

Molise B73/

Dott. F. MARCONI, ass. e doc.

Dall'Istituto di Clinica Medica Generale e Terapia Medica dell'Università di Roma.

Direttore: Prof. C. Frugoni.

56
484

Su di un carattere di periodicità stagionale di alcune febbricole

Estratto da «CLINICA NUOVA»

Dicembre 1946 A. II - N. 12

«CLINICA NUOVA»

RASSEGNA DEL PROGRESSO MEDICO INTERNAZIONALE

DIREZIONE, REDAZIONE, AMMINISTRAZIONE

ROMA - VIALE XXI APRILE, 13 - TEL. 82458

In parecchi anni di osservazione ho potuto raccogliere (dagli archivi, dalle corsie e dagli ambulatori della Clinica, o indirzzatemi della cortesia di amici e colleghi) un gran numero di « febbricole », ed un enorme materiale bibliografico sull'argomento, seppur limitato dalle note difficoltà belliche e postbelliche.

Ciò deriva dal fatto, di comune osservazione, sia per il clinico che particolarmente per il medico pratico, che numerosi individui, in maggioranza di sesso femminile, clinicamente sani ed il più delle volte in buone condizioni generali, presentano come unico fatto morboso una tenace, monotona, esasperante febbricola, la cui natura nessuna ricerca riesce a precisare ed in cui le più svariate terapie risultano spesso inefficaci.

Intendo qui riferirmi a quelle febbricole che realizzano il tipo della « pura febbricola neuro-vegetativa » nel senso e secondo la classificazione di Medvei e Stern (1), e che non rappresentano la manifestazione febbrile sintomatica di un qualsiasi processo morboso in atto (tubercolare, focale o tossinfettivo in senso lato), o da poco trascorso (febbricole postinfettive residue, o ipertermie postinfettive o residuali o postfebrili [Nachfiebern secondo Landa (2) e Medvei e Stern (1)], o di una primaria, da molti AA. oggi ammessa [Jul. Bauer (3), Gelmann (4)] alterazione funzionale dei centri nervosi termoregolatori ipotalamici [mesocefalosi di Boschi (5)], che suole verificarsi in individui, a particolare labilità costituzionale neuro-vegetativa [costituzione mesencefalica - Vedrani (6) -], con stigmati neuro-vegetative [« vegetativ stigmatisierte » secondo Von Bergmann], con ripercussione secondaria sul sistema endocrino (tiroide ed ovaio in particolare, intermediaia l'ipofisi).

Queste particolari febbricole sono anche denominate « ipertermie senza infetto » [Medvei e Stern (1)], o meglio « febbricole neuro-endocrino-vegetative » [Campanacci (8)]. Quest'ultima denominazione appare meglio rispondente perchè comprende la componente neuro-vegetativa e la componente endocrina più o meno intimamente connesse o prevalenti che certamente costituiscono il fondamento di tali forme morbose, la cui osser-

vazione è abbastanza frequente. Sembra anzi risultare dalle più recenti statistiche austriache, russe, ungheresi ed americane [Istituti di assicurazioni sociali, Istituti ospedalieri, Istituti di assistenza medica, scolastica, ecc... [Cfr. Medvei e Stern (1), Smith (9)], che tali forme morbose possono essere considerate come un « fenomeno di massa » che è andato in questi ultimi anni decisamente accentuandosi [Csépai (10), Fegiz (11)].

Delle nuove concezioni etiopatogenetiche e delle recenti acquisizioni diagnostiche e terapeutiche delle febbricole in genere, sarà detto in altro lavoro monografico in preparazione di prossima pubblicazione; quello che mi interessa far notare qui è che nella bibliografia consultata non ho trovata descritta, è una particolare modalità di oscillazione periodica chiaramente stagionale che ho potuto osservare in molti casi con una costanza decisamente degna di interesse e che può, a mio parere, fornire chiarimenti sul meccanismo etio-patogenetico e sulla diagnosi di tali forme morbose.

Che le febbricole, nel loro decorso di mesi o di anni, potessero presentare delle attenuazioni, delle remissioni più o meno complete e più o meno durature, era stato incidentalmente notato da vari AA. nei loro resoconti casistici e statistici sull'argomento. [Cfr. Butturini (12), Franco (13), Iraci (14), Lauda (2), Fegiz (11), Gelman (4), Marañon (15), Alessio (16), Ask-Upmark (17)].

Dalla mia casistica, che fino ad oggi comprende qualche centinaio di febbricole, di cui circa 50 del cosiddetto tipo « neuro-endocrino-vegetativo », come tali accertate mediante prove diagnostiche di cui è detto in altro lavoro in corso di pubblicazione in questa rivista [Marconi (22)], ho potuto raccogliere finora 13 casi, per lungo tempo controllati ed in parte ancora sotto la mia osservazione, in cui apparve evidente e costante il particolare comportamento stagionale della curva termica.

CASISTICA.

Caso I. — T. R. di anni 36, nubile, insegnante.

Nulla da rilevare nell'anamnesi familiare e fisiologica. Non ha mai sofferto malattie degne di nota all'infuori di una broncopolmonite all'età di 9 anni durante la pandemia influenzale del 1918, e di una infezione paratifoidea all'età di 32 anni di cui guarì in circa 20 giorni senza esiti.

Nel novembre 1943, dopo una perfrigerazione subita in viaggio, soffrì di una forma grippale che guarì in pochi giorni. Dopo qualche tempo, avendo casualmente misurato la temperatura, si accorse di aver febbre modica ($37^{\circ},3-37^{\circ},5$) che insorgeva verso le 10 del mattino, raggiungeva il suo massimo nelle ore pomeridiane quando rimetteva con leggera sudorazione. La febbricola, attentamente misurata, persistette con esasperante monotonia dal dicembre 1943 al marzo 1944, appena avvertita dalla p. non accompagnata da particolari disturbi, l'appetito conservandosi buono, il peso costante, le funzioni digestive, intestinali ed urinarie normali. Nel marzo 1944, spontaneamente e non in coincidenza di particolari cure, la febbricola cessò. L'apiressia costantemente controllata, si mantenne fino al novembre 1944 (circa 8 mesi) salvo

un lieve episodio influenzale sofferto dalla p. nell'agosto 1944. Nel novembre 1944 la febbricola ricomparve assumendo il tipo precedentemente descritto come entità e come oscillazione giornaliera, e la p., sottopostasi con esito negativo a vari accertamenti diagnostici (siero-agglutinazioni, radiografia del torace, ricerca del parassita malarico, ecc.) seriamente preoccupata della sua condizione febbrile, si ricoverava il 21 gennaio 1945 nella nostra Clinica.

Noi ricevemmo una malata in buone condizioni generali e di nutrizione, con polso e respiro normali, lievemente febbricitante ($37^{\circ},3-37^{\circ},5$), il cui esame obbiettivo risultò del tutto normale, ad eccezione del reperto di un soffio cardiaco di tipo aorganico.

