



LEZIONE MEDICA DI ATTUALITÀ SCIENTIFICHE

DIRETTA DAL SEN. PROF. G. VIOLA

Serie I

N. 65

DOTT. ALBERTO CHIERICI

LA SINDROME EPATORENALE ACUTA

Miss. B. 63.5



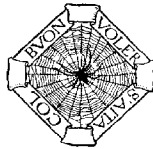
L. CAPPELLI — EDITORE — BOLOGNA

1942 - XX

ISTITUTO DI PATOLOGIA SPECIALE MEDICA
E METODOLOGIA CLINICA DELLA R. UNIVERSITA' DI BARI
diretto dal Prof. V. CHINI

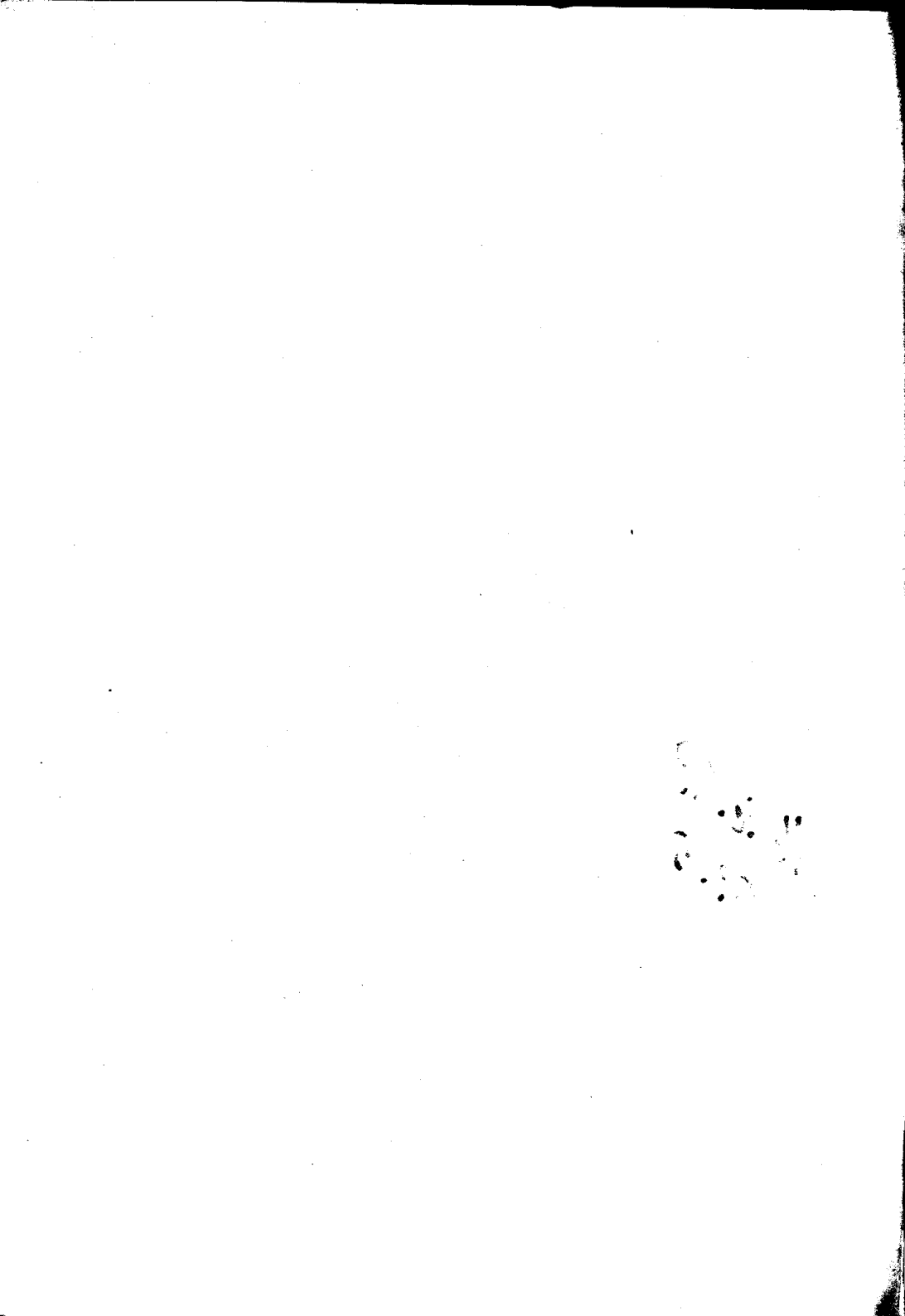
DOTT. ALBERTO CHIERICI

LA SINDROME EPATORENALE ACUTA



*Msic. B
63.5*

L. CAPPELLI — EDITORE — BOLOGNA
1942 - XX



LA SINDROME EPATORENALE ACUTA (*)

ALBERTO CHERICI

SOMMARIO — Definizione. - Storia. - *Eziologia*: Sindromi epato-renali infettive, tossiche e criptogenetiche. - *Patogenesi*: Importanza e affinità strutturale e funzionale del fegato e del rene. Influenza delle tossine organiche. Evoluzione delle lesioni epato-renali. Cause predisponenti e occasionali. - Ricerche sperimentali. - Anatomia patologica. - *Sintomatologia*: Sintomi clinici (sindrome tossica, emorragie, ittero). Segni funzionali. - Decorso clinico. - *Classificazione*: Sindromi epato-renali infettive (Sindrome da spirocheta di Inada e Ido; da febbre ricorrente; da anaerobi; da streptococco; da stafilococco; da pneumococco; da tifo-paratifi; da difterite; da malaria; da febbre gialla; da colibacillo). Sindromi epato-renali tossiche (apolica; da acido fenilchinolincarbonico; da giallo d'acridina; da derivati aromatici; da cloroformio; da tetracloroetano; da tetracloruro di carbonio; da nitrito d'amile; da funghi velenosi; da arsenobenzoli; da mercurio; da bismuto; da fosforo; da sali aurici). Sindromi epato-renali criptogenetiche. - *Casistica personale*. - Diagnosi. - Prognosi. - Terapia. - Bibliografia.

DEFINIZIONE

Principio essenziale della sindrome epato-renale acuta è la manifestazione di disturbi concomitanti e predominanti del fegato e del rene, prodotti solitamente da un agente eziologico tossinfettivo. VAGUE la definisce « l'offesa elettiva e sistematizzata del fegato e del rene » e DEROT « l'evoluzione simultanea di manifestazioni epatiche e renali, strettamente intrecciate, dipendenti da alterazioni di questi due organi, apparentemente prodotte dalla azione di una sola e medesima causa infettiva o tossica ».

Nel corso di una infezione o di una intossicazione, in cui più o meno integralmente siano stati rispettati gli altri visceri, il fegato e il rene possono trovarsi interessati in modo preminente e il quadro clinico può rivestire del tutto caratteri della sofferenza concomitante del fegato e del rene: spesso quando già i sintomi propri dell'afezione primitiva stanno per dileguarsi e il miglioramento si profila o la guarigione è già in corso, il fegato e il rene danno improvvisamente segno di insufficienza e un nuovo quadro morboso s'insedia o sussegue al primo e per proprio conto decorre, venendo così

(*) Le osservazioni relative a questo lavoro sono state iniziate dal Dottor A. CHERICI durante la sua permanenza nella Clinica Medica di Parma, quando era diretta dal Prof. PRETI. Trovandosi il Dott. CHERICI, per servizio militare, sin dal marzo 1941 a Bari, egli ha frequentato, limitatamente alle disponibilità del servizio, l'Istituto da me diretto ed ha quivi elaborato i dati a sua disposizione raccolti nella presente nota. — V. CHINI.

a rivestire i caratteri della sindrome epato-renale. Tale sindrome (e noi useremo sempre di proposito questo termine anzichè quello di « epatonefrite », perchè il termine « sindrome » significa solo associazione di manifestazioni patologiche senza implicare la nozione eziologica) può essere appannaggio di molteplici malattie e quasi sempre un processo tossinfettivo generale si trova alla sua origine e precede, in modo più o meno immediato, la localizzazione epatica e renale.

E' però da tener presente che la sindrome epatorenale acuta è secondaria ad un agente il quale, pur localizzando prevalentemente la sua azione nociva nel fegato e nel rene, potrà essere in grado di ledere, a seconda dei vari fattori concomitanti, altri visceri dell' organismo.

Di solito nel comune quadro clinico tossinfettivo i segni di interessamento sia del fegato sia del rene non attirano in modo particolare l'attenzione, confondendosi cogli altri o venendo eclissati da fatti di più grande importanza: in tal caso è per lo più lo stato tossinfettivo che predomina e l'albuminuria e l'urobilinuria non possono avere significato di localizzazione superiore a quello che può assegnarsi al reperto di fatti catarrali alle basi polmonari o di aritmie dei battiti cardiaci. E' ovvio che in tal caso non si può parlare di sindrome epatorenale.

STORIA

Sebbene la possibilità di alterazioni elettive e concomitanti del fegato e del rene sia stata in passato riconosciuta, solo in questi ultimi tempi è stata presa in particolare considerazione.

La nozione di sindrome epatorenale già accennata in BUDD fin dal 1845 è stata poi ripresa in uno studio del MURRI sulla natura del processo morboso dell' itterizia grave, studio in cui l'Autore metteva in evidenza la compartecipazione costante o quasi del fegato e del rene. LANCEREAUX (più tardi) ha ribadito il concetto e nel 1890 la parola « epatonefrite » era stata creata da RICHARDIÈRE. In quell'epoca però uno scarso interesse era dato a tale condizione morbosa, che era stata rilevata in varie setticemie e intossicazioni e che nei paesi tropicali era stata descritta nella febbre gialla e nelle febbri ricorrenti.

La scoperta della spirochetosi ittero-emorragica (già descritta in Germania nel 1886 da WEIL, ma solo nel 1914 chiarita eziologicamente da INADA e Ito, che ne identificarono la causa nella « leptospira ictero-haemorrhagiae »), la constatazione della costanza con cui in tale stato morboso i segni di sofferenza epatica e renale s' intrecciano fra loro, dando una propria impronta al decorso clinico, perchè sugli altri emergono, hanno eminentemente contribuito a rivolgere l'attenzione al simpatismo epato-renale: da quel tempo sono via via apparse descrizioni cliniche di sindromi epato-renali, condizionate da svariati momenti eziologici e si sono meglio rilevate le modalità, che il quadro clinico può assumere a seconda dei fattori che lo determinano: momenti eziologici, terreno costituzionale.

Ultimamente la presenza della reazione epatica è stata messa in evidenza in affezioni dove prima la sua partecipazione era o insufficientemente

valutata o addirittura sconosciuta (POINSO e POURSINES nel 1934 l'hanno descritta nella difterite). Nuovi chiarimenti sono stati apportati dagli studi sul metabolismo azotato, da quelli sul cloro e sul meccanismo della regolazione acido-basica. Le ricerche sperimentali, per lo più recentissime, miranti a riprodurre negli animali la sindrome epato-renale acuta, hanno contribuito a portare nuova luce sull'argomento.

EZIOLOGIA

Dovendo tornare sull'argomento a proposito dei principali tipi eziologici, ci limiteremo qui alla sola enunciazione dei principali fattori, che si riconoscono all'origine della sindrome epato-renale acuta. Si distinguono, a tal riguardo, sindromi epato-renali acute infettive, tossiche e criptogenetiche.

Sindromi epato-renali infettive. — I principali agenti ritenuti capaci di dare forme infettive con sindrome epato-renale sono i seguenti: la spirocheta di INADA e IDO; lo spironeuma della febbre ricorrente; il treponema della sifilide; l'ematozoario della malaria; il bacillus perfringens, il bacillus funduliformis, lo streptococco, lo stafilococco piogeno, il pneumococco, il meningococco, i bacilli del gruppo tifo-paratifico, il bacterium coli, il bacillo di Pfeiffer e il difterico; il virus della febbre gialla, il virus del dengue.

Sindromi epato-renali tossiche. — Sono state riconosciute alla loro origine principalmente le seguenti sostanze: il fosforo, l'arsenico, il mercurio, l'oro, il piombo; l'acido picrico, il trinitrotoluene, il dinitrobenzolo, la resorcina, la pirocatechina, il tetracloroetano, il tetracloruro di carbonio, il nitrito d'amile, il cloroformio, l'apiolo e l'acido fenilchinolinicarbonico. Inoltre alcuni funghi: amanita muscaria, amanita falloide, amanita bulbosa, amanita pantherina, boletus pachipus, clitocybe dealbata, clitocybe rivulosa e qualche elvella.

Sindromi epato-renali criptogenetiche. — Vi sono stati epato-renali acuti, piuttosto rari d'altronde, di cui sono sconosciuti o dubbi i fattori eziologici. Fra questi è particolarmente notevole quello dell'atrofia giallo-acuta del fegato. In circostanze particolari poi sono state talvolta osservate alterazioni epato-renali: choc, traumatismi, gravidanza, aborto, trasfusione sanguigna.

PATOGENESI

L'offesa concomitante di due organi come il fegato e il rene, deputati a funzioni di vitale importanza, fa porre in primo piano l'indagine sulla modalità della duplice lesione e sui fattori, che entrano nel determinismo delle rispettive alterazioni. Certo si potrebbe parlare di « tropismo » di alcune cause morbose verso tali organi, ma con ciò non si sarebbe chiarita gran che la questione: noi ancora non sappiamo la causa dell'elettività di germi o veleni per certi organi, che costantemente o quasi vengono interessati, mentre altri o non lo sono affatto o lo sono in modo di gran lunga minore: ignoriamo perchè il virus scarlattinoso leda sempre, in modo più o meno accentuato, il rene, mentre il bacillo di Eberth, che pur tuttavia è eliminato dal

varsi in circolo prodotti tossici, questi possano ledere il rene, tanto più che per essere eliminati, debbono prima passare attraverso il filtro renale.

Evoluzione delle lesioni epato-renali. — Le lesioni epatiche e renali sono fra loro concomitanti nella insorgenza, oppure quale delle due precede l'altra? Nella maggior parte dei casi sembra che il risentimento epatico inizi il quadro morboso. Depongono in questo senso alcune osservazioni e non ultimo il dato di essere il fegato, negli avvelenamenti per via digestiva, il primo organo che il veleno, dopo essere stato assorbito, incontra lungo il suo percorso; il fegato dunque, prima di altri visceri deve risentire l'azione dannosa: inoltre anche nelle tossinfezioni in genere il fegato, per esercitare la sua azione antitossica, deve venire subito in contatto con l'elemento patogeno. In genere, nelle sindromi epato-renali di origine tossica il fegato e il rene sono colpiti contemporaneamente, mentre in quelle di origine infettiva la lesione epatica precede la lesione renale (IZAR).

Nelle sindromi epato-renali a impronta emolitica l'emoglobinemia è talvolta notevole e il fegato ben spesso è insufficiente, così che non riesce che a trasformarne una parte in pigmenti biliari, mentre il resto è eliminato come tale per il rene, di cui può irritare e ledere il parenchima.

Cause predisponenti e occasionali. — Che il fegato e il rene possano con grande facilità subire le conseguenze di stati morbosi anche lievi e transitori è largamente provato dalla frequenza, con cui si osservano al tavolo anatomico lesioni epatiche e renali pregresse in individui morti per cause indipendenti da sofferenza epatica e renale. Se nell'anamnesi possiamo spesso trovare un'angina o una scarlattina o un'intossicazione, che possono dar conto delle lesioni che osserviamo, non così agevole è lo spiegare la ragione per cui tali affezioni, a volte anche ripetute e prolungate, possono lasciare illeso il rene, mentre in altri casi, pur manifestatesi in via transitoria e in tenue grado, possono lederlo profondamente. Siamo allora indotti a ammettere una debilità intrinseca del viscere.

E' pressochè generalmente riconosciuta all'alcole un'importanza di prim'ordine nella predisposizione alle malattie epatiche: l'atrofia giallo-acuta del fegato è ben più frequente nell'Europa centrale e nelle Regioni scandinaviche, dove generalmente si fa un maggior consumo di alcole; nella polmonite la sindrome epato-renale insorge con maggior facilità negli alcolisti. Se tanti altri esempi potrebbero aggiungersi a questi, bisogna però riconoscere che l'azione predisponente dell'alcole non è ancora ben chiara.

Se l'infezione luetica si trova spesso nell'anamnesi delle sindromi epato-renali è d'altra parte ammesso che la sua parte abbia un'importanza ben secondaria.

Un certa influenza è poi attribuita a progressa infezione malarica, agli errori alimentari, alla dissenteria, agli strapazzi fisici.

Accanto ai fattori esterni non si deve trascurare l'elemento individuale, che se ben poco entra nel determinismo di certe sindromi epato-renali dovute a forti dosi di tossico o a grande virulenza di germi, sostiene una parte importante nel determinismo di altre, ove il tossico o il germe sarebbe stato di per sè stesso insufficiente a provocare l'insorgenza della sindrome epato-renale.

RICERCHE SPERIMENTALI

Lo studio sperimentale delle sindromi epato-renali, in massima parte recentissimo, ha portato non pochi contributi, confermando le osservazioni cliniche e i reperti anatomico-patologici e mettendo sempre meglio in evidenza come il binomio organico « fegato e rene » sia in determinate condizioni solidale nelle reazioni cliniche, funzionali e anatomiche di fronte agli agenti esterni tossinfettivi.

Sindromi epato-renali sperimentali si ottennero mediante diversi veleni: batterici, chimici, animali, vegetali. In questi ultimi tempi (1935) VAGTE ha reso note interessanti esperienze al riguardo.

Iniettando giornalmente sotto la cute degli animali da esperimento alcuni cc. di tossina difterica diluita all' 1/200 ottenne sindromi epato-renali caratteristiche. Nel cane le lesioni si avvicinano maggiormente a quelle che si osservano nell'uomo. La sindrome emorragica è pronunciata; emorragie boccali, feci sanguinolente; l'ittero, già al terzo giorno evidente, è un ittero totale con presenza di pigmenti e sali biliari nelle urine. Nella sindrome tossica l'agitazione si alterna al torpore: il vomito, il dimagrimento notevole precedono il coma. L'azotemia elevata, l'albuminuria, la cilindruria e l'ematuria, completano la sindrome clinica. Anatomicamente, è stata rilevata l'epatite e la glomerulonefrite.

La cantaridina ha provocato nelle cavie lesioni epato-renali notevoli. Con iniezioni sottocutanee progressive da 1 a 6 cg. si è avuto ben presto uno stato morboso caratterizzato da diarrea sanguinolenta, ematuria, agitazione, elevazione dell'azotemia, tremore e coma: non si è avuto l'ittero. Alla sezione è stato costante il reperto elettivo nel fegato e nel rene di fatti congestizi ed emorragici.

