

Mbnc B74 / 107.

CLINICA DELLE MALARIE TROPICALI E SUBTROPICALI DELLA R. UNIVERSITÀ DI NAPOLI
Direttore: Prof. IGINO JACONO

A. TARSIANO - G. GUERRISI

**OSSERVAZIONI CLINICHE E SPERIMENTALI
SULLA FEBBRE RICORRENTE**

Nota IV

RICERCHE BIOLOGICHE SUL SANGUE

« *Atti del* » - Archivio Italiano di Scienze Mediche Coloniali e di Parasitol. »
Vol. XXV (IX della Nuova Serie) - 1944



« EDIZIONI UNIVERSITARIE »

VIA DEL QUIRINALE, 22 - ROMA



CLINICA DELLE MALATTIE TROPICALI E SUBTROPICALI DELLA R. UNIVERSITÀ DI NAPOLI
Direttore: Prof. IGINO JACONO

A. TARSITANO - G. GUERRISI

**OSSERVAZIONI CLINICHE E SPERIMENTALI
SULLA FEBBRE RICORRENTE**

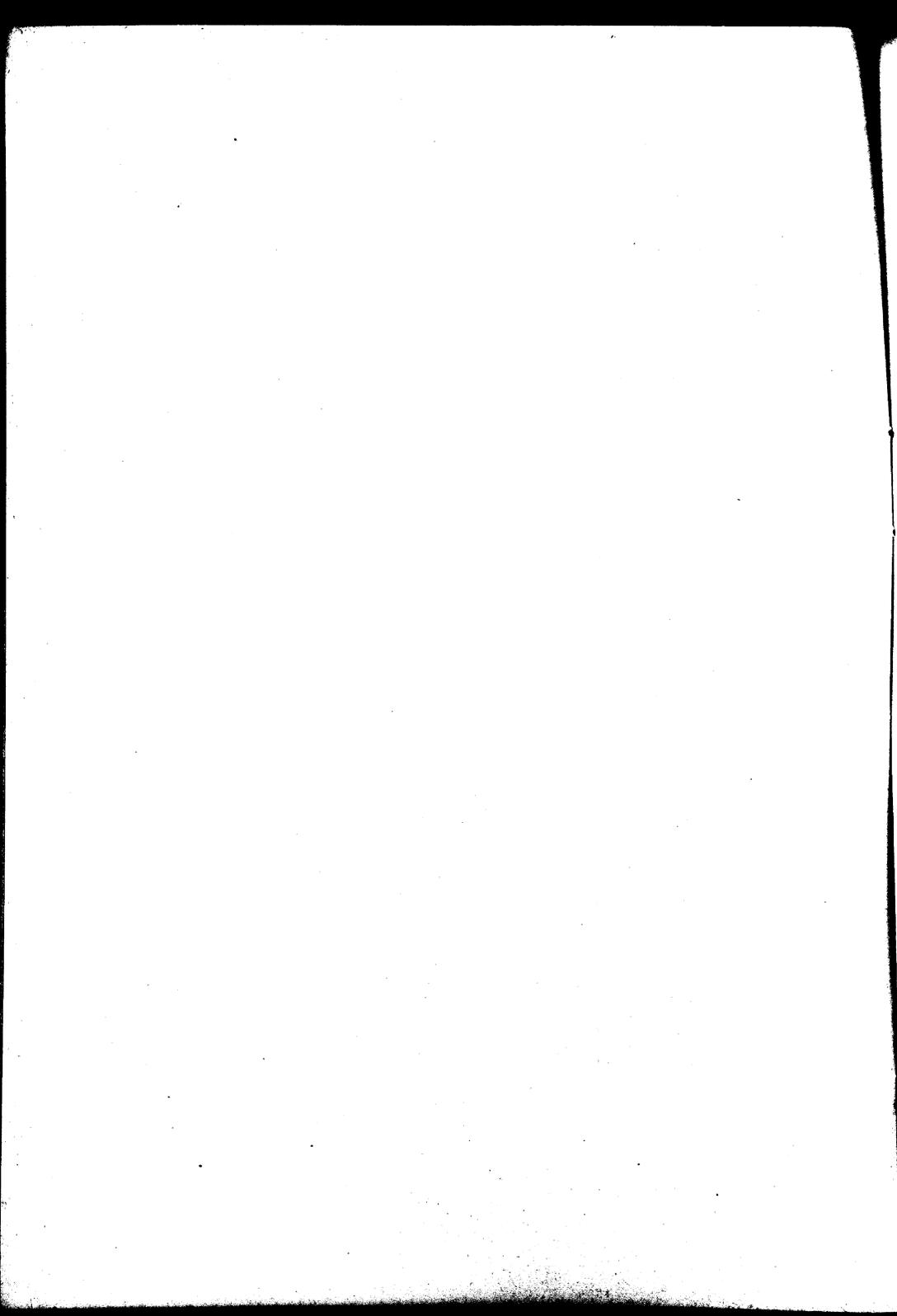
Nota IV

RICERCHE BIOLOGICHE SUL SANGUE

Estratto dall'« Archivio Italiano di Scienze Mediche Coloniali e di Parassitol. »
Vol. XXV (IX della Nuova Serie) - 1944

EDIZIONI UNIVERSITARIE

VIA DEL QUIRINALE, 22 - ROMA



Osservazioni cliniche e sperimentali sulla febbre ricorrente

NOTA IV

RICERCHE BIOLOGICHE SUL SANGUE

ARTURO TARSITANO
Aiuto ordinario

GIUSEPPE GUERRISI (*)
Assistente

Mancano finora ricerche dirette a studiare le eventuali modificazioni dei costituenti chimici del sangue nella febbre ricorrente, se si eccettuano i dati, scarsi e non completi, riferentisi alla bilirubinemia. Abbiamo ritenuto, pertanto, interessante riferire le ricerche biochimiche eseguite sul sangue degli infermi di febbre ricorrente, le cui peculiarità epidemiologiche e cliniche sono state già riferite nelle precedenti note I, II e III.

