

La Clinica

DIRETTORI:

PROF. ANTONIO GASBARRINI

DIRETTORE
DELLA R. CLINICA MEDICA
BOLOGNA

PROF. RAFFAELE PAOLUCCI

DIRETTORE
DELLA R. CLINICA CHIRURGICA
ROMA

REDATTORE CAPO
MARIO TRINCAS

REDATTORI PER LA MEDICINA

G. BASSI e G. SOTGIU

REDATTORI PER LA CHIRURGIA

A. QUIRI e E. RUGGIERI

SEGRETARIO DI REDAZIONE
E. BERNABEO

ANNO SESTO
1940

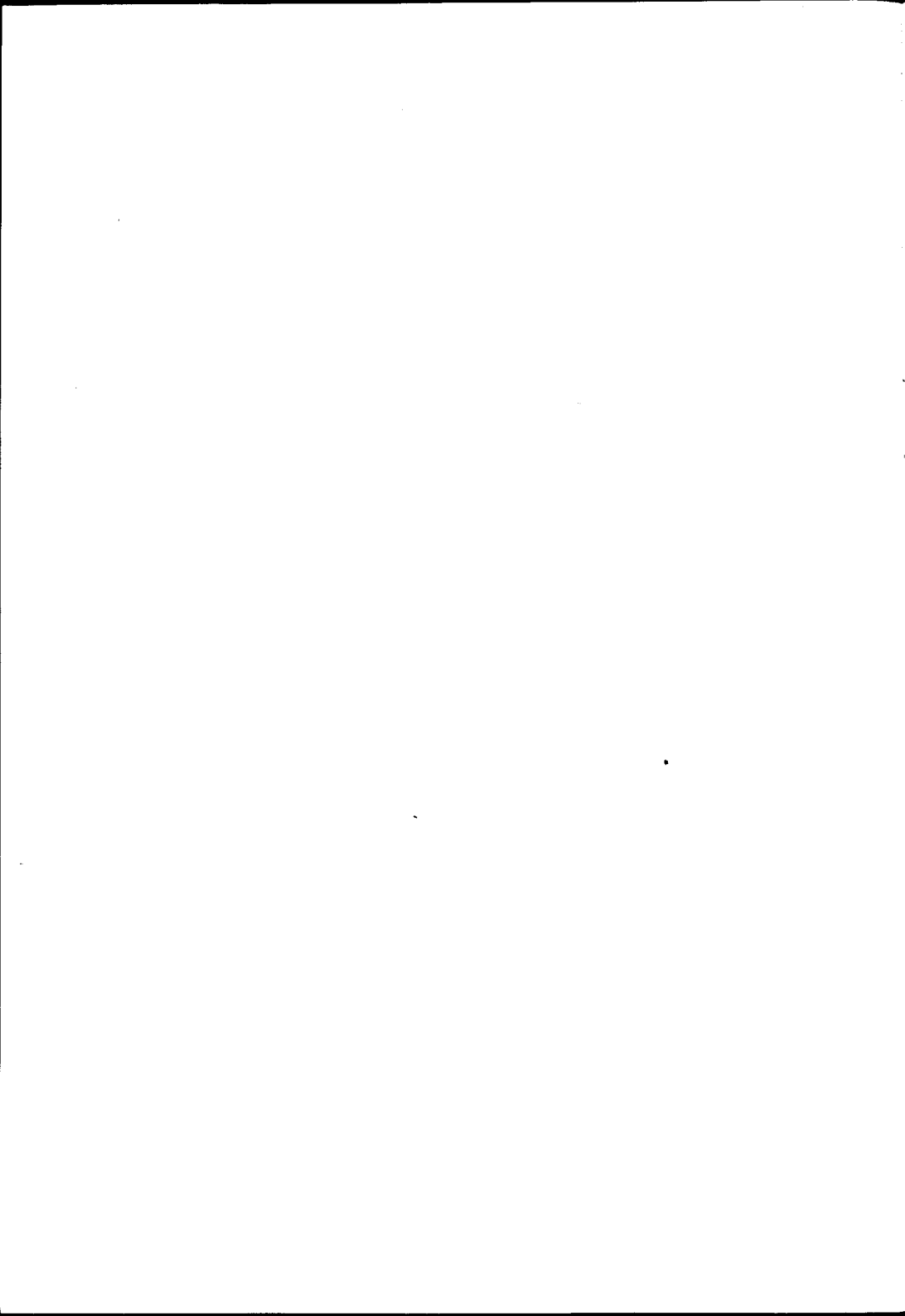


Le piressie
nelle sindromi Parkinsoniane.

DOTT. IVO RUGGIERI
AIUTO MEDICO

L. CAPPELLI — EDITORE — BOLOGNA





Le piressie nelle sindromi Parkinsoniane.

DOTT. IVO RUGGIERI

AUTO MEDICO

Il parkinsonismo postencefalitico può essere considerato nell'insieme una malattia nervosa a decorso non pirettico, tuttavia molti Autori hanno osservato e descritto fatti febbrili a volte di breve durata, altre assai persistenti, a volte a tipo accessionalmente acuto ed altre a decorso subfebbrile.

LEDoux descrive un caso in cui la febbre elevatissima non cedette che quattro giorni in cinque mesi.

D'ONGHIA, riportato da RIETTI, descrive un altro caso in cui la febbre irregolarmente intermittente, ma sempre ad acme vespertino elevatissimo, persisteva dopo quattro anni di malattia.

PANEGROSSI, NEGRO, MAZZA, BENVENUTI, LHERMITTE, STEEN, GUSTALD, STERN e molti altri hanno osservato temperature subfebbrili; STERN ed altri parlano di variazioni termiche periodiche ad intervalli quindicinali, mensili o di vari mesi.

KELLER, MOLNAR e WEBER hanno sottoposto in un armadio, ad aria riscaldata a circa 60°, encefalitici cronici ed altri malati in cui era da sospettare un interessamento morboso del cervello intermedio ed ottennero in un buon numero di casi innalzamenti di temperatura nettamente più alti di quelli provocati in individui sani sottoposti allo stesso trattamento.

