

Manc. B.71/60.

PIETRO SISTO - ALBERTO GAMBIGLIANI ZOCCOLI

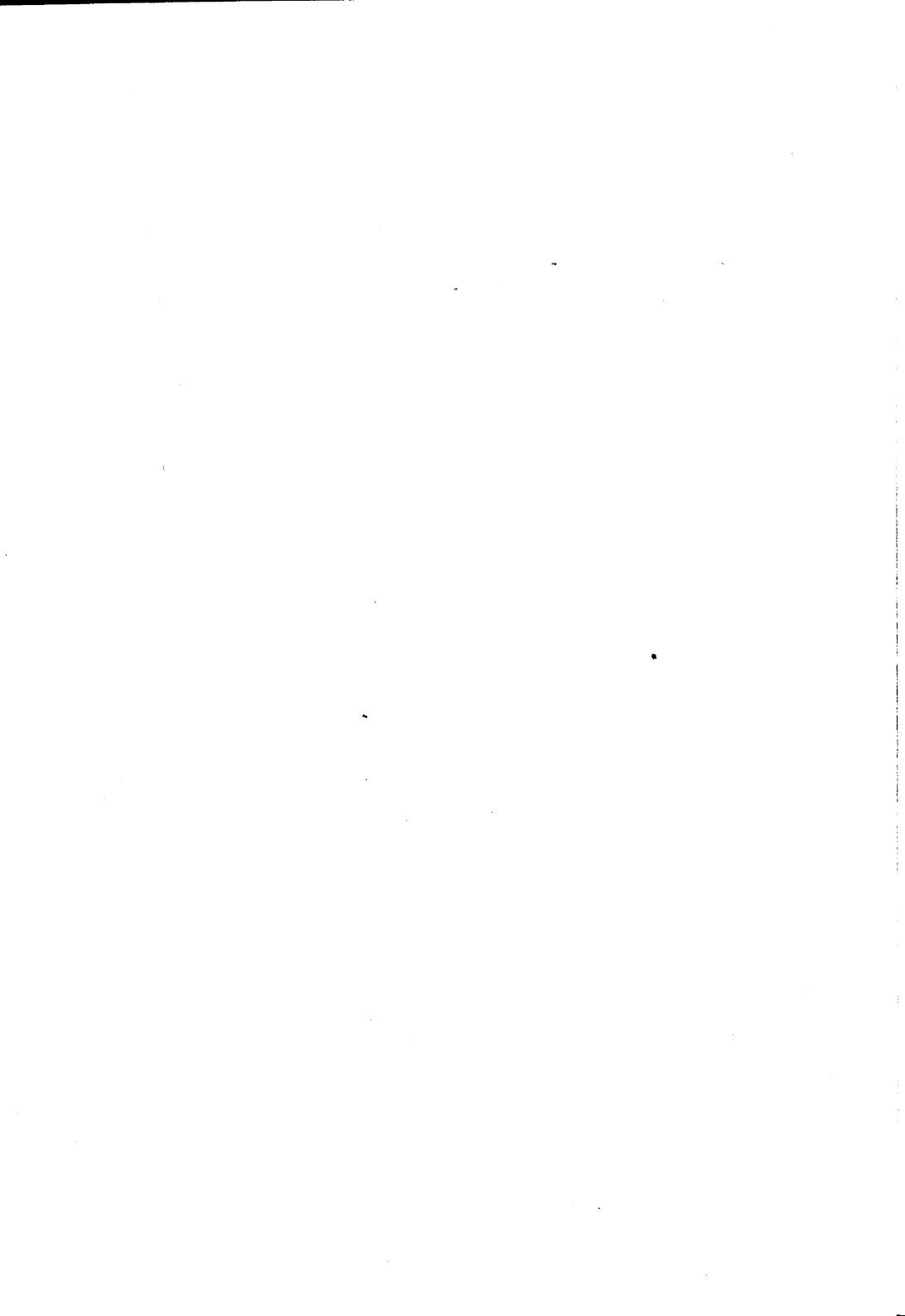
63

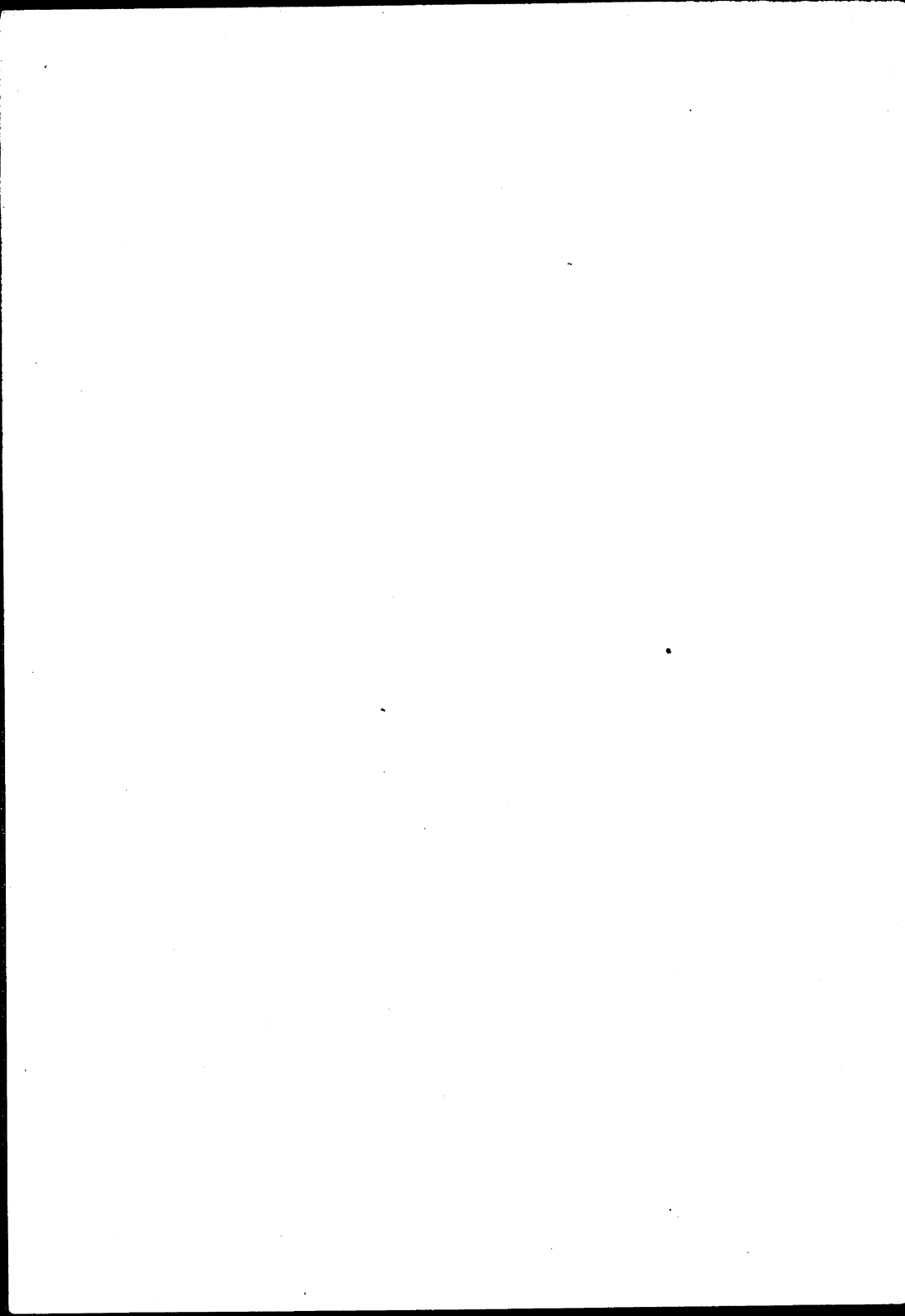
Malattie da infezione e organi
della circolazione



ESTRATTO DA "MEDICINA E BIOLOGIA", - VOL. IV 1943-XXI

Esemplare fuori commercio per
la distribuzione agli effetti di
legge.

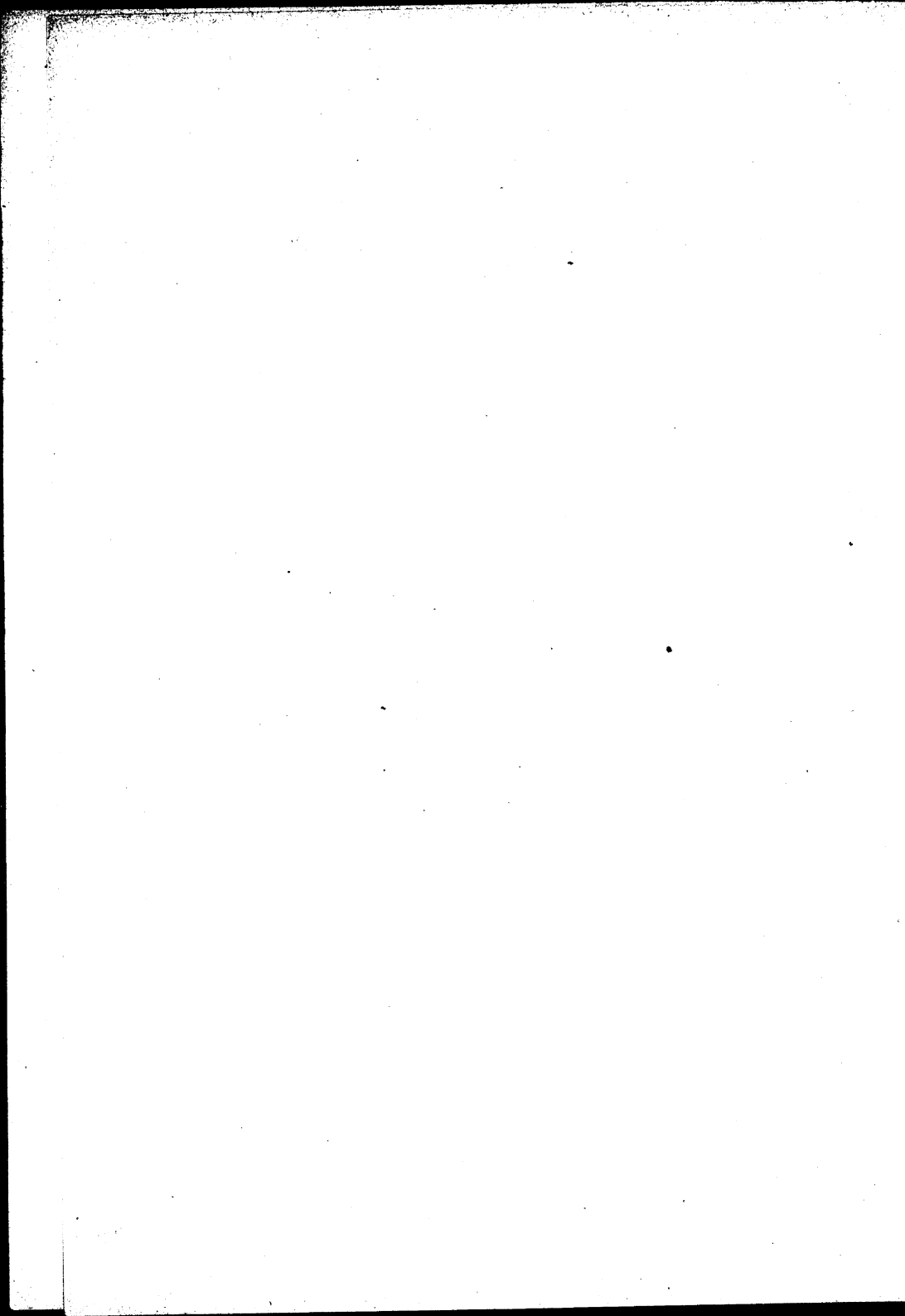




PIETRO SISTO - ALBERTO GAMBIGLIANI ZOCCOLI

Malattie da infezione e organi
della circolazione

ESTRATTO DA "MEDICINA E BIOLOGIA", - VOL. IV 1943-XXI



PIETRO SISTO

ALBERTO GAMBIGLIANI ZOCCOLI

MALATTIE DA INFEZIONE E ORGANI
DELLA CIRCOLAZIONE

IL vecchio aforisma che nella polmonite la malattia è nel polmone il danno nel cuore è stato via via applicato, si può dire, a tutte le malattie da infezione. L'esperienza clinica ha dovuto, infatti, riconoscere la grande importanza del comportamento del sistema circolatorio nella difesa contro tali malattie, lo squilibrio della circolazione essendo ritenuto in esse una delle più comuni cause della morte. Per molto tempo, però, tale squilibrio venne messo tutto ed esclusivamente in conto del cuore, ritenendosi unica responsabile la insufficienza cardiaca.