Facciamo innanzi tutto rilevare che gli infermi, i quali sono stati oggetto delle presenti ricerche, sono stati ricoverati in Clinica quando la infezione decorreva già da un periodo di tempo discreto e talora anche verso la fine di essa, ma anche in questa ultima eventualità si è potuto ancora osservare in Clinica la comparsa di uno o più episodi febbrili dopo un lungo periodo di latenza (forme croniche della malattia). Le ricerche sono state, pertanto, eseguite per buona parte durante le recidive dell'infezione. Lo stato generale degli infermi, al momento delle ricerche, non era notevolmente decaduto, in modo che si potevano considerare eliminate in buona parte

(*) N.B. - Il lavoro spetta in parti uguali ai due AA.

interferenze dovute ad un eccessivo dimagrimento. Bisogna considerare però tali infermi relativamente depauperati, almeno nelle loro riserve organiche, in quanto che erano stati sottoposti, fino a poco tempo prima della esecuzione delle ricerche ad un'attività fisica eccessiva in conseguenza della vita bellica svolta, nonchè a condizioni alimentari e climatiche anormali. Degna di nota ci sembra pure l'osservazione che, nonostante ciò, in tutti gli infermi l'infezione ricorrente ha avuto un decorso piuttosto mite, anche durante la fase acuta, durante la fase iniziale, cioè, della malattia.

Poichè, intanto, non si sono avuti in osservazione malati durante lo inizio dell'infezione spirochetica, si è pensato di eseguire le determinazioni sul sangue nel corso di un episodio febbrile, quando la temperatura aveva raggiunto un acme abbastanza elevato, in modo da intervenire in un momento di riacutizzazione, in un momento cioè nel quale era da supporre che più facilmente si dovessero evidenziare modificazioni riguardanti gli elementi da studiare. Dopo 2-3 giorni dall'avvenuto sfebbramento dell'infermo, si sono, poi, ripetute le determinazioni già eseguite, in modo da mettere in evidenza se le eventuali alterazioni riscontrate erano persistenti o limitate soltanto al periodo febbrile.

Le ricerche in apiressia sono state fatte al mattino, essendo il paziente digiuno dalla sera precedente e quindi da almeno 12 ore, non permettendo che l'infermo si levasse di letto prima del tempo nel quale si è praticato il prelevamento del sangue. Anche le ricerche durante la febbre possono ritenersi praticamente eseguite in infermo a digiuno e a riposo, in quanto che il p., avvertendo all'inizio della febbre anoressia più o meno intensa, o spontaneamente o perchè avvisato non ha preso più cibo a partire da tale momento e si è avuto cura, in attesa anche che la temperatura febbrile si elevasse, di prelevare il sangue per le determinazioni dopo 8-10 ore di digiuno. Il riposo ottenuto negli infermi con febbre, però, deve considerarsi soltanto relativo, in quanto che, a parte la permanenza a letto, non si può prescindere dall'attività muscolare provocata dal brivido, che quasi sempre ha accompagnato l'incremento febbrile, e dall'agitazione presentata dagli infermi per la cefalea da essi sofferta, più o meno persistentemente e più o meno intensamente, durante la febbre. Tale fattore di interferenza, pertanto, è stato tenuto in conside-

razione nell'interpretare i risultati degli elementi biochimici del sangue i quali possono maggiormente risentirne (glicemia, riserva alcalina del sangue, potassiemia).

Però non in tutti gli infermi si è potuto eseguire la duplice ricerca, in periodo febbrile, cioè, e in periodo di apiressia, o perchè alcuni di essi non hanno più presentato febbre dopo l'inizio delle ricerche o perchè la temperatura febbrile verificatasi è stata appena di pochi decimi al di sopra dei 37° C., tanto da non ritenersi evidenti presumibili modificazioni rispetto al periodo di apiressia.

Nel sangue degli infermi si è, pertanto, ricercato :

- 1) la glicemia, determinata col metodo di HAGEDORN-JENSEN ;
- 2) l'azotemia, espressa in urea e determinata col metodo di AMBARD (macro-Ambard) ;
- 3) l'aminoacidemia, determinata col metodo colorimetrico di POLIN ;
- 4) la bilirubinemia, determinata col metodo di v. d. BERGH, eseguendo sia la reazione diretta che quella indiretta ;
- 5) la riserva alcalina del sangue, determinata col metodo di v. SLYKE e CULLEN ;
- 6) gli elettroliti del sangue, e propriamente :
 - a) la calcemia, determinata col metodo di KRAMER e TISDALL ;
 - b) la potassiemia, determinata col metodo degli stessi autori ;
 - c) la cloremia, determinata col metodo di VOHLARD ;
 - d) la natremia, determinata col metodo di MUELLER ;
 - e) la fosforemia (fosforo inorganico), determinata col metodo di BRIGGS ;
 - f) la magnesiemia, determinata combinando il magnesio sotto forma di fosfato doppio di ammonio e magnesio e dosando il fosforo di questo sale.