GIANNELLI e CAMPIONI hanno limitato il sovrariscaldamento ambiente ad una tem-

peratura di circa 45° (in un bagno idrico) allo scopo di verificare se potesse essere posta in evidenza una influenza dei centri della termoregolazione sottoponendo questi ad uno sforzo funzionale non molto superiore a quello che ad essi viene richiesto in naturali condizioni di ambiente. Nel complesso hanno ottenuto valori di innalzamento termico superiori nei soggetti encefalitici in confronto di quelli ottenuti nei normali. Negli encefalitici l'andamento della curva termica mostra il permanere di temperature superiori alla norma anche dopo un periodo di 4-6 ore, mentre nei soggetti normali già dopo due ore la temperatura raggiunge, nella maggior parte dei casi, valori fisiologici. I due Autori danno grande importanza al fatto di aver osservato nelle regioni non immerse nel bagno una diminuzione di circa la metà, a confronto di individui sani, della secrezione di sudore, ciò che costituirebbe una prova della insufficienza dei meccanismi della regolazione termica, tra i quali la secrezione sudorale sarebbe da considerare come uno dei più validi.

RIETTI, mentre nota la frequenza dell'ipertermia terminale, di solito in conseguenza di broncopolmoniti, decubiti, processi settici ecc., così conclude: « senza escludere fatti infettivi cronici (STERN, MAZZA) è però verosimile (SALMON) che queste elevazioni termiche siano in tutto o

in parte di origine cerebrale, perchè fatti febbrili analoghi si possono osservare anche nei tumori cerebrali, nelle lesioni sperimentali della base del cranio, della parete del terzo ventricolo, nelle emorragie e nell'idrocefalo (MURRI) del terzo ventricolo, nell'avvelenamento da ossido di carbonio (lesioni pallidali e della sostanza pericavitaria del terzo ventricolo) ».

Noi siamo convinti con RIETTI che moltissime di quelle piressie, che non possono essere attribuite a fatti morbosi intercorrenti, siano di origine cerebrale, ma quale è lo stimolo che agisce sull'encefalo, e più precisamente sul centro termoregolatore o sui centri che sono in correlazione anatomica e funzionale col centro termoregolatore?

Abbiamo potuto seguire le curve termiche di 1200 encefalitici cronici a forma parkinsoniana per un periodo medio di circa cinque mesi ciascuno ed abbiamo rilevato che la comparsa di variazioni termiche febbrili è tutt'altro che rara. Escludendo le numerose elevazioni della temperatura dovute a cause morbose intercorrenti, nel 40 % dei ricoverati abbiamo rilevato rialzi termici presentantisi per periodi di tempo più o meno lunghi e con modalità varie, senza che a questi si sia potuto dare una spiegazione sempre accettabile.

La forma più frequente è costituita da modica febbre pomeridiana, nella maggior parte dei casi passata precedentemente inosservata per la mancanza di reazioni subiettive. È solo la misurazione strumentale che ce le ha rivelate, anche quando la temperatura si è elevata, a volte, di un grado e più. Raramente appare un rossore del viso, a volte iperidrosi, lieve tachicardia; ma l'encefalitico cronico, anche a causa della sua lentezza di percezione o forse per un innalzamento della soglia degli apprezzamenti cenestesici, il più delle volte non denuncia, pur essendo insisten-

temente interrogato al riguardo, alcuna sensazione abnorme.

In contrapposto a queste febbricole pomeridiane spesso abbiamo assistito a violente burrasche termiche che hanno improvvisamente portato il termometro al disopra di quaranta gradi, mantenendolo con lievi oscillazioni su tale limite, a volte per ore a volte per giorni; in questo secondo caso non sono state rare brusche e brevi remissioni ed, a volte, vere intermissioni.

Quando nessuna causa poteva spiegare queste iperpiressie subitance si è spesso pensato al riaccutizzarsi del processo encefalitico; sappiamo infatti che i processi infiammatori dell'encefalo, prodottisi durante il periodo acuto, possono covare a lungo sotto la cenere e, a distanza di tempo più o meno notevole, riaccendersi tanto spontaneamente come in conseguenza di stimoli morbosi sopraggiunti. Ma non sempre si può invocare tale evenienza specialmente in quei casi in cui la sintomatologia cerebrale è assolutamente muta. È pur vero che ai tempi delle grandi epidemie numerosissimi furono i casi di encefalite acuta che passarono inosservati come tali ed ebbero varie etichette scelte fra le più comuni forme morbose febbrili; così troviamo frequentemente nella storia remota di numerosi parkinsoniani postencefalitici una « spagnola », una febbre influenzale, febbri tifoidee o « intestinali », malaria, ecc., fatti questi che solo ora, dopo che ne abbiamo osservato le conseguenze parkinsoniane, siamo in grado di interpretare come forme encefalitiche spurie non diagnosticate.

In questi casi, che sono assai numerosi, senza parlare di quelli che nella nostra statistica costituiscono il 10,2 % in cui non si trova assolutamente nulla nella anamnesi, neanche forme altrimenti diagnosticate, l'encefalite acuta passò inosservata o perchè la sintomatologia cerebrale fu real-

mente muta o perchè non fu giustamente apprezzata da chi si trovò di fronte ad una forma morbosa non descritta fino ad allora nei trattati. Perciò non dovrebbe far meraviglia se queste invocate riaccutizzazioni encefaliche si manifestano con il solo sintoma grossolano della febbre, quando lo stesso fatto acuto primario si manifestò spesso con la sola febbre. Ma ogni volta che in un encefalitico cronico a forma parkinsoniana si presenta un attacco pirettico, senza che a questo si possa dare una spiegazione con il rilievo di cause note, si ha il diritto di diagnosticare una riaccensione dell'encefalite acuta? Spesso la sintomatologia è tale da obbligare a questa diagnosi in quanto oltre alla febbre esistono sintomi indubbiamente cerebrali, ma tutte le altre numerose piressie senza cause apprezzabili, mai accompagnate da segni neanche abbozzati di una encefalite in atto, senza la compromissione di uno qualsiasi dei nervi cranici così frequente nel processo acuto, senza il manifestarsi di uno dei disturbi del sonno, senza, in una parola, il ripetersi di uno dei segni dell'encefalite acuta, non possono essere sempre interpretate come riaccensioni a sintomatologia eccezionale anche perchè, essendo troppo frequenti, non possono più fruire del concetto di eccezionalità. E meno ancora lo possono le frequenti febbricole di cui in questo lavoro prevalentemente ci occupiamo.

