



OGRAFIE MEDICO-CHIRURGICHE D'ATTUALITÀ

COLLEZIONE DEL "POLICLINICO,"

85

85

Prof. C. FRUGONI e Prof. M. COPPO

R. CLINICA MEDICA DI ROMA

L'EPATOPATIA ACUTA BENIGNA

CON SPECIALE RIGUARDO

ALL'EPATITE EPIDEMICA



1/2
B
69
25

ROMA :: Casa Editrice Libreria LUIGI POZZI :: 1945 ::

Prof. C. FRUGONI e Prof. M. COPPO
R. CLINICA MEDICA DI ROMA

L'EPATOPATIA ACUTA BENIGNA

CON SPECIALE RIGUARDO

ALL'EPATITE EPIDEMICA



CASA EDITRICE LIBRARIA LUIGI POZZI

ROMA : : : : 1945

PROPRIETÀ LETTERARIA

DIRITTI DI TRADUZIONE RISERVATI

INDICE SISTEMATICO

Premesse. Concetto di epatopatia acuta benigna (e.a.b.)	pag. 1
Epatopatia acuta benigna (e.a.b.), tipo epatocolangitico	» 7
» » » » » allergico	» 10
» » » » » enteropatotossico	» 13
» » » » » epidemico (o epatite epidemica)	» 17 -
Epatite epidemica (tipo epidemico dell'e.a.b.), storia	» 21
» » andamento stagionale	» 22
» » contagiosità	» 24
» » via del contagio	» 27
» » morbilità	» 31
» » fattori disponenti	» 33
» » immunità	» 37
» » etiologia	» 38
» » » tentativi di trasmissione	» 44
» » » l'ittero da siero omologo	» 47
» » quadro clinico	» 51
» » » » forme atipiche	» 55
» » » » disturbi gastroenterici	» 57
» » » » il dolore	» 59
» » » » il danno epatico	» 61
» » » » splenomegalia	» 66
» » » » quadro ematico	» 67
» » » » velocità di sedimentazione	» 70
» » » » il danno renale	» 72
» » » » i sintomi rari	» 73
» » patogenesi	» 75
» » rapporti con l'« ittero catarrale » sporadico	» 77
» » prognosi	» 83
Rapporti fra epatite epidemica ed atrofia epatica acuta	» 84
Postumi dell'epatite epidemica	» 86

Rapporti fra epatite epidemica e cirrosi (sclerosi) epatica	pag.	87
Cenni di anatomia patologica dell'e.a.b.	»	89
Profilassi e terapia	»	91
Riassunto	»	93
Autori citati	»	100

L'EPATOPATIA ACUTA BENIGNA CON SPECIALE RIGUARDO ALL'EPATITE EPIDEMICA

Prof. CESARE FRUGONI e Prof. MARIO COPPO

R. Clinica Medica di Roma

Non vi è forse altro settore della patologia umana nel quale un tentativo di sistemazione nosologica della vasta e varia materia clinica si imponga con tanta evidenza, quanto quello delle epatopatie acute primitive. Bisogna superare le difficoltà e le incertezze che derivano dalla oscurità etiologica e porre qualche punto fermo, affinché l'osservazione bene orientata della casistica permetta di riconoscere le unità morbose sotto la veste degli aspetti comuni a tutto il gruppo.

Il momento è adatto alla discussione di questo tema: durante questa guerra, come durante le precedenti, l'ittero è comparso con andamento epidemico su tutti i fronti e conformemente al progresso generale della patologia umana e sperimentale, molto è mutato delle nozioni accettate fino ad alcuni anni fa. Oggi il medico è colpito di non trovare nei suoi trattati che qualche cenno sommario sull'ittero epidemico ad etiologia sconosciuta, malattia che nell'ultimo quadriennio ha suscitato qualche centinaio di pubblicazioni ed ha colpito molte decine di migliaia di persone dall'Africa al Capo Nord ed anche nel nostro Paese.

Perciò noi, nel campo delle epatopatie acute, lasceremo da parte sia le epatosi acute da tossico epatotropo noto, sia le colangioepatiti, sia le epatiti secondarie e sintomatiche di malattie in atto ed identificabili (lues, tifo, polmonite, sepsi, ecc.) sia le infezioni specificamente epatotrope a germe noto, la spirouhetosi ad es., sia l'argomento, pur così interessante e al quale faremo i necessari riferimenti, dell'atrofia epatica acuta e subacuta (atrofia gialla acuta primitiva o ittero grave o maligno).

Intendiamo occuparci soltanto dei casi di epatopatia acuta almeno apparentemente primitiva, così frequenti e comuni in ogni tempo e luogo e di tanto vario aspetto clinico, i quali vanno sotto la denominazione di ittero catarrale, di ittero « cosiddetto catarrale », di ittero semplice, di epatite semplice o catarrale o benigna, di epatite epidemica, di epatite allergica, di epatite sierosa, secondo il concetto interpretativo del medico e la particolare fisionomia del singolo caso.

A noi sembra che dal tempo della formulazione del concetto e del termine di ittero catarrale sia trascorsa ormai tanta esperienza e si siano raccolte nozioni nuove sufficienti perchè sia lecito e soprattutto utile proporre preliminarmente un orientamento unitario, essenzialmente clinico, tendente a raggruppare tutte le denominazioni citate in una sola, esatta e conforme al risultato dell'esame approfondito della letteratura moderna e di una larga casistica. Se ci si chiede quale sia l'essenza dell'ittero catarrale, dell'epatite semplice, ecc., ci si convince che essa è sostanzialmente clinica e prognostica: un danno epatico acuto con note miste parenchimatose ed interstiziali, flogistiche e degenerative, quasi sempre con ittero a prevalente carattere epatocellulare, con variabile corteo di febbre e di disturbi gastrointestinali, senza o con poca compromissione delle condizioni generali e variabile alterazione dei multipli atteggiamenti funzionali del fegato, un decorso che non supera uno-due mesi ed esito in guarigione apparentemente completa e definitiva. Noi proponiamo il nome unitario di « epatopatia acuta benigna » (e.a.b.); ci sembra che esso corrisponda bene ad un concetto essenzialmente clinico e che si addica a tutti i casi accomunati dalle note cliniche generali ora ricordate.

Questa proposta costituisce non una premessa, ma una delle conclusioni delle nostre osservazioni e delle nostre ricerche e perciò essa apparirà completamente giustificata solo alla fine di questo saggio, dopo l'analisi delle forme cliniche particolari dell'e.a.b.

Tre argomenti principali sono in favore di questa terminologia:

1) L'ittero non è un sintoma obbligatoriamente associato all'epatopatia. A parte i noti esempi di ittero extraepatico a fegato integro e di epatopatie croniche diffuse evolventi fino all'epatargia senza ittero, ricordiamo il bisticcio « ittero senza ittero » di Eppinger [1], espressivo di una realtà clinica bene accertata: l'epatopatia acuta benigna anitterica.

Ogni medico ha nel suo bagaglio di esperienze l'osservazione (frequente in tempi di corrispondente epidemia) di soggetti divenuti più o meno acutamente dispeptici, dopo 2-3 giorni di modica febbre, e di eventuali disturbi intestinali, con fegato ingrossato e dolente, urobilinuria intensa, non bilirubinuria nè ittero evidente alle sclere, prove funzionali com-

promesse, specialmente riguardo alla glicoregolazione, *restitutio ad integrum* completa in 20-30 giorni; in altri termini casi differenziabili da quelli di comune ittero catarrale o semplice o benigno solo per la mancanza di ittero manifesto ¹⁾).

La diagnostica funzionale ci ha bene documentato l'indipendente variabilità delle singole funzioni epatiche non solo nel senso del rispetto di alcune accanto al danno di altre, ma anche, secondo N. Pende ²⁾, in quello di associazione di ipofunzioni con iperfunzioni parziali; donde quadri complessivi abbastanza caratteristici di alcuni tipi fondamentali di danno epatico (ad es. e.a.b., cirrosi di M.-L., stasi biliare). Perciò il concetto della facoltatività dell'ittero nell'e.a.b. è ben fondato, oltre che clinicamente anche sperimentalmente; nei noti schemi dei rapporti fra cellula epatica, capillare biliare e le più fini espressioni del mesenchima epatico nello spazio del Disse è possibile prospettare anche le basi citopatologiche (morfologiche) dell'incostanza dell'ittero.

Riterremmo perciò improprio usare ancora una terminologia scelta quando il criterio meccanico dominava sia la concezione patogenetica che la descrizione clinica della malattia;

2) il termine « epatite » presuppone il deciso carattere infiammatorio che invece in alcuni casi di e.a.b. non domina affatto il quadro: cosicché se si vuol trovare un termine adatto a comprendere tutti i casi catalogati con i vari nomi che abbiamo riferiti e che noi riteniamo unificabili, quello di epatite appare improprio. Esso si addice senz'altro alla casistica così numerosa dell'ittero cosiddetto epidemico, ma come estenderlo a quella meno numerosa, ma altrettanto reale (Eppinger [4] ³⁾), in cui l'epatopatia è soprattutto legata ad una intossicazione acuta o subacuta per lo più enterogena e alimentare?

In moltissimi casi, poi, i fattori etiologici sono molteplici e multiple le vie della patogenesi, mentre il termine di epatite afferma la natura infiammatoria del danno epatico. In molti casi di ittero catarrale essa non

¹⁾ « L'ittero per troppo tempo è stato considerato il punto centrale per la interpretazione della maggioranza delle epatopatie ». « Perciò ci siamo lasciati guidare per tanto tempo dalla colorazione gialla come unico sintomo e siamo caduti inoltre nella tentazione di valutare l'ittero come una malattia. » « Fondamentalmente succede come se volessimo aggruppare le malattie del circolo in base alla cianosi e ritenessimo il circolo sufficiente se l'ammalato non è cianotico ». (v. Bergmann G. [2]).

²⁾ « Spesso in questo cosiddetto piccolo epatismo noi troviamo associate ipofunzioni parziali ed iperfunzioni parziali ». « Mentre si parla correntemente di insufficienza epatica, come se fosse insufficienza globale, sarebbe più corretto parlare in un grandissimo numero di casi di disfunzione epatica, di ipoiperpatismo ». (Pende N. [3]).

³⁾ Forma parenchimatosa del cosiddetto ittero catarrale secondo i concetti e la nomenclatura di H. Eppinger [4], per il quale però tutte le forme di i. c. sarebbero dovute ad una « epatite sierosa » in rapporto con fenomeni tossici di origine digestiva.

è stata verificata, nè nel senso tradizionale, nè in quello più moderno di infiammazione sierosa, forma particolare di flogosi che sostiene probabilmente una parte importante nella patogenesi delle epatopatie primitive acute e croniche. Da alcuni si attribuisce al nome recente di « epatite sierosa » lo stesso significato in campo clinico che aveva quello antico di ittero catarrale, ciò che non ci sembra giustificato ¹⁾.

In conclusione noi riteniamo di dover preferire al termine « epatite » quello di epatopatia ²⁾, perchè più generale e più conforme alla rappresentazione attuale, molto eclettica, della natura del processo morboso;

3) il qualificativo « semplice » non è proprio se riferito alla benignità del decorso; è inesatto se riferito alla natura del processo patologico. Ad esso si oppongono nozioni cliniche ben acquisite. Tale la possibile evoluzione in atrofia acuta o in cirrosi, a denotare la complessità e la pluripotenza del danno epatico, nella quale evenienza naturalmente il caso va successivamente diversamente classificato.

La « non semplicità » della forma è bene illustrata dalla estensione del danno a tutti i componenti istologici del fegato, dalla complessità delle manifestazioni funzionali, dal frequente consenso di altri organi (in specie rene e pancreas), dalle ripercussioni ematologiche, nervose, trofiche lievi ma certe anche nei casi apparentemente più leggeri. Ci sembra più giusto il qualificativo clinico di benigno, adatto in senso assoluto alla grande maggioranza dei casi; esso mette in primo piano il carattere clinico fondamentale della malattia, differenziandola dalla atrofia acuta primitiva o ittero grave.

Tale differenziazione è in definitiva la più importante di fronte al caso iniziale di epatopatia acuta; nè la possibilità ben nota di trasformazione della forma benigna nella maligna costituisce una obiezione importante a questa sistematica.

¹⁾ Nella recente monografia di G. Holler [5] sull'ittero epidemico vi è a pag. 4 un capitolo che si intitola « Segni clinici di malattia da parte del fegato alterato dall'infiammazione sierosa » (« von seiten der serösentründlich veränderten Leber »); in esso si parla dell'ittero, dell'ipocondralgia del lato destro, di segni generici digestivi, del tumore splenico, del risultato positivo della prova del galattosio, delle reazioni di Takata e di Weltmann. Nel contesto poi, tutte le forme di epatopatia acuta primitiva e secondaria vengono legate all'ipotetico fatto anatomico dell'infiammazione sierosa, ciò che è espresso anche nel titolo dei singoli capitoli: forma alimentare dell'epatite sierosa; epatite sierosa nelle infezioni spirochetiche; epatite sierosa nella polmonite, nella scarlattina, nelle sepsi, ecc.

Tutto ciò contrasta non solo coi concetti anatomoclinici classici, e almeno nella documentazione istoanatomica, definitivi (vedi in E. Chabrol [6]), ma anche coi risultati d'autopsia in casi di indubbia epatite epidemica, come, ad es., quello di B. Chomet [7].

²⁾ « Noi trattiamo in questo senso le epatopatie anche perchè già la semplice distinzione in processi flogistici e non flogistici — epatite ed epatosi — così spesso manca ai suoi fini al letto del malato ». (v. Bergmann G. [8]).

In conclusione, per questi argomenti principali e per altri che esporremo nel corso della trattazione, riteniamo che le malattie finora denominate ittero catarrale, epatite semplice, ittero benigno, ecc., si debbano chiamare unitariamente e con maggiore proprietà « epatopatia acuta benigna ».

Termine così ampio comprende però casi che un particolareggiato esame riconosce fra loro molto dissimili, benchè accomunati da caratteri clinici generali, e questa proposta di unificare la nomenclatura costituirebbe un regresso, se non ci servisse di base per un tentativo di classificazione ulteriore più dettagliata. Ciò appunto costituisce l'obbietto principale del nostro lavoro.

In attesa dell'individuazione etiologica, noi proponiamo di raggruppare la casistica, secondo i criteri che definiremo, in gruppi omogenei quanto più è possibile sotto l'aspetto semeiologico, clinico e patogenetico.

L'affinamento della diagnosi iniziale di e.a.b., (già in sè talvolta difficile rispetto alle fasi gialle della cirrosi latente, dell'epatocolangite e dell'epatocolecistite ricorrente, all'atrofia acuta iniziale, alle epatopatie secondarie a tossoinfezione generale latente o misconosciuta), fino a quella più sottile di un suo tipo particolare ben definito, non costituisce solo un progresso dottrinale, ma risponde ad una necessità assoluta affinchè la indagine etiologica, problema centrale di ogni tentativo di sistematica, si eserciti su una casistica omogenea e possa essere proficua. Da un punto di vista pratico immediato l'esatta valutazione del rischio dell'insufficienza parenchimale, dell'evoluzione sclerogena del mesenchima, della possibilità di contagio, della via seguita dal fattore patogeno verso il fegato, diverse da un tipo all'altro, da un caso all'altro, condizionano i provvedimenti profilattici e terapeutici e il giudizio prognostico.

Secondo la nostra esperienza, si possono fin d'ora accogliere come bene accertati, quattro tipi di e.a.b.:

Epatopatia acuta
benigna (nel grup-
po delle epatopatie
acute primitive).

- 1) tipo epatocolangitico (epatocolangite lieve)
- 2) tipo allergico (epatite allergica o sierosa in senso stretto)
- 3) tipo enteroepatotossico (ittero catarrale in senso stretto)
- 4) tipo epidemico (epatite epidemica criptogenetica).

Questa proposta di classificazione va però precisata per essere bene intesa: non crediamo che ogni caso di e.a.b. trovi in essa il suo posto. Ma abbiamo ritenuto che in questo campo della patologia epatica fosse necessario prima di tutto raggruppare nei limiti ampi ma precisi di alcuni ca-

ratteri clinici essenziali, tutti i casi che in generale vanno sotto nomi e parvenze così diversi, che ne è travisata la comune sostanza clinica, sotto le vesti di ipotesi patogenetiche ed etiologiche e di concezioni anatomico-cliniche tuttora insufficientemente documentate.

Noi ci muoviamo qui in un campo strettamente clinico, appunto perchè ci mancano i criteri di individuazione più rigorosi, in specie l'anatomico e l'etiologico. Così sorsero il concetto e il nome di e.a.b. Poi abbiamo prospettato la necessità di una suddivisione della casistica. Sia chiaro che ci riferiamo a casi tipici; basterebbe averne osservato e documentato uno per ogni tipo, perchè il nostro schema fosse lecito ed utile; e nessuno può certo contestare l'esistenza di casi paradigmatici per ciascuno di essi. Anche se molti casi non sono coll'esame clinico classificabili nel nostro schema, esso raggiunge lo scopo. Se un tentativo di sistematica è considerabile, col nostro noi indichiamo quattro punti reali, solidamente fissati, sui quali far convergere la casistica, previa rigorosa osservazione e completo studio anche di laboratorio ¹⁾.

Noi pensiamo cioè che, se tenendo presenti queste conclusioni l'indagine diagnostica si sposterà in una parte almeno dei casi dalla diagnosi antica di «epatite semplice» o di «ittero catarrale» a quella di uno dei nostri tipi di e.a.b., ciò costituirà un progresso, sia che il caso rientri in uno dei gruppi, sia nel caso contrario, poichè anche il dato negativo costituirà in questo campo un carattere preliminare di identificazione ulteriore. Può darsi che dall'e.a.b. escano così prima o poi altri tipi particolari o che singoli casi risultino non appartenenti alle epatopatie acute primitive, ma a localizzazioni epatiche secondarie di malattie locali o generali, latenti o misconosciute ²⁾.

Nelle pagine che seguono sono descritti sinteticamente i caratteri specifici dei quattro tipi che abbiamo elencati: di ciascuno di essi la letteratura e la nostra osservazione hanno registrato numerosi esempi. Altri

¹⁾ « Nell'intraprendere un tentativo di classificazione delle singole forme del cosiddetto ittero catarrale noi ben sappiamo quanto siamo ancora lontani da una suddivisione soddisfacente delle singole forme; ma infine, una buona volta bisogna pur cominciare ». (H. Eppinger [9]).

²⁾ A questo proposito ricordiamo che modernamente si attribuisce grande importanza anche al virus reumatico. Oggi è lecito prospettare la possibilità di epatiti acute e croniche reumatiche quali localizzazioni dell'infezione generale: problema molto vasto e difficile per la nota latenza del virus, per la difficoltà di dimostrarne la presenza e l'attività nell'organismo. Notizie importanti su questo argomento si trovano nei lavori di E. Volhard [10] e di R. Basler [11].

E. Volhard insiste sull'importante connessione etiologica del reumatismo e dell'epatite nella cornice dell'infiammazione sierosa, che potrebbe aprire la via alla comprensione etiologica di molti casi di ittero catarrale. Anche recentemente R. Lutembacher e Galimard [12] si pronunciano in favore di una «epatopancreatite reumatica» in base però soltanto ai risultati della prova di carico con galattosio in corso di malattia reumatica.

AA., che come noi hanno tentato una sistemazione dell'« ittero catarrale », sono giunti a conclusioni in parte analoghe ¹⁾.

Ci fermeremo soprattutto sul tipo epidemico. Esso merita sotto molti aspetti uno studio approfondito, per la grande diffusione, per l'importanza dottrinale e pratica dei suoi rapporti con l'e.a.b. sporadica, con la cirrosi criptogenetica, con l'atrofia epatica acuta ad andamento epidemico.

Anche nella nostra clinica sono stati fatti da noi e da collaboratori numerosi esperimenti ed osservazioni sugli aspetti clinici, funzionali, etilogici, ecc., dell'e.a.b. e dell'epatite epidemica in particolare. Le circostanze eccezionali di guerra hanno più volte fermato a mezza via ricerche già bene avviate; nel testo del lavoro riassumeremo i risultati raggiunti finora.

1) Tipo epatocolangitico dell'e.a.b. (epatocolangite lieve).

I casi di e.a.b. appartenenti a questo gruppo presentano note cliniche decise a favore del concetto di una infezione epatocolangitica apparentemente primitiva e criptogenetica, estesa alle diramazioni intraepatiche dei vasi biliari.

Ai fini della diagnosi differenziale rispetto alle epatocolangiti e colangioepatiti secondarie a malattie generali o biliari, è però essenziale l'esclusione anamnestica di colecisto-colangiopatie (di fistole colecisto-duodenali, di coledocite, di duodenite, ecc.) e quella diretta di una infezione nota generale in atto (lue, tifo, colibacillosi, ecc.).

Casi di questo tipo sono ben noti e sono identificabili con la varietà febbrile del comune ittero catarrale ²⁾.

¹⁾ H. Eppinger [4] suddivide il cosiddetto ittero catarrale in tre tipi, tutti col comune denominatore dell'intossicazione alimentare e dell'infiammazione sierosa: 1) ittero parenchimatoso; 2) forma periacinosa o colangitica; 3) ittero da edema nei pressi della papilla di Vater, che l'A. dichiara « straordinariamente raro ».

Nella monografia di G. Holler [5] si trova la seguente suddivisione delle epatiti acute: 1) cosiddette forme alimentari; 2) spirochetosi; 3) infezioni note con ittero, quale indice di un danno epatico; 4) epatite epidemica; 5) danno epatico da sostanze chimiche note. R. Manke e W. Siede [13] suddividono la loro casistica di 456 osservazioni, nei tre gruppi seguenti: 1) casi insorti dopo pasto di cibi conservati alterati: ad acuto inizio diarroico: ittero catarrale grave, forma parenchimatosa; 2) inizio febbrile, con brivido e dolori diffusi: i. e., forma angiocolitica; 3) inizio in cura neosalvarsanica: i. e., epatite tossica e, accanto a queste tre forme particolari del cosiddetto ittero catarrale, sta l'epatite epidemica.

²⁾ Noi pensiamo che le varie interpretazioni patogenetiche avanzate a proposito dell'antico « ittero catarrale », fondate su rari riscontri autopsici e sulla grande varietà del quadro clinico, corrispondano agli aspetti singoli, ma reali, di tipi particolari dell'e.a.b., a parte gli errori diagnostici e nosologici riconosciuti dalla patologia contemporanea. Ciò che soprattutto fu errore, fu l'estensione a tutto il gruppo dei risultati dell'esame istopatologico di alcuni casi, che solo per considerazioni d'indole clinica sono stati riuniti ai molti altri non autopsizzati, sotto la comune etichetta dell'« ittero catarrale » o dell'« epatite semplice ». Ciò equivale a dire che anche nella storia dell'i. e. si trovano elementi a favore di una unificazione preliminare sotto il titolo dell'e.a.b. e di una sua suddivisione in tipi particolari.

Quello « epatocolangitico » richiama i vecchi concetti legati al nome di B. Naunyn [14], che l'i. e. sia sempre dovuto ad un processo infiammatorio a carico delle fini vie biliari intraepatiche: « colangia ». Ricordiamo che anche secondo l'originaria concezione di Umber [15] l'i. e. sarebbe

Riteniamo che tutti possano convenire con noi nell'accettare l'esistenza di tre tipi estremi di e.a.b., l'uno con spiccati disturbi digestivi e apirettico, l'altro con una fase febbrile talvolta molto modesta, precedente la fase itterica apirettica, il terzo con febbre evidente e perdurante quasi quanto l'ittero.

Il nostro « tipo epatocolangitico dell'e.a.b. » corrisponde a quest'ultimo. La febbre è quotidiana, remittente, ma senza gli alti fastigi e i brividi che sono propri della colangioepatite acuta grave ad evoluzione suppurativa, del tutto estranea all'e.a.b.

Oltre al carattere febbrile e al particolare decorso della febbre, che di solito accompagna, per così dire, l'ittero durante l'intera sua evoluzione, hanno molta importanza diagnostica i caratteri dell'ittero stesso, che ha una impronta meccanica, assente nelle varietà puramente epatocitiche dell'e.a.b. (reaz. di H.v.d.B. precocemente diretta pronta, fase preliminare urobilinurica fugace o assente, bilirubinuria precoce, scarsa stercobilina, ipercolelemia e iperbilirubinemia). I disturbi gastrointestinali mancano o sono sfumati e soprattutto tardivi rispetto all'inizio dell'epatopatia, tanto da poter essere considerati ad essa secondari.

Non si notano segni di compartecipazione renale, frequenti in altri tipi di e.a.b. Vi è leucocitosi neutrofila di grado modesto; la v.d.s. delle emazie è sempre aumentata, anche in fase iniziale.

Le prove funzionali manifestano un danno funzionale di intensità molto inferiore a quella, che l'intensità dell'ittero farebbe presumere. Nei casi da noi esaminati troviamo negativa la reaz. di Takata, compromessa la glicopessi (carico con levulosio o galattosio), integra la ureogenesi (coeff. di Clogne). Il sondaggio duodenale riesce facilmente e dà esito a bile ricca di globuli bianchi, anche se di solito batteriologicamente sterile, mentre nel tipo enteropatotossico (ittero catarrale) il sondaggio è meno agevole, per la presenza di spasmi duodenali da duodenite ¹⁾.

stato sempre dovuto ad un processo infiammatorio ascendente le vie biliari; ciò che oggi non si ammette più.

Ma che esista un tipo epatocolangitico del cosiddetto i. c., questo si è generalmente ammesso. Scrive v. Bergmann [16]: « L'ittero semplice contiene in sé certamente un gruppo di affezioni che corrispondono veramente alle colangiti (colangie sec. Umber) e che decorrono con febbre o anche apirettiche », con segni ematologici della natura infiammatoria infettiva del processo (leucocitosi, vel. di sed. accresciuta, deviazione a sinistra dell'indice leucocitico, ecc.) (v. Bergmann G. [17]).

Anche in un lavoro di sintesi di E. Volhard [10] molto recente, si parla di una forma periacinosa o colangitica di epatite acuta; secondo l'A. di epatite sierosa.

Infine, abbiamo già citato lo schema di H. Eppinger [4], in cui è contemplata la forma periacinosa o colangitica dell'i. c.

¹⁾ Dall'esecuzione corrente del sondaggio duodenale in tutti i nostri casi di e.a.b. abbiamo tratto l'impressione che esso sia molto meno agevole nel tipo enteropatotossico e soprattutto nei soggetti con spiccati disturbi digestivi, che in caso di lesioni colangitiche. Nelle epatocolangiti gravi

Etiologicamente indeterminato, il tipo epatocolangitico dell'e.a.b. ha carattere squisitamente infiammatorio: non sappiamo se il processo prenda le mosse dalle vie biliari e di qui investa il fegato, o se invece si estenda dal parenchima all'origine e al primo tratto dal canalicolo biliare.

La prognosi di regola è benigna e il decorso si completa con la perfetta restituzione nei limiti propri dell'e.a.b. E' da notare, però la tendenza alle recidive, sconosciuta in altri tipi di e.a.b. ¹⁾, quale l'epatite epidemica che lascia, almeno secondo alcuni, una durevole immunità.

Non abbiamo raccolto osservazioni personali sull'evoluzione lontana dei casi. E' teoricamente prevedibile, soprattutto in quelli recidivanti, il lento passaggio in colangioepatite cronica e in fine in epatite cronica di origine biliare o epatobiliare (cosiddetta « cirrosi » biliare).

Queste particolarità del processo morboso hanno immediati influssi sulla terapia: poichè il fattore infettivo domina la patogenesi e il carattere colangitico attenua l'entità del rischio dell'insufficienza parenchimale, la cura sarà soprattutto antisettica e coleretica; non raramente il sondaggio duodenale, seguito dall'introduzione di una soluzione concentrata di solfato di magnesio provoca la rapida risoluzione dell'ittero, della febbre, della malattia. Se l'aggravamento generale del quadro o il prolungato decorso costringessero il medico ad abbandonare la diagnosi di e.a.b. per quella di una forma assai più grave di epatopatia, si ricordi che il drenaggio chirurgico delle vie biliari (colecistostomia alla cute) ha precisa indicazione e grande efficacia ²⁾.

ed anche nell'epatocolangite lieve primitiva, che noi identifichiamo con il tipo epatocolangitico dell'e.a.b., il sondaggio non ha mai incontrato difficoltà e ci fu possibile praticare la cura con drenaggio biliare e la sollecitazione della colecinesi con i soliti metodi.

Nel tipo enteroepatotossico, laddove sotto l'aspetto clinico dominano i segni gastroenterici, abbiamo spesso urtato contro uno spasmo pilorico resistente al tempo e alle comuni dosi di atropina. Questa nostra osservazione, che rileva un carattere differenziale dell'un tipo rispetto all'altro, trova conferma in un recente lavoro di J. Pavel [18] in cui è appunto notata la difficoltà di raggiungere col sondino il duodeno nell'ittero catarrale per la sua particolare irritabilità dovuta alla flogosi; l'A. ne descrive importanti segni radiologici: la stasi ipertonica, la discinesia, l'ipotonìa. Tutto ciò trasformerebbe un organo di passaggio e di secrezione in un organo di riassorbimento, con inerenti effetti sull'evoluzione della malattia.

¹⁾ H. Kämmerer [57]: « tutti i clinici sono d'accordo sulla grande rarità delle recidive di ittero semplice. Solo la forma colangitica dell'ittero catarrale recidiva e ricompare d'abitudine ».

²⁾ Tale indicazione, che è precisa ed immediata nella sepsi epatobiliare, nell'e.a.b. epatocolangitica deve essere limitata ai casi ad andamento progressivo, con alta febbre, ittero intenso, leucocitosi; non ci sembra opportuno allargare l'indicazione all'intervento oltre questi confini, già bene tracciati negli importanti lavori di J. Caroli e H. Benoit [19].

Sulla terapia chirurgica degli itteri epatogeni ha scritto anche A. Gambigliani Zoccoli [20] prendendo lo spunto da due casi, purtroppo non completamente studiati, operati con successo. Giustamente l'A. conclude limitando l'indicazione: 1) alla minacciosa comparsa di segni premotori dell'atrofia epatica, se non risolti da un'energica cura di glucosio e insulina; 2) al lungo decorso, oltre 8-10 settimane, senza tendenza alla risoluzione.

La cura colecistostomica dell'ittero catarrale puro e semplice è stata proposta da F. Leclerc [21]: l'A. ha operato di colecistostomia un caso di i. c. dopo 13 giorni dall'inizio; la sorella della p. ebbe a sua volta un ittero poco tempo dopo. A parte altre più evidenti considerazioni, rileviamo

2) *Tipo allergico dell'e.a.b.* (epatite allergica, epatite sierosa in senso stretto).

Noi raccogliamo sotto questo titolo i casi di e.a.b. di cui la patogenesi allergica è documentabile o con le prove adatte o per fatti clinici evidenti; non come aspetto particolare o come interpretazione di una concorrente o componente allergica del meccanismo morboso, ma in senso più limitato, quale meccanismo sufficiente a spiegare il danno epatico e la sindrome clinica.

Con questo non si vuol affatto negare, ma anzi anche si ammette, che una condizione allergica possa concorrere alla patogenesi di molte altre epatopatie acute e croniche attraverso gli schemi morfologico-funzionali dell'infiammazione sierosa o altrimenti. Ma vorremmo mantenere separato quel gruppo di casi, nei quali il meccanismo morboso può essere ricondotto per intero alle conseguenze dell'incontro di un allergene con un organismo o con un organo sensibilizzato, intendendosi questa affermazione come documentabile e non soltanto come una ipotesi analogica. Similmente, in altro campo, si è ritenuto giusto di separare i casi di asma anafilattico puro provatamente tale (tipo asma da pollini, da emanazioni animali, da farina, da cascame di seta, da polvere di casa, ecc.) con allergene noto e dimostrato, nei quali il fenomeno allergico rende conto di tutta la sindrome, dai casi di asma in campo, ad esempio, di bronchite cronica, con secondario enfisema (e cuore destro), nei quali il fenomeno allergico costituisce solo un fattore della patogenesi e rende conto di una parte dei sintomi, ma non di tutto il quadro morboso. Anche nel campo dell'e.a.b. è ovvio che in quasi tutti i casi, siano essi da virus, da germi noti, da tossici alimentari o enterogeni, da flogosi delle fini vie biliari, evolvano essi verso una rapida guarigione o verso la sclerosi o l'atrofia, può essere sostenuta la partecipazione patogenetica di fenomeni di allergia generale o d'organo.

Non a questo intendiamo riferirci, ma ai casi in cui è lecito parlare di malattia allergica e nei quali tale natura è documentabile.

/ Sono noti i casi di « ittero semplice » (e.a.b.), ricorrenti dopo l'assunzione di un cibo particolare, inquadrati da orticaria, da fugaci artralgie, talvolta con idrope articolare e eosinofilia ematica, o talora colite eosinofila e caratterizzati da cutipositività all'allergene, con esito positi-

che l'A. ci informa della guarigione dell'operata, ma non ci dice che cosa sia avvenuto della sorella, che noi pensiamo quindi sia ugualmente guarita senza difficoltà.

Dieci anni fa M. Donati [99] ha eseguito con successo a scopo terapeutico la colecistostomia alla cute in casi che decorrevano con febbre e con decadimento delle condizioni generali ma senza ittero, con bilicultura ed emocultura negative, con funzioni epatiche molto compromesse per lesioni degenerative parenchimali e che l'A. chiama « epatopatia febbrile non itterogena ».

vo della prova sperimentale di scatenamento, forme talora a ripetizione quando ricorre l'assunzione di determinate *noxae* relative alla sensibilità del soggetto. E' noto il quadro di « epatite semplice » nella cornice della malattia da siero, in quella dell'eritema nodoso, o nello choc anafilattico, comunque scatenati.

Meno definiti sono invece i rapporti con le forme di ittero epatocel- lulare da freddo, e dell'ittero emozionale e nervoso, l'essenza patogene- tica delle quali forme è tuttora molto discussa. Anche questi casi, secondo alcuni, si potrebbero inquadrare nel tipo allergico dell'e.a.b., attribuendo significato determinante, più che alla natura del momento causale, al mec- canismo della sua azione, riferibile, sia nel caso dell'epatite allergica da antigene noto, sia in quello nervoso od emozionale o da freddo, alla for- mazione o alla liberazione o all'arresto della disintegrazione di sostanze molto attive sulla permeabilità. Secondo E. Volhard [10], è indubbio che la malattia infiammatoria del costituente mesenchimale del fegato possa verificarsi su base allergica. Oltre alle note possibilità di sensibilizzazione e di scatenamento generale per via arteriosa, e di sensibilizzazione e di sca- tenamento locale d'organo per via portale, l'A. prospetta a base dell'« epa- tite allergica » uno spasmo delle arteriole epatiche, per analogia con ciò che avviene nella glomerulonefrite.

Un problema più vasto è sorto dalle amplificazioni e modificazioni che ha subito il concetto di allergia: i termini di parallergia, patergia, aller- gia negativa, ecc., esprimono appunto tali variazioni. Nel nostro argo- mento l'affermazione della natura allergica in senso assoluto di tutta l'e.a.b. si riferisce alla possibilità di scatenamento aspecifico (parallergia) ¹⁾. Que- sti però sono ardui problemi di patogenesi, mentre noi non intendiamo uscire dal campo clinico, poichè nell'insieme il caso di epatite allergica, nei termini ristretti da noi fissati, è assolutamente caratteristico e Corelli [22, 118] della nostra Clinica, vi ha bene richiamato l'attenzione.

¹⁾ L'ipotesi della patogenesi allergica dell'i. e. in termini molto ampi è caldeggiata nella nostra Clinica da F. Corelli [22, 118] sulla base delle analogie con sindromi provatamente aller- giche, dell'esistenza di sindromi miste di ittero e di segni di sicura natura allergica, e per rap- porti di tempo che in numerosi casi sembrano legare l'incontro coll'allergene alla comparsa del- l'ittero.

L'A. enumera parecchi casi, di altri e suoi, molto dimostrativi. Fra i più singolari ricorda- mo quello di un cameriere di 55 anni, che nel corso di 20 anni ebbe più di trenta crisi d'ittero, alcune in stretto rapporto con delle forti emozioni, ma la maggior parte comparse dopo vitto di spinacci e di foglie di cavolfiore. L'ittero comportava urine scure, prurito e talvolta emorragie. L'A. si chiede come si possa, di fronte a un caso simile, non pensare all'allergia da alimenti.

Purtroppo manca l'esame clinico obiettivo, nè fu possibile lo studio dei caratteri biochimici dell'ittero, nè fu fatto alcun tentativo di conferma del valore antigene degli spinacci o delle fo- glie di cavolfiore con prove cutanee, o con quella di Voghan o simili. In questo caso, come in tutti gli altri citati dall'A., i fondamenti per l'interpretazione allergica dell'episodio epatico sono essenzialmente anamnestici e analogici.

In questo più che negli altri dovrà essere sperimentata la terapia antiallergica e in questi casi l'indagine clinico-scientifica avrà più successo nel tentativo di dimostrare l'essenza allergica del processo morboso. In questo ben delimitato settore noi crediamo che con molta maggiore proprietà che in altri, si possa parlare anche in campo clinico di « epatite sierosa », non come di un fondamento fisiopatologico ed anatomico, ammesso da alcuni AA. in tutte le epatopatie acute e croniche, secondo una discutibile generalizzazione, ma quasi nel senso di una entità nosologica a se stante. Infatti mentre di fronte al caso comune (non puramente allergico) di e.a.b. noi riteniamo che si possano prospettare fondamenti vari (epatite, epatosi, colangite; secondo altri anche duodenite, pancreatite, coledocite), nè vediamo come tutti i reperti istoanatomici finora raccolti possano essere aggiornati negli schemi dell'infiammazione sierosa, questa nell'epatite allergica vera, in senso stretto, bene si inquadra con la particolare patogenesi e con la particolare natura del processo morboso.

Per la grande attualità dell'argomento e le generalizzazioni secondo noi non giustificate che ne sono state fatte, non ci sembra inutile ricordare i concetti fondamentali sull'epatite sierosa, esposti nel trattato di H. Eppinger [23].

La base morfologica fondamentale dell'infiammazione sierosa del fegato è costituita dall'allargamento dello spazio del Disse, compreso fra la travata epatica cellulare e la parete del capillare sanguigno che la segue. Che tale spazio pressochè virtuale potesse in condizioni patologiche allargarsi, era già stato visto; ma per primo Rössle interpretò tale allargamento come espressione di una infiammazione sierosa, analoga ad una pleurite sierosa, che provoca la essudazione di liquido sieroso dal capillare ematico entro lo spazio del Disse.

Da notare la scarsa quantità di leucociti, per cui molti patologi rifiutano il termine di « infiammazione ». Rössle crede di aver trovato in questa inf. sierosa acuta il primo stadio — tanto a lungo cercato — della flogosi epatica cronica e vi costruisce sopra la sua concezione della cirrosi epatica.

H. Eppinger ha fatto sul cane e sulla salamandra delle prove di intossicazione epatica sperimentale con varie sostanze e da questi risultati ha tratto il suo famoso schema dei quattro stadi dell'epatite sierosa, che egli chiama « rappresentazione schematica delle alterazioni epatiche nella intossicazione acuta da formiato di allile », ma che nell'interpretazione di numerosi autori assume valore molto più generale. Più oltre l'Eppinger dice (pag. 137) che con una lunga serie di ricerche collaterali gli fu possibile di seguire il fenomeno dello stravasamento di plasma anche nell'uomo ammalato. « Apparentemente le più diverse infezioni e intossicazioni si inquadrano in queste alterazioni ». E perciò gli sembra lecito di trasferire alla patologia umana molte conclusioni dello studio sperimentale.

Senza altra documentazione segue una tabella, in cui le più varie condizioni morbose epatotrope vengono collegate a ciascuno dei primi tre stadi dell'infiammazione sierosa illustrati dal citato schema delle alterazioni epatiche da formiato d'allile. Ad es.:

PRIMO STADIO

Allargamento dello spazio del Disse (compreso l'edema degli spazi periportal e l'edema del letto colecistico)

- a) difetto di O_2 (asfissia, lenta agonia)
- b) beriberi
- c) stasi acuta
- d) molte malattie infettive
- e) molte intossicazioni (per es., da veronal, luminal)
- f) ustioni, gas da guerra
- g) uremia

SECONDO STADIO

Allargamento dello spazio del Disse, più
dissociazione delle travate epatocellulari

- a) malattia di Basedow
- b) intossicazione alimentare
- c) itt. cat. (atrofia epatica)
- d) malattie infettive gravi
- e) stasi cronica

TERZO STADIO

Allargamento dello spazio del Disse, più
danno mesenchimale

- a) stasi
- b) itt. cat. (cirrosi iniziale)
- c) malattie infettive gravi
- d) intossicazione alimentare
- e) ustioni.