I sali d'uranio, che l'Autore ha iniettati sotto cute alla dose di qualche cg., hanno provocato in pochi giorni la morte nelle cavie con sindrome uremica, iperazotemia, oliguria, ematuria: nel fegato, ipertrofizzato e congesto, è stata trovata all'autopsia leggera degenerazione granulo-grassosa periportale: nel rene (congesto ed emorragico) una glomerulo-nefrite emorragica con degenerazione dei tubuli contorti; negli altri organi solo moderati fatti congestizi.

Lo stesso Autore ha praticato l'intossicazione apiolica (2 g. per via sottocutanea nelle cavie), che ha dato luogo a sintomi tossici, azotemia discretamente elevata, dimagrimento intenso, albuminuria, cilindruria con ematuria. Invece non sono stati osservati nè ittero nè emorragie esterne, sebbene anatomico-patologicamente più o meno notevole quantità di sangue sia stata trovata nello stomaco. Il fegato si presenta per lo più di tinta giallastra, il rene invece di colorito scuro: nel primo il suddetto Autore trovò prevalentemente la degenerazione granulo-grassosa, nel secondo prevalentemente una glomerulite congestiva ed emorragica; alterazioni dello stesso ordine, ma assai limitate, negli altri organi.

ANATOMIA PATOLOGICA

Il fegato e il rene reagiscono per lo più all'azione tossinfettiva con il complesso degli elementi che li costituiscono, ma il grado di partecipazione dei singoli elementi può essere diverso a seconda dei casi.

A volte è il tessuto mesenchimale il più colpito e le lesioni consistono

principalmente in fenomeni vascolari e infiltrativi (iperemia ed emorragia capillare, infiltrati di leucociti dal nucleo polimorfo e linfociti) e in fatti proliferativi del connettivo. A volte sono le cellule parenchimali, che più risentono l'azione dannosa dell'agente patogeno: in tal caso le lesioni variano dalle più lievi e reversibili (degenerazione torbida, grassa, vacuolare) alle più gravi, fino alla necrobiosi e alla necrosi vera e propria.

La necrosi può verificarsi d'un tratto, oppure esser preceduta da progressive alterazioni cellulari e non tutte le cellule sono sempre colpite nella stessa misura e nello stesso tempo, tanto che non di rado nel lobulo epatico si notano cellule ben conservate o rigenerate accanto ad altre degenerate o atrofiche. La degenerazione e la necrosi possono trovarsi circoscritte in piccole zone del parenchima e in tal caso è per lo più facile il sopraggiungere di una proliferazione connettivale sclerotica. A volte, accanto alla tumefazione torbida od alla degenerazione grassa del parenchima, si può notare l'iperemia o l'infiltrazione parvicellulare (spirochetosi ittero-emorragica); altre volte invece la infiltrazione è scarsissima e predominano di gran lunga i processi regressivi, degenerazione e necrosi (intossicazione da fosforo, cloroformio, funghi). Le lesioni non sono sempre uniformi, e cioè accanto a un fegato che presenta alterazioni prevalentemente iperplastico-connettivali non poche volte si può osservare un rene con prevalenti alterazioni epiteliali degenerative o necrotiche, o viceversa.

Le alterazioni anatomo-patologiche di altri organi variano da caso a caso. Una congestione più o meno notevole si può notare nei diversi visceri: talvolta lo stato congestizio è particolarmente intenso e allora non sono infrequenti le emorragie. In altri casi si danno alterazioni degenerative e necrotiche, mentre certe emorragie della parete gastro-intestinale sono riferibili alla degenerazione e necrosi capillare (febbre gialla). Comunque tali alterazioni sono generalmente in seconda linea rispetto alla gravità e all'evidenza del quadro epato-renale.

SINTOMATOLOGIA

I sintomi clinici e funzionali, che rispecchiano le alterazioni del complesso epato-renale sono molteplici, e ben spesso è difficile potere attribuire alcuni di essi alla sofferenza o dell'uno o dell'altro organo, data anche la loro azione comune in una precipua funzione della loro attività: quella di distruggere e di eliminare i veleni.

D'altra parte, nella valutazione patogenetica dei singoli sintomi, non sempre questi sono da attribuirsi a un'alterazione epato-renale: la sindrome epato-renale è generalmente secondaria a una causa infettiva o tossica, la quale, pur ledendo precipuamente il fegato e il rene, può esplicare i suoi danni su molti altri organi. Senza pregiudicare pertanto la loro eziologia e patogenesi, potremo descrivere i segni che emergono dal quadro epato-renale, riunendoli in due categorie: a) sintomi clinici; b) segni funzionali.

Sintomi clinici. — Nell'insieme dei sintomi clinici che caratterizzano la sindrome epato-renale, alcuni emergono nettamente sugli altri tanto da in-

formare già di per se stessi il quadro morboso. Sono questi: la sindrome tossica, le emorragie, l'ittero.

I. *Sindrome tossica*. — In primo piano nel quadro clinico della sindrome epato-renale acuta, lo stato tossico rispecchia l'alterazione delle comuni funzioni del fegato e del rene: quelle di distruggere e eliminare i veleni.

La sindrome non poche volte è grave e spesso sfocia nel coma; vi partecipano in una proporzione che non è facile valutare, il fegato e il rene; essa dà spesso l'impronta al decorso clinico, per lo più condizionando la prognosi. Mancante spesso nelle forme benigne, se è presente attesta, con la sua intensità, la gravità del processo patologico. Alla sua formazione prendono parte sintomi di vari organi, fra cui le manifestazioni nervose sono di gran lunga le più notevoli.

Sintomi nervosi. — Possono essere distinti in due gruppi: di eccitazione e di inibizione, per quanto, nella maggior parte dei casi, entrambi si trovino associati.

a) *Segni di inibizione*. — Sono i più frequenti; predominano la prostrazione e una certa sonnolenza, dalla quale a volte gli ammalati si scuotono per entrare poi brevemente in uno stato di agitazione e infine ricadere nel torpore. Nei casi lievi la sonnolenza va man mano dileguandosi, i segni tossici si attenuano, la coscienza risorge. Nei casi gravi l'ipotermia è notevole, s'insedia lo stato subcomatoso, che conduce al coma e dopo poco tempo alla morte. Tale stato, che venne paragonato a quello che si ha nell'intossicazione da barbiturici, va per lo più di pari passo all'elevazione del tasso azotemico alla quale si attribuisce la causa della sindrome nervosa di inibizione.

Qualche volta (intossicazione apiolica) si ebbero sintomi polineuritici: l'attacco al complesso epato-renale e al neurone periferico è dai più spiegato, ammettendo che in alcuni casi accanto al veleno epato-nefrotossico, vi sia un veleno neurotossico: così nel caso dell'apiolo, le sindromi epatorenali sono attribuite alla sostanza stessa e le polineuriti ad una impurità — il fosfato di triortocresile — che lo accompagna: lo stesso dicasi per il colibacillo, che si ammette posseda una esotossina neurotrofa, capace di provocare la polineurite e una tossina epatotropa.

b) *Sintomi di eccitazione*. — Quello che più comunemente s'incontra è il delirio, in tutte le sue manifestazioni, dal delirio calmo con balbetto inintelligente al delirio violento e furioso con grida incoerenti e gesti disordinati: questo secondo si ha specialmente nell'atrofia giallo acuta del fegato e nella spirochetosi ittero-emorragica.

Le convulsioni, la rigidità muscolare, i segni meningei si osservano più raramente, sebbene questi ultimi siano stati segnalati specialmente nella spirochetosi ittero-emorragica, nelle febbre gialla e nell'atrofia giallo-acuta del fegato.

La mioclonie, i tremiti, i fenomeni spastici pseudotetanici sono stati notati spesso nei casi gravi; qualche volta è facile provocare i segni di Chwostek e di Trousseau e in tal caso si nota di solito una diminuzione del tasso calcico sanguigno.

Nell'interpretazione patogenetica della sindrome di eccitazione è ben difficile poter accertare, quale azione abbiano il fegato e il rene e quale parte

possano prendervi altri fattori: se però confrontiamo i dati clinici ai segni funzionali e li integriamo coi reperti anatomo-patologici, in genere si nota che la grave eccitazione delirante è di solito congiunta ad un'elevazione dell'azotemia (riguardante specialmente la frazione dell'azoto residuale) e all'ipoglicemia. L'azione a fondo nettamente eccitante di certe scorie del ricambio (guanidina: FINDEAY e HINDLE), qualora siano ritenute nell'organismo in quantità notevole, potrebbe essere alla base di tal sindrome: come pure potrebbe essere in causa l'ipoglicemia, che facilmente si osserva negli stati epato-renali gravi, specie in quelli degenerativi all'ultimo stadio. Per converso gli stati convulsivi, che sono piuttosto rari e per lo più si osservano nelle sindromi epato-renali con edemi, si associano quasi sempre all'acidosi con turbe del metabolismo del cloro (scarsità notevole dell'eliminazione di cloruri urinari con cloremia normale od ipocloremia per probabile ritenzione di cloro tissulare), mentre gli stati spastici sono congiunti per lo più ad ipocalcemia; CHABANIER, che li mette in relazione a un'insufficienza paratiroidea, ebbe mediante iniezioni di paratormone a constatare, unitamente all'elevazione del tasso del calcio ematico, la scomparsa dei disturbi spastici.

c) Segni nervosi vari. — Cefalea, vertigini, parestesie si possono rilevare frequentemente, ma hanno scarsa importanza clinica.

La miopia, ben comune nell'uremia, manca sovente: qualche volta si hanno l'ambliopia e l'amaurosi, quale conseguenza di una grave retinite.

Sintomi digestivi. — Il vomito si osserva specialmente nei casi gravi: è per lo più tardivo e allora facilmente contiene sangue; vi si rileva una quantità notevole di cloruro di sodio e di acido cloridrico e, negli stati iperazotemici, anche l'urea: se è insistente il vomito può prender parte alla declorurazione dell'organismo ed aggravare la prognosi. La diarrea e la stitichezza sono incostanti.

Caratteristica degli stati epato-renali a grave evoluzione è la sindrome epigastrica da LE DANTEC descritta col nome di « emetismo »: consiste in un insieme di sintomi dell'apparato digerente, caratterizzati da sensazione angosciata e dolori intensi alla regione epigastrica seguiti da vomiti incoercibili: il battito dell'aorta addominale è notevole all'epigastrio, ove la pressione riesce dolorosissima. Questa sindrome, la cui patogenesi è mal conosciuta, si trova molto frequentemente nella febbre gialla, ma anche in altre sindromi epato-renali, per quanto più di rado (spirochetosi ittero emorragica).

Sintomi cardiovascolari. — Il cuore è spesso più o meno coinvolto. I toni sono lontani, cupi, talvolta impuri, ma qui si tratta piuttosto di un'offesa primitiva da parte dell'agente causale tossinfettivo che di una conseguenza diretta dello stato epato-renale.

La pressione arteriosa, che nel corso delle nefriti è di solito elevata, è qui invece pressochè costantemente bassa, specie nei casi gravi.

Sintomi vari. — Di notevole importanza è l'ipotermia, di patogenesi ancora mal determinata, ma in cui si ammette non sia estranea la elevazione dell'azoto residuale; la si nota specialmente nelle forme, che si accompagnano a distruzione epato-renale, sia essa precoce, come nella febbre gialla e nell'atrofia giallo-acuta o tardiva, come nella spirochetosi; rappresenta di solito un segno sfavorevole del prognostico.

II. *Le emorragie.* — Le emorragie che, più o meno evidenti, non mancano quasi mai nelle sindromi epato-renali acute, sono un segno ben noto dell'insufficienza epatica e un appannaggio non infrequente dello stato uremico.

La loro importanza clinica non è sempre la stessa: talvolta di lieve entità e di breve durata e per lo più insorgenti all'inizio del quadro clinico; tal'altra abbondanti e frequentemente ripetute e allora sono generalmente terminali. Le prime, espressioni di uno stato congestizio semplice, non infirmano la prognosi; le seconde invece, sia di per sé stesse, per la loro entità, sia perchè espressione della distruzione della parete dei capillari, importano una prognosi grave. A seconda quindi della loro evoluzione le emorragie vanno distinte in emorragie lievi e gravi.

1) *Piccole emorragie.* — Fugace e benigna, per la derivazione che provoca, l'epistassi è frequentissima nei casi leggeri. Solo nei casi gravi le emorragie nasali possono dar luogo ad uno stilloccidio pressochè continuo: anche la gengivorragia è un sintomo di non rilevante importanza.

L'ematuria, che quasi costantemente si rileva al microscopio, ben difficilmente è di grande entità. Così pure le emorragie occulte nelle feci sono frequentissime. La porpora e le petecchie infine si notano frequentemente: rare invece sono le emorragie congiuntivali. Tutte queste specie di emorragie sono solitamente iniziali e ben di rado assumono aspetto di gravità.

2) *Gravi emorragie.* — La loro espressione più comune sono la ematemesi e la melena: sono abbondanti, ripetute, sovente incoercibili; compaiono per lo più tardivamente e il loro significato prognostico è quanto mai grave: ne è un esempio il « vomito negro » della febbre gialla (miscuglio fetido e nerastro di succo gastrico e di sangue), il quale precede di poco la morte.

Il diverso significato clinico di queste due specie di emorragie trova rispondenza nel campo anatomico-patologico. Le prime si osservano nelle forme epato-renali più lievi, in cui i vasi sanguigni sono dilatati tanto che in qualche zona del fegato o del rene la congestione può provocare piccole emorragie. Le altre invece si osservano nelle forme epato-renali più gravi, ove gli endotelii vascolari sono generalmente degenerati o necrosati e le emorragie (per lo più non precedute da fenomeni congestizi) si trovano in pieno focolaio di degenerazione e di necrosi.

Se in passato si attribuiva importanza pressochè esclusiva ad alterazioni della crasi sanguigna, attualmente sembra affermarsi l'opinione (FISSIGER e DIACONESCO) che all'origine di queste emorragie si trovino in primo luogo le lesioni di capillari sanguigni. Sembra che all'irritazione del sistema endoteliale vascolare siano dovuti lo stato congestizio superficiale (cute e mucose) e viscerale (fegato, reni) e le tenui emorragie locali, che si osservano nelle sindromi epato-renali acute a decorso generalmente benigno: e che invece alla degenerazione dello stesso sistema conseguano le emorragie copiose, frequenti e di grave significato prognostico quali si osservano negli stadi terminali.

III. *L'ittero.* — La colorazione itterica della cute (segno di capitale importanza nella sintomatologia delle affezioni epatiche, ove rispecchia un'alterazione funzionale del fegato) si rileva con frequenza grandissima nelle sin-



dromi epato-renali acute: tuttavia può mancare, e la stessa spirochetosi ittero-emorragica, di cui uno dei sintomi fondamentali è l'ittero, può manifestarsi, sebbene molto di raro, anitterica, pur conservando integre tutte le altre sue caratteristiche cliniche, funzionali e anatomiche (CESA BIANCHI).

L'ittero molte volte è, per ordine di comparsa, il primo sintoma che nel quadro clinico si manifesta, spesso ancor prima dei più lievi segni d'intossicazione.

La colorazione itterica dei tegumenti si accompagna a segni funzionali e a sintomi clinici: fra questi ultimi il prurito è abbastanza frequente, la bradicardia è incostante e la xantopsia e l'emeralopia non si osservano quasi mai.

A seconda delle particolarità della tinta, si distinguono tre tipi d'ittero, per quanto sia facile notare i gradi intermedi fra loro: ittero chiaro, congestizio e grigio.

a) *Ittero chiaro*: è l'ittero puro e si manifesta con una colorazione giallo-limone, più o meno intensa, della pelle e delle mucose. Inizia di solito alle congiuntive, ove è meglio visibile che sulla cute e sulle mucose.

b) *Ittero congestivo*: è di colore arancione ed è il risultato della colorazione itterica di cute o mucose aventi i vasi superficiali ectasici: le congiuntive sono iniettate e al volto si notano facilmente fini dilatazioni vascolari, che si sono costituite in qualche giorno. In questo tipo d'ittero le emorragie precoci sono di più facile insorgenza e si rilevano solitamente le congestioni viscerali.

c) *Ittero grigio*: la colorazione è giallo-plumbea ed è la conseguenza di un ittero, che si unisce alla cianosi. Le congiuntive sono giallognole, la faccia presenta macchie grigio-giallastre; alle estremità il colorito può assumere anche un aspetto grigio-verdastro.

Comparsa dell'ittero. — L'ittero franco di solito si manifesta progressivamente: dapprima limitato ad una leggera colorazione giallognola delle congiuntive, va via via diffondendosi e assumendo una tinta più carica. Nell'ittero congestivo la colorazione della cute e delle mucose visibili avviene per lo più celermente in tutto il corpo: nei quattro o cinque giorni che precedono la comparsa dell'ittero si nota la congestione dei tegumenti e qua e là, specialmente alla faccia, dei punti ectasici. L'ittero grigiastro, che anch'esso si insedia rapidamente, è preceduto dal pallore della cute e dalla cianosi.

Evoluzione dell'ittero. — Per la loro diversa modalità di evoluzione si distinguono un ittero progressivo e un ittero regressivo. Per lo più l'ittero congestizio appartiene alla modalità progressiva: gli altri due tipi a quella dell'ittero regressivo. Nelle sindromi epato-renali più lievi si tratta di solito (VAGUE) di un ittero a tendenza progressiva, mentre nelle sindromi epato-renali, in cui predominano fatti degenerativi e necrotici, generalmente l'ittero è lieve fin dall'inizio o va via via regredendo.

a) *Ittero progressivo.* — Sovente in certe sindromi epato-renali acute (spirochetosi ittero-emorragica) l'ittero va aumentando di intensità quanto più lo stato generale si aggrava e se interviene la morte, in quel momento l'ittero ha la sua tinta più carica: se avviene la guarigione, via via che gli altri sintomi si dileguano, anche l'ittero si attenua.

b) *Ictero regressivo.* — Talvolta l'ittero che aveva già raggiunta una notevole intensità, può a un certo punto decrescere in coincidenza alle più gravi manifestazioni tossiche fino al coma mortale.

Patogenesi dell'ittero. — Per quanto l'emolisi sia frequente in molti stati epato-renali allo stadio iniziale (sindrome epato-renale da *B. perfringens*, da streptococco, da clorofornio), pur tuttavia l'insieme dei sintomi e le lesioni istologiche del fegato depongono per l'interessamento di quest'organo nella patogenesi dell'ittero. In molti casi il fattore emolitico e l'alterazione epatica interferiscono fra loro, come si verifica nelle sindromi epato-renali da *B. perfringens* e da streptococco, dove il fattore emolitico è intenso e precoce.

In certi casi nella genesi dell'ittero accanto al fattore delle lesioni epatiche parenchimali interviene anche la ritenzione biliare da insufficiente drenaggio (CHABROL) e in altri può avere una parte importante lo sbarramento renale, che favorisce la ritenzione di componenti biliari.

Segni obiettivi. — Il fegato talvolta non subisce modificazioni apprezzabili; più spesso è aumentato di volume e di consistenza; a volte è diminuito (stati caratterizzati da fatti intensamente degenerativi o necrotici): non di rado si passa attraverso queste fasi, successivamente. Non di rado i reni sono palpabili; frequente è la dolenzia alla regione lombare.

