anzi prevale la casistica maschile (al riguardo non esistono invero statistiche, ma così si può rilevare con certezza da uno studio accurato della letteratura; soprattutto per i casi di cosiddetta pellagra alcoolica).

Che la pellagra si manifesti più spesso in soggetti di età matura (45-55 a.) è forse da mettere in relazione col fatto che a questa età si verificano, anche secondo mie ricerche in corso, spiccati squilibri del fabbisogno vitaminico e tendenze carenziali

multiple, d'accordo con le modificazioni ormoniche.

Non ci fermiamo su altri punti ancora immaturi alla discussione, riguardanti la patogenesi in senso stretto, e passiamo ad occuparci di alcuni *quesiti clinici*, che per il momento più ci interessano. E ci chiediamo anzitutto: qual'è l'individualità nosologica della pellagra? Esiste un quadro specifico della pellagra? Se esiste, quali ne sono i limiti?

Prima di tentare di rispondere a queste domande, è assolutamente necessario, a mio avviso, ricordare quali siano i

Quadri sintomatici da carenza di vitamina B.

Faccio quindi un quadro, estremamente riassuntivo, di questo interessantissimo capitolo di patologia, tuttora in piena evoluzione.

La carenza di vitamina B₁ dà il beri-beri nelle sue due forme, secca ed edematosa con la varietà cardiovascolare. Alla stessa eziologia oggi si imputano, in tutto od in parte, moltissime forme di polinevrite (alcoolica: NEUMANN, JOLIFF e COLBERT, SCICLONOFF e BROCARD; diabetica: KÜHNAU e SCHROEDER, KOCH ecc.; gravidica: PLASS e MEUGERT, STÄHLER, THEOBALD, ecc.; gastrogena: VORHAUS, WILLIAMS e WATERMANN; postinfettiva: ROUSCHKE, THOMSEN, BENNHOLDT, ecc.). Risultati interessanti si sono ottenuti sempre con la B₁ in mielosi funicolari (ILLING, LASCH, RUSSEL, BERGEL, BÖHM, ecc.), e con maggior sicurezza alla stessa eziologia sembra da ascrivere la « malattia degli edemi »

⁽¹⁾ Poichè ho descritto due casi di **avitaminosi B₁ associata a pellagra**, ritengo qui opportuno riassumere i dati che parlavano negli stessi ammalati, per una carenza di B₁: edemi imponenti, scomparsi dopo B₁, anoressia, meteorismo (sino a dolicocolia transitoria nel caso V); ipopancreatismo, con aumento dei grassi fecali; disturbi cardiaci di carattere particolare, nel caso XI, scomparsi insieme alle manifestazioni edematose, dopo solo trattamento con B₁; alterazioni metaboliche: curva glicemica di tipo diabetico (normalizzata dopo solo trattamento con B₁, nel caso V, vedi fig. 6),; iperlatticemia (caso XI), ipoproteinemia, ipercolesterinemia. Tutte queste alterazioni si trovano nell'avitaminosi B₁. La stessa associazione carenziale si può sospettare nel caso III (radicoloneurite di origine oscura; azione giovevole del lievito di birra); ma questo caso, osservato qualche anno fa, non fu studiato appositamente, sicchè il sospetto non è sorretto da un corredo probativo di dati di laboratorio.

(edemi da fame, edemi di guerra) dopo le osservazioni di CZERNY e KELLER, SCHLESINGER, BÜRGER, WILLIAMS e collab.: malattia che viene a confondersi con i casi nostrani (europei) di beri-beri, forma edematosa, descritti da BRAU-CHLE, STAHELIN, STEPP.

A carenza di « complesso B_2 » inteso nel senso di cui sopra, e che indicheremo per brevità col segno B_2^* , si imputano la pellagra, lo sprue, la celiachia (o steatorrea idiopatica, o infantilismo intestinale di HEUBNER-GEE HERTER; probabilmente identificabile col precedente), la anemia da latte di capra, la anemia megalocitica tropicale, il quadro oggi indicato come avitaminosi B_2^* tropicale (già noto con diversi nomi: perlèche, morbo di SCOTT ecc.).

Se noi esaminiamo accuratamente gli elementi che compongono il quadro delle predette malattie imputate a carenza di B_2^* , ci accorgiamo facilmente che esso risulta sempre di alcuni complessi sintomatici che, commisti in varia proporzione, compongono i quadri stessi: rilievo che a me sembra della più grande importanza. Questi complessi sitomatologici sono i seguenti:

1) *Lesioni a carico del tubo digerente.* 1° Modificazioni delle mucose orali. Spesso precoce è l'infiammazione della metà anteriore della lingua, infiammazione che suol essere dapprima ipertrofica, sino alla lingua a lampone, seguita poi da glossite diffusa, con dolori e bruciori, talvolta a carattere hunteriano, od anche ulcerosa, e conducente all'atrofia liscia. Atrofia si può trovare senza precedente riconoscibile fase infiammatoria. Tali glossiti possono esistere come malattie a sè (HESS-THAYSEN) o come sintoma di pellagra (STEFANOVICZ, MERK, NEISSER, ed a.), sprue, anemia perniciosa, alcoolismo cronico ecc., e sperimentalmente per carenza di B_2^* (cani e ratti. FINDLAY, RHOADS-MILLER, HUTTER, MIDDLETON e STEENBOCK. Black-tongue o lingua nera: pellagra spontanea e sperimentale del cane). Si associano spesso lesioni della mucosa e gengivale e oroparietale, scialorrea, afte, sino a forme ulcero-gangrenose con agranulocitosi.

2° *Achilia gastrica:* in una grandissima percentuale dei quadri indicati, e nell'alcoolismo cronico (che è causa di avitaminosi B secondaria: BLANKENHORN e SPIES). Sperimentalmente: MILLER e RHOADS. Si troverebbe anche semplicemente come unico segno, curabile, di apporto non ottimale di B_2^* (SCHÜDT, ODIN: su popolazioni della Svezia settentrionale). Non si sa se l'achilia sia o meno su base infiammatoria. È noto che si parla di una disposizione famigliare all'achilia.

3° *A carico dell'intestino:* a) disturbi dell'assorbimento dei grassi nello sprue, celiachia, ecc. (quanto alla pellagra, v. oltre) tanto da fare di queste « diarreë grasse » un segno classico — per certi AA. — di deficienza di B_2^* . Non va taciuto però che questi fenomeni son forse molto complessi ed in gran parte ancora oscuri: importanza per i normali processi di riassorbimento in genere pare abbia anche la vitamina B_1 (WESTENBRIK, GRIFFITH, BROWN, TANNHAUSEN) ed in minor misura, come protettiva degli epiteli di rivestimento, la A (WENDT, BOLLER). b) Enterocolite e colite, ostinata e grave, spesso ulcerosa: la teoria oggi forse più accreditata sulla colite ulcerosa è quella avitaminica (STEPP, LARIMORE, EVANS): essa si sviluppa facilmente in seguito ai disturbi dell'assorbimento (MACKIE), si presenta con altri tipici segni di carenza di B_2^* (stomatite, glossite, anemia, ecc.) simulando talora radiologicamente la colite poliposa, e viene combattuta con successo a mezzo di estratti epatici ricchi di B_2^* (MACKIE, LICHTENSTEIN ed a.).

4° SPIES registra anche come molto frequente la proctite.

Aggiungiamo che, in assenza di diarrea e colite, è facile trovare una stipsi, che è sempre atonica, e che non può non richiamare alla memoria l'atonìa gastro-intestinale che è uno dei segni più costanti di deficienza di B_1 .

Il significato di tutte queste alterazioni del tubo digerente non è a tutt'oggi ben definito. Colite e disturbi gastro-intestinali sono certo in molti casi causa, non effetto, di avitaminosi, e in questi casi si può ammettere veramente che si stabilisca un circolo vizioso tra le due condizioni come già detto. Non siamo ancora in grado di distinguere le coliti cosiddette (o pretese!) da avitaminosi dalle altre. Per ora ci basta stabilire che in quadri puri e primitivi (anche sperimentali: MILLER e RHOADS) di avitaminosi si hanno o si possono avere le alterazioni suddette.

II) *Anemia:* soprattutto sarebbe caratteristica l'anemia megalocitaria ipercromica, dello sprue, dell'anemia tropicale, ecc.: fatto che ha trovato la più alta valorizzazione nel risultato dei recenti studi di CASTLE, secondo cui il suo « principio estrinseco » non sarebbe che un componente del complesso vitaminico B_2^* . Quadri tipici e completi di perniciosità però non si trovano quasi mai nelle forme accennate: in genere son forme megalocitarie ed ipercromiche (senza megaloblastosi) e leucopeniche, oppure anemie di altro tipo, ma che assumono facilmente questi caratteri. Occorre non tacere tuttavia che nell'ane-

mia da carenza di B_2^* vi sarebbe talora anche una componente ipocromica, ed anche microcitica, che può essere dominante come nell'anemia da latte di capra e spesso nella celiachia. Si tenga presente però che carenze multiple e complesse sono qui in gioco: anche una carenza di ferro c'è sicuramente nell'anemia da latte caprino (GYÖRGY, ARON, ROMINGER e ALT), come nella pellagra (BLISS, BIGGAM e GHALIOUNGUI).

III) *Alterazioni nervose*: sono rare nello sprue e forme simili; frequenti invece nella pellagra; nella cosiddetta avitaminosi B_2^* tropicale, senza contare le forme in cui si vuol ravvisare oggi da taluno un'avitaminosi B_2^* secondaria o collaterale o sintomatica, forme che sono tutte, per l'appunto, soprattutto nervose: sindrome di ADIE, acrodinia e acrocianosi, lebbra, ecc. Acrocianosi da malattie gastro intestinali hanno descritto STOCKVIS, PALMA, HEYMANS, CHEINISSE. Una parte importante di questi disturbi interessa l'organo della vista con diminuzione dell'acutezza visiva (deposito di lattoflavina nella retina normale, v. sopra), con infiammazione ed atrofia del nervo ottico, turbe della fotoreazione papillare, non solo nel morbo di ADIE, ma anche nella pellagra (STEPP e VOIT, CRONIN, LEVINE, miei casi) e nell'avitaminosi tropicale. La retina è ricchissima non solo di vitamina A, componente della porpora, ma anche di B_2 pr. d., cioè di lattoflavina (libera, sec. EULER; e dei suoi derivati lumiflavina e lumicromo) che avrebbe importanza di prim'ordine nel processo della visione (THEORELL e EULER).