I risultati ottenuti sono riferiti nella tabella a pag. 4-5. A proposito delle osservazioni quivi annotate, aggiungiamo che sono stati tralasciati tutti i dati negativi e che si è indicato come lieve epatomegalia il reperto consistente nell'apprezzamento del margine epatico soltanto nelle profonde inspira-

N° d'ordine	COGNOME E NOME	PERIODO NEL QUALE SONO STATE ESEGUITE LE RICERCHE	Glicemia			REAZIONE DI VAN DEN BERGH	
			Azotemia	Amino- acidemia	diretta	indiretta	
			mgr. %	mgr. %	mgr. %	mgr. %	
1	R. G.	in periodo febbrile (39° C) in apiressia	81 79	46 41	6,5 4	negativa	1 — 0,90
2	T. C.	in periodo febbrile (40,2° C) in apiressia	90 92	31 25	6 3,5	"	1,04 0,88
3	M. D.	in periodo febbrile (39,6° C) in apiressia	84 90	25 22	7,8 5	"	0,80 0,70
4	O. C.	in periodo febbrile (40,8° C) in apiressia	86 85	48 39	11 5	"	0,65 0,5
5	G. F.	in periodo febbrile (40,4° C) in apiressia	70 85	40 30	9,5 4,5	"	0,86 0,65
6	J. F.	in periodo febbrile (39° C) in apiressia	62 70	37 26	9 7	"	0,50 0,30
7	T. M.	in periodo febbrile (40° C) in apiressia	64 65	45 47	10,5 5	"	0,65 0,40
8	F. G.	in periodo febbrile (38,2° C) in apiressia	76 82	38 38	7,5 6,5	"	0,30 0,20
9	C. G.	in periodo febbrile (38° C) in apiressia	70 70	30 25	7 6	"	0,40 0,42
10	C. B.	in periodo febbrile (40° C) in apiressia	70 75	52 50	6 3,5	"	0,90 0,60
11	C. A.	in periodo febbrile (40,1° C) in apiressia	85 90	50 44	8,5 4,2	"	0,80 0,55
12	A. R.	in periodo febbrile (37,5° C) in apiressia	65 60	46 36	9 4	"	0,65 0,60
13	A. G.	assenza di periodo febbrile in apiressia	— 74	— 25	— 5,5	— "	— 0,40
14	I. F.	assenza di periodo febbrile in apiressia	— 65	— 32	— 5	— "	— 0,95
15	Z. L.	assenza di periodo febbrile in apiressia	— 80	— 44	— 3,5	— "	— 0,84
16	C. L.	assenza di periodo febbrile in apiressia	— 70	— 30	— 4	— "	— 0,90
17	R. G.	assenza di periodo febbrile in apiressia	— 82	— 26	— 6	— "	— 0,96
18	L. A.	assenza di periodo febbrile in apiressia	— 90	— 39	— 6,5	— "	— 0,70
19	C. M.	assenza di periodo febbrile in apiressia	— 78	— 20	— 3,8	— "	— 1 —
20	O. M.	assenza di periodo febbrile in apiressia	— —	— 38	— —	— —	— —

Riserva alcalina	Calcemia	Potas- sienia	Cloremia	Natriemia	Fosfore- mia	Magne- sienia	OSSERVAZIONI						
								cc. CO ₂ %	mgr. %				
55 62	9 9,5	26 21,5	504 328	260 290	4 4,5	1,9 1,7	Lieve epatomegalia; lieve urobili- nuria; tracce di albumina nel- l'urina.						
50 65	10 10,2	20,2 19	490 365	210 250	4,6 5,1	2 2	Discreta epatomegalia; lieve uro- bilinuria. Precedentemente ha presentato fugace subittero.						
48 60	9,8 10,5	26,5 24	580 411	232 245	3 3,5	3,1 3,5	Discreta epatomegalia; lieve uro- bilinuria.						
52 64	11,2 11	21,2 18	422 300	205 212	3 2,6	3,3 2,9	Fegato in limiti normali; lieve epatomegalia e lieve urobilinu- ria durante la febbre.						
50 68	— —	— —	— —	— —	— —	— —	Fegato in limiti normali, anche durante la febbre.						
44 63	10 10	26,5 25	390 336	236 266	5 4,2	1,8 1,5	Fegato in limiti normali; lieve epatomegalia durante la febbre.						
56 69	9 8,5	23 17,8	425 345	250 279	5,5 4	2 2,5	Fegato in limiti normali, anche durante la febbre.						
52 61	— —	— —	— —	— —	— —	— —	Idem. Idem.						
40 60	— 9,5	— 21,4	— 360	— 300	— 5	— 3,9	Retinite emorragica all'inizio della malattia. Urobilinuria prima dell'entrata in clinica.						
58 66	— —	— —	— —	— —	— —	— —	Discreta epatomegalia; lieve uro- bilinuria.						
— 64	— —	— —	— —	— —	— —	— —	Lieve epatomegalia.						
— 63	— —	— —	— —	— —	— —	— —	Fegato in limiti normali, anche durante la febbre.						
— 68	— —	— —	— —	— —	— —	— —	Fegato in limiti normali.						
— 60	— 11	— 22	— 420	— 264	— 2,5	— 1,8	Notevole epatomegalia; discreta urobilinuria.						
— 75	— —	— —	— —	— —	— —	— —	Discreta epatomegalia.						
— 68	— 9,3	— 20,8	— 395	— 220	— 2,8	— 3,4	Notevole epatomegalia; lieve uro- bilinuria.						
— 72	— —	— —	— —	— —	— —	— —	Notevole epatomegalia; lieve uro- bilinuria.						
— 66	— —	— —	— —	— —	— —	— —	Lieve epatomegalia.						
— 70	— —	— —	— —	— —	— —	— —	Discreta epatomegalia; lieve su- bittero; discreta urobilinuria.						
— —	— 11	— —	— 510	— —	— 5,5	— —	Fegato in limiti normali.						

zioni, come discreta epatomegalia il reperto di un fegato sporgente di circa un dito trasverso dall'arcata costale, e come notevole epatomegalia il reperto di un fegato sporgente di circa due dita trasverse al disotto dell'arco costale.