Le ricerche eseguite (es. urine; es. emocromocitometrico; ricerca del parassita malarico; Reaz. Wassermann; emocultura; sieroagglutinazioni) diedero esito normale o negativo. La radioscopia e la radiografia del torace corredata del telecardiogramma, l'es. oculistico, l'elettrocardiogramma, l'es. ginecologico, l'es. dentistico (per la ricerca di eventuali affezioni focali) furono negativi. L'azotemia era di gr. $0,18 \frac{g}{100}$, la glicemia di gr. $0,97 \frac{g}{100}$, la velocità di circolazione di $12''$, la velocità di eritrosedimentazione ed il M.B. normali. L'es. otorinolaringoiatrico diede: «Tonsille palatine piccole, criptiche. Alla spremitura si nota sgorgare una goccia di pus dalle cripte tonsillari specie a destra. Si consiglia la tonsillectomia». Il test tonsillare aveva dato esito positivo.

Il 2 marzo 1945 la p. fu sottoposta a tonsillectomia, che fu ben sopportata, ma la febbricola non ne fu minimamente influenzata.

Durante la degenza nella nostra Clinica non fu potuta osservare alcuna relazione tra altezza ed andamento della febbricola e periodo mestruale o sforzo fisico (prova della marcia). Le prove diagnostiche [del piramidone e dell'oppio di Höllö, l'urto di piramidone, il carico sulfamidico, ecc. (*)] confermarono il convincimento che realmente si trattasse di una forma «neuro-vegetativa». Nonostante le più svariate terapie la p. continuò regolarmente a febbricitare, e venne dimessa dalla Clinica l'11 marzo 1945 rimanendo sotto controllo ambulatorio.

Ai primi di aprile 1945 la temperatura cominciò a decrescere e lentamente, come per lisi, ai 15 di aprile 1945 era nuovamente scomparsa. Allora la p. si recò dai suoi familiari in Puglia, dove attualmente si trova e da dove regolarmente dà informazioni delle sue condizioni e della febbricola la quale, rimasta assente per tutto il periodo estivo del 1945, tornò puntualmente ad affacciarsi nel novembre del 1945 e dura tuttora (aprile 1946).

Riassunto: Soggetto femminile di 36 anni che, dopo una forma gripale, presenta febbricola che dura dal novembre 1943 al marzo 1944. Apiressia controllata dal marzo al novembre 1944 quando la febbricola si ripresenta e dura fino all'aprile 1945; si interrompe dall'aprile 1945 fino al novembre 1945, quando puntualmente si ripresenta e dura tuttora (aprile 1946). Ricoverata in Clinica dal gennaio al marzo 1945 tutte le ricerche risultarono negative eccetto il reperto di una tonsillite cronica (Tonsillectomia: febbricola imm modificata).

Diagnosi: Febbricola neuro-endocrino-vegetativa con oscillazioni stagionali (febbricola di tipo invernale).

Caso II. — C. L., di anni 37, donna di casa.

La malattia per cui chiede ricovero nella nostra Clinica (27 aprile 1939) ha avuto

(*) Per la tecnica e l'interpretazione di queste e delle altre prove diagnostiche rimando al mio lavoro pubblicato su questa Rivista [Marconi (12)].

inizio sette anni fa e si è iniziata con dimagrimento, astenia, anoressia, facilità al cardiopalmo per emozioni anche minime, emicranie accessionali, ronzii alle orecchie, mosche volanti, sensazione, così definita dalla p., di bruciore e di dolore a morsa alla radice del naso, sensazioni dolorose alle orbite, alla fronte, agli zigomi, all'occipite ed in varie altre regioni del corpo. Questi disturbi si sono accompagnati a febbricola che la p. ha misurato abbastanza diligentemente durante il lungo periodo della sua malattia. La p. riferisce che i suoi molteplici disturbi e la febbricola si accentuano nettamente, oltre che durante tutto il periodo mestruale, nel periodo invernale e primaverile dell'anno, mentre si attenuano di molto e scompaiono anche completamente nel periodo estivo-autunnale.

Esame obiettivo: soggetto longilineo in condizioni generali scadute con riflessi pupillari torpidi e sintomo di Graefe appena accennato. Nulla di patologico alla gola, ai seni, ai denti, alle gengive; tiroide normale. Nulla di patologico nei restanti organi ed apparati.

Esami collaterali: Minime tracce di albumina nelle urine. Es. emocromocitometrico, pressione arteriosa, glicemia, azotemia, vel. di eritrosedimentazione = normali. Emocultura, sieroagglutinazioni, reaz. Wassermann = negative. Cutireaz. alla tubercolina = pos. ++. Radiografia del torace = nulla di patologico. Es. otorinolaringoiatrico, oculistico, dentistico, ginecologico = negativi. M. B. = + 3 %.

Riassunto: donna di 37 anni con evidenti stigmate neuro-vegetative, che da sette anni presenta febbricola che si accompagna a disturbi parestesici vari e che ha la caratteristica di evidenziarsi durante il periodo invernale e scomparire nel periodo estivo-autunnale.

Diagnosi: Febbricola neuro-endocrino-vegetativa a carattere stagionale in soggetto con evidenti stigmate neuro-vegetative (febbricola di tipo invernale).

Caso III. — G. A., di anni 25, donna di casa.

Nulla di notevole nell'anamnesi familiare e fisiologica. Mestruazioni un po' anticipate, scarse e dolorose.

La malattia attuale ha avuto inizio due anni fa quando la p. ebbe un lieve episodio influenzale. Da tale epoca (novembre 1939) fino al maggio 1940 la febbricola, ad accentuazione tipicamente serotina, perdurò uniformemente, accompagnata da astenia, inappetenza, disturbi vaghi gastro-intestinali, capogiri, senso di oppressione toracica, non influenzata dal cambiamento di clima (mare e montagna). Apiressia completa dal maggio al novembre 1940 quando la febbricola si ripresentò col suo solito ritmo serotino ed accompagnata dagli stessi disturbi, elevandosi di pochi decimi all'inizio del periodo mestruale, e durò fino all'aprile 1941. Apiressia dall'aprile al novembre 1941. Mai sudorazioni profuse né altra particolare sintomatologia. Poi la p. partì da Roma e si sottrasse al controllo.

Esame obiettivo: Longilinea in condizioni generali e di nutrizione scadenti. Lieve esoftalmo. Qualche carie dentaria. Nessun segno di ipertiroidismo. Nulla di patologico a tutti gli organi ed apparati.

Esami collaterali: Es. urine ed emocromocitometrico, azotemia, glicemia, vel. di eritrosedimentazione, pressione arteriosa = normali. Sieroagglutinazioni, emocultura, R. W. = negative. Cutireazione alla tubercolina lievemente positiva. Es. otorinolaringoiatrico = tonsille palatine ipertrofiche, ipermiche, criptiche. Esami ginecologico, odontoiatrico, oculistico = negativi. Radiografia del torace con telecardiogramma = n. d. n. M. B. = + 1 %. Es. funzionale e parassitologico delle feci = negativo. Prova del piramidone (di Höllö e di Weltmann) carico da sulfamidici, ecc. = negative. Prova dell'oppio di Höllö = pos.

Riassunto: ragazza di 25 anni che, dopo un episodio grippale, presenta febbre accompagnata da disturbi di tipo neuro-vegetativo, durata in due anni consecutivi dal novembre al maggio. Apiressia completa e cessazione dei disturbi in ogni periodo estivo-autunnale.

Diagnosi: Febbre di tipo neuro-endocrino-vegetativo in soggetto con stigmate vegetative, ad oscillazione stagionale (di tipo invernale).