Nella tabella è omissa il 4° stadio, che nello schema tratto dalla intossicazione epatica acuta da formiato d'allile l'A. chiama: « dello scioglimento (Auflösung) della struttura epatica ».

L'Eppinger conclude di non preferire personalmente il termine di infiammazione o quello di essudazione sierosa; ritiene invece fondamentale il fatto che nelle occasioni più diverse (infezioni, intossicazioni, traumi) possa modificarsi la permeabilità della membrana che separa il capillare sanguigno « dagli spazi interstiziali dei tessuti ». Il plasma trasuda e ne possono derivare ai tessuti i danni più complessi, poichè il liquido albuminoso separa le cellule dal vaso e compromette il metabolismo e gli scambi gassosi; perciò l'infiammazione sierosa sarebbe uno dei fattori di maggior peso per la costituzione delle parenchimopatie per esempio epatiche.

Abbiamo fatto questa digressione per mettere in chiaro da che base siano partiti, verso un così grande successo in tutti i campi della patologia epatica, il concetto e il nome di epatite sierosa. Abbiamo già ricordato che nella monografia di Holler [5] tutte le epatiti acute, primitive e secondarie, sono considerate epatiti sierose; cioè l'A. ritiene di poter ormai trascurare tutto ciò che l'istopatologia ha messo in luce prima e al di fuori delle interessanti concezioni dell'illustre patologo viennese.

Pur riconoscendo l'interesse delle ipotesi di Rössle e di H. Eppinger noi invece non ci sentiamo di scostarci da un sano eclettismo, che non può prescindere dai reperti istopatologici classici, che le nuove teorie non possono annullare.

Proprio nei casi di questo gruppo, per i rapporti noti che legano il fenomeno anafilattico all'innervazione vegetativa, potrebbero trovare indicazione gli interventi sul simpatico spinale proposti da qualche autore per la cura dell'« ittero catarrale », benchè la benignità e la frequente brevità della malattia rendano molto difficile la dimostrazione dell'utilità reale del procedimento e superfluo l'intervento chirurgico ¹⁾.

3) Tipo enteroepatotossico dell'e.a.b. (ittero catarrale in senso stretto).

In alcuni casi di e.a.b. il quadro clinico è dominato da disturbi gastrointestinali iniziali e perduranti, imponenti, riferibili con l'anamnesi

¹⁾ Può qui per completezza ricordarsi un lavoro recente di W. Dick [24] per le osservazioni singolari e la proposta terapeutica ch'esso contiene. L'A. ha osservato che casi anche « seri » di ittero epatocellulare sono guariti dopo un qualsiasi intervento sull'addome superiore (dalla parentesi alla laparotomia esplorativa); ne è stato indotto a studiare l'azione dell'anestesia e del trauma operatorio sull'ittero parenchimatoso.

Dopo molte prove ha stabilito che l'iniezione di 30-40 cc di novocaina-adrenalina ½ % per via epidurale fra 11 e 12 D provoca il pronto miglioramento e talvolta la guarigione dell'ittero. In un caso l'A. ottenne il successo con la semplice puntura dello spazio epidurale, che provocò un collasso. Il metodo ha avuto successo in 14 casi su 19; i 5 negativi si rivelarono d'ittero meccanico, da calcolo o da tumore.



ad alimenti quali o quantitativamente incongrui e dalla mancanza o almeno dalla esiguità della febbre. Un esame più preciso e le ricerche di laboratorio mostrano che la tumefazione epatica è modesta, la milza indenne, l'ittero nettamente epatocellulare. La velocità di sedimentazione non è sensibilmente mutata; la formula ematologica è indifferente. La reazione di Takata è per lo più negativa, mentre le prove della funzione glicoregolatrice rivelano alterazioni precoci, costanti, intense.

I casi sono sporadici o ad andamento pseudoepidemico (in tal caso in rapporto con una sorgente comune alimentare o idrica). La gravità del danno epatico è molto varia: dal lieve subittero di breve durata dopo forti disturbi gastrointestinali tossici (vomito e diarrea), vi è una scala continua di intensità fino anche al rarissimo evento di atrofia acuta. Il problema dell'importanza di questo tipo di e.a.b. quale fattore della cirrosi è arduo anche perchè è difficile differenziare la cirrosi epatica dall'epatite cronica ipertrofica ad evoluzione sclerotica, descritta in esito alla atrofia epatica subacuta ¹⁾, che può costituire la base anatomica di un processo enteroepatotossico di spiccata intensità.

Si tratta infatti di un danno epatico che giunge all'organo per via portale, che è prevalentemente a carico del parenchima, dovuto all'azione di sostanze tossiche di origine o di provenienza intestinale.

Questa forma si identifica con quella descritta da Eppinger [1] col nome di « ittero cosiddetto catarrale », da lui studiata non solo con tentativi biotici, ma anche con prove di riproduzione sperimentale.

Anche secondo noi ha grande importanza caratterizzatrice l'intervento di un tossico alimentare o enterogeno, di natura indeterminata o molteplice; entrano nel gruppo i casi di e.a.b. da carne o pesce guasto, da funghi, da bevande alcoliche, da intossicazione alimentare in senso lato. Ne teniamo invece separati i casi di vera e pura epatosi tossica da tossico noto e ben specificato (esempio: fosforo). Nel tipo enteroepatotossico infatti il danno è solo prevalentemente, non esclusivamente, degenerativo; l'attuale concezione etiologico-istologica della malattia è molto eclettica.

Che i disturbi gastrointestinali siano presenti pressochè in tutti i casi di e.a.b. è noto; ma nel tipo enteroepatotossico essi sono precoci, costanti, intensi e preminenti, talchè non sembra che possano essere secondari ad un danno epatico precoce, ancora in fase anitterica. Che un meccani-

¹⁾ M. Bufano [25]: le atrofie acute e subacute del fegato con quadro clinico di cirrosi. Descrizione clinica ed istologica di due casi personali. L'A. conclude: per caratterizzare un fegato tipicamente cirrotico è sufficiente lo sconvolgimento della struttura normale con fatti degenerativi a carico degli elementi epiteliali e sostituzione di questi con connettivo o reticolare o collagene o cicatriziale? Se sì, questi casi appartengono alla cirrosi di Morgagni-Laennec più o meno tipica. Se si richiedono caratteri istopatologici più minuti, allora si tratta di una entità nosologica a sè stante.

smo infettivo possa partecipare alla patogenesi è anche verosimile e ammesso da molti autori, sia per secondaria virulentazione della flora intestinale, sia per presenza dei germi che abbiano reso tossici gli alimenti. Così si interpreta da alcuni la ricca casistica di guerra di « ittero catarrale » con reperto positivo di agglutinine del gruppo tifo-paratifo ¹⁾.

Non ci sembra possibile confondere l'e.a.b. di questo tipo etiologico con l'epatopatia secondaria che raramente compare in corso di infezione generale da germi del gruppo tifo-paratifo o da dissenterici. Questa esce dal campo delle epatopatie acute primitive, poichè non rappresenta l'intera forma morbosa, ma una localizzazione o una complicanza di una malattia generale a etiologia nota (epatopatie secondarie infettive e tossiche).

Non contrasta con la natura del danno epatico una reazione febbrile talvolta protratta, ma sempre molto modesta ed irregolare, senza alcun ciclo evidente, nè alcun evidente legame con l'evoluzione dell'ittero.

Sono noti casi di e.a.b. di tipo enteroepatotossico ad evoluzione apparentemente anitterica: la sindrome consiste di epatomegalia modesta con urobilinuria netta e prove della galattopessi alterate, dopo una intossicazione alimentare. In questa direzione l'e.a.b. sfuma verso un « consenso » o « risentimento » epatico del quale però non è possibile valutare il peso, quale punto di partenza di successive manifestazioni morbose epatiche, soprattutto se tali insulti epatici enterotossici si susseguono o si cronicizzano. Non si può escludere che un danno epatico di questo tipo sia altrettanto importante per l'avvenire dell'organo, di quello brusco e grave cui corrisponde la cosiddetta atrofia subacuta. Questi concetti hanno già trovato assertori autorevoli e veste di documentazione casistica [27, 75].

Per quanto riguarda l'intima natura del danno epatico, è chiaro che debbono essere postulate varie teorie. In essenza, si tratta di concepire la natura dell'azione tossica. Si può pensare che essa sia dovuta alle proprietà dirette, attive della sostanza dannosa. Oppure che questa sia dannosa in quanto agisce su un terreno (fegato) preparato, ipersensibile in senso specifico o aspecifico, ciò che equivale a parlare di patogenesi allergica. Problema forse insolubile; nè la sua formulazione autorizza ad identificare il tipo enteroepatotossico con quello francamente allergico (anafilattico) dell'e.a.b.; abbiamo già insistito su questi concetti.

¹⁾ O. Malaguzzi-Valeri [26] ha esaminato sierologicamente 1386 casi di epatite epidemica quanto ad agglutinazione dei bacilli del tifo, dei paratifi A e B, di Shiga, di Flexner, di Bang e di Bruce.

In 204 casi (15 %) ha ottenuto risultato positivo. Dopo attento studio può escludere che le agglutinzioni siano state provocate da fenomeni immunitari. Ritiene più probabili modificazioni ignote del siero, per la presenza di sostanze abnormi versantesi in circolo in particolari condizioni di sofferenza epatica, atte a creare condizioni adatte per l'agglutinazione spontanea degli agglutinogeni ciliari, a tipo di « conglutinazione ».

Come nel tipo allergico, così in quello enteropatatossico il metodo biottico ed i rari reperti d'autopsia hanno dato risultati molto vari, sotto alcuni aspetti analoghi a quelli ottenuti sull'animale da esperimento con sostanze ad azione elettiva sul fegato. Da molti si parla di epatite sierosa, come di un concetto anatomico-funzionale moderno, da sostituire a quello anatomico antico di ittero catarrale per dare base alla sindrome (secondo noi definibile per ora solo con caratteri clinici), che noi chiamiamo e.a.b.

Anche nel tipo enteropatatossico si tratterebbe di epatite sierosa. Da un punto di vista strettamente morfologico e con riferimento ai noti schemi di Eppinger, noi pensiamo che si debba considerare che ogni organo si altera secondo le linee fondamentali tracciate dalla sua struttura, dai rapporti particolari che in esso contraggono il parenchima e le varie sezioni del mesenchima (stromale, reticoloendoteliale, vasi sanguigni portali, epatici e sovraepatici, vasi biliari, sistema linfatico nel caso dell'epatone). Quanto poi ai rapporti fra epatite sierosa ed edema del fegato, nel senso più lato, non ci sentiamo di assumere una posizione netta; pensiamo però che grande importanza differenziale spetti, più che a particolari morfologici, alla speciale potenza evolutiva del liquido essudatizio e delle lesioni iniziali.

Per inquadrare una concezione moderna del cosiddetto ittero catarrale sia con gli antichi reperti anatomici di Virchow sia con quelli recenti radiologici di alterazioni duodenitiche [28] ¹⁾, si ammettono manifestazioni catarrali duodenitiche nel corso delle alterazioni digestive, che danno il via al danno epatico. Invece la coledocite catarrale con muco ostruente esce dal campo delle epatopatie in generale e particolarmente da quello delle epatopatie primitive poichè si tratterebbe in tal caso o di patologia delle vie biliari, con rispetto anatomico-semeiologico-funzionale del fegato ²⁾, o di una colangioepatite secondaria a coledocite ascendente, nel qual caso il quadro clinico è dominato dalle note infettiva e febbrile e l'ittero è inizialmente meccanico e diviene solo in secondo tempo epato-

¹⁾ Espressione di tali alterazioni duodenali è la difficoltà ad eseguire il sondaggio duodenale in questo tipo di e.a.b.

Noi stessi ne abbiamo fatto più volte la prova. La presenza di spasmi rende difficile il passaggio del sondino, non ostante le solite manovre.

Noi consideriamo anche questo un carattere differenziale proprio del tipo enteropatatossico dell'e.a.b.

²⁾ Ciò vale anche per il 3° tipo particolare di i. c. della classificazione di H. Eppinger [29] « prodotto da edema nei pressi della papilla di Vater », sia l'edema duodenale, pancreatico o del coledoco; e per i casi classificati da E. Chabrol [30] nell'ittero catarrale, una intesi come espressione clinica di pancreatite o di duodenocoledocite o di coledocite ostruente.

Noi ci riferiamo all'e.a.b., non alla patologia del coledoco o della papilla di Vater, cui non partecipano i segni clinici e funzionali specifici del danno epatico.

cellulare; in ogni caso entità morbosa molto differente da quella che abbiamo descritta come un tipo particolare di e.a.b.

Mentre per i casi tipici, con nette note gastroenteritiche, il giudizio è facile, esso è arduo nei casi incompleti. Da questi casi incerti di ittero epatocellulare sporadico usciranno forse nuovi tipi di e.a.b.; a meno che l'identificazione del virus specifico dell'epatite epidemica consenta di riconoscere in questi casi male classificabili, forme fruste di quella malattia, ciò che alcuni autori accettano fin d'ora.

Nel tipo enteropatatossico dell'e.a.b. la terapia si conforma al concetto etiopatogenetico; in questo, più che negli altri tipi, è indicata una severa dietetica e trovano indicazione le cure di protezione epatica, che tendono ad assicurare la ripresa funzionale ed eventualmente anche la parziale rigenerazione dell'organo.

4) Tipo epidemico dell'e.a.b. (epatite epidemica criptogenetica).

Questo dell'epatite epidemica è un argomento appassionante ed è possibile che in questo campo si trovino le fila di molte questioni per ora alquanto oscure, fra le quali prima la sistemazione dei casi di e.a.b. sporadici di tipo indeterminato. Premettiamo al suo studio alcune considerazioni generali, su alcune delle quali ritorneremo più oltre, affinché sia ben definito l'obiettivo della nostra esposizione.

Tre caratteri conferiscono all'epatite epidemica dignità di entità morbosa autonoma: l'etiologia sconosciuta, il carattere epidemico, la contagiosità¹⁾.

Quello dell'*etiologia sconosciuta* è un carattere negativo di molto valore: serve a differenziare l'epatite epidemica da tutte le epatopatie acute secondarie in corso di malattie infettive da germe noto (tifo, paratifi, malsue, dissenteria, lues, spirochetosi [leptospirosi²⁾] ecc.). Affinchè si possa parlare di epatite epidemica esse devono essere state escluse tutte, ciò che non è sempre facile nel caso di manifestazioni morbose collettive

¹⁾ Nel trattato degli itteri di E. Chabrol [31] (1932) due facciate e mezza sono intitolate agli « itteri infettivi epidemici », nome che l'A. dichiara di preferire a tutti i precedenti (ittero febbrile non spirochetico, ittero pleiocromico infettivo, ittero infettivo benigno, emittero febbrile, terzo ittero).

L'argomento è trattato in modo non chiaro ed incompleto, ma è evidente che già allora l'A. aveva la sensazione di aver a che fare con qualche cosa di particolare, benchè ancora non bene differenziato. Egli enumera i seguenti caratteri speciali della malattia: 1) contagiosità per contatto e attraverso il sangue; 2) benignità; 3) esito negativo delle ricerche batteriologiche; 4) stagionalità estivo-autunnale.

²⁾ Fra le leptospirosi itterigene, a parte la leptospirosi itteroemorragica, ricordiamo la febbre « del fango » o « dei campi » dovuta ad infezione con leptospire di varia specie (grippotifosa, canicola, ecc.), osservata in grandi epidemie operarie in Slesia e nella Baviera Orientale. Secondo la breve descrizione di K. Gutzeit [32] o quella molto simile di Gilsanz [33] il quadro clinico abituale della « Schlammfieber » registra disturbi gastroenterici, dolori muscolari, esantema morbilli-

in clima di guerra, spesso senza possibilità di ricerche speciali. Perciò è giustificata qualche riserva nell'interpretazione di alcune epidemie di ittero storiche, benchè la grande diffusione e l'insieme del quadro clinico stiano in molti casi a favore dell'epatite epidemica. Abbiamo già rilevato il fatto apparentemente singolare che questa malattia, conosciuta da circa tre secoli, e che in questa sola guerra ha colpito tante decine di migliaia di persone, non abbia trovato alcun cenno o qualche cenno soltanto in opere trattatistiche anche recenti ¹⁾. Crediamo di non esagerare affermando che a molti i suoi limiti appaiono tuttora incerti rispetto alla malattia di Weil e a qualunque ittero infettivo a manifestazione epidemica. Diciamo « apparentemente singolare » perchè la causa ne è chiara. E' storicamente noto l'episodio epidemico di ittero, così legato alla guerra, da giustificare il vecchio nome di « ittero castrense »; l'interpretazione etiologica ha seguito il progresso della tecnica medica.

L'indagine batteriologica, sperimentata su larga scala solo durante la guerra 1914-18, ha trovato in alcuni focolai dei germi noti; nell'episodio studiato da uno di noi (Frugoni) con Cannata, Gardenghi e Cappellani il paratifico ²⁾ e raramente la spirocheta i. e. [42, 43, 100]. Solo lo studio batteriologico delle epidemie più recenti, che hanno colpito le popolazioni civili durante il decennio 1930-1940 ha rivelato che nella maggior

forme, albuminuria, epatomegalia, ittero non costante, ma frequente. Si tratta, secondo J. Ka-the [34], di una epatite parenchimatosa con note infiammatorie molto spiccate; nell'insieme, il decorso può essere molto simile a quello del morbo di Weil ed è stato osservato l'esito mortale.

Il problema delle leptospirosi è stato oggetto di molti e fortunati studi anche nel nostro Paese: rimandiamo in proposito al lavoro monografico di C. Cantieri [35], nel quale sono ampiamente illustrati, accanto a contributi personali, i lavori fondamentali di Babudieri [37] e di Minio [36], specie riguardanti la leptospirosi delle mondariso, dovuta ad una varietà della *L. Bataviae*, la *L. Oryzeti* (Bab.).

¹⁾ v. Bormann [38]: nel trattato delle malattie infettive di Jochmann, in quello di Kolle e Hetsch, nella terza edizione del trattato di Kolle, Kraus e Uhlenhuth l'epatite epidemica è trascurata. Nella patologia speciale di Kraus e Brugsch la diagnosi differenziale con la malattia di Weil è appena accennata e lo stesso avviene nella « Nuova clinica tedesca ». Nè la letteratura degli altri Paesi è più espressiva. Una migliore trattazione si trova nel libro di pediatria di Feer (1938) e nell'ultima edizione del trattato di Mohr e Stahelin (1939). Ma anche nella letteratura speciale l'epatite epidemica viene spesso confusa col m. di Weil. A proposito dell'epidemia che ha colpito i lavoratori dello zinco di Wilhelmshurg, Holm (1939) parla di una forma morbosa sconosciuta in Germania. « Io stesso nell'anno 1937-38 vidi porre la diagnosi di m. di Weil, di tifo, di dissenteria, di grippe addominale, di ittero catarrale, di sospetta nuova malattia contagiosa; l'epatite epidemica era sconosciuta ».

A queste considerazioni di v. Bormann aggiungeremo che nemmeno nel trattato sulle epatopatie di H. Eppinger [1] (1937) si parla dell'epatite epidemica; l'Eppinger è il solo Autore che anche in tempi recenti si rifiuti di accettarne la autonomia e l'etiologia sconosciuta, ma certamente infettiva, in nome delle sue note teorie sull'epatite sierosa da tossici alimentari.

Per quanto riguarda la letteratura italiana, circa dieci anni fa, un gruppo di lavori poco o affatto citato dagli AA. posteriori, ha chiaramente messo in luce l'essenza e i sintomi fondamentali dell'epatite epid., della quale solo oggi possiamo valutare in pieno il significato, l'importanza, l'interesse (fra gli altri Bottaliga [39], Dondi [41], A. Celentano [73]).

²⁾ Frugoni C., Gardenghi G. e Ancona G. [42]; Frugoni G. e Cannata S. [43]: osservazioni raccolte su circa 300 casi. Nel 28 % circa presenza di germi del paratifo (con grandissima pre-

parte dei casi la ricerca batteriologica più completa è negativa; così è stato riconosciuto e poi da tutti confermato il carattere della criptogenesi. Le epidemie di questa guerra, grazie ad alcuni lavori monografici molto recenti ¹⁾, hanno trovato il campo scientifico preparato ad interpretare esattamente l'« ittero castrense » come espressione di una malattia prima misconosciuta (l'epatite epidemica criptogenetica) e già pronto per iniziare ricerche dirette ad identificarne l'agente infettivo nel settore degli ultravirus, e crediamo di non errare prevedendo non lontana la risoluzione del problema.

Quando lo scopo sarà stato raggiunto e sarà noto il ciclo del virus nell'organismo infetto, l'epatite epidemica uscirà dall'ambito delle epatopatie acute primitive, per entrare, quale entità morbosa autonoma ed etiologicamente unitaria, nel campo delle infezioni generali epatotrope, accanto alla spirochetosi itteroemorragica. Ma finchè il criterio etiologico farà difetto e quello clinico dominerà la sistematica, l'epatite epidemica non può essere considerata altrimenti che come un tipo particolare di epatopatia acuta benigna.

Secondo carattere fondamentale è quello della epidemicità vera, a multipli focolai, con carattere stagionale, legata a quel complesso di fattori biologici sfavorevoli, che costituisce il « clima di guerra ». Tale epidemicità è reale, non apparente; non è legata nè al vitto comune, nè al rifornimento idrico, nè all'ambiente specifico, nè ad ectoparassiti e quindi differenzia nettamente questo tipo di e.a.b. dagli altri tre, che sono essenzialmente sporadici anche se talvolta in apparenza epidemici allorché uno stesso fattore dannoso colpisce ad un tempo molte persone; ciò accade per il tipo enteropatotossico dopo intossicazione alimentare di una comunità ²⁾.

valenza del paratifo B) nelle feci e nel 27 % nella bile. Presenza in un buon numero degli itterici e in tutti i casi con germe presente nella bile, di sieroagglutinazione positiva.

Disturbi gastrointestinali evidenti; scarsa febbre per lo più iniziale; milza aumentata di volume in più della metà dei casi. Quattro casi rapidamente mortali col quadro clinico dell'atrofia epatica acuta e con quello autotipico dell'atrofia gialla. Vasi biliari indenni. Frequenti postumi di iposurrenalismo cronico.

¹⁾ Ci riferiamo alle monografie di P. Selander [44], di v. Bormann [38] e di G. Holler [5].

²⁾ In un sanatorio della Svezia (in provincia di Västerbotten) comparvero in pochi giorni 178 casi di epatite con ittero, che R. Hallgren [45] (1942) presenta quali casi di epatite epidemica contratti per via digestiva.

Noi pensiamo piuttosto al tipo enteropatotossico dell'e.a.b.; infatti la malattia risultò legata all'inquinamento (da un pozzo nero) di una fonte d'acqua potabile e risanata questa i casi cessarono, nè alcuno dei nuovi arrivati al sanatorio, benchè posti a contatto con gli itterici, si ammalò di epatite. I sintomi subiettivi predominavano a carico del tubo digerente: nausea e vomito nel 72 % dei casi. In questa manifestazione morbosa sono dunque mancati sia la contagiosità, sia il vero carattere epidemico e l'identificazione di una fonte inquinata limita anche il terzo carattere (etiologia sconosciuta) della epatite epidemica vera.

Il terzo carattere fondamentale è quello della contagiosità, che può ritenersi senz'altro dimostrata. Riferiremo più avanti alcuni fatti molto dimostrativi noti dalla letteratura e diremo dei limiti della morbidità. Accadde a noi stessi di vedersi fare itterico, col tipo dell'e.a.b., un ammalato di arteriosclerosi ipertensiva con sindrome pseudobulbare, cinquantenne, ricoverato nella nostra clinica accanto ad alcuni soldati affetti da tipica epatite epidemica. Non ci era mai occorso di veder sorgere un ittero accanto ad altri casi di ittero non epidemico.

Tale contagiosità ha trovato recentemente conferma in importanti esperimenti di trasmissione volontaria ed involontaria della malattia da uomo a uomo.

Ma anche nelle linee del quadro clinico tipico, così quale esso appare dalla descrizione degli AA. che ne hanno fatto durante questa guerra ampia esperienza, e alla nostra personale, si trovano facilmente tratti caratteristici, nettamente differenziali rispetto agli altri tre tipi particolari dell'e.a.b. (vedi più avanti).

Può tuttavia in primo luogo ricordarsi il decorso clinico, in tre fasi successive, delle quali le prime due più o meno sfumate: la prima di prodromi generali; la seconda febbrile anitterica; la terza itterica apirettica. Questo decorso clinico richiama ad un virus e al suo ciclo biologico. Fra le note obiettive, domina il quadro l'epatosplenomegalia, spiccata per entità, consistenza e durata. L'esame del sangue mostra mononucleosi assoluta, spesso associata, durante il periodo di stato, a netta leucopenia. L'ittero ha carattere epatocellulare e si accompagna a scolorimento, non ad acolia fecale. Dal punto di vista semeiotico-funzionale, a parte la netta compromissione di molte funzioni epatiche (glicopeptica, ureogenetica, idroregolatrice, ecc.), ricordiamo che spesso la reazione di Takata è completamente e reversibilmente positiva, ciò che conferisce al danno epatico dell'epatite epidemica un'impronta e una potenza evolutiva particolare sì che nei suoi possibili esiti lontani può figurare l'evoluzione più o meno tardiva verso la cirrosi.

Ricordiamo infine che la malattia predilige l'infanzia, ha un suo carattere stagionale (autunnale e invernale) e che la sua evoluzione totalmente anitterica sarebbe per qualche AA. altrettanto frequente di quella itterica, ciò che complica molte questioni (tempo di incubazione, portatori sani, via della trasmissione, ecc.). Ricordiamo infine che l'ep. ep. sembra conferire immunità e avere rapporti coi casi di epatopatia acuta da siero omologo, da trasfusione, ecc.

Prospettata così la fisionomia generale e la grande importanza dell'epatite epidemica, passiamo allo studio dettagliato del problema etiologico ed epidemiologico, del quadro clinico e del decorso, di alcune delle

importanti questioni connesse coi suoi rapporti con altri tipi di epatopatie acute e croniche, della possibile evoluzione verso la cirrosi e verso la atrofia acuta di una malattia, che nella grande maggioranza dei casi è lieve e benigna.

Ci incoraggia ad uno studio approfondito la nostra larga esperienza in merito e il fatto che — a nostra nozione almeno — questo nostro è il primo lavoro italiano di sintesi in un argomento di così generale interesse e di così notevole importanza scientifica e clinica.

* * *

Nell'iniziare lo studio dell'epatite epidemica e l'esposizione dei risultati delle nostre ricerche e osservazioni, vorremmo limitarci a cenni storici molto sommari; essi sono abbastanza ampi nelle monografie di P. Selander [44] e di v. Bormann [38]. Da esse e da altri lavori particolari (di F. Lainer [40], di R. Basler [46], di B. Barber [47], ecc., si apprende come non sia certo se la più antica epidemia di ep. ep. sia stata quella studiata da Henry de Beer nel 1629, quella delle Baleari del 1745 o l'epidemia di Gottinga del 1761. E' certo che (vedi v. Bormann [38]) da quando l'ep. ep. o, secondo l'antica denominazione, l'ittero castrense o infettivo o epidemico fu osservato per la prima volta, non vi fu guerra senza epidemia fra le truppe e tra le popolazioni. Al tempo delle guerre Napoleoniche, ne scrisse lo stesso Larrey e già allora la malattia si presentò ubiquitaria (in Francia, in Egitto, in Prussia, in Polonia) come nella guerra in corso. L'interesse di tali storiche premesse non è molto grande, per la pratica impossibilità di riconoscere la vera natura dell'ittero, poichè è certo che non soltanto l'ep. ep. quale oggi la si intende, ma qualunque epatopatia con ittero in corso di qualunque malattia infettiva a germe noto, può presentarsi in forma epidemica in adatte condizioni di ambiente.

Benchè il nome di ep. ep. sia generalmente attribuito al Lindstedt (1919), non è possibile sapere di che cosa si sia veramente trattato, salvo poche eccezioni, fino alle epidemie degli anni 1930-34; nelle quali la negatività delle ricerche batteriologiche e in particolare l'esclusione della leptospirosi ittero-emorragica consentono di affermare l'apparente criptogenesi, un carattere del quale abbiamo già affermata l'importanza differenziatrice.

Lo studio della letteratura ci ha convinti che dal 1930 a tutt'oggi è in corso una ondata pandemica della malattia; la guerra attuale ha ravvivato e moltiplicato i focolai. Dal 1930 in poi la letteratura di tutti i Paesi, compreso il nostro (G. Dondi [41], M. Bottaliga [39], ecc.) ha

raccolto segnalazioni e contributi; dall'inizio della guerra attuale i casi sono molto aumentati ed i lavori recenti, numerosissimi, contano casistiche molto ampie. Noi stessi, sfruttando la casistica della nostra clinica e in parte casistica militare, abbiamo superato le 500 osservazioni dal 1942 a tutt'oggi ¹⁾. I casi si sono fatti molto numerosi, tanto che anche al di fuori della medicina militare, l'andamento epidemico è evidente. Noi crediamo che tutti i medici e in particolare i pediatri concordino con noi in questa impressione.

Per quanto riguarda i caratteri propri dell'andamento dell'epidemia di epatite, vorremmo sottolinearne due; l'andamento per così dire « rallentato » e il netto carattere stagionale. Il primo esprime il fatto che l'epidemia non esplode bruscamente come quando si tratta, ad esempio, di epidemia da inquinamento idrico o alimentare; si tratta, nella rappresentazione grafica, di una curva molto piatta, con lenta progressione e regressione del numero dei casi, ciò che trova spiegazione in quanto diremo sulla morbidità, sulla incubazione, sulla trasmissione della malattia, sul suo diffondersi da caso a caso.

Per quanto riguarda il carattere stagionale, esso è ormai generalmente accettato e molto netto; l'ep. ep. è una malattia autunnale e invernale ²⁾. Secondo v. Bormann [38] anche nell'emisfero australe la malattia seguirebbe lo stesso ritmo stagionale a riprova della importanza di questo fattore per la sua diffusione epidemica; S. Dietrich [48] si esprime analogamente.

L'andamento ora descritto ha molta importanza anche per la questione dei rapporti fra ep. ep. e malattie gastroenteriche in senso lato, le quali tutte hanno di solito carattere estivo; e ciò ha spinto qualche autore ad escludere qualsiasi rapporto di tempo e di luogo fra le due sindromi: per es., S. Dietrich [48] in base ad osservazioni raccolte in Belgio e nel-

¹⁾ La monografia di P. Selander [44] (1939) si riferisce a 1200 osservazioni personali. Si noti che la malattia è molto frequente nei Paesi nordici ed è stata in essi molto studiata statisticamente, perchè ne è obbligatoria la denuncia.

Fra le pubblicazioni su vasto materiale della guerra in corso, ricordiamo il lavoro di G. Jacobelli [77] su 178 casi; quello di F. Meythaler [55] su 2500; quello di V. Di Benedetti [28] su 76 casi; la rivista critica di V. Gilsanz [33] con una casistica personale di 113 osservazioni; la monografia di G. Holler [5] su 1100 casi; il contributo recentissimo (1944) di K. Damodaran e Hartfall [80] su 450 casi, ecc.

²⁾ P. Selander [44] (pag. 12 e segg.): « è molto antica l'opinione che l'aumento di frequenza dei casi d'ittero abbia tendenza a verificarsi in alcune stagioni. Per es. Blumer [89] (1923) riferisce di 50 epidemie nordamericane; 36 avvennero in autunno e nell'inverno, 3 in primavera e 6 in estate-autunno. In 5 di esse l'epoca non è precisabile. Di 55 epidemie europee (1855-1937) 42 toccarono il loro apice in autunno-inverno, 8 in primavera e 8 in estate. Espressione di questo comportamento sono anche le curve stagionali di Wallgren (1930) e di Bergström (1934) per la Svezia e di Wickström (1936) per la Finlandia. Il minimo numero di casi si ebbe in maggio, giugno e luglio. Esso cominciò a crescere in agosto-settembre e toccò il massimo in ottobre-novembre. Nei mesi di dicembre-febbraio la curva restò alta e poi ridiscese, più o meno bruscamente, in primavera ed in estate ».

la Francia settentrionale. L'interpretazione delle cause di questo ritmo stagionale è molto difficile: esso può essere la risultante di molti fattori, quale la biologia dell'ipotetico virus; le variazioni climatiche della recettività dell'ospite; i caratteri ambientali adatti al contagio, ecc. Un tipico esempio dell'importanza del fattore stagionale per la biologia del virus, è stato illustrato in altro campo da F. Magrassi e coll. [49] per una malattia da ultravirus isolata nel coniglio in seguito all'iniezione di filtrati ottenuti da b. tifici virulenti; lo studio prolungato per quattro anni, con moltissimi esperimenti, ha dimostrato che soltanto durante alcuni mesi (aprile-luglio) il virus si rivela nel coniglio ed è possibile che la sensibilità al fattore stagionale sia comune a più virus, compreso quello ipotetico dell'ep. ep.

Lo studio dell'andamento epidemiologico dell'ep. ep. fra le truppe presenti nel Corpo d'Armata di Roma durante il quadriennio 1940-43 è stato da noi consigliato a F. Boscardi e V. Sessa [50]; i loro risultati, tuttora inediti, sono molto importanti, perchè ci pongono sott'occhio le linee generali dell'epidemia ora qui in atto e di cui noi abbiamo studiato molti esempi sotto altri punti di vista.

Gli AA. hanno considerato complessivamente 1352 casi. Nel 1940-41 e nei primi sei mesi del 1942 i casi di « epatite acuta benigna » si presentarono per lo più sporadicamente, accennando nelle grandi linee al movimento ciclico stagionale noto. Dall'agosto 1942 al settembre 1943 i casi si presentarono con netto carattere di epidemia, con movimento ciclico parossistico. Di tale ciclo si poté osservare solo il tratto ascendente con accenno a lieve deflessione nel periodo primaverile e con tendenza all'acme verso l'autunno 1943.

Secondo gli AA. l'epidemia attuale (1940-43) nella cornice della pandemia di cui in tutti i paesi d'Europa sono state segnalate copiose manifestazioni, può iscriversi in un movimento epidemico a lunghissima scadenza, la cui onda precedente risalirebbe in Europa al periodo bellico 1914-18.

A questo punto nasce spontaneo il quesito se un analogo andamento stagionale sia riconoscibile per tutti i casi di epatopatia acuta benigna, di qualunque tipo, che si presentano sporadicamente all'osservazione medica; si tratterebbe, in altre parole, di cercare nel confronto fra le curve della frequenza stagionale delle due casistiche, elementi pro o contro l'identità etiologica e nosologica dell'ep. ep. e dei casi sporadici di e.a.b. non classificabili nei tipi particolari da noi proposti. Questo problema emergerà dalla nostra trattazione come uno dei più importanti ed attuali. Sembrò pertanto utile a M. Coppo e Jannitelli [51] di riprendere in esame l'andamento stagionale dell'e.a.b. nel decennio 1932-42, in base allo studio della casistica raccolta nella nostra clinica.

Gli AA. hanno potuto utilizzare complessivamente 170 casi, ma i risultati della loro indagine statistica debbono essere discussi con molta critica, poichè molti fattori artificiali modificano il riflesso sulla casistica clinica della frequenza assoluta dei casi.

Tenendo conto di tali obiezioni e limitando il confronto ai quadrimestri ottobre-gennaio e febbraio-maggio, si sono trovati indici di frequenza circa eguali: cioè nessun elemento positivo a fa-

vore di un ritmo stagionale. Benchè la deduzione dell'indipendenza nosologica dell'ep. ep. dall'e.a.b. sporadica non sia affatto autorizzata, poichè i casi accolti in clinica nel decennio 1932-42 non sono stati studiati secondo la sistematica che noi oggi proponiamo, pure questi risultati servono a configurare meglio il carattere proprio dell'ep. ep.

Tra i caratteri propri dell'ep. ep. che abbiamo già annunciati, ma che qui dobbiamo documentare, ricordiamo in primo luogo quello della contagiosità. Premettiamo che la nostra conclusione coincide con quella enunciata quattro anni fa da v. Bormann [38] « la possibilità del contagio di ep. ep. è sufficientemente dimostrata; a parte l'Eppinger, non vi è più medico dotato di qualche esperienza che possa dubitarne ». L'Eppinger infatti sostiene che anche l'ep. ep. è dovuta, col quadro morfologico dell'epatite sierosa, ad una intossicazione enteroepatica di origine alimentare; ciò che escluderebbe la contagiosità e la trasmissione naturale della malattia da uomo a uomo, fondamenti della concezione infettiva della malattia.

Gli allievi dell'Eppinger cercarono di suffragarne le conclusioni con non riusciti tentativi di trasmissione sperimentale della malattia da uomo a uomo, col sangue o col succo duodenale. Su questa strada si è posto in parte anche G. Holler [5] il quale però alla fine accetta il fatto del contagio; dalla lettura del suo lavoro si ha l'impressione che l'A. vi sia stato quasi portato, contro voglia e contro le sue premesse teoriche, dalla osservazione della sua abbondante casistica. Più categorico, v. Hoesslin [52] dichiara di non aver mai osservato contagio da ammalato ad ammalato o dal malato al medico non ostante la mancanza di qualsiasi misura profilattica o di isolamento.

Torna perciò opportuno che noi dedichiamo un po' di spazio a dimostrare che la contagiosità dell'ep. ep. deve essere accettata come fatto ormai acquisito. Chi solo scorra la letteratura, vi trova illustrati episodi i più diversi che parlano in questo senso e non solo in lavori monografici come quelli di P. Selander [44], di v. Bormann [38] e di G. Holler [5], ma anche in molti lavori particolari. Ecco alcuni esempi di contagio e le opinioni di alcuni AA., scelti fra i più recenti (dal 1940 in poi):

1) In un distretto della Norvegia settentrionale vivevano assolutamente isolate due famiglie: in una comparve la malattia. Una ragazza della famiglia sana andò a trovare gli ammalati e dopo qualche tempo a sua volta si ammalò.

Un uomo di Chicago ammalò d'ittero. Guaritone, tornò in famiglia a Boston. Dopo due settimane si ammalò la moglie e dopo due giorni la cognata e dopo tre settimane i suoi tre figlioli. In un collegio comparve l'ep. ep. e colpì gli alunni, stanza per stanza: ammalarono, ad esempio, uno dopo l'altro, sette dei nove ospiti di una stessa stanza. (Da v. Bormann [38]).

2) In base ad osservazioni personali compiute in distretti montani della Sassonia J. Siede e Meding [53] affermano che l'ep. ep. è una unità nosologica con caratteri molto netti fra i quali essenziale la contagiosità diretta per contatto.

3) L'ep. ep. è una malattia contagiosa per contatto diretto e l'uomo ne è solo vettore: i bimbi che dormirono nella stessa stanza con una infermiera che sopportava in servizio la malattia, ammalarono in alta percentuale. (v. Bormann e coll. [54]).

4) Osservazione personale di R. Basler [46]: in un cantiere due operai si ammalarono di ep. ep. Dopo compiuto il lavoro, il cantiere rimase deserto per una settimana. Nel successivo turno di lavoro si ammalarono i due operai che erano stati a contatto coi due casi precedenti.

5) F. Meythaler [55] sulla base di circa 2500 casi osservati nel 1941 nei Balcani, in Grecia ed in Africa, afferma doversi ritenere ormai dimostrato che la malattia si diffonde per contagio da uomo a uomo, più frequente negli stadi iniziali; forse per questa precocità del contagio gli infermieri degli ospedali, che ricevono gli ammalati in fase più avanzata, non ammalano che raramente.

6) In 6 di 15 casi infantili fu possibile ricostruire la successione temporale e il contagio da un caso all'altro. Negli altri si dovette ammettere la trasmissione attraverso casi abortivi o portatori sani dell'infezione. (E. Hennig [56]).

7) K. Gutzeit [32] in base a proprie numerose osservazioni, conclude che la contagiosità è sicura e ne offre esempi a volontà. Alcuni soldati che si ammalarono durante un periodo di licenza, rientrati al corpo appresero che dopo 2-4 settimane, moglie e figlioli si erano a loro volta ammalati. In qualche caso il militare aveva avuto a casa i prodromi ed ebbe poi l'ittero al reparto.

8) In un lavoro di U. Kümmerer [57] sono citati numerosi esempi di contagio raccolti da diversi Autori. Ne riferiamo alcuni: il Brugsch ha visto ammalare sette persone addette al suo ospedale, che ricoverava ammalati di ep. ep.; il Nageli ha visto molte volte la malattia assumere carattere familiare, nel senso di trasmissione diretta dall'uno all'altro membro della stessa famiglia.