Dall'osservazione dei risultati riferiti nella tabella si possono intanto trarre le seguenti considerazioni :

1) GLICEMIA.

Osservando i valori della glicemia rilevati negli infermi in periodo di apiressia si nota che in tre casi essa ha oscillato tra mmgr. 60 e 65%, in sei casi tra mmgr. 70 e 79%, in 10 casi tra mgr. 80 e 92%.

Se si assumono come valori normali quelli che vanno da mgr. 80-90% fino a mgr. 110 e, secondo alcuni, anche fino a mgr. 120%, si nota subito che soltanto circa la metà degli infermi (10 casi) ha mostrato cifre normali (da mgr. 80 a 92%), mentre nell'altra metà circa (9 casi) la glicemia è stata sempre inferiore al limite minimo normale, è stata cioè inferiore a mgr. 80%, raggiungendo, come valori più bassi mgr. 65-60% in tre casi.

Prendendo in considerazione, poi, i valori glicemici riscontrati durante la febbre, comparativamente ai valori precedenti, si nota che talora (5 casi) si sono rilevate, nell'uno e nell'altro periodo, cifre eguali o diverse appena di mgr. 1-2 in più o in meno e quindi da considerarsi praticamente eguali. In 6 casi, invece, la glicemia, durante la febbre, è stata inferiore di mgr. 5-8 ed in un caso soltanto superiore di mgr. 5 alla glicemia rilevata in apiressia.

In complesso, perciò, la glicemia, negli infermi di febbre ricorrente studiati, è apparsa in circa la metà dei casi inferiore ai valori normali, notandosi anche in circa la metà dei casi un ulteriore abbassamento, invero non molto spiccato, durante la febbre.

I valori riscontrati in apiressia, poi, se sembrano indipendenti dalle condizioni obiettive del fegato, in quanto che, per es., una cifra di mgr. 65 ed una cifra di mgr. 82% si sono avute sia quando il fegato è stato apprezzato in limiti normali (rispettivamente caso n. 12 e caso n. 8), sia quando esisteva notevole epatomegalia (rispettivamente caso n. 14 e caso n. 17). Analogamente non si può stabilire alcun rapporto tra valori glicemici osservati durante la febbre e altezza di

questa : ad un'identica temperatura di quasi 40° C. per es., corrispondono cifre diverse di mgr. 64% (caso n. 7; 40° C.), di mgr. 70% (caso n. 10; 40° C.), di mgr. 85% (caso n. 11; 40°,1) e di mgr. 90% (caso n. 2; 40,2° C).

Concordemente con i valori glicemici notati, normali o bassi, non ho mai riscontrato nei miei infermi glicosuria, la quale è stata invece constatata in letteratura (CACCIAPUOTI) in alcuni casi gravissimi di febbre ricorrente, quasi tutti deceduti, ed è stata interpretata dipendente da notevole insufficienza funzionale del fegato (glicosuria da anepatia di GILBERT e LABBÈ).

I valori glicemici riscontrati, intanto, non si possono assumere come espressione dello stato funzionale del fegato nei riguardi del metabolismo glicidico. Sono infatti molteplici i fattori che concorrono a determinare il tasso normale della glicemia a digiuno (entità della riserva di glicogeno epatico e muscolare, squilibrio delle varie sezioni del sistema neuro-vegetativo, squilibrio tra le varie glandole endocrine regolatrici del metabolismo dei glicidi: pancreas, surrene, ipofisi, tiroide, ghiandole genitali, ecc.), per cui è difficile dire quale di questi fattori sia alterato allorchè si riscontra un tasso glicemico a digiuno diverso dal normale e propriamente più basso nel caso dei nostri infermi di febbre ricorrente. Nè maggiori chiarimenti ci saremmo aspettati anche se avessimo eseguito delle prove funzionali di esplorazione della funzione glicidica del fegato (prova di carico con glucosio, curva di iperglicemia da adrenalina, ecc.), poichè si sa che anche i risultati di queste prove dipendono dallo stato funzionale simultaneo di vari organi (fegato, pancreas, muscoli, ecc.). Probabilmente i valori glicemici piuttosto bassi rilevati sono in rapporto con una diminuzione della riserva organica di glicogeno, dovuta in parte ai disagi fisici e alimentari ai quali questi infermi si sono esposti, in parte ad alterazione della funzione glicidica della cellula epatica, lesa dall'infezione spirochetica. D'altra parte, l'abbassamento della glicemia notato talora durante la febbre, in contrasto con l'aumento glicemico riscontrato in periodo febbrile in altre malattie, potrebbe essere spiegato ammettendo che le modificazioni glicemiche durante la febbre saranno evidentemente diverse a seconda della capacità di risposta dell'organismo allo stimolo tossi-infettivo, capacità di risposta dipendente da numerosi

fattori individuali e perciò molto variabile. Questa opinione può essere avvalorata dal fatto che esempi di tale diversità di risposta ad un identico stimolo biologico non mancano in altre condizioni morbose. Nelle cirrosi di MORGAGNI-LAËNNEC in stadio avanzato, per es., l'iniezione di 1 mgr. di adrenalina, che di solito provoca una curva iperglicemica può talora dar luogo, invece, ad una curva ipoglicemica (curva glicemica paradossa da adrenalina di TARSITANO A).

2) AZOTEMIA.

