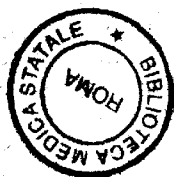


17861 B73 / 32

Prof. TOMMASO PONTANO

**TRIADE SINTOMATICA PER LA
DIAGNOSI DI CIRROSI EPATICA
NELLO STADIO PREASCITICO.**

Estratto dal BOLLETTINO E ATTI
DELLA R. ACCADEMIA MEDICA DI ROMA
Anno LXVII (1941-XIX) - Fasc. I-IV



DITTA TIPOGRAFIA CUGGIANI
ROMA - VIA DELLA PACE, 35
1941-XIX

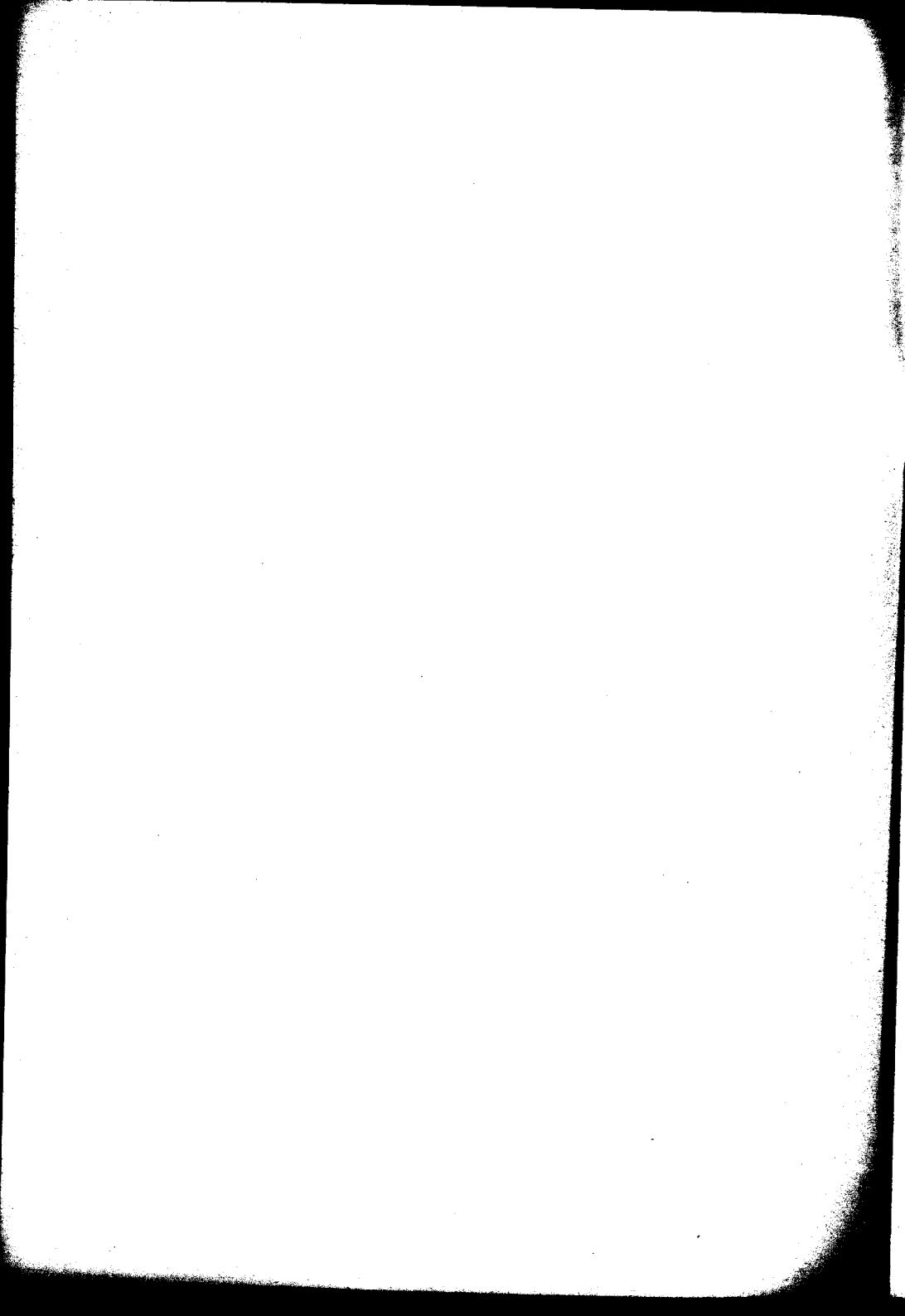


POLICLINICO UMBERTO I — ROMA
VI PADIGLIONE — Direttore: PROF. T. PONTANO

PROF. TOMMASO PONTANO, MEDICO PRIMARIO

Triade sintomatica per la diagnosi di cirrosi epatica nello
stadio preascitico.

*Comunicazione alla Seduta del 24 aprile 1941-XIX
della Reale Accademia Medica di Roma*



LA DIAGNOSI DI CIRROSI EPATICA

La diagnosi di cirrosi epatica è facile compito quando in soggetto con fegato piccolo e duro, con milza ingrandita, con circolo venoso collaterale addominale, con urobilinuria permanente, compare l'ascite e il liquido ha carattere di transudato.

La diagnosi diviene compito più delicato, se la sindrome clinica è incompleta o atipica: così, se manca il tumore di milza, se il fegato è grosso, se i caratteri del liquido ascitico sono incerti, se il corso della malattia devia dalla strada maestra con subitanea comparsa di ascite, che rapidamente inonda la cavità addominale, o quando si arricchisce di segni, che non sono propri della malattia, come per esempio l'ittero. I criteri diagnostici differenziali, di cui dispone la clinica, integrati dai mezzi di laboratorio, soprattutto l'oculata osservazione del malato vincono le difficoltà frapposte dalla anomalia dei casi e permettono di giungere alla mèta giusta.

Ben più ardue sono le difficoltà per *la diagnosi di cirrosi nello stadio preascitico*

Sono di osservazione non rara i reperti anatomici, che dimostrano l'esistenza della cirrosi di LAENNEC allo stadio atrofico senza ascite, ma finora manca la esatta figura clinica, che ne permetta l'identificazione in vita; esiste cioè sicuramente *uno stadio lungo, forse talora molto lungo, che precede l'ascite, che può svolgersi con pochi incerti sintomi o del tutto asintomatico e di cui ignoriamo la clinica e la fisiopatologia*. Ogni medico sperimentato ha memoria del reperto anatomico di fegato cirrotico, perfino atrofico, che ha costituito la sorpresa in un soggetto morto, per causa accidentale o per altra malattia, e che, fino a pochi giorni prima o fino a poche ore prima, è rimasto al suo posto di lavoro, in pieno benessere; ogni medico ricorda casi, nei quali l'ascite ha segnato acutamente la prima manifestazione morbosa della malattia, che, dal quel giorno, precipita verso la fatale conclusione. O perchè questi malati hanno uno stato di perfetto benessere, e quindi non si presentano al medico, o perchè nelle occasionali osservazioni nessun segno ha valore decisivo per indurre il sospetto di cirrosi, *la diagnosi nello stadio preascitico non è tra le evenienze fortunate, neppure per il clinico più esperto e diligente.*

Naturalmente si naviga tra le più gravi incertezze cliniche nel fissare, nel quadro dello stadio preascitico, le condizioni degli organi più direttamente interessati come il fegato e la milza. Uno stadio *epatomegalico*, che precede il periodo di retrazione e nel quale sia già riconoscibile il perversimento di struttura caratteristico, non è da tutti ammesso. Anche il fegato duro difficilmente permette di parlare di cirrosi; e l'ingrandimento splenico, che può mancare anche nella cirrosi ascitica, può certamente mancare anche nello stadio preascitico, e, se presente, non è facilmente utilizzabile come mezzo diagnostico, per la sua frequenza per altre evenienze cliniche e per una patogenesi tanto varia.