Gli altri visceri partecipano più o meno, ma sempre in sott'ordine, al quadro clinico. La milza è per lo più normale o alquanto aumentata. Il cuore, particolarmente nelle forme gravi e prolungate, dà quasi sempre segni di sofferenza con la dilatazione, aritmie e nei casi più gravi con altri sintomi d'insufficienza. In alcune sindromi epato-renali, in cui predominano sintomi nervosi (convulsioni, meningismo) è facile notare un aumento della pressione del liquor. Se la febbre è frequente all'inizio, l'ipotermia può apparire in seguito specialmente nei casi ad evoluzione grave. La pressione arteriosa è per lo più diminuita, specie nei casi gravi.

Segni funzionali. — Al fine di conoscere le alterazioni della composizione dei liquidi organici e per l'interpretazione della sindrome clinica e dei risultati delle indagini di laboratorio, è indispensabile tener presenti i disturbi del metabolismo organico che hanno luogo nelle sindromi epato-renali acute.

T). *Le alterazioni del metabolismo organico.* — L'esistenza di disturbi metabolici nel corso delle sindromi epato-renali acute è nozione sicuramente acquisita, per quanto il significato clinico e patogenetico dei singoli segni, in conseguenza alle imperfette nozioni di cui possiamo attualmente disporre sulla sindrome biochimica delle alterazioni renali ed epatiche, sia in parte ancora mal precisato.

a) *Metabolismo delle sostanze proteiche.* — L'azoto non proteico del sangue risulta composto da una frazione ureica e da una frazione non ureica, chiamata azoto residuale. La prima è data dall'urea, in cui sono stati, per opera del fegato, trasformati i prodotti più tossici derivanti dalla disintegrazione delle sostanze albuminoidi; la seconda da componenti vari fra i quali gli aminoacidi, l'ammoniaca, l'acido urico, la creatina, la creatinina. Tali scorie azotate, passando attraverso la circolazione renale, sono dal rene generalmente eliminate, ma in certe condizioni, il filtro renale può arrestarne qual-

cuna: formazione dell'ammoniaca con la quale neutralizzerà gli acidi, quando l'alcalinità del sangue tende alla diminuzione, formazione dell'acido ippurico dalla glicocolla e dall'acido benzoico. A tal riguardo però è da notare che oltre al rene anche al fegato e all'intestino è stata riconosciuta la capacità di produrre acido ippurico (ARVELD e STOCKVIS, GALDI, CUINCK, COOPER, CELLINA).

Ora accade spesso che nelle sindromi epato-renali acute il fegato e il rene non possano adempiere alle loro funzioni di disintossicazione e di eliminazione: in tal modo queste scorie tossiche azotate, che non sono state distrutte od eliminate, sono ritenute nel sangue e nei tessuti: conseguenza diretta ne è l'insorgere della sindrome tossica.

Secondo VAGUE ed altri AA. non in tutte le sindromi epato-renali acute i rapporti fra le singole scorie azotate sono gli stessi: per quanto facilmente si osservino condizioni intermedie, a due tipi essenziali gli AA. riferiscono le sindromi epato-renali acute.

In uno di essi, l'azoto totale incoagulabile del sangue è aumentato e raggiunge valori considerevoli, mentre l'azoto residuale lo è in proporzioni minori: l'eliminazione urinaria dell'urea è spesso assai aumentata. Se però nel frattempo interviene, per un'insufficienza renale, l'oliguria, l'azoturia si abbassa, l'azotemia si innalza, il che porta all'aggravamento della prognosi. Alla patogenesi di questa azotemia sembrano aver parte vari fattori, fra cui in primo luogo il fattore tissulare, l'epatico e il renale. L'osservazione frequente nel corso delle sindromi epato-renali acute di un dimagrimento notevole (come si ha anche nelle esperienze sugli animali), i dolori muscolari, di cui sovente i pazienti si lagnano e che sono stati attribuiti a un'intensa disintegrazione tissulare, il tasso della creatina sanguigna ben spesso aumentato, il fattore emolitico, che in alcune sindromi epatorenali è precoce ed intenso (CHABROL e BESNARD), l'azoturia, spesso notevolmente aumentata, sono tutti dati che sembrano deporre per l'intervento tissulare nella genesi dello stato iperazotemico. La partecipazione del fattore epatico e renale è poi del tutto evidente. Possono certamente entrare in causa altri elementi fra cui l'oliguria di origine cardiovascolare, lo stato ipocloremico, secondo GRABAR e VAN GAULAERTE, squilibrii della regolazione nervosa (AUDIBERT, AUDIER, MATTEI): questi ultimi fattori però sono assai discussi. VAGUE ammette che il fattore tissulare entri in campo per primo; la distruzione intensa delle sostanze proteiche tissulari condiziona, per tramite epatico, la formazione abbondante di urea; da ultimo può intervenire il fattore renale.

Nell'altro gruppo di sindromi epato-renali acute, l'azotemia non è grande che elevata, ma l'azoto residuale s'innalza e raggiunge a volte valori altissimi: nelle urine il tasso dell'urea è molto basso. Durante l'evoluzione della sindrome interviene di solito una diminuzione notevole della secrezione urinaria: allora l'azotemia si eleva, ma è l'azoto residuo che raggiunge le concentrazioni più alte. Questo tipo, che si osserva generalmente nella febbre gialla e nell'atrofia giallo-acuta del fegato, è il più grave. Qui è specialmente in causa l'insufficienza epatica. Il fegato riceve bensì le scorie azotate della distruzione tissulare, ma non è in grado di trasformarle e deve lasciarle passare inmutate o quasi attraverso di sé nella circolazione sanguigna.

Il significato patogenetico e clinico dei singoli corpi azotati che costituiscono il complesso dell'azoto non ureico non è attualmente ben chiaro anche perché gli studi al riguardo sono spesso unilaterali.

L'azoto polipeptidémico è in aumento nelle nefriti in genere (VAN SLIKE, WOLFF, PUECH), recentemente (1933) MARTENS e molti altri lo trovarono in aumento anche nell'insufficienza epatica. Secondo TURRIES, DEROT ed altri AA. la creatinina è aumentata nelle nefriti e segue spesso il decorso dell'azotemia. VAGUE e DUNAN, negli stati epatorenali sperimentali da tossina difterica, hanno trovato una creatinemia elevata e proporzionalmente più ancora la creatinemia. Le variazioni del tasso dell'acido urico, elevato nell'ittero grave, non sono ben conosciute nelle sindromi epato-renali acute.

b) *Metabolismo degli idrati di carbonio.* — Le modificazioni non sono molto notevoli nelle sindromi epato-renali a decorso lieve: OLMER e PAILLUS hanno tuttavia descritto un caso di spirochetosi ittero-emorragica, che volse a guarigione, con un'iperlicemia di g. 3%. D'altra parte nelle sindromi epato-renali gravi, specie se a carattere spiccatamente degenerativo o necrotico ove si ha un'elevazione cospicua dell'azoto residuale, la glicemia è per lo più abbassata e va diminuendo progressivamente con l'aggravarsi dello stato generale: SCHRUMPF e altri hanno rilevato questo comportamento già al secondo giorno in vari casi mortali di atrofia giallo-acuta del fegato.

c) *Metabolismo dei lipoidi.* — Le osservazioni al riguardo non sono molto importanti: da MUNK è stata messa in evidenza l'iperlipemia nell'intossicazione da fosforo: in casi di forte acidosi appaiono i corpi chetogeni nelle urine. La colesterina sanguigna sembra per lo più diminuita.

d) *Metabolismo del cloro.* — Il cloro plasmatico è per lo più diminuito, sembra principalmente per effetto della cloropenia tissulare. All'origine dei disturbi del metabolismo del cloro si trovano molti fattori e non tutti noti: comunque sembra manifesta l'importanza del vomito e della diarrea, che possono facilmente far perdere all'organismo una parte del suo cloro.

e) *La riserva alcalina.* — La riserva alcalina è abbassata nel numero maggiore dei casi, senza che ciò debba significare modificazione del pH verso l'acidosi, ed è in relazione per lo più diretta alla evoluzione morbosa: tende a elevarsi col miglioramento, a scendere invece se lo stato generale si aggrava. Per quanto complessi siano i fattori che presiedono all'equilibrio della riserva alcalina sembrano avere la maggiore importanza: la disintegrazione tissulare, per cui prodotti acidi di rifiuto sono apportati nell'organismo; l'insufficienza epatica, per cui le sostanze acide di rifiuto non vengono trasformate. Da un lato l'anemia d'origine emolitica, dall'altro la presenza nell'organismo di certi prodotti (guanidina) sono spesso all'origine di una dispnea, cui consegue l'abbassamento della riserva alcalina; da ultimo forse l'insufficienza della funzione ammoniogenetica del rene, per cui resta incompleta la neutralizzazione di sostanze acide, che giungono al filtro renale.

f) *Metabolismo del calcio.* — In casi in cui le manifestazioni spastiche e tetaniche, comunque un'aumentata eccitabilità muscolare, sono prominenti nel quadro clinico, è stato rilevato un abbassamento del tasso calcemico. Ciò è stato attribuito a un'alterazione delle paratiroidi e l'ipotesi è confermata,

fra gli altri, da CHABANIER, che con l'iniezione di paratormone ottenne, con la scomparsa dei fatti spastici, l'innalzamento del tasso del calcio sanguigno.

2) *Principali esami di laboratorio.* — Tenendo conto di quanto si rileva nei disturbi del metabolismo organico delle sindromi epato-renali acute, riepiloghiamo come segue i risultati dei principali esami di laboratorio.

a) *Urine:* La loro quantità, sebbene con ampie variazioni individuali, è abitualmente diminuita: nei casi gravi vi è oliguria progressiva (500-300 cc) e anche anuria: invece nella evoluzione terminale dei casi, che volgono a guarigione, il quantitativo va aumentando assai sensibilmente. Nell'oliguria però oltre al rene può sovente esser in causa la insufficienza cardio-circolatoria. L'albuminuria e i cilindri, specie se granulosi o epiteliali, sono segni costanti della grave alterazione renale: nei casi lievi si trovano facilmente cilindri ialini. Quasi costante è l'ematuria: le emazie si possono trovare intatte, ma talvolta si ha il solo pigmento ematico, come nelle sindromi epato-renali da *B. perfringens* dove il processo emolitico è stato precoce e intenso: reperto pure frequente è il riscontro di leucociti.

Un dato sempre presente è la urobilinuria, che spesso si associa alla presenza di pigmenti e sali biliari. La eliminazione dell'urea è spesso fortemente diminuita (casi a decorso grave). Talvolta vi è glicosuria.

b) *Feci:* La presenza di sangue visibile nelle feci è rara, almeno nei casi lievi: è invece frequente la presenza di emorragie occulte. La colorazione delle feci è varia nel decorso delle sindromi epato-renali acute: generalmente le feci negli stati itterici con degenerazione e necrosi della cellula epatica sono molto più facilmente scolorate che nei casi in cui è intervenuta largamente l'emolisi.

c) *Sangue:* La bilirubinemia, che negli stati itterici può raggiungere valori anche molto elevati, è per lo più alquanto aumentata anche quando l'ittero non è manifesto. La reazione di H. v. d. Bergh, si presenta per lo più con la modalità della reazione diretta.

L'azotemia è quasi sempre aumentata (talvolta anche oltre gr 5-6‰). La glicemia è spesso abbassata, e particolarmente quando l'alterazione epatica è più grave. La riserva alcalina è generalmente diminuita, e anche in modo notevole nei casi a grave decorso.

Nei casi con manifestazioni emorragiche il tempo di stillicidio è quasi sempre aumentato; il tempo di coagulazione sovente, ma non sempre, ritardato; la retrazione del coagulo è spesso incompleta; la prova del laccio è positiva, particolarmente nei casi gravi. L'anemia è generalmente evidente: la polinucleosi è frequente; le piastrine assumono valori variabilissimi. La resistenza globulare è diminuita nelle forme emolitiche: normale nelle altre.

d) Le prove della funzionalità renale ed epatica (prova della concentrazione e della diluizione, prova del galattosio ecc.) dimostrano generalmente il grado più o meno elevato dell'insufficienza del fegato e del rene.

DECORSO CLINICO

A seconda della gravità che assume il quadro clinico, si distinguono sindromi epato-renali acute lievi e gravi: naturalmente questi due tipi estremi

sono collegati da tutte le forme intermedie, che rivestono più o meno i caratteri dell'uno o dell'altro tipo o assumono aspetti particolari.

a) *Forme lievi*: La tenuità del processo tossinfettivo primitivo da un lato, i buoni poteri di difesa e di resistenza dell'organismo dall'altro, sono qui preminenti. La sindrome tossica manca o è appena accennata e rapidamente scompare: le emorragie sono di solito lievi e si manifestano al principio della malattia con piccole perdite sanguigne nasali o gengivali: l'ittero, che da principio può essere anche intenso, va di solito regredendo col dileguarsi degli altri sintomi; le elevazioni febbrili sono incostanti.

Il fegato è ingrandito, di solito, sporgendo di vari centimetri dall'arcata costale lungo l'emilaveare: le urine sono talvolta abbondanti o si mantengono per lo più sul quantitativo normale: se qualche volta vi è oliguria, è di breve durata e una diuresi improvvisa e abbondante — spesso provocata da una terapia adatta — fa scomparire rapidamente quei segni tossici, che potevano essere sopravvenuti. L'albumina, i cilindri, le emazie sono sì presenti anche in discreta quantità, la concentrazione urinaria dell'urea è qualche volta diminuita e il colorito dell'urina può essere intensamente itterico, ma tutte queste alterazioni sono passeggera, non assumendo mai caratteri di persistenza o gravità. L'azotemia, se spesso è elevata, ben presto va riducendosi; la glicemia e la riserva alcalina sono per lo più normali; la funzionalità epatica di solito non è gran che alterata e il rene adempie, nei momenti critici, alle sue funzioni. Dopo un tempo più o meno breve i disturbi si dileguano e la guarigione compare.

b) *Forme gravi*: Ma accanto a questi casi favorevoli vi sono i casi gravi, mortali. Alcune volte i sintomi del quadro precedente permangono a lungo, portando l'organismo all'estremo delle sue resistenze; altre volte sono le complicazioni o il manifestarsi dell'insufficienza epatica o, più spesso, l'instaurarsi progressivo di un blocco renale i fattori del tracollo. Altre volte fin dall'inizio, per la virulenza o l'intensità dell'agente tossinfettivo o per la meiopragia preesistente del fegato e del rene, l'organismo cede. Comunque s'instaura il quadro dell'insufficienza epato-renale acuta.

Insufficienza epato-renale acuta. — La sindrome tossica domina sugli altri sintomi: per quanto i segni d'inibizione e quelli di eccitazione si possono trovare associati fra loro, prevalgono l'agitazione intensa, il delirio, a volte furioso, i movimenti disordinati, le convulsioni. L'ittero, più o meno intenso, assume ben spesso un particolare decorso: regredisce o scompare prima della morte. Le emorragie sono pressochè costanti, gravi e tardive: più che le emorragie intestinali, le ematemesi sono abbondanti e molte volte incoercibili. La temperatura spesso è al di sotto della norma.

All'esame fisico il fegato può presentarsi variamente; spesso ipertrofico all'inizio della malattia, durante il decorso può assumere due modalità di evoluzione: non si modifica o anche si accresce oppure va riducendosi fino a scomparire al disotto dell'arcata costale. Le urine, per lo più emorragiche contenenti albumina, urobilina e cilindri, vanno diminuendo fino ad aversi un'oliguria grave e l'anuria. Nel sangue l'azoto residuale è di solito assai elevato, la glicemia è quasi sempre diminuita, così pure il cloro; la riserva

alcalina è bassissima. L'insufficienza grave delle funzioni epatica e renale, conduce in breve al coma e alla morte.

Durante il decorso di una sindrome epato-renale sintomi, che di solito sono presenti, possono mancare o viceversa; altri possono assumere nella sindrome un'importanza maggiore tanto da indirizzare l'andamento del quadro clinico. Tra le varie forme, le principali sono la forma anitterica, l'emorragica e l'edematosa.

a) *Forme anitteriche*: Per quanto in passato messa in dubbio è attualmente accettata l'esistenza di sindromi epato-renali anitteriche. La stessa spirochetosi ittero-emorragica, affezione eminentemente itterigena, può in certe condizioni manifestarsi, per quanto di rado, senza ittero manifesto.

b) *Forme emorragiche*: Le emorragie tardive, che comportano una prognosi grave (le precoci sono generalmente di lieve importanza) possono assumere un andamento, da modificare completamente il quadro e la prognosi della malattia. Molti fattori sono stati incriminati: la virulenza del germe, la dose del veleno, le condizioni d'ambiente e di vita, il passato patologico e la resistenza organica del soggetto. Comunque le gravi emorragie viscerali (ematemesi e melena in particolar modo), oltre ad abbassare considerevolmente la pressione sanguigna, a diminuire le possibilità di resistenza organica e ad esser di per se stesse causa di morte, sono principalmente l'espressione della distruzione dei capillari e quindi della gravità del processo morboso.

c) *Forme edematose*: Pur essendo di comune evenienza nelle malattie del rene e del fegato, l'edema è piuttosto raro nel corso della sindrome epato-renale acuta.

CLASSIFICAZIONE

Per quanto il quadro clinico della sindrome epato-renale acuta abbia in genere un carattere evolutivo abbastanza tipico, può tuttavia assumere aspetti particolari in dipendenza a vari fattori e in primo luogo all'eziologia. A seconda delle condizioni responsabili della sindrome epato-renale acuta, si distinguono sindromi epato-renali infettive e sindromi epato-renali tossiche, a queste si aggiungono le sindromi epato-renali criptogenetiche.

I — SINDROMI EPATO-RENALI INFETTIVE

Sono le più comuni e riconoscono cause molteplici. Sebbene pressoché tutti gli agenti infettivi possano ledere il fegato e il rene, ad alcuni soltanto è riconosciuta, in particolari circostanze, la proprietà di portare contemporaneamente su entrambi gli organi la loro azione nociva, in modo da suscitare una sintomatologia spiccatamente epato-renale, predominante in modo netto nel quadro clinico.

La sindrome epato-renale, che segue generalmente a uno stato infettivo generale dell'organismo senza segni evidenti di localizzazione, può instaurarsi a volte, più o meno bruscamente, nel pieno del quadro clinico tossinfet-

tivo iniziale e dare la propria impronta all'evoluzione morbosa; altre volte sopravviene quando già la malattia primitiva stava per dileguarsi.

Nella descrizione dei quadri clinici, che seguono, ci limiteremo per lo più a rilevare quei segni che, di volta in volta, sono particolare espressione dei momenti eziologici e maggiormente rispecchiano la coesistente affezione epato-renale.