È vero peraltro che l'avitaminosi B_2^* lede in modo più imponente il sistema nervoso di certi animali (cane) che dell'uomo, il quale invece risente più elettivamente e costantemente dell'avitaminosi B_1 . Ma la mielosi funicolare non sarebbe, secondo BRÖDER ed a., che un'avitaminosi B_2^* .

IV) *Disturbi psichici*: soprattutto nella pellagra, ma anche nelle sprue e non rari nell'anemia perniciosa. La responsabilità di momenti avitaminici nella genesi di certe psicosi va apparendo sempre più rilevante, secondo una recente ma già vasta letteratura.

Vorrei aggiungere ai gruppi precedenti un V gruppo, di *lesioni cutanee*, ma questi non si trovano che nella pellagra, umana e sperimentale, e, assai limitate, nella cosiddetta avitaminosi B_2^* tropicale, a meno di non voler arricchire il capitolo con l'acrodinia (GYÖRGY, UFFENHEIMER, WILLIE e STERN. Fattore antiacrodinico di GYÖRGY, identificabile con la vitamina antipellagrosa del ratto o vit. B_6), e con le alterazioni dei peli

e delle unghie descritte talvolta in altre vere avitaminosi B_2^* come nello sprue. Forse le lesioni mucose della pellagra (stomatite, glossite) sono patogeneticamente da riunire alle lesioni cutanee piuttosto che alle gastrointestinali, tanto più che interessano talvolta, sembra, anche altre mucose, non del tubo digerente (non solo proctiti, ma anche vaginiti e uretriti, sec. SPIES). È forse per questo che STEPP autorevolmente ammette nella pellagra anche una carenza associata di vitamina A (sono state descritti anche casi con cheratite) e di vitamina H (o antiseborroica di GYÖRGY. La seborrea specie del viso è spesso cospicua nella p. acuta florida). Ma altre e più sicure acquisizioni sono necessarie in questo campo.

Non si può capire l'individualità nosologica della pellagra se non la si inquadra così tra le malattie da carenza del gruppo — B. Questo inquadramento è legittimato da ragioni biologiche e di chimica alimentare, oltre che cliniche. Orbene, esaminando partitamente, come testè abbiamo fatto, i vari complessi sintomatologici della pellagra, si ha l'impressione di avere davanti, per così dire, una raccolta, un campionario completo dei sintomi da carenza di B_2^* . Cosa significa questo? La pellagra è una malattia unica, che per caso presenta queste somiglianze, o è un quadro composto, cui concorrono i sintomi di più deficienze vitaminiche del gruppo B?

Difficile rispondere, anche perchè i vari componenti del gruppo B non sono isolati che in piccola parte. Tuttavia, se il criterio analogico e se il ragionamento clinico servono a qualche cosa, dovremmo dire che i diversi quadri attribuiti a carenza di complesso B_2^* devono essere dati da carenza di diversi principi vitaminici; che l'azione di questi dev'essere in gran parte connessa reciprocamente, poichè nelle diverse forme compaiono sistematicamente alcuni disturbi fondamentali (disturbi intestinali, anemia...); che infine la pellagra risulta di questi disturbi fondamentali comuni alle avitaminosi B_2^* più pochi altri

disturbi caratteristici che pertanto dovrebbero essere diretta espressione della carenza specifica. Quali sono questi disturbi caratteristici? È facile dirlo: sono le alterazioni psichiche e le lesioni cutanee. Noi diciamo alterazioni psichiche e non nervose, perchè queste, se sono frequentissime nella pellagra, lo sono anche e più in altre avitaminosi B (B_1 ; forme avitaminosiche di sindrome di LICHTHEIM, ecc.); e nella pellagra poi sono, come abbiamo visto, quanto mai varie.

Lesioni cutanee non mancano in altre avitaminose B_2^* ma sono lievi, incostanti e ben differenziabili. Ciò può dirsi anche per i disturbi psichici, ma meno risolutamente in rapporto al carattere vario ed aspecifico di questi, ed alla loro minore costanza. È quindi alla lesione cutanea che dobbiamo lasciare il primo posto, facendo così onore al primitivo, letterale significato della parola che indica la malattia.

Ma qui altri quesiti automaticamente si affacciano. Se riconosciamo un valore specifico soltanto alla lesione cutanea, dovremo fare diagnosi di pellagra solo quando essa è presente? Bisogna affrontare due altre questioni: quella della « pseudo-pellagra » e quella della « pellagra sine pellagra ».

La prima si può liquidare rapidamente. Di pseudopellagra e di pellagroidi si è parlato quando sembrava dogma che la causa della pellagra fosse il mais, e, trovando forme simili in soggetti non maidofagi, si pensò che si trattasse di sindromi di eguale aspetto, ma di diversa natura. Oggi questo punto di vista è superato. Si sa che si tratta sempre di vera pellagra. È soltanto possibile che esistano lesioni cutanee del dorso delle mani ecc. di aspetto simile al pellagroso e di tutt'altra natura, eczematosa, porfirica, ecc., ma questo è un quesito puramente dermatologico che non ci interessa molto. L'internista davanti ad una lesione cutanea sospetta, non accom-

pagnata dal restante complesso dei sintomi, dovrà anzitutto interrogare lo specialista.

Molto più grave è il quesito della « *pellagra sine pellagra* ». Esiste questa forma?

Già il nostro STRAMBIO sen. affermava che la dermite non è che un sintomo, e tutti sono d'accordo in questo. Se nelle condizioni comuni di vita esso non manca mai, può mancare in individui sottratti all'azione dei raggi solari (v. sopra). Ma chi potrebbe escludere che essa manchi per particolari condizioni anche nelle condizioni solite di vita?

1°) Certamente accade più d'una volta che prima compaiano altri sintomi (intestinali, orali, psichici) e poi, dopo mesi o dopo un anno, la dermite.

SMITH e RUFFIN, su 130 casi, hanno visto presentarsi:

le lesioni orali nel 13 % dei casi prima, e nel 72 % dopo la lesione cutanea;
la diarrea nel 9 % dei casi prima, e nel 51 % dopo la lesione cutanea;
la psicosi nel 0 % dei casi prima, e nel 16 % dopo la lesione cutanea;

i disturbi nervosi nel 7 % dei casi prima, e nel 44 % dopo la lesione cutanea.

Quindi che in determinate fasi (iniziali) della malattia, per un tempo talvolta non breve, la lesione cutanea possa mancare è senz'altro da ammettere (v. anche miei casi III e XI) e questo è già molto importante, perchè vuol dire che la diagnosi precoce può essere difficilissima.

Ma più importante ancora sarebbe una seconda eventualità, che è espressa in questa domanda:

2°) È possibile che la lesione cutanea manchi per tutta la durata della malattia, o almeno manchi per molto tempo, mentre le altre manifestazioni hanno raggiunto l'intensità di stato morboso conclamato? Rispondere di sì vuol dire affermare l'esistenza di un problema clinico finora non preso in nessuna considerazione, e prati-

camente grave. Eppure a noi sembra che la risposta debba essere affermativa.

Non parliamo naturalmente dei casi in cui la lesione cutanea è mancata per la mancata esposizione alla luce del soggetto (pellagra dei carcerati, di CLUVER). Ma se essa lesione « non è che un sintoma », perchè essa non potrà talvolta mancare anche nelle comuni condizioni di vita? Il non averne le prove ci costringerà a considerare questa ipotesi con prudenza, non a negarla. Ma si tratta forse di qualche cosa di più che di un'ipotesi.

È stato riferito affatto recentemente (da MANSON-BAHR e RANSFORD) di una donna, che aveva risieduto nel Sud-Africa, che da 5 a. soffriva di diarrea, stomatite con salivazione, ragadi agli angoli della bocca, perlèche, glossite. Modica anemia microcitica. Ipercloridria, ipocolesterinemia (mg. 90 %). Ogni indagine eziologica negativa, ogni tentativo terapeutico inutile. Fu allora messa a dieta completa e furono somministrati 150 mgr. di acido nicotinico al dì. La diarrea cessò immediatamente, le ragadi orali, la stomatite, la glossite si ripararono in 2-3 giorni, l'epitelio ricrebbe sulla lingua con papille normali (¹).

Nella letteratura si trova più di un caso in cui, pure in assenza di lesione cutanea, si sospettò una pellagra: sospetto che restò tale poichè non si aveva al di fuori della lesione cutanea, nessun dato probativo, nessun esame di laboratorio caratteristico e, fino alla scoperta della vitamina antipellagrosa — cioè fino a pochi mesi or sono — nessun reale criterio terapeutico che potesse tramutare il sospetto in certezza. Così nel caso già citato di ALESSANDRINI (anemia perniciosa, sprue o pella-

gra?) ed in altri simili. Io tengo per fermo che, poichè oggi abbiamo nell'amide nicotina un mirabile criterio ex iuvantibus, e presto avremo la possibilità di dosare la vitamina specifica negli umori, i casi del genere di quello di MANSON-BAHR e RANSFORD si moltiplicheranno, e la pellagra apparirà una malattia di interesse assai maggiore che prima non si sospettasse. Io ho studiato recentemente un caso di sprue nostrale, in cui con l'acido nicotinico si ebbe un cospicuo miglioramento di certi sintomi: fatto che mi indusse a sospettare una carenza associata di vitamina antipellagrosa.

Se noi consideriamo quale dovrebbe essere, quale può essere la sintomatologia di questa « pellagra sine pellagra », vediamo che essa in realtà sarebbe costituita da quadri che molto spesso incontriamo nella pratica, e che il più spesso restano senza una soddisfacente interpretazione e vengono trattati con terapie sintomatiche ed aleatorie. Il quadro completo sarebbe dato da tutto il noto corteo sintomatico, meno la dermatite; ma come esiste un rachitismo frusto, uno scorbutico frusto, un beriberi frusto, o parziale, oligosintomatico, così potrà esistere una pellagra frusta, o parziale od oligosintomatica. Ed ecco che noi siamo condotti a sospettare la natura pellagrosa di certe sindromi in cui di solito ad essa non si pensa: coliti croniche con anemia, sindromi nervose oscure, cronici dispeptici con note di iposurrenalismo, senescenza precoce e disturbi psichici, ecc. Ciascuno di questi complessi meriterebbe assai più che un cenno, ma noi non ci vogliamo trattenere su pure ipotesi. Basti fare alcuni rilievi più importanti.

(¹) Qualche caso simile citano SPIES e, in Italia, CORTI e ZACCHIA recentemente: paziente con delirio, stomatite, insufficienza di circolo, migliorato poco con hepracton, moltissimo con acido nicotinico. Si sa che l'hepracton, contenente la sostanza antiperniciosa altamente purificata, è povero di altri elementi B₂*, a differenza di altri estratti di fegato meno purificati.