Nel caso delle repentine ipertermie, che non interpretiamo come riaccutizzazioni encefalitiche, è caratteristico lo svolgersi del dramma termico che a volte esplode con inaudita violenza ed al quale, a volte, il paziente assiste fino alla morte come se il fatto fosse a lui estraneo.

Uno dei casi più istruttivi è stato da noi osservato in Germania, presso un Istituto specializzato. Un paziente, encefalitico cronico con grave sindrome parkinsoniana prevalentemente ipercinetica, il giorno

successivo al suo arrivo in clinica, dopo un lungo e faticoso viaggio, in pieno agosto, nella misurazione della temperatura delle ore 12 presentava qualche decimo di febbre; alle 12,30 la temperatura superava i 38° ed era accompagnata da un vago senso di malessere e da una esagerazione del tremore che era divenuto scuotente. Alle 13 la temperatura superava i 40° e le ipercinesie avevano raggiunto il massimo della esaltazione. Il viso, ricoperto di sudore, era leggermente cianotico, polso 120 filiforme, respiro 28. Bagno raffreddato, scopolamina, cardiotonici, antitermici, nulla potette arrestare l'ascesa termica che alle 13,30 era salita a 41°5; a questo punto le ipercinesie si attenuarono fino a scomparire insieme ai fatti ipertonici ed in pochi minuti, senza agonia, il malato spirò mentre la temperatura continuò a salire fino a raggiungere i 43°5 post mortem. Nello spazio di meno di due ore si era svolta la drammatica burrasca termica senza poter opporre alcuna resistenza al precipitare degli avvenimenti.

Un altro paziente è stato altrove perduto nello spazio di dieci ore con temperatura al disopra di 42° che post mortem salì a 44°. In questo malato la causa scatenante fu la brusca sospensione di alte dosi di scopolamina che egli, da anni, praticava. Soltanto più tardi si seppe che egli andava soggetto a tali improvvise ipertermie quando tardava la somministrazione dell'alcaloide, ipertermie che erano solo domate da tempestive altissime dosi di scopolamina.

Nel nostro Istituto più volte sono state osservate queste improvvise ed inaspettate ipertermie che però si è sempre riusciti a domare. Tali iperpiressie però, pur essendo frequenti, costituiscono la minoranza a confronto delle numerosissime febbricole prevalentemente pomeridiane.

Gli encefalitici parkinsoniani vanno soggetti a molti piccoli fatti intercorrenti che

possono determinare rialzi termici come ad esempio infiammazioni delle vie genito-urinarie, del cavo bucco-faringeo, delle prime vie aeree, lievi fatti bronco-polmonari ab ingestis, decubiti, ristagni fecali, attacchi acetonicici, etc., ma, come abbiamo detto, al di fuori di queste cause patologiche efficienti, si osserva un rilevante numero di pazienti che presentano piccole o grandi piressie, a volte fugaci (della durata di due o tre ore), a volte persistenti (qualche giorno), a volte isolate, a volte a gruppi di giorni, a volte quotidiane, a volte mensili ed a volte stagionali. Molto spesso anche queste piccole temperature furono attribuite a riaccensioni sub-acute del processo encefalitico, ma come spiegare le stesse febbri, presctnanti gli stessi caratteri e le stesse modalità, per quanto meno frequenti, nei portatori di Parkinson essenziale?

Abbiamo lungamente osservato la temperatura di 80 parkinsoniani idiopatici e, senza mai notare le iperpiressie iperboliche degli encefalitici cronici, nella notevole percentuale del 26 % abbiamo ritrovato le febbri di cui ci occupiamo.

Partendo dalle osservazioni fatte in occasione di una vasta ricerca sulla funzionalità epatica negli encefalitici cronici eseguita mediante molteplici prove, notammo come durante il tecnicismo della curva aminoacidemica secondo BUFANO, la iniezione endovenosa di una piccola quantità di glicolla, contrariamente a quanto avviene nelle comuni disfunzioni epatiche non cerebrali, produceva assai frequentemente considerevoli rialzi termici e, in qualche caso, un vero shock con grave collasso. D'altra parte, avendo recentemente saggiato negli encefalitici cronici la funzionalità proteopessica del fegato mediante la ricerca dello shock emoclasico secondo il metodo di Widal ed avendo trovata compromessa tale funzionalità nel

93 % dei casi studiati, ci era venuta spontanea l'idea che gran parte delle febbri degli encefalitici cronici potessero essere considerate come la conseguenza di uno shock proteico anche per il fatto che tali febbri intervengono nella grandissima maggioranza due o tre ore dopo i pasti specialmente carnei.

Partendo dunque da questi concetti, abbiamo istituito accurate ricerche su di un notevole gruppo di parkinsoniani (sia encefalitici che jdiopatici) nei quali avevamo precedentemente constatato la comparsa di febbri senza cause intercorrenti apprezzabili. La tecnica è stata semplice: dopo aver attentamente seguito a lungo le temperature antimeridiane a digiuno, abbiamo eseguito controlli, di mezza in mezza ora, delle temperature ascellari ed orali dopo pasti di 150 grammi di carne in confronto di pasti vegetariani. Nel primo caso, assai più evidente che nel secondo, abbiamo riscontrato frequentissime alterazioni pirettiche (89,5 %) insorgenti un'ora circa dopo il pasto di prova e prolungatisi da una a tre ore; contemporaneamente e costantemente nei pazienti pirettici abbiamo trovata positiva per una disfunzione epatica la prova della funzionalità proteopessica.

La prova del pasto carneo è stata eseguita per ciascun paziente da 4 a 8 volte e (salvo in rare eccezioni) il quadro febbrile si è costantemente ripetuto e mentre nella generalità dei pazienti la febbre è rimasta al disotto di 38°, in tre ha superato tale limite ed in uno di questi è salita, in una prova, a 39°,1.

Poichè un notevole numero di piressie spontanee si era verificato nei giorni 21, 22 e 23 luglio 1939, periodo in cui le temperature ambientali toccarono in tre corsie più esposte al sole i 32° e restarono intorno a tale limite per alcune ore del giorno, abbiamo ricostruito le condizioni termiche ambientali per riprodurre il fenomeno, che

del resto era cessato appena i pazienti furono trasferiti in locali meno caldi. Nel periodo e nelle corsie sunnominate si ebbero rialzi termici, di durata più o meno breve, nell'82 % dei pazienti ricoverati; nel 22 % di tali pazienti la temperatura superò i 38° ed in alcuni il rialzo fu assai più elevato ma poté essere vinto prima che superasse la soglia dell'irreversibilità, con generosa e prolungata refrigerazione ambiente (impacchi di ghiaccio, bagni freddi), antitermici e cardiotonici.