Ma, anche se presente, è talora difficilmente apprezzabile, per un meteorismo, che, se è frequente conseguenza precoce della stasi portale, è evenienza comune nelle malattie addominali.

Non conosco lavori decisivi sulla fisiopatologia del fegato nello stadio preascitico.

Mancando gli elementi di semiologia diretta, in questi ultimi tempi, con evidente sforzo, nei moderni trattati sono stati accumulati numerosi segni ritenuti come rivelatori dello stadio preascitico:

- a) segni di intossicazione etilica;
- b) disturbi digestivi;
- c) disturbi nervosi;
- d) segni funzionali di insufficienza epatica.

Di ogni segno, analiticamente considerato, il valore clinico è scarso, ma anche delle sindromi complesse e sfumate, quali si possono costituire dall'unione dei sintomi accennati, il valore diagnostico è assai modesto.

Pochi rilievi bastano a dimostrare quanto fragile è questo castello diagnostico: La intossicazione etilica, per es., che non è elemento necessario, non basta neppure per il sospetto di cirrosi, anche quando i piccoli segni della stasi portale, riuniti, sembrano dare corpo al sospetto. Esso anzi può provocare quella sintomatologia intestinale e gastrica, che potrebbe essere ingiustamente, nel caso particolare, utilizzata come segno precoce di stasi portale; ma quel che è più grave per la diagnosi, s'è che i disturbi digestivi (quali nausea mattutine, meteorismo, diminuzione dell'appetito, digestioni difficili, costipazioni e diarree prandiali); i disturbi generali (quali sonnolenza, cefalee, dolori muscolari); il prurito, l'epistassi, le varici emorroidarie, anche se i pazienti siano magri con fegato grosso, rappresentano aggregati clinici sintomatici generici e tanto comuni nelle più varie malattie gastrointestinali, spesso interdipendenti, nei soggetti intossicati per una qualunque ragione, nei disarmonici neurovegetativi, negli enterocolitici parassitati e non, che parlare di cirrosi o di semplice sospetto

è voler oltrepassare i confini della sana clinica e penetrare nel campo della imprudente fantasticheria.

Nè maggiore importanza ha la sindrome funzionale, che comprende l'opsiuria; l'oliguria ortostatica, l'esame della funzione glicogenetica, la glicoronuria provocata; dati tutti questi, a patogenesi ed origine non univoca, e talora oscura, non di rado mancanti perfino nelle cirrosi conclamate.

Sulla *urobilinuria*, intensa, costante, permanente, il clinico può fidare con maggiore sicurezza, come segno generico di sofferenza epatica, senza che ad esso si possa attribuire un particolare discriminativo valore diagnostico.

L'analisi e la visione sintetica di tale vaga sintomatologia, che in ogni trattato e nelle opere specializzate è valorizzata in lunghi e minuti capitoli, si conclude sempre però per il clinico in una desolata conclusione: *la diagnosi di cirrosi nel periodo preascitico è molto difficile a sospettare, impossibile ad essere posta in maniera sicura, coi mezzi attuali a nostra disposizione* (VILLARET e BESANÇON).

LA TRIADE SINTOMATICA DELLO STADIO PREASCITICO

Per un malato, che sfugge alla indagine clinica per sì lungo periodo, durante il quale si disorganizza lentamente la struttura del fegato, sarebbe invece di somma importanza ed utilità porre una diagnosi di fondato sospetto, potrebbe tradursi in un trionfo terapeutico precisare la diagnosi con sicurezza: adeguate prevenienze curative potrebbero riuscire profilattiche di quello stadio ascitico, che è, nell'esperienza di ogni medico pratico, la scoraggiante visione di una assoluta impotenza curativa.

Ho potuto, dopo pazienti lunghe ricerche, identificare un complesso di segni di laboratorio che ho denominato: « *triade sintomatica dello stadio preascitico* »; la esperienza mi ha dimostrato che esso costituisce una base sufficiente per diagnosi di cirrosi allo stadio preascitico. La triade diagnostica è costituita dai seguenti dati:

- 1°) *Anticomplementarità del siero;*
- 2°) *reazione di Takata Ara Jetzler positiva intensa;*
- 3°) *urobilinuria permanente.*

Prima di mostrare la utilizzazione nella diagnostica clinica della associazione dei tre segni di laboratorio, stimo necessario una breve analisi di ciascuno, nella sua essenza, nella sua patogenesi, nel suo valore clinico isolato.

ANTICOMPLEMENTARITA' DAL SIERO. — Consiste nella proprietà, che alcuni sieri hanno, di impedire per sé l'azione del complemento in un sistema emolitico. Si rivela il fenomeno d'ordinario attraverso una ricerca, che è divenuta sistematico mezzo di indagine in clinica, la reazione di Wassermann. Nel tubo controllo, nel quale cioè il siero è cimentato col solo sistema emolitico, *si ha assenza completa dell'emolisi*, invece che emolisi totale.

Questi sieri detti *devianti* o *anticomplementari*, si ritrovano nella comune esperienza in percentuali variabili dall'uno al tre per cento, sono di ostacolo alla lettura della reazione di Wassermann o di una qualunque reazione di deviazione del complemento in uso (come Ghedini-Weinberg, gonoreazione etc.); numerosi mezzi sono stati escogitati per superare la difficoltà (aggiunta di nuovo complemento e di nuova emolisina, azione del calore a 55°). Attraverso questi espedienti alcuni hanno concluso che i sieri devianti sono per lo più sieri positivi per la sifilide (RUBINSTEIN). Ma è ormai accertato che sieri invecchiati, sieri lattescenti, sieri inquinati, sieri talora appartenenti a malati acuti, a malati di fegato, ad alcoolizzati, possono presentare il fenomeno dell'anticomplementarità.

Ho rivolto da molti anni particolare attenzione al significato del potere anticomplementare del siero: devo dire, per esperienza fondata su più di 20.000 reazioni, che anche a siero perfettamente conservato, il fenomeno dell'anticomplementarità è assai più frequente di quello che non sia stato segnalato specialmente su sieri conservati al di là del 4° giorno. Ma tale fenomeno, che si traduce in ritardi più o meno notevoli della emolisi nella reazione e nel controllo, non è quello sul quale io voglio fermare l'attenzione, nè nella mia inchiesta voglio discutere dei sieri mal conservati o inquinati. Per me *il siero anticomplementare da prendere in considerazione è quello che, anche prelevato nello stesso giorno dell'esame, impedisce l'emolisi nella dose di 0,10, la impedisce completamente, non solo dopo mezz'ora di termostato, ma anche nelle 24 ore di osservazione successive*. Tali sieri devianti mantengono la caratteristica anticomplementare, se saggiati a dosi scalari, spesso fino alla dose di 0,01 - 0,005.

