

Misc 1373/ 70- 52

Dott. F. MARCONI

Assistente e libero docente

46/55

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

Direttore: Prof. C. Frugoni



SULLA DIAGNOSI DI NATURA DELLE FEBBRICOLE

Estratto da « CLINICA NUOVA »

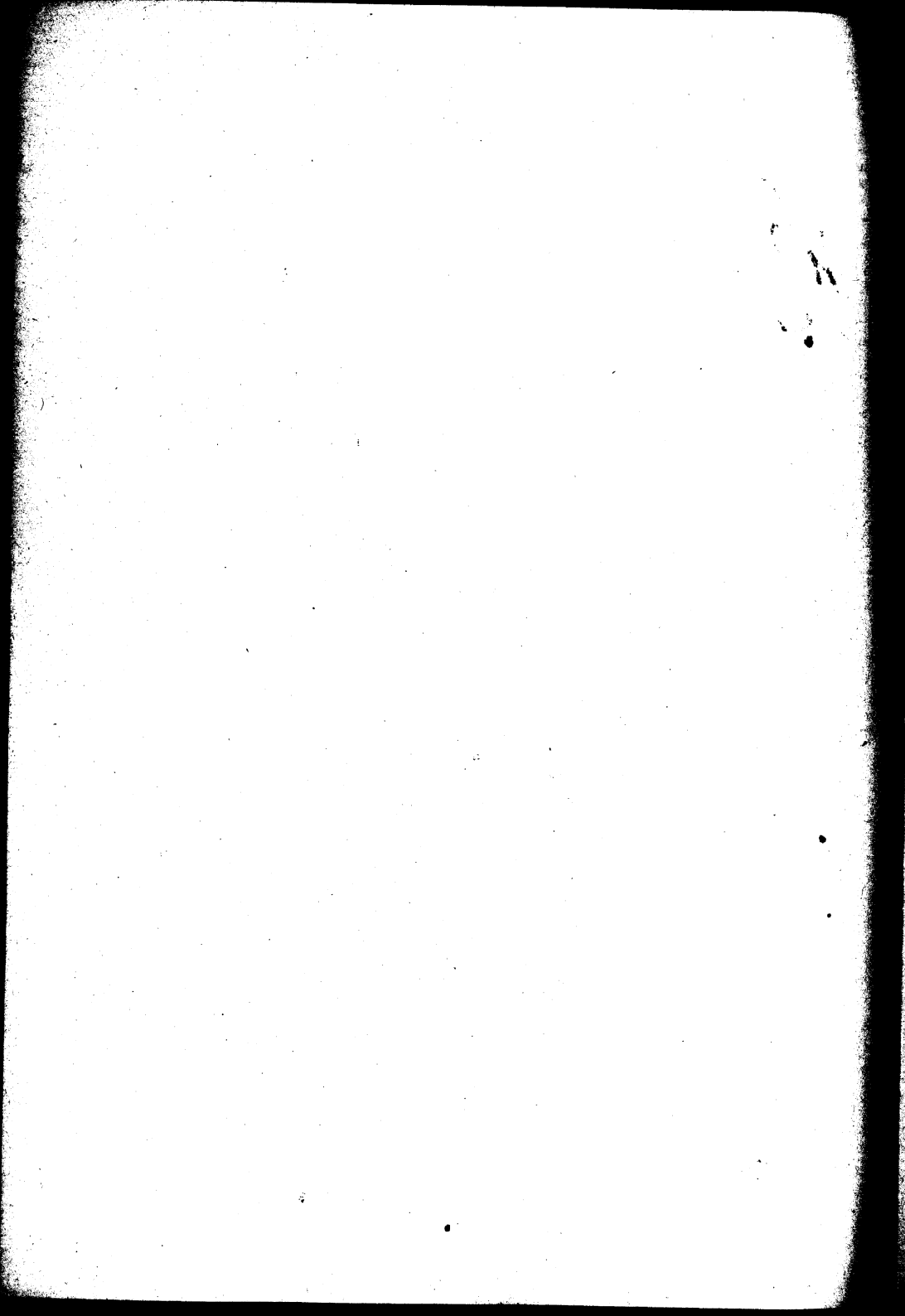
Ottobre-novembre 1946 A. II - N. 10-11

« CLINICA NUOVA »

RASSEGNA DEL PROGRESSO MEDICO INTERNAZIONALE

DIREZIONE, REDAZIONE, AMMINISTRAZIONE

ROMA - VIALE XXI APRILE, 13 - TEL. 82458



Sono a tutti note le notevoli difficoltà diagnostiche delle febbricole che spesso mettono in imbarazzo l'abilità diagnostica del medico e costituiscono una seria preoccupazione per i pazienti che, dopo mesi od anni invano spesi in accertamenti diagnostici e cure prolungate e costose, e dopo aver consultato innumerevoli medici e specialisti, senza aver ricevuto una sicura diagnosi e con la mente sinistramente polarizzata verso l'infezione tubercolare, trovano accoglienza con le più svariate diagnosi nei pubblici ospedali o popolano i sanatori considerati e trattati come tubercolosi.

Le febbricole non hanno perciò soltanto un interesse scientifico, ma anche, e principalmente, un interesse pratico e sociale poichè escludono gli individui che ne sono affetti dalla vita normale e dal lavoro, costituendo un notevole ed inutile aggravio economico per i pp. stessi e per lo Stato.