Abbiamo preparato un termostato in cui il paziente, coricato e libero nei movimenti, è stato immerso fino al torace, lasciando fuori il capo ed il cingolo scapolare ed assicurando un continuo ricambio di aria per consentire la traspirazione.

Abbiamo ripetuto le ricerche prima a digiuno e successivamente dopo un pasto carnico o dopo un pasto vegetariano.

Per la ricerca della crisi emoclasica ci siamo limitati, come la pratica ha suggerito essere sufficiente, al rilievo della pressione arteriosa ed al conteggio dei leuco-

citi ripetuto tre volte per ogni determinazione.

Per brevità riportiamo le tabelle relative ad uno solo dei pazienti esplorati con questo metodo poichè quelle degli altri poco si discostano dalle tipiche curve termiche ed ematiche trascritte.

Individui sani, posti nelle stesse condizioni sperimentali, non hanno mostrato sensibili variazioni della pressione arteriosa, della temperatura e della numerazione dei globuli bianchi.

Bernardi A., anni 40; encefalitico cronico con parkinsonismo prevalentemente ipertonico acinetico. Negativo l'esame degli organi ed apparati. Encefalite acuta nel 1924; parkinsonismo iniziato nel 1928 con lieve tremore e seguito più tardi da ipertonia, bradilalia, crisi oculogire, troclea dentata, scialorrea, seborrea, braditelecinesia. Spesso si erano osservate febbricole pomeridiane.

14 marzo 1940: il paziente viene posto a digiuno in ambiente riscaldato a 32°. Ogni 30' viene rilevata la temperatura ascellare ed orale, la pressione arteriosa, il polso e viene eseguita la conta dei globuli bianchi.

Ora	Press. Arter.	Polso	Temperatura		Leucociti
			Ascellare	Orale	
h. 5.30	180 / 130	80	36°,2	36°,6	8230
" 6	180 / 130	74	36°	36°,6	7860
" 6.30	175 / 125	78	36°	37°,1	7730
" 7	175 / 125	78	36°,6	37°,4	7700
" 7.30	175 / 125	78	37°	37°,2	7630
" 8	170 / 120	84	37°,2	37°,4	7500
" 8.30	170 / 120	110	37°,1	37°,1	7530
" 9	170 / 120	108	37°,8	37°,9	7430
" 9.30	160 / 110	108	37°,7	38°	7100
" 10	150 / 110	108	38°	38°	7030
" 10.30	150 / 105	112	38°	38°,2	7100
Alle ore 10,30 il paziente viene posto in ambiente a 23°					
" 11.30	165 / 110	104	37°,2	37°,8	8800
" 12	170 / 120	88	37°,4	37°,8	8700

La temperatura sia ascellare che orale continua ad oscillare fra $37^{\circ},5$ e $37^{\circ},9$ per altre 10 ore circa (fino cioè alle 22,30) scomparendo per lisi. Dopo 14 ore era tornata a $36^{\circ},5$; polso 82; leucociti 7900; pressione art. 170/120.

19 marzo 1940 (Bernardi A.). Il p. viene posto in ambiente riscaldato a 32° dopo un pasto composto di 150 grammi di carne e due uova. Il primo rilievo è stato eseguito a digiuno, il secondo dopo 30' dal pasto di prova.

Ora	Press. Arter.	Polso	Temperatura		Leucociti
			Ascellare	Orale	
h. 6	190 / 150	80	$35^{\circ},3$	$35^{\circ},8$	10800
» 6,45	135 / 95	86	36°	$36^{\circ},7$	7600
» 7,15	150 / 110	88	$36^{\circ},1$	$36^{\circ},8$	5600
» 7,45	150 / 100	84	$37^{\circ},2$	$37^{\circ},1$	5500
» 8,15	155 / 110	88	$37^{\circ},5$	$37^{\circ},2$	6000
» 8,45	150 / 90	96	$38^{\circ},2$	38°	5900
» 9,15	130 / 70	90	$38^{\circ},3$	38°	9233
» 9,45	140 / 90	110	$38^{\circ},5$	$38^{\circ},4$	9133
» 10,15	160 / 90	112	$38^{\circ},3$	$38^{\circ},6$	9133
» 10,45	165 / 90	110	$39^{\circ},2$	$39^{\circ},4$	9200
» 11,15	150 / 90	110	$39^{\circ},7$	$39^{\circ},9$	8830

A questo punto il p. viene posto in ambiente a 23° . La temperatura sia ascellare che orale, resta per circa due ore a qualche decimo sopra a 38° e poi decresce lentamente fino a scomparire dopo circa 10 ore.

26 marzo 1940 (Bernardi A.). Il p. viene posto in ambiente riscaldato a 32° nelle già descritte condizioni dopo un pasto di semolino, patate e spinaci lessi. Il primo rilievo è fatto a digiuno, il secondo 30' dopo il pasto di prova:

Ora	Press. Arter.	Polso	Temperatura		Leucociti
			Ascellare	Orale	
h. 5,35	150 / 105	76	$36^{\circ},6$	$36^{\circ},7$	6300
» 6,30	135 / 90	90	$36^{\circ},4$	$36^{\circ},1$	6700
» 7	135 / 90	88	$36^{\circ},7$	$37^{\circ},1$	5400
» 7,30	145 / 95	85	37°	$37^{\circ},3$	4660
» 8	145 / 90	88	$37^{\circ},2$	$37^{\circ},4$	4700
» 8,30	140 / 90	98	$37^{\circ},6$	$37^{\circ},4$	6060
» 9	140 / 90	104	$38^{\circ},1$	38°	6200
» 9,30	135 / 85	106	$37^{\circ},6$	$37^{\circ},8$	6630
» 10	135 / 85	108	$37^{\circ},6$	$37^{\circ},8$	6600
» 10,30	135 / 85	108	$37^{\circ},6$	$37^{\circ},9$	6600
» 11	150 / 90	102	$37^{\circ},5$	$37^{\circ},8$	6700
» 11,30	135 / 85	104	37°	$37^{\circ},3$	6900

A questo punto il p. viene posto in ambiente a 23°. La temperatura oscilla per altre quattro ore fra 37°5 e 37°9 e poi, lentamente, scompare in altre sette ore. Alle 24,30 la temperatura è di nuovo a 36°5.