Naturalmente tale potere deviante non ha nulla a che fare con il potere deviante in presenza di antigene; esso non appartiene in genere a luetici, come dimostrano le contemporanee reazioni di Meiniche, di Sachs negative; può appartenere a luetici, con reazioni di precipitazioni positive; *esso è il frutto di una peculiare alterazione fisico-chimica della composizione del siero, in perfetto stato apparente di conservazione*. In che cosa consista tale particolare alterazione chimica o colloidale è argomento di discussione: influisce, secondo alcuni, il rapporto delle varie proteine con

prevalenza delle globuline, ma in molti sieri, in cui tale alterazione è evidente e costante come nelle nefrosi, non v'è anticomplementarità del siero.

Qualunque ne sia la patogenesi intima, nella esperienza diretta, quando si può essere sicuri che il siero non è invecchiato e che non è inquinato, l'anticomplementarità, che giunge fino alle dosi di 0,01 appartiene nella maggior parte dei casi al malato di una particolare alterazione del fegato, al cirrotico.

Osservata la corrispondenza molti anni fa, ricordo che tra le numerose Reazioni di Wassermann, settimanalmente eseguite, la caratteristica anticomplementarità, nei limiti da me segnati, mi ha permesso di indovinare, attraverso la reazione, la diagnosi clinica di cirrosi e talora ha richiamato l'attenzione sulle condizioni del fegato, della milza, del circolo collaterale, indirizzando alla giusta diagnosi clinica.

C'è da meravigliarsi che su tale fenomeno sorvolino spesso nei laboratori gli esecutori della reazione di Wassermann; in effetti la *impossibilità di una corretta lettura* per anticomplementarità del siero esula dalla esperienza del medico, abituato a leggere le risposte dei laboratori e a non praticare personalmente la reazione di deviazione del complemento. A me è accaduto di dover richiamare l'attenzione del laboratorio, che aveva dato responso negativo, e l'anticomplementarità è stata successivamente messa in evidenza perfino al titolo di 0,01. E penso che artifizii di laboratorio, rivolti a dare una risposta negativa o positiva ad ogni costo, hanno denaturato il vero responso del laboratorio, trasformando il potere deviante in reazione negativa, o positiva specifica, specialmente quando non si eseguivano contemporanee reazione di controllo (MENEICHE, SACHS) in occasione di malattie croniche del fegato (PONTANO, VERDOZZI, URBANI) etc.

Senza per ora poter concludere per una assoluta specificità, posso affermare *che rilevare in un siero, nè invecchiato nè inquinato, un potere anticomplementare, che sale a dosi di 0,01, 0,02, pur nell'ignoranza del meccanismo di produzione, equivale a sospettare che il fegato del paziente è profondamente leso e probabilmente è cirrotico.*

LA REAZIONE DI TAKATA ARA JETZLER. — Mescolando in diluizione progressive siero di sangue con soluzione di Bicloruro di Mercurio al 0,50%, la mescolanza, resa alcalina con Carbonato di Sodio al 10 %, o resta limpida, o dà una precipitazione, indice della flocculazione del colloide mercuriale. Negativa è la reazione se il liquido resta limpido, positiva se in determinate diluizioni si verifica flocculazione. Le diluizioni del siero vanno da 1:2 fino a 1:512 in proporzioni geometriche; la flocculazione comincia ad

avere valore da 1:32, ma deve verificarsi almeno in tre provette consecutive. Le reazioni positive, sulle quali si può fare affidamento, sono quelle intense o complete e vanno da 1:64 a 1:512. Il metodo di TAKATA, applicato da ARA al liquido cerebrospinale con successo, per consiglio di STAUB, fu introdotto da JETZLER per rivelare malattie di fegato attraverso le alterazioni che subisce per esse il contenuto protidico del siero di sangue: giustamente la reazione deve essere denominata di TAKATA - ARA - JETZLER (T.A.J.).

I risultati in questo campo si dimostrarono veramente importanti: nell'esperienza di JETZLER, su 42 cirrotici si ebbero 39 reazioni positive, nelle altre malattie la reazione fu negativa, solo in pochissimi casi di ittero e di fegato da stasi la reazione riuscì positiva: (due malati di ittero infettivo, in 3 casi di fegato da stasi su 11 malati). La reazione, anche così leggermente incrinata da possibilità aspecifiche in particolari stati morbosi, veniva ad acquistare una notevole importanza clinica nel campo delle malattie epatiche e più particolarmente nel capitolo delle cirrosi epatiche.

I risultati del JETZLER ebbero quasi unanime conferma (SKOUGE, HUGONOT e SOHIER, OLIVA e PESCARMONA, VIGADA e MONTANARI, BIONDO, LAZZARO, OEFELEIN, SCHINDEL e BARTH, SATERY e FERROIR, CARRIÈRE MARTIN e DUFOSSÈ); furono notate eccezionali positività aspecifiche in tegati carcinomatosi, nell'alcoolismo, nell'ascesso epatico amebico; tali eccezioni non giustificano le conclusioni negative di qualcuno (FIESENGER e NAVILLE), sì che in questi ultimi tempi la reazione è stata addirittura considerata come la « *reazione serica della cirrosi epatica* ».

Il valore pratico della reazione è stato perfino esaltato ad indice non solo della particolare malattia, ma della gravità stessa della cirrosi, così JETZLER ha veduto *un rapporto tra la intensità della reazione e la gravità delle lesioni del fegato; egli ritiene che la reazione è negativa negli stadi precoci della cirrosi*: HUGONOT e SOHIER parlano di prognosi assai severa di fronte ad una T.A.J. fortemente positiva. Tale concetto non ha trovato sostenitori, anzi concordemente è stato affermato che la reazione, nella sua gradazione, non corrisponde alle deviazioni funzionali e quindi non può essere considerata come indice rivelatore del grado di insufficienza epatica. (SCHINDEL e BARTH, PANAPOTOPOULOS e GAIDOS etc.).

La mia diretta esperienza sul valore della reazione di T.A.J. concorda col giudizio degli studiosi: quasi costante nella cirrosi epatica, ha però in alte percentuali, positività, talora forte, fino a 1:512, *nel fegato cardiaco, nella stasi cronica cioè del fegato*, che tante somiglianze ha con la cirrosi e che alcuni impropriamente chiamano « *cirrosi cardiaca* ».

Notevoli alterazioni chimiche e fisico chimiche sono state messe in evidenza nel siero dei cirrotici: la reazione di T.A.J. è da molti ritenuta

esponente e conseguenza delle alterazioni di rapporto tra i protidi del siero e più precisamente dell'aumento delle globuline con in versione del rapporto albumina globulina (JETZLER, STARLINGER, WINDAUS, RYALOW); altri ritiene che essa è esponente di una particolare labilità del siero, e particolarmente di alcune frazioni globuliniche prevalenti (*euglobulina*, SCHNEIDER, IMEK). Ma se pure la coesistenza dei due fatti non può essere negata nelle cirrosi, esistono tuttavia stati morbosi, come le nefrosi lipoidiche, nei quali l'alterazione del rapporto dei protidi è costante eppure la T.A.J. è negativa (COPPO etc.). Anche la mia diretta esperienza conferma l'obbiezione.