L'azotemia, nei nostri infermi di febbre ricorrente, sia durante la febbre che in apiressia, è risultata compresa entro limiti normali, che — come è noto — vanno da mgr. 25 a mgr. 50 % (valori espressi in urea; metodo di AMBARD). Durante l'apiressia, infatti, essa è risultata in 5 casi di mgr. 25-26 %; in 8 casi di mgr. 30-39%; in 4 casi di mgr. 41-47 % ed in un caso di mgr. 90 %. Soltanto in due casi essa è stata lievemente più bassa (mgr. 20 e 22%); ma si tratta di valori che si discostano di poco dal limite minimo normale ed inoltre la questione delle ipoazotemie non è ancora completamente delucidata nella sua patogenesi e nel suo significato biologico. Durante la febbre, poi, pur riscontrandosi — come si è detto — valori azotemici normali, questi in 10 casi, cioè in quasi tutti quelli studiati parallelamente in periodo febbrile e non, sono risultati un po' più elevati rispetto ai valori ottenuti in apiressia, con un aumento vario da mgr. 2 a mgr. 11. Si tratta, invero, di aumenti modici, come pure moderate sono state le diminuzioni notate innanzi per i valori glicemici durante la febbre; ma la costanza o la prevalenza di tali modificazioni ci inducono a dar valore alle variazioni ora dette, anche se di lieve entità.

Poichè nei nostri infermi non si sono notate alterazioni renali (assenza di albuminuria, di ematuria, di cilindruria, ecc.), il lieve aumento dell'azotemia osservato durante la febbre può verosimilmente riferirsi all'aumento dei prodotti di degradazione proteica che suole avvenire nei periodi febbrili dipendentemente dall'esagerazione del catabolismo cellulare, di cui è espressione pure l'aumento dell'eliminazione urinaria dell'urea, rilevato talora durante gli episodi febbrili delle febbri ricorrenti (SCAFFIDI). Non si può escludere, però, che un'esagerata distruzione proteica durante la febbre dipenda pure dalla

distruzione degli elementi microbici e, nel caso delle febbri ricorrenti, delle spirochete, per opera dei poteri difensivi dello organismo. In ogni caso il comportamento dell'azotemia notato nelle infezioni da spirocheta ricorrente in fase febbrile ed anche la probabile patogenesi sovra esposta risulterebbero analoghe a quanto si verifica nei processi febbrili di molte altre infezioni.

A noi sembra che sarebbe utile che, nei riguardi dell'azotemia, uno studio più completo potrà essere fatto studiando le variazioni di essa nelle fasi acute e nei gravi casi della malattia. Per quanto è riferito nella letteratura in tali eventualità, l'azotemia è stata talora trovata aumentata (SCAFFIDI).

3) AMINOACIDEMIA.

L'aminoacidemia, in periodo di apiressia, è risultata normale, variando da mgr. 3,5-3,8 % (4 casi), a mgr. 4-5 % (9 casi), fino a mgr. 5,5-6,5 % (3 casi). Si sa, infatti, che i valori della aminoacidemia normalmente vanno da mgr. 5 a mgr. 7%. Durante la febbre tali valori sono apparsi aumentati in 10 casi da un minimo di mgr. 2 fino ad un massimo di mgr. 6, non tenendosi conto di due casi, nei quali l'aumento è stato di mgr. 1 e quindi praticamente assente. In cifra assoluta, poi, i valori di aminoacidemia riscontrati durante la febbre sono risultati 8 volte su 12 dei casi studiati più elevati di quelli normali e cioè di mgr. 7,5-7,8% in due casi, di mgr. 8,5-9-9,5% in quattro casi e di mgr. 10,5-11% in altri due casi.

L'aminoacidemia nei nostri infermi di febbre ricorrente ha, pertanto, mostrato tendenza all'aumento, con variazioni però più notevoli in periodo febbrile. Alle variazioni notate, si può attribuire una patogenesi analoga a quella detta innanzi per le variazioni dell'azotemia, senza escludere, s'intende, che si possa trarre in causa pure una deficienza della funzione aminoacidolitica del fegato. Anche per la aminoacidemia, come per l'azotemia e come si è già detto per la glicemia, non appaiono rapporti evidenti di essa sia con le modifiche del fegato obbiettivabili clinicamente sia con l'altezza della temperatura febbrile.

4) BILIRUBINEMIA.

Come è stato già detto innanzi, la bilirubinemia è stata valutata con la reazione di v. den Bergh, nelle sue modalità

di tecnica, diretta e indiretta. La reazione diretta, in tutti gli infermi, sia in periodo febbrile che in apiressia, è risultata costantemente negativa, nè vi è stato neppure accenno a reazione diretta ritardata o difasica. I reperti, pertanto, sono stati tutti ottenuti dosando colorimetricamente i risultati della reazione indiretta e sono stati valutati considerando come valori normali cifre di bilirubinemia fino a mgr. 0,8%, tali essendo i valori massimi da noi ottenuti in Clinica in numerose determinazioni eseguite su individui normali.

Durante l'apiressia la bilirubinemia è stata riscontrata normale in 12 casi (da mgr. 0,2 a mgr. 0,7 %); aumentata, invece, modicamente in 6 casi (da mgr. 0,84 a mgr. 0,96%) e un po' più elevata in un caso soltanto (mgr. 1%): in quest'ultimo caso era visibile, clinicamente, un lieve subittero delle sclere con discreta epatomegalia ed è stata riscontrata pure una discreta urobilinuria. Negli altri casi, invece, non esisteva subittero e soltanto in uno (caso n. 2) vi era stato, come è risultato dall'anamnesi, un fugace ittero all'inizio della malattia: in questo caso la bilirubinemia, in apiressia, ha sorpassato appena il limite massimo normale (mgr. 0,88%).