Le affezioni croniche del digerente, particolarmente le coliti, sono spesso, come si sa, accompagnate da un'anemia che può essere iper- o ipocromica, perniciosiforme (ma regolarmente senza megoloblasti in circolo) e ben spesso mutevole di fase in fase tra l'iper- e l'ipocromia: condizione che sembra essere fino ad un certo punto di vista caratteristica di queste anemie carenziali. Ricordiamo che colite cronica può essere così causa come effetto di pellagra, questa essendo stata trovata come presumibile effetto di coliti parassitarie, gastrogene, etc. (v. sopra). Altrettanto può dirsi di condizioni analoghe dovute a primitiva o secondaria (gastrica) achilia.

Sindromi nervose di etiologia oscura si osservano spesso in contadini del Veneto per nostra esperienza, specie sotto l'aspetto di paraplegia spastica o di sclerosi combinata: ed è questo l'aspetto più comune dei disturbi nervosi della pellagra.

Merita un ricordo a questo proposito la *sindrome* descritta pochi anni fa da ADIE: pupillotonìa con diminuzione o scomparsa dei riflessi profondi, agli arti inferiori o generalizzata. In essa si trova sempre anamnesticamente l'uso di una dieta povera di B (farinacei etc.) e spesso, anche croniche dispepsie e coliti. C'è anche spesso una psicosi di tipo maniaco o depressivo catatonico. Casi del genere sono stati descritti in tutto il mondo (in Italia, da Cardona, 1936). Vari competenti AA. (ROMBERG, SCHALTENBRAND, STEPP) riavvicinano questa sindrome alle malattie da carenza B₂*. Con una dieta ricca di vitamine si ottiene un miglioramento delle condizioni generali ma non delle turbe nervose (¹).

Disturbi psichici e vere psicosi si trovano in una quantità di condizioni in cui una componente avitaminica può essere per lo meno sospettata: in gravide e nutrici (spesso associati con altri disturbi sicuramente di tale natura, quali nevriti [vit. B₁], *emeralopia* [vit. A]); come in un caso di nostra attuale osservazione, rapidamente migliorato dopo somministrazione di detta vitamina. La componente avitaminica in questi casi può dirsi invero più dimostrata che sospettata; in cronici dispeptici, in epatici cronici; ed anche veri quadri amenziali per comuni enteriti, che nei bambini possono dare lesioni irreparabili dei centri nervosi (TANZI e LUGARO). NI-

COLLE ha testè descritto una « dispepsia prepsicotica »; e in un caso di grave psicosi comparsa dopo 5 mesi di diarrea SPIES ottenne un mirabile (« dramatic ») miglioramento con acido nicotinico.

Per l'appunto i disturbi psichici in questi ammalati presentano le caratteristiche comuni della psicosi pellagrosa, cioè la depressione del tono psichico, la malinconia, l'irritabilità. Questo atteggiamento psichico è caratteristico di molti cosiddetti « piccoli epatici »; ed io in uno studio sull'insufficienza epatica ho già prospettato la probabile (ma in gran parte oggi dimostrata) compartecipazione di momenti carenziali avitaminici alla sindrome dell'insufficienza epatica cronica, specie dei dispeptici. Un Autore di scuola francese battezzerebbe come « piccoli epatici » i soggetti in cui RUD vorrebbe riconoscere una « pellagra latente »: individui che presentano insonnia, eccitabilità, adinamia, perdita di peso; inoltre caduta dei capelli ed alterazioni ungueali.

Ricordiamo anche gli stati confusionali, depressivi, ecc. in anemie, anemia ipocromica puerperale, anemia perniciosa (ATKIN, ecc.).

Molte altre cose potrebbero dirsi su questo argomento, e tutte molto interessanti, ma non conviene fermarsi a lungo su un tema che fa troppo larga parte all'ipotesi! Facile e giustificata sarebbe la critica, che già ha colpito tante avventate generalizzazioni cliniche nel campo della vitaminologia (LORENZINI). Qui si è voluto non affermare la esistenza di nuove sindromi od annunciare sensazionali interpretazioni patogenetiche, ma prospettare alcune logiche possibilità e temi di lavoro ormai maturi all'indagine. Nel campo di questa presunta « pellagra sine pellagra » tutto è da fare.

È un fatto che la vitaminologia si avvia, pur tra le intemperanze e le incertezze degli inizi, ad occupare un posto anche nella patologia dell'adulto, che fino a ieri non si sospettava, ed in cui anche oggi molti

(¹) Recenti contributi però tendono decisamente a dare una genesi periferica (polineuritica) a questa forma, e per sola carenza di B₁ (caso di BETTINI, in pubblicazione su « Riv. di pat. nerv. e ment. », Gentile comunicazione personale); accentuando sempre più la responsabilità della B₁ per le lesioni periferiche, della vitamina antipellagra per le lesioni centrali (anche extrapiramidali) (SPIES e collab., etc.)

non credono: specie sotto l'aspetto di avitaminosi fruste e secondarie. Nostre ricerche attualmente in corso ci permettono di convalidare queste vedute. La critica, facile a rivolgersi su ogni nuova veduta di vasta portata, deve essere giusta moderatrice, non deve compiacersi di una sterile opera paralizzatrice, che il progresso continuo delle nostre conoscenze presto travolgerebbe.

Dal punto di vista pratico: se questa « pellagra sine pellagra » esiste, come si può riconoscerla?

Come per altre condizioni morbose di difficile individuazione, il più difficile è pensarci. Oggi che possediamo una vitamina antipellagrosa, il criterio « ex iuvantibus » ci dirà se la supposizione rispondeva o no alla realtà (¹). Si ricordi che, perchè esso sia valido, conviene tenere l'ammalato alla sua dieta abituale.

3°) Reale è infine un'altra possibilità, che bisogna tener presente in pratica: che la lesione cutanea non sia più in atto ma, dopo numerose recidive, ne rimangano solo le tracce in un'atrofia, che potrà esser presa facilmente per un'atrofia semplice (senile...) e misconosciuta nella sua importanza: venendo così a mancare un elemento prezioso per l'interpretazione di sindromi complesse ed oscure, se l'anamnesi non soccorre. (Nel caso I soltanto dopo qualche giorno di osservazione si diede peso all'atrofia cutanea, espressione di una vecchia pellagra che i pochi dati anamnestici deposti dai familiari non ci avevano dapprima denunciato).

LA NUOVA CURA CON L'ACIDO NICOTINICO

Se i dati recenti sull'identificazione della vitamina antipellagrosa nell'acido nicotnico e nella sua amide devono essere accettati — e ben sembra che debbano es-

serlo ormai, dopo quanto abbiamo detto, per la competenza degli AA. e le conferme dei molti, e la nostra stessa esperienza — questo della cura è un capitolo nuovo che oggi si scrive, è una nuova grande conquista della medicina, coronamento di infinite e generose fatiche in cui si sono cimentati per decenni legioni di studiosi.

La nuova scoperta permette di abbondare il lievito di birra, gli estratti di lievito (« marmite »), gli estratti epatici, i preparati speciali tipo « fattore-filtrato » di Lepkowski, ecc.: dei quali peraltro essa stessa giustifica l'uso e spiega i successi, poichè tutti sono più o meno ricchi di acido nicotnico, come di altri componenti B₂*. (Quanto agli estratti epatici sembra però che solo certi ne siano ricchi, certo in dipendenza del modo di preparazione; infatti nella letteratura sono registrati brillanti successi e completi scacchi di questa cura, dai diversi AA.).

La sostituzione della pura vitamina è vantaggiosa sotto ogni punto di vista: non occorrerà più dare le grandissime dosi di lievito di birra che sarebbero state necessarie per avere un effetto utile, ed invece degli altri prodotti nominati, tutti costosi o rari, basteranno pochi ctgr. di una sostanza di facile reperimento e di poco costo.

L'acido nicotnico e la sua amide, solubili in acqua, si possono dare sia per bocca, sia per via parenterale od endovenosa.

La *posologia* non è ancora precisamente fissata (si va da pochi ctg. sin a g. 1,5 al dì: SPIES). Per le osservazioni altrui e la nostra esperienza credo di poterla indicare così: g. 0,2-0,3 al dì, da somministrare il più per os (dosi da 6-8 ctg., coi pasti), in minor parte per via intramuscolare (dosi: ctg. 2-3) o endovenosa (dosi: ctg. 1-2, soluzione 1 %). Dosi più alte di amide.

Non sono stati finora registrati inconvenienti, ma la somministrazione non

(¹) Un contributo pratico interessante in questo campo si deve a COMESATTI (Soc. med.-chir. del Friuli, 1939).

dev'essere fatta senza cautela: il farmaco ha una potente azione congestizia superficiale, che riesce spesso assai molesta. Questa reazione si ha subito se l'iniezione è fatta endovena, dopo pochi minuti se intramuscolare; ed è scarsa, ma non manca anche se il farmaco è dato per os. È data da un rossore cutaneo assai simile a quello dato dall'istamina, in genere prevalente nella metà superiore del corpo. La reazione si accompagna con importanti alterazioni del circolo capillare di tipo istaminico e con una transitoria, generalmente modesta, discesa della pressione anche nei normali, secondo nostre osservazioni. Ma l'azione del farmaco forse non è soltanto periferica e può essere pericolosa: in un soggetto gravemente defedato e fortemente ipoteso, per iniezione endovenosa di 1,5 mgr., iniezione pur fatta con estrema lentezza, ho visto comparire una grave crisi cardiaca caratterizzata da angoscia, cianosi intensa con turgore delle giugulari, dispnea, polso piccolissimo e frequente, vomito. In soggetti defedati quindi il farmaco dev'essere somministrato con gran cautela, specie se per via endovenosa. Meglio tollerata è l'amide.

Di eventuali lesioni dei reni o di altri organi da parte del preparato non abbiamo notizia, nè mai noi ne abbiamo osservate.

Gli effetti di questo trattamento sono, per quanto finora si sa, costanti, rapidi e brillanti. Con dosi elevate, in casi acuti in piena evoluzione, come quelli di SPRES, di VISCO, si sono ottenuti risultati addirittura spettacolosi (drammatici, dice SPRES): scomparsa quasi completa di cospicue lesioni orali e cutanee in uno o due giorni (le zone della lingua disepitelizzate o atrofiche si ricoprono di normale epitelio con normali papille!), scomparsa della diarrea e dei disturbi psichici e nervosi in 6-7 giorni.