Sindrome epato-renale da spirocheta di INADA e ITO. — Studiata dapprima da WEIL e da FRIEDELER, che ne hanno fatto conoscere il quadro clinico, individuata eziologicamente da INADA e ITO nel 1914 con la scoperta della leptospira ictero-haemorrhagiae, descritta in seguito nelle sue peculiarità cliniche da numerosi AA. (forma meningea di TAPE e BOYHOURE, forma cardioaortica di SCHULMANN, forma amitterica di MERKLE) la spirochetosi itterocemorragica realizza forse il tipo più netto della sindrome epato-renale acuta.

Iniziantesi improvvisamente con brividi violenti, febbre alta a tipo continuo e subcontinuo, cefalea intensa, lingua secca e patinosa, mialgie ostinate, artralgie, fatti meningei, è dapprima l'espressione di uno stato settico generale, in cui nessun sintoma o sindrome particolarmente affiora. Poi al secondo, terzo giorno appare nelle urine, in quantità pressochè normale, albumina e urobilina; la pelle è arrossata, le congiuntive iniettate per vaso-dilatazione periferica, la pressione sanguigna è bassa: la temperatura tende a scendere, ma si innalzerà poi di nuovo. Al 4°-5° giorno compare l'ittero, che va intensificandosi e generalizzandosi in breve; è di tipo congestivo, di tinta giallo-arancione e risulta dalla tinta giallognola di una cute precedentemente arrossata dalla dilatazione vasale. L'urina contiene notevole quantità di pigmenti e di sali biliari e le feci sono spesso scolorate: la bradicardia e il prurito fanno spesso difetto. Il fegato è ingrossato, dolente: le varie prove funzionali ne rivelano l'insufficienza: la milza sovente è aumentata di volume. I pazienti si lagnano spesso di dolori muscolari violenti, localizzati specialmente ai polpacci.

La sindrome emorragica, per quanto frequentissima, non riveste carattere di spiccata gravità, almeno nella forma europea, ma rispecchia l'offesa dell'apparato vascolare: si tratta di epistassi, emorragie congiuntivali, porpora, qualche volta melena: il segno del laccio è positivo: il tempo di emorragia è aumentato, il coagulo è scarsamente retrattile. Nelle forme esotiche, giapponesi, egiziani, le emorragie del tratto digerente per lo più sono imponenti.

L'azotemia in questi primi 3-4 giorni è piuttosto elevata (2-3 g circa per mille ed anche oltre) e va aumentando fino a che sul finire della malattia nei casi favorevoli — preceduta da una diuresi abbondante — cade rapidamente alla norma. La cloremia è talvolta al disotto della norma. La glicemia non di rado alquanto elevata (MASANI, KITAKA), la colesterinemia per lo più normale. Nel sangue vi è talvolta leucocitosi e polinucleosi: l'anemia è spiccata: la resistenza globulare per lo più normale.

Nei casi gravi l'interessamento renale, dapprima tenue, si va accentuando; le urine diventano scarse, l'albumina è presente in forte quantità e accompagnata da cilindri granulosi e epiteliali, da emazie. Il risentimento

renale è evidente: la azotemia si eleva vieppiù, mentre si ha oliguria. Se l'azotemia del periodo itterico trova poi, verso la defervescenza, un rene pressochè integro o comunque capace di liberare l'organismo dalle scorie azotate ritenute, il decorso e la prognosi saranno favorevoli, ma se il rene è impari al suo compito si ha ulteriore aumento della ritenzione azotata e la sindrome tossica si manifesta in tutta la sua gravità: mentre la temperatura scende bruscamente e l'ittero è intenso e progressivo, si hanno vomiti frequenti e ostinati, diarrea, disturbi respiratori, che talvolta ricordano il tipo di Cheyne-Stokes, nonchè scosse muscolari, convulsioni, sintomi meningei e, più spesso, torpore progressivo e coma. Abbiamo dunque nella spirochetosi ittero emorragica un'evoluzione in tre tempi: il primo, setticmico, il secondo ittero-epatico, l'ultimo (non costante) renale; è quest'ultimo che in generale condiziona la prognosi.

Già gli antichi osservatori avevano notato il contrasto spesso evidente fra la gravità della sindrome clinica nella spirochetosi e la piuttosto scarsa entità delle lesioni anatomiche, mentre di una certa frequenza si dimostrarono piccole alterazioni renali. Studi più recenti di DAWSON, HUME, BEITZKE hanno confermato in gran parte tali osservazioni. Il fegato, di colorito scuro, è di solito ingrandito: talvolta le sue lesioni istologiche sono trascurabili; tal'altra, meno spesso, le lesioni sono più evidenti (fatti degenerativi e necrotici epiteliali; spazi di Kiernan sede di proliferazione connettivale). I reni, aumentati di volume, sono spesso di colore giallastro e congesti: i glomeruli di Malpighi sono talvolta congesti, emorragici.

Sindrome epato-renale nella febbre ricorrente. — La sintomatologia epato-renale è pressochè sovrapponibile a quella che si osserva nella spirochetosi itteroemorragica. L'ittero è meno frequente; lo si rileva in 1/3 circa dei casi; è stata però descritta una forma biliosa, dove l'ittero è prolungato e intensissimo, i vomiti biliari copiosi e insistenti e l'albuminuria notevole: le emorragie per lo più sono scarse.

Sindrome epato-renale sifilitica. — Le epatiti e le nefriti che si verificano nel corso della sifilide precoce, per quanto discusse nella loro genesi e dovute, secondo alcuni, esclusivamente alla sifilide per un particolare biotropismo (MILLAN, SÉZARY) e secondo altri (TRANK) alla intolleranza dei medicinali, — sono da lungo tempo conosciute e generalmente ritenute di carattere favorevole: le sindromi epato-renali sono del tutto eccezionali. In esse poi è ben difficile poter sceverare quanto è dovuto all'elemento parassitario e quanto agli agenti terapeutici.

Sindrome epato-renale da germi anaerobi. — a) *Sindrome epato-renale da B. perfringens*: in grado di provocare, giunto nel torrente circolatorio, una azione litica sulle emazie, questo germe suscita di solito una setticemia emolitica acuta, in cui predominano i segni di un'infezione generale, senza che si manifestino prevalenti localizzazioni in uno o più organi: il fegato e il rene partecipano come gli altri organi al quadro clinico.

Altre volte l'affezione evolve in due tempi: uno iniziale setticmico e l'altro epato-renale. Dapprima intervengono la febbre, l'agitazione, la dispnea: al 2°-3° giorno appare l'ittero: è un ittero da iperemolisi, di colorito grigio: non v'è scolorimento delle feci, non prurito, non bradicardia. Nelle

urine, piuttosto scarse e contenenti tracce di albumina, vi è spesso urobilina e emoglobina, non però bilirubina, nè sali biliari.

Dopo qualche giorno il quadro cambia: la temperatura si abbassa, interviengono emorragie, l'ittero di solito s'attenua anzichè accentuarsi, le urine diminuiscono fino ridursi a pochi cc. Domina il fatto tossico: abbattimento, sonnolenza, qualche volta convulsioni, spesso vomito e diarrea. Lo stato generale assume aspetto di notevole gravità. Il fegato è per lo più ingrandito, doloroso. Le urine, scarsissime, contengono forte quantità di albumina, cilindri granulosi, epiteliali, emazie: il tasso dell'urea è bassissimo. L'azotemia è elevata, la riserva alcalina è nettamente diminuita (25 volumi), la cloremia pure. I fatti anemici sono evidenti, la resistenza globulare è diminuita, specie nei casi ad evoluzione rapida: la sindrome emorragica si può dire costante (petecchie, epistassi, aumento del tempo di emorragia, segno del laccio positivo). In pochi giorni l'evoluzione si avvia al coma e alla morte.

Anatomo-patologicamente un carattere da tempo ammesso è il processo gangrenoso. Il fegato è aumentato di volume e ripieno di bollicine gassose: se posto nell'acqua galleggia; così per il rene e gli altri organi: è però a tal riguardo da osservare che ben di rado la putrefazione gassosa si verifica *intra vitam*, ma interviene *sub finem* o dopo la morte.

Autori recenti (TOUZÉ, STALLZNER, REICHERT) hanno particolarmente insistito sulle lesioni epato-renali in forma di degenerazione grassa e necrosi cellulare.

b) *Sindrome epato-renale da B. funduliformis*. — Le osservazioni di sindrome epato-renale da *B. funduliformis*, sono assai rare: ne ha descritto un caso (1935) DE FOXT-RÉAULT in seguito a un'angina apparentemente banale. Vi è ittero progressivo; la sindrome emorragica è notevole; i segni d'intossicazione evidenti, l'azotemia elevata con urine non molto diminuite e contenenti pigmenti e sali biliari. Vi è frequente predominanza dei sintomi epatici (urobilinuria, intolleranza per gli idrati di carbonio) sui renali. Anatomo-patologicamente vi sono prevalenti alterazioni degenerative e necrotiche.

Sindrome epato-renale da streptococco. — Con pari frequenza sorgono all'inizio della setticemia streptococcica o verso la fine. Di solito seguono ad angine, a tentativi di aborto, a suppurazioni. Si distinguono un'offesa epato-renale nel corso della setticemia streptococcica, in cui fegato e rene partecipano, come anche altri organi, al quadro morboso e una vera e propria sindrome epato-renale acuta. E' quest'ultima più rara e di solito riveste netto carattere di gravità. La sua evoluzione è per lo più in due tempi, come nella sindrome epato-renale da *B. perfringens*, di cui segue approssimativamente il decorso, mentre si distinguono fra loro, le due forme, per il carattere dell'ittero, che in quella tende a regredire e in questa va sempre più accentuandosi.

Sindrome epato-renale da stafilococco. — La tendenza dello stafilococco a dare ascessi nei visceri fa sì che anche il fegato e il rene siano interessati: la facile eliminazione del germe per le urine e la bile ne agevola la localizzazione epatica e renale: però si tratta di lesioni non caratteristiche. Le vere sindromi epato-renali sono assai rare, insorgono di solito dopo qualche giorno dall'inizio della malattia e sono l'espressione della mancata resistenza del fegato e del rene all'agente tossinfettivo.

Sindrome epato-renale da pneumococco. — Sebbene nel decorso della polmonite non sia infrequente, anche nei casi a evoluzione favorevole, qualche limitato e fugace interessamento del fegato o del rene: e per quanto nei soggetti tarati, negli alcolisti, in quelli aventi un passato morboso del fegato o del rene, le epatiti, risp. le nefriti, siano piuttosto comuni, le vere sindromi epato-renali sono relativamente rare. Sopravvengono di solito alla fine della malattia, quando i sintomi di focolaio andavano spegnendosi e già la guarigione si delineava. I sintomi, che più spiccano, si riferiscono alla sindrome tossica: agitazione, convulsione, delirio, movimenti incoordinati; l'azotemia a volte è altissima. Il decorso, spesso favorevole, è grave per lo più negli individui tarati.

Sindromi epato-renali tifo-paratifiche. — Il bacillo del tifo e i paratifici ledono con una certa frequenza il fegato e i lievi disturbi epatici sono di comune rilievo, eccettuato l'ittero, che nel decorso del tifo è raro. Il rene invece non risente o quasi l'azione tossica dell'infezione eberthiana; le urine non sono gran che diminuite; l'albumina è presente in quantità variabili. La sindrome epato-renale è assai rara.

Sindromi epato-renali difteriche. — Se l'importanza della sintomatologia locale e la gravità dei disturbi cardiaci, surrenali e nervosi fanno sovente passare in secondo piano le altre lesioni viscerali della tossina difterica, tutte alterazioni epato-renali sono state talvolta osservate e descritte.

Già da tempo fu notata oliguria con albuminuria, cilindruria, ematuria ed elevazione del tasso azotemico, e di recente (1934) CORNIL e POURSINES hanno insistito sulle lesioni epatiche non infrequenti nei casi gravi e consistenti per lo più in un ingrandimento del fegato, alla sua deficienza funzionale, in emorragie e nel grave torpore, che può condurre al coma. Ciò non pertanto la sindrome epato-renale è per lo più ritenuta assai rara. VAGUE ha ottenuto (1935) nel cane delle complete e tipiche lesioni epato-renali, iniettandogli tossina difterica.

Sindrome epato-renale nella malaria. — Note da lungo tempo le alterazioni epatiche nella malaria, più di recente sono state descritte anche lesioni renali (GIGLIOLI, DUFOUR, WAKEMAN, HECKENROTH). Al risentimento epato-renale nel corso dei comuni accessi malarici non sembra estranea l'iperemolisi, che indirettamente produce un sovraccarico di lavoro per un fegato e un rene per lo più precedentemente minorati nelle loro funzioni. Sono i disturbi epatici che prevalgono, quelli renali sono in genere leggeri: l'azotemia è modestamente elevata.

Negli accessi gravi di malaria e nella così detta febbre biliosa emoglobinurica i sintomi epato-renali assumono carattere più grave: l'ittero è piuttosto tardivo, di tipo congestizio; il fegato, la milza, i reni, sono spesso aumentati di volume e dolenti: la prostrazione è accentuata. Sul decorso il rene sembra avere una parte notevole: i casi gravi, che portano al coma, sono di solito quelli ove il rene con l'oliguria progressiva e l'anuria ha dato segni d'insufficienza grave. Oltre l'albuminuria, anche l'urobilina, i pigmenti e i sali biliari si riscontrano con notevole intensità nelle sindromi epato-renali gravi.

Sindrome epato-renale nella febbre gialla. — Per quanto la sindrome epato-renale nella febbre gialla sia stata accostata a quella della spirochetosi ittero-emorragica, tuttavia se ne differenzia per vari caratteri, anche notevoli,

è specialmente per le lesioni anatomico-patologiche, che sono del tutto diverse. Se l'ittero, che compare verso il 3° giorno è meno accentuato di quello, che si osserva nella spirochetosi, il quadro emorragico assume qui un'imponenza e gravità particolari. Le epistassi, le emorragie cutanee e mucose passano in seconda linea di fronte alle emorragie copiose e ripetute delle vie digerenti: il « vomito negro » è un esempio da lungo tempo conosciuto e temuto. Anche lo stato tossico, che nella spirochetosi assume l'impronta del tipo inibitorio, nella febbre gialla si estrinseca specialmente con convulsioni, delirio, mioclonie, contratture e meningismo.

L'azoto totale incoagulabile non è molto elevato, ma l'azoto residuale è invece notevole; l'urea urinaria è fortemente abbassata; la guanidina sanguigna è aumentata, mentre la glicemia, elevata in principio, va man mano diminuendo. La tolleranza per gli idrati di carbonio è bassissima. Le urine, itteriche e fortemente albuminose con cilindri ed emazie, vanno man mano diminuendo di quantità fino all'anuria. E' qui opportuno ricordare che, secondo WAKEMANN e MORELL l'anuria sarebbe in relazione alla caduta della pressione sanguigna, che si osserva nell'uomo e specialmente nel macaco.

Il fegato, di solito di volume normale, per la congestione periportale e la degenerazione centro-lobulare è stato chiamato da SANARELLI « fegato noce moscata intervertito ». Le lesioni sono imponenti; la degenerazione grassa si alterna spesso con la necrosi cellulare e in una stessa cellula si può notare l'aspetto necrotico e fatti di degenerazione grassa. Secondo PERNA e D. FIGURELLA un elemento favorevole al diagnostico retrospettivo di febbre gialla sarebbe la relativa integrità della regione periportale.

Al rene è notevole la degenerazione granulo-grassosa dei tubuli contorti, talvolta la necrosi; i glomeruli sono emorragici ed edematosi.

I caratteri anatomico-patologici essenziali della febbre gialla (degenerazione e necrosi) non sono limitati al fegato e al rene, ma colpiscono anche altri organi, per quanto in minor grado.

Sindrome epato-renale da colibacillo. — Per quanto comuni anche nell'uomo, sono più proprie della donna gravida. L'attacco al fegato e al rene, reso facile dall'eliminazione biliare e urinaria di questo germe, che può vivere da saprofito e può riuscire mortale, è anche spiegato dagli studi recenti di VINCENT e WEINBERG, che hanno accertato nel colibacillo accanto a un'esotossina neurotropo una endotossina epatotropa ed enterotropa.

Pressochè tutte le osservazioni dimostrano la nefrite, come costituitasi per prima in ordine di tempo; la partecipazione epatica avviene qualche giorno più tardi; si manifesta con ittero per lo più d'intensità modesta e di colorito tendente al grigiastro; nelle urine, in cui precedentemente vi era albumina unitamente a cilindri ed emazie, compare urobilina e spesso anche pigmenti e sali biliari; vi si associa una frequente decolorazione delle feci.

Le emorragie sono poco frequenti e moderatissime; la sindrome tossica invece è ben manifesta: dimagrimento rapido e intenso, azotemia elevata, riserva alcalina bassa. Sono state descritte lesioni epato-renali degenerative.

II — SINDROMI EPATO-RENALI TOSSICHE

Sindrome epato-renale apiotica. — Numerose e ben accertate sono le alterazioni nervose prodotte dall'apiolo, sotto forma di lesioni del neurone periferico (TER BRAAK, STANOJEVIC, VAN ITALLIE). Tali alterazioni polineuritiche sono in genere attribuite a un'impurità (fosfato di tri-ortho-cresyle), che è stato pure individuato in alcuni estratti di zenzero. Accanto a queste sono state descritte, abbastanza frequentemente, alterazioni isolate del fegato e del rene.

La sindrome epato-renale è invece molto più rara: non presenta particolarità degne di nota, se si eccettuano l'ittero, che è, per lo più, ad evoluzione regressiva e la sindrome tossica particolarmente intensa. Molto scarse sono le osservazioni anatomico-patologiche; più che le alterazioni epatiche, sembrano intensi i fatti degenerativi del rene.

Sindrome epato-renale da acido fenilchinolincarbonico. — L'azione coleretica e più ancora l'antigottosa e antireumatica dell'acido fenilchinolincarbonico hanno contribuito alla sua larga diffusione in terapia, ove a volte, perchè usato incautamente o per una intolleranza particolare dell'organismo, ha dato luogo a fatti secondari dannosi: fra questi, poco frequenti ma bene accertati, si trovano disturbi epato-renali, che anatomico-patologicamente corrispondono, con una certa costanza, a un'atrofia giallo-acuta del fegato e a una degenerazione epiteliale dei reni.

La sindrome epato-renale (ittero, emorragie, epatomegalia, urine itteriche, feci scolorate, oliguria con albuminuria e cilindruria, sindrome tossica) offre di caratteristico l'edema, sintoma che in tale sindrome è piuttosto raro di rilevare.

Nell'insorgenza della sindrome epato-renale durante l'uso dell'acido fenilchinolincarbonico sembra aver parte importante la precedenza di lesioni del fegato e del rene, il che induce a sorvegliare, durante la cura, gli epato e i nefropazienti, dediti all'uso prolungato di tali preparati. Anatomico-patologicamente fegato e rene presentano di solito una degenerazione grassa.