In linea generale, i valori di bilirubinemia notati sono apparsi piuttosto concordanti con lo stato del fegato apprezzabile clinicamente e con la presenza o meno di urobilinuria, riscontrandosi valori normali in infermi con fegato in limiti normali e con assenza di urobilinuria (mgr. 0,65, 0,30, 0,40% per es. rispettivamente nei casi nn. 5, 6 e 7); valori un po' elevati (mgr. 0,95-0,90 e 0,96%) in casi (nn. 14, 16, 17) con notevole epatomegalia e lieve e discreta urobilinuria, e un valore ancora più elevato (mgr. 1%) in un infermo — come si è già detto — con lieve subittero in atto. Però tale concordanza tra iperbilirubinemia e stato anatomo-funzionale del fegato non è apparsa costante. Da una parte, infatti, hanno presentato identico valore di bilirubinemia (mgr. 0,6%) sia un infermo con fegato normale e assenza di urobilinuria (caso n. 12) sia un infermo con discreta epatomegalia e lieve urobilinuria (caso n. 10). D'altra parte mentre in un infermo con discreta epatomegalia (caso n. 3) la bilirubinemia è risultata di mgr. 0,7%, in un altro con epatomegalia lieve (caso n. 1) la bilirubinemia, anzi che più bassa, è risultata più elevata (mgr. 0,9%) rispetto all'infermo precedente.

Se si prendono in considerazione, poi, i valori di biliru-

binemia riscontrati durante la febbre, si rileva che, tranne che in un infermo (n. 9), questi sono apparsi un po' aumentati rispetto ai valori ottenuti in apiressia e propriamente l'aumento è stato variabile da mgr. 0,05 a mgr. 0,15 in 5 casi, da mgr. 0.16 a mgr. 0.21 in 3 casi e da mgr. 0.25 a mgr. 0.30 in altri 3 casi. Anche questo aumento non risulta sempre in rapporto con lo stato anatomico del fegato, in quanto che in infermi nei quali il fegato era semeiologicamente in limiti normali le variazioni sono state non identiche, cioè o non si è avuta durante la febbre alcuna modificazione della bilirubinemia (caso n. 9) o si è avuto un aumento di mgr. 0.20-0.25 (casi nn. 5, 6, 7). D'altra parte un aumento di mgr. 0.25 riscontrato — come si è ora detto — in un infermo con fegato in limiti normali, si è notato ugualmente in un infermo (caso n. 11) con lieve epatomegalia. Notisi che in tutti gli infermi con fegato in limiti normali, nei quali si è avuto un aumento della bilirubinemia durante la febbre, non è comparsa urobilinuria in tale fase della curva termica.

L'aumento della bilirubinemia rilevato durante la febbre non è apparso, poi, in rapporto con i valori di partenza della bilirubinemia. (Partendo per es. da una bilirubinemia in apiressia di mgr. 0.6 si è osservato un aumento di mgr. 0.3 in un infermo (caso n. 10) e un aumento di mgr. 0.05 soltanto in un altro infermo (caso n. 12) e neppure in rapporto con l'altezza della temperatura febbrile (con una temperatura di 40° C., infatti, si sono osservati aumenti variabili di mgr. 0.16 — caso n. 2 — di mgr. 0.25 — caso n. 7 — e di mgr. 0.30 — caso n. 10).

In complesso, negli infermi di febbre ricorrente da noi osservati, la bilirubinemia a reazione indiretta è apparsa, durante l'apiressia, per lo più normale e soltanto poche volte aumentata, talora anche senza che esistesse un subittero clinicamente apprezzabile. Valori normali di bilirubinemia d'altra parte si sono riscontrati in infermi con epatomegalia e lieve urobilinuria in atto, evidentemente per una ripresa funzionale della cellula epatica anche prima che l'organo ritornasse anatomicamente normale. La bilirubinemia, inoltre, ha subito un modico aumento durante la febbre pure in infermi nei quali il fegato era in limiti normali, senza che l'organo apparisse modificato di volume durante il periodo febbrile e senza che in questo periodo comparisse urobilinuria,

quale segno di sofferenza funzionale del fegato. Tale rilievo potrebbe probabilmente mettersi in rapporto con la lieve emolisi che suole accompagnare i più diversi processi febbrili ed indicare, perciò, che la lieve iperbilirubinemia notata durante la febbre, se pur dipende prevalentemente dalle minorate condizioni funzionali della cellula epatica, potrebbe riconoscere, sebbene in misura minore, anche un'origine da fenomeni di emolisi prodotti dall'infezione ricorrente.

I nostri rilievi sulla bilirubinemia non sono, invero, in contrasto con le osservazioni fatte da altri AA. nella infezione ricorrente pur essendo queste un po' diverse dalle nostre. L'ittero, come è noto, è un sintoma che può riscontrarsi nella febbre ricorrente più o meno frequentemente, a seconda dei focolai epidemici dell'infezione e in generale più frequentemente nelle forme trasmesse da zecche. Si osserva talora soltanto un subittero limitato alle sclere, altre volte, invece, un ittero franco diffuso a tutta la cute. Questo si osserva di solito durante il primo periodo febbrile della malattia e poi dilegua rapidamente con la caduta della febbre, ma può anche ricomparire nei successivi episodi febbrili scomparendo nei seguenti intervalli di apiressia (NICOLLE e BLAIZOT) oppure può scomparire gradualmente senza alcun rapporto con i periodi febbrili o non (ANGELINI). Può comparire, però, anche tardivamente, come è avvenuto in un nostro infermo (caso n. 11) a malattia molto inoltrata, con i caratteri di una recidiva morbosa. L'intensità e la persistenza dell'ittero possono accompagnarsi con una evoluzione piuttosto grave della malattia.