Molti esempi sono di origine militare: un cuoco infetta la sua compagnia; in una compagnia di sciatori l'epatite si può seguire da una tenda all'altra e così via.

9) L.R.L. Edwards [58] ha studiato un'epidemia scolare forte di 64 casi e conclude per il contagio, attraverso lo stretto contatto personale.

10) Secondo ciò che riferisce V. Gilsanz [33], C. Jmenes-Diaz affermerebbe che se si interrogano con intenzione i malati di « cosiddetto ittero catarrale » si scopre sempre il contatto con altri itterici, in fase ancora non manifesta.

11) Secondo un editoriale dello J.A.M.A. [59] tutti gli Autori recenti sarebbero d'accordo sulla spiccata contagiosità della malattia.

12) Analoga affermazione è fatta da G. Olin [60]: sulla propagazione dell'ep. ep. vige oggi la teoria della contagiosità diretta.

13) G. Holler [5] ha visto contagiarsi in ospedale due degenti affetti da altre malattie, dai vicini di letto ammalati di ep. ep. In un secondo ospedale, che accoglieva gli itterici, si ammalarono un medico, un infermiere e due ricoverati, tutti nel corso di circa 4 settimane dall'arrivo degli itterici.

Il nostro elenco potrebbe essere molto più lungo, ma a noi sembra sufficiente per illustrare la contagiosità dell'ep. ep. In esso infatti si enumerano opinioni molto autorevoli e molto documentate. Senza alcun dubbio ha molto valore anche il fatto che nei paesi scandinavi sia stata resa obbligatoria la denuncia della malattia.

Come abbiamo già annunciato, accadde anche a noi di vedere sorgere l'epatite in un ammalato di arteriosclerosi ipertensiva, cinquantenne, ricoverato nella nostra clinica accanto ad alcuni tipici casi di ep. ep. provenienti da un focolaio militare. Riferiamo qui gli estremi della nostra osservazione.

T. E., uomo di 50 anni. (R. 98, S. 1, L. 34). Entra in clinica il 27-10-942 ed è riconosciuto affetto da « paralisi pseudobulbare da arteriosclerosi ipertensiva, con sindrome di ipereccitabilità del globo carotideo ». Il 28-10-1942 vengono accolti nei letti prossimi soldati affetti da ep. ep. che vengono dimessi il 12 novembre; un secondo gruppo entra negli stessi letti il 12-XI e viene dimesso il 9-XII.

Il giorno 9 gennaio 1943 si constata nel nostro ammalato un subittero delle sclere che diviene in pochi giorni ittero netto generale con urine scure. Insieme all'ittero comparvero nausea, gonfiore epigastrico postprandiale. Dopo una settimana febbre a 37° 4 per un giorno; poi apiresia. Fece cretacee. Non prurito.

E. obiettivo: ittero rubinico intenso. Epatomegalia di medio grado. Milza palpabile all'arco costale.

Ricerche: leucociti 6100 (prima dell'epatite 8000); neutr. 71 %; mon. 6 %; linf. 23 %. Colesterolemia $g\ 1,0\%$; bilirubinemia $mg\ 5,82\%$; reaz. di H. v. d. Bergh d.p.p.; reaz. del Takata positiva completa. Stercobilina presente, lievemente diminuita.

Decorso: dopo un mese circa scomparsa totale dell'ittero e ripristino delle condizioni precedenti all'epatite. Il 22 aprile 1943: bilirubinemia $mg\ 0,5\%$; reaz. di H. v. d. B. diretta negativa: reaz. di Takata negativa.

E' chiaro che il caso unico non sfugge ad obiezioni ed ipotesi poichè esso può ben rientrare nel novero delle coincidenze. Ma riteniamo che esso conservi qualche valore proprio perchè non sapremmo come altrimenti intenderlo, nè mai ci era occorso di veder insorgere sotto i nostri occhi l'e.a.b. in clinica, finchè non avemmo in essa ricoverati dei malati di ep. ep., della cui contagiosità oggi siamo convinti.

Vogliamo piuttosto ricordare che l'apparente salto della malattia da un soggetto all'altro senza contatto diretto può essere interpretato con la possibilità di casi intermedi misconosciuti o perchè senza ittero, o perchè in altro senso clinicamente frusti o attraverso l'intervento di portatori sani.

Quest'ultima evenienza non può oggi essere prospettata che in via ipotetica e suffragata solo da deduzioni o da analogie, poichè l'agente infettante è sconosciuto.

La forma anitterica dell'epatite epidemica è ben conosciuta e vi assisteremo trattando del quadro clinico della malattia; del resto abbiamo già fatto delle premesse sui rapporti fra ittero ed epatopatie. Vi aggiungiamo che l'evoluzione « bianca » dell'ep. ep. oltre che teoricamente preziosa per l'interpretazione generale della malattia, espressione della localizzazione epatica di una noxa infettiva sconosciuta, costituisce un fatto reale, ben noto da tempo e non soltanto dagli studi fatti in occasione dell'onda epidemica attuale. Per non dilungarci in una documentazione bibliografica, ricordiamo, a titolo di esempio, solo il lavoro di B. Chomet [7] di dieci anni fa, sulla comparsa epidemica dell'ittero fra i bimbi di Vienna. In esso l'A. dopo aver citato la espressiva terminologia di Wallgreen « Hepatitis epidemica sine ictero », ricorda alcuni casi personali, molto interessanti:

Un bimbo (Aron F.) appartenente ad un'aula colpita dalla malattia (con ittero), ebbe soltanto epatomegalia, ma la sorella, che non frequentava la scuola, ebbe la malattia in forma completa.

Un altro bimbo (Adolf P.) si ammalò nella stessa scuola e contagio in casa due sorelle, tutti con l'ittero. Era ospite loro una cuginetta polacca, la quale apparentemente non si ammalò, ma, tornata di lì a poco a casa, contagiò la sorella, che ebbe l'ittero.

Maggiori dettagli e un'ampia documentazione sono legati al nome di G. Holler [5] il quale ritiene la forma anitterica almeno altrettanto frequente di quella completa. Anzi G. Holler dice di non aver mai veduto l'ittero, ma solo l'epatite passare da un malato all'altro; solo il riconoscimento della forma anitterica, epatosplenomegalica, permette di seguire le

tappe del contagio. Egli ha veduto a Vienna, nel corso di due mesi, 90 casi di ep. ep. dei quali 34 itterici e 56 senza ittero. Dei 34 casi osservati fra il personale ospedaliero, tutti anitterici e nei quali l'epatite fu confermata dalle adatte ricerche cliniche e di laboratorio e che si erano latentemente contagiati dai degenti, uno soltanto divenne successivamente itterico. Ritorniamo ancora sull'importanza di queste osservazioni per la dottrina generale dell'ep. ep. Ci basta qui di averne sottolineato l'interesse per lo studio della contagiosità della malattia.

Altrettanto può dirsi per tutte le forme fruste e non soltanto per quelle cui lo Holler soprattutto si riferisce, in cui i fenomeni patologici dominanti sono l'epatosplenomegalia e la monocitosi; ma anche per quelle citate da v. Hösclin [52] in cui i disturbi generali e la dispepsia gastro-intestinale inerente al danno epatico latente, richiamano l'attenzione non già sul fegato, ma sul tubo digerente. Anche E. Hennig [56] cita casi abortivi.

L'ipotesi di portatori sani dell'ignoto agente infettivo trova fondamento appunto su osservazioni epidemiologiche; essa è una deduzione tratta dall'apparente « salto » di una malattia, che tutti ritengono legata al contagio diretto, più che un'ipotesi fondata su osservazioni o su esperimenti specifici. Ne fa cenno E. Hennig [56]; anche v. Bormann e collaboratori [54] e H. Barber [47] ritengono possibile la trasmissione della malattia attraverso uomini sani « portatori ». V. Bormann [38] cita il caso di una governante, che dopo essere stata presso un bimbo ammalato, infettò un'altra famiglia, pure essendo essa rimasta sempre sana e quello di un maestro che aveva fra gli scolari degli itterici e che pure essendo egli stesso rimasto sano, infettò la madre, benchè molto vecchia (75 anni), ciò che è molto raro.

Ma è ovvio che la possibilità di casi frusti o abortivi, unitamente alla mancanza di una reazione di laboratorio rivelatrice dell'infezione, rendono molto ardua la dimostrazione della reale esistenza dei portatori sani.

Posto in chiaro che l'ep. ep. è contagiosa, passiamo ora allo studio delle modalità del contagio, della via della trasmissione.

Sono state prese in esame tre possibilità: infezione per via digestiva, con alimenti o bibite inquinati; trasmissione attraverso un ospite intermedio; trasmissione per contatto.

Per quanto riguarda la prima di queste possibilità, vi ritorneremo sopra anche più avanti a proposito dell'etiologia dell'ep. ep. Qui non vogliamo discutere se si tratti di infezione da ultravirus o di intossicazione enterogena. Qui vorremmo solo chiarire per quale via la malattia raggiunge l'uomo.

Che ciò avvenga attraverso gli alimenti è stato supposto un decennio fa da L. Pondal [61] a proposito di un'epidemia infantile; l'A. riferisce anche una osservazione di Worms secondo la quale ammalarono di ep. ep. i 49 soldati che bevevano ad una stessa fonte. Anche F. Lainer [40] ha osservato qualche cosa di analogo: di un battaglione ammalò circa il 10 per cento e cioè tutti coloro che erano riforniti da una stessa cucina. Infine ricordiamo ancora l'episodio apparentemente epidemico che ha colpito una clinica della Svezia settentrionale (R. Hallgren [45]) in rapporto con l'inquinamento di una fonte d'acqua potabile. Ma, a parte questi AA. e pochi altri, la maggioranza è decisamente contraria alla infezione per via digestiva¹⁾; è il contagio per contatto diretto che sembra meglio corrispondere ai risultati della vasta esperienza epidemiologica fatta durante questa guerra. A titolo di documentazione, riferiamo alcune osservazioni che ci paiono specialmente interessanti.

Non si tratta di opinioni nuove ed audaci, sostenute da qualche convinto ed isolato studioso: ci piace ricordare per primo un lavoro di L. Pignataro [62] del 1917, il quale costituisce un esempio dell'importanza della semplice osservazione dei fatti, purchè raccolti da un occhio clinico acuto. L'A., medico in un piccolo paese dell'Appennino tosco-romagnolo, descrive un'epidemia sorta nell'autunno del 1916 e segnala con precisi dettagli la propagazione della malattia « in modo certo importata » dal centro del paese verso la periferia e fino ai casolari sparsi nei dintorni, da uomo a uomo, da casa a casa:

« In un podere detto Sasso prima ad avere l'ittero fu una donna di 60 anni, che tutte le mattine portava il latte in paese; cinque giorni dopo si ammalarono nel podere due bimbi e poco dopo le loro madri e il nonno d'uno di loro. Poi anche i due padri si contagiarono ».

Dieci anni fa B. Chomet [7], il quale ha studiato bene un'epidemia fra i bimbi di Vienna, era assoluto a proposito della via della trasmissione che è il diretto contatto e, secondo una citazione fatta da L. Pondal [61], fino dal 1932 Ayerza avrebbe osservato sette casi in adulti, in cui la malattia passò dall'uno all'altro attraverso i contatti reciproci.

In una epidemia scolare forte di 40 casi A. A. Lisney [63], ha osservato che, salvo poche eccezioni, i bimbi colpiti erano stati a stretto contatto con compagni ammalati o in periodo di incubazione: si trattava di solito di compagni di banco. Analoga opinione è espressa da B. Sergeant [64] a proposito di un'altra analoga epidemia.

¹⁾ Ad es. in un lavoro di A. A. Lisney [63] su una epidemia scolare della fine del 1936 si esclude ogni importanza dell'acqua e del latte; G. Roesler [90] segnala il caso di comunità aventi comune il vitto e l'acqua in cui i casi comparvero quasi stanza per stanza; analogamente v. Bormann [38], v. Bormann e coll. [54], K. Gutzeit [32], V. Gilsanz [33], B. Sergeant [64] e altri.

Anche gli AA. del Nord-Europa, che hanno portato così numerosi e così importanti contributi ai vari aspetti del problema, affermano l'importanza del contatto uomo-uomo e pensano per esclusione a goccioline infettanti di saliva, ciò che assumerà maggiore risalto quando diremo dell'importanza del muco nasofaringeo quale sede dello sconosciuto agente infettante (ad es., Th. Andersen [65]). Questa opinione e la parte sostenuta dalle goccioline di saliva sono accettate fra gli AA. più recenti anche da R. Basler [46]. Tralasciando altre citazioni, si può in conclusione ritenere che secondo l'opinione prevalente, a parte soprattutto l'Eppinger ed i suoi allievi, l'ep. ep. sia una malattia contagiosa, trasmessa da uomo a uomo per contatto diretto, forse attraverso le goccioline di saliva.

Si è molto pensato anche alla possibilità di un insetto trasmettitore, di un ospite intermedio (fra gli AA. più recenti, da H. L. Schlehan [64] 1944); ma tutte le indagini sono state negative e già a priori l'ubiquità della malattia presente in tutti i climi e sotto tutte le latitudini contrasta con il possibile intervento di un ospite intermedio, il quale richiede un « habitat » adatto. Le apposite ricerche sono state tutte contrarie sia a questa ipotesi, sia a quella di un'importanza dei soliti ectoparassiti; rimaniamo in proposito alle monografie già citate e ai lavori di sintesi più recenti, come quello di K. Gutzeit [32].

Invece merita, a nostro giudizio, uno studio approfondito il fatto della trasmissione della malattia attraverso l'inoculazione di vaccini o di sieri curativi o di sangue o di siero o di plasma umano; in altri termini ci sembra sia questa la sede per prospettare il problema del cosiddetto « ittero da siero omologo ». Vi ritorneremo più innanzi a proposito dell'etiologia dell'ep. ep.

La comparsa di epatite con ittero in soggetti vaccinati contro il vaiolo, in rapporti di tempo e di condizioni ambientali che conferiscono al fatto della subita vaccinazione valore causale, è stata osservata almeno da oltre mezzo secolo ed è citata ampiamente, ad es., nel lavoro riassuntivo di P. Selander [44] ¹⁾.

Restano però molto oscuri i rapporti fra questo tipo di e.a.b. e l'epatite epidemica in generale. Numerosissimi casi di epatite itterigena sono stati osservati nel Nord-America nelle truppe vaccinate contro la feb-

¹⁾ Da P. Selander [44] pag. 23 e segg.: in una fabbrica di Brema 1339 operai vennero rivaccinati contro il vaiolo: di essi 191 ammalarono d'« ittero catarrale » senza apparente rilievo del fatto se l'esito fosse stato positivo o negativo. Nei dintorni non vi sono stati casi analoghi. In città solo casi isolati. Questo episodio è ricordato da Lührman (1885).

Quest'altro fu descritto da Jehns a Merzig nel 1885: in un ospedale psichiatrico della città furono vaccinate 510 persone fra ricoverati e personale. Di essi 144 ammalarono di « ittero catarrale » fra i quali 6, che subito dopo l'inoculazione avevano lasciato l'ospedale: nessun caso nell'ambiente circostante l'ospedale.

bre gialla, con un vaccino che è sospeso in siero umano (letteratura di un lavoro molto recente (1944) di W. P. Havens [191]).

Fenomeni simili sono stati osservati dopo inoculazione di siero di convalescente, per lo più di scarlattinoso o di morbillosa; in qualche caso si può pensare all'epatite allergica; ad es., l'Hawley e coll. [67] descrivono la comparsa di ittero ed epatomegalia dopo iniezione di siero di convalescente di morbillo nella cornice di fenomeni cutanei ed articolari, di tipo francamente allergico. Ma questa interpretazione è meno sostenibile nei casi di Propert (sette bimbi colpiti dall'ittero dopo l'iniezione del siero) e in quelli di Mc. Nalty (citati entrambi da W. Siede e Meding [53]): di 82 bimbi trattati col siero di morbillosa convalescente, la metà ebbe l'ittero, nè vi furono segni collaterali allergici tali da far preferire l'interpretazione allergica a quella della trasmissione accidentale della malattia latente od incubante nei donatori.

Ma il gruppo più importante di osservazioni sulla possibile trasmissione dell'ep. ep. attraverso il sangue è quello relativo alla inoculazione accidentale o volontaria di sangue, plasma o siero di ammalati o di soggetti apparentemente sani. Il fatto è già stato notato da tempo: si legge nel libro di E. Chabrol [6] (pag. 343) di un medico il quale, puntosi durante l'autopsia di un caso di « ittero grave ritenuto da arsenico » morì lui stesso di atrofia acuta del fegato. Esso è ricordato ed accolto da numerosi AA. recenti, accanto ad altri esempi molto dimostrativi: una assistente si infettò da un bimbo in periodo di incubazione, nell'eseguire la presa di un campione di sangue; alcuni laboratoristi si ammalarono per infezione da siero di sangue batteriologicamente sterile proveniente da ammalati di ep. ep. (citato da W. Siede e Meding [53]); A. Flaum e coll. [68] hanno studiato un'epidemia scoppiata in una clinica di Lund nel 1922 e concludono per un'infezione trasmessa nel laboratorio, in cui gli ammalati si recavano per gli esami di sangue: forse con l'uso di uno stesso ago di Franck.

Ma il fatto assunse grande rilievo dopo l'avvento della trasfusione di siero o di plasma su larga scala, con l'uso di plasma conservato o secco: le espressioni di « ittero da siero umano » o di « ittero da siero omologo » sono affatto recenti. Nel 1943 il J.A.M.A. vi ha dedicato un importante editoriale [69] dal quale i fenomeni risultano essere incontestabili, mentre ne rimane ardua, come diremo, l'interpretazione. Infatti, resta aperto non solo il problema di quali sostanze contenute nel siero umano possano provocare l'ittero, ma anche e soprattutto quello dei rapporti che legano questa singolare epatopatia all'ep. ep. comune e all'e.a.b. sporadica. Ma l'episodio di « ittero da siero omologo » meglio studiato e più dimostrativo, è senza dubbio quello recentissimo (1944) reso noto

da W. H. Bradley e coll. [70]; ne riferiamo in nota con qualche dettaglio ¹⁾ e ne faremo cenno ancora trattando *ex professo* dell'etiologia dell'ep. ep.

Riteniamo con questo di avere documentato la nostra asserzione secondo la quale, sebbene la comune via di trasmissione della malattia da un uomo all'altro sia quella del diretto contatto, la trasmissione può verificarsi anche attraverso l'inoculazione accidentale o volontaria di sangue, di siero o di plasma donato da soggetti apparentemente sani. La grande diffusione cui oggi è giunta la pratica trasfusionale, accresce l'importanza dottrinale e pratica di queste nozioni.

Ciò premesso sulla contagiosità dell'ep. ep. e fatto il punto sulle vie e il modo della trasmissione, passiamo allo studio della disposizione alla malattia e dei fattori che vi influiscono, in altre parole, allo studio della morbidità e dell'immunità che l'ep. ep. suscita nell'organismo; di alcuni aspetti dei rapporti fra l'organismo e lo sconosciuto fattore patogeno.

Per quanto riguarda la morbidità è opinione generale che essa sia modesta; a titolo di esempio riferiamo alcuni particolari, raccolti in occasione di episodi epidemici antichi e recenti.

Una epidemia studiata nel 1934 da Mc Cowatt Montford [71] contava in tutto 45 casi su 1674 abitanti, benchè i colpiti non si differenziassero sotto alcun particolare aspetto dagli indenni. Sia F. Leiner [40], che P. Selander [44] riferiscono, senza dare il dato bibliografico, che Dominici (o Domenici) avrebbe studiato una epidemia in S. Gemignano, estesasi a 2000 dei 10.000 abitanti. Ecco dunque che la morbidità, se si può giudicarne in base a queste cifre, varierebbe molto da epidemia a epidemia (dall'1,6 al 20 %).

Nel lavoro monografico di G. Bormann [38] le cifre di morbidità sono dette alquanto imprecise e variabili, intorno al 10-25-40 %. La variabilità delle cifre è sottolineata anche da V. Hoesslin [52], il quale ri-

¹⁾ W. H. Bradley, J. F. Lontit, K. Maunsell [70]: si tratta di un ittero epatocellulare che non ha nulla in comune con l'ittero emolitico da sangue incompatibile o invecchiato; clinicamente non distinguibile dall'ep. ep. nè dall'e.a.b. sporadica, se non per la lunga incubazione, che raggiunge 2-3 mesi.

Ecco i fatti: in 71 soggetti furono fatte iniezioni o intradermoreazioni con siero proveniente da una comune bottiglia del solito siero secco, preparato da 106 litri di siero umano fresco filtrato, raccolto dai datori della zona di Londra. Prove di sterilità regolari. Dei 71 soggetti, 48 divennero itterici, sia che avessero ricevuto una trasfusione di 50 cc di siero secco rigenerato, sia che avessero ricevuto una o più intradermoreazioni fatte con cc 0,05 dello stesso siero. Si è trattato in tutti di una epatite lieve o di media intensità, guarita senza postumi. Il cugino di uno dei soggetti inoculati e divenuti itterici, si ammalò a sua volta della stessa malattia, dopo 31 giorni dall'ultimo contatto col malato.

Allo stato attuale non c'è modo di riconoscere con prove di laboratorio o biologiche il siero itterogeno da altro siero simile non itterogeno.

Episodi di « ittero da siero omologo » sono stati pubblicati da P. B. Beeson [91], da F. D. Mc Callum e Bauer [92], da H. B. Morgan e Williamson [93], da Steiner R. E. [94].

tiene raro e massimale il valore del 40 %. K. Gutzeit [32] giudica esatte in generale cifre comprese fra 1 e 10%; rari i valori massimali del 40-60%.

Lo studio dei fattori di questa grande variabilità è quello stesso dei fattori disponenti alla malattia. La situazione può essere riassunta così: data la scarsa morbidità (contagiosità poco intensa) l'epidemia si verifica solo in condizioni di reciproco contatto stretto e prolungato e poichè la malattia lascia una certa immunità, è più colpita l'età infantile. V. Bornmann [38] dà le seguenti cifre della morbidità in funzione dell'età, ricavate dallo studio di 1225 casi:

fino a 14 anni: 46,7 % 15-20 anni: 13,9 % oltre 20 anni: 2 %.

Ciò vale per la vita civile; in tempo di guerra, l'età militare è molto più colpita.

Lo studio dell'influenza dell'età sulla disposizione all'ep. ep. ci induce a riconoscere alla malattia un carattere spiccatamente infantile, del quale avremo occasione di sottolineare l'importanza sia per l'immunità che la malattia lascia di sè, e che si riflette sulla morbidità dell'adulto, sia per i possibili rapporti con l'etiopatogenesi della cirrosi epatica. Sul carattere infantile della malattia tutti gli AA. concordano e da molti anni: i lavori italiani del Celentano [73], del Dondi [41], del Grep-pi [74] si riferiscono a epidemie infantili. P. Selander [44], a conclusione di una sua inchiesta, afferma che il rischio della malattia è massimo fra 2 e 15 anni. Secondo v. Hoesslin [52], l'ep. ep. colpisce i bimbi, i giovani e giovani adulti ed è rara oltre il 25° anno. U. Kämmerer [57] considera caratteristico il fatto che siano colpiti soprattutto i bimbi ed i giovani e anche fra i soldati ha veduto ammalare in ispecie i meno anziani; la massima incidenza della malattia sarebbe intorno ai 4 anni. Su 1085 casi R. Mancke e Siede [13] trovano quale età più colpita i 5 anni. S. Dietrich [48] parla di malattia infantile, assai rara oltre i 20 anni. Secondo F. Meythaler [55] la malattia sarebbe pressocchè infantile in Grecia, con diffusione paragonabile a quella della parotite epidemica. K. Gutzeit [32] ha appreso dai medici di Creta che il 90 % dei bambini colà viventi hanno avuto la malattia ed afferma che l'ittero epidemico è molto raro nell'adulto sia in Russia che in Polonia, proprio perchè in entrambi i paesi la malattia infantile è comune. Un pediatra disse al Gutzeit a Lemberg che il 5 % dei bimbi hanno l'epatite con ittero sugli 8-12 anni, ma circa il 90 % di essi, ne presenta una forma frusta, anittemica, febbrile, con disturbi gastrointestinali. Secondo G. Olin [60], la disposizione sarebbe massima fra 6 e 15 anni e oltre i 45 anni essa sarebbe praticamente nulla.

Ci esimiamo dal documentarci (ricordando autori in parte già citati), sulla grande frequenza della malattia fra le truppe. In conclusione, l'ep.

ep. è una malattia dei giovani, che colpisce di solito l'infanzia, spesso in forma anitterica (« per lo più anitterica », Gutzeit [32]), e in guerra le truppe, risparmiando di solito i soggetti che hanno superato il terzo decennio di vita. Non insisteremo sulle manifestazioni infantili della malattia, che escono dal campo della nostra competenza; ma non possiamo omettere di segnalare l'importanza di un fatto, che si riflette sull'intera dottrina dell'ep. ep. dell'adulto.

Per quanto riguarda invece l'importanza del sesso, essa è nulla. La casistica infantile colpisce egualmente i due sessi. Nell'adulto il numero dei casi è legato all'occasione del contagio, più frequente nel sesso maschile. Del pari l'esperienza di questa guerra ci ha appreso che tutte le nazioni e tutti i paesi sono colpiti dalla malattia. Già durante la guerra del 1914-18 sono stati osservati casi fra le truppe senegalesi sul fronte del Reno (v. Bormann [38]).

A parte l'influenza stagionale già ricordata, e che incide o sulla virulenza dell'ignoto agente o sulla resistenza individuale, la malattia è cosmopolita. Le diversità osservate da alcuni AA., tra una nazione e l'altra, sarebbero dovute al vario grado dell'immunità lasciata dalla forma infantile; nell'isola di Creta F. Meythaler [55] ha veduto ammalare in eguali proporzioni inglesi e tedeschi, mentre i greci restavano indenni, forse perchè quasi tutti avevano superato la malattia nell'età infantile. Secondo il Markoff [76] vi sarebbero delle diversità cliniche da paese a paese: cefalea spiccata in Grecia, dolori osteomuscolari in Russia, ecc., ma il fatto non è citato da alcun altro autore. E' invece concorde il giudizio sull'efficacia predisponente di quel complesso di fattori biologicamente sfavorevoli che costituisce il clima di guerra, quali l'affaticamento, la tensione nervosa, l'esposizione al freddo e, in generale, le malattie da caldo, da freddo, da inadatta alimentazione. K. Gutzeit [32] riferisce che l'epidemia scoppiata in un campo di prigionieri di guerra in Germania colpì il 25 % di 400 prigionieri inglesi, giunti da Creta dopo molte peripezie e molto affaticati, ma soltanto 1 di 200 aviatori abbattuti in Francia e perciò giunti al campo ancora in buone condizioni. L'importanza dei disagi di guerra è convalidata anche dalle osservazioni di G. Jacobelli [77].

Due problemi che meritano un esame approfondito sono quelli dell'importanza predisponente all'ep. ep., da un lato di altre malattie e dall'altro del danno epatico di origine tossicoalimentare.

Sull'influenza di altre malattie generali o locali nel senso di un rapporto etiologico specifico, possiamo senz'altro affermare che la conclusione è negativa; ciò vale anche per l'influenza e per le tonsilliti sulle quali è stata richiamata l'attenzione.

Il problema si presenta più complesso relativamente alle malattie gastrointestinali specifiche od aspecifiche e ai danni dell'intossicazione alimentare in senso lato. Infatti la questione coinvolge quella più generale dell'etiologia dell'ep. ep. sulla quale ci soffermeremo più avanti. Per quanto riguarda una possibile influenza generica di malattie gastrointestinali ben determinate, favorente la comparsa dell'ep. ep., i pareri sono diversi, a seconda dell'Autore e della malattia, ma in generale la conclusione è positiva. Diamo qualche esempio: P. Cotrufo [78] si esprime in senso affermativo riguardo alla infezione dissenterica: essa può determinare, secondo l'A., un danno epatico che apre la via all'attecchimento dell'agente etiologico dell'ep. ep. Su questo concetto insiste molto G. Holler [5] il quale riconosce nel pullulare dei germi del gruppo tifo-paratifo-enterite-dissenteria una delle cause dell'aumentata frequenza dell'ep. fra le truppe, non in quanto si sia trattato di epatite tifosa, ecc., ma in quanto i disturbi gastrointestinali attenuano la resistenza naturale all'ignoto agente etiologico; lo Holler ricorda casi con lunga precedenza di disturbi gastrointestinali, nei quali l'ittero venne molto tardivamente perchè solo tardivamente si aggiunse o riemerse lo specifico fattore epatitico, sul terreno preparato dalla tosoinfezione già in atto. Forse si tratta di un esempio particolare di fenomeni molto più generali, relativi all'influenza della biologia di alcuni germi sull'attività e sulla sortita di alcuni virus; oppure soltanto di modificazioni enterogene del fegato che ne aumentano la morbilità. Soltanto S. Dietrich [48] contesta qualsiasi rapporto di tempo e di luogo fra enterogastropatie ed ep. ep.: ma non basta a confortare questa tesi il fatto da lui citato che in occasione della intossicazione alimentare di una intera compagnia, non ci sia stato alcun caso di ittero. La negazione contrasterebbe con quella che è oggi considerata una delle nozioni fondamentali in tema di etiopatogenesi delle epatopatie: l'influenza delle alterazioni gastrointestinali sulle radici portalì, sull'assorbimento di sostanze tossiche o ad azione istaminosimile o sensibilizzante e, attraverso una qualunque di queste modalità, sulla costituzione delle epatopatie acute e croniche (vedi, fra gli altri, W. Nonnenbruch [27]).

Con questo noi vogliamo prescindere sia dall'ipotesi dimostratasi errata, dell'importanza di un qualunque germe noto, quale agente specifico dell'epatite, sia dal concetto ispirato dall'Eppinger e sostenuto, per es., dal Lainer [40]¹⁾, della sufficienza dell'intossicazione alimentare quale

¹⁾ F. Lainer [40]: nell'inverno 1930 scoppiò in un collegio canadese che ospitava 620 studenti un'epidemia di gastroenterite acuta febbrile che colpì ben 600 degli ospiti. Di essi, dopo una ventina di giorni, ben 173 erano divenuti iterici. Tutti davano positiva l'agglutinazione per il b. di Schottmüller. Quindi, dice il Lainer, si trattò di gastroenterite acuta da b. di S., con se-

causa unica della malattia. Osservazioni che ci sembrano incontestabili stanno invece a favore di una maggiore disposizione all'ep. ep. dei diabetici, rispetto ai non diabetici. L'epidemia della clinica medica di Lund, già ricordata, colpì quasi soltanto i diabetici presenti nelle corsie, 28 su 34 casi totali; e ciò è stato confermato varie volte e recentemente da W. Löffler [79], il quale, esclusa la possibilità di infezione con qualche meccanismo particolare ai diabetici, pensa ad una vera e propria predisposizione, legata alla condizione diabetica e configurabile nella scarsa riserva di glicogene epatico. L'A. ha constatato che nei diabetici l'ep. ep. produce una diminuzione della tolleranza dei glicidi già 10-14 giorni prima della comparsa dell'ittero, con reintegrazione della tolleranza iniziale dopo la guarigione. Di questi fatti si deve tener conto nei tentativi sperimentali di riproduzione della malattia.

Infine, dobbiamo considerare l'azione sulla disposizione all'ep. ep. di alcune sostanze dotate di azione tossica sul fegato e in specie dell'alcool di vino e dell'arsenico. Per ciò che riguarda l'alcool ci riferiamo ad un importante lavoro di K. Damodaran e Hartfall [80] su circa 300 casi: sembra certo che l'alcool possa determinare l'esplosione precoce della sindrome itterica in periodo d'incubazione o di prodromi.

Per l'azione dell'arsenico e in specie dei novarsenobenzoli, il problema si presenta più difficile, poichè è già vecchio il concetto di un semplice processo epatitico intercorrente, senza rapporti nè con la lue, nè con la cura e, d'altra parte, un'ipotesi recente prospetta un'infezione specifica da virus ignoto, trasmessa da uomo a uomo per inquinamento della siringa usata per la cura endovenosa (F. O. Mc Callum [81], M. H. Salamon e coll. [82]). Secondo K. Damodaran e coll. [80] la frequenza dell'ittero da arsenobenzoli (arsfenamina) sarebbe aumentata di pari passo con quella dell'ep. ep. Nella sostanza noi concordiamo con queste conclusioni, ma non possiamo sottovalutare l'importanza determinante dell'infezione luetica in atto. Noi non sapremmo assumere un atteggiamento personale, pure avendo larga esperienza dell'epatopatia itterigina in corso di lue recentemente curata o non curata. Il semplice fatto di un'azione tossica diretta dell'arsenico ci sembra insufficiente a spiegare i fatti clinici. E. Dominguez-Rodiño [83] che si è recentemente dedicato all'argomento, conclude che la difficoltà di distinguere l'ittero da neosalvarsan da un ittero cosiddetto catarrale intercorrente è talvolta insuperabile ma

condario danno della permeabilità intestinale e via libera verso il fegato alle sostanze itterigene di origine enterica.

Noi non contestiamo che di ciò si sia realmente trattato; ci sembra però chiaro che non si possa in alcun modo parlare di ep. ep., ma piuttosto di epatite secondaria a gastroenterite acuta da b. di S. o del tipo enteroepatotossico dell'e.a.b.

che nel dubbio conviene sospendere la cura specifica appena l'ittero si annuncia ed attuare invece la solita terapia dell'e.a.b.

Completato così lo studio della morbidità e dei fattori disponenti all'ep. ep., ci resta da considerare il problema della immunità acquisita attraverso la malattia stessa, sia essa decorsa in forma tipica o in forma frusta. La grande maggioranza degli AA. è concorde su questo punto: l'ep. ep. lascia dietro di sé una durevole e completa immunità ¹⁾. Questa conclusione, se posta a lato delle cifre che abbiamo riferite sulla morbidità e sul rapporto morbidità-età, sul fatto che le popolazioni colpite nell'infanzia lo sarebbero meno nell'età adulta, concorre a dare corpo al concetto annunciato da qualche AA. già molti anni fa (vedi una rassegna di Celentano (1933) [73]), di una malattia infantile a larghissima diffusione, con decorso spesso occulto e immunità acquisita persistente, capace di riemergere, sebbene con molto minore morbidità, quando il «clima di guerra» raggruppa molti giovani in sfavorevoli condizioni di ambiente e di vitto e a stretto reciproco contatto.

La questione del grado dell'immunità si identifica con quella della frequenza delle recidive. Il problema è complicato dal fatto, sul quale abbiamo più volte insistito, che l'ittero non equivale all'ep. ep., ma indica un tipo particolare di danno epatico realizzabile nelle più diverse epatopatie e dalla frequenza dell'evoluzione totalmente anitterica; se ne deduce che il solo fatto che un soggetto sia divenuto per due volte itterico non dimostra che esso abbia avuto per due volte una stessa malattia. Per verità noi non sappiamo fino a che punto gli AA. che stiamo per citare abbiano tenuto conto di questo, tanto più che molte osservazioni non sono dotate né di ricerche collaterali, né di dettagli clinici sufficienti per giustificare un'interpretazione retrospettiva.

Nel lavoro di K. Damodaran e coll. [80] su 450 casi, due soli ebbero un secondo attacco, rispettivamente a distanza di due e di cinque anni dal primo. Ma quando gli AA. nel testo affermano che l'alcool provoca le ricadute, portano a conferma l'esempio di un ufficiale che, avuta due mesi prima l'ep. ep., ridivenne itterico due giorni dopo la bevuta di una eccezionale quantità di Champagne, cherry e altri liquori e l'esempio di un avvenimento simile dopo una bevuta di 18 bottiglie di birra. A noi pare che dopo un'intossicazione alcolica di tale entità non sia necessario in-

¹⁾ A. Wallgren [95] fino dal 1930 ha ammesso un virus specifico dell'ep. ep., che lascia immunità ed ha interpretato in questo senso il carattere infantile della malattia; v. Bormann [38]: la malattia si comporta rispetto alle varie età come quelle che lasciano una immunità definitiva, ciò che vale anche per la sua rarità nell'età lattante; v. Bormann e coll. [34]: il comportamento nelle varie età si spiega solo ammettendo una immunità acquisita persistente; R. Basler [46]: la immunità residua è di solito assoluta; S. Dietrich [48], F. Meythaler [53], G. Holler [5]: un'intera popolazione può essere colpita in modo latente dal virus dell'ep. ep. e restarne così immunizzata.

vocare l'ep. ep. recidivante, evento raro, invece del comune danno epatotossico da alcool.

Il problema delle recidive è stato esaminato attentamente da P. Selander [44] allo scopo di trovare elementi pro o contro l'unificazione dell'e.a.b. sporadica con l'ep. ep. Su un totale di circa 1200 casi, 19 ebbero una recidiva e di essi 18 erano adulti, dei quali nove avevano già avuto la malattia nell'infanzia e quindi certamente la stessa malattia, mentre ciò non poté essere affermato negli altri casi. Secondo osservazioni di H. Ruge [84], nella marina tedesca ammalarono 1600 marinai su 15.000 e solo il 2 % dei colpiti aveva già sofferto l'ittero.. U. Kämmerer [57] prospetta queste cifre, ricavate da osservazioni personali: su un gruppo di 70 casi, 2 recidivarono a breve scadenza; su un secondo gruppo di 86 casi, due soltanto dopo sei-otto settimane; di un terzo gruppo di 143 casi, uno soltanto, dopo un pasto di sardine sott'olio, ciò che fa sospettare il tipo enteroepatotossico dell'e.a.b. Di un quarto gruppo di otto casi, tre recidivarono. Su 200 casi osservati da W. D. Havens [191] nessuno ebbe due volte la malattia.

In complesso, dunque, la recidiva è molto rara. F. Meythaler [55], cui è dovuto un lavoro che già abbiamo citato varie volte, su 2500 casi, dà le recidive dell'ittero come totalmente sconosciute. Lo stesso problema è prospettato da G. Holler [5] sotto un'altra luce e cioè quale possibile ripetizione del quadro morboso dell'epatite sierosa e l'A. afferma di aver veduto in Polonia e in Russia numerosi casi colpiti per due volte da un ittero epatocellulare. Però l'A. insiste molto sull'importanza, almeno concausale, dell'uso di alimenti guasti o inquinati con germi del gruppo tifo-paratifo-enterite-dissenteria, cosicchè noi non osiamo trarre dalle sue osservazioni elementi di giudizio sulla frequenza delle recidive dell'autentica ep. ep.

In conclusione, esse sarebbero comunque molto rare e questo conferma che attraverso la malattia si stabilisce una solida immunità. Discuteremo più oltre il valore di tutto questo per l'interpretazione etiologica della malattia e per lo studio dei suoi rapporti con l'e.a.b. sporadica, valore che sin da ora possiamo annunciare come molto grande. In vista appunto di questi aspetti del problema, la questione delle recidive dell'e.a.b. in generale è stata riesaminata da M. Coppo e Jannitelli [51] sulla base della casistica osservata nella nostra clinica dal 1932 in poi.

Su un totale di 170 casi, soltanto 3 avevano già avuto l'ittero. In uno di essi (R. P. (1929-30) R.3. St. 10) si trattava di una donna di 23 anni, che aveva sofferto di e.a.b. a 4 anni di età e che, ridivenuta itterica subdolamente da 15 giorni circa, presentava epatomegalia fino a tre dita dall'arco e positività completa delle sieroreazioni per la lue. Non potremmo perciò precisare la vera natura del secondo episodio itterico.

Nel secondo caso (C. A. (1933-34) R.10. St.17) si tratta di un uomo di 18 anni, affetto da una

forma tipica di e.a.b., con leucopenia: 4000 globuli bianchi. Ma il precedente episodio itterico, comparso tre anni prima in corso di tifo addominale, deve essere interpretato come un'epatite secondaria eberthiana.

Il solo caso di probabile recidiva è il terzo (K. M.; R.105. St. 6, L.39), un soldato di 23 anni, affetto da tipica ep. ep., la cui anamnesi registra all'età di 15 anni un « ittero benigno » con urine coloriche e feci ipocoliche, apirettico, guarito nel corso di 20 giorni senza nessun reliquato apparente.

I risultati delle nostre osservazioni personali si aggiungono perciò a quelli altrui per confermare la grande rarità della recidiva dell'e.a.b., non solo del tipo epidemico, cui molti degli AA. citati si riferiscono esplicitamente, ma anche della forma sporadica; ed è questo un argomento di molto peso a proposito della sistemazione nosologica dei casi sporadici non classificabili nei tipi che abbiamo proposti. E' evidente che la rarità delle ricadute si accorda male con l'ipotesi di un danno tossico-allergico di origine digestiva.