Sindrome epato-renale da giallo d'acridina. — Anche per il giallo d'acridina, usato come anti-infettivo, la terapia ha contribuito a mettere in rilievo la sua possibile azione lesiva epato-renale. Benchè l'insorgenza di una sindrome epato-renale nel corso di una malattia infettiva acuta di per sé stessa spesso grave e trattata con preparati acridinici, non permetta di giudicare dove arrivi l'azione nociva del preparato e dove quella dell'infezione in atto, tuttavia l'insorgenza più o meno brusca di disturbi epato-renali dopo il trattamento con preparati acridinici, può deporre per l'azione tossica del medicamento usato. Anche qui, secondo BRULÈ, nell'insorgenza della sindrome, avrebbe importanza la predisposizione viscerale individuale.

Sindrome epato-renale da derivati aromatici. — Le più comuni sono quelle prodotte dall'acido picrico, dal nitrotoluene, dal dinitrobenzolo, dalla resorcina, dalla pirocatechina. Quella da acido picrico è quanto mai rara, ma però accertata: FORNI ne ha descritto un caso, dove la sindrome epato-renale era chiaramente manifesta.

La sindrome epato-renale relativa al trinitrotoluene e al dinitrobenzolo offre di particolare la relativamente frequente comparsa di edemi e talvolta

di ascite. Nell'ittero grave di origine picrica FORNI ha trovato fatti di nefrite acuta e degenerazione grassa del fegato.

Sindrome epato-renale da cloroformio. — Ben diverso dall'ittero tenue (dovuto alla brusca distruzione di emazie) che sopravviene talvolta il giorno dopo l'anestesia cloroformica, l'ittero appare di solito al 2°-3° giorno dalla cloroformizzazione: è di media intensità e s'accompagna a urine scarse, itteriche, contenenti albumina, cilindri, pigmenti e sali biliari, urobilina e agli altri segni di offesa epato-renale (emorragie, stato tossico). Un simile quadro, piuttosto raro, è osservabile per lo più in individui sofferenti di disturbi epatici, in cui l'anestesia cloroformica è solitamente controindicata. Anatomico-patologicamente si osserva degenerazione grassa o anche necrosi epatica, congiunta a degenerazione grassa dei tubuli contorti renali.

Sindrome epato-renale da tetracloroetano. — I casi descritti sono assai rari: il decorso per lo più è lungo, di molte settimane e s'accompagna a segni di progressiva insufficienza epatica e renale, che conducono al coma. Le lesioni anatomico-patologiche sembrano consistere in fatti di degenerazione e necrosi epiteliale sia nel fegato, sia nel rene.

Sindrome epato-renale da tetracloruro di carbonio. — Utilizzato come estintore, i vapori di questo gas sono capaci di produrre, se inalati in grande quantità, disturbi immediati dell'apparato respiratorio e del tubo digerente. I fenomeni sono per lo più passeggeri: è solo nei giorni seguenti che possono manifestarsi disturbi epato-renali, fra cui spiccano, accompagnati dall'ittero a tipo regressivo, un'azotemia elevata e una sindrome emorragica imponente.

Sperimentalmente MAURO ha ottenuto simili alterazioni negli animali: le lesioni anatomico-patologiche consistono (CARRERA) in fatti degenerativi e necrotici e MAURO ha notato nell'intossicazione sperimentale del coniglio una degenerazione grassa con necrosi del centro del lobulo epatico e necrosi dell'epitelio dei tubuli contorti con scarso interessamento glomerulare.

Sindrome epato-renale da nitrito d'amile. — Ne sembra descritto un solo caso, da BIALARD e LANCELIN con lesioni degenerative epato-renali.

Sindrome epato-renale da funghi velenosi. — Numerose osservazioni ci hanno fatto conoscere in modo abbastanza completo gli effetti dell'avvelenamento da funghi. Accanto all'intossicazione banale tossialimentare da ptomaine sviluppatasi in sostanze, come i funghi, di facile deterioramento, sono state descritte (VAGUE): a) una sindrome muscarina panterina caratterizzata da disturbi notevoli del tratto gastro-enterico e del sistema nervoso: il quadro è attribuito all'*Amanita muscaria*, all'*Amanita pantherina*, al *Boletus pachypus*; b) un sindrome ipercinica, che ai sintomi precedenti unisce una sudorazione più o meno generalizzata (*Amanita muscaria*, *clitocybe dealbata*, *rivulosa*); c) una sindrome falloidina, in cui i fatti tossici ed emorragici assumono notevole gravità (*Amanita Phalloides*, *bulbosa*).

In quest'ultimo gruppo i fatti epato-renali sono stati descritti con maggior frequenza: sono assai frequenti l'ingrandimento e la dolorabilità del fegato (CASTELLANI), anche se l'ittero è piuttosto raro (WELSMANN).

Sono da distinguersi due modalità diverse di interessamento epato-renale: nell'una i disturbi epato-renali sono concomitanti al manifestarsi degli altri sintomi tossici, che in realtà dominano il quadro clinico; nell'altra la sin-

drome epato-renale si manifesta tardivamente, verso il 2°-3° giorno di malattia e decorre indipendentemente: al tavolo anatomico il fegato e il rene, per lo più voluminosi, presentano notevoli alterazioni degenerative.

Sindrome epato-renale da arsenobenzoli. — E' rara e d'altronde non sempre sicura, anche perchè questi medicamenti sono spesso usati, nel corso della cura, insieme con altri (bismuto, mercurio). Comunque ciò che più importa è la lesione epatica, essendo le alterazioni renali per lo più assai moderate. Al tavolo anatomico sono state osservate degenerazione grassa e necrosi del fegato e del rene.

Lesioni epato-renali da mercurio. — Se le lesioni elettive del mercurio si esplicano sul rene, tuttavia anche il fegato talvolta può essere alterato; nei casi di rene da sublimato l'interessamento epatico fu rilevato e in questi ultimi anni sono stati descritti casi di morte in epato-pazienti, attribuita all'uso di preparati terapeutici di mercurio. Anatomico-patologicamente, oltre alla degenerazione e necrosi delle cellule tubulari del rene si può trovare degenerazione grassa delle cellule epatiche.

Lesioni epato-renali da bismuto. — Ben conosciuta la possibilità di alterazioni renali da bismuto, talora vennero notate alterazioni del fegato, ma non sembra siano state finora descritte vere sindromi epato-renali.

Lesioni epato-renali da fosforo. — Il fosforo può dare lesioni epatiche gravissime (steatosi epatica), ma generalmente anche quasi tutti gli altri organi sono compromessi e il rene e il cuore in maggior grado. In genere non si tratta di sindrome epato-renale, ma di manifestazioni dipendenti da una lesione elettiva del fegato con alterazioni concomitanti degli altri organi e consistenti per lo più in fatti degenerativi e necrotici.

Lesioni epato-renali conseguenti alla crisoterapia. — In questi ultimi anni la cura con i sali d'oro ha provocato osservazioni di lesioni (in genere di modica entità) del fegato e del rene. La sindrome epato-renale è però ritenuta eccezionale.

Lesioni epato-renali da piombo. — Come nel caso precedente, le sindromi epato-renali sono rarissime.

III — SINDROMI EPATO-RENALI CRIPTOGENETICHE

Sindrome epato-renale nell'atrofia giallo-acuta del fegato. — Messa in relazione a numerose sostanze tossiche oppure ad agenti infettivi, la sindrome segue a varie intossicazioni, a lesioni epatiche, a lesioni delle vie biliari, delle vie digerenti ed ha un decorso generalmente acuto, sebbene vari casi ad andamento prolungato siano stati descritti (ANTONELLI, REICHE, PROTH, STENGEL). Qui è il fegato che fin dall'inizio dà segni di sofferenza, i quali poi si aggravano fino a che la sintomatologia sbocca nel quadro tossico. I disturbi renali sono di minore rilievo di fronte all'imponenza della sindrome epatica, che impronta di per sé stessa l'andamento della malattia. L'ittero ha i caratteri dell'ittero da assorbimento, le feci sono scolorate, le urine iperpigmentate e contenenti albumina e cilindri; presentano diminuzione dell'urea e aumento degli amino-acidi (per diminuita attività desaminante del fegato col-

pito). L'azotemia è elevata, l'acidosi frequente, la riserva alcalina diminuita: vi è spesso abbassamento della temperatura. Il fegato è piccolo, di peso assai ridotto, di colorito giallognolo: domina la necrosi delle cellule epatiche. Specialmente nella regione centrale del lobulo, accanto alla necrosi, si possono rilevare fenomeni di degenerazione grassa. I reni sono in preda a degenerazione grassa, che invade prevalentemente le cellule dei tubuli contorti e dei tubuli uriniferi: accanto a lesioni degenerative si hanno lesioni necrotiche più o meno estese. Tali alterazioni, se pure presenti anche in altri organi (miocardio), sono di gran lunga meno gravi che quelle del fegato, principalmente, e del rene.

Sindromi epato-renali post-operatorie. — Sono stati da tempo descritti l'ittero post-operatorio e l'iperazotemia nonché l'ittero grave cloroformico; ma, specialmente in questi ultimi anni, si resero note anche sindromi epato-renali acute, sopravvenute in seguito a gravi interventi, per lo più sul fegato e sulle vie biliari. Da alcuni Autori (BENGOLRA, VELASCO, SUAREZ e altri) furono attribuite al traumatismo e alla lunghezza dell'atto operatorio. L'iperpolipeptidemia e l'ipercreatinemia, aumentate anche in modo notevole dopo gravi atti operatori, hanno fatto pensare che alla genesi di tali lesioni epato-renali non fosse estraneo l'intervento della disintegrazione tissulare, agente come tossico su di un fegato e un rene già precedentemente minorati, sia da un passato patologico, sia forse dalla stessa azione dell'anestetico.

La sindrome epato-renale si manifesta per lo più al 4°-5° giorno con febbre alta e con il corteo dei comuni sintomi della sofferenza epatica e renale, ai quali si aggiunge sovente, specialmente nei casi che si prolungano, l'edema localizzato preferibilmente agli arti inferiori. Anatomico-patologicamente le lesioni consistono prevalentemente nella degenerazione grassa e necrosi degli epiteli epatici e renali, congiunte a fatti congestizi ed interstiziali.

Sindrome epato-renale della gravidanza. — Sono state descritte sindromi epato-renali nel corso della gravidanza, per lo più al 5°-6° mese, nelle quali è però incerto il fattore causale, potendosi trovare alla loro origine sia la colibacillosi, sia l'intossicazione gravidica. E' però degno di nota che la guarigione interviene quasi subito dopo il parto prematuro o l'aborto, il che starebbe a dimostrare in modo certo l'intervento del fattore « gravidanza » nella genesi della sindrome. Le lesioni anatomico-patologiche consistono per lo più nella degenerazione grassa degli organi.

Sindrome epato-renale da schoch. — E' stata descritta l'insorgenza di sindromi epato-renali acute dopo uno schoch in concomitanza a un'orticaria, per intolleranza medicamentosa, ecc.: il decorso è per lo più favorevole.

CASISTICA PERSONALE

Caso I. — B. Angelo, di a. 40, cascinaio. — Nell'anamnesi familiare si riscontra che il padre morì per neoplasia gastrica e che la madre morì per affezione epatica. L'anamnesi personale remota fa rilevare che il paziente a 6 anni soffrì di morbillo, a 20 anni di blenorragia e orchiepididimite guarita bene. A 34 anni fu ricoverato all'Ospedale per una forma specifica polmonare cavitaria del lobo superiore destro, per cui venne sottoposto a pneumotorace terapeutico,

in seguito al quale il paziente aumentò di peso e si mantenne poi in ottime condizioni di salute.

Anamnesi personale prossima: circa un mese prima dell'attuale osservazione, il paziente, in pieno benessere, accusò violento dolore alla gola, difficoltà alla deglutazione, febbre elevata (39°); avendogli il medico curante riscontrato un'angina follicolare gli praticò un'iniezione di preparato di bismuto liposolubile. In seguito a tale terapia, coadiuvata dal riposo a letto e dalla somministrazione di un purgante, il paziente migliorò rapidamente nelle sue condizioni locali e la febbre scomparve. Permase invece una certa astenia che nei giorni seguenti si fece notevole, malessere, disappetenza, e un grave scadimento dello stato generale. In tale stato di cose un mattino il paziente si svegliò con sapore di sangue in bocca e, senza che fossero stati accompagnati da tosse, emise alcuni sputi emorragici. Lo sputo si mantenne tale nei giorni seguenti, mentre il paziente era completamente apirettico. In tali condizioni il paziente entra in Clinica.

E' buon mangiatore e bevitore nonchè fumatore; l'alvo e la minzione sono regolari.

Esame obiettivo — Coscienza integra, aspetto sofferente, posizione indifferente. Impalcatura scheletrica regolare, articolazioni mobili e indolenti, masse muscolari ipotoniche, pannicolo adiposo conservato; cute di colorito giallognolo, umida elastica sollevabile in pliche; sistema linfatico superficiale indenne; non edemi agli arti inferiori.

Temperatura 36.4. Polso 96, ritmico, eguale poco valido.

Capo mobile e indolente; congiuntive di colorito giallastro; globi oculari con motilità conservata in tutti i sensi; pupille isocoriche, reagenti bene alla luce e all'accomodazione, naso regolare, bocca simmetrica, denti in gran parte guasti o mancanti; gengive tumide, sanguinanti; lingua impatinata, arida, ricoperta di traccie sanguigne; le fauci sono arrossate e dalla bocca emana un odore fetido; dalle fosse nasali, coaguli ematici discendono in faringe; collo cilindrico, non si notano pulsazioni abnormi. Tiroide regolare.

Apparato respiratorio — Il diametro toracico trasverso è maggiore di quello antero-posteriore; spazi intercostali visibili, scapole aderenti, respiro simmetrico ma ridotto sulla metà destra. Alla palpazione il fremito v. t. nei due terzi superiori di tale zona è smorzato; così anche il suono plessico; il respiro è scarso, aspro; alla regione apicale espirazione prolungata; nell'ambito respiratorio non si ascoltano rumori abnormi.

Apparato circolatorio — Al cuore, alla palpazione e alla percussione si rileva una modica ipertrofia del ventricolo sinistro; l'itto della punta è palpabile al 5° spazio intercostale mezzo centim. all'infuori dell'emiclavare; i toni sono puri ma poco validi. Alle arterie nulla di notevole, assenza di varici alle vene.

Addome — E' simmetrico, di aspetto normale, non presenta resistenze, è trattabile e indolente. Il fegato si rileva ingrandito debordando dall'arcata costale (in alto raggiunge la 5ª costa sull'emiclavare) di circa 4 cm., sempre sull'emiclavare; è liscio ma di consistenza aumentata e alquanto dolente alla pressione. Anche la piccola ala si riscontra aumentata di volume e di consistenza. La milza non si rileva ingrandita nè alla palpazione nè alla percussione. I reni non sono palpabili.

Sistema nervoso — Motilità normale, non tremori, riflessi superficiali e profondi conservati, sensibilità normale.

Esami — Urine: cc. 800, di colorito scuro, peso specifico 1017; albumina presente (1½‰); presenza di pigmenti ematici, di bilirubina in traccie; urobil-

lina presente; zucchero, corpi acetonicici assenti; nel sedimento emazie abbondanti, cilindri granulosi, cellule renali.

Feci: Ben colorate, contenenti sangue visibile.

Sangue: Emazie 3.800.000. Hb. 60; leucociti 8000 con formula normale — reazione di H. v. den Bergh diretta ritardata. Azotemia all'ipobromito: 1,27 ‰. Glicemia 1 ‰. Reazione di Wassermann negativa. Pressione arteriosa Mx. 155 Mn. 90 (R. R.). Tempo di stillicidio aumentato: tempo di coagulazione ritardato; prova del laccio positiva.

Escreato — Bacillo di Koch assente.

Esame radiografico del torace — Sono confermati i progressi fatti pleuro-polmonari e l'ipertrofia del ventricolo sinistro.

La prova di BAUER (sommministrazione di 40 gr. di galattosio per os) ha dato luogo alla eliminazione di g. 9,6 nelle 24 h. La prova della diluizione e della concentrazione hanno dimostrato una netta isostenuria con eliminazione di 500 cc in 4 h e 400 cc nelle 4 h successive (quindi totalmente 900 cc su 1000 cc di liquido ingerito).

Se di primo acchito il fatto dell'escreato sanguigno poteva, in questo caso, indirizzare (tenuto conto delle scadenti condizioni generali e dei precedenti polmonari) all'ipotesi di un'emottisi da riaccensione del vecchio processo polmonare specifico, la negatività tanto fisica e radiologica dell'esame polmonare, per lesioni attive tubercolari, l'apiressia, la negatività del reperto del bacillo di Koch nell'escreato, indussero ad escludere tale evenienza. Le particolarità dell'escreato e dell'alito deponenti per alterazioni della mucosa della cavità orale e principalmente l'insieme dei sintomi della sofferenza del fegato e del rene orientavano la diagnosi verso un'affezione di questi visceri.

Le emorragie (sputo sanguigno, epistassi, ematuria), l'ittero, l'epatomegalia, l'oliguria, l'albuminuria, la cilindruria, i segni della deficienza funzionale del fegato (prova del galattosio deficiente) e del rene (isostenuria), nonché l'iperazotemia rivelano il quadro di un'epatite concomitante a una glomerulofrite emorragica, quadro, nel suo complesso, riferibile alla sindrome epato-renale. Lo stato tossico è qui clinicamente solo abbozzato, e ciò forse in relazione alla meno acuta evoluzione della sindrome. Infatti nel nostro paziente il cui decorso è diretto alla cronicità, l'evoluzione non assume un andamento tumultuoso, ma i segni della sofferenza dei parenchimi epatico e renale non accennano a regredire decisamente, pur presentando il soggetto qualche miglioramento, probabilmente dovuto alla cura instaurata. Dopo circa una decina di giorni di degenza, i disturbi delle fauci sono scomparsi; l'azotemia è ridotta da 1,27 ‰ a 0,69 ‰, la diuresi da circa 500-600 cc si è portata a ben 2500 cc, la sindrome emorragica s'è attenuata, la colorazione itterica si è sbiadita, le condizioni generali hanno migliorato (da 72 a 76 Kg. in un mese). Ciò nonostante l'andamento mostra tendenza alla stazionarietà: l'albuminuria e l'ematuria permangono, l'epatomegalia è imm modificata, le prove funzionali inducono persistentemente insufficienza degli emuntori.

Dal punto di vista prognostico l'evoluzione sembra diretta alla sclerosi dei parenchimi renale ed epatico e alla costituzione di una nefrite cronica o di una cirrosi. Ciò che si viene a conoscere dopo che da alcuni mesi il soggetto ha lasciato la Clinica, conferma tale opinione: il paziente è divenuto ascitico ed è stato sottoposto a ripetute paracentesi.