Caso IV. — D. G., di anni 17, tipografo.

Nulla da rilevare nell'anamnesi familiare e fisiologica.

Fu affetto da rachitismo in tenera età; ha avuto due volte polmonite (a 7 e 10 anni), ed ha subito appendicectomia a 11 anni.

La febbre per cui si ricovera nella nostra Clinica è comparsa all'età di 12 anni (il p. se ne è accorto casualmente durante una misurazione), non accompagnata da particolari disturbi, tranne un certo senso di calore alle mani ed ai piedi. La febbre dura tutta la giornata senza particolare elevazione serotina, rimette qualche volta nelle ore notturne non accompagnata da sudorazione. Il p. ha notato che la sua elevazione termica oscilla nei diversi periodi dell'anno e, sebbene non abbia eseguito per i cinque anni trascorsi un controllo diligente e costante, pure porta con sé degli schemi delle misurazioni eseguite dai quali si rileva che la febbre compare nel periodo ottobre-novembre, dura tutto il periodo invernale per attenuarsi e scomparire in primavera, resta assente per tutta l'estate ed il suo ritorno è caratterizzato da un vago senso di calore alle mani, da un vago dolore lombare irradiantesi a fascia verso l'addome, da qualche disturbo dispeptico gastro-intestinale, qualche epistassi, e da parestesie ai polpastrelli delle dita delle mani e dei piedi per cui il p. prova difficoltà e dolore a toccare o prendere gli oggetti. L'andamento stagionale è apparso particolarmente evidente nel periodo ottobre 1941-maggio 1942 durante il quale il p. ha diligentemente registrato la sua temperatura. Ha eseguito radiografia del torace, sieroagglutinations ed es. urine con risultato negativo.

Esame obiettivo: Longitipo con scarso adiposo in condizioni generali discrete. Tiroidi lievemente ingrossata in toto. Non segni riferibili ad ipertiroidismo. Il restante E. O. è risultato totalmente negativo per quanto riguarda i vari organi ed apparati.

Esami collaterali: Es. urine = tracce evidenti di albumina e rare emazie nel sedimento. Es. emocromocritometrico, pressione arteriosa, azotemia, glicemia, vel. eritrosedimentazione, M. B. = normali. R. W., cutirazione alla tubercolina, sieroagglutinations, ricerca del bac. di Koch nel sedimento urinario, emocultura, es. oculistico, oclentoiatrico, otorinolaringoiatrico, radiografia del torace, test tonsillare, es. funzionale e parassitologico delle feci = negativi. Prova di Höllö del piramidone e di Weltmann, dell'antipirina, carico di sulfamidici = negativi. Prova dell'oppio di Höllö = leggermente positiva.

Riassunto: ragazzo di 17 anni che da cinque anni ha febbre accompagnata da evidenti disturbi di tipo neuro-vegetativo (parestesie, dolori vaghi, disturbi dispeptici ecc.), la quale dura in genere dall'ottobre-novembre al marzo-aprile dell'anno successivo e scompare nel periodo estivo-autunnale.

Diagnosi: Febbre di tipo neuro-endocrino-vegetativo ad oscillazione stagionale (febbre di tipo invernale).

Caso V. — M. R., di anni 22, donna di casa.

Nulla da rilevare nell'anamnesi familiare e fisiologica.

Non ha mai sofferto malattie degne di nota.

Nel dicembre 1940, avvertendo senso generale di malessere, modesta cefalea, qualche brivido di freddo nelle ore pomeridiane, seguito da molesto senso di calore, qualche dolore al moncone della spalla destra, e nelle due regioni lombari, constatò di aver febbre. Non aveva tosse, nè altri dolori, nè altri particolari disturbi; era solo un po' dimagrita, astenica, nervosa, talvolta insonne ed avvertiva sensazione inspiegabile di interna agitazione. La febbre si è mantenuta più o meno elevata ($37^{\circ},3-37^{\circ},6$) fino all'aprile 1941, epoca in cui si attenuò e lentamente scomparve insieme col dileguarsi dei descritti disturbi generali. Essendo ricomparsa la febbre nell'ottobre 1941, e perdurante ormai, accompagnata dai soliti disturbi, da più di due mesi, la p. si ricovera in Clinica.

Esame obiettivo: Longitipo, in condizioni generali e di nutrizione buone, E. O. completamente negativo, tranne il reperto del colon trasverso che si palpa come un cordone, duro e dolente.

Esami collaterali: Es. delle urine, es. emocromocitometrico, pressione arteriosa, azotemia, glicemia, vel. eritrosedimentazione, M. B., prove emogeniche = normali.

R. W., emocultura, sieroagglutinazioni, ricerca del parassita malarico, test tonsillare ed appendicolare, es. parassitologico delle feci, es. otorinolaringoiatrico, oculistico, odontoiatrico, ginecologico, radiografia del torace = negativi.

Cutireazione alla tubercolina = pos. ++.

Es. funzionale delle feci — dispepsia intestinale di tipo putrefattivo. Prove del piramidone (di Höllö, di Weltmann, di Medvei e Stern), prove dell'antipirina = negative. Prova dell'oppio di Höllö = due volte positiva.

Riassunto: Ragazza di 22 anni che da due anni presenta febbre, accompagnata da lievi disturbi di tipo neuro-vegetativo, a carattere tipicamente stagionale (presente nel periodo invernale, assente nel periodo estivo-autunnale).

Diagnosi: Febbre di tipo neuro-endocrino-vegetativo ad oscillazione stagionale (febbre di tipo invernale).

Caso VI. — M. A., di anni 42, pescatore.

Nulla da rilevare nell'anamnesi familiare e fisiologica.

All'età di 20 anni ammalò di una forma febbrile, di tipo intermittente forse malarica, come tale curata e guarita in circa 20 giorni.

Nel settembre 1939 il p. si accorse casualmente di aver febbre. Non presentava allora particolari disturbi all'infuori di lieve cefalea e senso di malessere generale. La febbre, oscillante tra $37^{\circ},2-37^{\circ},6$, eccezionalmente alta fino a $37^{\circ},8$, che presentava un modesto aumento nelle ore pomeridiane, rivelato al p. da molesta sensazione di calore, e che il p. ha diligentemente misurato durò col solito ritmo continuo-leggermente remittente fino al marzo 1940, quando il p., che attendeva normalmente al suo mestiere, si sentì meglio perchè la febbre era scomparsa. Dal marzo all'ottobre 1940 il p. fu apiretico, ma nell'ottobre si riaffacciarono i lievi disturbi generali e con essi la febbre che non arrecava al p. particolare disturbo e non lo distoglieva dalle sue normali occupazioni; solo lo infastidiva un po' con la cefalea e il senso lieve di calore pomeridiano. Il p. non era dimagrito, aveva appetito, le sue funzioni intestinali ed urinarie erano normali. Il nuovo periodo febbrile durò fino circa all'aprile 1941 quando tutto a poco a poco scomparve. L'apiressia durò fino al novembre 1941 quando la febbre ricomparve e durò come nei precedenti periodi fino al marzo 1942, accompagnata dalla solita lieve sintomatologia morbosa. Nel marzo 1942 la febbre si attenuò e scomparve per tutto il periodo estivo-autunnale per ricomparire nuovamente nell'ottobre 1942, quando il p., febbricitante da oltre tre mesi.

si ricovera (non essendosi ancora sottoposto ad accertamenti medici) nella nostra Clinica nel dicembre 1942.