Il contenuto in sali, in idrogenioni, in ioni ammoniacali, in acidi grassi deboli, in chetoni, le modificazioni dei legami lipoproteici, le modificazioni dell'equilibrio acido basico, sono tutte ipotesi che hanno cercato di spiegare il meccanismo di questa labilità del siero di cui è indice la T.A.J.

In conclusione mentre *nella patogenesi si è ancora nella oscurità più completa, nessuno può più discuterne il valore diagnostico pratico, nel rivelare la cirrosi epatica, pur negando ad essa valore nell'identificazione degli stadi precirrotici, e nello stabilire il grado di insufficienza epatica.*

UROBILINURIA PERMANENTE. — L'urobilina è un derivato dai pigmenti biliari; essa si ottiene per ossidazione nell'intestino (*stercobilina*); questa si riassorbe per essere utilizzata dal fegato o, in condizioni patologiche, per essere, in quantità notevoli, eliminata dal rene sotto il nome di *urobilina*.

Nè la sua composizione chimica è perfettamente nota, nè sul meccanismo di produzione e sulla sede di formazione le opinioni sono ancora concordi: la *teoria epatica*, la *teoria renale*, la *teoria ematica* e *tissulare* trovano ancora pertinaci sostenitori; ma anche la *teoria entero-epatica*, che raccoglie la maggioranza dei consensi, non è priva di critiche, al lume delle evenienze cliniche.

Non dalle teorie promana il valore clinico della urobilinuria. Le condizioni patologiche, nelle quali la eliminazione della urobilina in quantità cospicue si verifica nelle urine, sono principalmente due: o alterata funzione della cellula epatica, o aumentata emolisi. Trovare quindi coi mezzi di ricerca quantità bene apprezzabili di *urobilina nelle urine equivale a dimostrare un'alterata funzione epatica, sia per sofferenza della cellula epatica sia per aumentata emolisi (insufficienza relativa, per aumentato ricambio emoglobinico).*

Le cause di urobilinuria sono quindi moltissime e le più svariate: basta pensare alle ripercussioni, che sul fegato hanno malattie generali della

più svariata natura e malattie locali, ed aggiungere tutte quelle, che si traducono in un momento transitorio o permanente della emolisi in circolo.

Ma le cause si restringono, quando si voglia considerare quella urobilinuria che a noi interessa, *la urobilinuria permanente*. La constatazione di essa ha notevole valore clinico, perchè, in connessione coi dati dell'esame completo del malato, incide in senso negativo o positivo nella diagnostica delle malattie croniche del fegato.

Quando infatti si possano escludere, come è d'ordinario facile, malattie emolitiche, malattie generali croniche alle quali spesso partecipa il fegato (sifilide, malaria cronica etc.) e d'altra parte si aggiungano dati sugli organi ipocondriaci utili a circoscrivere diagnosi cliniche, *l'assenza di urobilina è sufficiente per escludere una diagnosi di cirrosi epatica, mentre la costante presenza è dato favorevole che avvalora un eventuale sospetto clinico di cirrosi.*

L'urobilinuria permanente cioè, pur non essendo fenomeno di univoca interpretazione, deve far parte di un complesso sintomatico per la diagnosi di cirrosi epatica. Se la urobilinuria permanente deve essere considerata come segno indispensabile della cirrosi allo stadio preascitico, non è problema risoluto in clinica.

LA TRIADE SINTOMATICA NELLA CIRROSI CONCLAMATA

L'esposizione del mio compito riuscirà più facile e più chiara, seguendo i passi che le mie ricerche hanno percorso: lo studio ha punto di partenza nel campo delle cirrosi con ascite e con diagnosi sicura, trova felice applicazione pratica nel campo delle cirrosi senza ascite e forse delle precirrosi.

In una prima tabella riassumo i dati clinici e di laboratorio su 18 cirrotici accertati clinicamente e spesso anatomopatologicamente.

TAVOLA I.

Numero	Nome	Sexo	Età anni	Stato degli organi	Uro- bilinuria	W. R.	T. A. J.	Annotazioni
1	M. G.	m.	46	Ascitico. Reticolo + fegato impiccolito. Milza non si palpa.	++	Potere anticomplementare +++ 0,10 a 0,01. (Citochol = neg.)	non eseguita	—
2	V. L.	m.	42	Ascitico. Fegato impiccolito. Milza notevolmente grossa. Reticolo + Ematurico.	+	Potere anticomplementare +++ 0,10 a 0,04. (Citochol ++)	++ 1:8 - 1:128	<i>Autopsia</i> : cirrosi epatica di Laënnec.
3	Cr. A.	m.	18	Ascitico. Fegato duro, 3 dita sotto l'arco. Milza a 3 dita dall'arco.	++	Negativa. (Citochol = negativa)	++ 1:8 - 1:128	<i>Splenectomia</i> . Cirrosi atrofica del fegato. Sopravvive.
4	B. D.	m.	23	Ascitico. Fegato duro, 2 dita sotto l'arco. Milza 2 dita dall'arco. Febbri periodiche.	++	Negativa. (Citochol = negativa)	+++ 1:8 - 1:256	<i>Splenectomia</i> . Cirrosi atrofica. Muore per trombosi porto-cava.
5	P. P.	f.	45	Ascitica. Fegato atrofico. Splenomegalia notevole.	+++	Potere anticomplementare ++ 0,10 a 0,05 (Citochol = negativa)	++ 1:8 - 1:128	—
6	O. F.	m.	51	Ascitico. Fegato atrofico. Itterico. Milza ingrandita.	+++	Potere anticomplementare ++ 0,10 a 0,06 (Citochol = negativa)	++ 1:8 - 1:128	<i>Autopsia</i> : Cirrosi atrofica di Laënnec. Trombosi portale.

TAVOLA I.

Numero	Nome	Sesso	Età anni	Stato degli organi	Uro- bilinuria	W. R.	T. A. J.	Annotazioni
7	C. P.	m.	53	Ascitico. Fegato atrofico. Mo- dica splenomegalia. Liquido perit. = posit. per tbc nella cavia.	+++	Azione anticomple- ment. +++ 0,10 a 0,01 (Citochol = negativa)	+++ 1:128 - 1:512	<i>Autopsia</i> : Cirrosi epa- tica. Atrofia di Laën- nec. Peritonite speci- fica, tbc.
8	F. J.	f.	50	Ascitica. Atrofia del fegato. Mo- dica splenomegalia.	++	Azione anticomple- ment. +++ 0,10 a 0,01 (Citochol = negativa)	+++ 1:8 - 1:512	—
9	L. V.	m.	52	Ascitico. Fegato atrofico. Mo- dica splenomegalia.	+++	Negativa. (Citochol = negativa)	negativa	<i>Autopsia</i> : Cirrosi atro- fica di Laënnec. Fegato peso gr. 1400.
10	P. C.	m.	46	Ascitico. Fegato atrofico. Milza appena ingrandita.	+++	Potere anticomplemen- tare ++ 0,10 a 0,06 (Meincke = negativa)	++ 1:8; 256	<i>Autopsia</i> : Cirrosi atro- fica di Laënnec. Fegato peso gr. 860.
11	C. E.	m.	47	Ascitico. Fegato duro, 2 dita sotto l'arco. Notevole spleno- megalia, 4 dita sotto l'arco.	+++	Potere anticomplemen- tare +++ 0,10 a 0,01	+++ 1:8 - 1:512	—
12	R. N.	m.	57	Ascitico. Fegato atrofico. Mo- dica splenomegalia.	+++	Potere anticomplemen- tare + 0,10 a 0,08 (Meincke = negativa)	++ 1:32 - 1:256	—

TAVOLA I.