A proposito della patogenesi di tale ittero, è stata avanzata la opinione che esso sia di origine ematogena (MUHLENS) o che abbia una patogenesi simile a quella dell'ittero che si verifica in altre infezioni (RUGE), avendo un substrato anatomo-patologico consistente in un'epatite acuta con degenerazioni varie delle cellule del fegato (EWIN). Non mancano osservazioni da cui si deduce che in alcuni casi di febbre ricorrente si ha un vero ittero da riassorbimento, prodotto da alterazioni anatomo-patologiche provocate nel fegato dall'infezione (fegato congesto, il cui parenchima può far rilevare tutti i gradi dei vari processi degenerativi, talora con focolai emorragici e zone di necrosi: RUGE). Talora,

nelle forme molto gravi di ittero, si può notare anche acolia delle feci, più o meno transitoria.

Tutti gli AA. poi concordano nell'opinione che in tali itteri, chiaramente epatogeni, vi possa essere anche una nota emolitica in rapporto ad una distruzione più o meno notevole di globuli rossi, determinati sia specificamente dall'infezione spirochetica sia aspecificamente dai prodotti del catabolismo organico durante la febbre. Come pure non sembra da escludersi la possibilità che le lesioni o la disfunzione epatica accentuino anche per conto loro, per insufficiente eliminazione, l'accumulo di pigmento di origine emodistruttiva, cioè di quello rivelato dalla bilirubinemia a reazione indiretta (GREPPI). Queste ultime due eventualità, però, dovranno avere una parte minima nella patogenesi dell'ittero della febbre ricorrente, il quale è precipuamente in rapporto con le lesioni del fegato, analogamente a quanto si verifica nelle leptospirosi (morbo di Weil, ecc.).

Abbiamo detto innanzi e ripetiamo qui che i risultati delle ricerche riferite in letteratura sull'argomento, sebbene diversi, non debbono considerarsi in contrasto con i nostri. Le ricerche degli AA. sopra citati, infatti, sono state eseguite durante la fase acuta della malattia, in casi talora anche gravi, mentre i nostri infermi sono stati studiati in un periodo inoltrato dell'infezione e quindi in un periodo di attenuazione di essa. Evidentemente le note biochimiche che possono riscontrarsi nel sangue all'inizio dell'infezione sono quelle innanzi dette di un ittero da riassorbimento, ma a distanza di tempo si osservano soltanto le note residuali di quanto è esistito precedentemente, oppure soltanto lievi note da riportarsi ad una insufficienza funzionale del fegato ancora persistente, come nei nostri infermi nei quali non si è notato, tranne che in uno, mai ittero manifesto sin dall'inizio dell'infezione. Le limitate alterazioni a carico delle bilirubinemia, poi, trovano riscontro anche nella particolare benignità di decorso presentata da tutti i nostri infermi.

5) RISERVA ALCALINA.

La riserva alcalina, che è espressione dell'equilibrio acidobasico del sangue, è risultata normale nei miei infermi in periodo di apiressia (da 60 a 75 cc. CO₂ %), mentre durante

la febbre essa è apparsa diminuita, raggiungendo o i valori normali più bassi (55-58 cc. CO₂ %) o valori di lieve acidosi (40-50 cc. CO₂ %). Del resto tali modificazioni possono riscontrarsi in molti altri processi febbrili e nella loro patogenesi deve tenersi conto anche del fatto che non si è potuto ottenere dagli infermi un riposo assoluto, sia per la presenza di brivido, poco prima del prelevamento del sangue, sia talora, per l'agitazione degli infermi determinata dalla cefalea più o meno intensa. I valori più bassi riscontrati (40 e 44 cc. CO₂ %), infatti, si sono rilevati in pazienti che hanno presentato brivido intenso e agitazione più notevole.

6) ELETTROLITI.

Lo studio di questi costituenti del sangue ci è sembrato interessante, perchè numerose ricerche tendono a far ammettere rapporti tra il fegato, tanto spesso compromesso nelle febbri ricorrenti, e l'equilibrio minerale del sangue e dei tessuti. Pare infatti che il fegato rappresenti anche per le sostanze minerali un luogo di deposito e di smistamento e che esso sia in grado di esercitare con speciali meccanismi, che a tutt'oggi si possono se non dimostrare nella loro essenza per lo meno intuire, azioni anche a distanza sul contenuto minerale dell'organismo. Turbata per processi morbosi vari la funzione epatica, ne può restare pure turbata la distribuzione degli elettroliti nel sangue e nei tessuti (DE MARCHI).

Nei nostri infermi abbiamo osservato che la calcemia non si discosta dai valori normali (mgr. 9-11 %) sia in periodo febbrile che in apiressia, mentre la potassiemia, normale (18-24 mgr. %) in periodi di apiressia, aumenta talora di pochi mgr. durante la febbre, facendo notare variazioni, invero, non costanti e di lieve entità (da mgr. 1, 2 a mgr. 5,2).

Più nettamente, invece, durante la febbre aumenta il cloro, il quale, durante la apiressia, risulta in limiti normali (da mgr. 320 a mgr. 400 %) tranne che in due casi (nn. 18 e 20). Un comportamento opposto, invece, è quello rappresentato dal sodio, il quale fa notare valori bassi nel periodo apirettico ed ancora più bassi in periodo febbrile (valori normali: mgr. 325 - mgr. 345 %).