Esame obiettivo: Normotipo in condizioni generali buone e con reperto obiettivo completamente negativo ad eccezione della milza che, in alto all'VIII spazio sull'ascellare media, si palpa all'arco costale nelle profonde inspirazioni, aumentata di consistenza, liscia, non dolente.

Esami collaterali: Es. delle urine = urobilina pres. ++. Es. emocromocitometrico, pressione arteriosa, vel. eritrosedimentazione, azotemia, glicemia, M.B., prove emogeniche = normali

R. W., emocultura, siero agglutinazioni, ricerca del parassita malarico, test tonsillare, es. funzionale e parassitologico delle feci, es. otorinolaringoiatrico e oculistico = negativi.

Cutirazione alla tubercolina = legg. +.

Es. radiografico del torace = piccolo nodulo opaco parailare destro. Prove del piramide e dell'antipirina = negative. Prova dell'oppio positiva.

Decorso. — Durante la sua degenza in clinica il p. fu sottoposto a tonsillectomia che non dimostrò alcuna influenza sulla febricola.

Riassunto: Uomo di 44 anni, che da tre anni e quattro mesi presenta febricola con andamento chiaramente stagionale (presente nel periodo invernale, assente nel periodo estivo-autunnale) accompagnata da lievi disturbi generali, e non influenzata dalla tonsillectomia.

Diagnosi: Febricola neuro-endocrino-vegetativa con oscillazioni stagionali (di tipo invernale).

Caso VII. — C. M., di anni 20, insegnante.

Nulla da rilevare nell'anamnesi familiare e fisiologica.

Dall'età di 10 a 14 anni ha sofferto di una sintomatologia dolorosa addominale accompagnata da stitichezza e da rialzi termici che la p. non ha esattamente controllato. Con l'iniziarsi della funzione mestruale (14 anni) i disturbi si attenuarono, ma in tale epoca la p. presentò reumatismo articolare ac. di media gravità, seguito ad un mese di distanza da eritema nodoso. Residuò da queste forme morbose un leggero movimento febbrile che scomparve del tutto con opportuna climatoterapia.

Nel mese di novembre 1938 (all'età di 15 anni) la p. cominciò ad avvertire astenia, anoressia, lieve malessere generale, qualche episodio accessionale di lieve dispnea, talora lievi dolori precordiali di tipo costrittivo con irradiazione verso le spalle e l'arto sup. sin. e l'ipocondrio destro. In tale epoca la p. constatò di aver febbre moderata con lieve accentuazione serotina, che durò con ostinata regolarità fino al marzo 1939 quando scomparve e con essa scomparvero completamente i disturbi descritti. L'apiressia durò fino al settembre 1939, quando tutta la sintomatologia ricomparve e così le cose continuarono fino al marzo 1943 quando la p. chiese ricovero nella nostra Clinica.

Esame obiettivo: Normotipo in condizioni generali buone. Colorito cianotico delle mani e degli avambracci. Per tutti gli altri organi ed apparati l'E. O. è risultato negativo.

Ricerche collaterali: Es. delle urine = lievi tracce di mucina. Es. emocromocitometrico, pressione arteriosa, azotemia, glicemia, vel. eritrosedimentazione, M. B., prove emogeniche, elettrocardiogramma = normali.

R. W., emocultura, sieroagglutinazioni, ricerca del parassita malarico, test tonsillare, es. funzionale e parassitologico delle feci, es. otorino laringoiatrico, odontoiatrico, ginecologico, oculistico e radiografico del torace = negativi.

Cutirazione alla tubercolina = pos. ++.

Prove del piramidone (di Höllö e di Weltmann) e dell'antipirina = negative. Prova dell'oppio = lievemente positiva.

Riassunto: Ragazza di 20 anni che da 5 anni presenta dall'inizio dell'inverno al principio dell'estate successiva una persistente febbricola accompagnata da disturbi di tipo neuro-vegetativo (cefalea, astenia, lieve dispnea accessionale, parestesie dolorose varie, ecc.).

Diagnosi: Febbricola neuro-endocrino-vegetativa a carattere stagionale (di tipo invernale).

Caso VIII. — L. F. di anni 18, donna di casa.

I genitori sono morti di tbc. polmonare. La p. non vi ha convissuto.

Inizio delle mestruazioni a 16 anni, sempre irregolari, spesso mancanti, attualmente amenorrea da tre mesi.

La malattia attuale per cui la p. si ricovera nella nostra Clinica (18 gennaio 1945) si è iniziata nell'ottobre-novembre 1943, quando la p. cominciò ad avvertire cefalea modesta, astenia, qualche dolore vagante all'emitorace destro, e febbricola ($37^{\circ}, 2-37^{\circ}, 5$) con lieve accentuazione serotina; non tosse, non sudorazioni profuse, stato generale buono. Una visita medica eseguita in quel tempo ed una radiografia del torace diedero risultato negativo. Fece cure ricostituenti e ai primi di aprile 1944 la febbricola era scomparsa insieme alla suddetta sintomatologia per ripresentarsi ai primi del novembre 1944, quando fu ripetuto un es. radiografico del torace con esito negativo.

Perdurando la febbricola imm modificata ed accompagnata dal già detto cortico sintomatologico, avvertendo in più la p. senso di molestia alla gola, nel gennaio 1945 si ricoverava nella nostra Clinica.

Esame obiettivo. — Normotipo in condizioni generali discrete. Occhio brillante; modesta uniforme tumefazione tiroidea. Non segni riferibili ad ipertiroidismo. Il restante E. O. è risultato tutto negativo.

Esami collaterali. — Es. urine, es. emocromocitometrico, pressione arteriosa, azotemia, glicemia, vel. eritrosedimentazione, M.B., allergometria alla tubercolina = normali.

R. W., emocultura, sieroagglutinazioni, radioscopia e radiografia del torace, es. oculistico, ginecologico, odontoiatrico, test tonsillare; es. parassitologico e funzionale delle feci = negativi.

Esame otorinolaringoiatrico. — Iperemia della mucosa faringea e nasale. Tonsille piuttosto piccole, criptiche, incastonate. La spremitura a destra dà esito a fuoruscita dal polo sup. di zaffi caseosi, e liquame purulento.

Prove del piramidone (di Höllö, di Weltmann, di Medvei e Stern) = negative. Prova dell'oppio = pos.

Decorso. — Durante la sua degenza in Clinica la p. fu sottoposta a tonsillectomia ma la febbricola non ne fu influenzata. Dimessa nel marzo 1945 e controllata ambulatoriamente, nell'ottobre 1945 la febbricola si ripresentò con i disturbi già descritti, durò tutto l'inverno 1945 per scomparire ai primi di aprile 1946. Nuova radiografia torace negativa. Vel. eritrosedimentazione normale.

Riassunto: Ragazza di 18 anni che per tre anni presenta febbricola accompagnata da sintomi di tipo neuro-vegetativo (cefalea, qualche dolore vagante, astenia) senza compromissione dello stato generale, non influenzata dalla tonsillectomia, con carattere di oscillazione stagionale.

Diagnosi: Febbricola neuro-endocrino-vegetativa con oscillazioni stagionali (di tipo invernale).