Numero	Nome	Sesso	Età anni	Stato degli organi	Uro- bilinuria	W. R.	T. A. J.	Amolazioni
13	D. P. Q.	m.	49	Ascitico. Fegato duro, si palpa appena. Milza 2 dita sotto l'arco.	+++	Potere anticomplementare +++ 0,10 a 0,01 (Citochol = negativa)	+++ 1:32 - 1:512	—
14	T. G.	f.	44	Ascitica. Fegato atrofico. Milza all'ombelicale trasversa.	+++	Potere anticomplementare +++ 0,10 a 0,01 (Citochol = negativa)	+++ 1:64 - 1:512	Autopsia: Cirrosi atrofica di Laënnec.
15	C. G.	f.	42	Ascitica. Fegato atrofico. Milza a 4 dita dall'arco costale.	+++	Potere anticomplementare +++ 0,10 a 0,01 (Meinicke +++)	+++ 1:32 - 1:512	Autopsia: Cirrosi atrofica di Laënnec.
16	D. S. A.	f.	57	Ascitica. Fegato duro, 4 dita sotto l'arco. Milza non si palpa	+++	Negativa. (Meinicke = negativa)	+++ 1:32 - 1:256	Autopsia: Cirrosi atrofica di Laënnec.
17	R. U.	m.	45	Ascitico. Fegato 3 dita sotto l'arco, duro. Milza dura, 3 dita sotto l'arco.	+++	Negativa. (Meinicke = negativa)	+	—
18	P. B.	m.	64	Ascitico. Fegato impiccolito, non si palpa la milza.	+++	Negativa.	+	—

Sono in tutto 18 cirrotici: in 8 la diagnosi è sicura per i dati clinici al completo, in 9 v'è anche il controllo anatomopatologico, in uno il controllo operatorio (splenectomia).

Delle tante ricerche eseguite, tre particolarmente interessano per il nostro compito, e cioè la *Reazione di Wassermann*, la *Takata Ara Jetzler*, la *ricerca della urobilinuria*; esse sono state eseguite più volte nello stesso soggetto, sì da potere escludere ogni causa accidentale di errore di laboratorio.

I risultati sono i seguenti:

La *Reazione di Wassermann* sui 18 casi in 6 è stata negativa; in 12 v'era anticomplementarità del siero.

La *reazione di Takata Ara Jetzler* in 16 positiva (di queste 6 intensamente positive, 4 positive, 1 lieve), in 1 negativa, in uno non fu eseguita.

La *urobilinuria* nei 18 casi intensa, permanente, costante in tutti.

Traducendo le cifre in percentuali:

<i>Anticomplementarità del siero</i>	.	.	.	67 %
<i>Takata Ara Jetzler</i>	.	.	.	94 %
<i>Urobilinuria</i>	.	.	.	100 %

In undici dei 17 casi *completamente* studiati la triade sintomatica era completa (64%).

Analizzando i vari casi, si può trarre qualche dato di un certo interesse. L'*urobilinuria*, il segno più costante, è per lo più intensa; spesso non è proporzionale all'indice di bilirubina; urobilinuria intensa talora ed indice di bilirubina uguale a 7 cioè quasi normale.

L'*anticomplementarità del siero* è mancata in 6 casi: in due giovani soggetti, uno di 18 anni - cirrosi splenomegalica con ascite, operato di splenectomia con successo -, uno di 23 anni con cirrosi splenomegalica con ascite e febbre angiolitica - operato di splenectomia con obitus per flebite e trombosi della cava - in entrambi il reperto anatomico del fegato era quello di una cirrosi di Laennec; in due casi la diagnosi ha avuto controllo autoptico, negli altri due la sindrome clinica era al completo. L'*anticomplementarità* nello stesso malato è stata ripetutamente controllata e sempre titolata: in due essa era dimostrabile solo con dosi piuttosto alte di siero (0,04 - 0,08 - 0,10 (negli altri era talmente forte che, anche nella dose di 0,01 di siero, era impedita la lettura del risultato della W. R. Il fenomeno deviante del complemento è rimasto immutato per tutta la durata

della malattia, senza subire influenze dalla paracentesi ripetuta, dalla trombosi della porta, dalle ripetute fleboclisi di liquido ascitico.

La reazione di Takata Ara Jetzler in 6 casi ha raggiunto una alta positività (1:512), in 4 positiva 1:256, in 6 fino a 1:128.

Il grado di positività ha coinciso in parecchi casi col grado del potere deviante del siero. Negli esami ripetuti però mentre l'anticomplementarità è stato un fenomeno costante e fisso per grado, talora l'esito della Takata-Ara-Jetzler ha mostrato variazioni per ora inesplicabili; non è da escludere che il prelevamento e la conservazione del sangue possa avere talora influito alterando il fondamento fisico chimico e quindi il grado della Takata.

LA TRIADE SINTOMATICA NELLE ALTRE MALATTIE

Il complesso sintomatico di laboratorio è stato ricercato in altri malati comuni, affetti dalle più svariate infermità. Ho preferito nelle mie indagini gruppi di malati con alterazioni del fegato, con ittero, con splenomegalia, malati con infezioni croniche, quelli cioè nei quali si è trovato spesso un comportamento atipico e aspecifico della reazione di deviazione del complemento, nei quali qualche volta la Takata Ara Jetzler è positiva, nei quali l'urobilinuria è frequente. *Non ho mai trovato associate le tre reazioni urobilinuria, anticomplementarità, e T. A. J.*; solo in una categoria di malati si trovano associate frequentemente due delle reazioni (T. A. J. positiva anche a titolo alto, ed urobilinuria costante) nei fegati da stasi cronica, nei fegati cardiaci, (le così dette cirrosi cardiache); ma in essi è sempre mancata la anticomplementarità del siero. In questo gruppo di malati bisognerà più largamente ricercare, perchè forse sarà possibile distinguere la così detta cirrosi cardiaca, dalla vera cirrosi di Laennec in cardiopaziente, se la triade sintomatica si completa colla ricerca positiva del potere anticomplementare del siero.

Trovare la triade sintomatica, anticomplementarità del siero, Takata Ara Jetzler, e urobilinuria costante nella cirrosi di Laennec in alte percentuali, e solo in questa malattia, ha un significato assai importante e dal punto di vista biologico e dal punto di vista clinico. Biologicamente il rilievo induce a ritenere che la stessa base è fondamento delle due reazioni *potere anticomplementare del siero e flocculazione del colloide mercuriale*, qualunque sia la causa fisico chimica di questa particolare labilità del siero.