Il fosforo inorganico del sangue, che normalmente è di mgr. 2-4 %, ha mostrato incostantemente una tendenza ad un lieve aumento, sia, in qualche caso, in apiressia, sia in

qualche caso, durante la febbre; la magnesiemia, invece, è risultata sempre normale (valori normali mgr. 1-4%).

Le modificazioni notate nei riguardi degli elettroliti del sangue si possono, intanto, così riassumere:

ELETTROLITI	IN APIRESSIA	DURANTE LA FEBBRE
Calcio	Normale	Normale
Potassio	»	Talora lievemente aumentato
Cloro	»	Aumentato
Sodio	Diminuito	Più accentuatamente diminuito
Fosforo	Talora tendenza ad aumentare	Talora tendenza ad aumentare
Magnesio	Normale	Normale

In complesso le note più nette e più costanti sono la ipercloremia e la iponatremia, ma di queste, come anche delle altre variazioni, non è facile dare un'interpretazione patogenetica, molteplici essendo i fattori, oltre quello epatico, che possono influire sull'equilibrio elettrolitico del sangue (fattori renali, idremia, quoziente albumine-globuline del sangue, ecc.).

* * *

Dai rilievi innanzi riferiti nei riguardi dei costituenti biochimici del sangue dei nostri infermi di febbre ricorrente, si nota in linea generale che essi sono risultati normali in periodo di apiressia e che le variazioni osservate in periodo febbrile debbono considerarsi piuttosto fugaci. Si tratta, cioè, di turbamenti transitori legati al fenomeno febbre e che, pertanto, non possono considerarsi specifici della febbre ricorrente fintanto che non saranno eseguite ricerche più numerose, sopra tutto nella fase acuta della infezione. Fanno eccezione a quanto ora si è detto la glicemia e la natremia, che sono apparse spesso basse anche in apiressia, e la bilirubinemia, che è risultata talora un po' elevata pure in apiressia. Le modificazioni di tali elementi sembrano del resto piuttosto persistenti, ma l'interpretazione patogenetica di esse potrà essere chiarita soltanto moltiplicando le ricerche sull'argomento, vari essendo i fattori, oltre quello epatico, che regolano l'equilibrio biochimico del sangue.

CONCLUSIONI

Dallo studio dei vari costituenti biochimici del sangue, eseguito negli infermi di febbre ricorrente da noi osservati, per molti di essi anche comparativamente in periodo febbrile e non, si può pertanto dedurre quanto segue :

1) La glicemia è apparsa, in circa la metà dei casi, inferiore ai valori normali, mostrando spesso un ulteriore abbassamento durante la febbre. Tali modificazioni sono probabilmente in rapporto con una diminuzione della riserva di glicogeno dell'organismo, dovuta in parte ai disagi fisici ed alimentari ai quali gli infermi sono andati incontro, in parte ad alterazione della funzione glicidica della cellula epatica, lesa dalla infezione spirochetica.

2) L'azotemia e l'aminoacidemia, normali in periodo di apiressia, hanno mostrato un aumento durante la febbre più spiccato nei riguardi dell'aminoacidemia. Queste variazioni possono probabilmente dipendere dall'aumento dei derivati della degradazione proteica che suole verificarsi nei periodi febbrili, come conseguenza dell'esagerazione del catabolismo cellulare e della lisi spirochetica dovuta ai poteri difensivi dell'organismo.

3) Nei riguardi della bilirubinemia, la reazione di v. den Bergh diretta è stata sempre negativa. La bilirubinemia a reazione indiretta è risultata per lo più normale durante la apiressia e soltanto poche volte aumentata, anche senza che fosse rilevabile clinicamente ittero o sub-ittero. Durante la febbre, poi, la bilirubinemia ha subito un modico aumento. Il contrasto tra questi risultati e quelli di altri AA., i quali hanno trovato talora positiva la reazione diretta di v. den Bergh, può verosimilmente dipendere dal diverso momento di evoluzione della malattia nel quale le ricerche sono state eseguite.

4) La riserva alcalina del sangue, normale in apiressia, ha fatto rilevare valori di lieve acidosi durante la febbre.

5) Degli elettroliti del sangue, il calcio, il potassio, il cloro ed il magnesio sono risultati normali in periodo di apiressia, ma, durante la febbre, mentre il calcio ed il magnesio sono restati ancora in limiti normali, invece il potassio talora

è lievemente aumentato ed il cloro è aumentato più nettamente e più costantemente. Il fosforo ha fatto rilevare una tendenza ad aumentare sia in apiressia che in periodo febbrile, mentre il sodio è apparso sempre diminuito in tutte e due le fasi della curva termica.

6) Le modificazioni notate non appaiono sempre in rapporto con lo stato del fegato rilevato clinicamente, nè con l'altezza della temperatura febbrile. Esse appaiono, inoltre, ad eccezione di quelle riguardanti la glicemia, la bilirubinemia e la natremia, piuttosto fugaci, limitate al periodo febbrile, nè possono considerarsi specifiche della febbre ricorrente fintanto che non saranno confermate da ricerche più numerose, eseguite nella fase acuta dell'infezione.

BIBLIOGRAFIA

Per la bibliografia v. le precedenti Note I (*Riforma Medica*, n. 15, 1943), II (questa Rivista, n. , 1943) e III (questa Rivista, n. 1943) - Inoltre:

- 1) DE MARCHI - La calcemia negli epatopazienti - « *Minerva Medica* », n. 17, 1942.
- 2) RONDINI - *Biochimica* - U. T. E. T - Torino, 1933.
- 3) SCAFFIDI V. - L'ittero nella febbre ricorrente - « *Giornale Italiano di Malattie esotiche e tropicali* », n. 1, 1938.

351116