Caso IX. — C. C., di anni 31, cameriera.

Nulla da rilevare nell'anam. fam. re e fisiologica.

A 10 anni enterocolite, ed in quel tempo, in Sardegna, infezione malarica curata intensivamente e guarita in circa tre mesi.

La malattia attuale risale al settembre 1942 quando la p. cominciò a presentare astenia, anoressia e per la prima volta febbricola con accentuazione pomeridiana, che la p. misurò diligentemente e che continuò accompagnandosi a lievi disturbi (cefalea, meteorismo, digestioni un po' lunghe, qualche doloretto addominale, ecc.) fino all'aprile 1943, quando tutta la sintomatologia lentamente scomparve e la p. si sentì bene. Nel Novembre 1943 tutti i sintomi si ripresentarono e durarono fino al marzo 1944 senza ripercussione sullo stato generale. La radiografia del torace e l'esame clinico risultarono in quel tempo negativi.

Fu apirettica dal marzo al settembre 1944 quando i disturbi si ripresentarono (dolori addominali non localizzati, senso di ripienezza dopo i pasti, digestioni laboriose, meteorismo) insieme con la solita febbricola che allora presentava il suo massimo nelle ore del mezzogiorno. Subì una nuova visita medica che orientò la diagnosi verso una forma di adenite mesenterica, ma, avendo le cure prescritte avuto risultato negativo e sentendosi la p. anoressica, astenica, agitata, nervosa, spesso insonne, e febbricitante, si ricoverava nella nostra Clinica nel febbraio 1945.

Esame obiettivo. — Longitipo in condizioni generali discrete. Tiroides lievemente e uniformemente aumentata di volume. Non segni riferibili ad ipertiroidismo. Nulla di obiettivo in tutti i restanti organi ed apparati all'infuori della milza e del fegato che, in alto, in sede normale, si palpano all'arcata costale, il primo di consistenza normale, la seconda di consistenza un po' aumentata, non dolenti.

Es. collaterali. — Es. urine, es. emocromocitometrico, pressione arteriosa, azotemia, glicemia, Ecg, vel. eritrosedimentazione, M. B., allergometria alla tubercolina = normali.

R. W., emocultura sieroagglutinazioni, ricerca del parassita malarico es. funzionale e parassitologico delle feci, spienocontrazione adrenalinica, radiografia del torace, es. oculistico, ginecologico, otorinolaringoiatrico = negativi.

Prova del piramidone (di Höllö, Weltmann, Medvei e Stern), dell'antipirina = negativa. Prova dell'oppio (di Höllö) = pos.

Decorso. — Nei tre mesi di degenza la temperatura restò invariata nonostante le varie cure eseguite, finchè ai primi di aprile 1945 tutta la sintomatologia si attenuò e lentamente scomparve insieme con la febbricola. L'apiressia durò fino al settembre 1945 quando tutti i sintomi, compresa la febbricola si ripresentarono (la p. era allora sotto controllo ambulatorio) e durarono presso a poco invariati fino all'aprile 1946, quando la p. si sottrasse al controllo essendo rientrata in Sardegna.

Riassunto: Donna di 31 anni, che per quattro anni nel periodo settembre-aprile dell'anno successivo, presenta febbricola accompagnata da disturbi di tipo vegetativo (astenia, cefalea, disturbi dispeptici gastrointestinali, meteorismo, nervosità, insonnia, ecc.).

Diagnosi: Febbricola neuro-endocrino-vegetativa ad andamento stagionale (di tipo invernale).

Caso X. — S. M., di anni 21, studentessa.

Nulla da rilevare nell'anam. fam. re e fisiol.

A 6 e 11 anni soffrì di cistite. A 16 anni appendicectomia.

La febricola, che ha controllato diligentemente, è incominciata nell'ottobre 1942 ed ha durato circa tutto l'inverno e la primavera successiva, non accompagnata da altra sintomatologia morbosa e senza compromissione dello stato generale. Apirettica dall'aprile, nel novembre 1943 la febricola si ripresentò, irregolarmente misurata ma sempre presente (la p. si era operata di tonsillectomia nell'ottobre 1943), esacerbantesi nelle ore pomeridiane (fino a $37^{\circ},6-37^{\circ},8$), ed accompagnata a lieve cefalea e senso di malessere generale, nervosità, cardiopalmo, modica sudorazione. Per tutto il periodo novembre 1943 - marzo 1944 la febricola fu presente e, come l'anno precedente, nel marzo scomparve con grande sollievo della p. che la considerava un fatto morboso importante. Fu visitata ambulatoriamente nel gennaio 1944.

Esame obiettivo. — Negativo per tutti gli organi ed apparati tranne un modesto uniforme aumento di volume della tiroide non accompagnato da segni di ipertiroidismo.

Esami collaterali: Es. urine, es. emocromocitometrico, pressione arteriosa, azotemia, glicemia, Ecg, vel. eritrosedimentazione, M. B. = normali.

R. W., emocultura, sieroagglutinzioni, es. odontojatrico, otorinolaringojatrico, ginecologico, radiografico del torace, parassitologico delle feci = negativi.

Cutireazione alla tubercolina = legg. pos.

Prove del piramidone (di Höllö, Weltmann, Medvei e Stern) = negative.

Prova dell'oppio (di Höllö) = pos.

Riassunto: Ragazza di 21 anni, che per due anni presenta nel periodo ottobre-novembre fino al marzo-aprile dell'anno successivo, febricola accompagnata da disturbi di tipo vegetativo.

Diagnosi: Febricola neuro-endocrino-vegetativa con oscillazioni stagionali (di tipo invernale).

Caso XI. — T. S., di anni 16, studentessa.

Nulla da rilevare nell'anamnesi familiare e fisiologica.

Varicella ed enterocolite nell'infanzia. Spesso tonsilliti. Operata di tonsillectomia a 10 anni.

Nel novembre 1942 dopo diversi giorni di vago malessere generale (anoressia, disturbi dispeptici, nervosismo, astenia, irritabilità, facili sudorazioni), si accorse di avere febricola con massimi di $37^{\circ},5-37^{\circ},6$ nelle ore pomeridiane. Subì varie visite mediche, radiografia del torace, emocultura, sieroagglutinzioni, es. urine con risultato negativo. La febricola durò monotonamente invariata fino all'aprile 1943 quando tutto scomparve e la p. si sentì bene. Nel dicembre 1943 la febricola ed i disturbi già detti si ripresentarono, fu eseguita una nuova radiografia del torace che risultò negativa; la febricola non influenzata da vari provvedimenti terapeutici, senza ripercussione sullo stato generale e sulla crasi sanguigna, durò fino al marzo 1944 quando la p. fu da me visitata per la prima volta.

I/R. O. era completamente negativo.

Le ricerche collaterali eseguite (es. urine, es. emocromocitometrico, azotemia, glicemia, vel. eritrosedimentazione, M. B., R. W., emocultura, sieroagglutinzioni, cutireazione alla tubercolina, pressione arteriosa, es. otorinolaringojatrico e ginecologico, es. radiografico del torace) diedero risultati normali o negativi.

Le prove col piramidone (di Höllö, Weltmann, Medvei e Stern) e collateralmente quelle con antipirina — sia per os che per via endovenosa — furono negative. Positiva riuscì la prova con oppio (estr. tebaico) secondo Höllö e Lauda.