Clinicamente si può affermare che *la triade sintomatica è una caratteristica della cirrosi epatica di Laennec e solo di essa*, in tale percentuale (64%) che può entrare tra i mezzi utili diagnostici della cirrosi epatica.

LA TRIADE SINTOMATICA NELLO STADIO PREASCITICO DELLA CIRROSI EPATICA

Dimostrata la frequenza della triade sintomatica di laboratorio nella cirrosi epatica, si poneva un difficile problema clinico: poteva essere la triade sintomatica utilizzata per una eventuale diagnosi di cirrosi, quando, mancando l'ascite, le condizioni del fegato e della milza potevano indurre il sospetto, o, anche addirittura, quando lo stato di questi organi non avesse fermato l'attenzione del clinico, e nessun disturbo subiettivo fosse presente? In altri termini, *in base alla triade sintomatica, poteva essere affermata la diagnosi di cirrosi epatica, quando nessun dato obbiettivo autorizzava al sospetto e l'eventuale alterazione epatica decorreva in forma del tutto asintomatica?*

Tale problema è stato da me affrontato con poca speranza di un utile risultato: se, come abbiamo visto, i clinici disperano coi mezzi attuali di potere stabilire una diagnosi di sicurezza di cirrosi allo stadio preascitico, i sierologi affermano che la T. A. J. è negativa negli stadi precoci. È di JETZLER l'affermazione che la Takata-Ara è negativa negli stadi precoci; è degli autori, che lo hanno seguito, l'affermazione che la malattia deve essere grave ed avanzata perchè la reazione sia fortemente positiva; l'urobilinuria stessa è stata prospettata come segno di insufficienza epatica e specialmente caratteristica della cirrosi avanzata con ascite; ed, anche quando la triade sintomatica avesse fatto nascere il sospetto di cirrosi allo stadio preascitico, era difficile dimostrare che la diagnosi era giusta, in mancanza di mezzi di accertamento clinico e senza possibilità di accertamento anatomopatologico. Mi incoraggiava tuttavia un dato, che balzava senza equivoci dalle mie lunghe indagini, e cioè che era veramente eccezionale, al di fuori della cirrosi ascitica, ritrovare le tre reazioni associate nei sani o nei malati delle più svariate malattie. *L'eccezionalità del reperto poteva autorizzare a ravvicinare questi soggetti ai malati di cirrosi epatica conclamata.*

Mi sono rivolto con particolare attenzione, per risolvere l'imbrogliato problema, a due categorie di pazienti sui quali la clinica e il laboratorio potevano promettere di raccogliere un sicuro giudizio.

La clinica induceva a ricercare la triade sintomatica in quei pazienti, che presentavano alterazioni degli organi ipocondriaci, e che avevano urobilinuria permanente: la *serologia* indicava quei pazienti che davano, nella esecuzione della Reazione di Wassermann, impossibilità di risposta, per potere alto deviante del siero.

TAVOLA II.

Numero	Nome	Sesso	Età anni	Stato degli organi	Uro- bilinuria	W. R.	T. A. J.	Annotazioni
1	R. R.	m.	40	Fegato duro 1 dito sotto l'arco. Milza 1 dito sotto l'arco. Non ascite	+++	Azione anticomple- ment. +++ 0,10 a 0,01 (Meinicke = negativa)	+++ 1:32 - 1:512	Nessun disturbo sub- biottivo. Edemi in con- valesc. per empiema.
2	C. A.	f.	45	Miocardiosclerosi. Fegato 3 dita sotto l'arco, duro. Non si palpa la milza. Non ascite.	+++	Azione anticomple- ment. +++ 0,10 a 0,01 (Meinicke = negativa)	+++ 1:4 - 1:512	Entra in clinica per af- fezione febbrile acuta.
3	G. N.	m.	19	Epatosplenomegalia. Milza al- l'ombelicale trasversa. Subit- tero. Non ascite.	+++ pigm. +	Azione anticomple- ment. ++ 0,10 a 0,06 (Meinicke = negativa)	+++ 1:4 - 1:512	—
4	V. G.	m.	42	Insufficienza aortica. Epatosple- nomegalia. Ittero salvascanico. Non ascite.	+++ pigm. +	Azione anticomple- ment. +++ 0,10 a 0,01 (Meinicke = negativa)	1:16 - 1:256 ++	—
5	Q. L.	m.	40	Polmonite crupale. Fegato duro, 2 dita sotto l'arco. Milza 1 dito sotto l'arco. Emiplegia D. Non ascite.	+++	Potere anticomplemen- tare ++ 0,10 a 0,01 (Meinicke = negativa)	+++ 1:16 - 1:512	<i>Autopsia:</i> Cirrosi epa- tica di Laënnec Fegato gr. 1200, milza gr. 450. Tumore cerebrale.
6	D. L. A.	m.	55	Fegato impiccolito. Milza 2 dita sotto l'arco. Non ascite.	+	Potere anticomplemen- tare 0,10 a 0,005 +++ (Meinicke ++)	++ 2:8 - 1:128	Qualche anno prima era stato ricoverato con ascite con diagnosi di cirrosi in clinica med.

Mi sono finora imbattuto in 6 pazienti, ricoverati per malattie varie, nei quali nessun dato clinico avrebbe permesso di fare la diagnosi di cirrosi epatica e nei quali la triade sintomatica era presente e completa.

In una tavola (Tav. 2^a) riassumo i dati fondamentali.

Da essa si rileva:

1°) in tutti i casi l'urobilinuria è intensa, anche quando l'indice di bilirubina è basso (caso 3°);

2°) in tutti l'anticomplementarità del siero è intensa fino a 0,01 a 0,005, tranne che nel 6° caso, nel quale era completa solo da 0,05 a 0,10;

3°) in 4 casi la T. A. J. è positiva fino a 1:512, in 2 positiva a 1:256, in uno fino a 1:128.

La triade sintomatica cioè raggiunge nei 6 casi, caratteristiche tali, da essere considerata eguale a quella che abbiamo trovato nella cirrosi epatica di Laennec con ascite, e solo in essa. Si ha il diritto di concludere che i 6 pazienti hanno con ogni verosimiglianza alterazioni epatiche eguali a quelle del cirrotico.

Ma difficilmente una tale conclusione può essere accettata da chi non ha diretta esperienza del valore della triade sintomatica; agli occhi di essi la mia conclusione può avere anzi le apparenze di una petito di principio.

L'esame di ciascun malato, i dati anamnestici di uno, e il reperto anatomico in un altro caso potranno avere peso risolutivo nell'avvalorare le mie conclusioni.

Nel 3° caso si tratta di un giovane di 19 anni, che presenta epato-splenomegamia con ittero: la milza è alla ombelicale trasversa, il fegato deborda di tre dita, è duro; il malato non luetico non ha i segni di ittero emolitico, non ha ascite; la triade sintomatica di laboratorio è al completo e si accorda con l'orientamento clinico di una probabile cirrosi anascitica del fegato.