Tali concetti oggi si sono modificati. Le ricerche anatomoistologiche, le esperienze dei fisiologi e dei farmacologi, l'osservazione clinica sono tutte concordi nel dimostrare l'intima unione esistente fra il cuore e il sistema vasale, per cui entrambe le parti rispondono, sia pure in modo vario, agli stessi stimoli fisiologici e patologici. Così anche nelle malattie da infezione si è potuto riscontrare che tanto il cuore quanto i vasi sono colpiti, e che, in conseguenza, possono risultarne delle sintomatologie, ora cardiache, ora vasali periferiche, e, più spesso, anche per la stretta unione fra le due parti, sintomatologie complesse, in cui si sommano e compenetrano le manifestazioni del cedere del centro e della periferia.

Non bisogna però, come Dogliotti osserva, interpretare come segni di sofferenza certe modificazioni della funzione circolatoria che si

riscontrano all'inizio delle malattie infettive, quali la modica tachicardia, una lieve ipotensione arteriosa, un acceleramento del tempo di circolo appena rilevabile, una variazione di poco momento della massa del sangue circolante, fenomeni tutti che rientrano nella comune reazione, come adattamento alla ipertermia, alla dispnea, alla tossicosi ecc. (Gedda e Asinelli, Dogliotti e Beretta). Noi ci occuperemo delle manifestazioni circolatorie che nel corso delle malattie infettive indicano una vera compromissione patologica dell'apparato, analizzando dapprima separatamente le manifestazioni di origine centrale, poi quelle di origine periferica, per riunirle, infine, in rapida sintesi aderente a quanto si osserva al letto del malato.

I. — LE MANIFESTAZIONI CARDIACHE.

I germi causali delle malattie infettive possono insediarsi direttamente nello spessore del muscolo cardiaco o sull'endo- o sul pericardio ed essere causa di endo- di peri- di miocarditi settiche.

Le endocarditi settiche, frequenti specialmente nel corso delle setticemie, hanno un decorso in genere rapido, ad eccezione della forma lenta, sempre tuttavia grave e ad esito quasi senza eccezione mortale. Del pari molto gravi sono le pericarditi e le miocarditi, esse pure a decorso rapidamente mortale. Esistono, tuttavia, anche casi piuttosto rari di miocardite lenta.

Più frequenti delle forme settiche sono le alterazioni cardiache provocate dall'assorbimento in circolo di tossici provenienti direttamente dalla biologia dei germi dell'infezione (esotossine), dai germi che muoiono nel focolaio infettivo (endotossine) e dai prodotti di disfacimento dei tessuti lesi dalla malattia da infezione, prodotti in massima parte provenienti da sostanze proteiche, in minor misura da glucidi.

Le endocarditi tossiche possono essere di tanto benigne da passare inosservate, e si deve ammettere che limitate a poche efflorescenze possano anche guarire del tutto senza lasciare tracce; in altri casi invece possono lasciare delle cicatrici tali da costituire permanenti vizi valvolari.

Le pericarditi di origine tossica sono piuttosto rare, abitualmente secche e guaribili con esiti in placche tendinee o parziali sinecchie. Di tutte queste forme non intendiamo trattare essendo esse le meglio e più comunemente note. Limitiamo al riguardo la nostra trattazione agli stati miocardiopatici di origine tossica, che sono i più frequenti e la cui natura è la più discussa.

Il fatto tossico, accompagnato di solito da elevate temperature è elemento patogenetico di processi degenerativi dei vari parenchimi. La fibra miocardica non sfugge a tale azione, per cui instauratasi una malattia infettiva di una certa gravità ben presto il miocardio viene a soffrirne. Al processo degenerativo che così si svolge dai più viene dato il nome di *miocardosi*, denominazione tuttavia non da tutti accolta, pur ammettendosi che il processo sia puramente degenerativo e non infiammatorio. Si tratta di degenerazione ialina, torbida, granulosa, grassa, vacuolare, varia essendo la misura di sofferenza del miocardio, in genere assai diffusa a tutto l'organo. Questo processo è da ritenersi una diretta conseguenza delle modificazioni della permeabilità capillare provocate dalla tossicosi, per cui una notevole quantità di plasma dal sangue si versa negli interstizi fra i tessuti, da cui deriva un ostacolo alla diffusione dell'ossigeno e l'incompleta nutrizione delle fibro-cellule muscolari, le quali invece hanno bisogno per la loro regolare funzione di abbondante quantità di ossigeno. La alterazione della permeabilità cellulare, il passaggio di plasma negli interstizi cellulari sono quegli elementi che Rössle e Eppinger hanno posto a base della infiammazione sierosa da essi illustrata e che tante discussioni ha sollevato. Per questo vari ricercatori non vogliono accettare il termine di miocardosi e ritengono che anche il processo degenerativo del periodo acuto delle malattie da infezione debba prendere la denominazione di miocardite. Ora se è pur vero che il fenomeno iniziale della infiammazione sierosa è l'alterazione della permeabilità cellulare, non è poi necessario che a questa debba avere seguito tutta la fenomenologia anatomoistologica del processo infiammatorio, quindi della miocardite. La grande frequenza con cui il processo degenerativo passa a guarigione, appena cessato lo stimolo tossico, giustifica il termine di miocardosi.

Tuttavia parecchi autori ritengono che non sempre, anche se il fatto si avvera di rado, si abbia una regressione completa ed una guarigione anatomica assoluta del processo miocardosico. La degenerazione infatti delle fibrocellule muscolari cardiache può essere di entità tale che la sua riparazione non sia più possibile, ed allora si ha la necrosi di singoli gruppi di fibrocellule con la successiva sostituzione loro da parte di connettivo neoformato, quindi la formazione di una sclerosi miocardica, ora diffusa, ora a focolai. Questa possibilità di evoluzione verso la sclerosi di un processo miocardosico puramente degenerativo è stata messa in evidenza, ad esempio, nella differite da vari autori (Dehio, Huebschmann, Kratzeisen). Come essa avvenga non è ben chiaro; mentre vi sono anatomici che negano tale possibilità, altri invece, come il Fahr, ritengono che a determinarla non sia sufficiente il processo degenerativo, altri ancora, come il Rössle, fondandosi sulle ricerche per mezzo della cultura dei tessuti di Doljanski e Roulet, credono che puramente dal plasma fuoriuscito dai vasi si possano formare, senza diretta compartecipazione dei fibroblasti delle fibre collagene, e altri ancora, come Schürmann, ritengono che processi organizzatori si possano formare come risultato del contatto del plasma fuoriuscito dai vasi con le cellule dei tessuti. Ad ogni modo, che un processo di sclerosi consecutivo a miocardosi sia una manifestazione molto rara a verificarsi, è dimostrato dal fatto che in individui venuti a morte avendo in passato superato gravi malattie da infezione è tuttavia tutt'altro che frequente, se altre cause non sono sopraggiunte, trovare dei focolai di sclerosi miocardica che dovrebbero, invece, essere assai comuni, dato che sono molti i soggetti che in vita loro hanno patito di malattie da infezione e con processo miocardosico. Come nel rene sappiamo, e il reperto ordinario dimostra, essere straordinariamente frequente in qualsiasi infezione acuta febbrile un processo di degenerazione delle cellule parenchimali, una nefrosi, reversibile senza conseguenze, così anche nel cuore dobbiamo ammettere, anche se la dimostrazione clinica ne è più difficile, che con grande frequenza si abbia il processo degenerativo come quello nefrosico perfettamente reversibile. Come la nefrosi infettiva difficilmente porta alla sclerosi, molti anzi neppure ammettendolo, così per il miocardio dobbiamo

ritenere che la sclerosi postmiocardosica debba essere del tutto eccezionale.

Se, per altro, l'esistenza del processo miocardosico è dimostrata in modo sicuro dagli anatomici, come ripercussione abituale della tossicosi infettiva, più difficile ne è la dimostrazione dal lato clinico. Infatti la sintomatologia di questo stato miocardiopatico, dato che essa si svolge in diretta coincidenza con lo stadio acuto della malattia da infezione, è spesso mascherata dalla imponente sintomatologia generale della infezione che l'ha provocata. Tuttavia i metodi di ricerca più moderni riescono, talora, a metterla in evidenza anche quando ne manchino i segni più palesi.

Una difficoltà ad individuare con sicurezza le manifestazioni della miocardosi infettiva è data anche dal fatto che proprio nello stadio acuto e più tossico della malattia infettiva, la compromissione del sistema circolatorio è più totalitaria, cioè interessa tanto il centro della circolazione quanto tutta la periferia, per cui a maggiore complicazione si sommano le manifestazioni del cedere dell'una e del cedere dell'altra, manifestazioni queste ultime che avremo occasione di descrivere più innanzi a proposito del collasso. Si può rimanere, quindi, incerti di fronte al malato nel distinguere quanto è indizio di una miopragia muscolare cardiaca, quindi di una insufficienza di cuore, da quanto invece è dovuto ad insufficienza circolatoria periferica, incertezza di cui si deve tenere conto per la terapia.

I sintomi circolatori di minore entità, che accompagnano le malattie infettive acute non gravi e di breve durata non debbono, però, senz'altro far pensare a processi anatomici di qualche momento. Opportunamente Dogliotti di recente ha decisamente insistito sul fatto che certi segni come, ad esempio, la tachicardia, sono semplici espressioni di un adattamento fisiopatologico all'aumento della temperatura, e che non hanno significato di una compromissione veramente patologica dell'apparato circolatorio, rientrando essi per ciò, in quel complesso di modificazioni dell'orientamento neurovegetativo degli infettivi nel periodo febbrile diretto alla difesa del soggetto e che indica il prevalere dell'attività del tono simpatico. Questi fenomeni per sè stessi sono benefici in quanto concorrono alla difesa del malato e non debbono perciò essere combat-

tuti. La tachicardia febbrile in tali condizioni porta ad una più rapida e maggiore ossigenazione dei tessuti che, proprio in tali contingenze, hanno maggiori esigenze metaboliche.

È difficile, quindi, stabilire al letto del malato in tali condizioni quando l'alterata funzionalità cardiaca sia l'espressione di una reazione benefica allo stimolo tossico e quando invece essa sia conseguenza già di una alterazione anatomica, lo stato miocardico assai di rado determinando una sindrome di conclamata insufficienza cardiaca. Tuttavia il miocardio incomincia a denunciare la sua sofferenza quando vedremo che nel paziente la tachicardia supera per frequenza quella giustificata dal semplice aumento della temperatura, quando il paziente si rende più intensamente dispnoico, e specialmente quando avverte un senso di peso, di oppressione alla regione cardiaca, talora anche senso di fugaci trafitture retrosternali.

L'esame obiettivo ci renderà conto di tale stato col rilievo di un certo grado di cianosi, di turgore delle vene del collo, indice della difficoltà allo scarico del sangue nel cuore, di una particolare piccolezza e frequenza del polso. L'esame del cuore può essere muto, ma in casi in cui la ricerca è fatta nelle condizioni più favorevoli, un aumento dell'area cardiaca alla percussione può indicare l'iniziale sfiancamento dell'organo. Il reperto di oscuramento dei toni e anche la comparsa di soffi di indubbia origine funzionale servono ancora più a convalidare l'ipotesi che deve essere formulata del processo degenerativo miocardico. Essa, poi, viene ad essere confermata dal reperto elettrocardiografico; si tratta di modificazioni del tracciato spesso delicate ad analizzarsi, spesso anche molto fugaci, talora di uno o pochi giorni, molto varie, e che, ad ogni modo, denunciano una alterazione dell'attività elettrica del cuore. Prevalgono fra esse i disturbi di conduzione sotto forma di allungamento del tratto P Q, di rado sotto forma di disturbi più gravi e più complessi; seguono poi per frequenza le alterazioni della punta T (abbassamento, appiattito, difasicità fino alla negatività). Più rare sono le modificazioni della forma dell'oscillazione ventricolare iniziale, basso voltaggio od uncinate. Ad ogni modo sempre caratteristica delle modificazioni dell'elettrocardiogramma nella miocardosi infettiva è la

grande labilità e fugacità di tali alterazioni. Le ricerche di laboratorio poco ci aiutano in questa diagnosi, in quanto i segni della insufficienza di cuore, come l'aumento della pressione venosa, l'aumento della massa sanguigna circolante, tendono ad essere annullati da quelli della insufficienza circolatoria periferica, diminuzione della pressione venosa e della massa sanguigna circolante, che, come abbiamo detto spesso si sovrappongono.

Soltanto in casi di particolare gravità, di elevata tossicosi, di prolungato decorso e specialmente quando il paziente già in antecedenza abbia sofferto di cuore, possono comparire i segni del grave e talora irreparabile scompenso cardiaco.

Da quanto abbiamo detto, risulta che se difficile è formulare la diagnosi della miocardosi infettiva, del pari difficile è formularne la prognosi anche perchè questa è intimamente legata alla prognosi della malattia infettiva che l'ha provocata. Tuttavia in linea di massima essa è favorevole. Col risolversi dello stato infettivo, rapidamente la sintomatologia cardiaca si attenua e scompare senza lasciare traccia. Vi sono però dei casi in cui il danno del parenchima è particolarmente grave, come accade specialmente nella differite i cui tossici hanno uno spiccato tropismo per la fibra miocardica, in cui si può avere la morte improvvisa per acuta insufficienza di cuore. Vi sono pure casi, per quanto rari, come è stato detto più sopra, in cui più profondo essendo lo stato degenerativo, si ha necrosi e successiva sclerosi di singoli punti del miocardio, nei quali permangono, a sintomatologia acuta superata, alcuni segni di compromissione miocardica, specialmente la persistenza di alcune alterazioni elettrocardiografiche anche lievi. Per altra parte vi sono casi in cui, per essere molto limitato l'esito sclerotico o per essere localizzato in sedi relativamente mute del miocardio, la sintomatologia si dilegua del tutto e il cuore finisce per comportarsi come sano.