Gli stessi AA. che ho precedentemente

citati riferiscono di successi non così spettacolosi, ma tuttavia brillanti, od almeno soddisfacenti, ad eccezione di SCHMIDT e SYDENSTRICKER che somministrando gr. 0,1 di acido nicotinico 2 volte la settimana (quindi meno degli altri AA.) a 16 pellagrosi videro solo un caso migliorare nettamente e stabilmente, gli altri presentare un miglioramento lieve e transitorio.

La nostra esperienza personale in materia è troppo esigua, perchè possiamo ricavarne un giudizio. Comunque i 5 ammalati che noi trattammo presentarono (ad eccezione del primo (n. IV) estremamente grave e morto per complicità broncopneumonica) deciso miglioramento, sebbene le dosi da noi usate siano state notevolmente inferiori alle massime: miglioramento peraltro incompleto, poichè nel caso VII non si riuscì a normalizzare le funzioni digestive e nei casi IX e X i disturbi nervosi si attenuarono grandemente (il p. poté camminare speditamente, senza più appoggiarsi ad alcun sostegno), ma non scomparvero del tutto.

In realtà sembra che l'acido nicotinico risponda mirabilmente bene sulle manifestazioni acute e recenti a carico della cute e delle mucose, meno bene sulle altre. Si intende poi che nessun miglioramento si potrà ottenere su lesioni organiche che siano ormai diventate irreversibili, nervose (cfr. l'ottimo lavoro di FRONTALI e FERRARI) o digerenti. Dovrà essere meglio esaminato il valore di certi miglioramenti attribuiti all'acido nicotinico, come scomparsa od attenuazione in una o due settimane di manifestazioni cutanee acute, di certi disturbi digestivi, di qualche turba nervosa: risultati simili si ottengono facilmente anche senza acido nicotinico, mettendo gli ammalati al riparo dalle irradiazioni solari, a riposo ed a vitto sano e completo, o con cure sintomatiche varie! (Vedi nei nostri casi, guarigione spontanea rapida dell'esantema pellagroso nel

n. III, guarigione completa nel n. VI con ferro ridotto ed estratti epatici, ecc.).

Il valore terapeutico dell'acido nicotnico è ben lungi dall'essere definito, e finora non si può essere affatto sicuri che esso sia per costituire da solo la cura completa della pellagra. Ciò d'altra parte non potrebbe stupire dopo quanto abbiamo detto, tenuto conto che le condizioni che provocano la pellagra umana, endemica o sporadica, non sono quelle realizzabili sperimentalmente sugli animali, ma espongono a carenze talora multiple e complesse, vitaminiche e non vitaminiche.

Analoghe riserve, che mettono in guardia da eccessivi assolutismi ed entusiasmi formulano SPIES, SYDENSTRICKER.

A seconda che il quadro clinico permetta di sospettarle (v. sopra), converrà quindi somministrare quelle altre vitamine e sostanze che siano indicate. E si ricordi che altre vitamine non devono essere somministrate se non ne esista l'indicazione clinica. Per ragioni già dette, sembra obbligatorio un certo equilibrio tra le diverse vitamine: caricare di alcune di esse l'organismo che è privo o scarseggia di altre può essere non inutile, ma dannoso. La somministrazione di buoni e completi estratti epatici, ricchi in fisiologica proporzione, di tante vitamine, si presenta invece in pratica utile e da seguire. (Ma chi voglia studiare l'azione terapeutica della vitamina antipellagrosa, dovrà naturalmente somministrare solo l'acido o amide nicotnica, anzi concedendo durante il trattamento solo diete pellagrogene, perchè l'esperimento terapeutico si svolga in rigorose probative condizioni. Così ha fatto per primo in Europa il FRONTALI).

Nella pellagra sporadica, non da mais, (p. secondaria), la cura con l'acido nicotnico dev'essere naturalmente completata, ed il miglioramento reso duraturo, dalla riparazione delle lesioni primitive (di-

gerenti), e dall'abolizione di eventuali tossici (alcool).

Non è raro vedere pellagrose, in genere contadine in età, del tutto o quasi *edentule* (come nei miei due casi VII e XI). Questa condizione, aggiunta all'alimentazione incongrua, non potrà che danneggiare gravemente e dev'essere assolutamente corretta.

Una elegante questione, a riguardo della pellagra detta secondaria è questa, se si possa dare per os il principio antipellagroso. Si è detto senz'altro di no (FLINKER ad a.): che non ci si può attendere nessun vantaggio da una tale somministrazione, dato che nel tratto digerente vi sono condizioni che non permettono appunto il riassorbimento di questo principio. Nonostante la sua apparente dirittura logica, questa argomentazione non mi sembra da condividere. La questione del riassorbimento non è forse in parte che una questione di proporzione. Se dosi molto alte del farmaco vengono somministrate (come per il ferro nel caso dell'anemia ipocromica essenziale), l'intestino, certo non tutto lesa con eguale gravità in tutta la sua estensione, finirà probabilmente per assorbirne pure buoni quantitativi.

Quale sia l'azione dell'acido e dell'amide nicotnica per ora non si sa, ed ogni anticipazione è prematura. Certo è un'azione vasta e profonda sul ricambio. *Secondo nostre attuali ricerche esso agisce talora sulle funzioni digestive, anche in soggetti non pellagrosi, ma affetti da altre forme morbose (specialmente dispeptici cronici), probabilmente con ipovitaminosi parziali*; fatti di notevole interesse, che forse preludono a possibilità di applicazione più estese di quanto potesse in primo tempo essere previsto.

La scoperta della vitamina antipellagrosa salverà la vita e proteggerà la salute di migliaia e migliaia di uomini, specie in quei paesi dove ancora purtroppo non so-

no state attuate quelle misure igieniche, economiche e sociali in prò dei rurali, che da noi hanno fatto quasi scomparire in breve tempo la pellagra endemica.

CONCLUSIONI

1°) La natura avitaminica della pellagra è ormai sicuramente stabilita. Gli studi che hanno condotto a questa acquisizione sono la continuazione dell'indirizzo maestro della Scuola italiana, quello dell'insufficienza alimentare. Gli studi più recenti sono giunti ad identificare la vitamina antipellagrosa nell'acido nicotinico.

2°) Eiste una « pellagra endemica », che colpisce popolazioni maidofaghe e misere, ed una « pellagra sporadica », in non maidofagi.

Di quest'ultima, rara, ma probabilmente meno di quanto si creda, esistono casi in tutti i paesi del mondo. In Italia, scomparsa la pellagra endemica (che ancora inferisce in altri paesi: Stati Uniti, Russia, ecc.) esistono rari casi di pellagra in maidofagi e casi di pellagra sporadica di origine varia, come in ogni altro paese.

3°) La pellagra da mais è dovuta essenzialmente a povertà di questo alimento in principio specifico. Tale povertà deve essere intesa anche in senso relativo alla particolare alimentazione, per un principio di vitaminologia che deve ritenersi fondamentale, secondo il quale determinate sostanze nutritive esigono l'introduzione in quantità proporzionale di particolari vitamine. Non sono però estranei alla patogenesi altri fattori, di cui il principale è costituito dalla sfavorevole azione di un vitto unilaterale ed incongruo sulle funzioni digestive e sulla nutrizione. Tra avitaminosi ed alterazioni digestive si stabilisce una sorta di circolo vizioso.

4°) La pellagra non da mais può essere dovuta:

a) ad alimentazione deficiente ed unilaterale, volontaria (a scopo terapeutico...) o meno;

b) a primitive lesioni gastrointestinali (achilia, gastrite event. alcolica, gastroenterostomia, stenosi, colite cronica, amebiasi, ecc.) che sono causa di un insufficiente riassorbimento di principio specifico per le anormali condizioni delle pareti (e forse anche talvolta per distruzione di esso ad opera dell'anomalo chimismo e dell'anomala flora intestinale, in analogia ad altre avitaminosi).

In questo caso la pellagra merita il nome di « p. secondaria ».

5°) La sintomatologia, fondata sulla nota triade (lesioni cutanee, del tubo gastroenterico, turbe psichiche e nervose), presenta varietà grande di evenienze e modalità. Quanto ai singoli sintomi:

6°) La lesione cutanea è un sintoma, di importanza fondamentale, ma che può mancare in certe circostanze. La sua comparsa è subordinata all'azione della luce, ma anche ad altre non ben chiarite condizioni. Non è finora sufficientemente provato una sua dipendenza da alterazioni del ricambio delle porfirine.

7°) Le lesioni della mucosa orale non sono le più frequenti da noi. Ad esse oggi tendiamo ad assegnare un particolare significato, come espressione di uno stato carenziale.

8°) La grandissima frequenza dell'achilia gastrica viene confermata.

Nel succo non manca tuttavia (nei nostri casi) la sostanza reticolocitogena per il ratto.

9°) Le lesioni intestinali da pellagra con diarrea, distinguibili in due tipi principali, da colite (con segni infiammatori) o da dispepsia e atrofia, si accompagnano spesso a turbe cospicue del chimismo e dei poteri fermentativi, rilevanti l'esistenza anche di una netta ipochilia pancreatica.

10°) Importanza hanno le alterazioni psichiche, generalmente offrenti un quadro abbastanza caratteristico, e che, nell'ambito delle avitaminosi conosciute, sembrano essere appannaggio particolare della pellagra, a somiglianza della lesione cutanea ed a differenza degli altri sintomi.

11°) Le alterazioni nervose sono molto varie. Possono somigliare (o identificarsi?) ad altre lesioni (midollari, funicolari) da carenza di elementi B_2^* . Altre volte sono dovute, con tutta verosimiglianza, a carenza associata di B_1 (neuriti).

12°) Alterazioni della crasi sono pure frequentissime, e molto più importanti di quanto finora si sia considerato, per il loro significato. Consistono in un'anemia raramente grave, ora ipo-, ora (più spesso) ipercromica e discretamente emolitica. In questo caso si stabiliscono interessanti punti di contatto sintomatologici e patogenetici con l'anemia perniciosa. Rispondono comunque al tipo di anemie carenziali enterogene di più comune osservazione.

13°) Esistono quasi sempre, talora spiccatissime, note di iposurrenalismo. Note di ipertiroidismo non sono rare. Queste alterazioni sono espressione degli stretti rapporti tra vitamine ed ormoni, in particolare di quelli strettissimi che corrono tra vitamine B e corteccia surrenale.

14°) Alterazioni del circolo: esiste quasi sempre una spiccata tendenza all'ipotensione, la quale non è di solito che uno dei sintomi di un generale iposurrenalismo.

Alterazioni cardiache si sono trovate in qualche nostro caso insieme con riconoscibili segni di avitaminosi B_1 associata, e verosimilmente per la stessa causa.