Riassunto: Ragazza di 16 anni che da quattro anni presenta febbricola e disturbi di tipo neuro-vegetativo che si verificano e si protraggono regolarmente nel periodo novembre-dicembre fino al marzo-aprile dell'anno successivo.

Diagnosi: Febbricola di tipo neuro-endocrino-vegetativo di tipo invernale.

* * *

La casistica raccolta in questo lavoro è il frutto di una accurata selezione fra tutti i casi di febbricola osservati e comprende solo quelli in cui l'oscillazione stagionale si verificava in individui a reperto obiettivo negativo o quasi, con sole note di disarmonia neuro-vegetativa pura; sono stati deliberatamente esclusi molti altri casi che presentavano oscillazioni febbrili più o meno regolari, ma nei quali era possibile ammettere l'esistenza di processi morbosi più o meno evidenti che potevano rendere ragione della febbre (soggetti con postumi od esiti di pregresse pleuriti, con epatomegalia di natura indeterminata, con sospetta compromissione delle stazioni linfoghiandolari profonde, con alterazioni tiroidee o poliendocrine più o meno complesse, ecc). Questi casi trovano posto a discussione in altro lavoro.

Giova sottolineare che il campo di osservazione è stato limitato a quelle febbricole che realizzavano il tipo delle forme « neuro-endocrino-vegetative » come tali accertate mediante le relative prove funzionali e diagnostiche cui è stato fatto cenno nei protocolli e che sono dettagliatamente descritte in altro lavoro pubblicato in questa rivista [Marconi (22)].

Non vi è dubbio che nei casi riportati la temperatura febbrile ha dimostrato un chiaro andamento stagionale, manifestandosi la febbricola e la sintomatologia accessoria in genere nel periodo ottobre-novembre fino al marzo-aprile dell'anno successivo.

Io ero informato, sia dall'osservazione personale che dallo spoglio della letteratura, che talune febbricole possono presentare nel loro lungo decorso di mesi o di anni delle variazioni in rapporto alle ore del giorno o mensili, particolarmente in rapporto, nella donna, al periodo mestruale o a particolari condizioni come la fatica, la gravidanza, la menopausa, od anche stagionali, tanto che alcuni AA. hanno parlato di decorso ciclico di talune febbricole.

« La febbricola è più frequente ad aversi nell'estate che nell'inverno in ciò prospettando l'importanza o l'inefficacia del giuoco dei fattori periferici » [Alessio (16)].

« La influencia del tiempo y de las estaciones es tambien muy sensible en ocasiones; varios de mi enfermos no tenían el trastorno termico más que en las días calurosos y en las estaciones de mayor temperatura »

y sobre todo, en la primavera y comienzo del verano, al iniciarse los primeros días de calor picante » scrive Maraño (15) nel suo lavoro: « El problema de la febrícula ».

In effetti avevo anche osservato alcuni casi di febricola neuro-endocrino-vegetativa che presentavano i disturbi e la temperatura febbrile soltanto nel periodo primavera-estate. Ne riferisco due casi:

Caso 12. — B. S., di anni 43, ingegnere.

Nulla da rilevare nell'anamnesi familiare e fisiologica.

La malattia attuale incominciò nel maggio 1935 quando il p. cominciò ad avvertire astenia, facile stancabilità, nervosità, insonnia, anoressia, disturbi dispeptici e febricola con massimi di 37°,6 nelle ore pomeridiane, rinite e qualche lieve accesso di tipo asmatico bronchiale.

Questi disturbi durarono tutta l'estate del 1935 e cessarono del tutto col sopravvenire dell'inverno (ottobre 1935), e si ripeterono con questo identico ritmo negli anni successivi 1936, 1937, 1938, 1939, 1940, 1941, 1942 e 1943 sempre nel periodo estivo-autunnale con l'identica sintomatologia, per cui il p., che in quel tempo lamentava anche diminuzione bilaterale dell'udito, si ricoverava in Clinica nel giugno 1943.

Esame obiettivo: Normotipo in condizioni generali buone senza segni di ipertroidismo e con reperto obiettivo del tutto negativo salvo un modesto ingrandimento del fegato (2 cm. dall'arco costale sull'emiclaveare), di consistenza normale ed indolente.

Esami collaterali: Es. urine: lievi tracce di albumina; urobilina pres. +; Es. emocromocitometrico, pressione arteriosa, azotemia, glicemia, Ecg, vel. eritrosedimentazione, M. B., = normali.

R. W., emocultura, sieroagglutinzioni, es. oculistico, odontoiatrico, radiografia del torace, ricerca del parassita malarico, es. funzionale e parassitologico delle feci = negativi.

Cutircazione alla tubercolina = pos. +. Cutircazioni per i pollini e per varie sostanze alimentari = negative.

Esame otorinolaringoiatrico: ipoacusia bilaterale a tipo orecchio medio, ipoeccitabilità labirintica sin.

Le prove del piramidone (di Höllö, di Weltmann, di Medvei e Stern) risultarono negative. Positiva la prova con oppio di Höllö.

Riassunto: Uomo di 43 anni che da 8 anni presenta sempre e soltanto nel periodo estivo-autunnale febricola accompagnata da disturbi di tipo neuro-vegetativo.

Diagnosi: Febricola neuro-endocrino-vegetativa con oscillazioni stagionali (di tipo estivo).

Caso 13. — R. J., di anni 22, donna di casa.

Nulla da rilevare nell'anamnesi familiare e fisiologica.

Nel settembre 1940 presentò astenia, anoressia, nervosità, sudorazione e febricola che durò circa un mese, durante il quale, in ambiente ospedaliero, furono eseguite con risultato negativo varie ricerche (radiografia del torace, emocultura, sieroagglutinzioni, es. urine, es. emocromocitometrico, es. otorinolaringoiatrico).

Nel maggio 1941 tutti i disturbi ricomparvero, sempre accompagnati da febricola e durarono per tutta l'estate dilagandosi ai primi di ottobre 1941. Nel periodo ottobre 1941-aprile 1942 la p. stette bene. Ma in tale epoca di nuovo febricola accompagnata da astenia, anoressia, agitazione nervosa, sudori, lievi dolori diffusi addominali,

stitichezza, qualche crisi vertiginosa, pur mantenendosi buone le condizioni generali. Nell'ottobre 1942 la febbre e i disturbi erano scomparsi ma puntualmente si ripresentarono nel maggio 1943 e la p. nel giugno di detto anno si ricoverava nella nostra Clinica.

Esame obiettivo: Condizioni generali buone. Reperto obiettivo negativo per tutti gli organi ed apparati eccetto un modesto aumento di volume del fegato che si palpa all'arco costale di consistenza normale, non dolente.

Esami collaterali: Es. urine = lievi tracce di acetone. Es. emocromocitometrico, pressione arteriosa, azotemia, glicemia, vel. eritrosedimentazione, Ecg. M. B., = normali.

R. W., emocultura, sieroagglutinzioni, es. otorinolaringoiatrico, oculistico, odontoiatrico, radiografico del torace, es. funzionale e parassitologico delle feci, ricerca del parassita malarico = negativi.

Cutireazione alla tubercolina = pos. ++.