La prognosi della miocardosi infettiva può riuscire particolarmente grave quando la malattia abbia colpito un soggetto già portatore di malattia cardiaca. Questa avendo già più o meno intensamente stimolato i poteri di difesa e di regolazione funzionale del muscolo cardiaco ne ha ad un tempo diminuito l'efficienza; se a tali condizioni si aggiunge un processo miocardosico è naturale che il rendi-

mento cardiaco venga ad essere menomato. La malattia da infezione verrà, quindi, ad aggravare la prognosi di un vizio cardiaco fino allora bene compensato, e potrà determinare, in singoli casi, il tracollo, lo scoppio di una insufficienza cardiaca, che può essere anche fatale. E questo l'esperienza clinica tutti i giorni insegna. Lo stato miocardiopatico, legato alla malattia da infezione meno frequente ma assai importante per la sua gravità e le sue conseguenze, è la miocardite.

È merito di Romberg l'aver messa in luce la netta indipendenza dei processi degenerativi di cui abbiamo parlato dai processi infiammatori interstiziali, e di avere rilevato che, mentre il processo degenerativo si svolge nel periodo dell'acme della malattia infettiva che l'ha provocato e si risolve con essa, invece il processo infiammatorio è generalmente post-infettivo, cioè si inizia quando il periodo acuto dell'infezione è già superato, talora a convalescenza già inoltrata. Tali concetti sono anche stati confermati con osservazioni anatomo-istologiche specialmente da Fahr sui cuori dei difterici. Anche per questa miocardite, che già i vecchi clinici denominavano senz'altro post-infettiva a fine di mettere bene in evidenza il momento della comparsa, come per la miocardosi il momento causale non è dato dai germi della malattia infettiva che non si trovano indovati nel muscolo cardiaco, ma bensì dai tossici delle cui varie provenienze già abbiamo detto.

La ragione intima del diverso comportamento del muscolo cardiaco di fronte alla tossicosi nei due periodi della malattia, si è voluta trovare nelle modificazioni della reattività del substrato organico indotte dal periodo acuto della infezione. È stata, quindi, ricondotta nel vasto e tuttora discusso campo della *allergia*. Secondo tale concezione la malattia infettiva, coi processi immunitari che per essa si svolgono, determina un particolare stato di ipersensibilità, meglio di modificazione, del substrato organico, per cui il soggetto reagisce in modo diverso da un soggetto in precedenza sano. A questa interpretazione *sub specie* allergica, per usare una frase felice di Cesa-Bianchi, della miocardite postinfettiva, danno una base sperimentale di indiscutibile valore gli studi di Zironi dimostranti la possibilità di svilupparsi durante lo stesso decorso di una infezione di tutte le varie forme di reattività allergica del

substrato. Questa particolare reattività del soggetto, o, meglio, di determinati organi o tessuti, essendo varia nei singoli casi, in funzione per una parte con la natura e la quantità dei tossici che l'infezione ha fornito, e per altra parte con lo stato di capacità reattiva costituzionale o condizionale del soggetto, può portare a conseguenze le più varie. In tesi generale e in modo senza dubbio alquanto schematico, si può ritenere che per una infezione non grave e per una risposta normoergica del soggetto nessun danno ne possa venire al miocardio. Per uno stato tossico più intenso in soggetto non ancora sensibilizzato si potrà avere il processo miocardosico sopra descritto. Per uno stato tossico intenso in soggetto incapace di reagire, in condizioni cioè di *anergia*, si avrà una gravità tale della risposta dell'organismo da determinare la morte.

Per uno stato tossico più o meno intenso ma in soggetto capace di reagire, si stabilirà in questo uno stato *allergico-iperergico* che permetterà di superare lo stadio acuto dell'infezione, ma determinerà, da parte del miocardio, una risposta particolare con un processo infiammatorio, la miocardite postinfettiva. Tale concezione, ripetiamo un poco schematica, ha tuttavia l'appoggio di elementi anatomoistologici e di elementi clinici.

Dal lato anatomoistologico il Fahr ha dimostrato una stretta affinità fra il reperto delle varie miocarditi post-infettive e quello dei processi ritenuti propri seppure, sottolineiamo, non specifici della infiammazione allergico-iperergica. Sono compresi fra questi l'infiltrazione fibrinoide, la formazione di granulomi a disposizione perivascolare, la compartecipazione intensa degli elementi parenchimali, la tendenza alla evoluzione verso la cronicità con formazione di cicatrici sclerotiche, come, oltre al Fahr, hanno descritto Chiari, Pagel e altri.

Gli elementi clinici che appoggiano la concezione che più sopra abbiamo svolto, si deducono essenzialmente dal rilievo delle manifestazioni miocarditiche soltanto quando l'infezione acuta è superata in limiti di tempo, di solito assai precisi e stabiliti per ogni singola malattia; dall'insorgenza della complicazione miocarditica spesso improvvisa in malati già convalescenti con una acuzie che richiama lo scatenarsi di una reazione anafilattica.

Intesa in tal modo la miocardite post-infettiva deve quindi essere interpretata come la risultante di un processo immunitario sulla base della classica reazione antigene anticorpo. Si tratterebbe in altre parole, dell'azione esercitata dagli stessi antigeni sensibilizzanti scatenanti le manifestazioni iperergiche sul terreno specificamente modificato nella sua reattività.

Questo concetto, alla cui base sta la specificità della reazione, è stato, poi, molto esteso e modificato, nel senso che dal concetto di sensibilizzazione specifica del substrato organico si è passati a quello di sensibilizzazione aspecifica. Così dal campo della allergia il Rössle è passato a quello della *patergia*, nel quale può essere anche compreso il concetto della *parallergia* di Moro e Keller. La tossicosi infettiva potrebbe agire come stimolo determinante la formazione della miocardite anche su terreni preparati in modo aspecifico, cioè preparati in precedenza da malattie infettive da germe diverso da quello che ha provocato la malattia infettiva in atto. Non solo, ma estendendo ancor più il concetto della *patergia*, la tossicosi infettiva potrebbe determinare con maggiore facilità la miocardite su terreno alterato in precedenza da malattie non infettive come, ad esempio, su cuori arteriosclerotici, intossicati da tabacco, da alcool o anche semplicemente* sovraffaticati. Il Wuhrmann ha pubblicato tutta una serie di casi, in parte anche col controllo anatomoistologico, che appoggerebbero tale concezione. Sono casi in cui una infezione acuta grippale ha determinato la formazione di un processo di miocardite interstiziale in cuori in precedenza ammalati per azioni tossiche (alcool), per lesioni arteriosclerotiche, per infezione tubercolare o luetica in corso, miocardite che l'autore interpreta come « reazione di ipersensibilità » per evitare il termine di « allergia » o di « iperergia », che, effettivamente, in tali casi non sarebbe appropriato.

Queste osservazioni ci portano a parlare della influenza che una malattia da infezione può esercitare su cuori in precedenza ammalati. Già abbiamo visto quali influenze dannose possa su di essi esercitare il periodo acuto della infezione, essendo più gravi le conseguenze della miocardosi su di essi che non su cuori in precedenza indenni. Nei riguardi dello stabilirsi di un processo endoperi-miocarditico, le cose dal lato patogenetico dovranno

essere interpretate alquanto diversamente a seconda che la infezione è della stessa natura di quella che ha provocato in passato la lesione cardiaca, oppure di natura diversa, come pure a seconda che la malattia da infezione si è stabilita in soggetti portatori di malattia cardiaca non provocata da una pregressa infezione acuta.

Sappiamo che le malattie da infezione che non conferiscono immunità, non lasciano la persona che ne è stata colpita in uno stato del tutto indifferente, ma invece, e anche l'osservazione clinica ogni giorno lo dimostra (basta pensare alla polmonite, all'erisipela), determinano uno stato che predispone a nuovi attacchi del male. Così deve essere nei riguardi, non solo di tutto l'organismo, ma anche dei singoli organi. Il cuore che già è stato leso da una malattia da infezione, col ripetersi della stessa, più facilmente di un altro verrà di nuovo intaccato per via della sensibilizzazione specifica già subita. Ma oltre a questo fenomeno specifico propriamente allergico, noi dobbiamo allargare notevolmente il concetto ed estenderlo ad un numero molto grande di casi, in cui una malattia infettiva si svolge in soggetti a cuore ammalato da una pregressa malattia infettiva causata da altro germe. Anche per questo dobbiamo ammettere che il substrato organico sia stato alterato e che in esso si sia stabilito uno stato iperergico, non più specifico, tuttavia sufficiente a favorire le complicazioni della nuova malattia da infezione. Questa concezione ha punti di appoggio clinici ed anatomopatologici. Nei riguardi dei primi non è senza significato il rilievo che in questi casi lo stabilirsi di una miocardite può essere assai precoce, già rilevabile nel periodo dell'acme dell'infezione anzichè post-infettivo come nei casi a cuore prima indenne, e che in essi la miocardite è complicazione più frequente. Nei riguardi del reperto anatomopatologico hanno valore i reperti del tipo di quelli sopracitati del Wuhrmann assai espliciti in proposito. L'esistenza, poi, di casi, quali noi stessi abbiamo avuto occasione di studiare e seguire in cui la infezione ha facilmente determinato la miocardite in cuori colpiti da lesioni non provocate da malattie infettive ma anche delle più svariate altre origini, permette ancora di allargare il concetto dalla reazione iperergica non specifica alla reazione patergica.

Un contributo molto importante alla concezione della patogenesi allergica dei disordini circolatori in corso di malattie infettive ha portato Redaelli nella sua Relazione di parte anatomica al VII Raduno della Società Italiana di Cardiologia. L'esposizione del patologo pavese può, infatti, ben dirsi, seppure non si possa ad essa totalmente aderire, innovatrice. Ed è innovatrice in senso largo della parola, oltre cioè gli stretti limiti dell'argomento di trattazione, in quanto uniformata ad un concetto essenziale, allo stato attuale della scienza medica, ai fini del progresso, secondo cui lo studio anatomo-patologico da puramente morfologico deve trasformarsi in morfo-funzionale, rendendo così la anatomia patologica disciplina dinamica e non più statica. Sta di fatto, comunque, che Redaelli con una sintesi brillante ha voluto porre una base patogenetica unica alle manifestazioni circolatorie delle infezioni, le quali tutte, dal collasso alle miocardosi ed alle miocarditi, alle endocarditi ed alle pericarditi, alle arteriti ed alle flebiti, sarebbero da riportare a modificazioni allergiche del substrato organico. In realtà noi non crediamo giustificata una estensione così totalitaria del concetto di allergia in tema di complicanze cardiovascolari degli infettivi. Infatti, come risulta dalla nostra Relazione di parte clinica al medesimo Congresso, non v'ha dubbio che i meccanismi genetici, ad esempio, del collasso, sono quanto mai disparati e possibili a realizzarsi all'infuori dell'intervento di qualsiasi reazione allergica; e non v'ha dubbio, del pari, che questo o quel germe possa impiantarsi sulle pareti dell'endocardio o dei vasi all'infuori di momenti determinanti di natura allergica (dimostrativi i casi riferiti in sede di discussione da Dalla Volta). Ciò non toglie che vi siano delle miocarditi e delle vasculiti allergiche, strettamente legate ad una malattia infettiva; e quanto abbiamo detto brevemente più sopra, e con ampiezza di dati nella nostra citata Relazione, lo prova chiaramente.

La sintomatologia della miocardite post-infettiva può essere molto varia e di essa si trovano buone descrizioni in tutti i trattati. Vogliamo richiamare tuttavia l'attenzione su alcuni particolari. Intanto non sono rari i casi in cui al pari della endocardite la complicazione può decorrere per lungo tempo silente e la diagnosi essere

affidata solo a rilievi particolari molto delicati che solo determinate tecniche come in primo luogo la ricerca elettrocardiografica, possono permettere. La diffusione avuta nell'ultimo ventennio di tale importante metodo di ricerca ha permesso, a poco a poco, di definire quali e quante sono le modificazioni del tracciato elettrocardiografico che permettono di concludere per una compromissione miocardica. Ricordiamo di sfuggita le varie modificazioni della punta auricolare: abbassamento, appiattimento, arrotondamento, allargamento, bipartizione, allargamento della base, segni tutti di compromissione del miocardio auricolare; le alterazioni dell'oscillazione iniziale dell'elettrocardiogramma ventricolare e cioè il basso voltaggio in una o più derivazioni, l'allargamento della base, le uncinature, gli inginocchiamenti, sia nella linea di ascesa, quanto in quella di discesa o pure in entrambe, le varie alterazioni nei rapporti di altezza fra i singoli componenti la Q la R la S; le alterazioni così frequenti della punta T significative particolarmente in I e II derivazione, come l'appiattimento, la negatività, la difasicità. Ricordiamo pure le alterazioni dei tratti intermedi, come l'allungamento del tratto PQ, lo slivellamento del tratto ST. Tutte queste modificazioni si osservano nei casi in cui la lesione miocardica ha un tipo piuttosto diffuso; altre più importanti e con particolare significato si hanno in casi di lesioni miocardiche meglio localizzate e localizzabili, e fra esse sono comprese tutte le aritmie dai disturbi di conduzione di vario grado e sede, alla extrasistolia, alla vibrazione e fibrillazione auricolare.