Questi, insieme agli altri numerosi rilievi in nostro possesso, ci consentono le seguenti considerazioni: la esposizione del paziente a temperatura ambiente elevata (32°) provoca:

1°) dopo un pasto carneo, una immediata crisi emoclasica, seguita da un notevole rialzo termico (circa 40°) progressivamente aumentante;

2°) dopo un pasto vegetariano, una crisi emoclasica seguita da rialzo termico moderato (38°) che tende a decrescere pur continuando la esposizione a temperatura elevata;

3°) a digiuno, un rialzo termico moderato (38°) con tendenza a decrescere rapidamente; crisi emoclasica presente ma ritardata.

Si sa che la latenza assoluta dello shock digestivo osservata negli epatopazienti non è costante; alcuni soggetti nei quali l'assorbimento di un bicchiere di latte non determina che una crisi emoclasica silenziosa, presentano, al contrario, turbe nettissime quando essi prendono quantità più considerevoli di albumine quali quelle che sono contenute in un pasto ordinario variato. In un malato di Vidal, in cui la prova della emoclasia digestiva non dava luogo ad alcun fenomeno subiettivo, presentava al contrario, regolarmente, dopo un pasto ordinario, una sonnolenza invincibile accompagnata da turbe vasomotorie (alternativamente rossore e pallore del viso) e da una leggera elevazione termica.

La prova della emoclasia digestiva si basa sul fatto che allo stato normale, durante la digestione di pasti di albumina, alcune sostanze proteiche, incompletamente disintegrate, attraversano la mucosa intestinale e, col sangue portale arrivano al

fegato il quale esercita, almeno su di alcune di queste sostanze, una azione di arresto; si oppone cioè alla loro penetrazione nel circolo generale ove, a causa della loro eterogeneità, provocherebbero una crisi emoclasica. Questa crisi si provocherebbe costantemente nel corso dei pasti se il fegato, interposto tra l'intestino ed il resto dell'organismo, non proteggesse questo dai prodotti dell'insufficiente elaborazione delle sostanze azotate da parte della digestione, sia fissandole, sia trasformandole. Quando invece il fegato è alterato, allora la sua funzione proteopessica diviene insufficiente e la crisi emoclasica dimostra la incapacità della cellula epatica ad arrestare o trasformare le proteine insufficientemente disintegrate che provengono dalla digestione.

La ricerca della emoclasia digestiva negli encefalitici parkinsoniani da noi precedentemente eseguita (RUGGIERI e RONDANINI) fu positiva, come già detto, nel 93 % dei pazienti affetti da encefalite cronica; poichè tutti gli encefalitici che nell'attuale ricerca hanno presentato febbricole dopo un pasto carneo, hanno contemporaneamente presentato anche un classico shock proteico, ci troviamo nelle condizioni più favorevoli per spiegarci le elevazioni febbrili di cui ci occupiamo, le cui cause sono facilmente comprensibili se si tiene nel dovuto conto quanto recentemente è stato acquisito sulla dottrina della genesi della febbre.

« È noto che la febbre (scrive BORGH) in base a ben fondati risultati sperimentali, è considerata come la disfunzione del centro regolatore ipotalamico, il quale subisce l'influenza dannosa della molecola proteica eterogenea o eterogencizzata rispetto all'organismo e specialmente di derivati proteici compresi nella zona dei polipeptidi.... Da ciò si deduce che la febbre è innanzi tutto una manifestazione dell'intossicazione proteica e che l'accentuazione

più o meno spiccata del rialzo termico è in rapporto, a parità di condizioni, alla quantità e qualità degli agenti capaci di stimolare il centro termoregolatore. Malattie contrassegnate da larga invasione batterica sono accompagnate di regola da febbre elevata, come pure si ha febbre elevata ogni qualvolta disintegrati incompleti (polipeptidi) di proteine eterogenee o eterogeneizzate impregnano la compagine dei tessuti animali. Se si prescinde da ogni considerazione finalistica e si considerano i fatti come si presentano in base all'osservazione ed all'esperimento, la febbre appare quindi come una deviazione del normale funzionamento dei congegni termoregolatori, causata da stimoli abnormi; deviazione funzionale che tosto recede, non appena si estinguono le cause che la producono ».

Il gruppo più importante degli agenti chimici febbrigeni è dato dai prodotti di vario grado e struttura della scissione proteica: albumose, complessi diversi a tipo di peptidi, prodotti di disintegrazione a tipo di ammine corporee o di proteine eterologhe. I prodotti di scissione proteica, che sono eccitatori metabolici in genere, eccitano o forse elevano la eccitabilità del centro termico; « anche questo centro neurovegetativo risente l'azione che i derivati proteici, in specie quelli più semplici, a piccola molecola, esercitano su altri distretti del sistema nervoso vegetativo e risponde con la manifestazione sua normale, cioè con la manifestazione della temperatura corporea. Si ricordi come molte aminobasi sono potenti modificatrici delle funzioni nervose (adrenalina, istamina etc.) e non si troverà nulla di strano che amino-basi, complessi di amino-acidi ecc. agiscano anche sul centro termico ». (BORGHİ).

Secondo PENTIMALLI il centro termoregolatore non si abitua allo stimolo proteico, ma di fronte a ripetute azioni di que-

sta natura, risponde sempre in modo eguale. « La febbre dunque in molti casi rappresenta una manifestazione della cosiddetta intossicazione proteica o, meglio, intossicazione dei prodotti di scissione proteica » (LUSTIG, RONDONI, GALEOTT).

Gli stessi Autori scrivono testualmente: « se il tubo digerente è leso anche da qui possono entrare in circolo proteine e prodotti di scissione proteica ad azione febbrigena (febbre alimentare dei pediatri). Insomma tutte le volte che ha luogo nell'organismo una digestione parenterale di proteine e che certi prodotti di disintegrazione possono arrivare in adatta concentrazione al centro termico eccitandolo, si ha febbre ».