Una giusta diagnosi assume in questi casi un'importanza fondamentale sia per il loro trattamento ed anche perchè può costituire la risoluzione della ipocondriaca nevrosi (che può giungere fino alla condizione di « astenia nervosa cronica ») facile ad individuarsi in individui sicuramente neurolabili, spesso al massimo costituzionalmente deficienti ma non veramente ammalati, nei quali appunto molte ipertermie trovano il terreno favorevole per il loro instaurarsi.

Le prove ed i sussidi diagnostici che possono soccorrere il medico nell'accertamento di queste ostinate forme morbose, saranno dettagliatamente esposti in un lavoro monografico di prossima pubblicazione che riassume il vasto materiale bibliografico sull'argomento e le mie osservazioni cliniche e sperimentali di diversi anni.

Mi sono deciso ad anticiparne un cenno riassuntivo in questo lavoro sia per le insistenti richieste di colleghi ed amici che, edotti dalla mia specifica attività sull'argomento, sia per lettera che oralmente mi hanno sollecitato indicazioni e consigli per alcuni loro casi di febbricola intorno ai quali invano da vario tempo si adoperavano; sia perchè ho motivo di ritenere, per quanto in pratica ho potuto constatare, che queste prove, sebbene estremamente semplici nella loro esecuzione, non sono sufficien-

temente note. E poichè per bene curare occorre bene diagnosticare, spero non sia inutile quanto sarà qui in breve detto, che rappresenta i risultati delle mie osservazioni relativamente ai metodi da me usati.

Febbricole e mestruazione. — Anche nella donna sana si ha un lieve aumento di temperatura nella settimana immediatamente prima o durante i primi giorni della mestruazione [Rusca (1)].

Maendel (2) considera gli aumenti della temperatura prima o durante la mestruazione come segni sicuri di un attivo processo tubercolare.

Secondo Butturini (3) nelle donne tubercolose, anche quando sono di norma apirettiche, è frequente l'ipertermia premestruale. Sono 2-6 decimi di temperatura che iniziano di regola 1-7 giorni prima della mestruazione e si esacerbano durante il flusso mestruale. Ciò è dovuto probabilmente ad un peggioramento del focolaio tubercolare per fatti congestivi indotti dalla mestruazione. Il rialzo termico può cessare col cessare della mestruazione (focolaio tbc. latente + labilità termica), oppure può prolungarsi durante ed oltre la mestruazione (focolaio tbc. attivo + tossiemia tbc.).

Non tutte le donne tubercolose hanno febbre nel periodo mestruale, pur presentando rialzo termico alla allergia tubercolinica.

Abbassamenti di temperatura e ritorno alla norma di temperature febbricolarie sono stati d'altra parte osservati prima o durante il periodo mestruale. Lauda (4) ha descritto un caso di febbricola neuro-endocrino-vegetativa in cui la temperatura febbrile ritornava alla norma immediatamente prima e durante tre periodi mestruali. Medvei e Stern (5) osservarono, in accordo con Lauda, la stessa diminuzione in un caso di ipertermia abituale neurovegetativa (febbricola neuro-endocrino-vegetativa secondo la nostra terminologia).

Luzzatti (6) in base ad osservazioni eseguite in 110 donne affette da diverse forme di tbc polmonare, apirettiche o febbricitanti, distingue un rialzo termico premestruale che cade all'inizio della mestruazione, dovuto ad un ipertiroidismo temporaneo, ed una febbre postmestruale accompagnata da aggravamento del reperto stetoacustico in rapporto al riassorbimento di materiale tubercolare.

Praticamente si può concludere che, pur non costituendo la regola assoluta, un rialzo termico di alcuni decimi di temperatura, che si verifica con l'iniziare della mestruazione ed anche alcuni giorni immediatamente prima e che perdura durante ed anche dopo la cessazione del flusso mestruale, deve mettere in sospetto sulla esistenza di un processo tubercolare. Secondo la mia esperienza tale comportamento si ha con una costanza dell'80 % circa in portatrici di un focolaio tbc attivo e latente. Anch'io ho potuto notare in 4 casi di febbricola neuro-endocrino-vegetativa il comportamento contrario, la caduta cioè della temperatura febbrile durante il periodo mestruale.

Febbricola e lavoro fisico [prova della marcia di Schroeder (7)]. — Consiste nel misurare la temperatura rettale e far eseguire subito dopo al p. un'ora di marcia a passo normale, al termine della quale e dopo mezz'ora si eseguirà di nuovo la misurazione della temperatura. Se la temperatura febbrile non è tornata dopo mezz'ora dalla fine dell'esercizio fisico alla norma, sarà fondato il sospetto di lesione tbc. Schroeder consiglia anche di eseguire dopo lo sforzo fisico un'attenta ascoltazione del torace potendosi evidenziare modificazioni del murmure o rumori aggiunti.

Questa prova, di facile attuazione pratica, ha un indubbio valore e, secondo la mia personale esperienza, può costituire un utile sussidio diagnostico.

Febbricole e velocità di eritrosedimentazione. — Questo mezzo che rappresenta un indice delicato di malattia e di persistenza di uno stato morboso [Travia (8)] si basa sulle particolari condizioni fisiche e fisico-chimiche del sangue che si manifestano con modificazioni della velocità con cui le emazie tendono a separarsi dal plasma e a sedimentare.

La metodica è nota e deve essere alla portata di ogni medico.

E' noto che il processo febbrile, di per sè stesso, per le alterazioni fisico-chimiche che produce nel sangue, si accompagna a modificazioni della vel. di eritrosedimentazione nel senso dell'aumento.