Non è raro poter rilevare che tutte queste modificazioni sono passeggero e indicano, quindi, la possibilità di una completa guarigione senza reliquati del processo miocarditico. Difatti non sono rari i casi in cui il difetto residuo è così lieve da permettere ai pazienti di condurre una vita pressochè normale e anche di attendere a qualsiasi genere di occupazioni.

Per altra parte vi sono casi in cui il processo è subito accompagnato da una imponente sintomatologia di insufficienza cardiaca, che porta a morte il paziente, quando l'infezione sembrava già guarita, oppure che dimostra subito la tendenza alla cronicizzazione del processo. In tali casi, a poco a poco, il cuore può ancora

riprendersi e raggiungere anche un grado discreto di compenso, tuttavia sempre esposto, di fronte a cause anche lievi, a ricadere e a finire nella cronica insufficienza.

II. - LE MANIFESTAZIONI CIRCOLATORIE PERIFERICHE.

Anche nei riguardi delle manifestazioni circolatorie periferiche, come per il cuore, dobbiamo distinguere tutta una serie di alterazioni provocate dal diretto arrestarsi dei germi nelle pareti vasali, alterazioni che consistono nelle varie vasculiti, arteriti, flebiti, capillariti settiche, come pure le alterazioni anatomiche vasali di origine tossica con le loro conseguenze di trombosi, flebiti, ascessi, aneurismi, periarteriti. Tutte queste manifestazioni hanno un carattere locale e trovano la loro descrizione nei comuni trattati, per cui, pur essendo di altissimo interesse, non riteniamo qui il caso di occuparcene. Ma oltre a queste compromissioni vasali circoscritte, le malattie infettive, con assai maggior frequenza, possono dare luogo a manifestazioni di ordine generale con caratteristiche fisiopatologiche e cliniche bene definite, messe in rilievo e bene interpretate soltanto in tempi più recenti, che sono della massima importanza anche pratica e che si riassumono nel concetto del *collasso circolatorio*.

Si dà tale denominazione al cedere del circolo sanguigno periferico che in genere interviene in modo acuto o acutissimo, che però è spesso preceduto da uno stato di sub-collasso in cui non se ne hanno ancora le manifestazioni clamorose e più pericolose, ma già se ne può rilevare lo squilibrio emodinamico che vi è alla base. L'essenza del collasso circolatorio ha, infatti, potuto essere messa in evidenza da una serie di ricerche che hanno dimostrato, in esso, il comportamento dei vasi periferici e della pressione sanguigna.

La fisiologia ha da tempo dimostrato che il sistema vasale non si comporta come un tubo rigido, passivo di fronte alla corrente sanguigna che lo percorre, ma, bensì, come un insieme di canali, dotati di funzione attiva propria, per cui essi collaborano validamente col cuore nella funzione circolatoria, dilatandosi e restringendosi sia per aiutare lo scorrimento del sangue, sia per fornire agli organi il

sangue e rispettivamente l'ossigeno nella misura al momento da essi richiesta.

Questa serie di fenomeni avviene sotto il dominio del sistema nervoso, sia a mezzo di variazioni del tono dei centri diencefalici dei vasomotori, sia di variazioni del tono delle terminazioni nervose vascolari. Per mezzo di tali regolazioni in singoli momenti della vita dei vari organi, determinati distretti vascolari possono essere quasi del tutto anemizzati per il collabire dei capillari e dei vaserellini, mentre altri possono essere soverchiamente ripieni di sangue. Nel collasso, venendo ad alterarsi il delicato meccanismo di regolazione, determinati distretti si riempiono in modo eccessivo di sangue che, per così dire, in essi ristagna, portando in difetto l'afflusso di sangue al cuore, che si trova così nell'incapacità di inviare alla periferia una quantità sufficiente di sangue. Questa forma di collasso è, quindi, nelle sue conseguenze analoga a quella che si verifica per dissanguamento, con la differenza che questo, oltre un certo limite, non è più riparabile e, quindi, inesorabilmente mortale, mentre il collasso circolatorio, quale abbiamo definito, è riparabile se il sangue dai depositi in cui si era raccolto può essere riammesso in circolo, il che spesso avviene, favorito anche a mezzo di appositi medicamenti.

Le cause che nell'uomo possono determinare il collasso sono molte: traumi, interventi chirurgici, intossicazioni metaboliche, batteriche, veleni, malattie addominali acute, come occlusioni, perforazioni, peritoniti, trombosi, parto laborioso ecc., e in soggetti particolarmente predisposti, anche soltanto la vista del sangue, impressioni spaventose, soggiorno al chiuso ecc.

Sperimentalmente il quadro del collasso può essere provocato in vario modo, ed è appunto a mezzo delle ricerche sperimentali che è stato possibile analizzare nei suoi vari elementi il collasso: traumi, scottature estese, spappolamento di tessuti, iniezioni di istamina, peptoni, tossine batteriche, vari veleni, manipolazioni dell'intestino, procedimenti anafilattizzanti, irradiazioni Röntgen ecc. L'esperimento ha potuto dimostrare che nel collasso grande quantità di sangue si raccoglie in particolari distretti vascolari, specie in quelli innervati dallo splancnico fegato, milza, intestino, mentre gli altri organi si anemizzano e il cuore ricevendo meno sangue

finisce col lavorare a vuoto. È questo il fattore fondamentale del collasso, e può essere determinato da vari momenti. Nel riassumerli seguiremo la chiara classificazione della Gollwitzer-Meier, fermandoci, in modo particolare, su quelli che più particolarmente entrano in giuoco nelle malattie da infezione.

Questi fattori possono essere: nervosi di origine centrale o periferica, emodinamici, protoplasmatici e umorali.

I fattori nervosi centrali consistono in una alterazione del tono dei centri vasomotori che può essere provocata da azioni tossiche, traumatiche, emotive.

I fattori nervosi periferici consistono in stimoli depressori partenti dalla periferia come, ad esempio, quelli traumatici.

I fattori emodinamici hanno il loro più puro esponente nella profusa perdita di sangue. Ma un effetto emodinamico eguale si può avere per il passaggio del plasma negli spazi intercellulari, per uno svuotarsi dei vasi negli interstizi dei tessuti. È questo il cosiddetto collasso protoplasmatico, e la sua causa principale consiste in una alterazione tossica delle pareti dei capillari che si rendono più permeabili. Come causa di squilibrio emodinamico in via secondaria può intervenire anche una perdita di tono della muscolatura striata che in condizioni normali con le sue contrazioni agevola il circolo di ritorno. Ad Eppinger, che ampiamente ha studiato la questione dal lato sperimentale per mezzo dell'azione dell'istamina e di un gruppo di sostanze ad essa affini nella loro azione, dobbiamo in modo particolare molte conoscenze sull'intervento dei fattori protoplasmatici nella determinazione del collasso, e precisamente di quella forma da Eppinger denominata collasso protoplasmatico, da Moon collasso di origine capillare. Per mezzo di queste sostanze nell'animale da esperimento si ottengono degli effetti in tutto sovrapponibili a quelli del collasso circolatorio, quale si avvera nell'uomo: diminuzione della pressione arteriosa e venosa, della massa sanguigna circolante, della portata circolatoria. Tali effetti emodinamici sono la conseguenza di alterazioni della parete capillare messa in evidenza da Eppinger, Kaunitz, Popper e altri consistenti essenzialmente in un ispessimento delle pareti capillari, e consecutiva loro atonia e sfiancamento, passaggio di plasma ricco di proteine negli spazi intercellulari dei tessuti, ostacolata ossigenazione di

questi. Alterazioni capillari sono state riscontrate con la capillaroscopia nei differici da Menti. La anossia tissurale, come bene ha messo in rilievo Moon con uno schema assai dimostrativo, a sua volta è causa di produzione di sostanze tossiche che concorrono ad aumentare la atonia dei capillari e a chiudere così il cerchio vizioso. I tossici sono causa di atonia capillare, questa di anossia tissurale, questa di produzione di tossici.

Oltre ai fattori protoplasmatici e spesso in intima unione con essi, intervengono nel determinismo del collasso i fattori umorali. Fra essi ha una grande importanza l'alterazione dell'equilibrio idrico-salino. Il collasso, infatti, può manifestarsi in seguito a vomiti incoercibili, a infrenabili diarree e anche a profuse sudorazioni. Se normale si mantiene il meccanismo regolatore dell'equilibrio idrico, anche in queste condizioni il sangue può mantenere la sua concentrazione; ma se tale meccanismo è alterato, dell'acqua fuoriesce dai vasi, il sangue si ispessisce e si ha così una condizione emodinamica tale da determinare il collasso. Ora tale meccanismo dipende da un grande numero di fattori, fra cui la pressione capillare, la pressione colloidale osmotica, la concentrazione molecolare e ionica del sangue, la presenza di sostanze ormoniche; ma nello stesso tempo richiede, affinchè regolari possano essere i rapporti fra il liquido contenuto nei vasi e quello dei tessuti, la perfetta integrità dell'endotelio capillare. La perdita di grandi quantità di acqua porta con sè anche la perdita di notevoli quantità di sali, specialmente di cloruro di sodio, e la carenza di cloruro di sodio determina un quadro sovrapponibile nei suoi elementi fondamentali a quello del collasso con diminuzione della massa sanguigna circolante, della pressione arteriosa, aumento della viscosità del sangue, rallentamento della corrente sanguigna. Tale carenza di cloruro di sodio si può avere anche indipendentemente da perdita verso l'esterno per l'accumularsi di esso sale nei tessuti, come si osserva in parecchie malattie da infezione, nel modo più classico, e noto nella polmonite con ipocloremia e ipocloruria, ma anche in molte altre infezioni, come l'angina, l'infezione reumatica, la difterite, l'erisipela, la scarlattina, la tubercolosi.

A tale squilibrio del ricambio idrico, a tale alterazione della ripartizione del cloruro di sodio, come abbiamo detto, fornisce occa-

sione l'alterata permeabilità dell'endotelio capillare minata dai coefficienti nervosi, emodinamici e protoplasmatici del collasso. Ma ancora vi conferiscono particolari alterazioni ormoniche che, talora, si manifestano come importante elemento determinante del collasso. È nota, ad esempio, l'importanza della corteccia surrenale a questo riguardo, ed è stato sperimentalmente dimostrato che l'asportazione delle surrenali nel cane determina una sindrome completa di collasso; e che l'iniezione dell'ormone corticale è sufficiente a prevenire il collasso o a guarirlo nell'animale epinefrectomizzato. Abbiamo riassunto in breve quali sono i fattori collassanti; vediamo ora quali di essi entrano in azione nelle malattie infettive. Il momento determinante è da cercarsi nella tossicosi, cioè nell'impregnazione dell'organismo di sostanze tossiche diverse rappresentate essenzialmente da prodotti di degradazione proteica, di disintegrazione glucidica e che hanno la loro origine dal metabolismo dei batteri, da endotossine liberate dai germi che muoiono, dai componenti delle cellule dei tessuti, e, specialmente, dei leucociti, distrutti, sia nel focolaio infettivo, sia da per tutto nell'organismo, tanto per effetto del processo febbrile quanto per effetto dei tossici batterici stessi. Quando tutto questo materiale tossico ha raggiunto una certa concentrazione o d'improvviso o attraverso ad un periodo preparatorio di sub-collasso, scoppia la sindrome del collasso. Secondo Romberg e collaboratori il momento determinante è da cercarsi in una paralisi tossica dei centri vasomotori; oggidi col moltiplicarsi delle ricerche sulla funzionalità dei vasi periferici, pure ammettendo l'importanza dei fattori collassanti nervosi centrali, si ritiene che la tossicosi agisca in modo precipuo sulla periferia e precisamente sul territorio capillare, e specialmente per mezzo dei fattori protoplasmatici e umorali che abbiamo più sopra elencati. Entrano qui in giuoco specialmente l'alterata permeabilità capillare, la trasudazione di plasma negli interstizi dei tessuti, la ritenzione di cloruro sodico, l'iposurrenalismo. Gli anatomopatologi (Virchow, Beitzke, Dietrich e Siegmund) hanno descritto varie e notevoli alterazioni delle capsule surrenali nelle malattie infettive (iperemia, emorragie, edemi, alterazioni nella distribuzione dei lipoidi, processi degenerativi ecc.). Gli addisoniani presentano un quadro emodinamico e biochimico avente le note del

collasso, ed è risaputo che in questi pazienti bastano lievi momenti perturbatori per determinare un collasso mortale. Questi fatti dimostrano l'importanza dell'iposurrenalismo frequente nelle malattie da infezione nel determinismo del collasso.