Quale la causa di questa grave sindrome epato-renale? Per quanto non sia facile pronunciarsi in modo netto, è consentito ritenere che in un individuo avente nell'anamnesi una tara familiare di indole epatica, forte bevitore e colpito da una pregressa grave forma tubercolare del polmone, la quale può aver dato ripercussioni sul fegato, una causa tossinfettiva di per se stessa solitamente banale (angina, bismuto) abbia potuto trovare un ambiente viscerale adatto per la sua esplicazione. E' così che in un paziente colpito da una meiopragia epatica, un fattore tossico, per l'intolleranza particolare del soggetto, con la concomitanza di un fattore infettivo, può aver aperto il quadro epato-renale.

A proposito del bismuto è da notare che, per quanto sia riconosciuta la sua capacità (infrequente del resto) di provocare azioni sfavorevoli sui parenchimi epatico e renale, specialmente se già lesi, non risultano descritti casi di sindrome epato-renale.

Terapia — E' stata anzitutto praticata una pulizia delle fauci e si sono usate sostanze antisettiche locali (gomenolo, clorato di potassio); il paziente venne tenuto a riposo assoluto a letto, a dieta rappresentata prevalentemente da idrati di carbonio, modicamente da grassi e con esclusione pressochè assoluta di proteine, particolarmente di quelle animali. Nei primi giorni venne somministrata acqua zuccherata con succhi di frutta, quindi latte, semolini, frutta cotta, a cui da ultimo vennero aggiunti frutta fresca, legumi e verdure.

Come medicamenti, al carbone e allo zolfo somministrati per bocca venne unita un'iniezione endovenosa giornaliera di 10 cc. di una soluzione di iposolfito sodico al 20%, a scopo antiallergico, tenuto conto del fatto della probabile intolleranza del paziente verso il bismuto. A promuovere la diuresi e l'abbassamento dell'azotemia parve contribuire la somministrazione di salsapariglia in decotto al 60%. A scopo protettivo del fegato e per migliorare le condizioni di sanguificazione si somministrarono gli estratti epatici per via parenterale.

La terapia antiemorragica venne realizzata con la somministrazione di vitamina C e con preparati a base di estratti di piastrine.

Caso N. 2. — E. Enrico, di a. 39, fornaciaio. — Nulla di notevole compare nell'anamnesi familiare. In quella personale remota si riscontrano il morbillo in tenera età e la polmonite a 17 anni.

Anamnesi personale prossima — L'affezione attuale incominciò pressochè improvvisamente con vertigine, brividi, malessere generale, senso di stroncatura e mialgie intense agli arti inferiori; durante la notte si manifestò la febbre (38-38,5) con cefalea intensa. Il giorno seguente il paziente ebbe vomito ed emise urine di colorito rossastro, mentre 2-3 giorni dopo le sclere e la cute erano divenute nettamente giallognole ed erano evidenti negli arti inferiori manifestazioni emorragiche a tipo petecchiale; coesistevano un tenace stato di sonnolenza, epistassi e lingua saburrata.

Temperatura 37,8, polso 58, ritmico, eguale, discretamente valido.

Esame obiettivo — Coscienza obnubilata, posizione indifferente; impalcatura scheletrica regolare; articolazioni mobili e indolenti; masse muscolari ipotrofiche; pannicolo adiposo conservato; cute giallognola, umida, elastica sollevabile in pliche; sistema linfatico superficiale indenne; non vi sono edemi agli arti inferiori ove si notano manifestazioni emorragiche a tipo petecchiale.

Capo mobile e indolente; congiuntive di colorito giallognolo; globi oculari con motilità conservata in tutti i sensi; pupille isocoriche, reagenti torpidamente alla luce e all'accomodazione; naso normale, coane pervie; bocca simme-

trica e regolare; gengive modicamente sanguinanti; la lingua è sporta bene, è umida ma assai impaniata; tonsille non ingrossate nè arrossate, faringe lievemente arrossata; parotide normale. Collo cilindrico; non si notano pulsazioni abnormi; la tiroide è di consistenza e volume regolari.

Apparato respiratorio — Il diametro toracico trasverso è maggiore di quello antero-posteriore, le fossette sopra-sottoclavicolari e del giugulo sono evidenti; angolo del Louis accentuato; angolo epigastrico leggermente acuto, spazi intercostali bene visibili; scapole aderenti; respiro simmetrico a prevalenza costale. Alla palpazione il fremito vocale tattile è conservato; alla percussione il suono è chiaro polmonare ovunque; i margini polmonari sono al livello normale, la motilità attiva è ben conservata; all'ascoltazione il respiro è conservato su tutto l'ambito respiratorio.

Apparato circolatorio — L'itto della punta è visibile e palpabile al 5° spazio intercostale a mezzo centimetro all'interno dell'emilaveare. L'ottusità relativa del cuore a sinistra coincide con l'itto; in alto tocca il margine superiore della terza costa sulla parasternale; a destra non deborda dalla marginale destra dello sterno. All'ascoltazione i toni sono puri e validi su tutti i focolai. Arterie accessibili elastiche; non varici alle vene.

Addome — Simmetrico, cicatrice ombelicale introflessa; l'addome è trattabile e indolente; non si avvertono masse abnormi; alla percussione, suono timpanico. Il fegato si rileva ingrandito, debordando dall'arcata costale di circa 2 cm. sull'emilaveare; è liscio, di consistenza aumentata e alquanto dolente alla pressione. Anche la piccola ala è aumentata di volume e di consistenza. La milza, sia alla palpazione che alla percussione, si riscontra modicamente aumentata di volume. Le loggie renali sono particolarmente dolenti.

Sistema nervoso — Coscienza obnubilata, motilità normale, riflessi superficiali e profondi conservati; sensibilità termica, tattile, dolorifica normale.

Esami — Urine: torbide, di colorito scuro, cc. 80, peso specifico 1014, albumina presente (3‰ all'Esbach); urobilina presente, pigmenti e sali biliari presenti; sangue nell'urina filtrata presente, non zucchero né acetone; nel sedimento numerose cellule epiteliali ed emazie; cilindri ialini e granulosi. Negativa la ricerca della spirocheta.

Feci — Discretamente colorate; nulla di particolare.

Sangue — Emoglobina 72; emazie 4.360.000; leucociti 7500, polinucleari 73, eosinofili 1, basofili 1, mononucleari 9, linfociti 16. Azotemia 2,25‰ all'ipobromito. Cloruremia nel siero 0,497%. Bilirubinemia 3,17 unità. Reazione di Wassermann e Kan negative. R. Widal negativa. La prova di H. v. den Bergh è con reazione diretta. Pressione arteriosa al R. R. Mx 115 Mn 70. Segno del laccio positivo.

In 10ª giornata di malattia la febbre, che fino allora non aveva superato che raramente i 39°, scompare. L'apiressia persiste per tre giorni, durante i quali il polso scende talvolta fino a 48 battiti al minuto, l'ittero si mantiene bene evidente accompagnato da prurito e da modico scoloramento delle feci; le manifestazioni emorragiche permangono evidenti; le urine, aumentate notevolmente di quantità (1500 cc.), contengono urobilina, pigmenti biliari e cilindri; l'azotemia si riduce a gr. 2,10‰. Improvvisamente al 4° giorno di apiressia la febbre ricompare e in un decorso simile al precedente, si mantiene per altri 5 giorni; ma frattanto l'ittero accenna a schiarirsi, la poliuria è notevole e in tale periodo raggiunge il suo massimo (4000 cc.); l'azotemia discende a gr. 1,92‰. Al 20° giorno di malattia la febbre è cessata e la stessa temperatura si mantiene poi sulla norma, la poliuria persiste, il subittero, le manifestazioni emorragiche, la epatomegalia sono nettamente diminuite fino a che nei giorni seguenti non

residua che lieve subittero e traccia di albumina nelle urine; l'azotemia è di gr. 0,50%. Le condizioni generali e locali vanno in seguito sempre più migliorando.

Per quanto il quadro clinico nel 2° caso non possa riferirsi ad un momento eziologico sicuro, è però evidente che esso richiama alla mente il tipo abituale della spirochetosi ittero-emorragica ed è verosimile che di questa debba essersi trattato. Di questa sono infatti i sintomi prodromici generali e locali, il decorso clinico, la tipica curva termica. L'intero quadro morboso — lo stato itterico e le manifestazioni emorragiche, l'ingrandimento epatico e la sindrome tossica, le urine albuminose contenenti cilindri ed emazie, l'urobilinuria, l'iperazotemia — rispecchia in modo assai netto la duplice manifestazione di alterazioni epatiche e renali decorrenti in modo pressochè parallelo ed emergenti nettamente così da costituire il quadro abituale della sindrome epatorenale acuta.

Terapia — Da principio la terapia è stata essenzialmente sintomatica, mirante ad attutire i dolori muscolari e la cefalea e a mitigare lo stato febbrile; a tal uopo furono usati gli antidolorifici e il chinino. Dichiaratosi l'ittero e il risentimento renale, si procedette alla somministrazione di solfato di magnesio che, coesistendo nei primi giorni la stitichezza, fu dato anche per clistere. Vennero somministrati preparati di estratto di boldo, colagoghi e coleretici. Gli estratti epatici, a scopo protettivo del fegato, vennero largamente usati a mezzo di iniezioni intramuscolari di preparati concentrati. La diuresi venne favorita con la teobromina per os e con iniezioni giornaliere endovenose di preparati a base di eufillina; un'azione nettamente favorevole oltre che sulla diuresi anche sullo stato generale, dimostrarono di possedere le ipodermocliisi glucosate e clorurate che vennero per lo più propinate alternativamente. Verso il declinare della malattia furono somministrati preparati di esametilentetramina.

La dieta è stata in un primo tempo prevalentemente lattea, in un secondo tempo latteo-vegetariana.

CASO N. 3. — D. Nestore, di anni 20, manovale.

Non presenta alcun che di notevole nell'anamnesi familiare. In quella personale remota compare che all'età di 16 anni ebbe a soffrire di broncopolmonite e di itterizia circa la quale il paziente non sa dire altro che fu degente per circa un mese.

Anamnesi personale recente — Il paziente soffre da circa 4 giorni di erisipela facciale e viene curato con applicazioni locali di pomata all'ittolo e con preparati proteici specifici per via sottocutanea. La erisipela che fino dai primi giorni si era estesa oltre la fronte fino al cuoio capelluto e aveva subito assunto carattere di gravità con febbre alta a 40° a tipo remittente, polso a 120, agitazione, brividi, al 5-6° giorno accenna a regredire per localizzarsi specialmente al naso e al labbro superiore. Al 7° giorno di malattia, quando le condizioni generali e locali sono già decisamente migliorate, il paziente comincia a presentare alla cute e alle mucose visibili una colorazione giallognola. Nei giorni seguenti l'ittero si fa più intenso; è accompagnato da bradicardia, prurito, urine iperpigmentate e scure; le feci si mantengono colorate. La febbre nel contempo è diminuita (37,5-38°), il polso è sulle 80-90 pulsazioni, discretamente valido, ma il paziente è agitato, presenta scosse muscolari violente e di breve durata, ha senso di freddo, cefalea, dolore alla regione lombare; le gengive sono modicamente sanguinanti.

Esame obiettivo — L'espressione del volto è agitata; la coscienza è integra. Impalcatura scheletrica regolare; articolazioni mobili e indolenti, masse muscolari toniche, pannicolo adiposo conservato; cute di colorito giallastro umida sollevabile in pliche. Apparato linfatico superficiale indenne; non vi sono edemi agli arti inferiori.

Capo mobile e indolente, congiuntive di colorito giallognolo, globi oculari con motilità conservata in tutti i sensi; pupille isocoriche reagenti alla luce e all'accomodazione. Al naso si nota modico gonfiore e arrossamento che si estendono anche al labbro superiore; coane nasali pervie; bocca simmetrica e regolare; gengive medicamente sanguinanti, dentatura sana; la lingua è sporta bene, è impaniata su tutta la superficie; tonsille e faringe normali. Collo cilindrico; non si notano pulsazioni abnormi; tiroide normale.

Apparato respiratorio — Il diametro trasverso toracico è maggiore di quello antero-posteriore; spazi intercostali visibili; scapole aderenti; respiro simmetrico a prevalenza costale. Alla palpazione il fremito vocale tattile è conservato; alla percussione il suono è chiaro polmonare ovunque; i margini polmonari sono al livello normale; la motilità attiva è conservata su tutto l'ambito respiratorio; non si notano rumori abnormi.

Apparato circolatorio — L'itto della punta non è visibile ma è palpabile al 5° spazio intercostale sull'emilclaveare. L'ottusità relativa del cuore si dimostra nei limiti. All'ascoltazione si percepiscono toni puri e validi su tutti i focolai.

Addome — Simmetrico, trattabile, indolente, la cicatrice ombelicale è introflessa; non si avvertono masse abnormi; alla percussione, suono timpanico.

Fegato: alla palpazione e alla percussione il margine inferiore si dimostra debordante dall'arcata costale di circa 3 cm. tra l'emilclaveare e la parasternale; il margine superiore arriva alla V^a costa; la superficie è liscia, la consistenza è normale.

Milza: alla palpazione e alla percussione non si dimostra ingrandita.

Reni: non sono accessibili alla palpazione; vi è dolenzia alla pressione sulla regione lombare.

Sistema nervoso — Stato di leggera agitazione, motilità normale, non tremori, riflessi superficiali e profondi e sensibilità conservati.

Esami — Urine: colorito scuro, sedimentose, cc. 600 nelle 24 h., densità 1025, reazione acida; albumina 3‰ all'Esbach, urobilina presente in tracce, pigmenti biliari presenti; assenti lo zucchero e corpi chetonici; il sedimento rivela numerosi cilindri ialini e granulosi, qualche emazia.

Le feci, discretamente colorate, non presentano nulla di notevole.

Sangue — Emazie 4.000.000, emoglobina 88 (Sahli), leucociti 10.500, leggera polinucleosi. Azotemia 1,10‰, glicemia 1‰; reazione di H. van den Bergh: diretta ritardata. Pressione arteriosa: massima 125, minima 80 al R. R. Reazione di Wassermann negativa.

Quasi improvvisamente avviene un'abbondante eliminazione urinaria: lo stato generale tende ben presto a migliorare; le scosse muscolari, che lasciavano prostrato l'ammalato, si dileguano; l'ittero regredisce visibilmente. Le urine sono più chiare; contengono ancora albumina (1‰) urobilina e pigmenti biliari; nel sedimento cilindri ialini. All'inizio della terza settimana di degenza la colorazione itterica è pressochè scomparsa; le condizioni generali sono ormai buone; il polso è valido. Il fegato è ritornato nei limiti, le urine non contengono che tracce di albumina e di urobilina; l'azotemia è di 0,42‰. Il paziente si alimenta volentieri e si alza. Nei giorni seguenti scompare nelle urine l'urobilina e più tardi l'albumina.

Nel caso descritto i sintomi rilevati si distribuiscono, per l'epoca di comparsa, in due tempi: erisipela facciale in un primo tempo, disturbi del fegato e del rene nel secondo. Nei primi 6 giorni di malattia tutta la sintomatologia si riassume nell'infezione streptococcica localizzata al volto: allora i parenchimi epatico e renale non davano segni apprezzabili di sofferenza, i quali invece sono ben netti nei giorni seguenti, mentre l'erisipela si dilegua.

L'ittero, il fegato aumentato di volume, i fatti emorragici, la reazione diretta di H. v. d. Bergh, l'urobilinuria intensa, i pigmenti e i sali biliari nell'urina da un lato: le urine scarse, fortemente albuminose, contenenti cilindri ed emazie, l'iperazotemia e lo stato tossico dall'altro, rispecchiano bene i segni dell'interessamento del fegato e del rene.

L'alterazione epatica e renale si verifica nel corso dell'infezione streptococcica, durante l'acme della malattia (e allora assume semplicemente il valore di una localizzazione accessoria, in quanto tale complesso partecipa al quadro morboso generale nelle proporzioni, in cui più o meno anche altri organi partecipano), mentre è lo stato infettivo che domina. A volte invece (più di rado) fegato e rene sono colpiti in secondo tempo, quando già lo stato settico primitivo stava per dileguarsi e allora al quadro infettivo preesistente si va sostituendo, in modo più o meno brusco, il quadro epato-renale. Si compie così l'evoluzione morbosa in due tempi: uno setticemico e l'altro epato-renale: la sindrome epato-renale secondaria è l'espressione di un nuovo aspetto della malattia originale, dalla quale è indipendente, se non per l'eziologia, per le modalità della sintomatologia e decorso. Si tratta, come è ovvio, di una sindrome epato-renale. Il fegato e il rene, presumibilmente già attaccati nel decorso dell'erisipela, a un certo punto, e precisamente quando già lo stato infettivo stava per scomparire, si sono trovati impari alle loro funzioni e, con l'instaurarsi del quadro clinico epato-renale, hanno dimostrato la propria sofferenza.

Terapia — Già dai primi giorni della insorgenza del quadro epatorenale il paziente è stato sorvegliato nell'andamento cardiaco; alla digitale, somministrata in un primo tempo, sono stati poi sostituiti l'olio canforato e gli anallitici. A scopo trofico del miocardio e della cellula epatica, nonchè quale di-sintossicante, si è largamente usato della somministrazione di glucosio sia per via orale che per via parenterale (destrosio in soluzione sterilizzata al 20%, 50 cc.).

A scopo diuretico e disintossicante si sono praticate anche due volte al giorno (ciò permettendo le abbastanza buone condizioni cardiache) ipodermoclisi glucosate e clorurate. Dette pratiche sono state integrate dalla somministrazione di diuretici per os (teobromina) e anche per via endovenosa (eufillina in soluzione glucosata), ed è forse a tali pratiche terapeutiche che può esser dovuta quella urinazione abbondante che ha segnato il principio della crisi benefica.

Le bevande, somministrate in quantità, sono state spesso veicolo di alcalini. La dieta è stata prevalentemente liquida, latteo-vegetariana.

CASO N. 4. — S. Antonio, di a. 35, commerciante.

Nulla di notevole nell'anamnesi familiare. In quella personale remota si rileva che a 5 anni soffrì di nefrite e a 25 si ammalò di sifilide curata, sembra, bene, coi comuni preparati di mercurio, cogli arsenobenzoli, col bismuto e poi sporadicamente con quest'ultimo soltanto (durante tali cure sembra che il paziente abbia sofferto di manifestazioni articolari e urticariformi). Qualche mese

fa ebbe disturbi specialmente a carico dell'apparato digerente, culminati con diarrea ostinata sanguinolenta, vomiti e coliche intense: presentò pure una fugace tinta giallastra alla cute e ricorda che gli venne riscontrata albumina nelle urine. E' da notare che alcuni giorni prima dell'insorgenza di tali disturbi il paziente si era fatto frizioni con unguento cinereo.

Anamnesi personale recente — Quattro giorni prima dell'attuale osservazione al paziente era stata praticata un'iniezione di un preparato insolubile di mercurio che già aveva usato in passato. Qualche giorno dopo accusò, accompagnati da modica febbre, dolori vaghi addominali e diarrea. Quasi di pari passo comparve una colorazione giallognola della cute, le urine erano scarse e di colorito scuro. Nei giorni seguenti i dolori addominali e la diarrea si attutirono notevolmente; invece l'ittero andò vieppiù aumentando e le urine incupendosi; coesistevano modica febbre, cefalea, prurito; le feci erano ben colorate.