Io ho determinato la vel. di eritrosedimentazione in tutti i casi di febbricola che sono capitati alla mia osservazione ed ho trovato, analogamente a quanto è affermato da Butturini (3), che nelle febbricole neuro-endocrino-vegetative, nonostante la temperatura febbrile, non si hanno modificazioni della vel. di eritrosedimentazione, la quale è apparsa costantemente aumentata nelle febbricole di natura infettiva.

Anche questa ricerca può perciò rappresentare un utile sussidio nell'orientamento diagnostico, limitatamente a questa grossolana differenziazione.

Si deve però avvertire che nel periodo mestruale, in relazione con le variazioni del rapporto albumine: globuline, Eufinger e Goldner (9) hanno trovato aumento della vel. di eritrosedimentazione.

Ritorno alla vita normale [Lauda (4), Medvei e Stern (5)]. — Consiste nell'interruzione di qualsiasi trattamento terapeutico e della misurazione della temperatura, e nel persuadere il p. a ritornare alla sua vita normale.

Questa prova prende origine dal fatto, più volte osservato in pratica, della interruzione di una lunga febbricola dopo una gita particolarmente faticosa [Lauda (4)] o dopo il ritorno alle normali occupazioni [Lauda (4), Medvei e Stern (5)], e le si debbono attribuire non pochi successi, particolarmente in quelle febbricole che residuano a pregressi stati infettivi [Nachfiebrn secondo Lauda (4), *febbri metainfettive* secondo Baccarani (10)], ed anche in quelle febbricole che rientrano nel gruppo delle forme neuro-endocrino-vegetative e che si verificano in soggetti con in-

stabilità dell'apparato termoregolatore e presentanti le cosiddette « *stigmata vegetative* » [Von Bergmann (11), Baccarani (10)].

Lauda (4) ha potuto raccogliere molti casi che sicuramente appartenevano al gruppo delle febbri postume o residue a processi infettivi, e nelle quali il piramidone non aveva avuto alcun effetto (prova di Höllö N. 1, di Weltmann, di Medvei e Stern, ecc. V. più avanti), in cui il ritorno alla norma della temperatura si ottenne col ritorno del p. alla vita normale.

Sul meccanismo di questa prova non si possono fare che congetture.

Sembra, secondo Lauda (4), che il centro o i centri termoregolatori che, durante il processo infettivo, hanno dovuto spostarsi dalla condizione normale ad un più alto livello, una volta cessato il processo infettivo, stentino a ritornare al normale equilibrio. Col ritorno alla vita normale, abolito il fattore psichico di concentrazione dell'attenzione sulla febricola e con l'interruzione di tutte le particolari misure precauzionali contro i cambiamenti di temperatura, si vengono a produrre le condizioni adatte per costringere il centro o i centri termoregolatori ad un lavoro più diligente ed a riprendere il normale governo della temperatura corporea.

Non vi è medico pratico che, senza conoscerla nei suoi dettagli e nella sua presumibile modalità d'azione, non abbia inconsapevolmente sperimentato questo mezzo, dopo avere, in persistenti e monotone febricole, effettuato senza risultato le più svariate terapie.

Certo è che molti individui, portatori di febricole, molto probabilmente di natura neuro-endocrino-vegetativa, consigliati a non controllare e a non curarsi della propria febricola e a riprendere le normali occupazioni, hanno avuto la lieta sorpresa, dopo qualche tempo, di non trovare più la febricola che li aveva ossessionati per mesi o per anni.

Io ho sperimentato in diversi casi con successo tale provvedimento e me ne sono servito varie volte a scopo diagnostico; ed a tal fine sono in grado di consigliarlo perchè la prova, secondo la mia esperienza, riesce favorevole soltanto nelle forme neuro-endocrino-vegetative e non nelle febricole tossinfettive.

Febricola e puntura lombare [Campanacci (12), Carnielli (7)]. — Campanacci (12) ha descritto il caso di una giovane donna che da tre anni presentava una febricola di natura neuro-endocrino-vegetativa (oscillante tra 37°-37°,8) e che presentava evidenti stigmata neurovegetative, in cui una prima puntura lombare (liquor del tutto normale) interruppe la febricola per una settimana, ed una seconda puntura lombare, eseguita dopo 22 giorni, diede luogo alla stessa apiressia che fu poi potuta mantenere col trattamento con estratto tebaico [Lauda (4) V. in seguito]. Essendo noto che la puntura lombare si accompagna ad iperglicemia e talvolta ad aumento della temperatura [Porta (13)] e spesso ad un fugace ma costante aumento del M. B. [Roncoroni e Casacci (13)], e che tra sistema neuro-

vegetativo e sistema endocrino esistono correlazioni intime e reciproche. L'A. è condotto a ritenere che effettivamente la febbre sia stata influenzata dalla puntura lombare perchè sostenuta da una anomalia nel campo neuro-endocrino.

Anche Carnielli (7) ha riferito un caso di febbre, giudicata neuro-vegetativa, che dopo rachicentesi subì un aumento iniziale per poi scomparire definitivamente.

Io non ho avuto ancora occasione di sperimentare l'azione eventuale della puntura lombare in portatori di febbre. E' però una possibilità da tener presente e da effettuare dopo aver invano esperito le altre prove di orientamento.

PROVE FARMACOLOGICHE

I. — *Piramidone e oppio*. Höllö (14), posto in un sanatorio nella difficoltà di distinguere le temperature subfebrili di malati di tbc. dalle innocenti ipertermie (che rappresentano soltanto un alto livello della temperatura normale), poté confermare il fatto, già da tempo conosciuto, che le temperature normali sono relativamente non influenzabili dai medicinali.