Il collasso è frequente nelle malattie acute nel periodo dell'acme, anche se spesso si arresta allo stato di sub-collasso senza funeste conseguenze, potendo essere passeggero e potendo con adatta terapia essere prevenuto e combattuto. Talora interviene quando la malattia sembra del tutto superata, anche a convalescenza inoltrata quando il malato lascia il letto per la prima volta.

La sintomatologia clinica è abbastanza nota, perchè non sia necessario indugiarsi nella sua descrizione. A parità di infezione e di gravità di infezione a questo riguardo è molto vario il comportamento dei singoli, in quanto la tendenza al collasso è varia a seconda dello stato costituzionale e condizionale dei soggetti. Sono specialmente i soggetti astenici nel senso indicato da Pende, anche costituzionalmente iposurrenalici, e nei periodi più labili della vita, come la gravidanza, il puerperio, il periodo mestruale quelli che più facilmente sono indotti al collasso.

Il particolare stato circolatorio del collasso si rende manifesto per segni clinici e per ricerche di laboratorio. L'aspetto pallido e ansioso, il sudore freddo, la bassa temperatura, le chiazze cianotiche sparse qua e là dimostrano la paralisi vasomotoria; la vuotezza delle vene superficiali tale da impedire, persino, l'iniezione endovenosa è indice dell'accumularsi del sangue nei distretti profondi dello splancnico, che abbiamo visto essere alla base del collasso. Non è raro, infatti, potere riscontrare anche al letto del malato un notevole ingrandimento del fegato e della milza ingorgati di sangue. La compartecipazione del cuore che lavora a vuoto può essere dimostrata, sia colla percussione, sia, e meglio, colla ortonadiografia con un impicciolimento dell'organo, col rilievo di toni deboli, lontani, impuri, col polso piccolo frequente, filiforme, con l'abbassamento notevole della pressione.

Le ricerche di laboratorio, quando è possibile praticarle, dimostrano una riduzione del volume del sangue circolante, del volume per minuto, della gettata sistolica, aumento della concentrazione del sangue, dimostrabile col conteggio dei globuli rossi, col dosaggio

della emoglobina, con la determinazione del valore ematocritico e del peso specifico.

Possono pure rilevarsi aumento dell'azoto incoagulabile, della glicemia, della potassiemia, allungamento del tempo di coagulazione, diminuzione della riserva alcalina, del cloro e dell'ossigeno. Il collasso conclamato è generalmente manifestazione improvvisa e grave, spesso mortale, tuttavia non frequente; facili, invece, sono ad osservarsi delle alterazioni del circolo periferico meno gravi, anche se ad andamento protratto, sia nell'acme sia più spesso nella convalescenza, che col collasso vero hanno comuni le caratteristiche fondamentali, tutte però in un grado molto minore. Appartengono a queste alterazioni lo stato di profonda astenia che segue le infezioni, la tendenza alle vertigini, alle lipotimie, le sensazioni di freddo, di torpore, di insensibilità alle estremità, alle quali sintomatologie tendono in modo particolare, come si è visto, i neurovegetativi labili, i bambini, le donne.

*
* *

I quadri clinici, nei quali non abbiamo ritenuto necessario indugiare, della insufficienza cardiaca consecutiva alle alterazioni del cuore e della insufficienza circolatoria periferica, sono così nettamente diversi che, qualora si presentino puri, la loro differenziazione al letto del malato non offre particolari difficoltà. Però detti quadri di rado sono puri, assai più spesso associandosi le due insufficienze a creare quadri complessi nei quali può essere difficile discernere quanto spetta al cuore e quanto alla periferia; questo perchè l'infezione esercita la sua azione, sia sul cuore, sia sui vasi indifferentemente, e perchè l'alterazione cardiaca si riflette sulla funzionalità vasale e l'alterazione vasale per parte sua si riflette sulla funzionalità cardiaca. La anossia tissurale, causa e conseguenza ad un tempo della atonia capillare, manifestazione caratteristica dell'azione periferica, è, a sua volta, causa di meiotrofia funzionale cardiaca, come abbiamo visto, anche di degenerazione miocardica, e, per altra parte, l'insufficienza cardiaca è causa di diminuito afflusso di sangue ai tessuti, di insufficiente loro ossigenazione e quindi di atonia capillare.

Ne risulta quindi che la diagnosi differenziale fra le due insufficienze, può essere difficile, tanto più che per il rapido evolversi della sintomatologia, per la gravità delle condizioni dei pazienti, per la difficoltà tecnica ben di rado sono praticabili quelle ricerche di laboratorio che potrebbero essere utili a risolvere il problema.

Così è difficile poter rilevare e avere modo di rilevare il comportamento della grandezza del cuore aumentato nell'insufficienza cardiaca, diminuito nella periferica; così è difficile poter praticare ricerche di emodinamica, o rilevare tracciati elettrocardiografici, i quali, d'altronde, non sono decisivi, potendosi, anche nel collasso periferico, avere delle alterazioni specialmente extrasistoli.

La pressione può abbassarsi nella insufficienza cardiaca anche a livelli molto bassi. Una iniezione di strofantina utilissima nell'insufficienza cardiaca, inattiva nella insufficienza periferica, può servire a chiarire la diagnosi.

Questi concetti dovranno essere presenti nel formulare le prescrizioni terapeutiche. Le quali, nei casi in cui possa essere netta la discriminazione differenziale, dovranno dirigersi a seconda del caso ai cardiocinetici oppure ai preparati atti a sollevare la circolazione periferica, sia con azione sui centri della regolazione vasomotoria, sia con azione diretta sui vasi della periferia, mentre nei casi in cui appare evidente la compartecipazione degli apparati centrale e periferico sarà necessario ricorrere alla stimolazione dell'uno e dell'altro.

III. — LE SINDROMI CIRCOLATORIE DI ALCUNE MALATTIE INFETTIVE ACUTE.

I quadri circolatori caratteristici delle malattie da infezione, tratteggiati nella loro fisiopatologia generale nei precedenti capitoli, s'intrecciano nelle singole malattie infettive in modo assai vario, risultandone per ognuna di esse degli aspetti clinici abbastanza caratteristici. E ciò in quanto i diversi agenti eziologici tendono a determinare con maggior intensità ora l'una ora l'altra delle sindromi circolatorie più sopra descritte.

I fenomeni circolatori della *difterite*, che molto frequentemente per la gravità loro improntano il quadro generale ed il decorso

della malattia, si estrinsecano in singoli casi in modo complesso, clinicamente, emodinamicamente e biochimicamente, per l'interferire dell'insufficienza circolatoria periferica e di quella cardiaca. La stessa disparità dei risultati sperimentali, biochimici ed emodinamici, ottenuti dai singoli ricercatori in corso di difterite, è la più palese conferma dell'associarsi in questa infezione delle due fondamentali sindromi circolatorie, il collasso e la insufficienza di cuore. Non crediamo, perciò, sia logico polarizzare in base a questo o quel dato sperimentale l'attenzione su di una sola sezione dell'apparato circolatorio, per interpretare le manifestazioni proprie della difterite. Le odierne vedute sulla patogenesi del collasso, per le quali l'importanza dei centri nervosi nella genesi del fatto morboso negli infettivi è stata notevolmente ridotta, portano ad attribuire scarso significato alle ricerche di Kiss e Horany-Hechst, dimostranti la integrità dei centri bulbari e diencefalici dei difterici. Per altro canto la facile, e talora spiccata, compromissione cardiaca, capace, per quanto fu detto, di mascherare i segni emodinamici di collasso, giustifica, senza consentire di assegnar loro un significato probativo per negare la origine periferica delle complicazioni circolatorie della difterite, i dati di Grunke che non ha visto in questa malattia una diminuzione della massa sanguigna circolante. Per contro v'ha una serie di dati che appoggiano lo stabilirsi nella difterite di uno stato di sub-collasso o di collasso: così Dieckhoff ha rilevato, specialmente nella difterite maligna, una diminuzione spiccata della massa sanguigna circolante, mentre altri numerosissimi autori hanno rilevato i segni ematochimici caratteristici della sindrome (ipocloremia). Bisogna ricordare, infine, che nella difterite si attua molto facilmente una insufficienza surrenale, documentata anche istologicamente (Thaddea, Dietrich), la cui importanza nella genesi del collasso è già stata illustrata.

Altri autori, come da noi il Forlini, hanno invocato anche nella patogenesi di questo collasso una compromissione della ipofisi. Dato però che nella difterite, se non di regola per lo meno nella grandissima maggioranza dei casi, si verifica, come dimostrano la ricerca ecgrafica ed istopatologica, una compromissione miocardica talora anche di notevole entità, non di rado le varie manife-

stazioni emodinamiche biochimiche e, quindi, anche cliniche del collasso, possono restare mascherate da quelle, esattamente opposte, dell'insufficienza cardiaca. Ben si comprende da tutto ciò come clinicamente, specialmente nella differite maligna dove i fenomeni circolatori assumono un andamento grave e tumultuoso, possa essere difficile la precisazione, se della catastrofe debba essere ritenuto responsabile il cuore od il circolo periferico. Contrariamente a quanto pretendono alcuni, di circoscrivere il centro patogenetico della fenomenologia circolatoria dei differici al cuore (Kiss e collaboratori, Grunke, Behr, Frank, ecc.) o 'al circolo periferico (Dieckoff, Plum, ecc.), noi crediamo che il medico debba riguardare il problema con spirito di alta obbiettività e con criterio estensivo. (Sisto, Menti, Addari). In tal senso ci siamo già espressi all'ultimo Raduno della Società Italiana di Cardiologia, affermando, nel corso della nostra Relazione, che «là dove i segni clinici non permettono di individuare con precisione quale dei due settori dell'apparato circolatorio sia il più compromesso, è doveroso uniformarsi alla premessa che è stata da noi posta come base essenziale di questa trattazione, che cioè ogni infezione, e tanto più quanto più essa è tossica, tende ad ingenerare una sindrome circolatoria complessa, dove la insufficienza periferica (collasso) e quella centrale (insufficienza cardiaca), s'intrecciano nel modo più vario, ma pur sempre entrambe presenti. In questo modo si potrà, pertanto, istituire una terapia del tutto razionale, ed adeguata alle varie esigenze della situazione morbosa degli ammalati». (Sisto e Gambigliani-Zoccoli). Tra tutte le infezioni acute la differite, certamente, è una di quelle che più frequentemente e più intensamente danneggiano il cuore. Seguendo i concetti di fisiopatologia generale precedentemente svolti, teniamo distinte le manifestazioni cardiache del periodo febbrile e quelle del periodo post-infettivo e della convalescenza, interpretando, quindi, le prime come miocardosi infettiva, le seconde come miocardite post-infettiva. Questa distinzione, fondata, per quanto abbiamo detto nella parte generale, su dati di ordine patogenetico e di ordine anatomico, trova riscontro e conferma nella clinica. Mentre infatti la fenomenologia miocardica, a base anatomica degenerativa, del periodo febbrile, segue nella sua evoluzione la evoluzione della malattia fondamentale, essendo la gra-

vità dell'una in generale improntata alla gravità della seconda, la fenomenologia, invece, del periodo della convalescenza, a base infiammatoria, presenta come suo netto carattere distintivo un'assoluta indipendenza ed autonomia, rispetto alla malattia fondamentale, di insorgenza e di decorso.

Potrà accadere talora che i fenomeni miocarditici si inizino più precocemente di quanto solitamente si suole osservare clinicamente ed anatomicamente (15° giorno); ma se invero tale evenienza può rendere difficile la interpretazione della sintomatologia e del reperto istopatologico in singoli casi, tuttavia non può incidere su di una enunciazione di patologia speciale, che per forza di cose dev'essere schematica: che cioè le manifestazioni del periodo febbrile sono di natura miocardosica, e quelle del periodo post-infettivo e della convalescenza di natura miocarditica. Nè l'aspetto complesso, a volte riscontrabile istopatologicamente per il sovrapporsi di fatti degenerativi e di fatti infiammatori, deve infirmare il concetto, svolto con ampiezza nella parte generale, della sostanziale diversità dei due quadri miocardici delle infezioni acute, la miocardosi infettiva e la miocardite post-infettiva.

Sarebbe illogico volere assegnare alla reazione interstiziale, infiammatoria, post-infettiva, significato di seconda fase di un processo unico, di cui la miocardosi iniziale sarebbe la prima fase; non v'è infatti, all'atto pratico rapporto alcuno tra i due quadri miocardosico e miocarditico, i quali, se fossero l'uno all'altro geneticamente legati, dovrebbero avere stretti rapporti di intensità e di decorso: il che, invece, non è, essendo che la miocardite post-infettiva si caratterizza proprio per una assoluta autonomia di insorgenza e di decorso.