Il 2° caso è quello di una donna di 45 anni, modica bevitrice, non luetica, affetta da miocardiosclerosi, con due periodi di scompenso nel 39 e nel 40. Venne da noi per una infezione febbrile acuta, esauritasi subito dopo l'ingresso in ospedale, senza edemi, con polso frequente, con segni di bronchite diffusa, cuore modicamente ingrandito, con soffio sistolico su tutti i focolai; il fegato duro si palpa a tre dita sotto l'arco costale, non si palpa la milza. L'elettrocardiogramma dimostra ritmo sinusale regolare, oscillazioni di ampiezza molto ridotte in tutte le derivazioni. La paziente presenta inoltre una lieve sindrome basedoviana (gozzo lieve; esof-

talmo, con Graefe positivo, tremori, metabolismo basale 49,64 [+ 37]). La reazione di Wassermann mostra potere anticomplementare del siero il 9-4-40, tale si mantiene il 18-4-40, il 22-4-40 e il 6-5-40 alle diluizioni del siero da 0,10 a 0,01. Meinicke negativa ripetuta 4 volte. La T. A. J. dà flocculazione intensissima da 1:4 a 1:512; l'urobilinuria, controllata quotidianamente, è sempre intensa. Tra le altre ricerche eseguite la cloruremia 8,45‰, la glicemia 1,25, la colesterinemia 1,27; azotemia 0,57; rapporto albumina globuline 1,25; Hymans V. der Berg indiretta leggermente positiva, indice di bilirubina 11 (normale 7).

Nessun dato per sospettare un fegato cirrotico: non aumentata la milza, il fegato, un po' grosso, può trovare la sua spiegazione nelle condizioni del miocardio; ma nè sulle condizioni del fegato cardiaco nè sulle condizioni della tiroide poteva trovare adeguata spiegazione la triade sintomatica: cardiaci, con fegato da stasi cronica, possono dare T. A. J. positiva e urobilinuria permanente, ma l'esperienza su tutti i fegati cardiaci, da molti anni osservati, afferma in maniera assoluta che in essi non compare mai l'anticomplementarità del siero, qualunque sia l'età, la gravità dello scompenso, e la grave condizione del fegato cardiaco da stasi.

Il 1° caso riguarda un uomo di 40 anni, meccanico, modico bevitore e fumatore, che da giovane aveva avuto blen. e ulceri multiple, sempre con ripetute reazioni di Wassermann negative. Sei mesi prima dell'ingresso in clinica, aveva avuto infezione prolungata febbrile, diagnosticata come paratifo, e seguita da pleurite purulenta che aveva richiesto atto operativo, (costotomia), e lunga degenza in ospedale. Durante la convalescenza comparve edema notevole degli arti inferiori, senza segni di flebite, che si esaurì senza altra cura, al di fuori del riposo, in due settimane. L'esame clinico, oltre agli esiti di un empiema operato, presentava solo fegato duro, un dito sotto l'arco costale; milza palpabile nelle inspirazioni, 2 cm. sotto l'arco costale, dura.

La reazione di Wassermann: azione anticomplementare del siero saggiata da 0,10 a 0,01, Meinicke negativa; la reazione si mantiene immutata eseguita tre volte nella degenza di un mese. La reazione di T. A. J. positiva intensa da 1:32 a 1:512. L'Urobilinuria intensa, quotidianamente controllata. Altre ricerche: Azotemia 0,30; Glicemia 1 p. mille; Bilirubinemia 6 s. M.; Hymans, leggermente positiva l'indiretta.

Il malato è uscito in ottime condizioni generali, senza alcun disturbo subiettivo, ma con la triade della cirrosi positiva, e una spia clinica nel piccolo tumore di milza duro; è stato avvisato, consigliato sulle norme igieniche da seguire, e sarà seguito.

Il 4° caso riguarda un uomo di 42 anni, tranviere, con moglie e figli sani, che a 17 anni ebbe ulcera unica e che a 31 fu riconosciuto affetto da insufficienza aortica; sebbene da R. di Wassermann fosse negativa, fu consigliato di eseguire lunghe cure antiluetiche. Entra in Ospedale per ittero, che insorge durante una cura antiluetica di neosalvarsan e bismuto. Nell'ingresso l'ittero è in diminuzione, il malato è senza febbre, le feci sono colorate; oltre alle note della insufficienza aortica, ben compensata, si rileva una epatosplenomegalia con fegato a 4 dita dall'arco costale duro; milza debordante 3 dita dall'arco, dura. Non ascite. Scomparso l'ittero, la sintomatologia clinica rimane invariata. Durante la malattia, l'agglutinazione con sette ceppi di leptospire è negativa (Babudieri), l'inoculazione in cavia con sangue e con urina del malato negativa; la Hymans, positiva pronta la diretta, l'indiretta fortemente positiva; indice di bilirubina 85 s. M.; Azotemia 0,39; Glicemia 1,42.

Potere anticomplementare del siero da 0,10 a 0,01, Meinicke negativa

Reazione di T. A. J. positiva 1:16 - 1:256.

Urobilinuria sempre intensa durante la fase regressiva dell'ittero, sempre intensa in corso di convalescenza dopo circa un mese.

Esce dall'ospedale con esame obbiettivo immutato, per quel che riguarda gli organi ipocondriaci, cioè con epatosplenomegalia, e con la triade sintomatica della cirrosi.

In questi primi 4 casi il 3° e il 4° offrono un tale accordo tra la parte clinica e la triade sintomatica di laboratorio che non ripugna di accettare il sospetto e perfino la certezza di uno stadio preascitico della cirrosi; ma nel 1° e nel 2° caso l'esame clinico non giustifica il sospetto di cirrosi, mentre la triade sintomatica è quella della cirrosi epatica di Laennec costituita, conclamata.

Mentre per me in questo consiste il grande valore del rinvenimento della triade sintomatica, che svelerebbe cirrotici insospettati, vi può essere chi pensa che non è sufficiente essere convinto per accettare tale opinione e che anzi il trovare la triade in soggetti, peraltro normali, può rappresentare un dato che ne svaluta la specificità, potendosi riscontrare in soggetti perfino sani.

E' facile contestare una simile critica: Takata-Ara fortemente positiva e Urobilinuria permanente affermano che il soggetto non è sano, anche se l'esame clinico è negativo; la concordanza dei due dati converge nella non integrità del fegato; è l'anticomplementarità del siero, che, secondo me, si aggiunge a definire la qualità della lesione, che deve essere riportata alla cirrosi di Laennec.

Un controllo anatomico era però indispensabile, almeno in un certo numero di casi, per far tacere sospetti e diffidenze; e il controllo è venuto assi dimostrativo.

Si tratta del 5° caso, un uomo di 54 anni, entrato in ospedale il 10 giugno '40, contadino, modico bevitore, che nega malattie veneree, ammogliato con un figlio nato a termine e con sette prematuri (moglie sana e con R. W. negativa). Entra in ospedale per polmonite crupale destra, in terza giornata di malattia. Oltre ai dati semeiologici classici della polmonite, con stato generale grave, l'esame clinico dà: fegato duro per consistenza, a tre dita dall'arco costale; la milza dura sporge un dito dall'arco costale nelle profonde respirazioni. Un sommario esame del sistema nervoso non rivela nè deficit motorio, nè disturbi della sensibilità; il sensorio è leggermente annebbiato. Un esame delle urine rivela presenza di albumina in tracce, e di abbondante *urobilina*; non pigmenti biliari; qualche emazia, rari cilindri nel sedimento.

Bilirubinemia 55 s. M.