15°) Alterazioni del metabolismo. I dati fino ad oggi più noti sono la tendenza all'esagerato consumo di prodotti azotati, la tendenza ad una cosiddetta demineralizzazione, le alterazioni del ricambio dei CH con facile chetonuria.

16°) Non di rado si trovano disturbi (nevrismi, edemi imponenti alla metà inferiore del corpo, atonia gastro-intestinale con dolicocolia, diminuita tolleranza per CH) che sono da attribuire ad associata carenza di B_1 : la somministrazione di questa fa scomparire rapidamente i disturbi.

Sono stati descritti anche casi con disturbi (emeralopia, scorbuti, osteoporosi e tetania) dovuti a carenza associata di vitamina A, C, D.

Non si deve credere però che sempre esista una carenza associata di altre vitamine. Per la pellagra da mais è anzi lecito il sospetto che lo stato morboso sia favorito da uno stato di squilibrio tra le diverse vitamine, dato dalla carenza esclusiva e relativa (anche rispetto al cibo unilaterale: v. sopra) di una di esse.

17°) Si ravvisano nel quadro della pellagra i complessi sintomatologici che, isolati o variamente riuniti, costituiscono altri quadri di avitaminosi di complesso B_2^* , anzi del gruppo B in genere; oltre ad alcune manifestazioni (cutanee, psichiche) che sembrano di essa più caratteristiche. Ciò sembra doversi attribuire non sempre e non tanto a carenza di tutti gli elementi di questo gruppo vitaminico, quanto a strette correlazioni funzionali esistenti tra le varie vitamine di questo gruppo.

18°) Una « pellagra sine pellagra », cioè senza manifestazioni cutanee, e forme fruste od oligosintomatiche di pellagra sembrano da ammettere. Questa ammissione equivale all'impostazione di un problema clinico del più vasto interesse. L'identificazione del principio antipellagroso nell'acido nicotinico permetterà peraltro di risolverlo rapidamente.

19°) Il trattamento con acido nicotinico o amide nicotinica, di brillante effetto nelle forme foride acute, sembra condurre alla riparazione anche di quelle avanzate e

croniche, salvo quelle eventuali che risultassero da alterazioni organiche ormai irreversibili. Ulteriori precisazioni sono però necessarie in materia.

Nella pellagra cosiddetta secondaria, non maldica, la somministrazione del farmaco deve farsi prevalentemente, ma non esclusivamente, per via parenterale.

RIASSUNTO

L'A. descrive 11 casi di pellagra, di cui alcuni studiati largamente dal punto di vista del ricambio, della crasi, delle funzioni digestive. Il lavoro non può essere in breve riassunto: l'A. esamina molti problemi patogenetici e clinici, alla luce delle nuove acquisizioni in questa materia e dei propri reperti. In base a questi ammette l'esistenza: di una ipofunzione pancreatica nei pellagrosi — di alterazioni della crasi con anemia ora iper- ora ipocromica, strettamente connessa per la fisionomia ematologica e per la patogenesi ad altre anemie carenziali, ed in particolare alla perniziosa, solitamente con discreto aumento dell'emolisi — di alterazioni molteplici e profonde del metabolismo intermedio e della composizione chimica del sangue (ipoproteinemica, ipocolesterinemia, ecc.) nessuna delle quali però può dirsi specifica, e su cui interferiscono spesso, in determinati casi, condizioni aggiunte (sindrome umorale d'insufficienza surrenale) — di note di insufficienza epatica, ma soltanto sintomatica delle dette alterazioni; — non ritiene invece che esistano turbe del ricambio porfirico che possano spiegare la malattia.

I passi giganteschi fatti dalla vitaminologia costringono a rivedere completamente l'argomento. L'A. esamina gruppi i sintomatologici che con grande varietà, possono presentarsi nella pellagra, ed insiste al riguardo sulle relazioni esistenti tra le diverse vitamine del complesso B₂.

Tra i casi descritti sono di particolare interesse clinico:

- un caso di sindrome pallidale tipo Wilson in pellagroso;
- un caso di "tifo pellagroso";
- un caso con pronunciato iposurrenalismo;
- un caso con grande ipotensione ortostatica sincopale migliorata insieme con le manifestazioni pellagrose;
- due casi con grandi manifestazioni edematose interpretate come espressione di associata avitaminosi B₁, uno dei quali con sintomatologia cardiaca attribuita alla stessa causa;
- tre casi con anemia intensa.

Esamina inoltre la questione della pellagra secondaria, pellagra non maldica, di cui afferma l'importanza e l'esistenza sporadica indipendente da fattori sociali; il problema delle cosiddette forme pellagroidi e della "pellagra sine pellagra", importantissimi clinicamente; nonché il problema terapeutico, che sembra risolto dalla recente individuazione chimica della vitamina specifica nell'acido nicotinico.

BIBLIOGRAFIA

(p. = pellagra)

- ACKERMANN e FUCHS - Über das Vorkommen von Nicotinsäure in der Rinderleber. *Hoppe-Seylers Zt.*, 256, 30, 1938.
- ALBERTONI e TULLIO - Alimentazione e p. *Pol. clinico - Sez. Med.*, ott. 1927.
- ALESSANDRINI - Contributo allo studio dei rapporti tra sprue, achilia e p. *Arch. ital. mal. app. dig.*, maggio 1934.
- ALPORT, GHALIOUNGUI e HANNA - Treatment of P. with Nicotinamide. *Lancet*, 24 dicembre 1938.
- ALTERI - Recenti contributi sulla p. « secondaria ». *Morgagni*, 75, 268, 1933.
- ANGELINI V. - Le prove farmaco-dinamiche nei bambini pellagrosi. *Atti Soc. med.-chir. di Padova*, maggio 1938.

- ARZT - Versprengte P. in neuen Oesterreich. *Wien. klin. Wschr.*, 39, 1957, 1926.
- ASCHIERI - Sopra un caso di delirio acuto da p. *Note e Riv. di Psichiatria*, 63, 261, 1934.
- ATKIN - Post-partum macrocytic anemia associated with confusional states. *Lancet*, 19 febr. 1938.
- AUDING e SINANI - Das Blutbild und physikalisch-chemische Veränderungen des Blutes bei P. *Arch. Schiffs-u. Tropenhyg.*, n. 35, 1931.
- BABES e BABES - Travaux sur la Pellagre. Bucarest, *Cultura*, 1923.
- BAGLIONI - *Rend. R. Accad. dei Lincei*, 1910, 1911, 1912, 1913.
- BALLIF e GHERSCOVIC - Le potassium et le sodium dans les muscles et la substance cérébrale, au cours des avitaminoses B et de la p. *Compt. rend. Soc. Biol.*, 115, 75, 1934.
- BALLIF, RENNESCU e REZNIC - Contribution à l'étude du sang dans la p. *C. R. Soc. Biol. Paris*, 95, 1565, 1926.
- BARNES - Typical P. Syndrome developing in a Patient with chronic ulcerative Colitis while under hospital treatment. *Ann. Clin. Med.*, 4, 552, 1926.
- BASERGA - Sindrome pellagroide non maldica in amebiasico. *Clin. Med. ital.*, 68, 729, 1937.
- BASSI - Le porfirine nella patogenesi della p. *Clin. med. ital.*, 65, 241, 1934.
- BECK, ELLINGER, SPIES - Porphyrinuria in p. *Quart. J. Med.*, 6, 305, 1937.
- BENDER - Pellagra secondary to lesions of the stomach interfering with nutrition. *J.A.M.A.*, 84, 1250, 1925.
- BIETTI - Über Augenveränderungen bei P. *Klin. Mbl. Augenheilk.*, 5, 1901.
- BIGGAM e CHALIOUNGUI - Pellagra: its clinical Features and pathology, with observations on treatment of its nervous manifestations by massive doses of iron. *Lancet*, 2, 1198, 1933.
- BICKEL - *Schweiz. med. Woch.*, n. 42, 1159, 1938 (alcolismo cronico e pellagra rilevata da un'insolazione accidentale).
- BILLOD - De la p. sporadique. Parigi, 1860.
- BIRCH, GYÖRGI e HARRIS - Vitamin B₂ complex. *Bioch. J.*, 29, 2830, 1935.
- BLANKENHORN e SPIES - *J. A. M. A.*, 107, 641, 1936.
- BLISS - Considerations leading to the view that P. is an Iron-Deficiency disease. *Scienze - N. Y.*, n. 72, 1930.
- BLOOM - Hereditary juvenile p. *Ann. of int. Med.*, 4, 817, 1931.
- BOGART - Nicotinic acid in the treatment of p. *J. A. M. A.*, 111, 613, 1938.
- BOGGS e PADGET - Pellagra: Analysis of one hundred and two cases. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 50, 21, 1932.
- BONHOEFFER - Unterernährungspsychosen vom Pellagratypus. *Dtsch. med. Wschr.*, 1, 1923.
- BOUCHARD - Recherches nouvelles sur la p. Parigi, 1872.
- BOVER - Le liquide céph.-rach. dans la p. *Presse méd.*, 29, 10, 1912.
- BOX, MOTT e SAMBON - Pellagra in England: An account of four cases, with a description of the histological changes in the nervous system with an account of the history and natural history of the disease. *Brit. M. J.*, 2, 1-12, 1913.
- BRESTER e HULST - Case of p. probably secondary to intestinal tuberculosis. *Nederl. Tijds. v. geneesk.*, 79, 158, 1935.
- BRIGGS - « Secondary » Pellagra. *Minnesota Med.*, 19, 240, 1936.
- BROEDER - Bemerkungen zu den neurohistologischen Grundlagen der Avitaminosen. *Klin. Wschr.*, 17, 461, 1938.
- BRUGNOLA - Il bilancio organico nei pellagrosi. *Clin. med. ital.*, n. 3, 1903.
- — Il bilancio nutritivo e l'alimentazione del contadino dell'Umbria come base allo studio dell'eziologia della p. Perugia, 1913.
- BRIAN - Cancer of the stomach with associates p. *Virginia M. Monthly*, 46, 107, 1919.
- BUSCHKE e LANGER - Sporadisches Auftreten der P. in Berlin. *Klin. Wschr.*, 11, 1923.
- CAHANE - Sulphur of blood in pellagra in relation to suprarenal function. *Rev. Stiinter. med.* (Bucarest), 20, 1179, 1931.
- CALDERINI - *Ann. Univ. di Medic.*, 183 e 372, 1847.
- CAMURRI - Contributo allo studio del ricambio materiale nei pellagrosi. Udine, 1908.
- CAREDDU - Porfirinuria e porfirinemia nella p. *Atti Soc. med.-chir. Padova*, maggio 1938.
- CARLETTI - Contributo all'ematologia della p. Padova, 1903.
- CARLEY - A case of p. following voluntary reduction of diet. *J. A. M. A.*, 91, 879, 1928.
- CASTELLANOS - El síndrome pelagroide beribérico. *Vida nueva*, 40, 199, 1937.
- CEELEN - Über Darmveränderung bei P. *Beitr. path. Anat.*, 87, 488, 1931.
- CESA-BIANCHI - Osservazioni cliniche e sperimentali sulla p. *Clin. med. ital.*, 1916.
- CHERECHEZ - Chemische Blutbefunde der P. *Arch. Schiffs-u. Tropenhyg.*, 36, 81, 1932.