Esame ostetrico: Utero grande per gravidanza al 2° mese.

Prove del piramidone di Höllö, Weltmann, Medvei e Stern) e dell'antipirina = negative. Prova di Höllö dell'oppio = pos.

Riassunto: Donna di 22 anni, gravida al 2° mese, che da 3 anni presenta all'iniziare dell'estate, accompagnata da disturbi di tipo vegetativo (astenia, anoressia, sudorazioni, nervosità, dolori diffusi addominali, qualche vertigine, ecc.), febbre che dura senza compromettere le condizioni generali, regolarmente fino all'iniziare dell'inverno.

Diagnosi: Febbre neuro-endocrino-vegetativa con oscillazioni periodiche stagionali (di tipo estivo).

CONSIDERAZIONI

Si potevano stabilire a questo punto le seguenti proposizioni:

1. — Le febbre di tipo neuro-endocrino-vegetativo possono presentare, molto più frequentemente e a preferenza di ogni altro tipo di febbre, oscillazioni stagionali periodiche.

2. — Queste oscillazioni stagionali possono verificarsi in diversi periodi dell'anno: o nel periodo inverno-primavera dell'anno successivo o nel periodo estivo-autunnale dell'anno.

3. — Le variazioni stagionali si verificano più frequentemente nel periodo invernale (11 casi personali) che non nel periodo estivo (2 casi personali).

4. — Per brevità e per poterle meglio distinguere, in relazione alla loro caratteristica stagionale, ho denominato le prime « febbre invernali » e le seconde « febbre estive ».

Appariva subito difficile stabilire quale potesse essere l'influenza delle stagioni su queste particolari febbre e se anche l'aumento stagionale della temperatura esterna poteva genericamente essere invocato (pur non potendo esserne valutato il meccanismo patogenetico) nella spiegazione delle febbre estive, ciò evidentemente non poteva sussistere per le forme invernali. E d'altra parte non mi erano note eventuali variazioni sta-

gionali di funzionalità del sistema nervoso vegetativo o endocrino (eccettuate le gonadi) che mi potessero offrire la spiegazione del fenomeno.

Successivamente la mia attenzione fu attirata da alcune « Ricerche ponderali sul tessuto linfatico in rapporto al metabolismo energetico ed alla temperatura corporea » compiute da L. Barelli nel 1933.

Questo A., eseguendo ricerche anatomo-comparative ponderali sul tessuto linfatico in parecchi animali omeotermi (porcospino, ghio, scoiattolo, marmotta, ratto bianco, cavia, gatto, coniglio, cane, piccione, anitra), aveva messo in evidenza una grande variabilità di sviluppo di tale tessuto non solo tra specie e specie e in diverse età della stessa specie (come era già noto), ma anche secondo le diverse stagioni, così da ritenere opportuna l'istituzione accanto alla « Anatomia dell'età » (*Allersanatomie* di Heilmann), di una vera e propria anatomia stagionale del tessuto linfatico. Appariva logico all'A. che, come avviene nei mammiferi e negli uccelli, anche nell'uomo dovesse esistere questa variazione stagionale. Se alla diversità della produzione del calore (cioè del metabolismo energetico) nelle diverse età non corrispondesse un rapporto proporzionale di organi o di tessuti abbassanti il metabolismo energetico; se cioè alla costellazione agonista elettrolitica-neuroendocrino-eccitocatabolica (tiroide, midollare surrenale, simpatico, calciojoni), non si contrapponesse la costellazione antagonista elettrolitico-neuroendocrino-eccitoanabolica (tessuto linfatico, tessuto insulare, parasimpatico, potassiojoni), l'uomo non sarebbe più un animale omeotermo. Il tessuto linfatico nella vita postfetale, nelle diverse età e nelle diverse stagioni, varia quindi parallelamente e nello stesso senso delle variazioni del metabolismo energetico e questa è una spiegazione soddisfacente della differenza di percentuale di tessuto linfatico secondo le varie età della vita umana. Questi dati mettono in evidenza l'importanza del tessuto linfatico come fattore della termoregolazione [(L. Barelli (18)].

E' noto d'altra parte che lo stato linfatico costituisce un terreno particolarmente favorevole all'evoluzione del processo febbricolare e che i soggetti linfatici febbricitano facilmente e per cause svariate e di poca entità, presentando spesso uno stato di nutrizione apparentemente florido ma sostanzialmente costituito da ricchezza di linfa e dell'adipe, da succulenza dei tessuti, da una specie di pastosità della cute — *abito pastoso* di Czerny —, ed essendo in particolare modo soggetti all'impianto di infezioni croniche importanti (tubercolosi) od anche banali, tendenti ad evolvere con scarsa sintomatologia e modica reazione febbrile [De Candia (19), Marañon (15)]. Fein (20) aveva notato, in uno scritto poco conosciuto, che l'influenza del tessuto linfatico (deposito adenoidale), sulla temperatura corporea risulta da una disposizione individuale e dal fatto che nelle persone anziane tale tessuto non ha raggiunto la sua naturale involuzione.

Orbene i miei casi (come si può vedere nei protocolli) non presentavano certo alcuna nota della costituzione linfatica, nè nelle stazioni esplo-

rabili ipertrofia alcuna del tessuto linfatico, ad eccezione di alcune ipertrofie tonsillari asportate senza alcuna influenza sul processo febbricolare; e d'altra parte l'ipertrofia linfatica compensatoria nel senso di L. Barelli, dovrebbe essere secondaria alla primitiva alterazione del metabolismo energetico ed accompagnante il processo febbricolare, del quale pertanto non appariva spiegabile il carattere di periodicità stagionale.

Ero pertanto molto perplesso nell'interpretazione patogenetica del fenomeno quando capitò alla mia osservazione un interessante lavoro ungherese che sembrò poter offrire una spiegazione soddisfacente.

Nel 1942 G. Mansfeld (21) dell'Istituto di Farmacologia di Pécs (Ungheria), coadiuvato per la parte clinica dalla Dott.ssa A. Mansfeld, proseguendo alcune interessanti ricerche iniziate nel 1912 allo scopo di dimostrare l'azione di eventuali fattori ormonali nella termoregolazione contro il freddo, con una serie di brillanti esperienze eseguite con l'apparecchio di Warburg, aveva messo in evidenza:

1) che la regolazione della temperatura corporea contro il caldo e il freddo si effettua mediante la secrezione di sostanze che negli animali normali alterano le combustioni nel senso della termoregolazione chimica;

2) che nella regolazione contro il freddo viene elaborata dalla tiroide e versata nel sangue una sostanza (la tiroxina) attraverso la quale l'ipofisi viene stimolata a produrre una sostanza attiva che, senza tempo di latenza, aumenta le combustioni al muscolo in riposo;

3) che nella regolazione contro il surriscaldamento il principio attivo capace di diminuire le combustioni è prodotto quasi esclusivamente dalla tiroide. La ricerca di tale principio della tiroide ha condotto all'isolamento di due nuove sostanze cristalline che hanno la proprietà di diminuire le combustioni: la Termotirina A (ormone del freddo della tiroide), solubile in acidi e la Termotirina B (ormone estivo della tiroide) insolubile in acidi.