Effettivamente egli poté dimostrare che soltanto le temperature subfebrili di un determinato gruppo di individui si potevano far abbassare con gli antipiretici (piramidone), individui cioè che presentavano i segni clinici di lesioni attive distruttive polmonari; mentre in un altro gruppo di casi che presentavano un insignificante stazionario reperto polmonare e che giustamente erano da considerarsi appena come malati, gli antipiretici non avevano alcun effetto. Perciò Höllö definì come normale quella temperatura che non è abbassabile con gli antipiretici anche se usati nelle loro più alte dosi.

Oltre a ciò egli osservò che alcuni individui, le cui ipertermie attraverso le prove farmacologiche si dimostravano normali nel senso da lui indicato, si differenziavano dagli individui normali per un « momento nervoso costituzionale che poteva costituire la base della loro costituzionale ipertermia ». Ricercò perciò, in collaborazione con Höllö-Weil (14) un mezzo col quale questa ipertermia costituzionale potesse essere abbassata ma da cui la temperatura normale non venisse influenzata, ed egli trovò questo mezzo nell'oppio, su cui aveva già attirato l'attenzione P. Scharl.

Le temperature che si dimostravano refrattarie di fronte al piramidone venivano abbassate senza eccezione con l'oppio, mentre le temperature sensibili al piramidone ed anche quelle normali rimanevano completamente non influenzate da questo mezzo.

Höllö e Höllö-Weil (14) hanno inoltre osservato dei casi che non corrispondevano ad alcun gruppo farmacologicamente differenziato ed

hanno visto casi che non rispondevano nè al piramidone nè all'oppio, ed altri infine che reagivano ugualmente con abbassamento ai due farmaci; ma nel loro materiale queste eccezioni per la loro rarità erano da considerare senza importanza.

1 — *Prova del piramidone* (prova di Höllö n. 1) — Consiste nella somministrazione orale durante 24 ore di sette volte gr 0,30 di piramidone (una dose ogni circa tre ore) (1).

2 — *Prova dell'oppio* (prova di Höllö n. 2) — Consiste nella somministrazione orale durante 24 ore di quattro volte XX gocce di tintura d'oppio (tintura tebaica).

Secondo Lauda le febbricole tossinfettive si lasciano bene influenzare dal piramidone, esse si abbassano tanto più quanto più alta è la temperatura febbrile; l'oppio non abbassa mai queste febbricole, sebbene anche non sempre il piramidone. E' da notare che il rimedio non abbassa mai la temperatura al disotto della temperatura normale del soggetto, e che in alcuni casi l'azione del piramidone è sbalorditiva. Lauda fa notare che determinate malattie rispondono bene alla prova del piramidone (la temperatura si abbassa); per es. la tbc. benigna, la p'eurite essudativa, la poliartrite ac. reumatica, l'endocardite reumatica ecc.). Secondo Medvei e Stern (5) questa prova deve essere tenuta in grande considerazione: ad essa rispondono bene anche casi di tifo, di polmonite crupale; non ha naturalmente valore assoluto.

Io ho in moltissimi casi eseguito le due prove di Höllö che ho anche ripetuto più volte a congrua distanza di tempo negli stessi pp. onde saggiare un'eventuale modificazione della loro responsività. Posso dire che queste due prove costituiscono un fedele ed importante sussidio diagnostico per il medico pratico, ed io le ho sempre considerate come il primo orientamento nelle febbricole di natura da determinare. Rare volte ho dovuto correggere in prosieguo di tempo e con l'evolvere del decorso e l'evidenziarsi dei fatti morbosi, la primitiva impressione orientativa. Posso perciò con tranquillità raccomandare di eseguirle tra le prime ricerche non essendo di poco momento, sia per la prognosi che per la terapia, poter decidere rapidamente se la febbricola è l'espressione di una disarmonia neurovegetativa o di un processo tossinfettivo in senso lato. Si deve anche

(1) Per quanto riguarda questa prova farmacologica, come anche per quelle che seguiranno, si deve premettere che per positività della prova si intende che la febbricola è stata decisamente influenzata dal farmaco (chiaramente abbassata o temporaneamente interrotta), e negatività il contrario (non influenzabilità).

Bisogna anche precisare la tecnica da me seguita nella esecuzione di queste prove. E' desiderabile che il p. sia in condizioni di assoluta tranquillità, a riposo fisico assoluto, preferibilmente a letto, sia nel giorno o nei giorni in cui la prova si svolge, sia per i due-tre giorni immediatamente precedenti o seguenti. E' bene eseguire accanto alla misurazione ascellare il controllo rettale della temperatura, che deve essere controllata e registrata ogni 2 ore.

aggiungere che molte febricole tossinfettive, temporaneamente abbassate col piramidone (positività della prova di Höllö n. 1) possono essere anche talvolta definitivamente eliminate, il che però in genere si può ottenere più facilmente col trattamento prolungato di piramidone od antipirina, come sarà detto in seguito.

3 — *Urto di piramidone* [*piramidonstoss* di Weltmann (2)]. Consiste nella somministrazione orale di una unica dose massiva di gr 1,0 di piramidone.

Secondo Weltmann (2) l'urto di piramidone può abbassare temporaneamente, ed in casi fortunati anche definitivamente, talune febricole di natura tossinfettiva.

Questo comportamento ha molte analogie con quello che si verifica con la prova di Höllö n. 1.