E se talora il quadro istologico appare complesso nei suoi aspetti, e clinicamente può riuscire difficile apprezzare quanto spetti alla miocardosi e quanto alla miocardite, questo fatto non è sufficiente ad infirmare il concetto della indipendenza nosografica dei due momenti morbosi. Non si deve, poi, dimenticare che in rapporto all'istituirsi del processo infiammatorio interstiziale caratteristico della miocardite post-infettiva, possono attuarsi, più o meno intensi a seconda dei casi, dei processi degenerativi, che nulla hanno a che vedere con la miocardosi infettiva, ed espres-

sione della reazione parenchimale allo stimolo infiammatorio. La miocardosi infettiva difterica è manifestazione frequentissima, specialmente nelle forme maligne, in cui può assumere un andamento molto grave. Spetta al Nasso uno studio accurato delle lesioni miocardiche nella difterite maligna. Clinicamente i segni della sofferenza miocardica non sono sempre bene evidenti: pallore intenso, tachicardia o decisa bradicardia, vomito, disturbi del ritmo, dilatazione dell'aia cardiaca, eventualmente un ritmo di galoppo, sono gli elementi che appoggiano la diagnosi. Vi è pressochè costantemente ipotensione, riferibile sia alla debolezza miocardica, sia ai fenomeni d'insufficienza periferica. L'esame ecgrafico, utilissimo per mettere in evidenza precocemente e con precisione il danno miocardico dei difterici, permette di valutare le più varie alterazioni dell'attività elettrica del cuore: tachicardia sinusale, extrasistolia, in qualche caso aritmia totale, disturbi di conduzione (dal blocco di 1° grado al blocco a-v totale), slivellamento del tratto S-T, appiattimento, difasismo, inversione di T. Dal punto di vista prognostico hanno, per unanime consenso, significato molto severo il blocco di branca e delle arborizzazioni, mentre è da ritenersi fatale la prognosi del blocco a-v totale e della fibrillo-vibrazione ventricolare (De Matteis e De Mattia). Pure interessanti a questo riguardo sono i rilievi elettrocardiografici fatti nella Clinica Pediatrica di Nasso dallo Schwarz su 98 bambini difterici.

La miocardite post-difterica costituisce una minaccia che incombe sui malati, in generale, dopo la seconda settimana dall'inizio della fenomenologia acuta: ed il pericolo di tale complicanza non può ritenersi scongiurato fino oltre la 8ª settimana, pur essendo il periodo più critico compreso tra la 3ª e la 4ª settimana. Già fu detto circa la patogenesi della miocardite post-infettiva: ci limitiamo a far rilevare che la miocardite post-difterica, al pari di tutte le miocarditi post-infettive, riconosce una patogenesi squisitamente allergica. Gli aspetti clinici di questa complicanza sono molto diversi a seconda dei casi. Da forme lievissime evidenziabili solo ecgraficamente si può arrivare alle più clamorose manifestazioni dello scompenso di circolo, ed alla vibrofibrillazione ventricolare con morte improvvisa. Praticamente le forme gravi, portanti al quadro dello scompenso circolatorio irriducibile attraverso un pro-

gressivo, fatale decadimento dell'attività funzionale del circolo e dello stato generale, sono relativamente rare, mentre invece le forme lievi condizionanti la così detta piccola insufficienza miocardica della convalescenza della difterite sono abbastanza frequenti (50 % dei casi, secondo Mengoli). Queste forme, che di solito sono clinicamente del tutto mute, e spesso sono valutabili solo colla indagine ecgrafica, eventualmente praticata dopo uno sforzo, si risolvono, di solito, senza lasciare traccia alcuna in un periodo di tempo non eccessivamente lungo. Non bisogna però dimenticare che questi focolai di miocardite post-infettiva, proprio per la loro natura allergico-iperergica, sono dotati di una spiccatissima potenzialità evolutiva la quale, qualora si renda attuale, può portare alle estreme conseguenze. Ed al riguardo si deve tenere presente che la fatica è uno dei fattori principali che sono in grado di rendere attuale la suddetta potenziale capacità evolutiva dei focolai miocarditici allergico-iperergici. Ricordiamo, infine, che, secondo Parade e Behr, la presenza di questi focolai, in quanto capaci di provocare uno stato di abnorme eccitabilità del muscolo cardiaco, rappresenta un elemento di fondamentale importanza nella genesi della vibro-fibrillazione ventricolare, che è la causa forse più frequente delle morti improvvise nei convalescenti di difterite. Per tutto questo, e data la frequenza abbastanza elevata con cui si manifestano queste forme lievi di miocardite post-difterica, si deve concludere che essa costituisce un elemento di notevole interesse clinico, da valutarsi attentamente nel fissare gli indirizzi terapeutici del periodo immediatamente post-infettivo e della convalescenza. Non già nei confronti della complicità in sé stessa, che per la sua modesta entità non comporta modificazioni della dinamica cardiaca, che, perciò, è più dannoso che utile influenzare con questa o quella terapia medicamentosa, ma soprattutto in rapporto alle norme igieniche che evidentemente devono uniformarsi ad un criterio di oculatezza e di prudenza, ad evitare che una complicità di scarso significato, ma pur tuttavia dotata per sua intrinseca natura di capacità evolutiva, possa portare a manifestazioni gravi e pericolose.

Per non cadere in inutili ripetizioni, accenniamo sin d'ora che quanto abbiamo scritto a proposito della miocardite post-difterica,

vale per la maggior parte delle malattie infettive acute, nella cui fase immediatamente post-infettiva o della convalescenza è oggi largamente ammesso essere facile l'insorgenza di un danno miocardico (il più delle volte lieve e solo apprezzabile sull'ecgramma), che noi, per le ragioni esposte nella parte generale, interpretiamo come miocarditi postinfettive allergico-iperergiche.

Le più gravi manifestazioni circolatorie della *scarlattina* sono quelle del periodo febbrile, e tra esse è senza alcun dubbio la più importante il collasso. Una modica miocardosi scarlattinosa, seppure di scarso significato clinico, è pur tuttavia facile a riscontrarsi, specialmente attraverso la sistematica applicazione dell'esame ecgrafico.

La miocardite post-scarlattinosa, al pari delle endocarditi e delle pericarditi scarlattinose, è complicanza clinicamente rara: e, qualora si manifesti, essa è povera di segni e di prognosi del tutto favorevole. In qualche raro caso la complicanza può portare a morte col quadro dello scompenso di circolo. Questi rilievi clinici contrastano con quelli istopatologici, dai quali la complicanza risulta invece frequentissima; la ragione di questo divario, tenuto presente che al tavolo anatomico giungono per ragioni evidenti i soggetti in cui più grave è decorsa la fenomenologia tossica, e, quindi, più facili sono state le complicanze, noi crediamo sia in parte da riferire anche al fatto che le alterazioni anatomiche, pur stabilendosi molto facilmente, solo in un esiguo numero di casi assumono una tale importanza da portare a modificazioni clinicamente evidenti della funzionalità cardiaca. Sulla frequenza e sulla gravità della miocardite post-scarlattinosa influisce il genio epidemico della malattia, in funzione anche, probabilmente, del clima e dell'ambiente.

Anatomicamente la miocardite post-scarlattinosa presenta aspetto diverso a seconda dei casi, e a seconda della durata della malattia. A volte si ha una distribuzione a focolaio, altre volte invece una vera e propria miocardite interstiziale diffusa.

I focolai miocarditici scarlattinosi possono essere suddivisi, secondo Eckert-Möbius in tre diversi tipi: 1° semplice iperplasia mesenchimale a facile disposizione perivascolare; 2° noduli scarlattinosi caratterizzati da iperplasia connettivale e da infiltrazione

leucocitaria e linfocitaria; 3° noduli similreumatici, con cellule giganti. La componente parenchimale della miocardite scarlattinosa è di solito abbastanza scarsa, pur potendo essere in qualche caso spiccata o addirittura imponente (Gardère). L'intensità della reazione nodulare, e la formazione di noduli similreumatici è strettamente dipendente, come ha messo in evidenza con chiarezza Eckert-Möbius, dal protrarsi della malattia. La non costante formazione di granulomi similreumatici e la loro comparsa tardiva nella miocardite scarlattinosa sono gli elementi fondamentali che valgono a differenziarla nettamente, nonostante che alcuni autori vogliano sostenerne la identità, dalla miocardite reumatica, nella quale, invece, già al primo insorgere della malattia e regolarmente in tutti i casi sono rilevabili i tipici granulomi di Aschoff.

Clinicamente, come già abbiamo detto, la miocardite scarlattinosa offre, di solito, una sintomatologia molto scarsa. Il suo iniziarsi può essere press'a poco fissato alla seconda settimana: un modico movimento febbrile, la comparsa di tachicardia, a volte di un rumore di soffio sistolico, un certo grado di dilatazione dell'aia di ottusità del cuore, sono i fenomeni iniziali della forma morbosa. La quale nel maggior numero dei casi si risolve abbastanza rapidamente, senza aver causato ai malati particolari disturbi. A volte invece insorgono cardiopalmo, dolori alla regione precordiale, senso di oppressione, dispnea, diminuzione della diuresi. Anche in questi casi la prognosi è generalmente buona: Haase non ha mai visto ad esempio danni miocardici duraturi su un complesso di 850 scarlattinosi studiati. Molto raramente la miocardite scarlattinosa porta a morte col tipico quadro dello scompenso di circolo.

Ecgraficamente i segni della miocardite post-scarlattinosa compaiono fra il 13° e il 34° giorno. Più di spesso però essi non sono accompagnati da una fenomenologia clinica, soggettiva od oggettiva, evidente. Si tratta per lo più di alterazioni del tratto P-R e dell'onda T. Faulkner, Place ed Ohler nei loro 11 casi (su un complesso di 171 ammalati esaminati) trovano in 5 un allungamento di P-R, ed in 6 un appiattimento ed un'inversione di T. Echague ritiene che la miocardite scarlattinosa porti specialmente a modificazioni patologiche (appiattimento, inversione, di-

fasismo) dell'onda T. In complesso non frequenti sono negli scarlattinosi le alterazioni elettrocardiografiche.

Molto rare sono le pericarditi e le endocarditi scarlattinose: dalla disamina delle varie statistiche si può calcolare che esse abbiano una frequenza oscillante tra il 0,30 e l'1 %. Nella Clinica Pediatrica di Milano su 65 scarlattinosi Schwarz ha visto un solo caso di endocardite. A proposito di endocarditi da scarlattina, specialmente quando il vizio valvolare si è riscontrato qualche tempo dopo la risoluzione della malattia, bisogna tener conto della possibilità del sovrapporsi alla infezione streptococcica scarlattinosa, della infezione reumatica. L'evenienza, del resto, non è difficile a comprendersi quando si pensi che le infezioni streptococciche determinano su un terreno favorevole una specie di anergia nei confronti dell'infezione reumatica. Perciò, in accordo con quanto hanno fatto rilevare Kramer e Fahr, noi crediamo che questa possibilità del sovrapporsi di un episodio reumatico ad una scarlattina, debba essere tenuta ben presente nel giudicare la natura di eventuali endocarditi conseguenti ad una scarlattina.

Anche nelle arterie e nelle vene, espressione di una reazione allergico-iperergica, sono state descritte delle reazioni vasculitiche, col tipico granuloma scarlattinoso.

Le complicanze cardiovascolari del *tifo* rientrano esattamente entro i quadri fisiopatologici e clinici tracciati nella parte generale. Nel periodo febbrile domina la scena la insufficienza circolatoria periferica, sostenuta da uno stato di sub-collasso, che può sfociare, non di rado improvvisamente, nel collasso vero e proprio.

Non manca, di regola, come si è potuto rilevare colla sistematica applicazione della ricerca ecgrafica, una compromissione del miocardio (miocardosi infettiva) condizionante un certo grado, ora più ora meno spiccato, di debolezza cardiaca, le cui ripercussioni sulla dinamica circolatoria non si devono trascurare, soprattutto nei confronti della terapia. Tale associarsi, in corso di tifo, del collasso e della debolezza miocardica, dimostrano anche le ricerche emodinamiche di Dogliotti.

Nella convalescenza si stabilisce, talora, una miocardite post-tifosa. Essa s'inizia di solito una-due settimane dopo il completo febbramento; a volte si accompagna con una pleurite secca, pur

essa tipica espressione di reazione allergico-iperergica. Un modico rialzo termico, che può simulare una ricaduta della malattia, una spiccata tachicardia e qualche volta la comparsa di aritmie, sono i primi sintomi della complicanza. Non di rado si rileva una forte labilità della frequenza del polso, per cui la più lieve fatica produce una spiccata tachicardia. Generalmente in uno spazio di tempo relativamente breve i sintomi si dileguano e la forma morbosa guarisce completamente. Raramente si arriva allo scompenso conclamato di circolo.