- CHOTZEN - Zum Auftreten pellagröser Erkrankungen in Deutschland. *Z. Neur.*, 109, 739, 1927.
- — Klinischer Beitrag zur Kenntnis der Pellagrapsychosen. *Z. Neur.*, 148, 179, 1933.
- CLUVER - Pellagra among the Maize-eating Natives of the Union of South Africa. *Brit. Med.*, 21, 713, 1928.
- COMESSATTI - Nota sulla terapia della p. con l'acido piridincarbonico. *Minerva med.*, 29 sett. 1938.
- CONSTARN e PARTCH - Unusual case of nutritional disturbance, showing symptoms of p., osteomalacia and tetany. *Minnesota Med.*, 12, 40, 1929.
- COTTI e ZACCHIA - Influenza dell'acido nicotinico sul ricambio della porfirina. *Giorn. di Clin. Med.*, febbraio 1939.
- COTTINI - Considerazioni sopra alcuni complessi sintomatici pellagrosi osservati in Catania. *Giorn. it. di Dermat. e Sifil.*, 78, 451, 1937.
- CRISPOLTI - P. e gravidanza. *Clin. Oster.*, 36, 741, 1934.
- CRUTCHFIELD - P. with special reference to the skin and mucous membrane. *Arch. Dermat. syph.*, 17, 650, 1928.
- DANN, DURHAM e SUBBAROW - Differentiation of rat dermatitis factor from nicotinic acid. *J. of nutrit.*, 16, 183, 1938.
- DE BARONDES - Relations entre l'empoisonnement par sélénium et la p. *Presse Méd.*, 45, 188, 6 febr. 1937.
- DE MORISIER - Un deuxième cas de p. à Genève; rôle du névraxe dans la pathogénie de la p.; les psychoses pellagresques sans érythème. *Rev. Med. de la Suisse Rom.*, 55, 145, 1935.
- DEVOTO - Contributo alla patologia della p. *Clin. Med. it.*, 11, 1901.
- DU BOIS - Comunicaz. person. a UNDERHILL. *J. A. M. A.*, 99, 124, 1932.
- EGER - Anatomische Befunde bei einem Fall von sporadischer P. *Wirohows Arch. f. path. Anat.*, 299, 643, 1937.
- ELLINGER, BECK e SPIES - Sul ricambio delle porfirine nella p. *Quart. J. Med.*, 6, 305, 1937.
- ELVEHJEM, MADDEN, STRONG e WOOLEY - Relation of nicotinic acid and nicotinic acid amide to canine blacktongue. *J. Am. Chem. Soc.*, 59, 1767, 1937.
- EUSTERMAN e O'LEARY - P. secondary to benign and carcinomatous lesions and dysfunction of the gastro-intestinal tract: Report of thirteen cases. *Arch. int. Med.*, 47, 633, 1931.
- EUSTERMAN, O'LEARY, MEYER A. - Sporadische P. in Mitteleuropa. *Klin. Wschr.*, 11, 451, 1932.
- FABBRANI - La tiemia nei bambini sani e pellagrosi. *Atti Soc. med.-chir. Padova*, maggio 1938.
- FARNELL e JACOVLEV - *Ann. of Clin. med.*, 4, 552, 1926.
- FEIL - A clinical study of the electrocardiogram and of the phases of cardiac systole in p. *Am. Heart. J.*, 11, 173, 1936.
- FERREIRA - Hématologie de la p. *C. R. Soc. Biol.*, 98, 549, 1928.
- FINOTTI e TEDESCHI - Alterazioni delle capsule surrenali e p. *Riforma med.*, n. 95 e 96, 1902.
- FIORANI - Erythema pellagrosus and Erythema solare. *Arch. f. Dermat.*, 112, 116, 1912.
- FISCHER - Ein Fall von Pellagroid. *Med. Klin.*, 11, 1923.
- FLINKER - Das Blutbild bei P. *Fol. haemat. (Lpz.)*, 49, 148, 1933.
- — Die P. *Erg. inn. Med.*, 49, 1935 (bibl.).
- — Über die diagnostischen Beziehungen zwischen Lues des Nervensystems und P. *Wien med. Wschr.*, 87, 404, 1937.
- FOUTS, HELMER, LEPKOVSKY e JUKES - Treatment of uman p. with nicotinic acid. *Proc. Soc. Exper. Biol. e Med.*, 37, 405, 1937.
- — Production of microcytic hypochromic anemia in Puppies etc. *J. of Nutrit.*, 16, 197, 1938.
- FRANCE, BATES, BARKER e MATHEWS - Two cases of p. treated with nicotinic acid. *Bull. J. Hopkins Hosp.*, 63, 46, 1938.
- FROBOESE e THOMA - Sprueähnliche oder pellagroide Erkrankungen. *Ztschr. f. klin. Med.*, 124, 478, 1933.
- FRONTALI - Die Aetiologie der P. *Verhandl. 50. Vereinig. dt. Ges. inn. Med. Wiesbaden*, 1938.
- — Lo stato attuale del problema della p. *Relazione alla Soc. Med.-Chir. di Padova*, 23 maggio 1938.
- — Studi sperimentali sulla p. umana. Contributo al trattamento con acido nicotinico. *Arch. di med. speriment.*, n. 8, 1938.
- FRONTALI e FERRARI - Le forme nervose della p. curate con acido nicotinico. *Minerva med.*, n. 32, agosto 1938.
- FUNK - Diät und diätetische Behandlung vom Standpunkt der Vitaminlehre. *Münch. med. Wschr.*, 11, 1913.
- GANNER - Ein Fall von P. in Bayern. *Arch. f. Psych.*, 106, 495, 1937.
- GAVRILA - Le métabolisme basal dans la p. *Arch. int. de Névrol.*, 55, 215, 1936.

- GEORGI e BEYER - Zur Klinik und Genese der P. *Msschr. Psychiatr.*, 76, 296, 1930.
- GOLDMAN - Pemphigus pellagrous. *Tr. Am. Pr. Soc.*, 36, 127, 1935.
- GOLDBERGER - Pellagra: Causation and method of prevention. *J. A. M. A.*, 66, 471, 1916.
- — The relation of diet to p. *J. A. M. A.*, 78, 1676, 1922.
- GOLDBERGER e TANNER - An amino-acid deficiency as the primary etiologic factor in p. *J. A. M. A.*, 79, 2132, 1922.
- GOLDBERGER, WHEELER, SYDENSTRICKER e KING - A study of endemic p. in some cotton-mill villages of south Carolina. *Unit. Stat. Public Health Serv., Hyg. Lab. Bull.*, 153, jan. 1929.
- GOUGEROT, BURNIER e MEYER - P. parisienne. *Bull. Soc. franç., Dermat. et Syph.*, 38, 847, 1931.
- GOVAERTS - Pellagre consécutive à des troubles digestif. *Bull. Ac. roy. de méd. de Belgique*, 12, 672, 1932.
- GRANT, ZSCHIESCHE e SPIES - Effect of nicotinic acid on pellagrins maintained on a pellagra-producing diet. *The Lancet*, n. 5982, 939, 1938.
- GREER - Pellagralike skin lesion due to the ketogenic diet. *J. A. M. A.*, 95, 863, 1930.
- GREGOR - Beiträge z. Kenntnis d. pellagrösen Geistesstörungen. *J. Psychiatr.*, 28, 1907.
- GRUNENBERG - Über einen Fall von P. *Med. Kl.*, II, 1923.
- GUILLAIN, BERTRAND, MOLLARET e LEREBOULLET - Étude anatomique d'un cas français de pellagre avec paraplégie. *Bull. et Mém. Soc. Méd. d. Hôp. de Paris*, 50, 650-657, 1934.
- GUTHRIE - Achlorhydria in P. *J. trop. med.*, 35, 71, 1932.
- — Pellagra-like skin lesions appearing in t. of a ketogenic diet. *J. A. M. A.*, 95, 1912, 1930.
- HARTSOCK - Radiant energy: Sprue and P. *Mil. Surgeon*, 66, 523, 1930.
- HAUSMANN - Ueber die giftige Wirkung des Hämatoporphyrins auf Warmblüter bei Belichtung. *Wien. klin. Wschr.*, II, 1909.
- HAWKSLEY - A case of P. treated with nicotinic acid. *The Lancet*, 5982, 944, 1938.
- HELMER, FOUTS e ZERFAS - Gastro-intestinal studies. III. Determinations of enzymes on autopsy specimens from cases of pernicious anemia and P. *Arch. of Int. Med.*, 53, 675, 1934.
- HERZENBERG - Pellagra (Pathologisch-anatomische Studie). *Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path.*, 96, 97, 1935.
- HESS-THAYSEN - Ueber sekundäre P. *Verth. dtsch. ges. inn. med.*, 1932.
- HOFMANN-BANG - Review of 40 cases of secondary P. *Hospitalstid*, 78, 845, 1935.
- HORBACZEWSKI - Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Atiologie der P. *Osterr. San. wes.*, n. 31, 1910, n. 21, 1912.
- KAUFFMANN-COSLA, PARHON-STEFANESCU e VASILCO - Experimentelle Untersuchungen über die Stoffwechselstörung bei der P. und ihre Beeinflussung durch Insulin. *Dtsch. Arch. klin. Med.*, 172, 145, 1931.
- KLAUDER e WINKELMAN - Pellagra among chronic Alcoholic Addicts. *J. A. M. A.*, 90, 364, 1928.
- KLEIMINGER - Neue Beiträge zur Pellagralehre. *Z. neuw.*, 16, 586, 1913.
- KOZOWSKI - Die P. *Arch. f. psych.*, 49, 1912.
- KRJUKOFF - Blut und Blutbildung bei schweren Fällen von P. *Folia haematol.*, 45, 196 e 188, 1931.
- KUHNAU - Das Vitamin B₂. *Verhandl d. dt. Ges. inn. Med.*, 50 Kongr. Wiesbaden, 1938.
- KUMER - Ueber versprengte P. in Tirol. *Wien. klin. Wschr.*, 44, 849, 1931.
- ILLING - Ueber Pellagrapsychosen. *Z. Neur.*, 150, 194, 1934.
- JADASSOHN - Ueber den pellagrösen Symptomenkomplex bei Alkoholikern in der Schweiz. *Korresp. bl. Schweiz. Ärzte*, n. 52, 1915.
- JAENSCH - Augenerkrankungen und P. *Msschr. Psychiatr.*, 76, 355, 1930.
- JOBLING e MAXWELL - Pellagrins. *J. A. M. A.*, 69, 2026, 1917.
- JOYCE e SEABROOK - Stricture of the rectum as an indirect cause of P. *Northwest med.*, 24, 284, 1925.
- LANDOUZY - De la pellagre sporadique. *Bull. Acad. Méd. Paris*, 1858, 1139.
- LANGWORTHY - Lesions of central nervous system characteristic of p. *Brain*, 54, 291, 1931.
- LARIMORE - Duodenal ileus, ulcerative colitis, and p. associated in same patient; complete cure following duodenojejunostomy. *J. Missouri Med. Ass.*, 26, 239, 1929.
- LEADER - *Biochem. J.*, 24, 1172, 1930.
- LEUDET - Recherches pour servir à l'histoire de la p. sporadique et de la pseudopellagra des alcoolisés. *Études de path. et de Clin. Méd.*, 3, 295, 1891.
- LEUTSKY - Pellagra-like lesions produced in mice by mineral deficiencies. *Lancet*, 2, 1421, 1937.
- LÉVI-FRANKEL e ABAZA - Un cas de pellagre pa-