Riassumendo, da tutto ciò che abbiamo fin qui esposto, risulta che l'ep. ep. è una malattia attualmente in fase di progressiva diffusione; che essa ha carattere stagionale autunnale e invernale; che essa è una malattia contagiosa di solito per contatto diretto, forse attraverso goccioline di saliva o di muco nasale, talvolta per inoculazione accidentale o volontaria di sangue umano. Per la diffusione del contagio, i casi frusti o ad evoluzione anitterica sono altrettanto importanti di quelli conclamati.

La morbilità è diversa nelle varie età; essa è massima nell'età scolare, in cui colpisce anche in tempo di pace larghe quote della popolazione; essa è minore nell'età adulta e predilige i giovani fra 20 e 30 anni ed esplode con andamento epidemico solo quando la vita militare ne determina l'agglomeramento in condizioni biologicamente sfavorevoli.

Fra i fattori predisponenti hanno importanza il diabete, le malattie infettive del tubo digerente, l'intossicazione alimentare, i tossici epatotropi quali l'alcool e l'arsenico. Ma tutti soltanto nel senso di una specifica diminuzione della resistenza dell'organo alla noxa patogena specifica sconosciuta. La malattia lascia dietro di sé una spiccata immunità. Perciò le recidive sono rare e non è improbabile che la scarsa morbilità dell'adulto, vinta solo da circostanze speciali sfavorevoli, sia dovuta all'aver superato la malattia, completa o frusta, nell'età infantile, analoga-mente a ciò che avviene per le altre infezioni pediatriche.

La somma dei fatti raccolti e discussi nelle pagine precedenti, ci rende ora agevole lo studio del problema specifico, ancora insoluto, dell'etiologia dell'ep. ep. Come abbiamo già detto, esso si apre sulle conclusioni

negative di tutte le indagini batteriologiche, sierologiche, biologiche eseguite allo scopo di riferirne la causa a un agente infettante già noto. Non vogliamo ripeterci insistendo ancora sull'assoluta necessità di differenziare l'ep. ep. vera e propria dalle epatiti secondarie in corso di leptospirosi o di malattie infettive epidemiche da germi noti e in particolare da quelli del gruppo tifo-paratifo-coli-dissenterici-enterici. Ci sembra invece opportuno specificare che il fatto dell'oscurità etiologica non è di acquisizione recente, ma è noto già da molto tempo, sia perchè annunciato da alcuni autori in via quasi intuitiva, sia perchè affermato da altri per l'esito negativo di complete ricerche sierobatteriologiche.

Un esempio del primo gruppo è rappresentato dal Flindt [85], un medico danese, il quale fino dal 1890 avrebbe sostenuto che la causa della malattia consiste in un germe sconosciuto, ciò che ha molto meno valore se riferito allo sviluppo dell'indagine batteriologica in quei tempi. Fra i numerosissimi lavori italiani sul nostro tema, comparsi durante la guerra 1915-18 ve ne sono alcuni in cui il problema è impostato molto chiaramente con solide basi: citiamo, ad es., un lavoro di Bompiani e Jovine [86] del 1917, in cui l'etiologia sconosciuta trova documento in una lunga serie di ricerche batteriologiche negative anche riguardo alla spirochetosi, punto questo, come è noto, di grande importanza.

Sempre nell'ambito di lavori ormai lontani, ricordiamo quello dovuto a E. Chabrol e Dumont [87] (1920) che concerne una piccola epidemia familiare e in cui le ricerche fatte non fornirono « alcun indizio che permettesse di incriminare la spirocheta itterogena, il b. tifico, i paratifici, il colibacillo ». Senza dilungarci in una serie di citazioni, cui non attribuiamo altro valore oltre quello di esemplificazione, ricordiamo che nel già citato lavoro di G. Dondi [41] è detto che con la denominazione di « ittero infettivo semplice » (alias ep. ep.) si vuol descrivere una malattia a parte nel campo delle affezioni acute epatiche, distinguendola dalla spirochetosi, dalle epatiti eberthiane e dal comune ittero catarrale.

Piuttosto che continuare in un elenco cronologico di AA., ci sembra interessante passare senz'altro al gruppo dei lavori dedicati alla epidemia in atto durante la guerra in corso, per confermare l'orientamento e il giudizio formulati vent'anni fa. Tutti gli AA. da noi più volte citati, con monografie, rassegne, lavori speciali, concordano sulla negatività delle ricerche batteriologiche, sia su casistica militare, che su quella infantile. Ad es., il lavoro di E. Hennig [56], che ottenne reperti batteriologici e sierologici negativi in tutti i bimbi appartenenti al focolaio studiato.

Fra i contributi sierobatteriologici connessi con epidemie italiane, ricordiamo quello di O. Malaguzzi-Valeri [98] in cui sono riferiti i risultati delle ricerche eseguite su 178 casi di un focolaio militare in Libia.

Non è emerso alcun elemento che possa chiarire la causa del carattere epidemico dell'ittero castrense. Una spirochetosi è esclusa. La etiologia resta completamente ignota. Analogamente concludono B. Sergeant [64] e V. Di Benedetto [88] anche per quanto riguarda la esclusione di una leptospirosi; nel lavoro del Di Benedetto sono citate ricerche di L. Cannavò, il quale avrebbe ottenuto risultati negativi in circa 400 casi di ep. ep. pure avendo isolato qualche caso di leptospirosi fra le truppe in Sicilia.

L'esclusione di una leptospirosi è una condizione preliminare di cui l'importanza è in molti casi pari alla difficoltà, se non si dispone di un laboratorio attrezzato, quando i caratteri clinici non bastano e si esce dal campo della leptospirosi ittero-emorragica. F. Lainer [40] riferisce di una epidemia in un seminario, che avrebbe colpito solo coloro che usavano una stessa acquasantiera, nella quale si trovò una leptospira molto simile all'itterigena. E' d'altra parte ben noto che la leptospirosi itt.-em. può decorrere in forma attenuata male differenziabile dal quadro comune di qualunque e.a.b.; che la dimostrazione diretta dello spirochete può essere difficile; che soltanto lo studio sierologico e le prove biologiche permettono di riconoscere la vera natura della malattia. Anzi C. Frugoni e S. Cappellani [100] accanto alla forma febbrile anitterica e alla forma itterigena della spirochetosi, ne considerano una terza, e cioè la spirochetosi asintomatica, con esito in veri e propri portatori. Benchè abbiamo voluto sottolineare l'importanza delle leptospirosi e di ricerche atte ad escluderle in ogni caso di ittero che ne sia sospetto per i caratteri clinici, epidemiologici, ecc., non vorremmo però sopravvalutare i fatti: gli studi compiuti specialmente in questi ultimi anni da Babudieri [37], Mino [36], Cantieri [35], ecc., sono concordi nell'affermare che le leptospirosi, a parte l'itt.-em., decorrono di solito senza ittero e senza alcuna impronta epatotropa particolare ¹⁾.

Dopo queste premesse possiamo entrare speditamente nel vivo dell'argomento: sull'etiologia dell'ep. ep. quattro teorie si contendono il campo, con varia fortuna e con varia consistenza.

1) L'ep. ep. è dovuta a *cause tossiche gassose* legate al clima e al terreno.

Sono concetti alquanto oscuri dei quali riferiamo in nota nel testo originale i punti essenziali, legati al nome di Fr. Wolter [97], il direttore

¹⁾ Recentemente (1942) il Babudieri [96] ha riferito che sui sieri di 509 lavoratori delle risaie presi a caso, ebbe sieroreazioni positive in 95, con percentuale variabile dall'8 % in coloro che lavoravano in risaia da un anno, al 44 % in coloro che vi lavoravano da oltre vent'anni. Il tipo più agglutinato è stato la *L. Oryzeti* (Bab.); seguono la *L. itt.-em.* e, a maggiore distanza, gli altri tipi europei di leptospira.

Questo dimostra con quanta facilità i lavoratori si infettino in risaia e come l'infezione decorra spesso latente; essa lascia una solida immunità.

dell'istituto epidemiologico di Amburgo ¹⁾. Le cause tossiche si svilupperebbero dal terreno sotto l'influsso dei fattori meteorologici, per una specie di processo fermentativo specifico. Secondo v. Bormann [38] nel 1909 il Queirolo avrebbe espresso l'opinione che i casi autogeni di ep. ep. siano provocati da un germe presente negli strati superficiali dell'humus e portati in giro dal vento. Tutto ciò è ormai molto lontano sia dai fatti clinici, sia dalle interpretazioni accolte dalla grande maggioranza degli autori.

2) L'ep. ep. è dovuta a *intossicazione alimentare enterogena*, col tipo dell'epatite sierosa.

E' il concetto di H. Eppinger [1] della natura e delle cause del cosiddetto « ittero catarrale » da lui e dagli allievi (in particolare F. Lainer [40, 72]) esteso all'ep. ep. Si tratterebbe di un'azione tossica di speciale tipo, svolta da alimenti guasti o inquinati o assorbiti non completamente elaborati, da un tubo gastroenterico alterato. La contagiosità non sarebbe reale, ma soltanto apparente ²⁾.

Non occorrono molte parole per confutare questa opinione, benché così autorevolmente espressa. Basta rammentare i fatti e le interpretazioni che abbiamo riferiti sulla contagiosità, sul carattere infantile, sulla rarità delle recidive, sui rapporti con le gastroenteropatie. Ma vogliamo anche aggiungere che l'opposizione isolata della scuola dell'Eppinger ai concetti così generalmente accettati ci appare giustificatissima: l'ipotesi di un virus specifico capace di determinare l'ep. ep. e forse anche una buona parte dei casi di e.a.b. sporadica di tipo indeterminato, costituisce una grande limitazione della teoria dell'origine tossico-alimentare dell'epatite sierosa, che ha trovato appunto nell'Eppinger il più entusiasta so-

¹⁾ Fr. Wolter [97]: « periodisch austretende Erscheinungsformen des epidemischen Erkrankens darstellen, die von Boden und Klima abhängig sind ». « aus chemischen Prozessen in einem siechhaften Boden, nach Art eines Gärungsprozesses, in gewissen Zeitperioden die spezifische toxische Gasförmige Krankheitsursache entwickelt », ecc. ecc.

²⁾ A conforto di questa tesi, rimasta senza seguito, F. Lainer [40] porta l'opinione di Th. Brugsch: « anche per i casi d'ittero epidemico l'ipotesi di una etiologia infettiva sembra non solo non dimostrata, ma indimostrabile, e quella di una intossicazione alimentare verosimile ».

Il lavoro del Lainer [40] in cui è riportato questo giudizio di Th. Brugsch è del 1940. Ma nel 1943 lo stesso Th. Brugsch ha pubblicato una sintesi [187] « sul punto di vista attuale nella terapia delle malattie parenchimali epatiche ». In essa si legge: « prima della guerra attuale sembrava certo che l'ittero catarrale sporadico, non fosse infettivo, ma tossico. Con la guerra esso è tanto aumentato di frequenza, in forma endemica ed epidemica, da far pensare che anche i casi sporadici rientrino in una comune etiologia infettiva da virus. Si farà bene di fronte a tutti i casi di ittero benigno sporadico, a indagare sul possibile contagio e a considerare la malattia una epatite infettiva ». Escluso un errore di citazione da parte del Lainer, che ci pare poco probabile, riteniamo che il rovesciamento di opinione espresso dal Brugsch, costituisca un indice dell'evoluzione del pensiero medico, sotto la spinta dei nuovi fatti e delle nuove esperienze che la vasta casistica di questa guerra ha permesso di raccogliere.

stenitore. E' sintomatico che Fr. Lainer [40] dopo aver citati episodi di ep. ep. dei più singolari e di difficile interpretazione, quale quello di Brema successivo alla vaccinazione Jenneriana (vedi a pag. 29) si esprima come segue: «Noi che siamo così bene informati sulla infiammazione sierosa, non abbiamo alcuna difficoltà a vederci chiaro, poichè sappiamo che qualunque noxa, anche l'innesto del vaccino, può produrre un'ep. sierosa». In una nota a pag. 12 abbiamo ricordato i fondamenti del concetto di ep. sierosa e non c'è chi non veda l'arbitrarietà dell'estensione fattane da qualche autore fino alle conclusioni ora citate. Soprattutto non bisogna confondere il tipo epidemico con quello enteropatotossico dell'e.a.b.: nel lavoro citato F. Lainer ricorda di aver osservato in sei mesi 20 casi di «ittero catarrale» di cui 15 sporadici riferibili ad un errore dietetico e 5 insorti improvvisamente dopo un pasto di carne di maiale. Non solo noi non contestiamo un'epatopatia da intossicazione alimentare, ma ne abbiamo fatto un tipo speciale dell'e.a.b.; ma nulla autorizza a mescolarvi le migliaia di casi che appartengono in proprio all'ep. ep. Perciò noi non esitiamo ad associarci agli AA. i quali ritengono che l'idea dell'Eppinger e del Lainer di una sindrome da tossici endogeni o esogeni debba essere esclusa dal settore dell'ep. ep. E' altresì ovvio che se il Lainer confonde quello che noi chiamiamo «tipo enteropatotossico» e quello che noi chiamiamo «tipo epidemico» dell'e.a.b., i risultati delle sue osservazioni e dei suoi esperimenti non possono essere che confusi, poichè nel primo caso e nel secondo l'etiologia e la patogenesi sono per postulato molto diversi.

Fr. Lainer [40] dice: «abbiamo voluto fare l'*experimentum crucis*: abbiamo trasfuso 300 cc di sangue raccolto da 15 casi di tipico ittero catarrale in uomini sani; abbiamo inoculato 300 cc di succo duodenale degli stessi ammalati nel duodeno di uomini sani. Non è comparso il minimo segno di danno epatico o di ittero. Quindi l'ittero catarrale sporadico e endemico è un'epatite sierosa prodotta da tossici esogeni e endogeni, non da un agente itterogeno specifico».

Facciamo osservare: 1) che ciò può ben valere per il tipo enteropatotossico dell'e.a.b. e per alcuni casi sporadici di e.a.b. non classificabili in un tipo definito; 2) che tutto ciò non coinvolge il problema etiologico dell'ep. ep.; 3) che se è in gioco un virus specifico, l'esperimento fatto non è sufficiente per concludere, poichè per rivelare un virus occorre usare un testo biologico specificamente recettivo; si ricordi, ad esempio, la storia della scoperta del virus dell'influenza umana dopo trovato il furetto come recettivo di fronte al virus. Occorre che siano anche note le fasi di presenza del virus nei vari liquidi biologici; valga l'esempio della negatività della prova biologica per la spirocheta ittero-emorragica fatta con

sangue in fase itterica tardiva e fatta invece con l'urina troppo precocemente o fatta con bile (succo duodenale).

3) L'ep. ep. è dovuta all'azione di un *virus specifico sconosciuto*, cui si associa un'azione tossica epatotropa (di origine alimentare o comunque enterogena o endogena).

La teoria generale ora enunciata trova specificazioni diverse nel pensiero dei singoli Autori. Tutti concordano nel considerare necessario l'intervento di un ignoto virus specifico; il giudizio varia sulla sua sufficienza a provocare tutta la sindrome o parte di essa.

Sta a sè la concezione di E. Volhard [10] secondo la quale si tratterebbe non di epatite, ma di gastroenterite epidemica primaria, da germi sconosciuti, con incostante sovrapposizione di un ittero prodotto dal riassorbimento di sostanze tossiche. Questo modo di vedere probabilmente sopravvaluta l'importanza dei disturbi gastrointestinali, dei quali precisereмо i caratteri e il valore nel quadro clinico dell'ep. ep.

G. Roesler [90] invece pensa che il danno epatico prodotto direttamente o indirettamente dall'infezione intestinale costituisca solo un fattore disponente all'intervento di altre cause determinanti. Le conclusioni di P. Cotrufo [78] sono simili: la infezione dissenterica può produrre una lesione epatocellulare, fondamento anatomico per l'attaccamento dell'agente etiologico dell'epatite.

Ma la più completa ed originale elaborazione è certamente dovuta a G. Holler [5]. L'A. suppone l'intervento di un virus specifico ignoto, il quale darebbe luogo di regola ad una lesione primitiva specifica del sistema reticoloendoteliale, che si manifesta clinicamente con febbre, epatosplenomegalia, mononucleosi. L'ittero non apparterebbe al quadro « puro » della malattia. La squisita affinità del virus per il reticoloendotelio differenzerebbe nettamente l'ep. ep. dal vero « ittero catarrale » e dalle altre forme (secondo i concetti dell'A.) di epatite sierosa, poichè mentre nell'ep. ep. la lesione primitiva colpisce il sistema delle cellule stellate (non ittero), nell'ep. sierosa essa consiste in una raccolta di essudato fra le cellule epatiche (ittero costante).

Secondo G. Holler [5] la malattia sarebbe dunque di per sè anitterica: l'ittero comparirebbe solo quando all'infezione specifica si sovrappone la tossoinfezione alimentare, responsabile della epatite sierosa. Nei casi studiati in Russia dall'A. il fattore itterigeno sarebbe stato identificato nell'intossicazione alimentare da carne guastata dall'inquinamento con germi del gruppo tifo-paratifo.

Anche U. Kämmerer [57] prospetta un'interessante ed originale ipotesi: il virus specifico, legandosi a protidi autogeni, li renderebbe tossici

o almeno estranei, con formazione di sostanze istamino-simili, capaci di provocare l'ep. sierosa.

Nel complesso, questi punti di vista costituiscono un ponte di passaggio fra la concezione tossica, che fa capo ad H. Eppinger [4] e quella infettiva.

4) *L'ep. ep. è una malattia infettiva generale, con costante e prevalente localizzazione epatica, prodotta da un ultravirus tuttora non identificato.*

Questa teoria è accolta pressochè concordemente dagli AA., che hanno fatto le loro osservazioni durante la guerra in corso. E' la teoria attuale. L'ep. ep. è una malattia *sui generis*, con un quadro clinico particolare, con un corrispondente proprio, autonomo fondamento etiopatogenetico. Solo l'esistenza di un virus specifico può rendere conto dei caratteri epidemologici, della contagiosità, del modo della trasmissione, dell'immunità, dei rapporti di frequenza nelle varie età della vita.

L'ipotesi del virus specifico non è recente: noi la troviamo prospettata in lavori ormai lontani, fra discussioni e contrasti; poichè nella letteratura recente essa è accolta con consenso quasi unanime, ci esimiamo dalla citazione dettagliata dei singoli Autori, limitandoci ad un elenco di nomi, che convalida le nostre asserzioni e attesta la generalità del consenso ¹⁾.

Riteniamo invece utile un esame dettagliato degli esperimenti fatti allo scopo di identificare il virus specifico; per maggior chiarezza li elenchiamo a seconda dell'animale usato quale recettore e della tecnica scelta.

a) Conformemente alla voce popolare che riferisce la comparsa dell'ep. ep. umana ad una contemporanea zoonosi, Th. Andersen [65] ha trovato che in Danimarca il *maiale* ammalato di una forma d'ittero molto simile a quella epidemica umana e prospetta la possibilità dell'infezione dell'uomo dall'animale. La statistica dimostrerebbe che la frequenza dei casi di « ittero del maiale » denunciati dal macello di Copenhagen spiega le epidemie di ep. ep. umana comparse in Danimarca nel periodo 1930-

¹⁾ A. Wallgren [95] in un lavoro monografico del 1930 ammette l'etiologia da virus con immunità successiva. Questo stesso punto di vista è condiviso da H. Barber [47] A. A. Lisney [63] R. L. Edwards [58]. K. Damodaran e Hartfall [80], ecc.

A. Celentano [73] conclude nel 1933 una rivista sintetica affermando che l'ep. ep. (epatite infettiva) « assume sempre più il ruolo e l'importanza di una vera e propria malattia epidemica, che con molta probabilità riconosce un agente etiologico specifico, dotato di speciale affinità per il parenchima epatico »: in via ipotetica l'A. pensa ad una notevole affinità del virus dell'epatite e di quello della « grippe ». In un lavoro di G. Dondi [41] dello stesso anno, è citato un contributo di Greppi (pediatra) il quale considera l'ep. ep. « una malattia generale di natura infettiva, in cui la lesione epatica è predominante ».

34. Che l'ittero dal maiale sia di natura infettiva è certo, poichè il fegato dell'animale ammalato trasferisce la malattia all'animale sano. Notiamo però che secondo v. Bormann e coll. [54] il parallelismo di evoluzione fra l'epidemia umana e quella dell'animale non sarebbe stato confermato.

Ricerche su possibili rapporti dell'ep. ep. umana con alcune malattie zoologiche sono annunciate anche in un recente editoriale dello J.A. M.A. [69].

Seguendo questo orientamento di ricerca, K. Andersen e Tulinius [101] hanno fatto degli esperimenti molto interessanti soprattutto perchè si contano fra i pochi che, nè confermati, nè smentiti, hanno avuto esito positivo. Gli AA. hanno inoculato sangue e succo duodenale prelevati nelle fasi iniziali dell'ep. ep. umana in maiali di 8-10 settimane, tenuti preliminarmente per qualche tempo a dieta ridotta, ciò che si è dimostrato assolutamente necessario per il successo dell'infezione sperimentale. La trasmissione è riuscita in tutti i casi. Il succo duodenale si è dimostrato infettante con maggiore intensità e regolarità del sangue. Il lavoro degli AA. però è del 1938 e viene esposto come frutto di ricerche ancora in corso, incomplete, ed è forse significativo il fatto che nessuna altra comunicazione sia stata fatta.

b) Il succo duodenale di ammalati di ep. ep. filtrato per Berkefeld e inoculato sotto cute ai *ratti* produce loro una malattia rapidamente mortale; nel fegato si osservano lesioni necrotiche e flogistiche. I controlli fatti con succo duodenale di soggetti sani, sono negativi (D. Hallgren [102]). Da ricordare che K. Andersen e Tulinius [101] videro morire in 2-4 giorni tutti i *ratti* inoculati con pappa di fegato di maiale itterico, mentre la stessa iniezione risultò innocua per il pollo e per la cavia.

Abbiamo consigliato a L. Scalfi e F. Boscardi [103] di riprendere questi esperimenti sul topolino, seguendo la via endocerebrale. Sono già state fatte molte prove con materiale raccolto dalla nostra casistica, con esito negativo.

c) L'inoculazione *in cavia* di concentrati di leucociti lavati, provenienti da ammalati di ep. ep., provoca una leucopenia assolutamente costante, che compare 5-20 giorni dopo l'iniezione. Un animale presentato all'esame istologico alterazioni necrotiche delle cellule epatiche e infiltrazione degli spazi portali (Van Rooyen e Gordon [104]). Invece M. Acquaviva-Coppola [105] non ha potuto rilevare alcuna attività del virus sulla cavia.

d) Partendo da succo duodenale batteriologicamente sterile, prelevato da un ragazzo undicenne proprio all'inizio della malattia, W. Siede e Meding [53] hanno inoculato, con la tecnica adatta, la *corioallantoide* di embrione di pollo di 9-10 giorni. E' risultato che quel succo duode-

nale conteneva una sostanza capace di uccidere l'embrione in 4-5 giorni, mentre i controlli sopravvivevano. Anche il passaggio in serie dello sconosciuto fattore letale è riuscito costantemente fino al terzo passaggio; oltre esso si esaurisce. Gli AA. ritengono che si tratti di un quid assimilabile al gruppo dei virus filtrabili.

e) Sono stati fatti molti tentativi di trasmissione dell'ep. ep. da uomo a uomo, partendo dal sangue, dal succo duodenale e dal muco nasofaringeo. Accanto ai risultati di queste prove fatte intenzionalmente in ricevitori volontari, trovano posto le osservazioni sul cosiddetto « ittero da siero omologo » del quale abbiamo già fatto cenno. Si tratta in quest'ultimo caso di prove involontarie, che hanno lo stesso significato di quelle volontarie.

2) Prove di trasmissione *volontaria* da uomo a uomo.

Secondo una citazione di R. Basler [46], Yunets avrebbe ottenuto la trasmissione dell'ep. ep. da un uomo all'altro con la trasfusione del sangue. F. Meythaler [55] ha fatto a Creta dei tentativi simili, trasfondendo sangue prelevato in fase precoce, preitterica. In 3 casi ha osservato nei ricevitori accelerazione della vel. di sed., febbre lieve, epatomegalia durata una settimana, ma non ittero. L'A. non dà elementi bastevoli per un giudizio sicuro sulla natura di questa sindrome. H. Voegt [106] ha tentato la trasmissione della malattia in tre modi diversi e precisamente nel 1° esperimento somministrò bile di un individuo affetto da ep. ep. prelevata in 25-30° giorno di malattia, a 4 soggetti sani; nel 2° iniettò sottocute ed endomuscolo siero, plasma ed emazie dello stesso ammalato in due soggetti sani; nel 3° esperimento fece ingerire a due soggetti sani, sangue emolizzato ed urine di due ammalati di ep. ep.; l'A. afferma di aver riconosciuto in tutti i ricevitori un evidente danno epatico (urobilinuria, prove di carico con zucchero positive). In due ricevitori dell'esp. 1° comparvero: subittero delle sclere e della cute, epatomegalia, disturbi gastrici, linfocitosi, positività parziale della reazione di M. Takata, in un caso iperbilirubinemia (mg 2,95 % con reazione indiretta), urobilinuria; nel complesso un quadro molto simile a quello dell'ep. ep. spontanea. Il tempo di latenza fra l'inoculazione e la comparsa dei sintomi oscillò fra due e quattro settimane.

Per nostro consiglio F. Boscardi [107] ha tentato la trasmissione della malattia con un metodo che riteniamo nuovo, e cioè iniettando per via endovenosa in quattro ricevitori volontari, della bile estratta da ammalati di ep. ep. La tecnica alla quale F. Boscardi si è attenuto, è la seguente: prelevamento del succo duodenale a digiuno; filtrazione per Chamberlan L. 1 e L. 2; iniezione endovenosa di 1-2 cc del filtrato diluito 1/10 con soluz. fisiologica sterile nel ricettore.

Ad ogni ricettore venne inoculata bile di due o tre datori. I ricettori erano sani e liberi di qualunque sintomo epatico.

L'osservazione fu prolungata per parecchi mesi dopo l'iniezione della bile supposta infettante. Due ricettori rimasero perfettamente indenni. Negli altri due si osservarono i fatti seguenti:

Caso 1°: dopo circa 4 mesi dall'iniezione di bile supposta infettante, si manifestò ittero intenso, con urine color marsala, contenenti abbondanti pigm. biliari ed urobilina. Reaz. di H. v d. Borgh sul siero positiva ritardata. Bilirubinemia mg 2,82 %, reaz. di Takata positiva completa: epatomegalia e splenomegalia.

Dopo un mese circa, la guarigione era completa (reaz. del Takata negativa, scomparsa dell'urobilinuria e dell'epatosplenomegalia).

Caso 2°: dopo circa tre mesi dall'inoculazione, comparve un'evidente epatomegalia (margine a tre dita dall'arco costale sull'emiclaveare destra) di consistenza aumentata, leggermente dolente alla palpazione. Nessun disturbo soggettivo. Non fu possibile eseguire ricerche di laboratorio.

Questi risultati incoraggerebbero nuovi tentativi, resi peraltro poco probabili sull'uomo dalla ovvia riluttanza a sottoporsi all'esperimento e dalla giusta esitazione dello sperimentatore consapevole del rischio che esso comporta.

I risultati del Boscardi sono però, secondo noi, preziosi perchè orientano sulla bile, piuttosto che sul sangue, la ricerca dello sconosciuto virus dell'ep. ep.; sarà molto interessante ripetere su animali da esperimento di varia specie le stesse prove con la stessa tecnica. Ricordiamo infine un lavoro di J. D. S. Cameron [108] del quale non conosciamo i particolari, in cui sono riferiti esperimenti di trasmissione dell'ep. ep. dall'ammalato all'uomo sano per mezzo di iniezioni di sangue, i quali avrebbero avuto esito positivo.

β) Trasmissione *involontaria* da uomo a uomo: « l'ittero da siero omologo ».

Il ministero britannico della salute, ha segnalato l'anno scorso il pericolo di un'epatite provocata dalla trasfusione o dall'iniezione di siero o di plasma omologo e indipendente da fenomeni di emolisi.

L'importanza pratica del fatto e quella dei molti problemi che gli sono connessi, ha suggerito ai massimi giornali medici anglosassoni tre editoriali [59, 109, 110]. La questione dell'ittero da siero omologo è pertinente al problema generale dell'epatite epidemica, sia perchè si suppone che possa trattarsi dello stesso virus latente nel siero fresco o secco del donatore e così trasmesso al ricevitore ancora attivo o riattivato per un processo analogo a quello noto, per cui miscele neutre di virus e di anticorpi possono essere riattivate per diluizione (Andrews C. N. [111]); sia perchè il quadro clinico dell'ittero da siero omologo è esattamente sovrapponibile a quello dell'ep. ep.; sia per i risultati di esperimenti specifici sulla contagiosità dell'ittero da siero omologo e di prove di immunità crociata.

Ai riferimenti già fatti a proposito della via di trasmissione dell'ep. ep., aggiungiamo sull'ittero da siero omologo i seguenti particolari: secondo Dible J. H. e coll. [112] e Beattie J. e Marshall [113], il periodo di incubazione è molto lungo (2-4 mesi) e il quadro clinico e il tipo del

danno epatico non sono differenziabili da quelli propri dell'ep. ep. Secondo alcuni AA. (Mc Callum [81], M. H. Salamon e coll. [82]), anche l'ittero cosiddetto neoarsenobenzolico sarebbe dovuto al trasferimento di un quid infettante dal sangue di un paziente all'altro per l'uso di siringhe o di aghi non bene sterilizzati (vedi a pag. 35).

Non soltanto la trasfusione di siero o plasma, ma anche l'iniezione di siero naturale e l'intradermoreazione con piccole quantità di siero secco rigenerato sono sicuramente bastevoli per conferire o trasmettere la malattia (W. H. Bradley e coll. [70]).

Per quanto riguarda la contagiosità e la trasmissibilità dell'ittero da siero omologo, noi conosciamo soltanto i risultati di G. M. Findlay [114] e un'osservazione clinica di W. H. Bradley e coll. [70]. I primi hanno ottenuto la comparsa dell'epatite con ittero in tre ricevitori volontari, ai quali avevano fatto delle instillazioni nasali con liquido di lavaggio ottenuto dal cavo nasofaringeo di ammalati di ittero da siero omologo [114] o di ittero successivo ad iniezione di un vaccino contro la febbre gialla, sospeso in siero umano.

I secondi [70], nel corso delle loro osservazioni sull'ittero da siero omologo, che abbiamo già citate in dettaglio (vedi nota a pag 31), riferiscono che un cugino di un soggetto fattosi itterico per l'iniezione del siero incriminato, divenne a sua volta itterico, dopo 31 giorni dall'ultimo contatto col malato, nè si poté riconoscere per lui un'altra possibilità di infezione.

Questi fatti clinici e sperimentali hanno una speciale importanza, perchè permettono di attribuire all'ittero da siero omologo il carattere della contagiosità, che è proprio dell'ep. ep. spontanea; sono soprattutto essi che suffragano l'ipotesi, secondo la quale l'ittero da siero omologo è l'ep. ep., involontariamente trasmessa da un uomo all'altro con siero contenente l'ignoto virus; sono questi risultati che ci hanno indotti a ritornare sull'argomento a proposito dell'etiologia dell'ep. ep.

Certamente la dimostrazione dell'identità di natura dell'ep. ep. spontanea e dell'ep. acquisita attraverso siero omologo non può ancora dirsi conseguita; ma essa sembra molto probabile. Abbiamo già accennato alla diversa lunghezza del tempo di incubazione, molto maggiore nel secondo caso che nel primo e corrispondente in termini ampi a quello osservato nelle prove di Boscardi [107]. Ma questo non ci pare un criterio differenziale di molto peso, legato com'è alla via insolita di trasmissione e forse ai rapporti fra le necessità biologiche del virus e la natura del mezzo che lo veicola. Clinica e biochimica non riescono a differenziare le due forme di epatite. Nè ebbero maggior successo, in questo senso, le indagini biotiche fatte da J. H. Dible e coll. [112]. Cosicchè, in conclusione, la dia-

gnosi differenziale dell'ittero « da siero omologo » rispetto all'ep. ep. spontanea si fonda tutta e soltanto sulla nozione della iniezione di siero fatta qualche mese prima.

Il suggello alla concezione unitaria che noi caldeggiamo, potrebbe essere apposto dai risultati di prove di immunità crociata: secondo Beattie e Marshall [113] l'ittero da siero omologo dà luogo a immunità verso l'ep. ep. spontanea e viceversa. Ma non conosciamo i particolari di queste importantissime conclusioni.

Tutti i tentativi fatti finora o per identificare il virus contenuto nel siero dimostratosi itterogeno, o per stabilire quale dei normali componenti del siero ne sia vettore, per differenziare i rarissimi sieri itterigeni da quelli che non lo sono, per risalire ai relativi donatori e cercare in essi l'origine della particolare attività del loro siero, sono rimasti vani.

I dati più precisi si trovano in lavori molto recenti di Oliphant J. W. e coll. [115] e di F. O. Mc Callum e D. J. Bauer [92]: l'iniezione di cc 0,1-0,5 del siero itterogeno è sufficiente perchè compaia una sindrome epatitica di variabile intensità nel 30-40 % dei ricevitori volontari. Il principio attivo è filtrabile; sopravvive nel vuoto per più di un anno e a 4° C per lungo tempo; resiste per un'ora a 36°; è neutralizzato dai raggi U. V.; può moltiplicarsi in culture di tessuti. Mc Farlan e Chesney [116] hanno trovato questo quid itterogeno nel siero di individui che non avevano mai presentato sintomi sospetti di ep. ep.

Accanto a questi fatti clinici e sperimentali molto suggestivi, dobbiamo ricordare tutta una lunga serie di prove di trasmissione fatte per le vie più diverse sulle più varie specie di animali, sempre con esito negativo.

A parte le prove sul maiale di Th. Andersen e Tulinius [101] già citate, e che, a nostra conoscenza, non sono state confermate nè smentite, non si è riusciti a trovare un animale recettivo per il virus dell'ep. ep. Cavia, macaco, cercopiteco, porco-spino, « Frettschen », gatto, cane, ratto, topolino, coniglio, topo campagnolo, pollo, piccione, inoculati per vena, nel peritoneo, nel cervello, sottocute, nel cavo nasale, sia con sangue o con siero o con muco nasale o con urina o con feci di ammalati di ep. ep., talvolta in fase preitterica, sono rimasti perfettamente indenni (v. Bormann [38] 1940).

Risultati negativi hanno ottenuto anche Van Rooyen e Gordon [104] inoculando bile, o liquido da lavaggio gastrico, o sangue, prelevati da alcuni pazienti, nel cervello, nel testicolo, nella cornea, nel peritoneo, in vena, sottocute a topolini, ratti, conigli, scimmie, piccoli maiali, ecc. Risultati negativi sono stati ottenuti nell'uomo nella nostra clinica da F. Corelli e coll. [117] sia con la trasfusione del sangue, che col trasferimento di succo duodenale dall'ammalato di ep. ep. all'uomo sano.

F. Corelli e coll. [117], continuando ricerche precedenti di F. Corelli [118], hanno voluto vedere se con contemporanea trasfusione di sangue e trapianto di succo duodenale di soggetti affetti da ittero catarrale o da ep. ep. in duodeno o nello stomaco di soggetti sani, fosse possibile ottenere la trasmissione dell'ittero o di un danno epatico.

Il sangue e il succo duodenale furono prelevati fra il 10° e il 35° giorno della malattia; furono usati sei datori e sette ricevitori.

Queste esperienze si differenziano da quelle di F. Lainer [40, 72] perchè fra i datori figurono due casi tipici di ep. ep. e un nostro degente (già citato a pag. 25) verosimilmente contagiato di ep. ep. dai vicini di letto.

In nessun caso comparvero nè l'ittero, nè altri fenomeni d'ordine epatico. Il periodo di osservazione ha variato da 1 a 5 mesi.

Noi però, non crediamo che questi risultati negativi contino molto contro l'ipotesi di un virus specifico dell'ep. ep. A parte il fatto che essi non annullano quelli positivi, nè il significato dell'« ittero da siero omologo », è a tutti noto come il problema dell'isolamento di un virus si identifichi almeno in primo tempo con quello della scelta di un animale da esperimento per esso recettivo, di un materiale biologico e di una fase morbosa in cui il virus sia presente ed attivo. Nel caso dell'ep. ep. questa scelta non è stata ancora coronata dal successo, nè può essere trascurata l'importanza che, sia osservazioni epidemiologiche, sia ricerche sperimentali attribuiscono alle condizioni anatomiche e funzionali del fegato, in cui il virus dovrebbe fissarsi, donde l'opportunità di tenere gli animali da esperimento ad una dieta base bene studiata, per indurre in essi una maggiore disposizione alla malattia.

Non è facile trarre le conclusioni di tutte queste ipotesi, di tanti fatti, di così vari esperimenti. Noi crediamo però di essere nel giusto affermando che l'ago della bilancia si è ormai spostato decisamente verso la ammissione di un ultravirus specifico. A parte l'opinione concorde della quasi totalità degli AA. e i caratteri della malattia, che non si potrebbero interpretare altrimenti, parlano in questo senso i numerosi successi ottenuti sia sull'animale da esperimento, che sull'uomo nel tentativo di trasmettere la malattia dall'uno all'altro caso. Solo la conferma dell'isolamento del virus specifico, che riteniamo non lontana, raggiunta per una qualunque delle strade già tentate, fra le quali ricca di interesse è quella che si intitola all'ittero da siero omologo, porrà la parola definitiva a conclusione dello studio etiologico dell'epatite epidemica.

Attualmente essa non può essere concepita altrimenti che come una infezione generale con costante e prevalente localizzazione epatica; per lo più, con ittero. Lo studio del quadro clinico ci condurrà a precisare i segni del carattere generale della malattia, quelli a carico dei vari organi, la parte del fegato sia nei casi evoluti con ittero, che in quelli anitterici. In una relazione fatta a Wiesbaden sull'ittero « catarrale » Aschoff disse che esso sembra essere una malattia infettiva dovuta ad un

agente « provvisoriamente » sconosciuto [119]; autori nostri e stranieri hanno espresso già da molti anni lo stesso convincimento. Però, mai esso era apparso come ora, per la forza di tutto ciò che abbiamo riferito, vicino alla verità.

Lo studio delle manifestazioni cliniche dell'ep. ep. verrà da noi fatto prendendo in esame prima il decorso della malattia nelle sue linee generali, e poi i singoli sintomi che ne compongono il quadro clinico. Per quanto riguarda il decorso, abbiamo ritenuto utile descrivere prima il decorso tipico, il quale costituisce non solo la descrizione di casi ideali e completi, benchè forse non prevalenti per frequenza, ma una sintesi delle osservazioni cliniche particolari, con lo scopo di riconoscere lo schema ideale del decorso della malattia, intesa quasi come un'entità nosologica teorica; schema che traspare quale elemento caratterizzatore di primo ordine da ogni caso particolare, che ne costituisce una variante.

Ricorderemo poi le forme atipiche e i loro aspetti più comuni.

Seguiremo analogo ordine nello studio della sintomatologia; in un primo gruppo i sintomi fondamentali, costanti pressochè in tutti i casi tipici ed atipici; nel secondo gruppo i sintomi meno frequenti, non essenziali per la fisionomia clinica abituale dell'ep. ep.

Nel decorso completo del « caso ideale » di ep. ep. si susseguono quattro periodi: l'incubazione, i prodromi, la fase febbrile, la fase itterica.

Del periodo di incubazione importa conoscere la durata. Essa è concordemente ritenuta di 2-4 settimane in media ¹⁾. Questo vale per la malattia contratta per la via abituale e cioè per contatto diretto, dall'uomo ammalato. Il periodo di incubazione è più lungo (qualche mese) quando la trasmissione si è verificata con sangue o con siero: carattere differenziale di importanza valutabile molto variamente. Sono noti casi in cui l'incubazione fu più breve (una settimana); è stato notato un rapporto molto elastico fra l'età e l'incubazione, nel senso di una sua più breve durata nell'età infantile. In un momento non determinato dell'incubazione compaiono i prodromi, che sono di due specie: generali e digestivi.

Costituiscono i prodromi generali il malessere, l'astenia, la cefalea, l'anoressia; segni del tutto indifferenti, cui si associano, con maggiore significato, i segni digestivi, che sono di duplice ordine: dispeptici e spasmodici. La dispepsia — soprattutto gastrica — produce senso di distensione, eruttazioni, repugnanza al vitto; gli spasmi sono gastrici ed inte-

¹⁾ v. Bormann [38]: 1-4 settimane; P. Selander [44]: 2-4 sett.; R. Chomet [7]: 4-6 settimane; H. Barber [47]: 3-5 sett.; A. A. Lisney [63]: un mese; B. Sergeant [64]: un mese; L. R. L. Edwards [58]: 3-4 sett.; G. D. S. Cameron [108]: minimo 32 giorni. ecc.

stinali e provocano dolori crampiformi, spesso il vomito, spesso la stipsi; più raramente la diarrea.