Poichè il fegato degli encefalitici cronici, come abbiamo in altro lavoro provato, è del 93 % dei malati incapace, in misura più o meno grave, di arrestare e trasformare alcune sostanze proteiche incompletamente disintegrate provenienti dall'intestino nella digestione, queste, « passando nella circolazione generale penetrano nella compagine dei tessuti i quali cercano, trasformandole, di liberarsene ad ogni modo, ma nel corso di cotesta digestione che avviene nella compagine dei tessuti stessi, si giunge ad un certo momento del processo digestivo in corrispondenza del quale appare un gruppo di sostanze, i già ricordati polipeptidi, che esplicano funzioni tossiche, influenzando con particolare facilità il centro termoregolatore. Questo ne denuncia la presenza modificando la propria funzionalità specifica in modo più o meno grave a seconda della carica piretogenica, arrivando a fenomeni di vera e propria disfunzione ». A questo concetto del BORGHİ se ne deve aggiungere un altro, nel senso che, se è vero che la funzionalità epatica del centro termico varia proporzionalmente alla carica piretogenica, vi sono casi, quali quelli degli encefalitici cronici, in cui a parità di carica si hanno

reazioni più o meno rilevanti individuali a seconda della preesistente alterazione dei centri ipotalamici i quali non sono restati indifferenti al processo encefalitico acuto.

Lo shock emoclasico provocato con la prova di Widal è infatti l'indice di un perturbamento dell'equilibrio dei colloidi cellulari e la crisi emoclasica così come da noi è strumentalmente e clinicamente osservata, è solo uno degli elementi dimostranti lo squilibrio colloidale, ma lo shock non è isolato al sangue, esso esiste in tutti i plasmi; l'emoclasia è testimone di una vera colloidoclasia ed i segni che si apprezzano nella crisi emoclasica non sono che gli elementi più visibili e più grossolani. Nell'uomo le manifestazioni cliniche dello shock sono spessissimo determinate da predisposizioni individuali come se « nel corso della convulsione colloidale che costituisce lo shock e si ripercuote senza dubbio fino al protoplasma che costituisce gli stessi elementi cellulari questi o quelli di questi elementi si mostrerebbero, secondo i soggetti, più particolarmente fragili e tradurrebbero la loro sofferenza con una sindrome funzionale determinata. L'attitudine nativa o acquisita di tali o tal'altri gruppi cellulari a subire lo shock guiderebbe in qualche maniera la localizzazione organica della colloidoclasia » (WIDAL).

Molto dimostrativo è questo proposito un caso di epilessia osservato da PAGNIEZ; l'attacco convulsivo scatenato dopo l'ingestione di cioccolata appariva dopo una evidente crisi emoclasica. Si tratta in questo caso della produzione di uno shock anafilattico alimentare la cui manifestazione clinica è legata allo stato comiziale del malato. WIDAL ha osservato un altro epilettico nel quale si poteva provocare uno shock anafilattico con l'introduzione endovena di autosiero accompagnato regolarmente dall'attacco convulsivo. WIDAL conclude che « se per conseguenza di uno shock un soggetto presenta una crisi di

asma, l'altro un attacco di urticaria, l'altro una crisi epilettica ciò non è dovuto tanto a causa di differenti agenti patogeni quanto a suscettibilità organiche che lo shock ha risvegliato ».

Nei nostri casi sono note le alterazioni anatomiche delle regioni ipotalamiche, sede di quel tuber cinereum considerato come centro supremo della termoregolazione; va notata anche la vicinanza di questo centro con tutti gli altri centri neurovegetativi con i quali il centro termoregolatore deve funzionare in armonia e che la stimolazione di altri centri, per esempio dello striato, così compromesso nelle encefaliti croniche, agisce, come nella puntura termica di ARONSON e SACHS, in quanto essa va a farsi risentire sul tuber cinereum.

Può far dunque meraviglia se negli encefalitici cronici la crisi colloidoclasica, di così frequente osservazione, agisca anche sui centri diencefalici la cui compagine anatomica e funzionale è generalmente compromessa? Gli stessi RONDONI, GALEOTTI e LUSTIG ammettono che « per le modalità del processo febbrile deve avere importanza lo stato di sensibilizzazione dei centri ».

La sensibilità dei centri termoregolatori degli encefalitici parkinsoniani è anche provata dal fatto, sopra notato, che l'iniezione endovena di gr. 1,2 di glicolla, mentre non provoca reazioni in individui sani o in epatopragici non encefalitici, in 70 parkinsoniani, esplorati con la prova di BUFANO, abbiamo osservato elevazioni termiche nel 33 % ed in 7 pazienti la temperatura ha superato i 38°. La positività della curva termica pur coincidendo con la positività della curva di BUFANO non è stata proporzionata a questa, nel senso che si sono avute frequentemente scarse elevazioni febbrili e apiressie totali con una curva di BUFANO deponente per una grave disfunzione epatica e viceversa. Il che dimostra che pur circolando cariche di de-

rivati proteici, a parità di dosi non si ha parità di reazioni, essendo certamente queste legate a fattori individuali.

Alla luce di queste considerazioni non è difficile rendere conto delle due evenienze febbrili più frequentemente osservate nelle sindromi parkinsoniane e cioè le numerose piccole fugaci piressie ed alcune iperpiressie improvvise e violente ed a volte mortali, sempre, naturalmente, quando nè le une, nè le altre siano dovute a fatti intercorrenti o a riacutizzazioni dell'encefalite. I fatti febbrili di cui ci occupiamo devono essere considerati come la conseguenza di una colloidoclasia indotta o dall'ingresso nel circolo generale di prodotti proteolitici alimentari sfuggiti al controllo epatico, o dalla mobilitazione di prodotti di autodisintegrazione, spesso favorita dall'eccesso di temperatura ambiente (come nella patogenesi del colpo di calore).

Nell'un caso come nell'altro la circolazione dei polipeptidi è permessa dalla insufficienza proteopessica e disintossicante del fegato.

Quando come causa scatenante va considerata la permanenza del paziente in ambiente surriscaldato (la cui temperatura però non sarebbe sufficiente a provocare reazioni pirettiche in soggetti sani) un importante contributo allo scoppio della colloidoclasia è primariamente portato dalla disfunzione del centro termoregolatore alterato, o in sede, o nelle sue correlazioni funzionali, e perciò impotente a mettere in opera il suo ruolo di suprema stazione di coordinamento fra i centri ipotalamici (dominanti le singole sezioni del metabolismo) le cui armoniche funzioni portano all'equilibrio chimico, fisico ed umorale, e perciò termico, dell'organismo. Anche fisiologicamente i mezzi di autoregolazione non agiscono che entro determinati limiti e possono essere insufficienti di fronte a variazioni estreme di temperatura esterna o a modificazioni interne molto profonde.