- risienne d'étiologie inconnue. *Bull. Soc. Française de Dermat. et syph.*, 41, 1716, 1934.
- LODE - *Wien klin. Wschr.*, II, 1910.
- LOMBROSO - Trattato profilattico e clinico della p. Torino, 1892.
- LUCATELLO - Acetonuria e ricambio dei CH nella p. Congr. it. med. int., 1902.
- LUCATELLO e CARLETTI - *Gazz. degli Osp. e delle Clin.*, 1911.
- LUCATELLO e Malfatti - Contributo allo studio delle funzioni epatiche nei pellagrosi. *Gazz. Osp. e Clin.*, 1383, 1901.
- LUCKSCH - Untersuchungen über P. *Med. Klin.*, 34, 151, 1938.
- LUSSANA - Studi pratici sulla p. Milano, 1854 e 1857.
- LUSSANA e FRUA - Sulla pellagra. Milano, 1856.
- LUTRARIO - La p. qui disparaît en Italie. *Bull. Office internat. d'hyg. pub.*, 28, 688, 1936.
- MAASSEN - *Dt. med. Woch.*, 23 sett. 1938 (p. secondaria dopo gastroenterostomia).
- MAJOCCHI - *Bollett. Accad. med.* Roma, ottobre 1891.
- MAYER - Ueber die nervösen und psychischen Störungen bei P. *Arch. f. Psychiatr.*, 106, 472, 1937.
- MARGAROT e PLAGUIOL - Deux cas de p. avec syndrome encéphalitique. *Bull. Soc. Franç. dermat. et Syph.*, 38, 1351, 1931.
- MARGINESU - Su alcuni recenti casi di p. in provincia di Parma. *Ateneo parmense*, 4, 315, 1932.
- MASSA - Sensibilizzazione alla luce e porfirine nei riguardi di affezioni etiopatogeneticamente oscure (pellagra, delirio acuto). *Riforma Med.*, 48, 1669, 1932.
- MATERNA - Die P. in Nordmähren-Schlesien. *Med. Klin.*, I, 1935.
- MACHWILADSE - Ueber die morphologischen Veränderungen des Blutes bei P. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.*, 33, 152, 1929.
- MACRAE e EDGAR - *Biochem. J.*, 31, 2225, 1937.
- MANSON-BAHR e RANSFORD - Stomatitis of vitamin B₂ Deficiency treated with nicotinic acid. *Lancet*, 20 ag. 1938.
- MATTHEWS - P. and nicotinic acid. *J. A. M. A.*, 111, 1148 (sett.), 1938.
- MENDELSON - *Journ. trop. med.*, 26, 6, 1923.
- MERK - Die P. *Zbl. Hautkrkh.*, 17, 241, 1925.
- MEYER A. - Sporadische P. in Mitteleuropa. *Klin. Wschr.*, I, 1932.
- MEYER FR. - Zur Klinik der P. *Klin. Wschr.*, 39, 1401, 1934.
- MIKHELSON e SOKOLOV - Pancreatic function and carbohydrate metabolism in p. *Klin. med.*, (n. 5), 12, 786, 1934 (russo).
- MILENKOW - Ein Fall von P. mit eigentümlicher Affektion an der Haut, der Zunge und den Augen. *Dermat. Wschr.*, 102, 769, 1936.
- MILLING - P. and New Deal. *J. South Carolina M. A.*, 32, 209, 1936.
- MOLLOV - Ueber Beziehungen der P. zur perniziösen Anämie. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.*, 32, 250, 1938.
- MONAUNI - Ueber Pellagra in der Steiermark. *Wien. Klin. Wschr.*, II, 1933.
- MORAWITZ e MANCKE - Sekundäre P. *Arch. Verdgskrkh.*, 55, 3, 1934.
- MORESCHI - *Il Morgagni*, 45, 120, 1903.
- MOURIQUAND - Pellagre. *Encyclop. méd. chir.*, 10, 1936.
- MULHOLLAND e KING - Pellagra: Review of cases with special reference to gastric secretion. *J. A. M. A.*, 101, 576, 1933.
- MURRAY - Secondary pellagra. *Glasgow M. J.*, 125, 49, 1936.
- NAUCK - Beitrag zur Pathologie und Epidemiologie der P. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. Beil.*, 37, 2, 1933.
- NEUSSER - Untersuchungen über die P. *Wien. med. Wschr.*, I, 1887.
- NORGAARD - *Hospitalsit.*, 80, 1185, 1937.
- NORGAARD e TOBIASSEN - *Acta med. Scand.*, 97, dic. 1938 (due casi di p., uno dopo operazione gastrica e l'altro in corso di anemia perniciosa).
- NUZUM - Pellagra associated with anular carcinoma of the terminal portion of the ileum. *J. A. M. A.*, 85, 1861, 1925.
- O'LEARY - *Med. Clin. N. Amer.*, 10, 1926.
- OPPENHEIM - Ueber pellagraähnliche Hauterkrankungen unter der Bevölkerung Wiens. *Wien. med. Wschr.*, II, 1920.
- ORNSTEIN - La cholestérinémie dans la p. *C. R. Soc. Biol. Paris*, 93, 793, 1925.
- ORNSTEIN e VASCAUTEANU - Sur la polypeptidémie dans la p. *C. R. Soc. Biol. Sect. Tassy*, 121, 13, 1936.
- ORTON e BENDER - Lesions in lateral horns of spinal cord in acrodynia, p. and pernicious anemia. *Bull. Neurol. Instit. New York*, 1, 506, 1931.
- OSTERTAG - Zur Pathologie der akuten Pellagra-psychosen. *Allg. Z. Psychiatr.*, 81, 410, 1924.
- PENTSCHEW - Ueber die Histopathologie des Zentralnervensystems bei der Psychosis pella-

- gr. *Ztschr. f. d. ges. Neurol. p. Psychiatr.*, 118, 17, 1928.
- — Experimentelle Untersuchungen über P., Ergotismus und Bleivergiftung. *Krkh. Forsch.* 7, 399, 1929.
- PETRI, NORGAAARD e BANDIER - Studies on t. effect of nicotinic acid upon experimental gastropival p. *Acta med. Scand.*, 21 dic. 1938.
- PETRI, WANSCHER, STUBBE e TEGLBJAERG - Ueber die Behandlung der P. mit Ventrikelpreparaten, etc. *Acta med. Scand.*, 93, 450, 1937.
- PORTER e HIGGINBOTHAM - Heart in endemic p. *South M. J.*, 30, 1937.
- PRETI - Contributo alla conoscenza del ricambio materiale nella p. *Policl. - Sez. Med.*, 1912.
- — Rassegna Clinico-Scientifica (Milano), numero 10, 1935.
- PRETI e POLLINI - Di alcune azioni fermentative nella p. *Riforma med.*, 27, 1911.
- QUINTARELLI - La p. e le sue manifestazioni orali. *Stomatol.*, 35, 279, 1937.
- RACHMILEWITZ - Ein Fall von P. *Klin. Wschr.*, II, 1929.
- RACHMILEWITZ e GLUECK - Treatment of P. with nicotinic acid. *Brit. med. J.*, 2, 346, 1938.
- RANDOLPH - Pellagra and pellagrins. *Arch. int. Med.*, 2, 553, 1909.
- RASSULEW - Ueber Diabetes insipidus bei P. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.*, 36, 1932.
- RAUBITSCHKE - Pathologie, Entstehungsweise und Ursachen der P. *Erg. Path.*, 18, 602, 1915.
- RHOAD e MILLER - Production in dogs of chronic blacktongue with anemia. *J. exper. Med.*, 58, 585, 1933.
- ROLPH - Cancer of the stomach and p. in the same patient. *Canad. med. Assoc. J.*, 6, 323, 1916.
- RONCATO - L'etiologia della pellagra. *Quaderni della nutrizione*, giugno 1931 (completo ed accuratissimo studio storico e critico).
- RONCORONI - Sindromi pellagroidi in casi cronici di colite dissenteriforme e di gastrite achilica. *Giorn. di clin. Med.*, 9, 1938.
- RONDONI - Influenza dell'alimentazione maidica e della luce solare sui topi, in rapporto alla teoria fotodinamica della p. *Lo Sperimentale*, 3, 1911.
- — Ricerche sul siero di sangue dei pellagrosi. *Lo Sperimentale*, n. 3, 1911.
- RONDONI e MAGNANINI - *Lo Sperimentale*, 69, 659 e 723, 1915.
- ROSSI - On the etiology of p. and its relation to psychiatry. *Amer. J. Insanity*, 69, 939, 1913.
- ROUSSEL - Traité de la p. et des pseudo-pellagres. Paris, 1866.
- RUBINATO - Pellagra con sindrome addisoniana. *Congr. it. di med. int.*, 1902.
- RUD - Case of latent pellagra. *Hospitalstid*, 77, 513, 1934.
- SABRY - On the chemical nature of the p. toxin and the thiosulphate treatment of p. *Lancet*, I, 1020, 1931.
- SCHMIDT e SYDENSTRICKER - Nicotinic acid in the prevention of p. *J. A. M. A.*, 110, 2065, 1938.
- SCLARE - Hypoandrenalism and p.; rôle of vitamin deficiency. *Brit. M. J.*, 1, 1249, 1937.
- SCOTT - P. secondary to lesions of gastro-intestinal tract. *New Orleans M. J.*, 90, 403, 1938.
- SEARCY - An epidemie of acute p. *J. A. M. A.*, 49, 37, 1907.
- SEBRELL e BUTLER - A reaction to the oral administration of nicotinic acid. *J. A. M. A.*, 111, 2286, 1938.
- SELLEJ - Dysfermentosen und Fermenttherapie. *Klin. Wschr.* II, 1934.
- SHATTUCK e CHEEVER - Nutritional deficiency and nervous system. *J. A. M. A.*, 5 novembre 1938.
- SLATINEANU (e Collab.) - L'ammoniurie et ses rapports avec l'équilibre acidobasique dans la p. *C. R. S. Biol.*, 116, 1110, 1934.
- — Exploration fonctionnelle du rein chez les pellagres. *C. R. Soc. Biol.*, 116, 1115, 1934.
- — De l'insuffisance hépatique dans la p. *C. R. Soc. Biol.*, 116, 1113, 1934.
- — Recherches biochimiques sur l'autointoxication dans la p. *C. R. Soc. Biol.*, 124, 395, 1937.
- — Sur la teneur en phosphore, en calcium et en potassium dans le sang des pellagres. *C. R. Soc. Biol.*, 126, 811, 1937.
- — Contribution à l'étude du chimisme intestinal dans la p. *C. R. Soc. Biol.*, 124, 392, 1937.
- SLOT - Case of p. evidently caused by chronic intestinal disease. *Gen. Tijdschr. v. Nederl. Ind.*, 75, 124, 1935.
- SMITH e RUFFIN - Effect of sunlight on the clinical manifestations of p. *Arch. of Int. Med.*, 59, 631, 1937.
- SMITH D., RUFFIN e SMITH S. - P. successfully treated with nicotinic acid. *J. A. M. A.*, 109, 2054, 1937.
- SOLAH - Demonstration of hemopoietic principle in chronic pellagic achylia. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. e Hyg.*, 29, 299, 1935.
- SORGE - *Boll. Soc. Med.-Chir. di Catania*, n. 7, 434, 1937.