Temperatura 38, polso 110, eguale ritmico, discretamente valido.

Esame obiettivo — Coscienza integra, posizione indifferente, impalcatura scheletrica regolare, articolazioni mobili e indolenti, masse muscolari ipotrofiche, pannicolo adiposo conservato; cute di colorito giallognolo umida, elastica; sistema linfatico superficiale indenne; non edemi agli arti inferiori.

Capo mobile e indolente, congiuntive di colorito giallognolo; globi oculari con motilità conservata in tutti i sensi; pupille isocoriche, reagenti bene alla luce e all'accomodazione; naso normale; coane pervie; bocca simmetrica e regolare; gengive arrossate tumefatte e sanguinanti, scialorrea, alito fetido; dentatura guasta; la lingua è sporta bene, impaniata totalmente: tonsille e faringe arrossate, Collo cilindrico, non si notano pulsazioni anormali: tiroide normale.

Apparato respiratorio — Diametro trasverso maggiore di quello antero-posteriore, fossette sopra-sottoclavicolarie e del giugolo evidenti; angolo del Louis accentuato, angolo epigastrico acuto; spazi intercostali visibili, scapole aderenti, respiro simmetrico prevalentemente costale. Alla palpazione il fremito vocale tattile è conservato; alla percussione il suono è chiaro polmonare ovunque; i margini polmonari sono al livello normale; la motilità attiva è conservata. All'ascoltazione il respiro è conservato su tutto l'ambito.

Apparato circolatorio — L'itto della punta non è visibile, è palpabile invece al 5° spazio intercostale alquanto all'interno dell'emilclaveare. Alla percussione l'ottusità relativa del cuore si dimostra normale. All'ascoltazione: toni puri e abbastanza validi su tutti i focolai.

Addome — Simmetrico, trattabile, indolente: cicatrice ombelicale introflessa; alla percussione suono timpanico.

Fegato: alla palpazione e alla percussione il fegato si dimostra aumentato di volume debordando di circa tre dita trasverse dall'arcata costale sul prolungamento dell'emilclaveare: il margine superiore raggiunge in alto la 5ª costa.

Milza: Non è palpabile, e alla percussione si dimostra nei limiti.

Reni: non accessibili alla palpazione.

Sistema nervoso — Coscienza integra, motilità normale, riflessi superficiali e profondi conservati, sensibilità termica, tattile dolorifica normale.

Esami — Urine: cc. 500, reazione acida, peso specifico 1017. Albumina presente in tracce; pigmenti biliari presenti; sangue presente. Nel sedimento, cilindri ialini, granulosi, epiteliali, qualche emazia.

Le feci sono ben colorate e con sangue occulto presente.

Sangue: emazie 4.120.000: emometria al Sahli 76%, valore globulare 0,92. Azotemia 0,75‰. Glicemia 1‰. Reazione di H. v. d. Bergh diretta ritardata. Reazione di Wassermann negativa. La prova del galattosio ha dato eliminazione di gr. 7,2 nelle 24 h. Pressione Mx 115. Mn 80.

Tale stato di cose permane con modiche variazioni per circa 5-6 giorni, finchè man mano le urine si vanno rischiarando, aumentano di quantità, l'ittero si attenua, il fegato ritorna nei limiti: in breve il quadro morboso va gradatamente attenuandosi: al 10° giorno esistono solo tracce di albumina, cilindri ialini e qualche emazia nelle urine. Ma tali alterazioni urinarie continuano a persistere anche nei giorni seguenti, e le prove funzionali del rene (concentrazione e diluizione) ne dimostrano, coll'isostenuria, l'insufficienza: azotemia gr. 0,57 ‰.

Dall'anamnesi personale si rileva che il paziente (Caso N. 4) aveva sofferto in passato di nefrite e che, contratta la sifilide, era stato curato con la terapia specifica. Recentemente aveva avuto dolori colici intensi, vomito, diarrea frequente e ostinata, melena: a tali sintomi si erano associate una fugace colorazione subitterica e l'albuminuria. Evidentemente fin dall'inizio — quando doveva essersi trattato di una intolleranza individuale verso il medicamento (mercurio), — il fegato e il rene erano stati, per quanto non intensamente, colpiti, ma la loro partecipazione era rimasta in secondo piano di fronte all'imponenza della sindrome intestinale. Successivamente invece, i fatti morbosi del tubo digerente furono piuttosto lievi, mentre si resero predominanti i sintomi epato-renali: l'ittero, il dolore alla regione epatica e l'aumento di volume del fegato, le urine scarse ed iperpigmentate, contenuti urobilina, albumina, cilindri, emazie e, nel sangue, la ritenzione azotata.

In tale sindrome, più che di una intossicazione, sembra trattarsi di ipersensibilità verso il mercurio: durante le cure antiluetiche, il paziente pare abbia presentato manifestazioni articolari e urticariformi; lo stesso mercurio doveva esser già stato in causa nel determinare la sintomatologia addominale insorta alcuni mesi prima, al tempo in cui il paziente aveva praticato le frizioni di unguento cinereo; da ultimo a una sola iniezione di un preparato insolubile mercuriale era seguita la sindrome epato-renale.

Terapia — In considerazione dei dati anamnestici remoti e recenti, che denunciano manifestazioni morbose in relazione all'uso di preparati mercuriali, il primo provvedimento è stato quello di fare sospendere le iniezioni del preparato di mercurio che logicamente era stato l'agente provocatore della sindrome e di mettere in guardia il paziente dall'uso ulteriore di tali preparati.

Si è instaurata subito la terapia che era stata adottata precedentemente: iniezioni endovenose di iposolfito di sodio (20 cc. di una soluzione al 5%) e ciò in relazione al concetto che la sindrome non tanto fosse dovuta ad una vera e propria intossicazione ma bensì ad una ipersensibilità individuale verso il metallo: giornalmente vennero praticate iniezioni di preparati concentrati di fegato a scopo protettivo della cellula epatica e a scopo anti-allergico e antitossico. Inoltre si continuò fino alla remissione della sindrome con la terapia classica di questi casi, preparati cardiocinetici e diuretici e disintossicanti (teobromina, teofillina, ipodermoclisi glucosate e clorurate).

Fin dall'inizio i disturbi a carico dell'apparato digerente vennero facilmente attutiti con preparati sedativi e assorbenti (oppio, carbone): non vennero somministrati astringenti veri e propri in relazione al concetto che la diarrea potesse rappresentare una valida difesa all'intossicazione.

L'alimentazione, esclusivamente liquida fino al declinare del quadro morboso, è stata poi prevalentemente lattea ed integrata con l'assunzione di carboi-

drati e proteine vegetali. Il paziente ha fatto largamente uso di bevande, in ispecie di acque minerali alcaline.

CASO N. 5. — V. Dino, di anni 68, merciaio.

Nell'anamnesi familiare si rileva che il padre morì per affezione epatica che il paziente non sa precisare. Nell'anamnesi personale remota, tifo all'età di 25 anni; a 40 anni nefrite che costrinse a letto il paziente per circa un mese e che sembra l'anno dopo abbia nuovamente dato segno di sé; null'altro di notevole fino all'attuale malattia.

Il paziente è un forte mangiatore e bevitore di vino; forte fumatore.

Anamnesi personale prossima — Iniziato il quadro clinico con disturbi digestivi (diarrea alternata con stitichezza, alito cattivo, lingua impaniata) con cefalea parossistica intensa, dopo qualche giorno si manifestarono artralgie e mialgie violente, accompagnate ben presto da elevazione febbrile (38°-39°). Questo stato di cose a cui spesso si aggiunsero i brividi e il vomito, si mantenne tale per i primi quattro giorni. Al 5° giorno, pressoché improvvisamente, si dichiarò una colorazione giallastra alle congiuntive e alla cute; l'ittero era a tinta scura, mazzato, specie sulla cute della faccia e accompagnato da prurito; le urine, che fin dai primi giorni erano piuttosto scure, divennero scarse e nettamente iperpigmentate; le feci si andarono man mano scolorando nei giorni seguenti. Le condizioni generali divennero precarie, la cefalea intensa: si manifestarono scosse e tremiti muscolari agli arti inferiori, dolore alla regione epatica e lombare, il sensorio era obnubilato; il paziente emetteva parole e compiva gesti incoerenti; non riconosceva a volte i familiari. Le gengive erano sanguinanti e le labbra screpolate lasciavano uscire sangue nerastro; le epistassi erano frequenti ma di poca entità. Frattanto l'urinazione si andò facendo sempre più scarsa e solo in modo passeggero si lasciò influenzare dai diuretici e dalle ipodermoclisi. La temperatura andò man mano abbassandosi fino a decorrere sulla norma mentre il cuore dava segni manifesti di stanchezza, la prostrazione era accentuata, il vomito frequente.

Temperatura 37, polso 120, piccolo ritmico, debole.

Esame obiettivo — Sensorio obnubilato, posizione indifferente, impalcatura scheletrica regolare, articolazioni mobili e alquanto dolenti specie quelle degli arti inferiori: masse muscolari ipotrofiche; pannicolo adiposo scarso; cute di colorito giallognolo, umida, elastica; sistema linfatico superficiale indenne; non edemi agli arti inferiori.

Capo mobile e indolente, congiuntive congeste e giallastre, globi oculari mobili in tutti i sensi; pupille isocoriche, reagenti bene alla luce e alla accomodazione; naso normale; bocca simmetrica e regolare, gengive modicamente sanguinanti, dentatura sana, lingua impaniata; tonsille e faringe arrossate; labbra screpolate e sanguinanti. Collo cilindrico, non si notano pulsazioni abnormi; tiroide normale.

Apparato respiratorio — Il diametro trasverso è maggiore di quello antero-posteriore, angolo epigastrico retto, spazi intercostali visibili, scapole aderenti; respiro simmetrico, prevalentemente costale. Alla palpazione il fremito vocale tattile è conservato; alla percussione, il suono chiaro polmonare è alquanto smorzato; i margini polmonari si trovano al livello normale e la motilità attiva è conservata. All'ascoltazione il respiro è conservato su tutto l'ambito, alle basi si ascoltano rantoli da stasi.

Apparato circolatorio — L'itito della punta è visibile e palpabile al 6° spazio intercostale un centimetro all'infuori dell'emilclaveare. Alla percussione il cuore si dimostra ingrandito in toto e a destra deborda di circa 2 cm. dalla marginale destra dello sterno. All'ascoltazione i toni sono lontani, poco validi, ritmici.

Addome: simmetrico, trattabile, indolente: suono timpanico alla percussione.

Fegato: alla palpazione, che provoca dolore, e alla percussione si dimostra aumentato, debordando dalla arcata costale di quattro dita trasverse.

La milza non è aumentata di volume.

I reni non sono palpabili, ma alla pressione sono dolenti gli angoli costo-vertebrali.

Sistema nervoso — Coscienza obnubilata, motilità normale, riflessi torpidi, sensibilità normale.

Esami — Urine: cc. 300 di colorito scuro; reazione acida, peso specifico 1020, albumina presente, 3% all'Esbach; urobilina, bilirubina, sali biliari presenti; zucchero e acetone assenti; nel sedimento numerosi cilindri granulosi e epiteliali, emazie.

Le feci sono pressochè scolorate.

Sangue: emazie 4.000.000, emoglobina 80; leucociti 10.000. Siero ipercromico, reazione di H. v. d. Bergh, diretta ritardata. Azotemia 3,56%. Glicemia 0,92%. Reazione di Wassermann negativa. Emocultura negativa.

Prova del laccio positiva. Pressione arteriosa Mx. 112, Mn. 70.

All'8° giorno mentre la pressione arteriosa si è ancora abbassata (massima 105) e la diuresi è ridotta a poche decine di cc. di urina, il paziente, che già aveva avuto frequenti intervalli di sonnolenza, cade nel coma profondo e in giornata ha luogo la morte.

L'evoluzione si è compiuta rapidamente dopo 8 giorni di malattia, dopo 4 giorni da chè si era palesemente manifestata la grave sindrome epato-renale. I sintomi di questo quadro sono apparsi in tutta la loro entità fin dall'inizio, dopo pochi giorni di sintomi prodromici generali di carattere vago. Le urine scarsissime, l'albuminuria, la cilindria, l'ematuria, la notevole ritenzione azotata da un lato; l'ittero di origine epatica, il fegato grosso e dolente, l'urobilinuria, le emorragie dall'altro, documentano l'offesa del fegato e del rene, mentre il grave stato tossico del paziente completa la sindrome epato-renale.

Per quanto riguarda l'indagine sul momento eziologico, non è stato possibile ricavare dall'anamnesi o dal decorso clinico elementi probativi al riguardo. Comunque, il terreno individuale era ben propizio per favorire l'insorgenza della sindrome: anche se si prescinde dall'affezione epatica nell'anamnesi familiare, si trova che il paziente stesso era verosimilmente leso negli emuntori: aveva sofferto in precedenza di una nefrite dal decorso apparentemente grave e verosimilmente recidivata dopo un anno; era stato un forte bevitore, non solo di vino ma anche di liquori, un forte mangiatore e non doveva essere stato in grado di opporre all'agente patogeno l'integrità del parenchima epatico e del filtro renale.

Terapia — La terapia è stata nelle linee generali, quella classica: ma né i cardiocinetici, né i diuretici, né le ipodermoclisi disintossicanti hanno trovato risposta nell'organismo. Talvolta, dopo le ipodermoclisi glucosate, è stato evidente un certo innalzamento della diuresi, un miglioramento nello stato tossico, ma però di carattere passeggero. Si è ricorsi al salasso e al sanguisugio epatico e lombare, ai quali sono state fatte seguire ipodermoclisi glucosate e iniezioni di adrenalina: a scopo protettivo epatico sono state praticate iniezioni di preparati di fegato.

CASO N. 6. — V. Teresa, di anni 17, contadina.

Nulla di notevole nell'anamnesi familiare. In quella personale remota, differite all'età di 5 anni, curata con siero antidifterico; per quanto il decorso sia stato di una certa gravità, non sono residuati postumi apparenti; bronco-polmonite all'età di 6 anni. Da allora fino all'epoca attuale la paziente non ebbe ad accusare disturbi di sorta.

Anamnesi personale prossima — Circa una settimana prima la paziente si produsse una lacerazione di una certa profondità alla faccia palmare della mano destra e all'avambraccio; fattasi medicare le venne praticata una iniezione di siero antitetanico preventivo. Nei giorni seguenti non accusò disturbi di sorta, e la lesione riportata evolve regolarmente. Alla distanza di circa 10 giorni dal trauma sofferto avvertì, pressochè improvvisamente, brividi, modica febbre, fugaci manifestazioni urticariformi, dolori vaghi alle articolazioni e alla regione lombare. Il giorno dopo la cute presentò una evidente tinta giallastra, con le urine di quantità normale ma di colorito scuro. Non vi è stato prurito, non bradicardia, non scoloramento delle feci.

Le condizioni generali sono buone: la temperatura si aggira sulla norma.

Esame obiettivo — Coscienza integra, posizione indifferente. Impalcatura scheletrica regolare, articolazioni mobili e indolenti, masse muscolari trofiche e toniche; pannicolo adiposo conservato; il colorito della cute è nettamente giallastro; sistema linfatico superficiale indenne, non edemi agli arti inferiori.

Alla mano destra e all'avambraccio dello stesso lato sono evidenti i segni della lesione sofferta che è in via di cicatrizzazione regolare.

Temperatura 37,2, polso 84 ritmico, eguale, abbastanza valido.

Capo mobile indolente, congiuntive itteriche, globi oculari mobili in tutti i sensi, pupille isocriche, reagenti bene alla luce e all'accomodazione; naso regolare; bocca simmetrica, lingua piuttosto impaniata, tonsille e faringe lievemente arrossate. Collo cilindrico, non si notano pulsazioni abnormi; tiroide normale per consistenza e per volume.

Apparato respiratorio — Spazi intercostali visibili, scapole aderenti, respiro simmetrico. Nulla di notevole alla palpazione e alla percussione: motilità attiva conservata. All'ascoltazione il respiro è conservato su tutto l'ambito.

Apparato circolatorio — L'itto della punta non è visibile, ma è palpabile al 5° spazio intercostale a mezzo centimetro all'interno dell'emoclaveare. Alla ascoltazione i toni sono puri e validi su tutti i focolai.

Addome — Simmetrico, palpabile, indolente; cicatrice ombelicale introversa; alla percussione suono timpanico.

Fegato: alla palpazione e alla percussione il margine inferiore si dimostra

debordante di circa 2 cm. dall'arcata costale sul prolungamento dell'emilclaveare: il margine superiore giunge all'altezza della 5ª costa.

Milza: si trova nei limiti.

Reni: non sono palpabili.

Sistema nervoso — Coscienza integra, motilità, riflessi e sensibilità normali.

Esami — Urine: 800 cc., reazione acida, densità 1020, albumina presente 2‰ all'Esbach, urobilina presente in tracce; bilirubina presente; zucchero e corpi chetonici assenti; nel sedimento cilindri ialini, qualche cilindro granuloso, emazie.

Feci: niente di particolare, ben colorate.

Sangue: emazie 5.000.000, emoglobina 80, valore globulare 0,80. Leucociti 6500, azotemia 0,65 ‰; siero ipercromico, reazione di H. v. d. Bergh diretta.

La sintomatologia subiettiva e obiettiva, con modificazioni trascurabili, persistette per 3-4 giorni, dopo i quali gradatamente l'ittero andò scomparendo, le urine si rischiararono, il fegato ritornò nei limiti e le condizioni generali migliorarono decisamente.

Per quanto il caso 6° non offra elementi numerosi o di particolare rilievo, data anche la rapida evoluzione e il tenue decorso (dopo quattro giorni dal primo esame, le urine non contengono che albumina in tracce e il fegato è tornato nei limiti), pur tuttavia la cilindruria e l'ematuria, l'ittero e l'epatomegalia, l'iperazotemia e l'urobilinuria denunciano abbastanza nettamente il risentimento del complesso epato-renale.

Il movente eziologico dell'insorgenza della sindrome, poiché la ferita, di cui l'anamnesi, sia per se stessa, sia per la sua evoluzione, senza fatti infettivi concomitanti, non è da ritenersi responsabile, sembra si debba ricercare nell'iniezione di siero antitetanico, o meglio, nello stato di ipersensibilità conseguente alla introduzione parenterale di proteine eterogenee. E' infatti dopo qualche giorno dalla iniezione di siero (che anche in passato erano state praticate alla paziente) che, per quanto abbozzati, compaiono i sintomi della malattia postserica, ai quali ben presto si sovrappongono i segni del risentimento epato-renale.

Terapia — La terapia, dato il brevissimo e favorevole decorso, fu limitata alla somministrazione di cardiocinetici, diuretici per bocca (teobromina) e di solfato di magnesio; la dieta è stata prevalentemente latteo-vegetariana.