I fattori determinanti il danno circolatorio nella *polmonite* sono molteplici e tutt'affatto particolari. Alla tossicosi infettiva, causa, secondo gli schemi più sopra prospettati, delle fondamentali sindromi circolatorie delle malattie acute da infezione, si devono aggiungere due momenti morbosi, strettamente legati alla presenza del processo flogistico polmonare, e cioè l'aumento delle resistenze nel piccolo circolo, e la ipossiemia. La spiccatissima tendenza al collasso ed i marcati fenomeni di debolezza miocardica, specialmente riferibili al cuore destro, trovano in questi due fattori di squilibrio una precisa giustificazione. L'ipossiemia, infatti, favorisce ed aggrava quelle alterazioni della permeabilità capillare che tanta parte prendono nella genesi del collasso e della miocardosi infettiva, mentre l'aumento delle resistenze del piccolo circolo molto probabilmente è la causa, come fa opportunamente rilevare Cassano, dell'elettivo prodursi, o nullameno della loro particolare gravità, di lesioni degenerative nell'atrio destro, in quanto per tale aumento di resistenza la sua muscolatura deve sostenere, pur trovandosi in inadeguate condizioni di ossigenazione, un lavoro abnormemente elevato.

In corso d'*infezione brucellare* può con una certa facilità manifestarsi uno stato di sofferenza miocardica di solito non molto spiccata e rilevabile essenzialmente col tracciato ecgrafico. Tale sofferenza va riferita alla miocardosi infettiva ed alla miocardite post-infettiva, essendo, probabilmente, di natura miocardosica le alterazioni del periodo febbrile che si attenuano o cessano nella fase di *apiressia*, miocarditiche invece quelle che presentano, rispetto ai vari periodi di riacutizzazione, una evidente autonomia. Complicazione molto grave, e fortunatamente, non molto

frequente (1,42 % di tutti i casi, secondo Signorelli) è la endocardite brucellare. Essa colpisce di preferenza valvole già lese, e, qualora si impianti su valvole sane, quelle maggiormente colpite sono le aortiche (Signorelli).

Al pari di tutte le altre malattie infettive acute, la *influenza* può indurre le varie complicanze cardiovascolari elencate nella parte generale. Si distacca, però, dalle altre infezioni per un netto polimorfismo dei quadri circolatori rilevabili nelle singole epidemie. A volte si impongono alla attenzione del medico i fenomeni di insufficienza periferica, che possono portare ad episodi gravissimi di collasso; altre volte prevalgono, fino ad assumere una parte di primo piano nel quadro generale della malattia, le manifestazioni cardiache soprattutto sotto forma d'insufficienza miocardica.

Secondo le osservazioni degli autori tedeschi, rare furono le complicanze cardiache nella epidemia del 1890 (Krehl), del 1918-19 (Attinger) e del 1936-37 (Kahlstorf): in quella del 1940 invece molto di frequente si manifestarono segni di insufficienza miocardica durante il periodo febbrile (Attinger, Klewitz).

Tale fenomenologia miocardica, riferibile, per quanto si disse in precedenza, alla miocardosi infettiva, si palesa spesso con sensazioni dolorose al precordio che, com'era già stato rilevato dai vecchi clinici (Drasche, ecc.), possono talora acquistare i caratteri di un tipico attacco di angina. Qualche volta compaiono disturbi del ritmo (extrasistoli, aritmia totale); ecgraficamente si nota allungamento di P-Q, frequentemente slivellamento di S-T, espressione ecgrafica di insufficienza coronarica che trova il suo preciso riscontro nelle manifestazioni dolorose denunciate dal malato.

La miocardite post-influenzale è già nota dal punto di vista clinico da lungo tempo. Già nelle epidemie del 1729, 1732, 1755 furono osservati dei casi di morte improvvisa nella convalescenza, riferiti ad un'acuta insufficienza di cuore. Analoghe osservazioni sono state fatte successivamente. Negli ultimi tempi, la sistematica applicazione dell'esame ecgrafico nei convalescenti d'influenza ha permesso di mettere in evidenza che un danno miocardico post-infettivo se pure scompagnato da qualsiasi ripercussione clinica, è tutt'altro che infrequente a verificarsi, al pari del resto di quanto accade, come si è detto, più o meno in tutte le malattie infettive acute.

Particolarmente interessanti si presentano per il medico le ripercussioni della tossicosi influenzale su cuori, ed in particolare su miocardi, precedentemente lesi. Premettiamo che a questo riguardo estendiamo il concetto d'influenza e di grippe, anche a quelle forme infettive isolate, spesso accompagnate da fenomeni mucosistici delle prime vie del respiro e da tracheobronchiti, a decorso blando, che così spesso occorrono alla nostra osservazione: forme che appunto indipendentemente da un netto carattere epidemico, passano comunemente sotto la definizione generica di episodi grippali. Tale allargamento del concetto d'influenza ci pare lecito, data la incertezza che regna tuttora circa l'eziologia di questa infezione, mentre d'altra parte i caratteri clinici delle suddette forme morbose si avvicinano notevolmente a quelli della tipica influenza epidemica.

Nei confronti di una preesistente infezione reumatica, l'influenza si comporta in modo molto vario: talora una forma anche grave passa senza indurre modificazione alcuna nelle vecchie manifestazioni reumatiche, altre volte invece si nota un riprendersi, in qualche caso anche violento, del vecchio reumatismo. A noi è accaduto di vedere un'evenienza di questo genere in seguito ad una tipica broncopolmonite influenzale. Miocarditi acute, a carattere evolutivo, e che possono portare alle estreme conseguenze, si vedono talvolta insorgere dipendentemente ai cosiddetti banali episodi grippali, in soggetti portatori di lesioni miocardiche più o meno palesi (arteriosclerosi, coronariti, cuore senile, ecc.). Esse possono anche costituire il *primum movens* di uno scompenso cronico di circolo. Casi di questo genere, del tutto simili a quelli pubblicati da Wuhrmann, sono relativamente frequenti. La patogenesi di queste miocarditi va ricondotta, secondo noi, ad uno stato patergico del miocardio, determinato dalla preesistente affezione, per il quale, di fronte alla tossicosi della sopraggiunta infezione, si sviluppa una reazione interstiziale iperergica. Se poi questi episodi febbrili, a indiscutibile base infettiva, di solito fugaci e privi di ogni conseguenza, siano veramente delle influenze, è tutt'altro che certo: certi sono i rapporti tra essi e l'instaurarsi, su vecchie lesioni miocardiche, di miocarditi acute ed è su questo dato di fatto che ci preme soprattutto richiamare l'attenzione.

Un breve cenno meritano i disordini circolatori del *tifo esantematico* e della *dissenteria*, oggi specialmente che, in rapporto allo stato di guerra, queste malattie possono farsi più frequenti. Tra le manifestazioni cliniche del *tifo esantematico* la sofferenza del circolo occupa una parte tutt'altro che trascurabile, data la intrinseca essenza dell'affezione, consistente appunto in una infezione determinante la formazione di noduli specifici diffusamente nel sistema vasale (capillari ed arteriole) (Randerath). I disturbi circolatori del tifo esantematico traggono, perciò, la loro origine da diversi fattori determinanti.

Frequente e grave (Holler), è, nel corso di questa infezione, il collasso, sostenuto oltre che dai vari momenti collassanti tratteggiati nella parte generale, da una meiotrofia funzionale del centro dei vasomotori, condizionata specialmente dagli squilibri circolatori che le diffuse lesioni vasali inducono in esso, e patogeneticamente equiparabile alla varia fenomenologia nervosa della malattia, nonché da un'inibizione funzionale, sostenuta dalla formazione dei noduli specifici, delle arteriole e dei capillari periferici. Infine, qualora la lesione fondamentale del tifo esantematico, il tipico nodulo, assuma uno sviluppo intenso nel miocardio, si possono avere dei quadri, a volte molto gravi, d'insufficienza cardiaca.

Nel periodo acuto della *dissenteria* la manifestazione circolatoria più frequente e più grave è il collasso, riferibile essenzialmente alla grave disidratazione indotta dai disturbi intestinali. Manifestazioni cardiache clinicamente ben apprezzabili si osservano nel periodo della convalescenza; Walter in un accurato studio ha potuto mettere chiaramente in evidenza la natura strettamente allergica di queste manifestazioni circolatorie. Egli le interpreta come reazioni di natura vegetativa allo stato di tossicosi: in base a quanto abbiamo riferito nella parte generale, noi crediamo che, oltre allo squilibrio neurovegetativo, si debba assegnare un significato abbastanza preciso nella interpretazione di questa fenomenologia alla formazione di focolai di miocardite post-infettiva.

Del resto vedremo tra breve, esponendo i disturbi circolatori delle infezioni focali quanto stretti, a nostro avviso, siano i rapporti intercorrenti tra allergia da un lato e reazioni circolatorie vege-

tative e miocarditi a tipo post-infettivo dall'altro, e quanto difficile sia porre un limite netto di distinzione tra compromissioni esclusivamente funzionali e compromissioni funzionali ed organiche ad un tempo. Clinicamente questi disturbi cardiaci della convalescenza della dissenteria consistono essenzialmente in una spiccata tachicardia, in facile cardiopalmo, in senso di oppressione e talora di dolore alla regione precordiale. Hanno prognosi favorevole, ed in periodo di tempo di solito non molto lungo passano a guarigione completa.

Anche nelle *infezioni focali acute* si attua una miocardosi infettiva, specialmente evidente alla ricerca ecgrafica (Chini ecc.). Molto frequenti sono le miocarditi post-infettive, generalmente molto blande e scompagnate da una evidente sintomatologia, talora a decorso più grave, accompagnate in qualche caso da segni netti di insufficienza coronarica (Parade).

Particolare interesse offre lo studio delle alterazioni circolatorie nelle *infezioni focali ad andamento cronico*, specialmente tonsilliti ed infezioni dentarie croniche. Da questi focolai si ha la immisione in circolo periodicamente di germi e continuativamente di tossici, di origine batterica e di origine tissurale: a questi fenomeni, legati alla presenza del focolaio infetto, si contrappongono, espressione della reazione organica, le modificazioni dello stato immunitario, inteso nel senso più largo della parola, e cioè nei suoi diversi aspetti di iposensibilità e di ipersensibilità. Stato immunitario complesso, poi, poichè nel suo determinismo concorrono due diversi fattori, i germi ed i tossici. È fondamentalmente in funzione di questi tre momenti, batteriemia, tossicosi, modificazione della reattività organica, che si sviluppano le alterazioni circolatorie nelle infezioni focali. Tali alterazioni, molto varie nei loro aspetti clinici, comprendono le neurosi cardiovascolari e le carditi e vasculiti organiche.

Alle infezioni focali spetta una parte di primo piano fra le varie cause eziologiche delle neurosi cardiovascolari, e specialmente delle neurosi cardiache, le quali si inseriscono, di solito, in un quadro complesso di distonia neurovegetativa, e di cui fa parte spesso anche una spiccata componente psichica, risultandone una tipica sindrome neurastenica. La patogenesi di queste manifestazioni

neurovegetative va probabilmente riportata alla influenza esercitata dalla tossicosi sui centri diencefalici e sui centri vegetativi cardiaci, e, forse, in parte sulle ghiandole a secrezione interna. È certo, come ha potuto rilevare Gambigliani Zoccoli su un complesso di 1500 soldati osservati in questi ultimi mesi in un ospedale militare, che l'associazione di turbe generiche a tipo neurosico della funzionalità cardiaca con cronici focolai infetti è molto frequente. Lungo sarebbe fermarsi qui a tratteggiare i diversi aspetti disfunzionali cardiaci nei portatori di infezioni focali croniche: ci limitiamo a ricordare che si tratta, in genere, di soggetti che lamentano senso vago di oppressione e talora di dolori al precordio, insonnia, facile cefalea. Nella massima parte dei casi sono bradicardici: nell'ecgramma si nota con una certa frequenza un allungamento del tratto P-Q. Il cuore risulta sempre, anche radiologicamente, in limiti.