Il periodo dei prodromi è molto breve: due-tre giorni e si continua nel successivo, che è febbrile, senza alcun limite, poichè i disturbi digestivi continuano e molte volte anzi si precisano nel periodo febbrile.

La febbre compare di solito con rapido incremento progressivo; raggiunge massimi di 38-39°; ha andamento remittente e scompare in 3-4 giorni, cosicchè fra periodo prodromico e periodo febbrile il tempo complessivo non supera una settimana. E' molto difficile dire quale sia il comportamento tipico della febbre nell'ep. ep., perchè i pareri sono molto diversi e da un'epidemia all'altra variano molto anche i fatti. Ad esempio: secondo v. Hoesslin [52] la febbre di solito non supera i 38° C nè la durata di 1-2 giorni, mentre secondo N. G. Markoff [76] la fase febbrile, che avrebbe carattere « grippale » perchè associata a catarro delle prime vie respiratorie, potrebbe durare fino a 20 giorni. Analoghe osservazioni ha raccolto S. Dietrich [48] secondo il quale sarebbero avvenuti scambi diagnostici con la grippe e con la polmonite centrale. Dall'altro lato v. Bormann [38] il quale ha pure osservato casi con febbre elevata e protratta ad andamento tifoide, afferma che nel 60 % dei casi l'ep. ep. è apirettica, e U. Kämmerer [57] sulla base di oltre 400 casi appartenenti a otto diversi focolai epidemici, dà sulla frequenza della febbre valori percentuali molto variabili da un focolaio all'altro, che non vanno mai a zero, oscillando intorno al 50 %.

E' d'altra parte certo che in alcuni casi la febbre si annuncia e compare in modo brusco, con brivido e immediati alti fastigi, cosicchè per la presenza di fenomeni catarrali nasofaringei e per l'insieme del quadro clinico, non solo si verificano scambi diagnostici o con l'influenza o col « catarro gastrico acuto » a seconda del peso relativo assunto nel singolo caso dai fenomeni catarrali respiratori o gastroenterici; ma alcuni AA. affermano anche una affinità fra i virus specifici dell'ep. ep. e dell'influenza.

Durante il periodo febbrile i disturbi gastrici e con minore intensità, quelli intestinali, continuano e si precisano; li descriveremo in dettaglio più avanti per l'importanza che essi hanno non solo per la patogenesi dell'ittero, ma anche per differenziare il tipo enteroepatotossico dell'e.a.b. o ittero catarrale in senso stretto, dall'ep. ep.

Scomparsa la febbre, subentra una breve fase quasi asintomatica, che dura 1-2 giorni; i disturbi soggettivi si attenuano e compare l'ittero. Più che il tipo e la durata della febbre, più che l'intensità e la specie dell'ittero, è importante il rapporto che lega i due sintomi, l'evoluzione dei fenomeni morbosi nel senso ora detto; essa è molto frequente. Di 200 casi di W. P. Havens [191], 167 (83,5 %) ebbero la fase preitterica. Anche

nella malattia di Weil, con intensità maggiore, il periodo febbrile precede l'ittero e la febbre scompare quando questo si annuncia e si intensifica.

Noi abbiamo seguito l'evoluzione della febbre oltre che in molti casi isolati, in una trentina di militari provenienti da un reparto colpito dall'epidemia e che furono accolti nella nostra clinica in due scaglioni il 20-X e il 21-XI 1942. Senza scendere a dettagli che ci condurrebbero ad una analisi quasi individuale, noi crediamo di essere nel vero, considerando presente la febbre iniziale nella metà circa dei casi. In essi fu molto netto il suo carattere preitterico e il breve intervallo di benessere, fra la scomparsa della febbre e l'inizio dell'ittero.

L'impressione complessiva di un « ciclo » della malattia con due fasi successive, la prima anepatica generale e la seconda epatica, è stata in noi molto netta. Questo carattere manca non solo negli altri tre tipi di e.a.b. che abbiamo proposti, ma anche in molti casi sporadici di e.a.b., per ora non classificabili.

L'ittero comincia alle sclere e poi si estende alla cute. Quando esso si è completato, non vi è più febbre o solo qualche punta di poco superiore ai 37°.

I disturbi digestivi si acquetano, per quanto riguarda spasmi e dolori; resta una dispepsia non particolarmente molesta, secondaria al danno epatico e alla compromissione delle funzioni biliari. L'appetito, scomparso durante i prodromi, ricompare ¹⁾.

L'ittero è rubinico e di tipo francamente epatocellulare, per lo meno all'inizio; quando è molto intenso, può assumere qualche nota a tipo meccanico. Anzi K. Gutzeit [32] riferisce di qualche caso in cui l'occlusione sembrò così completa e persistente, da indurre all'intervento chirurgico e questo trovò indenni e pervie le vie biliari esplorabili. Molto raro il prurito, più di quanto non lo sia, anche per nostra osservazione, negli altri tipi dell'e.a.b. e particolarmente nel tipo epatocolangitico. Il polso, che durante il periodo febbrile è relativamente frequente (v. Bormann [38]), diviene nel periodo itterico relativamente raro. L'esame del sangue mostra un aumento della bilirubinemia fino a valori elevati (5-10 mg %); la reaz. di H. v. d. Bergh è di solito diretta positiva ritardata; talvolta, quando l'ittero è intenso, diretta positiva pronta, ciò che a nostro parere non significa che sia mutato il carattere epatocellulare dell'ittero. Per quanto riguarda la colalemia, data la mancanza di dati nella letteratura, M. Coppo e Pasquini [120] le hanno dedicato apposite ricerche.

La ricerca e il dosaggio della colalemia sono stati eseguiti con la reazione fosfovanillica secondo la tecnica e con le limitazioni metodologiche descritte da M. Coppo e L. Marfori [121]. In corso di tipica epatite epid., la colalemia aumenta in modo netto e precocemente; essa segue in generale l'evoluzione dell'ittero. Sono stati constatati valori fino a 10-11 volte il medio normale. Il comportamento della colalemia non dice nulla sulla intensità, né sulla evoluzione del danno epatico. Dall'insieme dei fatti si conferma che l'aumento della colalemia non costituisce un ef-

¹⁾ M. Merighi [162], che ha studiato nel 1917 l'ittero epidemico fra le truppe, è rimasto colpito dal fatto che un vitto comune pieno e completo, non solo non danneggia, ma anzi possa giovare a molti infermi di itterio epidemico: « io mi limito a dedurne che le condizioni del tubo digerente non sono gran che menomate dalla infezione in parola, ciò che accadrebbe certamente se si trattasse di itterio catarrale o di infezioni paratifiche ».

fetto specifico di ostacolato deflusso nelle vie biliari propriamente dette, ma esprime talvolta un danno epatocellulare, forse di tipo ed estensione particolari. Ricordiamo, per inciso, che M. Coppo [122] ha trovato valori elevati di colelemia anche in corso di ittero emolitico da favismo acuto.

Per quanto riguarda i valori del colesterolo ematico, non abbiamo rilievo da fare; esso è conforme a ciò che è noto per l'e.a.b. in senso lato. Abbiamo trovato nell'acme dell'ittero valori compresi fra g 1,0 e 2,86 %₀₀, ma non abbiamo potuto annettere al tasso colesterolemico alcun significato speciale, oltre a quelli già noti.

L'esame delle urine costituisce un mezzo molto importante per seguire l'evoluzione dell'ittero. L'urobilinuria senza bilirubinuria caratterizza le due fasi estreme dell'evoluzione dell'ittero. Sarebbe stato molto interessante seguire la curva di incremento dell'urobilinuria durante la prima fase dell'evoluzione dell'ep. ep., dall'incubazione alla comparsa dell'ittero. Noi non potemmo farlo, perchè i malati ci giunsero quasi tutti già itterici. Quando l'ittero è netto, l'urina contiene, oltre all'urobilina, pigmenti biliari ed è color marsala. Poi si ritorna ad una fase puramente urobilinurica, che talvolta si protrae a lungo, molto oltre la scomparsa clinica dell'ittero. Torneremo sull'argomento a proposito della prognosi dell'ep. ep. Riguardo l'evoluzione della colaluria, non abbiamo potuto eseguire ricerche sistematiche soprattutto per la mancanza di una tecnica attendibile e pratica adatta alla ricerca.

M. Coppo [123] e L. Marfori [124] hanno lavorato molto intorno ad un metodo tensiometrico per la valutazione della colaluria; L. Marfori ha concluso che nelle urine normali la quantità di sali biliari che occorre aggiungere per avere nettamente positiva la reaz. di Hay e cioè per portare la tens. sup. al di sotto di 59 dine-cm è variabile e che non è sempre possibile ottenere, mediante l'aggiunta di quantità progressivamente crescenti di sali biliari, corrispondenti graduali variazioni della tens. sup. delle urine.

Per quanto è lecito dedurre dalle ricerche fatte finora, la colaluria non presenterebbe nell'ep. ep. note diverse da quelle solite all'e.a.b. in generale. In nessun caso il decorso ci permise di constatare nel sangue o nelle urine la dissociazione dell'ittero.

Nelle feci si osservano modificazioni del colore e dell'aspetto, provocate dal difetto di bile. Esso è soltanto parziale: la letteratura e le nostre osservazioni sono concordi nel segnalare la costante presenza di quantità pressochè normali di stercobilina. Nei casi d'ittero molto intenso, essa diminuisce ed aumentano la scoloritura e il carattere saponoso delle feci stesse. Mai trovammo acolia. Casi di acolia sono segnalati invece nella letteratura, come molto rari. Ne fa cenno, ad es., V. G. Markoff [76], il quale pensa ad una adenopatia linfatica della « porta hepatis », con compressione sulle grandi vie biliari.

Descritto così il decorso tipico dell'ep. ep. affrontiamo ora il problema, molto difficile, della sua frequenza reale e quello dell'importanza

delle forme atipiche. Noi non abbiamo elementi per un giudizio personale; la letteratura è concorde nel dichiarare tipico della malattia lo schema di decorso che noi abbiamo illustrato, ma con sensibili diversità da un focolaio epidemico all'altro. Come già abbiamo detto, più che delle sue singole fasi, bisogna tener conto dell'evoluzione del quadro; e la loro successione più o meno abbozzata è più importante della delimitazione precisa di ciascuna di esse.

Le forme atipiche più comuni sono: la forma ad inizio brusco, la apirettica, l'anitterica, le forme fruste oligo o monosintomatiche e quelle abortive; la forma ad andamento protratto.

Abbiamo già accennato alla forma ad inizio brusco, con rapido incremento della febbre, in cui l'associazione di brivido, febbre, vomito, dolori addominali, può, se manca il criterio epidemiologico, indurre facilmente ad una diagnosi errata. La forma apirettica è molto comune: qualche autore, per es. B. Sergeant [64], considera la febbre come tipicamente incostante; qualche altro come S. Dietrich [48], ha osservato un netto periodo febbrile iniziale solo nel 10 % dei casi epidemici o sporadici. Anche noi abbiamo osservato che entro uno stesso focolaio vi sono casi con febbre iniziale elevata e casi in cui essa non è stata affatto percepita. Però la forma atipica più importante è senza dubbio l'anitterica. Segnalata da numerosi AA. fra casi tipici e completi e spesso misconosciuta sotto la diagnosi generica di influenza o di « disturbi gastroenterici », ma bene individuata per il criterio epidemiologico e per i segni obiettivi (F. Meythaler [55], v. Hoesslin [52], K. Damodaran e Hartfall [80], ecc.) la forma anitterica dell'ep. ep. è stata oggetto di speciale studio da parte di G. Holler [5]. Secondo l'A. essa è almeno altrettanto frequente della forma itterica. Il suo quadro clinico, i suoi sintomi, il decorso, sono gli stessi della forma itterica, a parte l'ittero. Il danno epatico si manifesta, oltre che con la modificazione dei caratteri obiettivi dell'organo, con l'urobilinuria, con la positività della reazione di M. Takata (non costante), con l'esito delle prove di carico con zuccheri. La prognosi, le possibili complicazioni, sono le stesse della forma completa. La sola variante è che nella forma anitterica il processo epatitico non dà l'ittero. G. Holler [5] attribuisce l'ittero (vedi a pag. 43) ad una epatite sierosa tossico-alimentare, sovrapposta all'epatite mesenchimale (reticoloendoteliosi infettiva) di per sé anitterica, prodotta dal virus specifico. A contrasto con questa ipotesi, si può enunciare la possibilità del rispetto o della compromissione, forse accidentale, della funzione biligenetica nell'ambito di un danno epatico comune, ma con variabile espressione funzionale. Resta comunque stabilito il fatto della frequente evoluzione anitterica dell'ep. ep. e la sua importanza è grande, oltre che per il contagio attraverso questa

forma occulta, per la difficoltà di riconoscerla, soprattutto al di fuori del focolaio epidemico e per i rapporti che la legano in un certo numero di casi alla atrofia epatica acuta e alla patogenesi della cirrosi.

Sono inoltre registrate forme fruste o abortive o monosintomatiche: in esse il sintoma domina il quadro clinico, per la grande mitezza degli altri: O. Merkelbach [125] descrive casi a impronta cardiaco-respiratoria e casi gastrici, quali « forme fruste del cosiddetto ittero catarrale ». L. R. L. Edwards [58] casi in cui tutto si limita a nausea e a subittero delle sclere. Tutti gli AA. hanno osservato forme di brevissima durata: 2-4 giorni. E' evidente che nel campo delle forme fruste e abortive la diagnosi può essere solo ipotetica, a parte il criterio positivo dell'epidemia in atto. E' anche evidente che questi casi complicano molto la situazione, sotto tutti i punti di vista (contagio, immunità, esiti, ecc.). Di fronte alle forme abortive ricordiamo le forme protratte sulle quali ha scritto N. G. Markoff [76] con temperature subfebrili di lunga durata e sempre nuove ondate di tumefazione epatica e di dolori locali e di accentuazione dell'ittero. Un caso dell'A. durò tre mesi. Noi crediamo che non sia opportuno iscrivere questi casi nella cornice dell'ep. ep. soprattutto se, come nel caso particolare ora citato, mancano gli elementi positivi e negativi necessari per escludere altre diagnosi. La questione delle forme atipiche dell'ep. ep., a parte la forma apirettica e l'anitterica, può per ora essere solo prospettata nelle sue linee generali; soltanto l'identificazione dell'ultravirus specifico o la creazione di una prova immunitaria specifica dimostreranno la vera natura delle forme fruste o abortive.

Infine, ricordiamo la sistematica dei tipi clinici dell'ep. ep. proposta da K. Damodaran e Hartfall [80] sulla base di 450 casi di « epatite infettiva » (secondo la terminologia degli AA.) osservati a Malta nel triennio 1941-43:

1) tipo gastrointestinale, 52 % dei casi; inizio insidioso con nausea, anoressia, vomito, stipsi. Diarrea rara. Dolori epigastrici; dopo 3-5 giorni ittero;

2) tipo febbrile, 30 % dei casi; alta febbre iniziale; cefalea e dolori muscolari generalizzati; dopo 3-4 giorni defervescenza per rapida lisi; dopo 1-2 giorni ittero;

3) tipo itterico ambulatorio, 10 % dei casi; unico sintomo l'ittero senza segni prodromici;

4) tipo anitterico; febbre iniziale, cefalea, nausea, dolore epigastrico, epatomegalia, non ittero ¹⁾).

Essa si accorda nelle linee generali e nella sostanza con lo schema che noi abbiamo adottato e che abbiamo ricavato dallo studio della letteratura europea dell'ultimo triennio.

Passando allo studio dei singoli sintomi dell'ep. ep., nel gruppo dei sintomi più importanti e fedeli, elementi essenziali (accanto alla febbre e all'ittero sui quali ci siamo già soffermati) del quadro clinico tipico, ricordiamo i disturbi gastrointestinali.

E' opportuno precisarne frequenza, intensità e tipo, in rapporto con la diagnosi differenziale dell'ep. ep. da quel tipo di e. a.b.sporadica, che abbiamo chiamato « tipo enteroepatotossico », che si identifica con il cosiddetto « ittero catarrale » nel senso di H. Eppinger. I rapporti intercorrenti fra i disturbi gastrointestinali e il danno epatico, possono essere concepiti almeno in tre modi differenti: primo, il disturbo gastrointestinale è la causa del danno epatico. Ciò costituisce la base patogenetica del nostro tipo enteroepatotossico dell'e.a.b. Secondo: il disturbo gastrointestinale è secondario al danno epatico. Terzo: il disturbo gastrointestinale rappresenta un segno generico di malattia nel quadro dei sintomi generali provocati dall'infezione, indipendentemente dalla sua localizzazione epatica.

Per accedere ad una scelta tra queste tre ipotesi, occorre fissare preliminarmente la frequenza, i caratteri, l'intensità dei disturbi gastrointestinali nell'ep. ep.

La frequenza è molto notevole: 72,5 % dei casi secondo P. Selander [44], 52.% secondo K. Damodaran e Hartfall [80]. Ma per lo scopo che ci proponiamo, più degli indici di frequenza, molto diversi da un A. all'altro, ha importanza il fatto, che deve essere molto chiaramente dichiarato, che molti casi di ep. ep. decorrono senza alcun segno digestivo (v. Bormann [38]) o almeno quasi senza disturbi gastrointestinali (G. Dondi [41]). L'opinione generale è concorde sulla sproporzione nell'ep. ep. fra sindrome epatica e disturbi digestivi, tanto che si può senz'al-

¹⁾ I 450 casi di Malta [80] comparvero con andamento epidemico solo durante i mesi di autunno e di inverno. Il trimestre ottobre-dicembre comprende il 65 % dei casi. Casi sporadici furono osservati durante tutto l'anno.

L'86 % dei colpiti contava 20-29 anni di età. Il contagio fu evidente nella fase preitterica e limitato a questa. L'incubazione fu molto variabile: i casi si presentavano a gruppi, con intervalli vuoti di circa 4 settimane.

A proposito della forma anitterica, gli AA. descrivono il caso di otto ufficiali che vivevano insieme: uno di essi fu accolto in ospedale itterico. Dopo 5 settimane quattro compagni ebbero febbre, mal di capo, nausea, dolore epigastrico e tre di essi divennero itterici; non il quarto, benché avesse gli stessi sintomi subiettivi e obiettivi degli altri tre.

tro negare che questi siano la causa di quella. Anche nella nostra casistica ricordiamo esempi in cui il disturbo digestivo fu lieve e molto breve. Per quanto riguarda i caratteri dei sintomi digestivi, essi sono più spesso gastrici che intestinali: il vomito è molto comune e si associa a nausea, ad anoressia; fra i segni intestinali, la stipsi è frequente almeno quanto la diarrea, anzi questa, secondo alcuni autori è rara, secondo U. Kämmerer [57] è comune.

In complesso il rapporto fra danno epatico e disturbi digestivi è nell'ep. ep. molto più incostante e molto più indeterminato che nel tipo enteroeepatotossico dell'e.a.b. In questo dominano i disturbi intestinali in rapporto con l'origine tossico-alimentare e con il riassorbimento di sostanze ad azione epatotossica; nell'ep. ep. dominano fenomeni gastrici a impronta spasmodica per i quali noi, pur non disponendo di elementi di fatto, preferiremmo all'ipotesi di un disturbo secondario ai multipli riflessi digestivi di qualunque danno epatico, quella di un segno generale di malattia nel corso dell'infezione generale, che precede la localizzazione epatica del virus.

Si oppone alla prima ipotesi la precocità del disturbo digestivo, che molto spesso si attenua quando compare l'ittero e il danno epatico è più manifesto.

Fra i sintomi legati a quello che può ben dirsi il punto focale dell'ep. ep. e cioè il danno epatico provocato dal virus, deve essere discusso per primo il dolore che, inizialmente, è epigastrico e dovuto a spasmi gastrici, continua poi spesso anche in fase di epatite vera e propria, localizzato all'ipocondrio destro con esacerbazioni, con senso continuo di peso, talvolta con irradiazioni verso la spalla, talvolta con lieve contrazione del muscolo retto di destra (N. G. Markoff [76]). La frequenza del dolore epatico è segnalata da tutti gli AA.: ne è diversa l'interpretazione. Secondo alcuni il dolore non ha mai nè sede, nè origine colecistica, ma costituisce un segno squisitamente epatico, intenso nei casi di iniziale atrofia (V. Hoesslin [52]), oppure è dovuto alla distensione della Glissoniana, per l'edema e la congestione del viscere, fino ad assumere carattere di una vera colica (R. Basler [46]); secondo altri il dolore è di origine colecistica e la palpazione non solo sarebbe squisitamente dolorosa sul punto corrispondente (fra gli altri v. Di Benedetto [88]), ma permetterebbe in un certo numero dei casi (circa il 10 %) di palpare la vescicola distesa e dolente (K. Gutzeit [32], A. A. Lisney [63], L. R. L. Edwards [58], ecc.).

E' ovvio che la concorrenza del vomito iniziale, della febbre e del dolore possa orientare la diagnosi verso una colica epatica sintomatica non di ep. ep. iniziale, ma di una colecistopatia primitiva.

A proposito del dolore vescicolare quale sintoma di un danno epatico, ricordiamo che il fatto clinico è ben noto, non solo in quei casi che vanno sotto il nome di « epatocolicistite » ma anche, ad es., in corso di cirrosi emocromatosica secondo J. Caroli e coll. [126], nel tipico morbo di Hanot, ecc.

D'altra parte nel quadro della essudazione o infiammazione sierosa del fegato è descritto anche l'edema della colecisti e del letto della colecisti. Ma il rilievo fondamentale obiettivo a carico del fegato, in tutti i casi di ep. ep. tipica ed atipica, frusti e completi, è l'aumento del suo volume e della sua consistenza. Esso varia molto di grado, da caso a caso, indipendentemente dalla presenza e dalla intensità dell'ittero. Sono stati osservati casi in cui il danno epatico era rivelato più dall'ittero e dai risultati dell'esame funzionale del fegato, che dall'esame diretto del viscere. Ma in generale nell'ep. ep. il fegato è aumentato di volume e di consistenza, per univoco giudizio di tutti gli AA. ¹⁾ L'aumento di volume raggiunge abbastanza comunemente le 2-3 dita dall'arco costale e sia esso, che l'aumento di consistenza, sono maggiori di quanto comunemente si osserva nel cosiddetto ittero catarrale e negli altri tipi di e.a.b. della nostra classificazione. Oltre all'importanza, anche la precocità e la persistenza dell'epatomegalia debbono essere segnalate: già in fase preitterica il fegato è ingrossato e tale rimane a lungo, talvolta oltre l'ittero e oltre l'apparente guarigione.

Non conosciamo che pochi contributi ai caratteri della bile prelevata con sondaggio duodenale in corso di ep. ep.; le ricerche sembrano essersi esaurite nei tentativi di trasmissione della malattia per mezzo della bile stessa. E. Volhard [10] avrebbe trovato una bile chiara, senza differenza fra bile vescicolare e bile epatica e nella bile albumina e glucosio, che considera segni della diluizione della bile stessa con liquido d'edema, nel quadro della epatite sierosa. Il dato è importante e merita conferma.

Noi abbiamo rilevato che il sondaggio duodenale riesce facilmente in fase itterica, ciò che non avviene nel tipo enteroepatotossico dell'e.a.b., ma non abbiamo eseguito ricerche sistematiche sulla composizione della bile.

Sono stati invece studiati largamente gli aspetti funzionali del danno epatico provocato dall'ep. ep. e i risultati ottenuti sono interessanti, non solo in senso generale, ma anche allo scopo di rivelare il danno epatico in forme molto atipiche e anitteriche della malattia, soprattutto nei casi in

¹⁾ v. Bormann [38], L. Pondal [61], H. Barber [47], v. Hoesslin [52], R. Basler [46], S. Dietrich [48], V. Gilsanz [33], Di Benedetto [88], G. Holler [5], K. Gutzeit [32], U. Kämmerer [57], G. D. S. Cameron [108], Mc Cowatt Montford [71], R. Manke e W. Siede [78], V. G. Markoff [76], ecc.

cui le modificazioni obiettive del fegato sono scarse o male apprezzabili. Anche da un altro punto di vista, lo studio degli aspetti funzionali del danno epatico è importante: esso tende a caratterizzare il quadro disfunzionale proprio di questo tipo particolare di epatopatia, donde la possibilità di raccogliere nuovi elementi su cui fondare la diagnosi differenziale rispetto ad altri tipi di epatopatia acuta e la prognosi di questo tipo particolare di epatite. Secondo M. Coppo [127] l'importanza della diagnostica funzionale delle epatopatie risiede nello studio approfondito e completo della sindrome disfunzionale delle singole epatopatie tipiche, piuttosto che nella ricerca del danno epatico, di qualunque origine e tipo, con una qualunque prova funzionale.

La funzione epatica più studiata nell'ep. ep. è probabilmente la glicogenetica o glicopessica, certo per influsso dei risultati positivi ottenuti da tempo nelle epatiti acute in generale. Anche nell'ep. ep. si trova una spiccata diminuzione della tolleranza al galattosio somministrato per bocca secondo i soliti schemi. Secondo v. Bormann [38], nell'ep. ep. sono stati riconosciuti una diminuzione della capacità epatica di glicogenosintesi e un disturbo della regolazione della glicogenolisi. Del resto dieci anni fa R. Chomet [7] aveva già segnalato con prove personali la positività della prova di Bauer nell'ep. ep. infantile e concluso per un danno epatocitico. I lavori recenti confermano: così F. Hoesslin [52]; R. Basler [46] ha fatto col galattosio delle prove di carico per via endovenosa in epatiti di vario tipo, compresi sei casi di ep. ep., con risultato nettamente patologico in tutti, che l'A. spiega con l'epatite sierosa e l'edema dello spazio di Disse, concepito, secondo noi arbitrariamente, come un ostacolo al passaggio dello zucchero dal capillare alla cellula.

V. Gilsanz [33] ha fatto prove analoghe con risultato positivo nel 96 % dei casi. G. Holler [5] invece, trova risultati di regola negativi nei casi di ep. ep. senza ittero e risultati positivi negli itterici, ma con frequenza minore di quella con cui la prova è positiva nel cosiddetto ittero catarrale.

Secondo Reis e Jelm (citati da G. Holler [5] a pag. 126) una forte galattosuria è patognomonica del vero ittero catarrale, mentre nell'ep. ep. la prova fu positiva in un caso solo su 17.

Per nostro consiglio, S. M. Tamburello [128] ha fatto sulla nostra casistica prove di carico con levulosio per via endovenosa. Nel campo dell'e.a.b. i risultati sono stati incostanti, con prevalenza però dei positivi sui negativi, se si tien conto, oltre che dei massimi valori raggiunti e della durata dell'acme, anche del livello levulosemico iniziale. Ci sembra importante il fatto, accertato dall'A., che la vitamina K esplica un'azione regolatrice sull'intervento epatico in risposta al carico glicidico endovenoso: probabilmente anche questa azione della vit. K presuppone che un'aliquota sufficiente del parenchima epatico sia funzionalmente efficiente.

In conclusione, si può ritenere dimostrato che nell'ep. ep. la funzione glicidopessica è compromessa, ciò che secondo concetti generalmente accettati, costituisce un segno di insufficienza più o meno grave del parenchima epatico, indipendentemente dalla natura intrinseca della malattia che l'ha determinata (A. Gambigliani-Zoccoli e F. Sanero [129]).

Risultati positivi sono stati ottenuti da noi anche con la prova di carico con acqua eseguita secondo lo schema di Chiray [130]; nell'ep. ep. abbiamo trovato perturbazioni quasi costanti, soprattutto a carico della diuresi oraria nelle due ore seguenti al carico, nel senso di un ritardo dell'eliminazione. Anche G. Monetti [14] con la stessa tecnica ha trovato nette alterazioni. Questi risultati si inquadrano con quelli del carico glicidico, sia perchè è noto dalla letteratura che il risultato delle due prove nel cosiddetto ittero catarrale è analogo, sia perchè si ritiene che entrambi si rivolgano ad uno stesso settore anatomofunzionale del parenchima epatico.

Per quanto riguarda le espressioni urinarie del danno epatico, a parte gli effetti dell'ittero sui quali ci siamo già intrattenuti, ricordiamo la non rara acetonuria, che esprime la povertà di glicogeno epatico e la conseguente esaltazione della chetogenesi epatica; e la presenza di tirosina e di leucina, soprattutto nei casi gravi. La reazione di Millon è stata trovata molto intensa, ciò che esprime un perturbamento del metabolismo protidico.

Per nostro consiglio M. Zacco e Pratesi [132] hanno studiato sistematicamente l'evoluzione della tirosinuria « basale » nel corso di epatopatie di vario tipo. I soggetti normali presentano una eliminazione di sostanze Millon-positive, che non supera 140 mg circa in 24 ore.

I soggetti con lesioni epatiche croniche di tipo sclerotico o con sola stasi biliare non presentano quote di eliminazione differenti da quelle normali. Invece gli ammalati di c.a.b. eliminano quantità molto più elevate (in media oltre 325 mg in 24h). Essendo stata la quota alimentare sensibilmente costante, le differenze di eliminazione sarebbero dovute a differenze nella quota d'usura parenchimale, d'accordo con la vecchia nozione della presenza di leucina e di tirosina in cristalli nelle urine in corso di atrofia epatica acuta.

M. Coppo e M. Zacco [133] hanno potuto eseguire una nuova prova funzionale di K. Felix e Teske [134], consistente nella somministrazione di una dose di carico di ac. paraossifenilpiruvico, un prodotto di ossidazione della tirosina che solo il fegato può metabolizzare.

Con lo studio della reazione di Millon, si può risalire alla quota di sostanza metabolizzata dal fegato. Secondo gli AA. il danno epatico deve essere profondo perchè la prova sia positiva insieme a tutte le altre rivolte alla disaminazione degli aminoacidi, al loro catabolismo, all'ureogenesi: cosicchè la prova sarebbe più adatta per lo studio del danno epatico tipo « cirrosi » che/ al tipo « c.a.b. ». Nei casi di ep. ep. in cui la prova venne fatta, i risultati furono perfettamente normali.

Secondo le nostre osservazioni, il danno epatico prodotto dall'ep. ep. non sarebbe perciò tanto profondo da alterare quei fenomeni del metabolismo protidico, che trovano nelle variazioni del metabolismo dell'ac.p.o. f.p. un indice importante, pur accompagnandosi ad aumento della tirosinuria « basale ».

Per quanto riguarda l'intervento epatico nel metabolismo lipidico.

a parte il dosaggio della colesterolemia, che non ci ha consentito alcun giudizio, abbiamo studiato l'attività lipasica naturale del siero.

M. Coppo e L. Marfori [135] hanno proposto un metodo tensiometrico molto utile per queste determinazioni, benchè recentemente superato in sensibilità dal metodo più moderno di G. Scöz [136]. F. Boscardi [137] ha misurato col tensiometro l'attività lipasica naturale del siero in 59 casi di e.a.b. su un totale di 95 epatopazienti. Ha trovato valori costantemente inferiori alla media normale nelle epatopatie croniche di tipo cirrosi, invece ha ottenuto valori normali in tutti i casi di e.a.b., anzi in 13/59 valori superiori al medio normale.

Il problema del significato del tasso lipasemico non è ancora abbastanza chiarito affinché da questi risultati si possa concludere in modo preciso sull'efficienza funzionale del fegato. L'argomento è allo studio nella nostra clinica per opera di L. Marfori [138] il quale assume un atteggiamento decisamente critico di fronte al significato esclusivamente o prevalentemente epatico della lipasi naturale del siero, tanto caldeggiato da N. Fiessinger e coll. [139].

I risultati di F. Boscardi [137] conservano però molto valore in quanto si associano a quelli della prova di K. Felix e Teske [134] a favore del rispetto da parte dell'ep. ep. di un importante settore funzionale epatico, quello che è invece sempre e molto compromesso nella comune cirrosi.

Per ciò che riguarda le modificazioni indotte dall'epatite epidemica sui fenomeni della coagulazione del sangue e sulla resistenza capillare, abbiamo trovato nella letteratura pochi dati: notiamo per inciso che gran parte dei lavori che abbiamo più volte citati, inerenti ad osservazioni raccolte durante questa guerra, sono stati fatti al seguito di truppe operanti e perciò non fanno cenno che delle poche ricerche collaterali realizzabili lontano da laboratori attrezzati. A proposito del tempo di protrombina abbiamo trovato qualche cenno solo nel lavoro di K. Damodaran e Hartfall [80] i quali ne eseguirono la ricerca in 18 casi (su 400 osservati) e trovarono valori varianti fra 35 e 100 %, secondo la gravità del caso. G. Holler [5] trova diminuzione costante del numero delle piastrine, senza differenze fra forme itteriche e forme anitteriche; invece la misura del tempo di emorragia e la ricerca del segno del laccio hanno dato risultati normali nelle forme anitteriche (cioè il processo infettivo specifico non interessa la resistenza capillare nè la retrazione delle pareti capillari); mentre quando vi è l'ittero il laccio dette risultati positivi e il tempo di emorragia fu lungo. Secondo altri AA. citati da v. Bormann [38], il segno del laccio sarebbe negativo. Numerosi autori segnalano però la possibilità di spontanee manifestazioni emorragiche, più a tipo di macchie che di petecchie (N. C. Markoff [76]), non solo nei casi ad andamento minaccioso, ma anche in quelli ad evoluzione benigna.

Riguardo al tasso di protrombina, noi non abbiamo eseguito ricerche sull'ep. ep. da affiancare a quelle di K. Damodaran e Hartfall [80]: ricordiamo però che le prove da noi consigliate

a U. Paolantonio e G. Bilancioni [140] e a U. Paolantonio [141] hanno messo in evidenza valori di protrombina normali in sei di 10 casi di e.a.b. (con ittero) a decorso breve e mite e valori compresi fra 35 e 60 % negli altri 4, che ebbero decorso più lungo e più grave, con esito però in guarigione completa.

M. Coppo e F. Boscardi [142] hanno preso in esame altri aspetti della sindrome emogenica nel corso di ep. ep. con ittero in atto. Hanno trovato tempo di emorragia di 3' in media; tempo di coagulazione un po' allungato; numero delle piastrine normale; retrazione del coagulo normale; segno del laccio (metodo del Göthlin [143]) positivo nel 12 % dei casi; tasso di fibrinogeno normale. Per quanto riguarda il problema più generale della sindrome emorragica da danno epatico, gli AA., in base ad una casistica di 97 casi, hanno trovato segni netti di fragilità capillare in un terzo circa dei casi, sia delle epatopatie acute, che delle epatopatie croniche e senza che la presenza dell'ittero mostri un'influenza preponderante sui risultati. Queste ricerche, che dimostrano l'importanza del fattore vascolare nel quadro dei segni emogenici dell'insufficienza epatica, si inquadrano in concetti generali già svolti altrove da M. Coppo [144]. G. Leonardi [145] ha studiato per nostro consiglio, l'azione della vit. K sulla fragilità capillare da insufficienza epatica, ed ha trovato un pronto ed intenso effetto regolarizzatore. Questa osservazione ci sembra molto importante perchè ci rende conto, meglio di tutto ciò che è già noto sull'effetto protrombinico della vitamina, della sua azione così pronta ed intensa sulla sindrome emorragica degli itterici.

Infine ricordiamo che anche lo studio della glicuronuria spontanea consente di riconoscere il danno epatico dell'ep. ep.; crediamo infatti che i 40 casi in cui G. Monetti [131] ha eseguito questa ricerca e che egli chiama « epatite acuta ad etiologia tossoinfettiva » rientrano, per il carattere epidemico e militare e per le note cliniche, nell'ep. ep. vera e propria. Anche lo studio della secrezione urinaria del sodio e del potassio avrebbe dato risultati importanti; secondo ciò che ne riferisce G. Holler [5] (pag. 6) la ritenzione di sodio sarebbe un fenomeno legato al particolare carattere del danno epatico da epatite sierosa.

Lo studio dell'esito della reazione del Takata nell'ep. ep., per l'importanza delle deduzioni che ne derivano, ha suscitato speciale attenzione. L'Autore più citato è il Kathe [146] (v. Bormann [38], K. Gutzeit [32], G. Holler [5]), il quale durante un'epidemia di ep. ep. a Künitzter avrebbe ottenuto risultati positivi in tutti i casi. L'A. si esprime nei termini seguenti: « i perturbamenti della funzionalità epatica consistono nel risultato positivo più o meno netto della reaz. del Takata. In nessuno dei malati da noi esaminati venne a mancare questo segno e in una parte di essi la positività era così intensa da far concludere per lesioni molto gravi del parenchima epatico ». v. Bormann [38], che non esprime un giudizio personale, cita le osservazioni di J. Sommer [147] secondo le quali l'esito della reazione è positivo nel 20-85 % dei casi, a seconda della gravità clinica. La casistica comprende casi che l'A. chiama di « ittero catarrale » dei quali 40 gravi con 34 risultati positivi e 30 lievi con risultati positivi in 6. Noi non abbiamo potuto decidere se si tratti di ep. ep. sia pure ad insorgenza sporadica o di vero ittero catarrale o di altri tipi dell'e.a.b. Anche v. Hoesslin [52] ritiene che la reaz. del T. sia positiva nell'ep. ep., e Manke e Siede [75] considerano questa positività un elemento di grande valore per la diagnosi differenziale dell'ep. ep. dagli al-

tri tipi di e.a.b.; V. G. Markoff [76], M. F. Landolt [148] si esprimono analogamente e così R. Basler [46], il quale aggiunge che in un notevole numero dei casi, l'esito positivo è precoce, nella fase iniziale della malattia.

Altri AA. sono di opinione diversa, nel senso che la frequenza del risultato positivo secondo loro è molto minore; V. Gilsanz [33] ha ottenuto risultati positivi in 3 casi su 18. Egli sottolinea il contrasto con altre osservazioni favorevoli al 100 % di positività. Nell'importante lavoro di G. Holler [5] si trovano citati casi anitterici di ep. ep. con reaz. positiva; ad es., quelli di due medici in servizio presso ammalati di ep. ep., i quali presentarono entrambi, senza alcun danno della cenestesi, subittero, epatosplenomegalia, leucopenia con monocitosi, con reaz. del T. positiva. G. Holler [5] giustamente insiste sull'importanza dell'esito positivo della reazione nella forma anitterica; tutti gli AA. sono d'accordo sul fatto che, guarita l'epatite, la reazione ritorna negativa.

Autori meno recenti (ad es., B. Chomet [7]) hanno eseguito la reaz. del Weltmann che si rivolge alle stesse funzioni epatiche il cui danno si associa alla reazione del Takata positiva (M. Coppo [127]): il danno epatico è evidente anche sotto l'aspetto particolare dello spostamento della soglia elettrolitica del siero.

Da tutto questo a noi sembra si possa concludere dalla letteratura, che la reazione di Takata è spesso positiva nell'ep. ep., compresa la sua forma anitterica; quanto alla frequenza di tale positività, alcuni AA. danno valori prossimi al 100 %, altri percentuali molto minori. In vista dell'importanza dell'argomento, abbiamo cercato di precisare i fatti.

La nostra personale esperienza è fatta su due gruppi di casi; il primo, molto omogeneo, è esiguo e comprende 25 casi studiati in clinica, in prevalenza militari provenienti da un reparto colpito largamente dall'epidemia; perciò e per i risultati degli esami fatti, si trattava sicuramente di ep. ep. Di essi 9 avevano in fase itterica la reaz. completamente positiva. Tre parzialmente positiva ¹⁾. Si tratta quindi di una quota di positività globale pari alla metà dei casi e molto maggiore di quella da noi abitualmente riscontrata nell'e.a.b. sporadica.

Il secondo gruppo, più numeroso, comprende 143 casi, osservati da F. Boscardi [149] e tutti provenienti da diverse località del Lazio in cui l'ep. ep. era in atto. Per le condizioni particolari dell'osservazione, questa fu meno approfondita e quindi la casistica forse non era perfettamente omogenea benché la somma dei sintomi e degli esami fosse a deciso favore dell'ep. ep. La reaz. di Takata fu positiva completamente in 17 casi e parzialmente in 7, in totale, positività del 16,78 %, più bassa di quella osservata nei casi del primo gruppo. Esclusa una variante del metodo, bisogna pensare o a diversità di casistica (poco probabile) o a diversità di fase morbosa (la osservazione in molti casi del secondo gruppo. durò pochi giorni) o a variabilità del danno epatico nei diversi focolai epidemici.