DIAGNOSI

I dati dell'esame clinico e di laboratorio che indirizzano alla diagnosi di sindrome epato-renale acuta, sono quelli che si rilevano nelle alterazioni epatica e renale. Come per la prognosi, le manifestazioni cliniche e funzionali della sindrome tossica sono in primo piano dal punto di vista diagnostico: la sindrome emorragica e l'ittero integrano il quadro dell'insufficienza epatica e renale combinate. L'analisi più minuta dei sintomi è poi in grado di svelarci

quale dei due organi è il più offeso e quindi la parte che sostiene nel quadro morboso.

Da un lato se l'ittero attira l'attenzione al fegato, i segni che si vi possono associare, potranno confermare o meno la supposta affezione: la ricerca dell'urobilina, dei pigmenti, dei sali biliari nelle urine sarà fondamentale a tal riguardo. E' da tener presente che l'ittero dissociato (in cui solo i pigmenti sono in circolo) non esiste generalmente nelle sindromi epato-renali, se non all'inizio e in quei casi, nei quali l'emolisi ha una parte importante: d'altro lato anche negli itteri più intensi possono mancare i pigmenti biliari nelle urine, quando, forse, l'offesa renale concomitante ha opposto una barriera alla loro eliminazione; così in molti casi gravi, la loro comparsa nelle urine può divenire un elemento favorevole della prognosi. Le feci sono sovente scolorate e ciò in particolar modo in quei casi, che si accompagnano a degenerazione o a necrosi della cellula epatica.

Il dosaggio della bilirubina, dei sali biliari e della colesterina nel sangue, la prova di H. v. d. Bergh, la ricerca dei sintomi concomitanti (prurito, bradicardia ecc.) sono tutti elementi che, insieme agli altri sintomi, potranno darci utili notizie sul grado di ritenzione nell'organismo dei componenti biliari, sull'intensità e natura dell'ittero. Le varie indagini sulla funzionalità del fegato (prova della tolleranza degli idrati di carbonio ecc.) saranno in grado di dare elementi utili sull'entità della lesione epatica. L'esame delle urine sarà prezioso per svelarci una lesione del rene e il grado della sua sofferenza; la quantità della diuresi (nell'oliguria si dovrà anche tener conto di possibili fattori extra-renali: cuore), l'albuminuria, la cilindruria (principalmente i cilindri granulosi ed epiteliali), l'ematuria ci dimostreranno la lesione renale. L'iperazotemia, le prove della funzionalità renale (prova della concentrazione e della diluizione, prova di eliminazione delle sostanze coloranti) ci confermeranno l'esistenza delle lesioni supposte.

Altre ricerche complementari potranno chiarire viepiù il quadro clinico: il grado di ritenzione azotata nei rapporti con l'eliminazione urinaria, la determinazione del rapporto azotemico, la determinazione della glicemia, della calcemia e della riserva alcalina.

PROGNOSI

Secondo VAGUE nella grande maggioranza dei casi è la sindrome tossica, che detta il prognostico; per quanto gli altri sintomi abbiano importanza, non sono che i testimoni della malattia, mentre la sindrome tossica è la malattia stessa, la espressione più genuina delle lesioni, di cui soffrono il fegato e il rene, il segno fedele della gravità del quadro, tanto che nelle forme benigne manca o è solo accennata.

Se la prognosi s'impenna e dipende in massima parte dall'entità e dal prolungarsi più o meno della sindrome tossica, ciò nonostante numerosi altri

fattori concorrono a formarne il substrato. Sappiamo quanta importanza, a tale riguardo, rivestano le emorragie abbondanti, infrenabili (le ematemesi in ispecie) che si manifestano verso la fine del decorso, importanti prognosticamente non tanto per l'entità della perdita sanguigna che l'organismo subisce, ma perchè testimoniano — con la distruzione delle pareti capillari — la gravità del processo.

L'efficienza funzionale del rene ha una parte di grandissima importanza: quando già s'instaura la sindrome tossica, quando le urine scarsissime contengono pochi grammi di urea e l'azotemia va sempre più rapidamente e progressivamente elevandosi, la prognosi allora gravissima può cambiarsi di colpo, se le scorie azotate ritenute, per un'improvvisa e intensa crisi urinaria, sono eliminate. Il tasso azotemico, la curva glicemica, ma specialmente la valutazione della riserva alcalina ci indicheranno come reagisce l'organismo nella lotta contro l'agente tossinfettivo. La riserva alcalina (abbassata nella maggior parte dei casi) decorre in modo per lo più proporzionale alla gravità della malattia; il suo tasso si eleva col miglioramento, si abbassa col peggioramento e ci dà un'indicazione per istituire la cura.

Per quanto molte sindromi epato-renali acute rivestano carattere di spiccata gravità, tanto da condurre alla morte, sono anche molte quelle che clinicamente guariscono o tutt'al più lasciano come postumo per un certo periodo di tempo, tracce di albumina nelle urine. E' sul prognostico lontano che è assai difficile pronunciarsi, anche perchè la letteratura è quasi muta al riguardo. Sembra però che non sia infrequente un'evoluzione verso la sclerosi e la istituzione di una nefrite cronica o di una cirrosi epatica.

Abbiamo visto che non tutte le sindromi epato-renali acute hanno la stessa evoluzione clinica: dalle forme lievi, che in pochi giorni evolvono con segni moderati di lesioni epato-renali e scompaiono senza lasciar traccia apparente, si giunge per gradi intermedi, alle forme gravissime, come l'atrofia giallo-acuta del fegato. Or è fuor di dubbio che l'agente eziologico ha gran parte in tale determinismo: ma esso non è tutto. Ogni fattore tossinfettivo può, in linea generale, determinare sia le manifestazioni morbose più tenui, sia le più gravi: sono i fattori della resistenza individuale, le eventuali minorazioni preesistenti del fegato e del rene, la dose del tossico, risp. la virulenza del germe, gli elementi che contribuiscono eminentemente a determinare l'evoluzione della sindrome.

TERAPIA

La cura dovrà essere rivolta anzitutto verso l'agente infettivo o tossico che è all'origine della sindrome epatorenale, quindi mirerà a condurre alla norma le modificazioni umorali deviate, infine a combattere la fenomenologia che a volte è imponente.

Terapia etiogenetica. — E' quella di ogni infezione o intossicazione: tutte le volte che sarà possibile, si dovrà intervenire fin dall'inizio sul focolaio di

origine tossinfettivo, cercando di eliminarlo al più presto, per non sovraccaricare con ulteriori danni i già lesi apparati epato-renali; sospensione e neutralizzazione del tossico, eliminazione della porta d'entrata dei germi. Riguardo alla terapia anti-infettiva, si dovrà ricorrere, occorrendo, alla sieroterapia o alla proteinterapia, anziché ai vari prodotti chemioterapici, in genere non privi di offensività su di un apparato epato-renale già lesa. Nei casi in cui l'insorgenza della sindrome sia dovuta non tanto alla tossicità o alla quantità del veleno, quanto alla particolare intolleranza dell'individuo, sarà indicata la terapia antiallergica (iniezioni endovenose d'iposolfito di sodio al 20 % nella dose di 10 cc. al giorno).

Terapia sintomatica. — Eccettuate le sporadiche sindromi epato-renali, che si accompagnano ad edemi (nelle quali è classica la prescrizione del regime declorurato), negli altri casi la riclorurazione dell'organismo sarà raccomandabile. Il dosaggio del tasso cloremico ci sarà di guida al riguardo; quando la cloremia è costantemente e fortemente abbassata; quando, a maggior ragione, il paziente ha vomito abbondante e ripetuto, allora troverà la sua indicazione migliore; a tal uopo si potrà ricorrere alle fleboclisi clorate ripetute anche giornalmente (50-100 cc.). Non sarà invece da praticarsi riclorurazione nei casi in cui il cloro sanguigno non sia abbassato o lo sia di poco: in tal caso, se esiste un'impermeabilità renale ai cloruri, la ritenzione può provocare fenomeni secondari anche gravi (edema del polmone).

L'alcalinizzazione dell'organismo sarà pressochè generalmente indicata: i risultati, spesso immediati e sorprendenti, si manifestano con la scomparsa o almeno con l'attenuazione notevole di numerosi sintomi acidotici. I risultati clinici hanno un netto riscontro in quelli sperimentali; la riserva alcalina, anche notevolmente abbassata, si innalza gradatamente, nelle sindromi epato-renali, con la somministrazione di alcalini (bicarbonato di sodio). I vantaggi di tale terapia sono così considerevoli che la sindrome tossica, anche se imponente, ne è influenzata nel modo più netto.

Importanza notevole presenta la terapia con il glucosio, il quale, oltre che fornire le calorie necessarie all'organismo, è un ottimo disintossicante e protettivo. Esso potrà essere somministrato, meglio che per altre vie, a mezzo di ipodermoclisi o fleboclisi glucosate al 20-40 % (cc. 250-500 al giorno). A tale somministrazione sarà bene accompagnare piccole dosi di insulina (10-20 U. al giorno).

Contro lo stato tossico si dovrà cercare di diminuire, colla sottrazione o colla derivazione verso l'intestino e il rene, i prodotti tossici circolanti nel sangue; a tal uopo si ricorrerà ai salassi, ai sanguisugi (specie alla regione epatica e lombare), ai diuretici, ai purganti: teobromina, teofillina, solfato di sodio e di magnesio. E' da tenere conto però che in questi pazienti esiste ben sovente uno stato d'ipotensione arteriosa, che potrebbe esser aggravata da brusche sottrazioni di liquido: per evitare ciò, sarà bene ricorrere, subito dopo il salasso, a ipodermoclisi glucosate e clorate, le quali, oltre ad esser

di stimolo alla diuresi, contribuiranno alla nutrizione del fegato e del miocardio. D'altra parte alcuni diuretici particolarmente energici ed irritanti (la scilla), dovranno essere evitati.

Contro i segni di eccitamento nervoso (convulsioni, contrazioni muscolari, accessi tonico-clonici), dopo aver escluso col dosaggio della glicemia la esistenza di uno stato ipoglicemico in grado di provarli e nel qual caso serviranno le fleboclisi o ipodermoclisi glucosate, si potrà ricorrere ai sedativi, quali i bromuri, i barbiturici ecc. Nei casi in cui prevalga uno stato spastico (accessi pseudo-tetani), si è visto che si può trarre beneficio dalle iniezioni di forti dosi di gluconato di calcio e di paratormone (CHABANIER). In qualche caso sarà indicata la puntura lombare.

La terapia cardiaca sarà particolarmente sorvegliata; la digitale e gli analetici avranno una indicazione pressochè categorica, qui dove il cuore dà spesso segni di stanchezza e la pressione arteriosa è bassa; a tal uopo riuscirà utile associare alla terapia cardiotonica le ipodermoclisi glucosate che si potranno ripetere nella stessa giornata: occorrerà però essere guardinghi negli stati di grave insufficienza circolatoria (iposistolia con sfiancamento del ventricolo sinistro), nel qual caso sarebbe dannoso aggravare il circolo aggiungendovi nuove resistenze.

Sarà consigliabile pure la terapia con estratti epatici e forse anche con estratti renali. I colagoghi abituali potranno essere utili solo in un secondo tempo; così pure l'intubazione duodenale.

La sindrome emorragica potrà essere combattuta sia con i comuni preparati di piastrine, sia con il cloruro di calcio. Spesso saranno assai utili le piccole trasfusioni sanguigne di 50-100 cc., i cui buoni risultati si vedranno sull'anemia, sull'ipotensione arteriosa, oltre che sullo stato generale organico.

Terapia chirurgica. — E' stata consigliata la decapsulazione renale, non di rado con buoni risultati; le sue indicazioni sono la glomerulo-nefrite e la congestione renale; non è invece consigliabile nelle lesioni degenerative e necrotiche. Essa è in grado talvolta di ristabilire una diuresi che sembrava siesse per scomparire.

Terapia dietetica. — In un'affezione come questa dove rilevanti sono i disturbi del metabolismo organico, l'alimentazione deve essere in particolar modo sorvegliata. Anzitutto il fabbisogno di alimentazione sarà ridotto solo all'indispensabile per non sovraccaricare l'organismo con un maggior lavoro e con ulteriori scorie; il criterio a cui ci si deve uniformare è quello di rispettare il più possibilmente il fegato e il rene; la dieta, in prevalenza liquida, sarà composta in gran parte di carboidrati, in cui l'ammalato dovrà in gran parte attingere l'energia indispensabile alla vita dei suoi tessuti. Le proteine che pur debbono fornire all'organismo il materiale necessario alla ricostituzione dei protoplasmici, saranno più o meno limitate secondo il caso, ma in ogni modo sarà data la preferenza a quelle che lasciano meno scorie, ricorrendo perciò alle proteine vegetali.

I grassi saranno dati in poca quantità; il latte stesso nei casi gravi dovrà essere limitato, per il suo contenuto in proteine e grassi, e integrato dalla somministrazione ripetuta di glucosio per via orale e parenterale. Il glucosio

sarà dato sì abbondantemente, per sopprimere ai bisogni dell'organismo, ma a dosi piccole per volta e ripetute allo scopo di evitare il sovraccarico di lavoro di un fegato che è già impari all'ufficio che deve compiere e che non mancherebbe di lasciar passare un troppo grande apporto di materiale. Sarà poi sempre utile unire all'alimentazione glucosata la terapia insulinica a piccole dosi.

Più avanti, migliorate le condizioni generali, si potrà somministrare una dieta più generosa, frutta matura fresca e conservata ecc.

Considerando poi che negli stati tossici la riserva alcalina è notevolmente abbassata, per lo stato acidotico dell'organismo, sarà utile, oltre la somministrazione di alcalini, l'uso di acque minerali alcaline, che al vantaggio della comune azione anti-acidosica accoppiano quella diuretica.

BIBLIOGRAFIA

- BARIÉTI: La spirochetosi itterigena, forme cliniche e diagnostiche. *Ann. de Ther. Biol.* 750, 1934. — BENGOLEA e SUAREZ: L'anestesia nella chirurgia delle vie biliari. *Soc. de Chir.* 1375, 1934. — BUFANO M.: La regolazione vegetativa del fegato e del pancreas. Roma, « Fis. e Med. », 1932. — CAMPANACCI D.: Lo sputo sanguigno di un pneumotoracizzato affetto da epatonefrite e la sua cura. *Min. med.* I, 25, 1939. — CERQUA S.: La curva aminoacidemica nell'uremia sperimentale. *Min. med.* II, 802, 1933. — CESA BIANCHI D.: Ricerche di fisiopatologia renale. *Patholog.* 33, 125, 1910. — CORNIL: La parte del tessuto endotelio-vascolare nell'epatonefrite differenziale sperimentale. *Soc. de Biol.*, Juillet, 1935. — DE BLASI A.: Disturbi fundiferica sperimentale. *Soc. de Biol.*, Juillet, 1935. — DE FLORA G.: L'efficienza funzionale del fegato nell'ipertensione arteriale. *Arch. Ital. Chir.* 487, 1933. — DE FLORA G.: L'efficienza funzionale del fegato nell'ipertensione arteriale. *Fis. e Med.* 7, 1932. — DEROT: Le epatonefriti acute. *I' Orientat. med.* 7, 1934. — FERRANNINI A.: La sindrome renale nella cirrosi epatica. *Policlin. Sez. med.* 8, 445, 1934. — FRANÇOIS e VAGUE: Epatonefrite dopo l'aborto. *Soc. de Med. Marseille.* 9-1-1935. — GAMNA C.: Infiammazione sierosa del fegato e forme epatorenali. *Min. med.* I, 505, 1938. — GAROFALI F.: Infezione malarica e insufficienza epatorenale. *Rif. med.* 510, 1929. — GAUJOUX, BRAHIC e VAGUE: Epatonefrite subacuta a forma edematosa. *Com. Méd. B. D. R.* 5 Avril 1935. — GIORDANO: Nefrosi necrotica da tripaflavina. *Arch. It. An. e Ist. pat.* V, 40, 1934. — HELVIG e ORR: *Arch. of Surg.* 24, 136, 1932. — HELVIG e SCHÜTZ: *Surg. and Obst. nov.* 1932. — IZAR G.: Epatonefrite acuta da avvelenamento da apiolo. *La Med. Internaz.* 4, 109, 1939. — IZAR G.: Le epatonefriti. *Rass. medicale* 1940. — JOUVE e VAGUE J.: Epatonefrite acuta di origine indeterminata. *Com. Méd. B. D. R.* 5 Avril 1935. — KONE: *Munch. med. Woch.* 2107, 1931. — MARCOLOGO F.: La guarnidina nella fisiopatologia e la clinica della nefropatie. *Min. med.* II, 501, 1933. — MARTENS: *Arch. Med. exp.* 3 Nov. 1933. — MASANI-KITAKA: *Jap. Journ. of Med.* 239, 1931. — MAURO G.: Intossicazione da tetracloruro di carbonio. *Clin. med. It.* I, 192, 1930. — MIGLIARDI N.: La riserva alcalina del sangue come elemento prognostico. *Min. med.* I, 704, 1933. — PARTURIEE e FACQUE: *La Presse Méd.* 25, 1937. — PERNÀ e DI FIGUEREIDO: Intossicazione da atophan. *Arch. Int. Med.* 3 Sept. 1935. — PERMAC e GOERING: Intossicazione da atophan. *Arch. Int. Med.* 3 Sept. 1935. — PERNÀ e DI FIGUEREIDO: *Soc. Biol.*, 1-5-1930. — POINSON e POURSIÈRES: Il fegato nella difterite maligna. *Ras. Clin. Scient.* 9, 403, 1938. — REDAZIONALE (Nota): Sindromi epatorenali. *Ras. Clin. Scient.* 9, 403, 1938. — RICHET C. (figlio): Le nefriti anafilattiche. *Journ. Méd. Franc.* 180, 1930. — SARDOU: Epatonefrite terminale in un tifo affetto da cirrosi epatica latente. *Marseille Méd.* 1935. — VAGUE J.: Le epatonefriti acute. *Masson. Paris.* 1935. — VAGUE J. e BOSCH: Epatonefrite acuta postsiroterapica. *Marseille Méd.* 5-5-1935. — VALERA e RUBINO: Sulla natura dell'iperazotemia nelle epatiti acute. *An. di Med.* Marzo 1935. — VALERIO: Difterite ed enatonefrosi tardive. *Munch. med. Woch.* 25,3-1938. — VIALARD e LANCELIN: *S. M. H.* 803, 1934. — VILIBES, MARTINEZ e SALVAN: Le febbri d'origine epatorenale. *La Méd. Ib.* 357, 1934. — VILLA L., in LAX: I metodi di laboratorio nella pratica medica. I. S. M. Milano 1930. — WEISER: Zur Hepatonefritis. *Klin. Woch.* II, 1524, 1936. — ZAGARESE G.: Contributo sperimentale alla conoscenza della sindrome epatorenale. *La Clin. Chir.* II, 1101, 1934.

59934



Prezzo L. 20