Tra le varie forme di carditi organiche riferibili alle infezioni focali ricordiamo le miocarditi, forse con spiccata impronta coronarica, acute o croniche, che insorgono talora in soggetti portatori di foci in seguito ad un sovraccarico (Hochrein, Reindell): il fatto è stato specialmente osservato negli sportivi. L'origine di queste miocarditi, che a volte portano a morte i malati, può dipendere o dallo stabilirsi di uno stato patergico miocardico da sovraccarico, per cui i tossici ed i germi provenienti dal *focus*, fino allora innocui, scatenano una reazione iperergica, oppure dall'improvviso attivarsi, sempre sotto lo stimolo del sovraccarico, con tendenze evolutive, di focolai miocarditici torpidi e sopiti, o prodotti dalla diretta azione di germi o, il che riteniamo più probabile, attuatisi su un terreno allergico iperergico realizzato dalla tossicosi o, forse, dalla periodica batteriemia. Con che frequenza poi questi focolai miocarditici si formino e con che frequenza essi si associno agli stati disfunzionali cardiaci, cui abbiamo dianzi accennato concorrendo eventualmente a determinarli, è difficile dire. C'è, in altre parole, da chiedersi se quelle manifestazioni cardiache e circolatorie, che abitualmente definiamo come funzionali, siano veramente tali o solamente tali: e se esse non siano a volte suscettibili, in funzione di una loro componente organica, di evolvere in una miocardite diffusa. In

questi interrogativi si compendiano, a onor del vero, dei problemi di alto interesse clinico che meritano di essere prospettati e studiati. Anche in assenza di evidenti segni clinici, ivi compresi quelli ecgrafici, di sofferenza miocardica, accade abbastanza spesso di restare dubbiosi di fronte ad individui denunciati disturbi circolatori soggettivi, in apparenza facilmente inquadrabili nei limiti di uno squilibrio vegetativo dell'attività cardiocircolatoria, e portatori di numerosi focolai infetti (tonsilliti croniche e granulomi dentari), quale sia l'evoluzione delle loro manifestazioni circolatorie, e quanta parte spetti, nella patogenesi di tali manifestazioni, alla sovvertita funzionalità neurovegetativa, e quanto eventualmente ad un patimento intrinseco delle strutture miocardiche. Ciò in particolar modo quando risultano tra i dati anamnestici sensazioni dolorose alla regione precordiale, che pur potendo avere uno squisito significato funzionale, fanno tuttavia riflettere circa la loro patogenesi se l'esame clinico consente il rilievo di foci, dato che il fondamentale aspetto delle lesioni miocardiche da infezioni focali, rilevabile all'indagine istologica, sia nell'uomo che sperimentalmente sull'animale, è costituito da reazioni infiammatorie perivasculitiche e vasculitiche delle arteriole coronariche, che possono evolvere fino alla formazione di noduletti sclerotici da insufficienza coronarica, secondo le note modalità indicate da Buchner.

Riportiamo ancora un esempio: le bradicardie sinusali, talora molto spiccate (40-45), accompagnate in qualche caso da un allungamento del tratto P-Q, facilmente reperibili, com'è risultato all'osservazione di uno di noi nei soldati, in indiscutibile rapporto con foci orali, pur non dimostrando, di regola, all'indagine ecgrafica una fenomenologia chiara di sofferenza miocardica, sono sempre da considerare unicamente dipendenti da una eccitazione vagale pura e semplice? O non piuttosto sono la conseguenza di un danno intrinseco delle fibrocellule del seno, espressione di processi miocardosici o miocarditici o coronarici? Entrambe le possibilità debbono essere prese in considerazione nella valutazione clinica di questi malati: e l'eventualità di un danno miocardico, sia pure blando e non ancora tale da poter essere individuato coi nostri mezzi di esame, non dev'essere sottovalutato; sopra

tutto quando si pensi alle osservazioni di Delius, il quale ha potuto constatare che su 10 soggetti dimessi durante la scorsa guerra da un ospedale militare con diagnosi di neurosi cardiaca, in 8 si è manifestata, a distanza di qualche anno, e senza che siano intervenute nuove cause morbose, un'insufficienza di circolo, mentre negli altri due è stata rilevata una ipertensione.

Quanto brevemente abbiamo accennato porta alla conclusione che di fronte a quei disturbi che si possono compendiare nella larga espressione di neurosi cardiache, si impongono la ricerca attenta dei foci che, qualora presenti, è necessario radicalmente bonificare, nonchè un attento esame fisiopatologico della funzionalità cardiaca (ecgramma a riposo e dopo sforzo). Il giudizio prognostico, poi, è bene sia ispirato ad un criterio prudenziale, che solo i risultati della terapia e l'andamento clinico successivo potranno definire.

Le ripercussioni circolatorie delle *sepsi* sono varie e multiformi, e possono essere suddivise schematicamente in tossiche (collasso, miocardosi, miocardite post-infettiva e vasculiti post-infettive), ed in bacillari (endomiopericarditi settiche, acute e croniche, vasculiti settiche). Circa le manifestazioni di origine tossica ci limitiamo a ricordare la frequenza e la gravità del collasso nel corso delle varie setticemie.

La miocardosi, pur essendo fenomeno costante, è tuttavia di assai difficile apprezzamento, confondendosi i suoi segni nel grave quadro generale della malattia.

La miocardite post-infettiva e le vasculiti post-infettive hanno una importanza del tutto trascurabile nelle sepsi acute in quanto il più delle volte la rapidità di decorso e la gravità di queste affezioni non consentono il realizzarsi di quella particolare reattività del substrato organico che è alla loro base.

Lesioni infiammatorie coi caratteri dell'infiammazione allergico iperergica nel miocardio e specialmente nei vasi sono molto più facilmente reperibili nelle sepsi streptococciche croniche (Siegmund, Fahr).

Le lesioni circolatorie, di gran lunga più frequenti e più importanti nelle sepsi, sono certamente le batteriche ed in particolare le lesioni cardiache. Esse si presentano al clinico ed all'anatomico,

dipendentemente alle caratteristiche evolutive delle sepsi stesse che le accompagnano e le sostengono, sotto forma acuta e sotto forma cronica. Delle forme acute occupa tra tutte un posto di primo piano la endocardite settica acuta. Essa è reperibile (Lenhartz, Curschmann) in circa $\frac{1}{3}$, $\frac{1}{4}$ di tutte le sepsi. Non è il caso di soffermarsi sugli aspetti clinici di questa forma morbosa che sono largamente noti. Ricordiamo solo che essa, contrariamente a quanto sostiene Schottmüller che vede nel focolaio endocarditico il punto di partenza della sepsi, dev'essere riguardata come una vera e propria complicanza di una sepsi già stabilita, in quanto il fatto stesso che si formi un'endocardite, e dato che all'endocardio i germi possono giungere solo per via sanguigna, indica che nell'organismo si è realizzato un complesso di condizioni tali da rendere l'episodio batteriemico una tipica setticemia. Noi riteniamo, perciò, che le endocarditi settiche rappresentino una manifestazione di una reazione generale di fronte alle infezioni (De Vecchi, Violante e Bernardini).

Le endocarditi settiche acute colpiscono di preferenza il cuore sinistro: a volte s'impiantano su valvole già lese (soprattutto da una pregressa endocardite reumatica, rarissimamente su di una vecchia lue valvolare), a volte invece rispettano le valvole ammalate per offendere quelle sane. La loro eziologia è varia, quanto quella delle sepsi: le più frequenti sono le stafilococciche e le streptococciche; non mancano però quelle pneumococciche, quelle meningococciche, e quelle gonococciche, che presentano una frequenza tutt'altro che trascurabile nelle statistiche americane. Sugli aspetti clinici di queste diverse forme di endocarditi settiche ci siamo intrattenuti nella nostra relazione al VII Raduno della Società Italiana di Cardiologia. I germi che sostengono lo stato di sepsi possono invadere il miocardio per via linfatica, dai focolai endocarditici, e per via ematogena. In generale producono nelle carni del cuore dei processi suppurativi, e possono portare alla formazione di veri e propri ascessi. Le miocarditi settiche, specialmente se superficiali, si accompagnano facilmente ad una pericardite da propagazione. La prognosi della miocardite settica è però meno severa di quella della endocardite, poichè, a volte, anche delle notevoli raccolte ascessuali, qualora guarisca la sepsi, passano a guarir-

gione senza lasciare tracce funzionali di qualche importanza. Per ragioni evidenti acquistano un significato prognostico particolarmente grave i focolai che si localizzano nel sistema di conduzione. Delle endocarditi settiche croniche merita di essere ricordata la così detta endocardite lenta, ormai ben nota nel suo quadro clinico. La magistrale descrizione di questa forma morbosa dettata dallo Schottmuller dev'essere però oggi, alla luce di una larga serie di contributi casistici, ritoccata nei confronti della eziologia, nel senso che molti altri germi, oltre allo *streptococcus viridans*, seppure con minore frequenza di quest'ultimo, possono essere a base della malattia. Entrano così in causa, di volta in volta, l'enterococco, il pneumococco, il meningococco, il bacillo capsulato di Friedländer. Alla endocardite lenta si associa molto frequentemente (Buchbinder e Saphir ed altri) una miocardite settica cronica, ora a focolai (di origine spesso locale per contiguità dal focolaio endocarditico), ora diffusa (ematogena). A queste manifestazioni miocardiche spetta una parte di primo piano nel determinismo di quello stato di scompenso di circolo, più o meno palese a seconda dei casi, che clinicamente ed anatomicamente si stabilisce in corso di endocardite lenta.

RIASSUNTO

L'apparato circolatorio è largamente interessato nelle malattie acute da infezione.

Oltre alle alterazioni anatomiche meglio note dell'endocardio, del pericardio, dei vasi, hanno grande importanza una serie di manifestazioni che possono riunirsi in due gruppi: quelle miocardiche e quelle circolatorie periferiche.

Il miocardio di fronte all'intossicazione infettiva reagisce in primo tempo con fenomeni degenerativi di miocardiosi, analoghi a quelli che si svolgono in altri parenchimi, e che, secondo alcuni AA., come espressione di un'alterata permeabilità dell'endotelio capillare, sono accompagnati da versamento sieroso negli interstizi cellulari; processi degenerativi capaci di completa reversione o pure passibili anche di portare a distruzione delle fibrocellule muscolari e loro sostituzione con tessuto connettivo. In secondo tempo il miocardio, per effetto dell'infezione, può soggiacere ad un processo infiammatorio miocarditico interstiziale con le sue conseguenze derivate dal passaggio allo stato cronico. Tale miocardite è conseguenza di una modificazione allergica del substrato organico determinatasi nel primo periodo dell'infezione, come è dimostrato anche dal reperto anatomico istologico che ha molte delle caratteristiche fondamentali dell'infiammazione allergico-ipergergica (infiltrazione fibrinoide, formazione di granulomi perivascolari, compartecipazione notevole del parenchima, tendenza ad evoluzione verso la sclerosi).

L'importanza della modificazione del substrato organico è dimostrata anche dalla maggior facilità con cui il processo miocarditico si stabilisce su cuori, che, già in precedenza, avevano subito un insulto di una malattia da infezione.

Le manifestazioni circolatorie periferiche della massima importanza nelle malattie da infezione sono costituite dal collasso, a base del quale sta la alterata ripartizione del sangue nel sistema vasale, per cui il sangue si accumula nei depositi naturali, specialmente nel territorio dello splancnico, venendo a diminuire la quantità di esso che refluisce al cuore; e ciò in misura notevole, fino cioè a un terzo e più del volume totale. Il collasso è determinato dall'azione dei tossici per una parte sui centri del midollo allungato e sui centri superiori simpatici e parasimpatici del cervello intermedio, che portano alla dilatazione vasale periferica, per altra parte sull'endotelio capillare che diviene abnormemente permeabile al plasma sanguigno che viene così a riversarsi negli interstizi cellulari. Inoltre a determinare il collasso nelle malattie da infezione intervengono ancora le alterazioni del ricambio: perdita di acqua e di sali, accumulo di cloruro di sodio nei tessuti e impoverimento in circolo, e le alterazioni delle secrezioni ormoniche, specialmente l'iposurrenalismo.

Segue la trattazione della sintomatologia delle varie manifestazioni circolative centrali e periferiche.

In una seconda parte viene trattato in modo particolare il comportamento dell'apparato circolatorio nelle più importanti malattie da infezione: difterite, influenza, scarlattina, sepsi, infezioni focali ecc.

Le alterazioni circolatorie della difterite specialmente frequenti e gravi nelle forme maligne, sono da riferirsi ad una compromissione globale del circolo, manifestandosi così, sia i fenomeni del collasso, sia quelli della insufficienza cardiaca per diffusa compromissione del miocardio. Per quanto si riferisce a quest'ultima nel periodo febbrile della malattia è soprattutto spiccata e preoccupante la miocardosi, mentre nel periodo della convalescenza acquista particolare significato la miocardite post-difterica.

La complicazione circolatoria più temibile della scarlattina è il collasso; nel periodo della convalescenza, però, per quanto raramente, può insorgere una miocardite post-scarlattinosa, di solito a prognosi benigna.

Le sepsi determinano, come è noto, molto facilmente delle gravi complicazioni cardiache: domina su tutte l'endocardite settica, di cui vengono discusse le modalità di insorgenza e gli aspetti clinici.

Molto rari possono essere i fenomeni circolatori dell'infezione brucellare: collasso, miocardosi, miocardite interstiziale, endocardite settica.

L'influenza induce nell'apparato circolatorio alterazioni molto variabili da epidemia ad epidemia: ma prevalgono i fenomeni periferici (collasso) su quelli centrali (miocardosi), che con una certa frequenza sono causa di manifestazioni dolorose a tipo anginoso.

Le infezioni focali, infine, attraverso i fenomeni di sensibilizzazione che la continua immissione in circolo di tossici e di germi determina, sono causa frequente di una fenomenologia circolatoria complessa, rientrante clinicamente entro i grandi limiti delle cosiddette nevrosi cardiache. Sono presi in esame i rapporti che possono intercorrere tra queste cosiddette nevrosi cardiache ed eventuali alterazioni del miocardio, riferibili a focali di miocardite allergica iperergica. Si conclude peraltro che la valutazione dei fatti deve essere molto attenta, ad evitare di interpretare come semplici fatti funzionali dei fenomeni costituiti da lesioni latenti.