Poichè, per ora, non possiamo esprimere un giudizio personale sulla frequenza della T.-positività nell'ep. ep., riteniamo interessante soprat-

¹⁾ Per i criteri seguiti nell'apprezzamento dei risultati della reaz. di Takata, vedi M. Coppo [127]. In breve, noi abbiamo limitato l'ampiezza della zona positiva, trascurando sia l'intorbidamento, che le variazioni del colore.

tutto due ordini di considerazioni: il primo riguarda il confronto con l'esito della prova in altri tipi di e.a.b.; il secondo riguarda il significato dell'esito positivo, quale indice di un tipo particolare e di particolare intensità del danno epatico.

Sul primo punto le opinioni sono alquanto mutate col volgere del tempo e questo mutamento ha, secondo noi, molto significato, in rapporto con la diffusione dell'ep. ep. durante la guerra attuale e con l'aumentata frequenza dei casi sporadici di e.a.b. che segue l'onda epidemica.

Qualche anno fa era diffuso il convincimento che la reaz. di Takata fosse negativa nelle epatopatie acute lievi e la nostra esperienza personale sembrava confortarci in questa idea, però non condivisa da altri AA. che ebbero l'esito positivo nella metà circa dei casi di « ittero catarrale ». Uno di noi concluse che la reaz. di Takata non si presta per lo studio delle epatiti lievi, tipo ittero catarrale (M. Coppo [127]); alcune statistiche scandinave come quella di Hrsjé [150] con percentuali molto alte di positività nell'ittero catarrale (30-40 %) sembravano contrastare con la nostra esperienza clinica. Oggi, conoscendo la diffusione dell'ep. ep. nei paesi nordici, è giusto chiederci quanti casi di quelle larghe statistiche appartenessero all'ittero catarrale vero e proprio e quanti all'ep. ep. Infatti in questi ultimi anni la reazione di Takata è tornata in auge nelle epatopatie acute, perchè anche in casi di e.a.b. non epidemici si è fatto comune il risultato positivo. Ad es., da recenti ricerche di Gambigliani-Zoccoli e Sanero [129] la reaz. risulta positiva nella metà di 35 casi di « itt. cat. ». Nell'insieme a noi sembra giusto concludere che la reazione di Takata è positiva nell'ep. ep. con notevole frequenza; un confronto con il suo comportamento negli altri tipi di e.a.b. non è per ora possibile perchè in troppi casi non è chiaro che cosa ci fosse realmente sotto l'etichetta dell'ittero catarrale. Abbiamo a lungo insistito nella prima parte di questo studio sulla necessità di una sistemazione moderna dell'argomento e di un tentativo di suddividere il concetto essenzialmente clinico di e.a.b. (ittero catarrale in senso lato) in tipi clinici, patogenetici ed anche etiologici più omogenei e meglio definiti.

Secondo la nostra esperienza, nel tipo epatocolangitico e nel tipo enteroepatotossico dell'e.a.b. il risultato della reazione di Takata è di solito negativo; l'aumento dei risultati positivi nella casistica degli ultimi anni può essere indice dell'aumento assoluto dei casi di ep. ep.; queste nostre conclusioni conservano però, fino a nuove ricerche, valore di ipotesi.

A proposito del significato dell'esito positivo della reazione nel campo delle epatopatie acute, dobbiamo rifarci al fatto della sua costanza nella cirrosi e alle opinioni attuali sul suo meccanismo intimo.

Sul meccanismo della reaz. di T. hanno sperimentato nella nostra clinica M. Coppo e G. Gualandi [151], G. Gualandi [152], M. Coppo e A. Bertolini [153]: essi la considerano un test di alterazioni molto delicate delle strutture del siero, consistenti in alterazioni qualitative delle globuline e dei legami che uniscono la sieralbumina ai lipidi. La grande pluripotenza funzionale del fegato, inteso non solo come parenchima specifico, ma anche come distretto mesenchimale di grande importanza, può rendere conto della comparsa di alterazioni così fini, quale espressione sierologica di un danno funzionale di tipo e intensità sufficienti.

Il significato dell'esito positivo della reaz. di T. nell'ep. ep. compresa la forma anitterica e compresi i casi senza note di speciale gravità, è illustrato dall'alta positività della reazione nella cirrosi e dai risultati e dalle considerazioni di A. Gambigliani-Zoccoli e Sanero [129] sull'insufficienza epatica parenchimale e mesenchimale; ricordiamo il termine e il concetto di « epatite cirrofila » da essi proposto. La positività della reaz. di T. indica un danno epatico non soltanto parenchimale, ma anche mesenchimale, uno squilibrio dei rapporti di azione fra i due settori del fegato, che implica in potenza l'evoluzione verso la cirrosi. Nella maggior parte dei casi, l'esito in guarigione si accompagna alla regressione della reaz. di T., ma questo non significa che il suo esito positivo abbia meno valore come segno del tipo e dell'intensità della lesione e come indice di speciali possibilità evolutive.

L'insieme dei dati raccolti con lo studio funzionale del fegato nell'e.a.b. permette di formarsi un concetto globale della lesione epatica, da un lato parenchimale (galattopessi, idroregolazione compromesse), dall'altro mesenchimale (reaz. di T. spesso positiva), ma senza la gravità e il carattere sistematico del processo cirrotico (tasso lipasemico, metabolismo dell'ac.p.o.f.p. normali). Nel complesso un quadro disfunzionale molto simile a quello già noto nell'« ittero catarrale », ma a questo proposito dobbiamo richiamare ancora l'indeterminatezza di questo termine nel senso che comunemente gli si dà; indeterminatezza che ci ha spinti al tentativo di sistematica che apre questo lavoro e che rende per ora la raccolta del maggior numero possibile di dati da casistiche omogenee di sicura ep. ep. più utile del confronto coi dati raccolti in casi di e.a.b. di tipo indeterminato.

Un altro sintomo frequente nell'ep. ep. e che le conferisce un particolare carattere, è la splenomegalia. Premettiamo che essa nella maggior parte dei casi negli altri tre tipi di e.a.b. da noi proposti, manca o è trascurabile. Invece nell'ep. ep. essa è frequente, secondo alcuni anzi costante e spesso di notevole entità. Secondo G. Holler [5] essa è costante tanto nelle forme clinicamente complete quanto nelle anitteriche e costituisce un sintoma cardinale della malattia, accanto all'epatomegalia e alla monocitosi ematica. Secondo G. Holler la splenomegalia è indice dell'iperplasia generale del reticoloendotelio, prodotta dal virus specifico;

l'A. ha convalidato questo convincimento con l'esame del succo splenico prelevato per puntura.

V. Hoesslin [52], v. Bormann [38], V. Gilsanz [33] giudicano il comportamento della milza molto variabile; F. Meythaler [55], Di Benedetto [88], L. R. L. Edwards [58] considerano la splenomegalia un sintoma proprio dell'ep. ep.

Noi non possiamo assumere una posizione netta per la relativa povertà della nostra casistica; ma la nostra impressione clinica è favorevole ad una notevole frequenza ed importanza della splenomegalia nell'ep. ep., certo maggiore di quella che spetta al sintoma negli altri tipi di e.a.b.

Segni di grande interesse si trovano nell'ep. ep. con lo studio citometrico e morfologico del sangue. Riguardo ai globuli rossi, G. Holler [5] prospetta così la situazione: lieve anisocitosi e poichilocitosi con costante comparsa di megalociti, quali compaiono per vere e proprie emopatie. Diametro eritrocitario aumentato, con valori dell'ordine di quelli propri della anemia perniziosa; questa macrocitosi sarebbe dovuta, secondo l'Eppinger, all'azione dei sali biliari e secondo Holler a insufficiente accumulo di principio antipernicioso in rapporto col danno funzionale epatico. La resistenza osmotica è di solito aumentata.

Questi fatti sono accolti, salvo minute divergenze, da quasi tutti gli AA. Vorremmo ricordare un dato negativo, e cioè la mancanza di quella eritrocitosi delle fasi iniziali della malattia, che sarebbe propria dell'ep. sierosa o dell'ittero cosiddetto catarrale secondo il concetto di Eppinger, perchè espressione di ipoplasmia provocata dall'edema acuto del fegato.

La questione del comportamento dei globuli bianchi si presenta più complessa. L'argomento è stato studiato molto ampiamente da Holler [5], del quale riferiamo sinteticamente il pensiero: nell'ep. ep. è di regola la leucopenia, proporzionale alla gravità della forma e a carico dei granulociti neutrofili. I linfociti aumentano in senso assoluto solo dopo qualche tempo dall'inizio della malattia e durante la convalescenza il loro prevalere si accentua. La monocitosi è, secondo l'A., il sintoma cardinale, fondamentale dell'ep. ep., più importante dell'ittero e dell'epatomegalia, poichè l'iperplasia del reticoloendotelio costituirebbe il fatto primitivo essenziale, testimonio di affinità del virus specifico con quello della mononucleosi infettiva, con quello della rosolia e con quello delle angine monocitiche (G. Holler [5]). Invece nel tipo enteropatotossico dell'e.a.b. la monocitosi manca. La presenza di qualche mielocito, di eosinofili, di plasmacellule e di basofili è frequente.

Queste affermazioni sono confortate da gran numero di osservazioni particolari, non ultima quella che G. Holler ha fatto minuziosamente su

sè stesso: aveva una cospicua splenomegalia, 4200 leucociti col 22 % di monociti, la reazione del T. positiva, guarì perfettamente.

Le conclusioni degli altri AA. che hanno studiato l'argomento, sono in generale conformi a quelle ora enunciate: M. Di Benedetto [88] ha trovato leucopenia con linfocitosi assoluta e relativa; U. Kämmerer [57] che ha trovato da 4000 a 8000 leucociti e quasi sempre linfocitosi relativa, a sua volta cita un Steinmann secondo il quale la leucopenia con monocitosi è caratteristica dell'ep. ep.; L. R. L. Edwards [58] afferma che sia la leucopenia con linfocitosi relativa, sia l'aumento dei monociti sono costanti nel periodo acuto. Anche Markoff [76] sottolinea il carattere leucopenico dell'ep. ep. e così K. Damodaran e Hartfall [80], ecc.

R. F. Landolt [148] si è dedicato con particolare cura allo studio della reazione linfatica nell'ep. ep. ed ha osservato in generale leucopenia o numeri normali di leucociti con costante deviazione a sinistra dello schema neutrofilo all'inizio della malattia, che scompare durante la fase dell'ittero e la convalescenza. Il comportamento degli eosinofili è variabile; i basofili sono aumentati. I monociti per lo più aumentano fino a un massimo del 20 % soprattutto nella fase itterica. Si tratta di forme tipiche, spesso con nucleo giovane; nella fase itterica è costante l'aumento dei linfociti e anche quello delle plasmacellule.

Queste modificazioni del quadro leucocitario esprimono a giudizio del Landolt una vera reazione linfatica, simile a quella che si nota in altre malattie e soprattutto nella mononucleosi infettiva e nella rosolia; non dunque una semplice linfocitosi, ma l'espressione di un particolare stato irritativo del sistema linfatico. Anche v. Bormann [38] dallo studio della letteratura antecedente al 1940 ha tratto le stesse conclusioni; egli accenna ad una non rara leucocitosi neutrofila iniziale e fugace, ma insiste sulla costante leucopenia che accompagna l'ittero, tanto più intensa, quanto più grave è il decorso. La monocitosi è anch'essa molto netta e precoce, e tocca valori compresi fra 15 e 44 %.

In conclusione, secondo H. Ruge [84] il quadro leucocitario evolvebbe durante le varie fasi dell'ep. ep. secondo uno schema che è comune ad altre malattie infettive: fase neutrofila iniziale, fase leucopenica monocitaria nel periodo di stato, fase eosinofila e linfocitaria quando si annuncia la guarigione.

Forse questo rapporto con l'evoluzione della malattia, che inverte il senso della variazione della leucocitosi, rende conto dell'unica voce discorde nella letteratura dell'ultimo quadriennio, quella di R. Manke e W. Siede [75] che parlano di leucocitosi con iniziale neutrofilia e deviazione a sinistra del leucogramma. W. P. Havens [191] ha trovato numeri

compresi fra 4500 e 10.000, in media 6200, con aumento dei monociti in numerosi casi, all'inizio della malattia.

Riguardo alla letteratura degli episodi epidemici lontani, non ci sembra utile insistere in citazioni bibliografiche, perchè spesso non è possibile stabilire se si sia veramente trattato di ep. ep. quale noi la intendiamo oggi. Ricordiamo però che il Dondi [41] ha trovato discreta monocitosi (12-19 %); che Chomet [7] ha trovato 5-8000 leucociti con aumento delle plasmacellule fino al 6 % e degli eosinofili fino al 9 %, ecc. Per le ragioni già dette, restiamo molto perplessi sull'interpretazione dei risultati ottenuti da altri autori in casi raccolti sotto il nome di « ittero catarrale » poichè non si può dedurre dallo studio dei lavori se a questo nome gli AA. attribuissero un significato più preciso di quello, molto generico, che noi abbiamo assegnato all'e.a.b. Queste riserve valgono soprattutto per i lavori più recenti e per quelli in cui non si fa cenno dell'ep. ep.

Fra i lavori italiani ricordiamo un contributo di Tagliaferro [154], che trovò spiccata monocitosi in 6 su 8 casi di itt. cat., e il lavoro recente di A. Vivarelli e A. Sartori [155] i quali concludono che nell'ittero catarrale la monocitosi (8-16 %) con neutropenia e linfocitosi è quasi costante, mentre manca nell'ittero epatotossico, e mentre nell'ittero infettivo secondario e primitivo a etiologia nota » c'è leucocitosi neutrofila. Secondo gli AA. la monocitosi è una caratteristica propria ed esclusiva dell'itt. cat. come espressione di irritazione del reticoloendotelio epatico e di esaltazione della sua attività monocitogena. Raffrontando questi risultati con quelli simili ottenuti da molti AA. nell'ep. ep. e con quelli opposti dell'Eppinger [4], secondo il quale nell'itt. « cosiddetto catarrale » non sono apprezzabili alterazioni dei leucociti, viene fatto di domandarci quanti dei casi studiati da Vivarelli e Sartori troverebbero posto nella nostra classificazione nel tipo epidemico dell'e.a.b. (epatite epidemica criptogenetica).

Per nostro consiglio F. Boscardi [156] ha esaminato il comportamento della leucocitosi e della formula leucocitica in 105 casi di ep. ep. Ha trovato in 60 casi leucopenia, in 30 cifre indifferenti, in 15 lieve leucocitosi. In rapporto all'evoluzione della malattia la leucopenia si accentua nel periodo dell'ittero e si attenua durante la convalescenza. Lo studio della formula leucocitica rileva granulocitopenia con linfomonocitosi assoluta.

In conclusione, il quadro leucocitario presenta nell'ep. ep. modificazioni nette e costanti, certamente significative, sia per l'interpretazione patogenetica della malattia, che per differenziarla dagli altri tipi di e.a.b.

Poichè la monocitosi dell'ep. ep. richiama quella della mononucleosi infettiva (linfomonocitosi adenopatica, febbre ghiandolare di Pfeiffer, ecc.) da varie parti si è accennato a rapporti etiologici fra le due malattie, nel

senso o di uno stesso virus o di virus affini. Il problema si pone soprattutto perchè sono noti casi di mononucleosi infettiva con epatomegalia e subittero (E. Glanzmann [157]).

Da queste premesse derivano le prove di G. Holler ([5] pag. 110) sull'esito nell'ep. ep. della reaz. di Paul e Bunnell, costantemente positiva nelle mononucleosi infettive. « La r. di P.-B. fu positiva in molti dei nostri casi di ep. ep. ». « Secondo l'opinione generale questo è un segno di una condizione speciale del siero, che si accompagna ad iperplasia del sistema reticoloendoteliale ». E altrove: « L'esito positivo della reaz. di P.-B. può esser considerato un sintomo di malattia della polpa splenica ».

Noi abbiamo consigliato a F. Boscardi di riprendere questo indirizzo di ricerca, ma i suoi risultati, in 54 casi, furono sempre completamente negativi.

Risultati negativi ottenne anche R. F. Landolt [148] nei pochi casi in cui eseguì la reazione, ed anzi l'A. vede nel suo diverso esito un criterio decisivo di separazione fra due malattie che, secondo il suo giudizio, hanno senza dubbio stretti punti di contatto. In tempi recenti sarebbe stata osservata una forma clinica di mononucleosi infettiva che, analogamente all'ep. ep., decorre con leucopenia, con aumento di plasmacellule, talvolta con ittero, con reaz. di P.-B. negativa.

A noi sembra che la diagnosi differenziale con l'ep. ep. anitterica dovesse essere molto difficile e che nemmeno si potessero escludere altre diagnosi. Ma il Landolt [148] in base soprattutto ai caratteri ematologici insiste sulla forma atipica di mononucleosi infettiva e sui suoi stretti rapporti etiologici con l'ep. ep.

Noi riteniamo che, per ora, la questione della quale riconosciamo la importanza, debba considerarsi non risolta e che il comportamento della prova di P.-B. nelle due malattie, meriti altre ricerche.

Contrasta con l'abbondanza dei lavori sull'ematologia periferica dell'ep. ep. la scarsità dei contributi allo studio del mielogramma, che pure dovrebbe essere significativo, se è vero il concetto sostenuto da G. Holler [5] di una reticoloendoteliosi infettiva. Su questo tema noi conosciamo solo le prove del Landolt [148] fatte su sette casi di ep. ep., per mezzo della puntura sternale. In 4 l'A. ha notato una « eccezionale reazione plasmacellulare », ma nessun aumento delle cellule istiocitarie.

La velocità di sedimentazione delle emazie è stata molto sfruttata nel campo dell'ep. ep.; ciò che è giustificato sia dal desiderio di trovare nuovi elementi differenziali rispetto alle altre forme di epatopatia acuta, sia dai concetti affioranti qua e là nella letteratura di una lesione inizialmente e quasi specificamente mesenchimale (reticoloendoteliale), provocata dal virus specifico, sia dall'affermazione di rapporti diretti fra il danno me-

senchimale epatico e la crasi protidica del plasma, un fattore accanto a molti altri e non tutti noti, della sedimentazione eritrocitaria. M. Ricciuti [158] considera l'aumento della v. di s. un indice fedele di sofferenza epatocellulare, utile anche per deduzioni prognostiche.

Le opinioni sul comportamento della v. di s. nell'ep. ep. sono divise: secondo alcuni AA. essa è in generale aumentata, secondo R. Manke e W. Siede [75] nettamente, mentre nell'ittero catarrale essa sarebbe normale o diminuita; secondo R. Basler [46] essa, in una parte dei casi, è accelerata nelle fasi iniziali e ritorna normale con la comparsa dell'ittero; in molti altri casi non si modifica. Secondo U. Kämmerer [57] è sempre aumentata e ciò potrebbe avere significato differenziale rispetto all'ittero « cosiddetto catarrale ». Invece N. G. Markoff [76] ha ottenuto risultati indifferenti e v. Bormann [38] sembra accettare l'idea di un rallentamento della v. di s. nell'acme della malattia.

Per nostro consiglio F. Boscardi [159] ha studiato il comportamento della v. di s. in 82 casi di ep. ep. Ha trovato in 32 valori normali, in 31 valori superiori alla norma, in 19 valori inferiori alla norma. Lo studio del rapporto fra valore della v. di s. e fase della malattia ha messo in evidenza che la v. di s. è aumentata nel periodo iniziale con tutta probabilità per influenza dello stadio febbrile preitterico, ed è invece diminuita in pieno stadio di lesione epatica, nello stadio dell'ittero; durante il passaggio in guarigione i valori si normalizzano.

I risultati ottenuti nella nostra clinica mettono un po' d'ordine in un problema molto complicato; a parte la necessità di sperimentare con una casistica diagnosticamente chiara, non soltanto nell'ambito dell'e.a.b., ma in quello di un suo tipo particolare, riteniamo che lo studio della v. di s. sia sterile, se non è associato a quello di alcuni dei fattori, che ne dominano la grandezza. Il rallentamento osservato in fase itterica deve essere messo in rapporto con i caratteri anormali indotti nelle emazie dal danno epatico itterigeno e dalla bile presente nel sangue (volume globulare aumentato, modificazioni più o meno compensate degli equilibri di superficie); l'accelerazione che annuncerebbe l'evoluzione verso la cirrosi può invece aver rapporto con l'incremento delle globuline o con perturbazioni anche più sottili della crasi protidica e così via. La questione del significato delle variazioni della v. di s., che si identifica con quella del riconoscimento dei fattori elementari determinanti, è tanto complicata, che non ci pare costruttivo osservare il comportamento del fenomeno in questo o in quel tipo di epatopatia acuta, senza tener conto dei fatti e dei problemi ora accennati, che vi sono connessi. L'argomento dovrà perciò essere oggetto di nuove e più profonde ricerche.

Infine, per chiudere lo studio dei sintomi costanti o almeno comuni nell'ep. ep., ci resta da esaminare il comportamento del rene, molto interessante in rapporto con l'ammesso carattere generale dell'infezione, nel

periodo iniziale della malattia. In primo luogo bisogna ricordare un dato negativo: la nefrite è rarissima o forse sconosciuta nel quadro della malattia, ciò che costituisce una differenza importante rispetto alla leptospirosi itteroemorragica.

Nel campo dell'ep. ep. il problema è quello della frequenza dei piccoli segni renali, quali l'albuminuria, qualche irregolarità del sedimento, valori azotemici e di depurazione ureica leggermente anormali. P. Selander [44] ha trovato l'albuminuria nel 10 % circa dei casi di ep. ep. e in altrettanti di e.a.b. sporadica; secondo v. Hoesslin [52] la partecipazione renale è abbastanza frequente, ma contenuta nei limiti di scarsa albuminuria e di qualche emazia nel sedimento. G. Gutzeit [32] dà delle cifre: albuminuria lieve presente nel 50-70 % dei casi; R. F. Landolt [148] ha riscontrato albuminuria (inferiore a $g\ 1\text{‰}$) in 10 casi su 12; anche V. Di Benedetto [88] considera una modesta albuminuria come un elemento comune del quadro clinico dell'ep. ep., ecc.

F. Boscardi [160] ha preso in esame la frequenza e il tipo del danno renale associato al danno epatico, ciò che egli ha fatto finora in 147 casi di epatopatia. Per quanto riguarda l'e.a.b. i casi esaminati furono 106 in prevalenza appartenenti al tipo epidemico. L'A. ha ottenuto risultati patologici in 76, che erano tutti albuminurici; in 20 il sedimento conteneva dei cilindri, l'azotemia fu fatta in 24 casi ed era superiore al valore medio normale in 10 di essi (è ovvio che non si può escludere una concorrente disfunzione epatica). La prova dell'«urra clearance» dette risultati patologici in 15 casi su 24.

In conclusione un lieve danno renale può essere considerato molto frequente; è meno facile precisarne il significato, poichè accanto all'ipotesi di una vera localizzazione del virus specifico durante la fase d'invasione che precede la localizzazione epatica, si deve prendere in esame anche quella di ripercussioni renali del danno epatico. Hansjürgen Oettel [161] chiama «tossicosi epatogena» l'insieme degli effetti di lesioni epatiche, che possono ripercuotersi sugli altri organi e particolarmente sul parenchima renale. Del resto, già da tempo, si parla di spasmi vascolari riflessi, provocati da prodotti tossici di origine epatica, di danno renale puramente funzionale secondario al danno epatico, come dei fondamenti patogenetici della cosiddetta «sindrome epatorenale».

Ci resta ora da esaminare il gruppo dei sintomi meno comuni o addirittura rari nell'ep. ep. da alcuni AA. ammessi, da altri respinti dal quadro clinico della malattia. Più che i loro particolari, ci sembra utile ricordare il fatto della loro possibile presenza, per la sua importanza diagnostica.

In un lavoro di M. Merighi [162] del 1917 «alcune osservazioni intorno all'ittero epidemico» fra le truppe, è ricordata la tumefazione delle linfoghiandole superficiali comprese le epitrocleari, osservata in 21 casi su 29 e non interpretabile diversamente che come un sintoma non comune

della malattia. E' importante che lo stesso sintoma sia stato constatato anche nell'epidemia connessa con la guerra attuale, benchè con carattere di notevole rarità.

Esplorato sistematicamente da noi e da Boscardi in circa 200 casi, il sistema linfatico superficiale, ci è sembrato indenne.

R. F. Landolt [148] ha trovato in 8 casi su 12 le linfoghiandole palpabili e in due di essi una linfadenopatia universale, con elementi grossi quanto una nocciola che si attenuò molto con la scomparsa dell'ittero. Questo reperto sarebbe nuovo nella letteratura e rappresenta uno dei fondamenti di quel ravvicinamento clinico dell'ep. ep. alla linfomonocitosi adenopatica infettiva, del quale abbiamo già fatto cenno. Anche G. Holler [5] ha riscontrato in alcuni dei suoi casi una tumefazione generalizzata delle linfoghiandole, che interpreta come espressione di una « reticoloendoteliosi epidemica contagiosa » o « malattia monocitica infettiva e contagiosa », termini che l'A. preferirebbe a quello di ep. ep. Egli ha osservato casi autoptici con linfadenopatia iperplastica universale, con partecipazione spiccata dei linfonodi della « porta hepatis ».

Per quanto riguarda la cute, è stata segnalata da molto tempo e confermata nella epidemia attuale, la comparsa di rashes morbilliformi o scarlattiniformi però affatto abituali: segnalati da T. Mc Cowatt Montford [71], furono veduti in 4 casi da R. Manke e W. Siede [13] e da K. Damodaran e Hartfall [80] nel 5 % dei casi. Questi autori hanno osservato nel 3 % dei loro casi, l'herpes labialis, ciò che è eccezionale, mentre il sintoma è frequente, come è noto, nel morbo di Weil.

Anche la comparsa iniziale di congiuntivite, di rinofaringite, di tonsillite è nota nella letteratura dell'ep. ep., ciò che può essere importante in quanto sintoma dell'ingresso del virus; abbiamo ricordato gli esperimenti fatti con successo sulla trasmissione della malattia col muco nasofaringeo (vedi a pag. 48). La congiuntivite è stata osservata nel 10 % circa dei casi [13, 71, 80]; l'angina catarrale è segnalata da E. Celentano [73] e recentemente da S. Dietrich [48], il quale ha veduto talvolta così netti fenomeni catarrali a carico delle fauci e delle tonsille, con febbre brusca ed elevata, da esserne la diagnosi spinta verso una forma influenzale o gutturale. E. Hennig [56] ha riscontrato tonsillite iniziale in 3 casi su 15.

Infine sono noti casi in cui il quadro clinico era dominato da sintomi del tutto insoliti, a carico di organi abitualmente lasciati indenni dalla malattia; così E. Hennig [56] ha osservato un caso con gravi lesioni cardiache (elettrocardiografiche) che l'A. riferisce a un danno tossico miocardico, forse simile a quello cui da alcuni si attribuisce la comparsa dei sintomi renali. G. N. Markoff [76] avrebbe osservato casi a impronta me-

ningitica, con aumento delle cellule del liquor; ma l'A. insiste specialmente sulle alterazioni polmonari concomitanti o successive all'ep. ep., col tipo o della « polmonite da virus » della quale descrive un caso, o dell'attivazione di lesioni polmonari tubercolari, già nota col nome di « the. generalizzata postitterica ».

Noi stessi abbiamo osservato un caso dimostrativo di associazione dell'ep. ep. con lesioni polmonari: ne riferiamo in breve gli estremi.

D. P., uomo di 19 anni. (R. 140; St. 10; L. 40). Dall'età di 15 anni soffre di catarro bronchiale con esacerbazioni invernali della tosse e dell'espettorato. Non febbre. In questa cornice, tre episodi acuti annuali giudicati pneumonici.

Stette bene fino a 15 giorni prima del ricovero; divenne allora lentamente itterico con qualche doloreto crampiforme all'epigastrio; stipsi; urine color marsala; febbricola serotina. Da tre giorni febbre sui 38° ed emoftoe in atto. Astenia, sudori notturni, appetito normale.

Es. obiettivo: ittero; bradicardia. Pupilla destra midriatica. Torace: nulla da rilevare. Fegato: dalla 5ª costa a un dito dall'arco, di consistenza normale. Milza: dall'8ª costa a due dita dall'arco, di consistenza aumentata.

Ricerche: nelle urine presenza di urobilina e di pigm. biliari. Nel sangue 9000 leucociti, di cui 80 neutr. %, 15 linf., 5 monociti.

Bilirubinemia mg. 2,8 %; reaz. di H. v. d. Bergh d.p.p. Reaz. di Takata positiva completa. Dopo 15 giorni, ittero in netta regressione; nelle urine urobilina e tracce di pigmenti biliari. Reaz. di Takata: parzialmente positiva.

Ricerca del B. K. nell'espettorato: negativa.

Esame radiografico del torace: piccola infiltrazione sottoclaveare destra (Prof. G. Ambesi).

Si adattano al caso quattro ipotesi patogenetiche: 1) epatopatia secondaria a tossoinfezione tubercolare; 2) localizzazione polmonare del virus specifico dell'ep. ep.; 3) attivazione di un processo tubercolare o aspecifico da parte del danno epatico; 4) coincidenza di fenomeni indipendenti.

Poichè i caratteri clinici del caso ed in specie l'epatosplenomegalia, l'esito positivo della reaz. di T., i caratteri dell'ittero e la successione dei fenomeni ci allontanano sia dalla 1ª che dalla 4ª ipotesi, la scelta oscilla fra le altre due. Finchè non sarà possibile tramutare in una affermazione la possibilità enunciata al n. 2), noi consideriamo più attendibile la terza e cioè quella dell'attivazione del processo specifico polmonare per la sovrapposizione dell'ep. ep.

Il quadro clinico che abbiamo descritto e le conclusioni dello studio etiologico dell'ep. ep. permettono un tentativo di interpretazione patogenetica, basata, in mancanza di esperimenti specifici, su considerazioni cliniche.

✓ Stabilito che si tratta con grande verosimiglianza di una malattia infettiva, direttamente contagiosa da uomo a uomo, si pone il quesito della via di ingresso del virus nell'organismo. La questione non è risolta, ma la possibilità di trasmissione sperimentale con muco nasofaringeo, la presenza in certo numero dei casi di fenomeni catarrali a carico delle congiuntive, del cavo rinofaringeo, delle tonsille e soprattutto il fatto indi-

scutibile della trasmissione spontanea per contatto diretto, richiamano la attenzione sulle prime vie respiratorie.

Segue una fase di infezione generale e ne sono espressione i disturbi prodromici, la febbre iniziale, i disturbi gastrici, la frequente splenomegalia e soprattutto le modificazioni costanti e spiccate del numero dei leucociti e della formula leucocitaria. Tali modificazioni passano attraverso fasi diverse durante l'evoluzione della malattia, così come nel suo decorso si distinguono fasi cliniche diverse; tutto ciò fa presumere un ciclo dell'infezione.

Alla fase generale segue presto la localizzazione epatica, l'epatite, che sta al centro degli avvenimenti morbosi e che comporta uno spiccato danno anatomico e funzionale. E' verosimile che il virus raggiunga il fegato per via ematogena, attraverso l'arteria epatica; il danno epatico, che è sia parenchimale, che mesenchimale, può evolvere con ittero o senza ittero. A mano a mano che l'epatite si annuncia e si precisa, la febbre e gli altri fenomeni generali si attenuano e scompaiono. Vi è una spiccata partecipazione del reticoloendotelio che si mostra con l'epato- e splenomegalia talvolta molto netta e molto consistente, in qualche caso con la tumefazione delle linfoghiandole superficiali e profonde, con una netta monocitosi ematica. Per quanto riguarda gli aspetti funzionali dell'epatite, vi sono segni prevalentemente parenchimali e segni prevalentemente mesenchimali; importante il risultato spesso positivo della reaz. di Takata.

Successivamente i fenomeni regrediscono e si annuncia la guarigione, che nella maggior parte dei casi sembra completa e definitiva. Vedremo fra poco quali siano i limiti della guarigione dell'ep. ep. e quanta importanza possa assumere il danno epatico provocato dallo sconosciuto virus, sia per l'evoluzione immediata del caso, sia per l'avvenire dell'organo.

Circa la natura del virus specifico, l'esame del quadro clinico suggerisce rapporti col virus influenzale e col virus ignoto della linfomononucleosi infettiva adenopatica (o mononucleosi infettiva).

Se questa è la probabile patogenesi dell'ep. ep. è chiaro che la malattia è molto differente anche sotto questo aspetto dagli altri tipi di e.a.b. da noi proposti; nel tipo epatocolangitico è possibile che la noxa infettiva segua le grandi vie biliari o che raggiunga il fegato per via ematogena, ma si tratta in tutti i modi di fenomeni ben diversi da quelli, in sostanza polifasici, dell'ep. ep. Nel tipo enteropatotossico la noxa epatica di origine tossicoalimentare segue la via portale e il danno epatico è essenzialmente parenchimale, ha il significato di un riflesso o consenso della barriera epatica all'assorbimento intestinale di sostanze dannose; solo a questo tipo di e.a.b. spetta in proprio, secondo la nostra nomenclatura, il nome di « ittero catarrale ». Quanto al tipo allergico, in esso la natura

stessa del processo morboso è affatto particolare, qualunque via segua l'antigene per sensibilizzare l'organo e per scatenarvi la speciale reazione essudatizia, cui corrisponde appunto l'epatite allergica. Mentre fra tipo allergico e tipo enteropatotossico intercorrono probabilmente dei rapporti abbastanza stretti dal punto di vista della patogenesi (poichè non si può escludere che la noxa enterogena epatotropa agisca in senso epatotossico oltre che per le sue proprietà, per le proprietà peculiari dell'organo), l'ep. ep. è una malattia infettiva autonoma, in cui il danno epatico prodotto dallo sconosciuto ultravirus ha lo stesso significato di quello prodotto, ad esempio, nel polmone dal diplococco di Fränkel, nelle placche di Peyer dal bacillo del tifo, nel fegato dalla leptospira itteroemorragica.

Lo studio dell'ep. ep. non si esaurisce nella descrizione dei suoi aspetti epidemiologici, clinici, nell'esposizione dei risultati ottenuti nei tentativi di identificazione del virus specifico, ecc. La sua reale importanza è illustrata più che dai caratteri che sono stati descritti nelle pagine precedenti e dalla grande quantità di studi, di ricerche, di osservazioni cliniche che essa ha suscitato, dallo studio dei suoi rapporti con tre tipi di epatopatia: l'e.a.b. sporadica di tipo indeterminato, o comune ittero catarrale sporadico; l'atrofia acuta del fegato; la cirrosi. La diagnostica differenziale dell'ep. ep. e la sua prognosi si concentrano su questi rapporti che nelle pagine seguenti vorremmo prospettare sinteticamente.

Di fronte al dilagare epidemico della malattia e alla grande similitudine dell'aspetto clinico generale, sorge spontaneo il quesito dei suoi rapporti con l'ittero benigno sporadico o ittero catarrale comune: tali rapporti sono stati oggetto di studio da parte di numerosi autori che si sono divisi in unicisti e dualisti, secondo che considerano l'ittero sporadico e l'ep. ep. due forme diverse di una stessa malattia o due entità morbose indipendenti. Non vogliamo per ora ritornare su questo concetto di « ittero catarrale sporadico » e ci atteniamo ai termini in cui il problema è stato affrontato dagli autori che ci hanno preceduti; ma apparirà chiaro dai fatti stessi che il tentativo di sistematica che apre questo nostro saggio, era necessario e che esso può essere di guida in un argomento complesso e difficile quanto importante.

Ecco qualche documento degli argomenti di cui si vale ciascuno dei due gruppi in cui la letteratura è divisa. Il criterio fondamentale per la unificazione delle due sindromi è quello clinico; scrive S. Dietrich [48] che se si tenesse conto degli schemi proposti per differenziare l'ep. ep. dall'itt. catarr. sporadico in base ai caratteri clinici, si finirebbe per clas-

sificare nell'ittero catarrale sporadico la maggior parte dei casi di ep. ep. poichè solo pochi degli elementi di tipiche epidemie hanno presentato il quadro clinico tipico dell'ep. ep.

Un altro criterio di unificazione è, secondo l'A., quello della rarità della recidiva, comune alle due forme, e comprensibile solo in quanto si tratti, in entrambi, di una malattia infettiva con successiva immunità. Se l'itt. cat. fosse tutt'altra cosa e cioè un'intossicazione enterogena, esso dovrebbe lasciare dietro di sé o le condizioni antecedenti all'episodio o una maggiore disposizione a nuovi episodi.

Ma il lavoro più completo sui rapporti fra « ittero sporadico » e « ittero epidemico » è quello di P. Selander [44], il quale però è stato redatto nel 1939 e perciò non tiene conto dell'epidemia di ep. ep. osservata in questa guerra e studiata con molto maggior dettaglio delle precedenti. Le conclusioni dell'A. sono:

1) la distribuzione dei casi secondo l'età e secondo le stagioni è uguale nei due casi;

2) la durata dell'incubazione è più lunga nell'i. c. sporadico e, sotto questo punto di vista, le due forme costituiscono due malattie diverse;

3) nella sintomatologia non vi sono differenze sicure; sul quadro clinico influisce piuttosto l'età del paziente;

4) lo studio dei rapporti con la lue e con l'atrofia epatica acuta non fornisce elementi decisivi.

L'orientamento di H. Barber [47] è altrettanto impreciso; l'A. argomenta così: se l'ep. ep. è dovuta a un virus, se il virus colpisce soprattutto i bimbi e questi superano facilmente l'infezione, se molti adulti sono in questo modo divenuti immuni, ma quelli che si ammalano hanno il fegato meno adatto alla rigenerazione di quello infantile, la storia naturale delle epidemie e dei casi sporadici può essere spiegata. E' perciò probabile che in futuro (il lavoro che citiamo è del 1937) la maggior parte dei casi epidemici e sporadici si raggruppino sotto il nome comune di ep. ep., restando a parte un gruppo di casi appartenenti al vero e raro « itt. cat. » (nel senso di Virchow?).

Fra i lavori inerenti all'epidemia della guerra attuale, ricordiamo quello di V. Di Benedetto [88] e quello di V. Gilsanz [33]. Il primo, che ha osservato accanto a 76 casi di ep. ep. 2 casi di ittero catarrale (non ci sono chiari gli elementi della differenziazione) conclude che si tratta di una sola entità nosologica e che l'itt. cat. dev'essere considerato la forma sporadica dell'ep. ep.

Il secondo, con riserva per ciò che dirà l'identificazione futura dell'agente etiologico della malattia epidemica, afferma che i due processi sono identici.

M. Bürger [163], R. Manke e W. Siede [13] e G. Holler [5] sono i più convinti assertori dell'opinione opposta, sul piano clinico, patogenetico ed etiologico. A noi sembra che l'elemento determinante delle diversità di giudizio fra questi autori e i precedenti, consista in una più precisa definizione del concetto e della natura « dell'ittero catarrale sporadico » per influenza dei lavori di H. Eppinger [4]. M. Bürger concentra le sue conclusioni in questo schema diagnostico-differenziale, di indole strettamente clinica:

	ep. ep.	ittero caterrale sporadico
età colpita	malattia infantile, comunque molto rara oltre i 20 anni	malattia del terzo decennio
inizio della malattia	brusco, con netta compromissione dello stato generale	scarsa compromissione dello stato generale
disturbi digestivi	vomito, stipsi, diarrea rara	spesso diarrea e vomito; stipsi rara
febbre	fino a 39°; dura 6-8 giorni e precede l'ittero	fino a 38°; dura 2-4 giorni e coincide con la comparsa dell'ittero
epatomegalia	netta, già prima della comparsa dell'ittero	poco evidente
durata dell'ittero	6-12 giorni	settimane; mesi

R. Manke e W. Siede [13] confermano la separazione fra l'ep. ep. quale malattia *sui generis* etiologicamente unitaria, prodotta da un virus specifico e il gruppo morboso del cosiddetto « itt. catarrale » a etiologia molteplice. Gli AA. avvertono chiaramente la necessità di precisare e suddividere questo gruppo morboso e la loro sistematica è molto affine alla nostra (vedi a pag. 7). I criteri differenziali degli AA. sono i seguenti:

	ep. ep.	ittero catarrale sporadico
decorso	tipicamente difasico, prima febbrile e poi iterico	monofasico; febbrile solo nel 12 per cento dei casi
disturbi digestivi	dolori, vomito iniziale, stipsi, raramente diarrea	diarrea iniziale; non vomito né dolori, salvo la comparsa di insufficienza epatica
fegato	netto aumento del volume e della consistenza, anche se l'ittero è scarso	poco modificato, anche se l'ittero è intenso.
quadro ematico	leucocitosi (sic) iniziale con neutrofilia	indifferente

	ep. ep.	ittero catarrale sporadico
vel. di sed.	nettamente aumentata	normale o rallentata
reperto urinario	frequente albuminuria, ematuria microscopica, cilindruria	normale
età colpita	massimo di frequenza a 5 anni (in base a 1085 casi)	due massimi, uno a 20-25 anni e l'altro a 55-60 anni (in base a 963 casi)
stagionalità	autunno-inverno	indifferente
etiologia	ultravirus specifico	sostanze tossiche di origine ente- rica o alimentare
patogenesi	per via arteria epatica	per via portale

Anche secondo G. Holler [5] si tratta di due malattie diverse. Egli usa il termine di ittero catarrale nel senso di H. Eppinger [4], ma attribuisce alla epatite sierosa un significato ancora più vasto, quasi una reazione patologica del fegato, comune a qualunque noxa, comprese le infezioni generali da germi noti. La diagnosi differenziale si fonda, secondo Holler, su tre elementi: il comportamento del quadro epatico, quello della prova di carico con galattosio, il risultato dello studio istopatologico del fegato in alcuni casi personali.