4) che questi nuovi ormoni tiroidei sono antagonisti della tiroxina e producono anche negli animali normali un abbassamento del M. B.;

5) che è stato possibile effettuarne l'isolamento dal siero degli animali e dell'uomo. La Termotirina A viene prodotta durante tutto l'anno ma perviene nel sangue soltanto nelle alte temperature ambientali (ormone del freddo della tiroide); al contrario la Termotirina B si trova nel sangue degli animali e dell'uomo soltanto da Marzo a Dicembre e cioè indipendentemente dalla temperatura esterna (ormone estivo della tiroide).

* * *

Ipoteticamente mi sembrò suggestiva l'idea che le variazioni stagionali, osservate nelle mie febbricole, potessero essere messe in relazione con un disordine tiroideo relativamente al giuoco antagonista tra tiroxina (incrementatrice delle combustioni) e i due nuovi ormoni moderatori delle combustioni; ed in particolare ad es. che le febbricole di tipo invernale

fossero ascrivibile ad una prevalenza tiroxinica di fronte ad una relativa insufficienza della Termotirina A, mentre le febricole di tipo estivo potessero essere messe in relazione con analoga prevalenza tiroxinica in rapporto ad una deficienza delle due Termotirine A e B (la prima mancante o insufficiente anche nell'aumentare stagionale della temperatura esterna, la seconda deficitaria o mancante proprio nel periodo della sua normale produzione).

Per comprovare questa affermazione ipotetica era necessario poter avere a disposizione le due sostanze allo stato cristallino e vedere cioè se, iniettate isolatamente o contemporaneamente nei portatori di tale tipo di febricola, questa ne poteva essere influenzata; ma non mi è stato possibile, per quanto mi sia in vario modo ripetutamente adoperato, per le note ragioni internazionali, entrare in comunicazione epistolare con Mansfeld onde avere ragguagli esatti sul metodo seguito per l'estrazione dal siero di sangue delle due sostanze ormonali, che solo succintamente è indicato nel suo lavoro; non ho però perduto la speranza di poter eseguire questa interessante prova e di poter riferire appena possibile i risultati (*).

Una sola cosa potevo logicamente fare per ottenere una conferma indiretta sulla mancata produzione o sulla deficiente azione di una o di entrambe le due sostanze e cioè di sottoporre durante il periodo invernale questi portatori di febricola al surriscaldamento. In tal modo avrebbe dovuto versarsi nel sangue un certo quantitativo di Termotirina A dal che la febricola avrebbe dovuto essere abbassata. Così ho fatto in 4 casi di febricola invernale lasciandoli per 3-4 ore in ambiente surriscaldato ed ottenendo in tutti un effettivo temporaneo abbassamento della temperatura corporea al disotto di 37° , abbassamento veramente inconsueto poichè essi febricitavano stagionalmente da diversi anni per periodi di diversi mesi.

D'altra parte non potendo disporre dei nuovi ormoni allo stato cristallino, ho iniettato in altri quattro pp., sofferenti di febricola invernale, più volte circa 300 cc. di plasma di individui normali, prelevato dopo il loro soggiorno per circa 4 ore in ambiente surriscaldato, ed analogamente ho osservato un abbassamento temporaneo ma costante della temperatura febbrile; così come nei soggetti con febricola di tipo estivo ottenni il ritorno temporaneo alla norma della loro temperatura corporea iniettando per più giorni 300 cc circa di plasma prelevato ad individui nei mesi estivi (Luglio).

In tutti i casi posti in esperimento l'iniezione di tiroxina aveva prodotto aumento della temperatura corporea accentuando notevolmente la febricola che essi da più anni presentavano periodicamente, sia nel periodo estivo che nel periodo invernale.

(*) Durante la correzione delle bozze ho potuto mettermi in comunicazione con Mansfeld e quanto prima potrò avere a disposizione le termotirine cristallizzate.

CONCLUSIONI

1. — Esclusivamente nel gruppo delle febbricole « neuro-endocrino-vegetative » si osservano dei casi in cui la temperatura febbrile presenta delle tipiche ricorrenti variazioni stagionali.

2. — Tali variazioni stagionali si verificano nel maggior numero di casi con febbricola presente e perdurante soltanto nel periodo Ottobre-Novembre fino al Marzo-Aprile dell'anno successivo (febbricola di tipo invernale).

3. — In un minor numero di casi la febbricola si produce invece nel periodo Marzo-Aprile fino all'Ottobre-Novembre (f. t. estivo).

4. — Tale variazione della febbricola non sembra dipendere dalle variazioni stagionali della temperatura ambientale.

5. — Nemmeno le variazioni stagionali del patrimonio linfatico dell'organismo possono spiegare il singolare periodico comportamento.

6. — Con tutta probabilità le variazioni stagionali delle dette febbricole debbono essere messe in relazione con disordini ormonali tiroidei, per quanto concerne la produzione da parte della tiroide di due particolari sostanze ormonali, recentemente scoperte ed isolate allo stato cristallino, la Termotirina A (ormone del freddo della tiroide) e la Termotirina B (ormone estivo della tiroide), antagoniste della tiroxina e capaci di abbassare, diminuendo le combustioni organiche, il metabolismo energetico.

7. — Non potendo ancora disporre delle due nuove sostanze, viene sperimentalmente data la conferma indiretta della loro esistenza e della loro modalità d'azione e viene prospettata la possibilità del loro impiego dal punto di vista diagnostico e terapeutico in queste particolari forme di febbricole neuro-endocrino-vegetative.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Medvei C. V., e Stern V., *Wien Klin. Woch.*, 11, 326, 1938.
- (2) Landa E., *Wien. Arch. f. Inn. Med.*, 28, 271, 1936.
- (3) Bauer Jul., cit. da (1).
- (4) Gelmann J. G., *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, 176, 290 e 581, 1934.
- (5) Boschi, *Thc. extrapolmonare, Wassermann*, Milano.
- (6) Vedrani G., *Forze San.*, 12, 491, 1943.
- (7) Von Bergmann, *Med. Klin.*, 22, 1928.
- (8) Campanacci D., *Min. Med.*, 1, 93, 1940.
- (9) Smith R. E., *Clin. Journ.*, 67, 144, 1938.
- (10) Csépai K., *Wien. Klin. Woch.*, 14, 431, 1934.
- (11) Fegiz G., *Il Policl., Sez. Prat.*, 52, 177, 1945.
- (12) Butturini U., *Giorn. Clin. Med.*, 24, 643 e 839, 1943.
- (13) Franco P. M., *Rass. Internaz. Clin. e Ter.*, 19, 249, 1938.
- (14) Iraci A., *Omnia medica*, 14, 9-10, 1938.
- (15) Marañón G., *Arch. de Med. Cir. y Especial.*, 25, 145, 1926.
- (16) Alessio F., *La Clin.*, 8, 1, 1942.
- (17) Ask-Upmark E., *Acta Med. Scand.*, 96, 481, 1938.
- (18) Barelli L., *Lo Sperimentale*, 87, 15, 1933.
- (19) De Candia S., *Arch. Patol. e Clin. Med.*, 8, 1929.
- (20) Fein, cit. da (2).
- (21) Mansfeld G., *Schw. Med. Woch.*, 72, 1267, 1942.
- (22) Marconi F., *Sulla diagnosi di natura delle febbricole*, *Clin. Nuova*, n. 10-11; 210, 1946.