Medvei e Stern (5) hanno largamente usato l'urto di piramidone di Weltmann ed hanno riscontrato, accanto a casi favorevoli, anche degli insuccessi specialmente nelle forme di ipertermie postinfettive o febbri residue [*Nachfiebern* secondo Lauda (4)]. Bisogna però dire che tali forme (catalogate nella classificazione di Medvei e Stern come « forme miste, distinte in simultanee e successive », le prime con componente infettiva e vegetativa contemporanee, le seconde con componente vegetativa residua alla primitiva ipertermia infettiva) possono non rispondere al trattamento con piramidone per quella quota parte di subfebrilità che spetta alla disarmonia neuro-vegetativa.

Lauda ritiene che l'urto di piramidone di Weltmann, eseguito per l'accertamento delle condizioni subfebrili, non può pronunciare la decisione definitiva sul tipo della febricola in questione. Si può dire in generale che nelle febricole su base tossinfettiva, ma non nelle febricole neuro-endocrino-vegetative, ci si può aspettare un successo dell'urto di piramidone. Soltanto nei casi in cui un agente tossinfettivo è capace di spostare ad un più alto livello il centro termoregolatore, l'urto di piramidone può definitivamente sopprimere l'ipertermia; la febricola dei cosiddetti « stigmatizzati vegetativi » nel senso di Von Bergmann (11) non viene influenzata dall'urto di piramidone.

Dopo una febbre settica una lunga febricola può cedere all'urto di piramidone se il focolaio infettivo non è di grandi dimensioni; ma quelle febricole postume che si producono dopo la cessazione dello stimolo infettivo, perchè il centro termoregolatore abituatosi a funzionare ad un livello termico più alto [Hamburger (15)] stenta a ritornare al livello normale, possono non risentire l'efficacia del piramidone.

Io ho sperimentato la prova di Weltmann in più casi, sia isolatamente che collateralmente alla prova del piramidone di Höllö, ed ho sempre notato che le due prove concordavano nei risultati. In qualche caso, in cui la prova di Höllö aveva dato risultato leggermente positivo (lieve abbas-

samento della temperatura), o dubbio, mi è sembrato che la prova di Weltmann corrispondesse meglio, e per questa ragione è da tenere in grande considerazione nelle prove di orientamento diagnostico.

In qualche caso in cui le prove del piramidone (di Höllö, di Weltmann) erano risultate negative o dubbie, anche se ripetutamente eseguite, è necessario ricorrere alla somministrazione prolungata di piramidone secondo la tecnica consigliata da Medvei e Stern.

4. — *Trattamento prolungato con piramidone* [prova di Medvei e Stern (5)] — Consiste nella somministrazione orale per 4 giorni di 5 dosi al giorno di gr 0,30 di piramidone.

La negatività di questa prova serve a dare la quasi assoluta certezza della refrattarietà della temperatura febbrile al piramidone, il che orienta la diagnosi di natura della febricola fuori del vasto campo delle febricole tossinfettive in senso lato.

Io ho trovato un buon aiuto per queste prove di orientamento nell'antipirina che ho adoperato sia in dosi refratte nelle 24 ore, analogamente alla prova di Höllö, sia sotto forma di « urto » analogamente alla prova di Weltmann, sia sotto forma di trattamento prolungato per più giorni.

5. — *Prova dell'antipirina* (Prova n. 1). — Consiste nella somministrazione orale nelle 24 ore di otto volte gr. 0,25 di antipirina (1 dose ogni circa 3 ore).

6. — *Prova dell'urto di antipirina per via endovenosa* (Prova n. 2). — Consiste in un'unica iniezione endovenosa di gr. 1,0 di antipirina disciolta in 10 cc di acqua distillata.

7. — *Trattamento prolungato con antipirina per via endovenosa* (Prova n. 3). — Consiste nell'iniezione endovenosa di due volte nelle 24 ore per 5 giorni di seguito di gr. 0,50 di antipirina disciolta in 5 cc di acqua distillata.

Ritengo opportuno segnalare queste tre prove con antipirina perchè in pratica ho potuto più volte constatare che alcune febricole, che non erano state influenzate dal trattamento con piramidone (secondo le tecniche precedentemente descritte ai numeri 1, 3, 4) hanno mostrato un netto abbassamento e talune anche un'interruzione col trattamento con antipirina; e proprio in quelle è stato possibile successivamente dimostrare la presenza del focolaio produttore della febricola (un caso di colecistite latente, un caso di adenite parailare probate tubercolare, ecc.). Non posso, ancora dire se l'interruzione della febricola operata dall'antipirina debba considerarsi temporanea o definitiva perchè i soggetti trattati sono in parte ancora sotto controllo, nè mi sento in grado di spiegare il perchè del differente comportamento della febricola di fronte all'antipirina piuttosto che

al piramidone : riferisco obbiettivamente solo i fatti osservati. Debbo inoltre far notare che tutti i pp. trattati hanno mostrato un'ottima tolleranza verso il farmaco.

A complemento della descritta prova dell'oppio di Höllö (V. n. 2) si deve aggiungere che io ho potuto più volte osservare in pratica (ed a tutti si offre la possibilità di verificare il mio asserto), che alcune febbricole, non modificate dalla tintura d'oppio (prova di Höllö), si dimostrarono influenzabili con altri suoi derivati.

Già Lauda (4), confermato da Campanacci (12), aveva con successo sostituito alla tintura d'oppio l'estratto tebaico (estr. d'oppio). Ecco la tecnica :

8. — *Estratto tebaico* [Lauda (4), Campanacci (12)]. — Consiste nella somministrazione orale nelle 24 ore per 2-3 giorni di 3 dosi al giorno di gr. 0,02 di estratto tebaico.