Se non c'è leucopenia e soprattutto se non c'è monocitosi, l'A. esclude che si tratti di epatite epidemica vera. Egli ha esaminato la formula leucocitica in 318 casi di « ittero catarrale » precedenti al 1939, e cioè in un'epoca « in cui l'ep. ep. non c'era »; 299 di essi avevano cifre di monociti normali, mancava cioè il segno di quella reazione reticoloendoteliale che secondo l'A., costituisce il fondamento della malattia. La prova di carico con galattosio (per via orale) nelle prove di G. Holler è stata, di regola, negativa nell'ep. ep. anitterica, mentre è stata positiva nei casi itterici, con la stessa frequenza con cui lo è nell'ittero catarrale; l'A. conclude che l'ep. ep., in sé e per sé, non modifica la tolleranza per il galattosio.

Riguardo ai fondamenti anatomici delle due malattie, l'A. riproduce in una tavola a colori il quadro istologico osservato in un caso tipico di « ittero catarrale » e in uno tipico di ep. ep. Nel primo: epatite sierosa, dissociazione di alto grado e necrosi delle cellule epatiche; nel secondo: iperplasia del reticoloendotelio epatico. Le figure sembrano schemi di teorie interpretative, piuttosto che documenti di fatti istopatologici. Altrettanto schematica è la concezione conclusiva dell'A.: da un lato « l'ittero catarrale », un'epatite sierosa di origine tossicoalimentare, per lo più sporadica; dall'altro, l'ep. ep., una reticoloendoteliosi prevalentemente epatosplenica, infettiva e contagiosa; nulla vieta che i due processi morbosi indipendenti possano sovrapporsi.

Noi abbiamo avvertito la necessità, prima di assumere un atteggiamento di fronte a questo importante problema, di chiarire i punti di partenza. Per ciò che riguarda l'ep. ep. il punto di partenza è preciso, poichè la fisionomia e la natura della malattia sono ormai ben stabilite e precisate, dopo tutto ciò che abbiamo detto prima. Ma non è altrettanto semplice fare il punto a proposito dell'altro termine del confronto, cioè a proposito della forma sporadica dell'e.a.b. Solo facendo del concetto molto generico di « itt. cat. » qualche cosa di più preciso, solo isolandone gruppi di casi omogenei dal triplice punto di vista etiologico, patogenetico e clinico, si possono fissare i termini del problema dei rapporti dell'ep. ep. con l'e.a.b. sporadica. Noi ci troviamo quindi a sottolineare l'importanza fondamentale del tentativo di sistematica che abbiamo fatto all'inizio del presente studio, affinchè si possano definire i limiti dell'epatite epidemica. Dalla grande casistica dell'e.a.b. sporadica, termine che noi abbiamo sostituito a quello di ittero catarrale sporadico, abbiamo potuto isolare tre tipi clinici particolari. I rapporti di ciascuno di essi con l'ep. ep. sono chiari e non ci sembra necessario insistervi. Si considerino le diversità sostanziali fra il quadro sintetico fatto di ciascuno di essi e quello dell'ep. ep.: nel tipo epatocolangitico, nel tipo allergico, nel tipo enteropatotossico dell'e.a.b., i caratteri clinici, il tipo del danno epatico, la patogenesi e l'etiologia sono completamente differenti. Il problema resta così circoscritto ai rapporti fra l'ep. ep. e i casi di e.a.b. sporadica non classificabili in quei tre tipi particolari. Esso deve essere posto in questi termini precisi; appunto per l'indeterminatezza del concetto di « ittero catarrale » non è possibile utilizzare, allo scopo di risolverlo, molto del materiale già raccolto dalla letteratura, perchè non si può sapere di che cosa si sia trattato nei singoli casi. Solo il termine da noi proposto di « e.a.b. » corrisponde a tale indeterminatezza e mette in chiaro che i limiti della entità morbosa sono puramente clinici e prognostici.

Nell'ambito dell'e.a.b. sporadica di tipo indeterminato, accanto ai casi in cui l'ittero costituisce la prima espressione clinica di una malattia latente che solo dopo molto tempo assumerà una fisionomia propria e riconoscibile (cirrosi epatica, lue, tubercolosi, morbo di Basedow, ecc.) e quindi estranei all'e.a.b., noi abbiamo incontrato esempi clinici non differenziabili in alcun modo dall'ep. ep.

Essi sono frequenti soprattutto nella nostra osservazione più recente e benchè questa impressione non sia, almeno per ora, documentabile in cifre, a noi sembra che da quando l'ep. ep. si è diffusa, questi casi non classificabili abbiano concorso in modo preponderante all'aumento del numero dei casi di e.a.b. sporadica.

Abbiamo detto che essi non sono differenziabili dai casi tipici di ep.: questo vale soprattutto per il quadro clinico. Il carattere sporadico comporta infatti la mancaza, almeno apparente, della contagiosità. Questi casi nelle linee cliniche generali si differenziano dal tipo enteroepatotossico per la mancanza o la scarsità dei disturbi gastrointestinali e soprattutto intestinali; per la febbre precedente l'ittero, per la cospicua epatomegalia, per il consenso splenico frequente, per la netta leucopenia con monocitosi, per la positività precoce della reaz. di Takata. In breve, per gli stessi caratteri che differenziano l'ep. ep. dal tipo enteroepatotossico dell'e.a.b.

Concludendo, noi crediamo che dal vasto campo dell'e.a.b. sporadica, oltre ai tre tipi particolari che abbiamo descritti, si debba isolarne un quarto e cioè il tipo sporadico dell'ep. ep. Ciò equivale a dire che noi ammettiamo che una parte dei casi sporadici di e.a.b. debbano essere identificati con l'ep. ep.

Dopo tutto ciò che abbiamo riferito, non sembra strano che in margine alle grandi manifestazioni epidemiche, fuori delle condizioni di età e di ambiente che ne permettono l'estensione, la malattia possa, specialmente in adulti, presentarsi sporadicamente. Questi casi sporadici costituiscono forse il serbatoio naturale interepidemico del virus, da dove esso si irradia, quando le condizioni dell'ambiente e degli organismi sono adatte alla sua diffusione.

Nello schema che segue abbiamo raccolto i caratteri clinici essenziali per la definizione dei casi classici, quasi ideali, di ogni tipo particolare dell'e.a.b. Ripetiamo che esso ha più lo scopo di orientamento, che quello di una vera classificazione; esso si applica infatti solo a casi tipici o sufficientemente tali.

E' ovvio, poichè le forme fruste sono comuni e poichè anche degli altri tre tipi di e.a.b. si danno quadri clinici incompleti, che dinanzi al singolo caso sarà talvolta molto difficile andare oltre la diagnosi indeterminata di e.a.b.

In questo campo un tentativo di classificazione non tende a preparare un nome per ogni caso particolare, ma a indicare dei criteri di orientamento, dei limiti, affinchè lo studio del singolo caso sia fruttuoso e alla nomenclatura corrispondano concetti chiari e precisi.

Solamente l'identificazione del virus dell'ep. ep., che molti elementi fanno ritenere prossima, permetterà di passare dal campo delle probabilità in quello della certezza; solamente una prova diagnostica fondata sulla conoscenza del virus specifico e sulle reazioni immunitarie relative, permetterà di isolare dall'e.a.b. sporadica tutti i casi appartenenti all'ep. ep.,

Epatopatia acuta benigna (sec. C. Frugoni e M. Coppo)

	S P O R A D I C A				E P I D E M I C A	
	tipo epatocolangitico	tipo allergico	tipo enteropatofossico	tipo sporadico dell'ep. ep.	epatite epidemica criptogenetica	
decorso	febbrile	apirettico	per lo più apirettico	difasico	(febbrile anitterico e poi itterico apirettico)	
disturbi gastro-intestinali	assenti o tardivi	assenti o presenti come colite eosinofila	costanti, forti, persistenti, prevalente diarrea	scarsi, incostanti; vomito, spesso stipsi	prevalente	
ittero	a imponente meccanica	epatocellulare	epatocellulare	non obbligatorio;	epatocellulare	
epatomegalia	modesta	modesta	modesta	netta, consistente		
splenomegalia	assente	assente	assente	frequente		
numero dei leucociti	aumentato	invariato	invariato	diminuito		
formula leucocitica	neutrofilia accelerata	eosinofilia	normale	linfomonocitosi		
vel. di sed.	negativa	—	invariata o ritardata	prima accelerata, poi ritardata		
reaz. di Takata	negativa	—	per lo più negativa	spesso positiva		
tolleranza per i glucidi	normale	—	diminuita			
sondaggio duodenale	facile (bile patologica)	facile (bile diluita)	difficile	diminuita nei casi con itterico		
				facile; bile di aspetto normale		

anche se clinicamente affatto tipici. Noi crediamo però che ciò che il criterio clinico ha stabilito, non sarà in alcun modo distrutto nè modificato nelle linee fondamentali.

La prognosi dell'ep. ep. è considerata benigna e tale essa è indubbiamente nella quasi totalità dei casi sia per l'evoluzione immediata, sia per la sua influenza sul futuro epatico del soggetto, che ne è stato colpito. La malattia lascia, di solito, dietro di sé, nonostante la breve durata, una notevole perdita di peso (3-10 kg nei 200 casi di P. Havens [191]), che però viene presto compensata. Ma vi sono casi in cui, in parte senza causa apparente, la malattia benigna si trasforma bruscamente nell'atrofia epatica acuta mortale; vi sono dati biottici, epidemiologici, clinici a favore della possibilità di evoluzione immediata o lontana in sclerosi o cirrosi epatica, in rapporto col danno epatico misto, parenchimale e mesenchimale che l'ep. ep. produce. Vale perciò la pena di riferire qualche dato di fatto anche su questi argomenti.

In un recente lavoro di sintesi sulla prognosi delle epatopatie v. Kress [164] ha ribadito e aggiornato vecchi concetti, comprendendovi l'esperienza più recente; la prognosi dell'ep. ep. è guidata da un principio generale che vale per tutta la e.a.b.: fra l'atrofia acuta del fegato e le più lievi lesioni parenchimali, vi sono solo differenze di grado e molti punti di passaggio. Perciò dinanzi a qualunque caso di ittero, bisogna fare qualche riserva prognostica. Di solito l'esito è perfetto, poichè nonostante l'alta differenziazione e la plurima attività dell'epatocita, la sua capacità di ripresa funzionale e di rigenerazione è « sorprendentemente grande ». Anche v. Nonnenbruch [165] ha riaffermato recentemente che lo stesso fattore morboso può provocare o una semplice dispepsia con ipocolia fecale, o l'atrofia epatica mortale.

Ma la letalità generale non supera 0,2-0,4 % (v. Bormann [38]); durante la guerra di Secessione, sui 42.569 colpiti, ne morirono 161. Nella letteratura si trovano però episodi epidemici ad andamento ben diverso: secondo una citazione di U. Kämmerer [57] il Tillgren avrebbe descritto a Stoccolma un'epidemia di ep. ep. col 50 % di morti. E' difficile sapere, mancandoci i particolari del lavoro originale, di che cosa si sia trattato. Sembra comunque certo che qualche rara volta l'ep. ep. si presenti con decorso travolgente in buona parte dei casi; la letteratura ha registrato il fatto sotto il nome di « epidemie di atrofia epatica acuta ». E. Chabrol [6] ammette che un virus specifico ne sia « le grand coupable » agendo su un terreno preparato dai più diversi fattori; Bergstrand [166], che ne ha osservati personalmente 97 casi, pensa ad una malattia *sui generis*, com-

pletamente indipendente dall'ittero catarrale sporadico e non ha potuto trovare elementi per decidere se l'atrofia acuta abbia con l'una o con l'altro qualche rapporto sostanziale. Nei nostri casi l'esito fu sempre la guarigione.

Il compito prognostico pratico è quello di stabilire quale sarà l'evoluzione del singolo caso; in altri termini quali elementi facciano temere un'atrofia acuta. Uno solo è ben noto, ed è, come nella « spagnola », la gravidanza.

V. Ascoli [167] durante la discussione di una comunicazione di A. Monti sull'ittero infettivo, riferì di avere osservato un focolaio di ittero epidemico a S. Martino del Cimino, in cui fu colpita gran parte della popolazione. Soltanto le donne gravide e le puerpere versarono in gravi condizioni e alcune morirono. L'epidemia descritta da L. Pignataro [62] (1916) colpì anche sei donne gravide: nessuna giunse a termine. I figli nacquero tutti itterici e tre morirono. Delle madri una morì e un'altra stette in coma epatico per qualche giorno. Tutte ebbero segni minacciosi.

V. Bormann [38] riferisce un'osservazione del Peretz con 22 morti su 25 donne gravide colpite dall'epatite e un'osservazione del Queirolo con 10 morte su 12; secondo l'A. si può dunque concludere che la prognosi dell'ep. ep. è assolutamente infausta in gravidanza e soprattutto negli ultimi mesi.

A parte questo, non sono stati identificati altri fattori dell'esito infausto, salvo considerazioni generiche sull'importanza del terreno deficiente, ecc.

E' stato invece stabilito che la frequenza assoluta dei casi di atrofia epatica acuta (atrofia gialla acuta) varia parallelamente a quella dell'ep. ep. e che ad ogni epidemia si accompagnano casi rari ad esito infausto immediato, qualunque sia l'età e il sesso dei pazienti. G. M. Findlay e J. M. Dunlop [168] hanno osservato un caso tipico in un'epidemia di epatite infantile; il reperto autopsico fu il solito dell'atrofia gialla acuta.

Accanto a questi, legati da rapporti di tempo e di luogo all'ep. ep., vi sono però molti altri casi (Ake Berghlund [169]) criptogenetici, apparentemente idiopatici.

In conclusione, è giusto prospettare la possibilità che il virus dell'ep. ep. dia luogo in qualche raro caso all'atrofia epatica acuta. Abbiamo già ricordato il fatto riferito da E. Chabrol [6]: un medico che si ferì nell'eseguire l'autopsia di un caso di atrofia epatica acuta e che morì poco dopo con la stessa sindrome. Per ora resta indeterminato il rapporto fra le due sindromi, sia dal punto di vista etiologico, finchè il virus dell'ep. ep. resterà sconosciuto, sia dal punto di vista istopatologico, poichè i reperti biotici mostrerebbero (G. M. Findlay e coll. [168]) fra

l'ittero epidemico o catarrale e l'atrofia gialla acuta, una gamma continua di intensità di lesioni della stessa natura, concetto questo che è accettato da H. Eppinger [1]: « l'ittero catarrale è un'atrofia acuta in miniatura ».

Dalla clinica dell'ep. ep. si apprende però che non vi sono solo i due estremi (guarigione ed atrofia acuta mortale), ma casi intermedi con segni di insufficienza epatica grave, ma reversibile.

Ecco alcuni esempi: il caso di M. Bottaliga [39] riguarda una donna di 30 anni che dopo una fase di grande insufficienza epatica, con delirio e ascite trasudativa, passò lentamente a guarigione; si noti però che l'alto valore della leucocitosi neutrofila (30.800; neutr. 80 %) e il carattere febbrile consentono di porre in dubbio che si sia trattato di ep. ep., sia pure a decorso protratto e grave. Anche H. Barber [47] ha osservato un caso giunto attraverso l'insufficienza epatica fino agli spasmi muscolari, alla perdita degli sfinteri e poi guarito. Noi stessi abbiamo osservato un caso analogo, in cui la cura di glucosio e insulina riportò il malato alla guarigione.

Riportiamo gli estremi dell'osservazione:

G. A., uomo di anni 16 (R. 145, St. 13, L. 9). Circa tre mesi prima disturbi addominali vaghi, con dolore epigastrico, senza rapporto coi pasti; non febbre né diarrea. Dopo due mesi i disturbi scomparvero. Da un mese circa gravi disagi e gravi privazioni.

Otto giorni prima del ricovero, dolore epigastrico con nausea e anoressia; vomito. Da due giorni è divenuto itterico, con urine scure. Il sensorio si è fatto ottuso e in breve il malato non fu più in grado né di parlare né di rispondere. Venne ricoverato in clinica neuropsichiatrica e da lì, itterico e pressoché incosciente, fu trasportato nella nostra clinica. Non febbre; vomito persistente; stipsi.

Es. obiettivo: profondo sopore, ittero intenso. Fegato palpabile con difficoltà. Milza nei limiti normali. Riflessi rotulei assenti, achillei debolissimi. Pupille isocoriche: reagenti con lentezza alla luce. Frequente manifestazione di movimenti automatici.

Ricerche: nelle urine urobilina e tracce di pigm. bil. Diuresi molto scarsa. Reazione di Takata positiva completa. Glicemia $0,63 \frac{\circ}{100}$, azotemia $g \ 0,16 \frac{\circ}{100}$, colesterolemia $g \ 1,74 \frac{\circ}{100}$, bilirubinemica $mg \ 11,35 \%$, reaz. di H. v. d. B. d.p.p., glicorachia $g \ 0,47 \frac{\circ}{100}$.

Terapia: grandi dosi di soluzione glucosata (11 litri) e insulina. Progressiva scomparsa dello stupore e dell'ittero: guarigione.

I casi con grave insufficienza epatica reversibile costituiscono un ponte di passaggio verso le forme subacute dell'atrofia epatica, verso i casi a decorso protratto come quelli citati da N. G. Markoff [76]. Sorgono così alcuni problemi importanti per il giudizio prognostico; se esistano casi a decorso primitivamente cronico, se l'epatite ep. apparentemente guarita lasci dei postumi latenti, infine se l'ep. ep. possa costituire il punto di partenza di un processo sistemico di sclerosi o addirittura di cirrosi epatica e se questa evoluzione sia frequente o rara.

Dopo tutto ciò che abbiamo detto non sarebbe del tutto gratuito immaginare nell'ep. ep. anitterica misconosciuta il punto di partenza di qualche caso apparentemente criptogenetico di cirrosi epatica.

A proposito di epatite cronica riferibile all'ep. ep. e quantunque in mancanza del criterio etiologico specifico siano possibili solamente delle ipotesi, vogliamo ricordare la singolare epatopatia descritta fra gli altri da L. Abramson [170] col nome di «epatite cronica dei giovani». La sindrome si annuncia come nella comune epatite acuta epidemica o sporadica e in esito al quadro iniziale si costituisce un'epatopatia latente con subittero, disturbi dispeptici mal definiti, urobilinuria, lieve iperbilirubinemia. L'A. ne ha osservati 10 casi, tutti in uomini giovani (in maggioranza fra 20 e 30 anni) e li ha seguiti molto a lungo, per 2-7 anni dall'episodio iniziale che peraltro in molti di essi fu sfumato, forse anitterico. Alla fine dell'osservazione, nessuno presentava una cirrosi dimostrabile, ma nessuno era guarito. L'evoluzione cirrogena è probabile dal punto di vista teorico; ma è lentissima. Si tratta comunque di fenomeni clinici molto rari: nella casistica dell'Abramson su 117 casi di epatite acuta, uno solo si trasformò in epatite cronica del tipo suddescritto.

Il problema dei postumi dell'ep. ep. è stato studiato con varie prove funzionali eseguite a varia distanza di tempo dalla malattia vera e propria. Nel campo dell'e.a.b. in senso lato (ittero catarrale in senso lato) si tratta di nozioni acquisite già da almeno un decennio: citiamo a titolo di esempio un lavoro di L. G. Soffer e M. Paulson [171]: sono 11 casi studiati con la prova di carico di bilirubina, dopo un periodo di tempo vario da tre mesi a 18 anni dall'epatopatia acuta apparentemente guarita. La prova ha dimostrato con una notevole frequenza (6 casi su 9) un danno epatico postumo, senza rapporto apparente con la gravità clinica dell'episodio acuto. W. Ruhbaum e W. Metteja [172] hanno fatto una prova di carico con bilirubina, una con levulosio e una con galattosio in 44 casi convalescenti dell'ittero catarrale. La prova con galattosio, di solito positiva nell'ittero florido, è stata quasi sempre negativa a distanza di tempo. Invece le altre due hanno avuto nella maggior parte dei casi, esito positivo. Gli AA. affermano l'esistenza di un danno epatico latente. Fra gli AA. recenti P. Selander [44], che ha fatto alcune prove a questo scopo, conclude che nei soggetti che hanno avuto l'ep. ep. si possono rilevare dei disturbi funzionali epatici permanenti. Corrisponde allo scopo più delle altre e soprattutto più del saggio della tolleranza al galattosio, la prova di carico con bilirubina.

Secondo Rosendhal [173], che ha studiato 90 casi adulti dopo 1-15 anni dall'episodio acuto, questi postumi funzionali permanenti dell'ep. acuta sarebbero invece molto rari. Al contrario v. Bergmann [38] afferma che sono frequenti dopo l'«ittero catarrale» postumi di ipersensibilità all'alcool e l'urobilinuria, non raramente anche una modica epatomegalia, talvolta la reaz. di Takata e la prova di carico con galattosio

positive. Questi rilievi sono stati confermati da G. Patrassi [174] con casistica personale.

Stabilito così il fatto che l'e.a.b. può lasciare dei postumi, resta da esaminare se questi siano di tal natura e di tale grado, da essere suscettibili di evoluzione in cirrosi e se questa possibilità pesi e in quale misura sulla prognosi dell'ep. ep.

L'argomento è dei più delicati della patologia epatica perchè il suo studio presuppone alcune definizioni che, essendo soltanto di indole clinica, sono alquanto indeterminate. Ci limiteremo quindi a prospettare il problema in termini generali. La premessa dell'evoluzione in cirrosi del cosiddetto ittero catarrale o dell'ep. ep. è costituita dall'ipotesi che il danno epatico consista in una vera epatite sierosa. Infatti Rössle [175] in base a osservazioni raccolte sul fegato nella malattia di Basedow, afferma che l'essudato sieroso può dar luogo in assenza di cellule alla formazione di fibrille e a un processo che Rössle chiama con buoni argomenti, non cirrosi, ma sclerosi; è discutibile se possa derivarne una cirrosi vera. D'altra parte, essendo noto che un episodio di ittero epato-cellulare può costituire la prima espressione clinica di una cirrosi ancora latente, la valutazione della casistica e soprattutto dell'ittero anamnestico dei cirrotici è molto difficile.

Merita di essere ricordato il concetto di « epatite cirrofila » di A. Gambighiani-Zoccoli [20, 120]: un processo capace di indurre il quadro cirrotico e che può evolvere in modo acuto (« ittero catarrale ») o in modo cronico fin dall'inizio (cirrosi di M. L.). Questo processo merita il nome di epatite cirrofila in quanto già negli stadi più iniziali sussistono in esso gli elementi istogenetici del quadro cirrotico in senso anatomico.

Anche le conclusioni di G. Patrassi [174] sulla nosografia degli stati postitterici sono molto importanti per una valutazione approfondita della prognosi generale dell'ep. ep. L'A., in base anche a casistica propria, afferma che in alcuni casi resta una compromissione epatica esclusiva, che può rimanere latente o evolvere in cirrosi; in altri una compromissione epatolienale, associata; in altri infine una compromissione prevalentemente splenica, che Patrassi chiama « splenomegalia da ittero » la quale a sua volta può restare muta o dare il via ad una più o meno rapida evoluzione verso la cirrosi.

I fatti clinici portati a conforto della possibilità di evoluzione in cirrosi dell'e.a.b. e in particolare dell'ep. ep. sono di tre ordini: osservazioni biottiche, epidemie di cirrosi infantili, presenza dell'e.a.b. nell'anamnesi dei cirrotici.

Osservazioni biottiche (citare da v. Hoesslin [52]), in un caso dopo 17 giorni, in altri due dopo un mese circa dall'ep. ep., hanno constatato

un netto sviluppo del connettivo epatico, che può regredire o evolvere verso la cirrosi.

Un caso di ep. ep. passato in cirrosi è stato registrato da R. Basler [46]: ma per quanto noi ne sappiamo, il fatto clinico più notevole è costituito da una epidemia di cirrosi epatica infantile descritta a Kitzbühel (Tirolo) da F. Schuler [176]. Si trattava dei figli dei contadini del luogo, normalmente sviluppati e nutriti secondo la consuetudine. I casi furono 99; in 21 fu fatta l'autopsia; l'età della morte oscillò fra 8 e 15 mesi. Dal punto di vista clinico, si notino: l'inizio subdolo, con sintomi generici, il dimagrimento, l'aumento del volume addominale, l'ittero intenso, quasi costante all'inizio della malattia, l'epatosplenomegalia, l'ascite. Il quadro istologico era quello della cirrosi atrofica. Tutte le indagini etiologiche furono vane: l'A. pensa ad un ultravirus. Infine P. Selander [44] nella sua vastissima esperienza di ep. ep. e di e.a.b. sporadica, ha raccolto 8 casi con segni clinici di cirrosi epatica a grossi nodi; una forma particolare di reazione epatica all'atrofia subacuta, che può condurre ad una reintegrazione funzionale perfetta.

Ci resta infine da esaminare la frequenza dell'ittero nell'anamnesi della cirrosi epatica, come segno probabile di un episodio di epatite acuta. H. Eppinger (citato da v. Kress [164]) avrebbe trovato l'ittero nell'anamnesi del 12-14 % dei suoi cirrotici; M. Roch e G. F. Feher [177] nel 24 %.

M. Coppo e Jannitelli [178] su un complesso di 74 cirrotici hanno trovato precedenti di ittero in 12 (17,5 %).

E' evidente che il valore di queste cifre, di per sè poco significative, è reso ancora più incerto dal fatto già ricordato, che non ogni ittero epatocellulare è un e.a.b.; esso può costituire il sintoma di una fase itterica di una cirrosi già in corso, benchè clinicamente latente.

Riassumendo: la prognosi dell'ep. ep. è, di regola, benigna, sia perchè l'evoluzione naturale della malattia comporta la guarigione immediata in più del 99 % dei casi, sia perchè in pratica complicazioni o postumi tardivi sono rarissimi. E' certo però che qualche volta, molto spesso nelle donne in stato di gravidanza, raramente senza alcuna causa riconoscibile, la malattia benigna si trasforma nell'atrofia epatica acuta o subacuta, spesso mortale. E' anche certo che vi sono elementi di fatto bastevoli per affermare che il danno epatico tipo ep. ep. può lentamente evolvere, in casi rari, verso la comune cirrosi epatica. Queste conclusioni, più che in quanto incidano sulla prognosi dell'ep. ep., sono importanti secondo noi, in quanto mettono in evidenza la complessità e la potenza evolutiva del danno epatico prodotto dall'ep. ep., di solito perfettamente

reversibile. Esse consentono di mantenere il termine di benigna in senso generico alla forma, che se complicazioni insorgono, i casi saranno ulteriormente diversamente classificati, secondo la complicità che ne sarà derivata.

L'anatomia patologica dell'ep. ep. non ha raccolto durante la guerra attuale materiale sufficiente per affermazioni definitive. Pur non volendo entrare in dettagli che escono dalla nostra competenza, noi vorremmo ricordare i fondamenti anatomici della malattia, poichè solo lo studio istopatologico o la scoperta del virus dell'ep. ep. possono sciogliere le attuali nostre incertezze, sui rapporti con l'epatite sierosa, con l'e.a.b. sporadica, con l'atrofia acuta, con la cirrosi e dare fondamento e dignità anatomica al nostro o ad un altro tentativo di classificazione.

L'esame dei dati raccolti al di fuori delle grandi epidemie di ep. ep., entro la cornice molto elastica dell'ittero catarrale, mostra la grande eterogeneità di questo gruppo morboso; in qualche caso l'esame anatomico ha trovato una coledocite mucosa ostruente, in altri una adenopatia alla porta hepatitis, nella maggior parte dei casi, lesioni associate degenerative ed infiammatorie, parenchimali e mesenchimali. Questi reperti non debbono essere dimenticati per l'avvento recente di quelli propri dell'epatite sierosa e dei relativi schemi patogenetici.

Il fatto clinico pressochè assoluto della benignità dell'e.a.b., sia sporadica che epidemica, rende eccezionale lo studio istoanatomico di casi comuni tipici e quelli giunti all'autopsia attraverso l'atrofia acuta o subacuta o per complicazioni intercorrenti, non sono utilizzabili per ovvie ragioni.

Lo studio anatomico si fonda quindi sui pochi casi tipici morti accidentalmente e sui risultati delle biopsie.

Durante la guerra 1915-18 l'Eppinger [192] poté raccogliere del materiale freschissimo in alcuni soldati rimasti in linea benchè itterici e morti per colpi d'arma da fuoco. Ecco le linee fondamentali dei suoi reperti in questi casi che egli chiama di « ittero catarrale »: mancanza di ostacoli meccanici sia a livello della papilla di Vater, sia nelle grandi vie biliari; mai muco ostruente; bile gialla senza muco, nè leucociti; mucosa duodenale senza fenomeni infiammatori neanche microscopici; fegato macroscopicamente normale; al microscopio le alterazioni cellulari e del capillare biliare che sono proprie, secondo l'A., dell'ittero « da distruzione del parenchima ». Soprattutto al centro del lobulo le cellule epatiche hanno perduto il reciproco contatto nelle trabecole; gli acini non sono

più rotondi, la vena centrale è divenuta eccentrica; fra cellula e cellula, masse di detriti.

Fin dal 1919 l'A. ha notato l'allargamento dello spazio del Disse e ha parlato di edema del fegato. Si osservano libere comunicazioni fra capillari biliari e spazio del Disse. Le alterazioni del parenchima sono in qualche sede, specialmente al centro del lobulo, così intense, da richiamare gli aspetti dell'atrofia epatica. Presso le zone di necrosi, si vedono molte mitosi.

Noi non possiamo proporre un'interpretazione retrospettiva degli importanti reperti dell'Eppinger, ma se si volesse farne l'equivalente anatomico di uno dei nostri tipi particolari di e.a.b., è evidente che per il complesso degli aspetti epatici ed extraepatici, sembra più giusto sovrapporvi il quadro clinico dell'ep. ep., piuttosto di quello del tipo epatocolangitico o dell'allergico o dell'enteroepatotossico.

Nel settore dell'ep. ep. ricordiamo il lavoro di H. Siegmund [179] fatto su materiale raccolto durante la guerra in corso. Si tratta di cinque casi, due morti in coma epatico per atrofia acuta in corso di ep. ep. tipica, tre, i più importanti, per lesioni extraepatiche accidentali in corso di ep. ep.

Il tempo fra la lesione o la ferita e la morte non fu però così breve da escludere un'influenza delle lesioni o delle loro complicazioni sul quadro epatico. Infatti: il primo caso morì dopo 11 giorni per ferite da scheggie al cranio e al polpaccio, con prolasso cerebrale e meningite purulenta; il secondo morì di peritonite acuta purulenta diffusa da appendicite acuta non operata; il terzo morì di polioencefalomielite acuta, con broncopolmonite da aspirazione. I caratteri istopatologici del danno epatico comuni a questi casi possono essere riassunti così: alterazioni degenerativo-distrofiche delle cellule; zone di necrosi con spandimento di bile; dissociazione delle travate epatiche, con isolamento delle cellule e comparsa di spazi intermedi con materiale amorfo.

Tutti questi fenomeni sono più intensi verso il centro dei lobuli. Tratto intercalare (Schaltstück) dei capillari biliari, intatto. Accanto a queste parenchimali, gravi alterazioni delle vene e delle pareti capillari, con alterazione, imbibizione, edema delle fibrille e tumefazione e sfaldamento degli endoteli. Lo spazio linfatico pericapillare (di Disse) contiene precipitati albuminosi, detriti biliari ed ematici, qualche cellula linfocitoide. Anche nelle zone periferiche del lobulo epatico gli spazi linfatici sono ampi; il tessuto della Glissoniana contiene fra le fibrille cellule linfocitarie ed istiocitarie. Vie biliari intra- ed extraepatiche immutate.

Il metodo della biopsia epatica è stato perfezionato di recente da P. Iversen, N. B. Krarup e K. Roholm [180, 181, 182]: con l'uso di un ago-

cannula adatto e di una brusca aspirazione, si ottiene un cilindretto di fegato, di circa mm. 2×15 .

Il metodo comporta, per quanto scarso, il rischio dell'emorragia, soprattutto nelle epatopatie con ittero. Si sono ottenuti per questa via risultati importanti: per es. (v. Beek e Haex [183]) la struttura del tessuto epatico vivente non risulta più a trabecole, ma a mosaico e solo quando l'agonia determina la fuga del glicogene epatico, compare la struttura trabecolare, che quindi è patologica; indagini istochimiche sul fegato in corso di ittero meccanico, di cirrosi epatica e anche di ep. ep. dimostrano la presenza di quantità normali di glicogeno in piena evoluzione morbosa.

L'ago cannula, lungo 18 centimetri, viene affondato nel IX spazio intercostale sull'ascellare media e penetra nel viscere per circa 8 cm. Si evita così la zona esterna marginale sottocapsulare, la cui istopatologia secondo G. Fragalà e L. Nuccioti [184, 185] può essere diversa da quella del resto dell'organo.

Con questo metodo, applicato con successo anche da S. Lenzi [186], Dible G. H. e coll. [112] hanno trovato quadri molto simili nell'ep. ep., nell'epatopatia arsenobenzolica e nell'ittero da siero omologo. Le lesioni essenziali sono degenerative, con zone di necrosi e segni d'autolisi, più spiccati verso il centro lobulare; nello spazio periportale si notano infiltrazioni leucocitarie e vi sono segni di proliferazione istiocitaria. Nessun segno di stasi biliare. Queste lesioni possono regredire completamente, oppure aggravarsi verso il quadro dell'atrofia acuta o subacuta, oppure dar luogo ad iperplasia connettivale, primo segno di una possibile evoluzione verso la sclerosi o la cirrosi.

Anche K. Roholm e N. B. Krarup [182] hanno trovato lo stesso quadro microscopico nell'ittero neosalvarsanico e nell'ep. ep. acuta.

La profilassi dell'ep. ep., in funzione della sua probabile natura infettiva e contagiosa, almeno secondo l'opinione generale, ed in rapporto con la trasmissione diretta da uomo a uomo, esige l'isolamento. Poiché il contagio avviene anche durante la prima fase (preitterica) l'isolamento deve essere precoce e tener conto dei prodromi e della lunga durata dell'incubazione.

Essendo sconosciuto il virus specifico, ma presumibile che la malattia lasci immunità, l'unico tipo di profilassi specifica attualmente possibile

consiste nell'uso profilattico del siero di convalescente, proposto, ma non attuato da G. Olin [60]¹⁾.

Per quanto concerne la terapia, ricordiamo le seguenti norme dietetiche, prescritte da V. Nonnenbruch [28] in una recente sintesi, per tutte le malattie del parenchima epatico: la dieta deve essere ricca di glucidi (4-5 g pro Kg di peso) e comprendere una larga parte di cibi crudi. Il burro fresco crudo non solo può essere dato senza timore, ma deve costituire la quota lipidica della dieta. I protidi invece sono probabilmente dannosi. L'alcool e la nicotina devono essere banditi. E' molto importante che l'alvo sia regolare.

Ogni ammalato di epatopatia acuta deve stare a letto. Dal punto di vista terapeutico vero e proprio alcuni consigliano un'energica purga salina all'inizio dell'ittero. Si badi però alla diuresi: se essa è inferiore ai 750 cc, le cure di sali e di purghe sono controindicate (Th. Brugsch [187]).

Molti medicamenti sono stati consigliati: i sali di calcio (H. Schlungbaum [188]), l'ac. nicotinico (L. Villa [189]), ecc.

E' consuetudinaria la somministrazione di estratti epatici per via parenterale; di amari e di sali biliari a scopo coleretico. Però, al centro della cura dell'e.a.b. in generale e dell'ep. ep. in specie, soprattutto nei rari casi con impronta minacciosa, resta sempre la somministrazione di glucosio e insulina, che noi attuiamo secondo uno schema proposto da K. Gutzeit [32] col nome di « glucosioterapia transstomacale ». Il metodo ha il vantaggio di assicurare la introduzione continuativa del glucosio in modo da favorirne al massimo la utilizzazione, che è accresciuta dall'insulina. Consiste nell'introdurre giornalmente 3-4 litri di soluzione glucosata al 5-6 %, per mezzo di un sondino introdotto per via nasale, fino allo stomaco; noi lo facciamo tenere per 12 ore al giorno e per tre giorni consecutivi. Per ogni litro di soluzione introdotto, si iniettano sottocute 10 unità di insulina tipo Recordati. Abbiamo sempre ottenuto risultati favorevoli, pronti e netti. In un caso il malato, benchè già in coma epatico, si rimise perfettamente (vedi a pag. 85).

Per nostro consiglio L. Scalfi e S. M. Tamburello [190] studiano gli effetti di questa terapia sull'efficienza funzionale epatica e sul metabolismo glicidico. L'effetto sulla diuresi è evidente. Essa raggiunge prontamente i tre litri al giorno e l'organismo sembra lavarsi dell'ittero. La prova di carico con acqua dopo la cura si regolarizza prontamente.

Gli AA. hanno studiato l'effetto della cura di Gutzeit su una curva glicemica protratta sotto stimolo prima di insulina e poi, senza interruzioni, di adrenalina. I risultati sono a favore di un reale aumento delle riserve (verosimilmente epatiche) di glicogene.

¹⁾ Secondo notizie recate recentemente dalla stampa anglosassone, sarebbero stati ottenuti risultati profilattici positivi mediante l'inoculazione preventiva di sieroglobulina estratta da convalescenti o da soggetti naturalmente immuni dall'ep. ep.

Abbiamo già riferito sia della indicazione alla colecistostomia alla cute proposta da qualche autore anche in caso di e.a.b., quando il decorso si prolunga o note colangitiche e febbrili dominano il quadro, sia dei tentativi terapeutici fatti da W. Dick [24] con il blocco novocainico per via epidurale, a livello dell'11^a e 12^a vertebra dorsale. I risultati favorevoli che l'A. ha ottenuto, ci sembrano interessanti più da un punto di vista teorico che da quello di un reale progresso terapeutico. U. Kämmerer [57] ricorda anche il drenaggio chirurgico dell'edema epatico, con l'istituzione della « fontanella epatica » per detendere l'ipertensione esistente nel parenchima, negli spazi del Disse.

La prognosi essenzialmente benigna dell'ep. ep. fa sì che, in generale, qualunque cura abbia successo, nè noi abbiamo potuto convincerci, a parte l'insulinoglucosioterapia ad alte dosi, che sia preferibile l'uno o l'altro dei molti schemi terapeutici proposti.

RIASSUNTO

Se ci si chiede quale sia l'essenza dell'« ittero catarrale » nel senso più ampio di ittero semplice o epatite semplice o benigna o catarrale o sierosa, ci si convince che essa è sostanzialmente clinica e prognostica: un danno epatico acuto, con note miste parenchimatose ed interstiziali, flogistiche e degenerative, quasi sempre con ittero a prevalente carattere epatocellulare, con variabile corteo di febbre e di disturbi gastrointestinali, senza o con poca compromissione delle condizioni generali, un decorso che non supera 1-2 mesi, ed esito apparentemente almeno, in guarigione completa e definitiva.

A noi sembra che sia utile proporre preliminarmente un orientamento unitario, tendente a raggruppare tutte le denominazioni citate in una sola, esatta e conforme alle conclusioni della letteratura moderna e dello studio di una larga casistica. Proponiamo il nome di « epatopatia acuta benigna » (e.a.b.).

Un termine così ampio comprende casi che un particolareggiato esame riconosce fra loro molto dissimili, benchè accomunati da caratteri clinici generali e questa nuova nomenclatura costituirebbe un regresso se non servisse di base per un tentativo di classificazione più dettagliata.

Secondo la nostra esperienza si possono proporre per ora quattro tipi di e.a.b., nel gruppo delle epatopatie acute primitive:

- 1) tipo epatocolangitico (epatocolangite lieve);
- 2) tipo allergico (epatite allergica o sierosa in senso stretto);
- 3) tipo enteroepatotossico (ittero catarrale nel senso di H. Eppinger);

4) tipo epidemico (epatite epidemica criptogenetica).