Quando ai fenomeni di autointossicazione (spesso dovuti all'accelerato metabolismo provocato, come abbiamo detto, dall'eccesso della temperatura ambiente) si aggiunge l'ingresso in circolo di polipeptidi alimentari, la reazione piretogenica centrale è notevolmente più intensa in quanto le cause tossiche si sommano. In alcuni casi si arriva alla chiusura del cerchio vizioso in quanto la elevata piressia aumenta l'autointossicazione (per autodisintegrazione) e questa la piressia, fino a fenomeni patologici irreversibili e mortali. Questo è il caso del primo obitus descritto al principio di questo lavoro; per spiegare il secondo si può supporre che la soppressione improvvisa della scopolamina abbia scatenato (per fenomeno di carenza) il centro termico, fino a quel momento tenuto in freno dall'alcaloide, ricadendo nel caso di intossicazione (da autodisintegrazione per eccessiva termogenesi) e conseguente shock colloidoclasico.

Concludendo: questi fatti, osservati in misura più limitata e modesta anche nei parkinsoniani essenziali, ci inducono a ritenere che la sensibilità termica degli encefalitici cronici allo shock proteico da disfunzione proteopessica epatica, sia dovuta alla disseminazione delle alterazioni anatomiche (sia infiammatorie che degenerative) nei centri vegetativi mesencefalici e diencefalici che con l'ipotalamo, ed in particolare col *tuber cinereum*, sono in correlazione anatomica e funzionale ed alle lesioni proprie di queste ultime due regioni (COSSA).

CONCLUSIONI

Quando nella patogenesi delle piressie, ed in special modo delle febbricole, delle sindromi parkinsoniane postencefalitiche, non si può riconoscere quale causa efficiente un comune fatto intercorrente o una riaccensione del processo encefalitico, tali

piressie possono essere quasi sempre interpretate quali reazioni dei centri termoregolatori a cariche tossiche dei prodotti proteolitici alimentari sfuggiti al controllo epatico o a prodotti di accelerata autodisintegrazione metabolica.

In entrambi i casi le reazioni febbrili sono proporzionate non solo alle cariche tossiche, ma anche alla sensibilizzazione dei centri termoregolatori (o di centri neurovegetativi con questi in correlazione funzionale) alterati da processi infiammatori o degenerativi.

Quando un eccesso di temperatura ambiente favorisce l'autodisintegrazione per accelerato metabolismo e quando ai prodotti tossici metabolici si sommano quelli

proteolitici alimentari, allora possono sorgere violente ipertermie, a volte anche mortali.

Da ciò viene la conferma della necessità tassativa di praticare nelle sindromi parkinsoniane postencefalitiche ed essenziali una dietetica prevalentemente, se non esclusivamente, vegetariana, specialmente durante la stagione estiva, e di sottrarre, per quanto è possibile, tali malati dalla permanenza in climi o in ambienti eccessivamente caldi.

L'una e l'altra di queste prescrizioni sono da anni, intuitivamente, praticate nell'Istituto Regina Elena di Roma, il cui Direttore le ha sempre sostenute in tutti i suoi lavori clinici sull'encefalite.

RIASSUNTO

L'A. ha seguito per un periodo medio di cinque mesi le curve termiche di 1200 encefaliti cronici e di 80 parkinsoniani essenziali e le ha trovate alterate, in misura più o meno elevata e con modalità diverse nel 40 % dei malati del primo tipo e nel 23 % di quelli del secondo, senza che queste piressie si siano potute spiegare come conseguenze di fatti intercorrenti o riaccensioni di processi encefalitici. L'A. le interpreta come reazioni dei centri termoregolatori (o dei centri neurovegetativi in relazione anatomica e funzionale coi centri termoregolatori) sensibilizzati a cariche tossiche di derivati proteici alimentari sfuggiti al controllo epatico, o a prodotti di autodisintegrazione favorita anche dalla permanenza in ambienti surriscaldati, o alla somma di entrambe le cause tossiche.

BIBLIOGRAFIA

ABRUZZETTI - Sindrome lenticolare e parkinsonismo in encefalite letargica cronica. *La med. prat.*, 1921.
 AGOSTINI - Sull'anatomia patologica e sulla patogenesi della encefalite epidemica cronica. *Ann. Osp. Psich., Perugia*.
 BELLAVITIS - Sindromi parkinsoniane post-encefalitiche. Contributo anatomo-patologico e clinico. *Arch. Gen. di Neur.*, 1921.
 BERGMANN - Clinica de la encefalite epidemica. Cordoba, 1929.
 BOEKEL, BESSEMANS e NELIS - L'encéphalite létargique. Bruxelles, 1923.
 BOGAERT - Encéphalite létargique avec syndro-

me respiratoire et hépatique. *Journ. de Neur. et de Psych.*, 1924.
 BOLSI - Sull'istologia patologica del fegato nelle sindromi croniche postencefalitiche. *Riv. di Pat. Nerv. e Ment.*, 1925.
 BORGHI - Osservazioni sul significato biologico della febbre. *Rass. clinico-scientifica*, n. 8, 1939.
 BUSCAINO - Nuovi dati sulla genesi tossica delle sindromi croniche postencefalitiche. *Riv. Pat. Nerv.*, 1928.
 CARAMAZZA - Le prove di funzionalità epatica nei parkinsoniani postencefalitici in rapporto alla cura con i decotti di belladonna. *Il Prigiani*, 1937.