Secondo Lauda questa tecnica, molto simile a quella indicata da Höllö e Höllö-Weil (14), è da tenere in grande considerazione; Campanacci (12) ne ha anche sperimentato la virtù curativa perchè in un caso di febbricola neuro-endocrino-vegetativa, per due volte temporaneamente abbassata dalla puntura lombare (V. Cap. Febbricole e puntura lombare), riuscì a mantenere l'apiressia (e ad ottenere la guarigione clinica) con piccole dosi di estratto tebaico (3 pillole al giorno composte di estr. tebaico gr 0,02, aggiunto di podofillina gr 0,01 per correggere la stipsi operata dall'estratto tebaico).

Per quanto concerne l'uso di altri derivati dell'oppio, descrivo qui le tecniche da me seguite con successo :

9. — *Oppio in polvere* (gr 0,04 tre volte al giorno per più giorni).

10. — *Estr. fluido d'oppio* (gr 0,02 per una pillola; tre volte al giorno per 5 giorni).

11. — *Laudano* (XX gocce 4 volte al giorno per 3 giorni).

Tutte queste prove presentano molta analogia con quelle di Höllö e di Lauda; ho voluto farne cenno per la stessa ragione già detta a proposito dell'antipirina nei riguardi del piramidone : che esistono cioè dei casi di febbricola refrattari alla tintura e all'estratto tebaico, che, alla prova dei fatti, si lasciano invece influenzare dal laudano o dall'estr. fluido d'oppio. Il perchè di questo non sono però in grado di spiegare.

Si deve avvertire che in tutte le prove con oppio e suoi derivati specie quando a scopo diagnostico o terapeutico sono state prolungate per più giorni, è opportuno aggiungere della podofillina (gr 0,01 — Campanacci (12) —) o magnesina usta (gr. 0,30), o polvere di rabarbaro (gr 0,05-0,10), o cascara sagrada (gr 0,05-0,10) od altro correttivo della stipsi oppiacea.

Debbo infine aggiungere un'ulteriore « prova urto » che in qualche caso mi ha dato buon risultato: l'uso endovenoso della morfina, alla quale mi sembra di poter attribuire l'interruzione di una noiosa e lunga febbre di tipo neuro-endocrino-vegetativo refrattaria ad ogni trattamento. Eccone la tecnica:

12. — *Prova urto con morfina*. --- Consiste nell'iniezione endovenosa, molto lentamente eseguita, di una unica dose di gr. 0.005 di cloridrato di morfina disciolta in 10 cc di acqua distillata.

Hamburger (15) nel riferire i successi personali, sia diagnostici che terapeutici, ottenuti con « l'urto di piramidone » di Weltmann, (V. n. 3), fa presente che questa prova ha una sorprendente analogia con la seguente tecnica, da lui già da tempo adottata nell'Ospedale Infantile « Grazer », denominata « urto di salicilato »:

13. — *Salicilato di sodio* [urto di salicilato di Hamburger (15)]. Consiste nella somministrazione orale di una unica dose di gr 2 di salicilato di sodio.

Il successo di tale prova è da attribuirsi probabilmente all'azione battericida del farmaco; o forse è meglio spiegabile, in via puramente ipotetica, con la scossa che tale unica somministrazione di salicilato produce sul labile equilibrio esistente tra agenti patogeni e forze cellulari [Hamburger (15)].

14. — *Prova dell'istamina* [prova di Luzzatto-Fegiz (7)]. Consiste nell'iniezione ipodermica di mezzo-un milligrammo di istamina (Imido Roche), seguita da un'accurata ascoltazione del torace. Piccoli fatti polmonari silenti possono in tal modo evidenziarsi probabilmente per l'azione congestizia che vi si produce per l'alterazione della permeabilità capillare operata dall'istamina.

Molti AA. hanno sperimentato nelle febbri l'azione batteriostatica dei sulfamidici, e dai risultati di queste metodiche è nato il convincimento, più volte sentito affermare, che essi rappresentano un test diagnostico importante; e che si debba ritenere di natura tubercolare quella febbre che non è influenzabile dai sulfamidici.

Che vi siano febbri di origine focale, sostenute cioè da processi infiammatori obsoleti e talvolta difficilmente identificabili nella compagine degli organi, che risentono favorevolmente l'azione dei sulfamidici, è cosa nota. Non è lecito però generalizzare nel caso contrario e non bisogna dimenticare che oltre la febbre tubercolare, anche altre febbri (per es.: neuro-endocrino-vegetative, neoplastiche, ecc.) non risentono in alcun modo l'azione dei sulfamidici.

Eccone comunque la tecnica:

15. — *Prova con carico di sulfamidici.* — Consiste nella somministrazione orale in 24 ore di 8-10 gr di sulfamidici.

Devo da ultimo, per ragioni di completezza, ricordare alcune interessanti prove poco note che possono portare un valido aiuto nella diagnosi di natura di alcune febricole.

La « febricola ovarica » è una particolare forma febbrile di vario tipo, in genere intermestruale, della durata di 48 ore a 3 giorni, verificantesi in corrispondenza dello scoppio ovulare, e cioè, secondo i soggetti, dal 6° al 17° giorno dopo la mestruazione, che suole verificarsi in donne che presentano disarmonie ovariche, indipendenti da ogni malattia, compresa la tbc. Questa particolare alterazione si può documentare con la dimostrazione di un aumento della follicolina nel sangue e nelle urine, e si può favorevolmente influenzare con iniezioni di follicolina [Hamburger (16)].

Nel sospetto di una tale forma si può ricorrere alla seguente :

16. — *Prova del corpo luteo e della follicolina* [prova di Mocquot e Palmer (7)]. — Una iniezione di corpo luteo produce aumento dell'ipertermia (il corpo luteo possiede azione ipertermizzante) che viene inibita dalla iniezione successiva di una dose generosa di follicolina.