Questa proposta di classificazione non deve essere fraintesa: non crediamo affatto che ogni caso di e.a.b. trovi in essa il suo posto. Noi ci muoviamo in un campo strettamente clinico, perchè difettano il criterio anatomico e l'etiologico. Noi ci riferiamo a casi tipici e basterebbe averne osservato uno solo per ogni tipo, perchè il nostro schema fosse lecito ed utile. Se un tentativo di sistematica è desiderabile anche in questo settore della patologia, col nostro noi indichiamo quattro punti reali solidamente fissati, sui quali far convergere la casistica, previa rigorosa osservazione e completo studio anche di laboratorio.

E' probabile che dal vasto gruppo dell'e.a.b. escano prima o poi altri tipi particolari e che le opportune indagini mostrino appartenere alcuni casi non alle epatopatie acute primitive, ma a localizzazioni epatiche secondarie, di malattie o infezioni locali o generali, latenti o misconosciute (lue, tbc., leptospirosi itt.-em., cirrosi iniziale, epatite cronica primitiva di vario tipo, neoplasie secondarie, ecc.).

Noi crediamo però che tutti i medici di larga esperienza siano d'accordo nel ricordare casi di « ittero catarrale », di « epatite semplice », ecc. (e.a.b.) appartenenti ad uno dei seguenti gruppi:

1) casi con decorso febbrile, con parallela evoluzione dell'ittero e della febbre, con disturbi intestinali scarsi o tardivi, con note meccaniche dell'ittero, con leucocitosi neutrofila, con alta velocità di sedimentazione, con modesta epatomegalia, senza splenomegalia, con tolleranza glicidica per lo più normale e reazione di Takata di solito negativa, con tendenza alle recidive (tipo epatocolangitico);

2) casi (molto rari) con decorso apirettico, in cui l'epatopatia è incorniciata da manifestazioni tipiche allergiche (orticaria, idrope articolare, asma, colite eosinofila); in cui la somministrazione di una sostanza nota provoca di nuovo il danno epatico, in cui è dimostrabile con le adatte prove, che l'organismo è ad essa ipersensibile o ipersensibilizzato (tipo allergico);

3) casi per lo più apirettici, con precoci, costanti, intensi e persistenti disturbi gastroenterici (prevalente diarrea), dopo ingestione di alimenti tossici o guasti, o non tollerati, con ittero epatocellulare, scarsa epatomegalia, milza indenne, numero dei leucociti normale, compromissione della tolleranza glicidica (tipo enteroepatotossico);

4) casi con evidente andamento epidemico e contagioso, ma criptogenetici nonostante le più complete indagini sierobatteriologiche; con decorso difasico (prima febbrile anitterico, poi itterico apirettico), con di-

sturbi gastrointestinali scarsi e incostanti e in prevalenza gastrici (vomito); talvolta anitterici; con epatomegalia netta e precoce, spesso con splenomegalia; con leucopenia e linfomonocitosi, spesso con reazione di Takata positiva (tipo epidemico).

Per quanto riguarda l'ep. ep. osservata in grandi epidemie durante tutte le guerre, si può dire che solo l'esperienza fatta durante la guerra attuale ha permesso di riconoscerne i caratteri fondamentali (l'andamento epidemico, contagiosità, etiologia sconosciuta), differenziandola così dalla leptospirosi itt.-emorr., dall'epatopatia tifoparatifosa, dissenterica, enterica, ecc., che con essa rientrano nel grande gruppo dell'antico « ittero castrense ».

* * *

L'epatite epidemica (ep. ep.) criptogenetica è attualmente in fase di diffusione e sono noti focolai epidemici sotto tutte le latitudini.

Essa ha carattere stagionale, autunnale e invernale. E' contagiosa, di solito per contatto diretto, forse attraverso goccioline di saliva o di muco nasale, talvolta per inoculazione accidentale o volontaria di sangue umano. La morbilità è diversa nelle varie età: è massima nell'età scolare; è minore nell'età adulta e predilige i giovani tra 20 e 30 anni; esplode con andamento epidemico quando la vita militare o il clima di guerra determinano agglomeramenti in condizioni biologicamente sfavorevoli. Fra i fattori predisponenti hanno importanza: il diabete, le malattie infettive del tubo digerente, l'intossicazione alimentare, i tossici epatotropi quali l'arsenico e l'alcool etilico, nel senso di una aspecifica diminuzione della resistenza dell'organo alla noxa patogena specifica sconosciuta. La malattia lascia una spiccata immunità, per cui le recidive sono molto rare e non è improbabile che la scarsa morbidità dell'adulto, vinta solo da circostanze specialmente sfavorevoli, sia dovuta all'aver superato la malattia (completa o frusta) nell'età infantile.

Dal punto di vista etiologico i più pensano ad una malattia infettiva generale con costante e prevalente localizzazione epatica, prodotta da un ultravirus tuttora non identificato. Sono stati fatti molti tentativi di trasmissione della malattia all'animale da esperimento e dall'uomo all'uomo, nella maggior parte dei casi con esito negativo.

Si è ottenuto qualche risultato positivo sul maiale, sul ratto, sulla cavia, sulla corioallantoide dell'embrione di pollo. Nell'uomo la trasmissione è riuscita con la bile per via digerente o endovenosa e con sangue. Ma merita soprattutto di essere ricordata la trasmissione involontaria con trasfusione o iniezione o intradermoreazione di siero o di plasma umano conservato, osservata molto largamente nell'ultimo biennio (il cosiddetto « it-

tero da siero omologo » che alcuni autori per i caratteri clinici, per i risultati di prove di immunità crociata, per l'eguale fondamento anatomico, per il carattere contagioso, identificano con l'ep. ep.).

Nel decorso completo del « caso ideale » di ep. ep. si susseguono quattro periodi: l'incubazione (1-2 settimane), i prodromi, la fase febbrile, la fase itterica.

La febbre dura 3-4 giorni e talvolta insorge bruscamente con carattere « grippale ». Ci sono numerose forme atipiche della malattia: a inizio brusco, apirettica, anitterica, fruste oligosintomatiche, abortive, ad andamento protratto.

Fra i disturbi gastrointestinali, che sono scarsi, incostanti, precoci, in parte dispeptici e in parte spasmoidici, dominano il vomito e il dolore. Questo ha talvolta carattere colecistico.

Il fegato è costantemente ingrandito, già prima della comparsa dell'ittero, e la sua consistenza è aumentata. La fusione glicidopessica è compromessa, sebbene non in tutti i casi, ed altrettanto può dirsi della funzione idroregolatrice. Invece il metabolismo protidico, saggiato con una prova di carico con acido ossifenilpiruvico, sembra compiersi normalmente, benchè la tirosinuria « basale » sia nell'ep. ep. elevata, ciò che è comune a tutto il gruppo dell'e.a.b.

L'attività lipasica naturale del siero è normale.

Le prove dell'emogenia, eseguite in fase itterica, hanno dato i risultati seguenti: tempo di emorragia 3' di media; tempo di coagulazione leggermente allungato; numero delle piastrine normale; retrazione del coagulo normale; resistenza capillare nettamente diminuita nel 12 % dei casi; fibrinemia normale; protrombinemia per lo più normale, talvolta diminuita fino al 35 %.

La reazione di M. Takata ha dato esito positivo in una notevole percentuale dei casi, maggiore di quella osservata negli altri tipi di e.a.b.

L'insieme di questi dati permette di formarsi il concetto di un danno epatico globale, sia parenchimale che mesenchimale, ma senza la gravità e il carattere sistematico del processo cirrotico.

Un altro sintoma frequente nell'ep. ep. è una splenomegalia netta e consistente. Nel quadro ematico periferico è di regola la leucopenia con linfomonocitosi relativa e assoluta. Durante le varie fasi della malattia si osservano modificazioni del quadro secondo l'ordine seguente: fase neutrofila iniziale, leucopenia con monocitosi nel periodo di stato, eosinofilia e linfocitosi nel periodo finale di risoluzione.

La velocità di sed. è accelerata nella fase febbrile anitterica e rallentata nella fase apirettica itterica.

Il rene è compromesso in alta percentuale dei casi (76 %) ma lieve-

mente (modesta albuminuria; scarsi cilindri e qualche emazia nel sedimento, piccola iperazotemia nella metà dei casi). Non si osserva mai nell'ep. ep. una vera « nefrite » clinicamente palese, ciò che invece è comune nella leptospirosi itteroemorragica. Fra i sintomi meno comuni o addirittura rari, ricordiamo: la tumefazione linfoghiandolare, che dà corpo all'ipotesi di rapporti etiologici con la linfomonocitosi adenopatica: i rashes morbilliformi o scarlattiniformi; la congiuntivite, la rinofaringite, la tonsillite e lesioni polmonari.

La patogenesi può essere ricostruita così: contagio dall'uomo ammalato e ingresso del virus per via nasofaringea; segue una fase di infezione generale febbrile, con disturbi gastrici e costanti alterazioni leucocitarie. Si passa poi ad una nuova fase, dominata dalla localizzazione epatica del virus, avvenuta probabilmente per la via dell'arteria epatica e che può evolvere con ittero o senza. Successivamente i fenomeni morbosi regrediscono e si annuncia la guarigione che nella grande maggioranza dei casi è completa e definitiva.

Riguardo ai rapporti dell'ep. ep. con la forma sporadica dell'e.a.b. noi riteniamo che fra i casi di e.a.b. non classificabili nei tipi particolari da noi proposti, ve ne siano alcuni non differenziabili dall'ep. ep. se non per il carattere sporadico e per la inerente apparente mancanza di contagiosità. Questi casi appartengono, secondo noi, all'ep. ep. e possono forse costituire il serbatoio del virus e il punto di partenza dei focolai epidemici, quando le condizioni siano adatte alla diffusione e all'azione patogena del virus.

In altri termini, noi crediamo che nel vasto campo dell'e.a.b. sporadica, oltre ai tipi particolari che abbiamo descritti, se ne debba isolare un altro e cioè il tipo sporadico dell'ep. ep. Solo l'identificazione del virus specifico e la creazione di una prova diagnostica specifica concretano queste vedute e daranno a questa interpretazione dell'e.a.b. limiti e fondamenti definitivi.

La prognosi dell'ep. ep. è benigna nella quasi totalità dei casi; la mortalità non supera 0,2-0,4 %. Però qualche caso si trasforma improvvisamente nell'atrofia epatica acuta; il solo fattore noto favorente questa trasformazione è la gravidanza in periodo avanzato. Per ora il rapporto fra le due sindromi (ep. ep. e atr. ep. acuta) resta indeterminato sia dal punto di vista etiologico (virus unico o virus affini?), sia dal punto di vista istopatologico, poichè la biopsia mostra fra le due forme diversità del grado ma non del tipo delle lesioni.

A parte la trasformazione in atrofia ep. ac., sono noti casi a decorso protratto con gravi segni di insufficienza epatica, talvolta fino al coma, terminati con la guarigione (atrofia ep. subacuta). E' dubbio invece se esi-

stano casi di ep. ep. primitivamente cronici, e quali limiti si debbano assegnare alla possibilità di evoluzione verso la cirrosi o la sclerosi epatica dei casi gravi e dei casi comuni.

E' noto che l'e.a.b. lascia dei postumi funzionali dimostrabili con metodi adatti a notevole distanza di tempo dall'episodio acuto; è noto che l'e.a.b. può dar luogo a lesioni spleniche e splenoepatiche persistenti; è noto che l'osservazione biottica mostra segni di sclerosi epatica in fasi relativamente precoci dell'epatite. Infine sono stati osservati episodi apparentemente epidemici di cirrosi epatica infantile tali, da far pensare ad una etiologia comune o affine a quella dell'ep. ep.

Tutto questo ci sembra importante non già per la sua incidenza sulla prognosi dell'ep. ep., che è nella quasi totalità dei casi benigna, ma perchè mette in evidenza la complessità e la potenza evolutiva di un danno epatico, di solito completamente reversibile.

I fondamenti istopatologici dell'ep. ep., secondo osservazioni raccolte durante la guerra attuale in casi tipici, sono i seguenti: alterazioni degenerativo-distrofiche delle cellule; zone di necrosi con spandimento di bile; dissociazione delle travate epatiche con isolamento delle cellule e comparsa di spazi intermedi contenenti materiale amorfo. Tutti questi fenomeni sono più intensi verso il centro dei lobuli. Tratto intercalare dei capillari biliari intatto. Alterazioni delle venule e dei capillari, con imbibizione ed edema delle fibrille e con tumefazione e sfaldamento degli endotelii. Lo spazio linfatico pericapillare contiene precipitati albuminosi, detriti biliari ed ematici, qualche cellula linfocitoide.

Tale quadro è molto simile a quello descritto già da tempo in casi epidemici e sporadici di e.a.b.

La profilassi dell'ep. ep. si fonda sull'isolamento. Non ci risulta se sia già stato tentato l'uso del siero di convalescente.

La terapia consiste nella protezione epatica per mezzo del riposo, della dieta e della somministrazione di glucosio ed insulina. Noi abbiamo adottato il metodo della somministrazione continuativa, col sondino duodenale, di 3-4 litri al giorno di soluz. glucosata isotonica, più l'iniezione sottocutanea di 10 U. insulina per ogni litro di soluzione. Abbiamo ottenuto finora risultati soddisfacenti e adatte ricerche hanno dimostrato che questa terapia raggiunge realmente lo scopo che si prefigge.

Elenco delle ricerche originali eseguite nella Clinica Medica di Roma (1941-44). Queste ricerche sono state eseguite sotto gli auspici e col contributo del C.N.R. (Vedi citazioni specifiche nel testo del lavoro).

- 1) BOSCARDI F. e V. SESSA — Osservazioni epidemiologiche sull'ep. ep. nel quadriennio 1940-43.
- 2) COPPO M. e JANNITELLI A. — Osservazioni cliniche su 170 casi di e.a.b. sporadico.
- 3) SCALFI L. e BOSCARDI F. — Tentativi di trasmissione dell'ep. ep. dall'uomo al topolino.

- 4) BOSCARDI F. — *Tentativi di trasmissione dell'ep. ep. da uomo a uomo con l'iniezione endovenosa di bile duodenale filtrata.*
- 5) COPPO M. e PASQUINI A. — *La colelemia nell'ep. ep.*
- 6) TAMBURELLO S. M. — *Valore della prova di carico con levulosio endovenoso nell'e.a.b.*
- 7) ZACCO M. e PRATESI G. — *Comportamento della tirosinuria nelle epatopatie.*
- 8) COPPO M. e ZACCO M. — *Saggio di una nuova prova funzionale (prova di K. Felix e R. Teske).*
- 9) BOSCARDI F. — *Comportamento dell'attività lipasica naturale del siero nell'e.a.b.*
- 10) COPPO M. e BOSCARDI F. — *Il fattore vascolare della sindrome emorragica da insufficienza epatica.*
- 11) BOSCARDI F. — *La reaz. di M. Takata nell'ep. ep.*
- 12) BOSCARDI F. — *Formula leucocitaria e reazione di Paul-Bunnell nell'ep. ep.*
- 13) BOSCARDI F. — *La velocità di sedimentazione nell'ep. ep.*
- 14) BOSCARDI F. — *Il danno renale nelle epatopatie con speciale riguardo all'ep. ep.*
- 15) COPPO M. e JANNITELLI A. — *Osservazioni cliniche su 74 casi di cirrosi epatica.*
- 16) SCALFI L. e TAMBURELLO S. M. — *Azione terapeutica e meccanismo d'azione della « glucosiorapia transstomacale » secondo Gutzeit.*

AUTORI CITATI

- 1) EPPINGER H. — *Die Leberkrankheiten* — Ed. Springer, Vienna 1937, pag. 31. e seg.
- 2) v. BERGMANN G. — *Patologia funzionale* — Ed. I.S.M., Milano, vol. I, pag. 231 e seg.
- 3) PENDE N. — *Athena*, 10-44-1941.
- 4) Vedi (1), pag. 286 e seg.
- 5) HOLLER G. — *Die epidemischen Gelbsuchtkrankheiten* — Ed. Urban e Schwarzenberg, Berlino, 1943.
- 6) CHABROL E. — *Les ictères* — Ed. Masson, Parigi, 1932.
- 7) CHOMET B. — *Med. Klinik*, 30-1428-1934.
- 8) Vedi (2), pag. 231.
- 9) Vedi (1), pag. 285.
- 10) VOLHARD E. — *Zentrbl. inn. Med.*, 63-349,378,400-1942.
- 11) BASLER R. — *Zentrbl. inn. Med.*, 61-725,741-1940.
- 12) LUTEMBACHER R. e GALIMARD G. E. — *Presse méd.*, 755-1942.
- 13) MANKE R. e SIEDE W. — *Münch. med. Wo.*, 89-923.947-1942.
- 14) NAUNYN B. — *Mitt. Grenz. Med. u. Chir.*, 31-536—1918-19.
- 15) UMBER — Vedi (2), pag. 234.
- 16) Vedi (2), pag. 235.
- 17) v. BERGMANN G. — *Ther. d. Gegew.*, 73-5-1932.
- 18) PAVEL J. — *Presse méd.*, 123-1943.
- 19) CAROLI J. e BENOIT H. — *Rev. chir. Paris*, 73-27-1935.
- 20) GAMBICLIANI-ZOCCOLI A. — *Min. med.*, 33-289-1942.
- 21) LECLERC F. — *Presse méd.*, 574-1942.
- 22) CORELLI F. — *Dt. Arch. klin. Med.*, 185-600-1940: *Hippokrates*, 204-1942.
- 23) Vedi (1), pag. 129 e seg.
- 24) DICK W. — *Dt. med. Wo.*, 68-1137-1942.
- 25) BUFANO M. — *Giorn. clin. med.*, 21-175-1940.
- 26) MALAGUZZI-VALERI O. — G. Cencetti, Firenze, 1943.
- 27) NONNENBRUCH W. — *Dt. med. Wo.*, 67-1055-1941.
- 28) NONNENBRUCH W. — *Schwz. med. Wo.*, 71-1193-1941.
- 29) Vedi (1), pag. 191 e seg.
- 30) Vedi (6), pag. 357 e seg.
- 31) Vedi (6), pag. 342 e seg.
- 32) GUTZEIT K. — *Münch. med. Wo.*, 89-161,185-1942.
- 33) GILSANZ V. — *Rev. clin. Esp.*, 8-81-1943.
- 34) KATHE J. — *Klin. Wo.*, 21-791-1942.
- 35) CANTIERI C. — *Gazz. med. ital.*, n. 1,2,3-1943.
- 36) MINO P. — *Klin. Wo.*, 21-337-1942.
- 37) BABUDIERI B. — *Ann. med. navale e colon.*, 48-291-1942.
- 38) v. BORMANN F. — *Hepatitis epidemica. Ergebn. inn. Med. u. Kinderhk.*, 58-201-194
- 39) BOTTALIGA M. — *Polict.*, sez. prat., 41-2-1934.
- 40) LAINER F. — *Wien klin. Wo.*, 53-601-1940
- 41) DONDI G. — *La pediatria del med. prat.*, 8-717-1933.
- 42) FRUGONI C., GARDENGHI G. e ANCONA G. — *Lo Sperim.*, 70-587-1916.
- 43) FRUGONI C. e CANNATA S. — *Lo Sperim.*, 70-25-1916. FRUGONI e CAPPELLANI, *Lo Sperim.*, 1917.
- 44) SELANDER P. — *Epidemischer und sporadischer Icterus* — *Acta Paed.*, Suppl. 4^o, vol. 20-1939.

- 45) HALLGREN R. — *Acta med. scand.*, Suppl. 140-1942.
- 46) BASLER R. — *Zentrbl. inn. Med.*, 63-593-641-1942.
- 47) BARBER H. — *Brit. med. j.*, 67-1937.
- 48) DIETRICH S. — *Dt. med. Wo.*, 68-5-1942.
- 49) MAGRASSI F., GALLI F., SCALFI L. e GIORDANO G. — *Boll. atti R. Acc. Med., Roma*, 68-119-1942.
- 50) BOSCARDI F. e SESSA V. — *Ricerche inedite*.
- 51) COPPO M. e JANNITELLI A. — *Ricerche inedite*.
- 52) v. HOESSLIŦ V. — *Dt. med. Wo.*, 67-1060-1941.
- 53) SIEDE W. e MEDING G. — *Klin. Wo.*, 20-1065-1941.
- 54) v. BORMANN F., BASLER R. E., DEINES H., FISCHER G., UNHOLZ K., ecc. — *Med. Welt*, 15-1250-1941.
- 55) MEYTHALER F. — *Klin. Wo.*, 21-681-701-1942.
- 56) HENNIG E. — *Zeit. Aertzl. Fortbl.*, 39-380-1942.
- 57) KÄMMERER H. — *Med. Welt*, 16-791-1942.
- 58) EDWARDS L. R. L. — *Brit. med. j.*, 474-1943.
- 59) J.A.M.A., 121-1332-1943.
- 60) OLIN G. — *Kongresszentrbl. inn. Med.*, 113-588-1943.
- 61) PONDAL L. — *Le nourrisson*, 23-17-1935.
- 62) PIGNATARO L. — *Policl., sez. prat.*, 24-287-1917.
- 63) LISNEY A. A. — *Brit. med. j.*, 703-1937.
- 64) SERGEANT B. — *Brit. med. j.*, 703-1937.
- 65) ANDERSEN Th. — *Acta med. scand.*, 93-209-1937.
- 66) SCHLEHAN H. L. — *Lancet*, 2-8-1944.
- 67) HAWLEY e Coll. — *Lancet*, 1-818-1944.
- 68) FLAUM A., MALMROS H. e PERSSON E. — *Acta med. scand.*, Suppl. 16-544-1926.
- 69) J.A.M.A., 123-636-1943.
- 70) BRADLEY W. H., LOUIT J. F. e MAUNSELL K. — *Brit. med. j.*, 268-1944.
- 71) MC COWATT MONTFORD T. — *Brit. med. j.*, 330-1934.
- 72) LAINER F. — *Klin. Wo.*, 19-215-1940.
- 73) CELENTANO A. — *La ped.*, 41-1211-1933.
- 74) GREPPI L. — *Policl. infantile Mensi*, 1933 (citato da [41]).
- 75) BEIGLBÖCH W. — *Wien. klin. Wo.*, 54-262-1941.
- 76) MARKOFF N. G. — *Schweiz. med. Wo.*, 73-349-1943.
- 77) JACOBELLI G. — *Ann. med. nav. e colon.*, 48-219-1942.
- 78) COTRUFO P. — *Giorn. batt. immunol.*, 29-257-1942.
- 79) LÖFFLER W. — *Schweiz. med. Wo.*, 73-195-1943.
- 80) DAMODARAN K. e HARTFALL S. J. — *Brit. med. j.*, 587-1944.
- 81) MC CALLUM F. O. — *Brit. j. of vener. dis.*, 19-63-1943.
- 82) SALAMON N. H., KING A. J., WILLIAMS D. J. e NICOL C. S. — *Lancet*, 2-7-1944.
- 83) DOMINGUEZ-RODINO E. — *Rev. clin. españ.*, 10-20-1943.
- 84) RUCE H. — *Ergbn. inn. Med. u. Kinderhk.*, 41-1-1931.
- 85) FLINDT N. — *Bibl. f. Laeger*, 7-420-1890 (citato da [44]).
- 86) BOMPIANI G. e JOVENE A. — *Policl., sez. prat.*, 24-955-1917.
- 87) CHARROL E. e DUMONT J. — *Paris méd.*, 1920 (citato da [61]).
- 88) DI BENEDETTO B. — *Settimana med.*, 30-1125-1942.
- 89) BLUMER G. — *J.A.M.A.*, 80-1873-1923; 81-353-1923.
- 90) ROESLER G. — *Dt. med. Wo.*, 69-157-1943.
- 91) BEESON F. B., CHESNEY G. e MC FARLAN A. M. — *Lancet*, 1-814-1944.
- 92) MC CALLUM F. D. e BAUER D. J. — *Lancet*, 1-622-1944.
- 93) MORGAN H. W. e WILLIAMSON D. A. J. — *Brit. med. j.*, 740-1943.
- 94) STEINER R. E. — *Brit. med. j.*, 110-1944.
- 95) WALLGREN A. — *Acta paed.*, suppl. 2-1930; *med. Welt*, 6-3-1932.
- 96) BABUDIERI B. — *Rendiconti Ist. sup. sanità*, 5-1942.
- 97) WOLTER F. — *Ergbn. inn. Med. u. Kinderhk.*, 59-194-1940; *Dt. med. Wo.*, 68-558-1942.
- 98) MALAGUZZI-VALERI O. — *Giorn. med. mil.*, 96-826-1942.
- 99) DONATI M. — *Policl., sez. prat.*, 41-1906-1934.
- 100) FRUGONI C. e CAPELLANI S. — *Policl., sez. prat.*, 24-688-1917.
- 101) ANDERSEN Th. e TULINIUS S. — *Acta med. scand.*, 95-497-1938.
- 102) HALLGREN R. — *Kongresszentrbl. inn. Med.*, 113-588-1943.

- 103) SCALFI L. e BOSCARDI F. — Ricerche inedite.
- 104) VAN ROOYEN C. E. e GORDON J. — *J. Roy. Army med. Corps*, 79-19-1942.
- 105) ACQUAVIVA-COPPOLA M. — *Med. tropic. e subtropic.*, 1-291-1942.
- 106) VOEGT H. — *Münch. med. Wo.*, 89-76-1942.
- 107) BOSCARDI F. — Ricerche inedite.
- 108) CAMERON J. D. S. — *Quart. j. med.*, 12-139-1943.
- 109) J.A.M.A. 122-746-1943.
- 110) *Brit. med. j.*, 279-1944; 602-1944.
- 111) ANDREWS C. H. — *J. pathol. a. bact.*, 31-671-1928.
- 112) DIBLE G. H., Mc MICHAEL J. e SHERLOCK S. P. V. — *Lancet*, 2-102-1913.
- 113) BEATTIE J. e MARSHALL J. — *Brit. med. j.*, 547-1944.
- 114) FINDLAY G. M. e MARTIN N. H. — *Lancet*, 1-678-1943.
- 115) OLIPHANT J. W., GILLIAM A. G. e LARSON C. L. — *Publ. health. report. wash.*, 56-123-1943.
- 116) Mc FARLAN A. M. e CHESSEY G. — *Lancet*, 1-816-1944.
- 117) CORELLI F. e PULITANO E. — *Policl.*, sez. pratica, in stampa.
- 118) CORELLI F. — *Policl.*, sez. prat., 51-2337-1938; 52-1133-1939.
- 119) ASCHOFF, citato da (57).
- 120) COPPO M. e PASQUINI A. — Ricerche inedite.
- 121) COPPO M. e MARFORI L. — *Rass. fisiopatol. clin. e ter.*, 9-321-1937.
- 122) COPPO M. — *Journ. physiol. et pathol. gén.*, 34-17-1938.
- 123) COPPO M. — *Min. med.*, 28(29)-356-1937.
- 124) MARFORI L. — *Min. med.*, 32(10)-120-1941; *Policl.*, sez. med., 48-323-1941.
- 125) MERKELBACH O. — *Helv. med. Acta*, 8-730-1941.
- 126) CAROLI J. e Coll. — *Le bull. méd.*, 53-418-1939.
- 127) COPPO M. — In C. Frugoni. *Diagnostica funzionale* — Ed. Wassermann. Milano. 1941.
- 128) TAMBURELLO S. M. — Ricerche inedite.
- 129) GAMBIGLIANI-ZOCCOLI A. e SANERO F. — *Arch. sc. med.*, 67-395-1942
- 130) CHIRAY M. — *Presse méd.*, 1265-1938.
- 131) MONETTI G. — *Giorn. med. mil.*, 90-910-1942.
- 132) ZACCO M. e PRATESI G. — Ricerche inedite.
- 133) COPPO M. e ZACCO M. — In stampa su: *Il Policl.*, sez. med., 1945.
- 134) FELIX K. e TESKE R. — *Hoppe-Seyler's Zeit.*, 267-173-1941.
- 135) COPPO M. e MARFORI L. — *Policl.*, sez. med., 45-86-1938.
- 136) SCOF F. — *Riv. di fisiol.*, 14-236-1941.
- 137) BOSCARDI F. — Ricerche inedite.
- 138) MARFORI L. — Ricerche inedite.
- 139) FIESSINGER N. e GAIDOS A. — *Ann. de méd.*, 38-405-1935.
- 140) PAOLANTONIO U. e BILANCIONI G. — *Arch. mal. app. dig.*, 11-17-1943.
- 141) PAOLANTONIO U. — *Policl.*, sez. med., 49-269-1942.
- 142) COPPO M. e BOSCARDI F. — Ricerche inedite.
- 143) GÖTHLIN J. J. — *Labor. a. clin. med.*, 18-484-1933.
- 144) COPPO M. — *Med. intern.*, 49-281-1941.
- 145) LEONARDI G. — Ricerche inedite.
- 146) KATHE J. — *Zentrbl. Bakter.*, 144-89-1939.
- 147) SOMMER J. — *Münch. med. Wo.*, 84-1979-1937.
- 148) LANDOLT R. F. — *Schw. med. Wo.*, 72-1346-1942.
- 149) BOSCARDI F. — Ricerche inedite.
- 150) HRSIE J. — *Acta med. scan.*, 96-408-1938.
- 151) COPPO M. e GUALANDI G. — *Boll. Atti R. Acc. med.*, Roma 64-103-1938.
- 152) GUALANDI G. — *La clinica*, 4-628-1938.
- 153) COPPO M. e BERTOLINI A. — *Policl.*, sez. prat., 51-476-1944.
- 154) TAGLIAFERRO E. — *Min. med.*, 28(10)-237-1936.
- 155) VOVARELLI A. e SANTORI A. — *Gazz. osp. e clin.*, 44-35-1943.
- 156) BOSCARDI F. — Ricerche inedite.
- 157) GLANZMANN E. — *Das lymphomöide Drüsenfieber* — Ed. Karger. Berlino. 1930.
- 158) RICCIUTI M. — *Gazz. osp. e clin.*, 63-211-1942.
- 159) BOSCARDI F. — Ricerche inedite.
- 160) BOSCARDI F. — Ricerche inedite.
- 161) HANSJÜCKEL-HOLTEL. — *Zeit. klin. Med.*, 141-443-1943.
- 162) MERIGHI M. — *Policl.*, sez. prat., 24-280-1917.

- 163) BÜRGER M. — Citato da (48).
- 164) v. KRESS H. F. — *Dt. med. Wo.*, 67-337-1941.
- 165) NONNENBRUCH W. — *Med. Welt*, 16-926-1942.
- 166) BERGSTRAND H. — *Ueber die akute und kronische gelbe Leberatrophie* Ed. Thieme, Lipsia, 1940.
- 167) ASCOLI V. — *Policl.*, sez. prat., 24-295-1917.
- 168) FINDLAY G. M. e DUNLOP J. L. — *Brit. med. j.*, 652-1932.
- 169) ÅKE BERKLUND — *Acta med. scand.*, Suppl. 16-527-1926.
- 170) ABRAMSON L. — *Acta med. scand.*, 108-561-1941.
- 171) SOFFER L. J. e PAULSON M. — *Arch. of int. med.*, 53-809-1934.
- 172) RUHBAUM W. e METHEJA W. — *Klin. Wo.*, 13-1468-1935.
- 173) ROSENDAHL C. — *Kongresszentrbl. inn. Med.*, 114-84-1943.
- 174) PATRASSI G. — *Acta med. Patavina*, 2-262-1941.
- 175) RÖSSLE: in Henke-Lubarsch, *Handbuch spez. pathol. Anat.*, Vol. 5^o, p. 1^o, Ed. Springer, Berlino, 1930.
- 176) SCHULER F. — *Klin. Wo.*, 20-1120-1941; *Wien. klin. Wo.*, 55-277-1942.
- 177) ROCH M. e FEHER J. J. — *Rev. méd. Suisse Romd.*, 62-81-1942.
- 178) COPPO M. e JANNITELLI A. — *Ricerche inedite*.
- 179) SIEGMUND H. — *Münch. med. Wo.*, 89-463-1943.
- 180) IVERSEN P. e ROHOLM K. — *Acta med. scand.*, 102-1-1939.
- 181) ROHOLM K. e IVERSEN P. — *Acta pathol. scand.*, 16-427-1939; *Kongresszentrbl. inn. Med.*, 111-116-1942.
- 182) KRARUP N. B. e ROHOLM K. — *Klin. Wo.*, 20-193-1942.
- 183) v. BECK C. e HAEN A. J. — *Acta med. scand.*, 113-125-1943.
- 184) FRAGALÀ G. — *Boll. soc. med. chir. Catania*, 10-355-1942.
- 185) FRAGALÀ G. e NUCCIOTTI L. — *Pathologica*, 33-411-1941.
- 186) LENZI S. — *Rass. intern. clin. e ter.*, 22-574-1941; 23-305-1943.
- 187) BRUGSCH Th. — *Med. Klinik*, 39-4-1943.
- 188) SCHLUNGBAUM H. — *Dt. med. Wo.*, 68-945-1942.
- 189) VILIA L. — *Rif. med.*, 11-335-1941.
- 190) SCALFI L. e TAMBURELLO S. M. — *Ricerche inedite*.
- 191) HAVENS jr. W. D. — *J.A.M.A.*, 126-17-1944.
- 192) EPPINGER H., vedi (1), pag. 274 e 286.

64165



Finito di stampare per conto della Casa Editrice Libreria Luigi Pozzi nello Stabilimento Tipografico del Ramo Editoriale degli Agricoltori, in Roma, il 15 settembre 1945.

CASA EDITRICE LIBRARIA LUIGI POZZI - ROMA

Volumi delle Collane: Manuali, Memoranda e Monografia del "POLICLINICO,"

EMOPATIA ED ALLERGIA (*Importanza dell'allergia nelle malattie del sangue e degli organi emopoietici*). (Prof. F. CORELLI). Prefazione del Prof. CESARE FRUGONI. Volume di pagg. IV-56. Prezzo L. 65.

I MATRIMONI NULLI AL LUME DELLA BIOLOGIA (*Questioni Mediche nel Diritto Matrimoniale*). (Prof. A. CIAMPOLINI). Volume di pagg. XIII-220. Prezzo L. 180.

GLI INFORTUNI DEL MATRIMONIO (*L'impotenza «coeundi», l'impotenza «generandi» e l'articolo 121 del Codice Civile*). (Prof. A. CIAMPOLINI). Volume di pagg. VII-400. Prezzo L. 200.

LE MALATTIE DA LAVORO (Prof. A. RANELLETTI). Terza edizione in due volumi con 144 figure nel testo. Opera di complessive pagg. LXVI-1172. Vol. I° L. 130; Vol. II° L. 230.

CLINICA DELLA SIFILIDE EREDITARIA NELLE SUCCESSIVE GENERAZIONI E NELLE VARIE ETA' DELLA VITA (Prof. U. ARCAN-
GELI). Seconda edizione. Volume di pagg. IV-108. Prezzo L. 80.

SEMEIOLOGIA FUNZIONALE DEL CUORE E DEI VASI (Prof. L. ALZONA). Prefazione del Prof. N. PENDE. Con 58 figure nel testo. Volume di pagg. 370. Prezzo L. 160.

FATICA PSICHICA E PSICO-FISICA (*Sintomatologia, Patogenesi, Cause determinanti, condizioni predisponenti, profilassi e terapia*). (Prof. CLAUDIO FERMI). Con 20 figure nel testo, delle quali 4 in tricoloria. Volume di pagg. XII-520. Prezzo L. 250.

LA PSICOPATOLOGIA FORENSE *ad uso dei Medici, dei Giuristi e degli Studenti in conformità ai nuovi codici*. (Prof. GIULIO MOGLIO). con 37 figure intercalate nel testo. Volume di pagg. VIII-492. Prezzo L. 180.

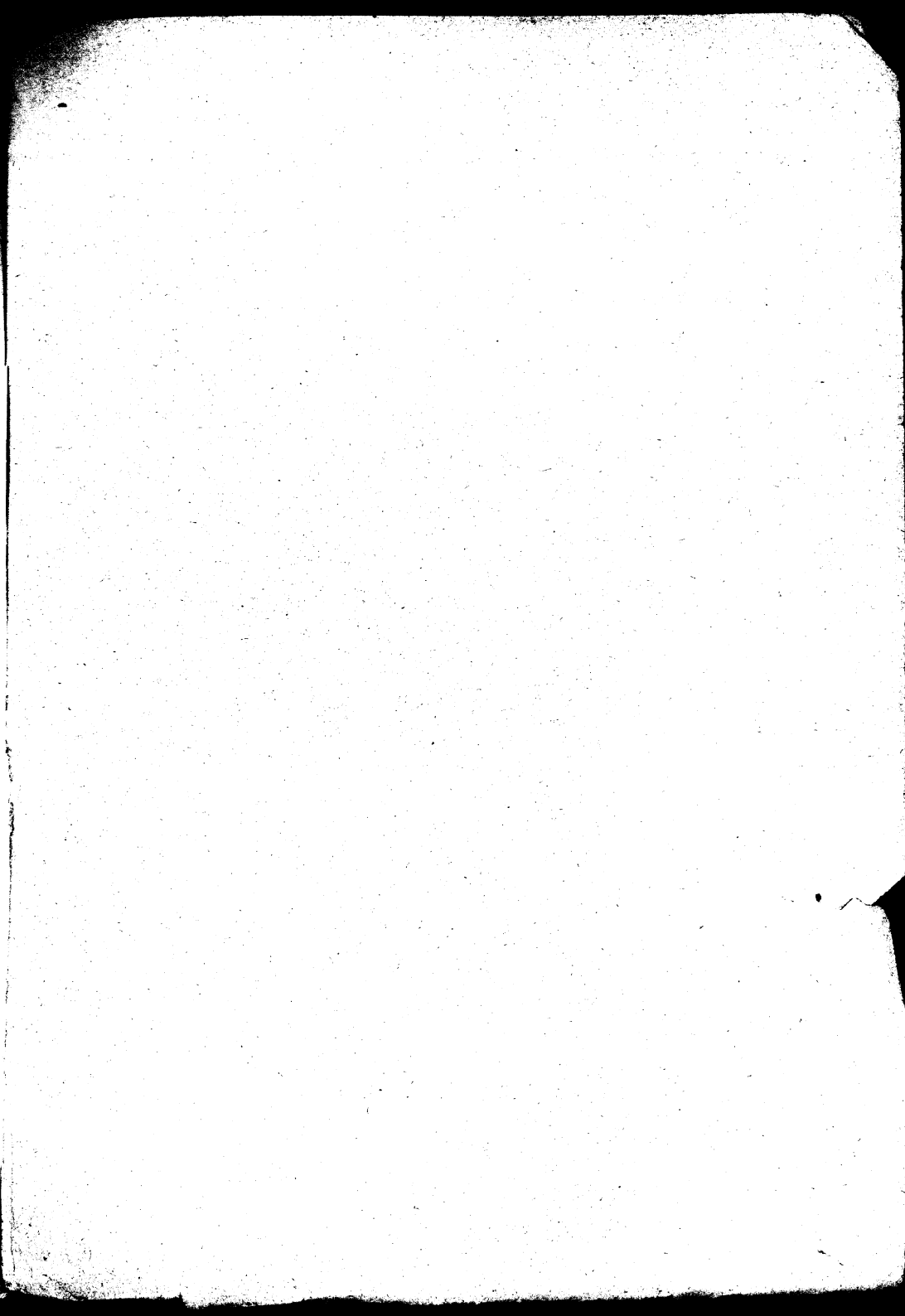
FISIOPATOLOGIA DEL SIMPATICO DELL'UOMO (Prof. G. PIERI). Prefazione del Prof. CESARE FRUGONI. Volume di pagg. 80 con 41 illustrazioni nel testo. Prezzo L. 50.

LA CIRROSI EPATICA (Prof. G. SABATINI). Volume di pagg. 104. Prezzo L. 50.

SEGNI, SINTOMI E SINDROMI OCULARI NELLA DIAGNOSTICA MEDICA GENERALE (Prof. L. MAGGIORE). Prefazione del Prof. N. PENDE. Volume di pagg. XX-326 con 132 figure intercalate nel testo. Prezzo L. 200.

DIAGNOSTICA MEDICA E MEZZI SUSSIDIARI DI LABORATORIO (Prof. V. GIUDICEANDREA). *Manuale per medici pratici e studenti*. Volume di pagg. 496. Prezzo L. 280.

Inviare vaglia postale o assegno bancario alla Ditta LUIGI POZZI, Editore - Via Sistina, N. 14 - ROMA



Casa Editrice "LUIGI POZZI",
PREZZO Lire 250