- SOTGIU - Osservazioni su alcuni casi di p. *Atti Soc. Med.-Chir. di Padova*, maggio 1938.
- SPIES - The treatment of p. *J. A. M. A.*, 104, 1377, 1935.
- — Response of pellagrins to nicotinic acid. *The Lancet*, n. 5970, 1938.
- SPIES e ARING - Effect of vitamin B₁ on peripheral neuritis of p. *J. A. M. A.*, 110, 1081, 1938.
- SPIES, BEAN e STONE - The treatment of subclinical and classic p. *J. A. M. A.*, 111, 584, 1938.
- SPIES, CHINN e MC LESTER - Severe endemic p. *J. A. M. A.*, 108, 853, 1937.
- SPIES, CLARK e BLANKENHOR - Therapeutic administration of nicotinic acid in human beings during health and disease. *Centr. Soc. f. Clin. Res. Chicago*, nov. 1937.
- — The use of nicotinic acid in the treatment of p. *J. A. M. A.*, 110, 622, 1938.
- SPIES e DE WOLF - Observations on the etiologic relationship of severe alcoholism to p. *A. J. M. Sc.*, 186, 521, 1933.
- SPIES, GROSS e SASAKI - Effect of yeast and nicotinic acid on porphyrinuria. *Proc. Soc. Exp. Biol. e Med.*, 38, 178, 1938.
- SPIES e PAYNE - Study of etiologic relationship between p. and pernicious anemia. *J. Clin. Invest.*, 12, 229, 1933.
- SPILLER e ANDERSON - Pellagra with a report of two cases with necropsy. *Am. J. M. Sc.*, 141, 94, 1911.
- STEFANI - Commissione pellagologica provinciale di Padova. Relazione del Presidente sull'opera della Commissione nell'anno 1910 e 1911. Ed. Penada, Padova, 1911.
- STEPP - Vitaminmangel als Ursache und Folge von Magendarmerkrankungen. *Münch. med. Wschr.*, 83, 1119, 1936.
- STEPP, KÜHNAU e SCHROEDER - Vitamine und ihre Klinische Anwendung. Stuttgart, 1938.
- STRAMBIO G. jr. - La pellagra, i pellagologi e le amministrazioni pubbliche. Dumolard, Milano, 189 (vasta monografia di grande interesse storico e bibliografico).
- STRAUSS - *J. A. M. A.*, 103, 1-4, 1934.
- SUBBAROW, DANN e MEILMANN - *J. Am. Chem. Soc.*, 60, 1510, 1938.
- SYDENSTRICKER e ARMSTRONG - A review of four hundred and forty cases of p. *Arch. of Intern. Med.*, 59, 883, 1937.
- SZARVAS, STIEF e DANCZ - Contribution au tableau clinique de la p. et à son histopathologie, avec considération particulière du système extrapyramidal. *Schweiz. Arch. f. Neur. u. Psych.*, 28, 139, 1931.
- TANNER e ECHOLS - The occurrence of p. in patients apparently receiving an ample diet. *J. A. M. A.*, 76, 1337, 1921.
- TARANTELLI - Su di un caso di p. *Polichin. - Sez. prat.*, 1930.
- TAZZARI - L'alcool nella etiopatogenesi della p. e la pseudopellagra alcoolica. *Arch. ital. di Dermat. e Sifil.*, 11, 121, 1935.
- TESTOLIN e FERRARO - Secrezione gastrica e reperimento ematico nei pellagrosi. *Arch. ital. mal. app. dig.*, 5, 339, 1936.
- THANNHAUSER - P. und endokrine Störungen. *Münch. Med. Wschr.*, 1, 1933.
- THATCHER - Pellagra. Etiology (modern theories) and pathologic anatomy. *Arch. of Path.*, 12, 970, 1931.
- THAYSEN - Secondary p. *Acta med. Scandin.*, 78, 513, 1932.
- THOMAS - P. and drugs intoxications. *Lancet*, 2, 842, 1913.
- HHOMPSON e MAC FADDEN - Pellagra-Commission, New York. Postgrad. Medical School a. Hospital. I Report 1914; II Report 1915; III Report 1917.
- TIZZONI - Ricerche batteriologiche sulle psicosi pellagrose. *Polich. - Sez. Prat.*, 24, 337, 1917.
- TOMMASEO - Il metabolismo basale in bambini pellagrosi. *Atti Soc. Med.-Chir. Padova*, maggio 1938.
- TÖPPICH - Nematodenbefunde im Gehirn bei P. *Dtsch. med. Wschr.*, 1, 1934.
- TSCHERKES - Chemische Blutbefunde der P. *Ar. Schiffs-u. Tropenhyg.*, 36, 81, 1932.
- TOMESCO, JONESCO e CONSTANTINESCO - Le sang dans la p. *Le Sang*, 3, 275, 1938.
- TUCKER - Pellagra, with the analytical study of fiftyfive non institutional or sporadic cases. *J. A. M. A.*, 56, 246, 1911.
- — The neuropathology of p. in its relation to the cutaneous and other manifestations. *South. M. J.*, 28, 603, 1935.
- TURNER - Pellagra Associated with organic disease of the gastro-intestinal tract. *Am. J. Trop. Med.*, 9, 129, 1929.
- — Pathologic physiology of p.: tabulated clinical and physiological data. *J. Clin. investigation*, 10, 61, 70, 87, 99 e 111, 1931.
- — Erythrocytes in p. *Am. J. M. Sc.*, 185, 381, 1933.
- TRAMBUSTI - La p. nell'infanzia. *Riv. di Clin. pediatr.*, 25, 809, 1927.
- TSCHILLOW - Pellagra, Hungeredem. *Wien. klin. Wschr.*, 50, 1422, 1937.

- TYNDEL e TALMER - (Esame radiografico dello stomaco in casi di p.). *Mediz. Klin.*, 34, 1019, 1938.
- UNDERHILL - Clinical aspects of vitamin G deficiency. *J. A. M. A.*, 99, 120, 1932.
- URBACH - Sporadische P. in Wien und Niederösterreich. *Med. Klin.*, 31, 79, 1935.
- VILÀ e ORTOLO - Edema nutricional; sindrome pelagroide beriberico. *Boll. Soc. cubana de pediatr.*, 8, 185, 1936.
- VILTER R., VILTER S. e SPIES - Relationship between nicotinic acid and codehydrogenase in blood of pellagrins and normal persons. *J. A. M. A.*, 112, 420, 1938.
- VISCO - *La ricerca scientifica*, n. 3-4, ag. 1938.
- VILLARET, JUSTIN-BESANÇON e KLOTZ - Pellagre chez un alcoolique révélée par un essai d'hélio-thérapie d'une polynevríte. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 23 febr. 1939.
- VOLPINO - P. e malattia del mais. *Riforma med.*, 42, 565, 1926.
- — Monofagismo, dieta-tossicità e squilibrio alimentare. *Riv. Sanit. Sicil.*, 24, 409, 1936.
- WASSERMANN - Beitrag zur Hämatologie der Pellagra. *Wien. klin. Wschr.*, I, 1918.
- WHEELER e SEBRELL - Pellagra. *J. A. M. A.*, 99, 95, 1932.
- WINKELMAN - Beiträge zur Neurohistopathologie der P. *Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr.*, 102, 38, 1926.
- WOLFSON e ARUTIMOW - Biochemische Aenderungen des Bluts bei P. *Zeit. Neurol.*, 148, 584, 1933.
- WOOD - The Appearance of P. in United States. *J. A. M. A.*, 53, 274, 1909.
- WOOLLEY, STRONG, MADDEN e ELVEHJEM - Anti-black tongue activity of various pyridine derivatives. *I. of biol. chem.*, 124, 715, 1938.
- YUDKIN, HAWKSLEY e DRUMMOND - A case of P. Successfully Treated with a Filtrate Factor obtained from Liver. *The Lancet*, 5970, 253, 1938.
- ZANON - Alcoolismo e Pellagra. *Atti IV Congr. pellagrol. ital.*
- ZIMMERMAN, COHEN e GILDEA - Pellagra in association with chronic alcoholism. *Arch. Neurol. e Psychiatr.*, 31, 290, 1934.

60406