17. — *Iniezione di ormone testicolare.* — A questo proposito giova accennare all'azione del testosterone sulla temperatura corporea. Barella (17) ha osservato che questo ormone ha la capacità di ostacolare l'incremento della temperatura in animali sottoposti al surriscaldamento. Questa nozione può avere, a mio parere, un'attuazione pratica, oltre che nella terapia anche nella diagnostica di alcune febricole a fondamento disendocrino, nel vasto campo delle forme neuro-endocrino-vegetative. Per ora non ho sufficiente esperienza per trarne alcuna considerazione pratica.

18. — *Iniezione di estratti di ghiandole linfatiche.* — Queste considerazioni traggono lo spunto dagli studi sulle « Variazioni ponderali e stagionali del tessuto linfatico » dovuti a Barelli (18), il quale ha messo in evidenza l'importanza del tessuto linfatico (abbassante il metabolismo energetico) come fattore della termoregolazione.

E' presumibile che tale concezione possa essere sfruttata ai fini diagnostici e terapeutici particolarmente nel campo delle febricole neuro-endocrino-vegetative, in cui si ha una prevalenza degli organi e tessuti appartenenti alla costellazione eccitocatabolica, incrementante la produzione del calore.

19. — *Prove della Termotirina A e della Termotirina B* [Mansfeld (19)]. Di questi due nuovi ormoni della tiroide (Termotirina A = ormone del freddo della tiroide, e Termotirina B = ormone estivo della tiroide), scoperti e isolati allo stato cristallino dal siero degli animali e dell'uomo da Mansfeld (19) nel 1942, ho già dettagliatamente trattato in altro lavoro [Marconi (20)]. Per tutti i particolari sul moderno ed inie-

ressante argomento rimando all'eccellente trattazione di Marshall (19) ed al mio lavoro [Marconi (20)].

Queste nuove sostanze ormonali sono antagoniste della tiroxina ed hanno la proprietà di diminuire le combustioni, e, secondo la mia opinione, dovrebbero essere chiamate in causa nella genesi di alcune particolari febbri, appartenenti alle forme neuro-endocrino-vegetative, che hanno la caratteristica, da me descritta, di presentare una tipica e costante oscillazione termica periodica stagionale, essendo noto che la Termotirina A perviene nel sangue soltanto nelle alte temperature ambientali e la Termotirina B si trova in circolo soltanto da Marzo a Novembre, indipendentemente dalla temperatura esterna.

Non potendo disporre ancora di queste sostanze ormonali allo stato cristallino, io ho potuto indirettamente portare la conferma sperimentale della loro esistenza e della loro modalità d'azione in alcuni casi di febbri stagionali che ho distinto in due tipi, la febbre estiva e la febbre invernale, in rapporto molto probabilmente alla azione deficitaria o mancante di questi ormoni [Marconi (20)].

Date queste premesse, sarebbe veramente interessante poter saggiare in questo gruppo di pp. l'iniezione isolata o contemporanea di questi due ormoni. Disgraziatamente non ho potuto ancora disporre delle due sostanze, ma in via ipotetica si può anticipare, anche in relazione ai miei risultati sperimentali già detti, che potrebbero rappresentare un test di primaria importanza nella diagnosi e forse anche nella terapia di tutte quelle febbri in cui, accanto a disarmonie neuro-vegetative, esistono disarmonie endocrine, in particolare tiroidee.

20. — *Prove cutanee di esplorazione del sistema nervoso vegetativo* [prova di Breitmann (21)]. — Chiude questa trattazione riassuntiva una prova di esplorazione del sistema nervoso vegetativo, di semplicissima esecuzione e che perciò può essere alla portata di qualsiasi medico, che può dare utili indicazioni sul terreno nel quale si svolge il processo febbricolare.

Pur non potendo ancora, dato lo scarso numero delle prove eseguite, dedurre considerazioni statistiche, ne riferisco la tecnica ed i criteri di interpretazione che ritengo molto utili nella diagnosi delle forme febbricolari.

Tecnica: sulla pelle dell'avambraccio o della faccia interna delle cosce o dell'addome ecc.; si pone una goccia di adrenalina (sol. all'1‰) e sotto, a 9-10 cm di distanza, una goccia di istamina (sol. al millesimo di cloridrato di istamina = Imido Roche). Attraverso queste gocce si fa una puntura intradermica con ago sottile, usando due aghi diversi, ma dello stesso calibro, e penetrando nel derma per una uguale profondità. Dopo un minuto si asciugano le due gocce con un po' di carta assorbente. Dopo 2-3' in corrispondenza della goccia di adrenalina si sviluppa una piccola macchia bianca, mentre in corrispondenza della goccia istaminica si svi-

luppa un ponfo. Si segna il tempo di comparsa della macchia e del ponfo e a varia distanza di tempo (10'-15'-20') si rileva diascopicamente la superficie del ponfo e della macchia fino a completa estinzione. Si calcolano le superfici ottenute e su un sistema di assi cartesiani si segna il tempo sull'asse delle ordinate e la superficie sull'asse delle ascisse. Riunendo i vari punti si ottengono due curve una adrenalina e una istaminica.

Con questa prova Breitmann (21) afferma di poter desumere l'orientamento vegetativo in quanto che nella normotonia si ha una leggera prevalenza della curva adrenalina, nella simpaticotonia forte prevalenza della curva adrenalina, nella ipervagotonia forte prevalenza della curva istaminica. Si possono poi avere stati di ipo e di iperantifonia.