- CECONI - Il fegato nelle sindromi postencefalitiche. *Min. Med.*, 1923.
- COSSA - Physiopathologie du système nerveux. Masson, 1936.
- COZZUTI - Diagnostica e tecnica di laboratorio, 1936.
- CURCI - Meccanismo della termogenesi animale e natura della febbre.
- DELFINO - Contributo allo studio della funzionalità epatica colla prova della santonina. *Pathologica*, 1926.
- DE LISI - Sull'anatomia patologica del parkinsonismo da encefalite epidemica. *Note e riv. di Psich.*, 1923.
- DE LISI e BUSINCO - Anatomia patologica e patogenesi dell'encefalite epidemica cronica. *Riv. Pat. Nerv.*, 1925.
- DEMOLÉ e REDALIÉ - Syndromes extrapyramidaux apparentés à la dégénérescence hépatolenticulaire. *Rev. Neurol.*, 1922.
- ECONOMO - Die Encephalitis lethargica. Wien, 1917-1918.
- Die Encephalitis lethargica, ihre Nachkrankheiten und ihre Behandlung. Urban e Schwabenberg, 1929.
- FLECK e RUSTIGE - Ueber den Verlauf der chronischen Encephalitis epidemica. *Arch. f. Psych.*, 1922.
- FREY - Zur pathologischen Anatomie der Encephalitis lethargica. *Schweiz Arch. Neur.*, 1931.
- GASBARRINI - Encefalite epidemica. *Arch. di pat. e clin. med.*, 1922.
- GIUFFRÉ - La genesi della febbre. *Ann. di Clin. med. e di Med. speriment.*, a. XV, fasc. IV.
- GIANNELLI e CAMPIONI - Ricerche sui disturbi della regolazione termica nei postumi di encefalite epidemica. *Riv. sper. di freniat.*, 58, 1285, 1934.
- GRAZIANI - Alterazioni del fegato e patogenesi delle sindromi amiotastiche postencefalitiche. *Polict., Sez. Med.*, 1925.
- Contributo allo studio del connettivo epatico nelle sindromi postencefalitiche ed in diversi altri stati morbosi. *Note e riv. di psich.*, 1926.
- HALL - La dégénérescence hépatolenticulaire. Masson, 1921.
- Epidémic encephalitis. Bristol Wright, 1934.
- LAIQUEL-LAVASTINE et COULAUD - Forme neuro-végétatif de l'Encéphalite épidémique. *Boll. et Mem. Soc. méd. Hôp. de Paris*, 1921.
- LA TORRE - Sulla genesi epatica di alcune sindromi anatomo-cliniche del corpo striato. *Polict., Sez. Med.*, 1924.
- LUSTIG, RONDONI e GALEOTTI - Trattato patologia generale.
- LUZZATTO e RIETTI - Contributo alla anatomia patologica della encefalite letargica. *Sper.*, 1921.
- MASSARY - Le système neurovégétatif dans les syndromes postencephaloéthargiques. *Thèse de Paris*. Soc. gén. d'Impr. et d'Et., Paris, 1924.
- NEGRO - Fisiopatologia delle sindromi parkinsoniane. Torino, 1923.
- Malattia di Parkinson e sindromi parkinsoniane. Lattes, 1928.
- OTTONELLO - Funzionalità epatica nel parkinsonismo post-encefalitico. *Boll. Ist. Sier. Mil.*, 1924.
- Saggi sulla funzionalità epatica nel parkinsonismo postencefalitico. VI Congr. Soc. Ital. Neur., Napoli, 1923.
- PANEGROSSI - Sulla cosiddetta cura bulgara del parkinsonismo post-encefalitico. *Polict., Sez. Prat.*, 1934.
- Sulle recenti acquisizioni nella cura bulgara del parkinsonismo postencefalitico. *Pol., Sez. Prat.*, 1935.
- Über eine neue Heilmethode der chronischen epidemischen Encephalitis mit Parkinson-Erscheinungen. Kongress Wiesbaden, 1938.
- La cosiddetta cura bulgara del parkinsonismo post-encefalitico. Casa Ed. Universitas. Roma, 1940.
- Die Italienisch-Bulgarische Kurin der Bekämpfung der chronischen Encephalitis. K. F. Haug Verlag, Berlin.
- PEDURIONI - La funzionalità epatica nell'encefalite letargica. *Gazz. degli Osped. e delle Clin.*, 1925.
- PRUVOST - Contribution à l'étude de syndromes neuro-végétatif dans les formes parkinsoniennes de l'encéphalite épidémique. *Thèse de Paris*, 1921.
- RICCITELLI - Studio istologico delle lesioni dei parkinsoniani postencefalitici.
- RIETTI - Encefalite letargica. Vallardi, 1935.
- Contributo alla storia dell'encefalite epidemica. *Arch. Storia scien.*, 1929.
- RIZZO - Lesioni istopatologiche del fegato nell'encefalite epidemica, specialmente nelle forme croniche. *Riv. di pat. nerv. e ment.*, 1924.

- ROSSI - Cirrosi epatica in soggetto sofferente di cosiddetto parkinsonismo post-encefalitico. VI Congresso Soc. Ital. Neur., Napoli, 1923.
- RUGGIERI e RONDANINI - Studio della funzionalità epatica nella encefalite cronica. Prova di Mouhktar e Djévat, ecc. *Atti Ist. Regina Elena*, Roma, 1939.
- — — Studio della funz. epatica nell'enc. cron. Prova della emoclasia digest. secondo Vidal. *Atti Ist. Regina Elena*, Roma, 1939.
- — — La funzionalità epatica negli enc. cron. esplorata con la curva aminoacidemica (met. di Bufano). *La Clinica*, n. 1, febbraio 1940.
- SOUQUES - Fonction du corps strié à propos d'un cas de maladie de Wilson. *Rev. Neur.*, 1920.
- STERN - Die epidemische Encephalitis. Berlin, Springer, 1928.
- TILNEY and HOWE - Epidemic encephalitis. New York, 1930.
- WIDAL et ABRAMI - L'emoglobinuria parossistica. *Nouveau Traité de Médecine*, T. XVII.
- — — et IANCOVESO - L'épreuve de l'hémoclasie digestive dans l'étude de l'insuffisance hépatique. *C. R. de l'Académie des Sciences*, T. CLXXI, 1920.
- — — — — L'épreuve de l'hémoclasie digestive et l'hépatisme latent. *C. R. de l'Académie des Sciences*, T. CLXXI, 1920.
- — — — —, BRISSAUD et JOLTAÏN - Réaction anaphylactiques dans l'urticaire. La crise hémoclasique initiale. *Bull. Soc. Méd. des Hôp.*, 1914.
- — — — — Études sur certains phénomènes de choc observés en clinique. Signification de l'hémoclasie. *La Presse Médicale*, 1920.
- — — — —, DIACONESCU et GRUBER - Hémoclasie digestive et variations du tonus neurovégétatif. *Acad. des Sciences*, 1925.
- WIMMER - Chronic epidemic encephalitis. London, Hienemann, 1934.



6164