Dal controllo che Spadea (22) ha fatto di questa prova nella nostra clinica è risultato che essa, come tutte le prove di esplorazione neurovegetativa, non può che avere un valore di esplorazione distrettuale (cutanea nel caso in esame), e solo come tale può essere usata. Nello stesso individuo la prova dà una risposta costante (tranne rare eccezioni), sia in distretti cutanei diversi che a distanza di tempo.

Spadea (22) ha sperimentato la prova di Breitmann in qualche febricola neuro-vegetativa della mia casistica ed ha trovato la risposta adrenalina prevalente, documentando (con le riserve di distrettualità della prova sopra dette) l'orientamento ipersimpaticotonico di questi soggetti.

La prova di Breitmann può perciò fornire un certo aiuto nella valutazione dell'orientamento vegetativo dei soggetti in esame.

CONCLUSIONI

A conclusione di questa rassegna sintetica devo ancora una volta sottolineare l'importanza delle descritte prove di orientamento diagnostico nel complesso e difficile problema delle febbri.

Lo scopo principale di questa esposizione è stato quello di compiere un tentativo di riordinamento di dati confusi o sconosciuti o non giustamente apprezzati, in modo di poter indicare la via più logica e più sicura per arrivare alla diagnosi. A tale scopo ho cercato di riassumere per ogni singolo argomento le notizie più importanti ed i dati attendibili; ed ho aggiunto, per quanto ho potuto, i risultati della mia personale esperienza che pazientemente vado accumulando da anni.

Era impossibile in questa trattazione, necessariamente sommaria, non far scivolare l'argomento nel campo della terapia delle febbri, ma il fatto è facilmente giustificabile considerando che in un campo, spesso così oscuro, è talvolta assolutamente necessario utilizzare anche il criterio *ex adjuvantibus* come sussidio diagnostico.

Resta intanto stabilito che noi oggi possediamo dei mezzi sufficientemente sicuri per un orientamento diagnostico generico; che si può

con sicurezza quasi assoluta decidere se una febricola appartenga alle forme neuro-endocrino-vegetative o alle forme tossinfettive in senso lato, e in questo secondo caso se si tratti o meno di una forma tubercolare; che una febricola stagionale (estiva, invernale) può essere sintomatica di una particolare disarmonia tiroidea; che una febricola intermestruale è spesso una semplice innocente ipertermia, di nessun significato patologico, in relazione allo scoppio del follicolo; e così via.

Bisogna onestamente riconoscere i progressi fatti dal tempo in cui, di fronte all'ingrato compito di stabilire la natura di una febricola, ci si doveva ben presto accorgere della pochezza e della insufficienza dei mezzi diagnostici e si era per lo più costretti a ricorrere a trattamenti più o meno sintomatici, spesso inefficaci, privi di una solida base diagnostica.

E poichè dall'orientamento diagnostico nasce l'indirizzo terapeutico, non si può negare l'importanza della sistemazione critica di queste prove che qui ho esposto.

Con questo non desidero in alcun modo affermare di aver portato un contributo decisivo alla risoluzione del problema delle febricole, che resta sempre uno dei più oscuri e dei più difficili per il medico pratico; i mezzi a disposizione qui indicati, passati al vaglio dell'esperienza personale, spero possano dare di volta in volta e per ogni singolo caso, elementi e riferimenti tali da costituire nel lungo cammino, irto di errori e di difficoltà, una guida verso la giusta diagnosi e la adatta terapia.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Rusca, *Folia Gynaecol.*, 1915.
- (2) Maendel, Weltmann, cit. da (4).
- (3) Butturini U., *Giorn. Clin. Med.*, 643 e 839, 1943.
- (4) Lauda E., *Wien. Arch. f. Inn. Med.*, 28, 271 e 383, 1936.
- (5) Medvei G. V. e Stern V., *Wien. Klin. Woch.*, 11, 326, 1938.
- (6) Luzzatti C. A., *L'Osp. Magg. di Novara*, 5, 1932.
- (7) Schroeder, Luzzatto-Fegiz, Mocquot e Palmer, Carnielli, cit. da (3).
- (8) Travia L., *Il Policl. Sez. Prat.*, 49, N. 9, 1942.
- (9) Rufinger e Goldner, *Mon. f. Geb. u. Gyn.*, 73, 62, 1926.
- (10) Baccarani U., *Giorn. del Med. Prat.*, 17, N. 7, 1935.
- (11) Von Bergmann G., *Med. Klin.*, 22, 1928.
- (12) Campanacci D., *Min. Med.*, 1, 93, 1940.
- (13) Porta, Roncoroni e Casacci, cit. da (12).
- (14) Höllö J. e Höllö-Weil R., *Berl. Klin. Woch.*, 640, 1918.
- (15) Hamburger F., *Wien. Klin. Woch.*, 4, 97, 1935.
- (16) Hamburger M., *Presse Med.*, 9, 154, 1937.
- (17) Barella A., *Ormoni*, 3, 113, 1941.
- (18) Barelli L., *Lo Sperimentale*, 87, 15, 1933.
- (19) Mansfeld G., *Schw. Med. Woch.*, 172, 1267, 1942.
- (20) Marconi F., *Su un carattere di periodicità stagionale di alcune febricole* (in corso di pubblicazione in questa Rivista).
- (21) Breitmann M. e Egorov M. H., *Kliniceskaia Medicina*, 12, 1825, 1935.
Id., *Wien. Klin. Woch.*, 50, 193, 1937.
- (22) Spadea G., (in corso di pubblicazione).

354163