Hymans diretta precoce negativa, ritardata positiva, indiretta positiva. *Takata-Ara-Jetzler* positiva sul siero di sangue 1:256.

Reazione di Wassermann: potere anticomplementare del siero completo, a 0,10, e tale si mantiene fino a 0,04, incompleto fino a 0,01; nelle dosi di siero da 0,04 a 0,01 la reazione di Wassermann è negativa, pur con ritardo di emolisi notevole nel controllo. La *Meincke* negativa.

In decima giornata di malattia compare *liquido pleurico a D*, a contenuto polinucleare, senza germi. Assoggettato a trattamento sulfamido-piridinico, guarisce lentamente, con convalescenza stentata.

Gli esami sono ripetuti più volte durante la lunga convalescenza: urobilinuria sempre intensa, potere anticomplementare del siero al titolo trovato la prima volta costante; T.A.J. positiva.

Comincia ad alzarsi, ma nella stazione eretta ha frequenti vertigini, che la moglie assicura essere cominciate da qualche anno. L'esame del sistema nervoso ripetutamente è negativo; il *liquor* dà lieve aumento della albumina (0,38 per mille), negativa la reazione di Wassermann nel liquor; Nonne negativa, Pandy leggermente positiva. Il fondo oculare dà *modico pallore temporale delle papille*.

Dopo un mese circa di degenza, e precisamente alla metà di Luglio, il paziente si lamenta di dolori alla metà sinistra del corpo. In occasione di un nuovo esame obbiettivo possiamo mettere in evidenza una lieve emiparesi sinistra, senza Babinski, ma con partecipazione del faciale inferiore dello stesso lato. L'emiparesi nei giorni consecutivi acquista le caratteristiche di una emiparesi notevole, a tipo spastico, senza disturbi

apprezzabili della sensibilità; contemporaneamente si osserva un decadimento progressivo mentale, con « tendenza allo scherzo » (Witzelsucht). Viene a morte il 9 Agosto '40. *Diagnosi clinica: Polmonite crupale pregressa S; Epatite sclerotica (cirrosi preascitica); Emiplegia sinistra.*

All'autopsia (dott. Lelli): Voluminoso Tumor cerebri frontoparietotemporale dello emisfero destro, infiltrante la sostanza nervosa. Sinfisi pleurica destra, aderenze pleuriche multiple a S. Cuore indenne.

Cirrosi atrofica del fegato (peso gr. 1200). Milza ingrandita con modico aumento del connettivo (gr. 450). Reni da stasi. Un esame istologico dà il classico quadro della cirrosi di Laennec: profonda alterazione strutturale, per la presenza di fasci fibrosi di varia dimensione, con infiltrati linfocitari, che frammentano la massa epatica in lobuli grossolani di varia ampiezza. La cellula epatica presenta in taluni punti segni di degenerazione grassa. La milza è fortemente congesta, la capsula è ispessita, sono ben riconoscibili i follicoli linfatici, la cui arteria ha pareti ispessite.

Il controllo anatomico dava la spiegazione della emiplegia e della morte rivelando un tumore cerebrale quasi asintomatico (lievi vertigini, mai cefalee, fino all'ingresso in clinica); sospettato nella convalescenza della polmonite, al momento della comparsa della emiplegia, progressivamente installatasi con Witzelsucht, e potendosi escludere ogni probabilità di ascesso cerebrale; ma l'autopsia era ai nostri occhi specialmente importante, perchè dava la *conferma alla diagnosi di cirrosi epatica, affermata in vita per una particolare sindrome di laboratorio, la triade diagnostica anticomplementarità, reazione di Takata Ara Jetzler, e urobilinuria costante.* Nessun dato obbiettivo, neppure il fegato duro e leggermente ingrandito e la milza leggermente aumentata di volume e l'urobilinuria stessa avrebbero dato il diritto a tale diagnosi, forse nemmeno a sospettarla.

Il controllo anatomico confermava la diagnosi clinica e dava per la prima volta il suggello alla valorizzazione di quello che sembrava una ipotesi di lavoro; rendeva solido l'edificio pazientemente costruito attraverso rilievi, avvicinamenti e ragionamento.

Nell'ultimo caso, il 6°, la triade sintomatica lo identificò come un altro malato di cirrosi preascitica, ma ricerche più accurate anamnestiche ne trasformarono la figura, perchè permisero di riconoscere un vero cirrotico, già ascitico, in periodo di compenso vascolare. In effetti il malato ci si presentò coi segni seguenti: uomo di 55 anni, bevitore, luetico, curato con ripetute cure salvasaniche; già malarico, aveva sofferto anche di sciatalgia a D; entra in clinica in stato confusionale, per intossi-

cazione uremica, albuminurico, con ematuria e cilindruria, con azotemia alta (1,46). Ha segni di bronchite diffusa e di lieve insufficienza cardiaca.

Il fegato non si palpa, la milza si palpa due dita sotto l'arco; esiste lieve reticolo venoso della parete addominale. Non liquido n. l. addome.

La reazione Wassermann non può esser letta per un *forte potere anticomplementare del siero che va da 0,10 a 0,005* (concorde il risultato in 4 esami consecutivi), *la Takata Ara Jetzler positiva da 1:8 a 1:128, Urobilinuria modica costante. Citochol positiva intensa.*

La triade di laboratorio, in accordo coi segni clinici (fegato non palpabile, notevole tumore di milza), fanno emettere la diagnosi clinica di cirrosi epatica, in stadio preascitico, in soggetto luetico, con nefrite acuta. Quando tale diagnosi era già stabilita, in soggetto confuso e quindi senza dati anamnestici, si ebbero dai parenti notizie precise sul passato del paziente: egli era stato ricoverato qualche anno prima in Clinica Medica per idropeascite; era stato vuotato di abbondante quantità di liquido, ed era uscito con diagnosi di Cirrosi epatica. Quel malato adunque, che la triade diagnostica rivelava come un cirrotico nello stadio preascitico, era un vero cirrotico, che aveva superato un primo stadio ascitico e che si trovava in uno stadio di compenso circolatorio collaterale, ma la sindrome utilizzata per la diagnosi, non aveva fallito nemmeno questa volta nell'identificare la cirrosi quando mancava l'ascite.

Io sono convinto che anche gli altri quattro casi da me osservati, e che saranno seguiti con la massima diligenza, sono altrettanti casi di cirrosi epatica di Laennec nello stadio preascitico, che per ora si sottraggono al controllo dei comuni mezzi diagnostici.

Eventuali interventi chirurgici, eventuali malattie acute, che determinino l'esito letale, potranno, in casi particolari, diventare mezzi di controllo: ma perchè tali eventualità possano essere utilizzate, è necessario che l'attenzione sia rivolta sistematicamente

1°) ai soggetti che presentino epatosplenomegalia ed urobilinuria;

2°) ai soggetti che negli esami di deviazione del complemento presentino il fenomeno dell'anticomplementarità.

Seguendo queste spie clinica e di laboratorio, si dovrà aggiungere, nei casi sospetti, la reazione di T.A.J., e solo così i termini di valutazione del vero valore della triade sintomatica potranno essere allargati e la clinica potrà assicurarsi un mezzo utile per la diagnosi di cirrosi epatica nello stadio preascitico.

Io mi auguro che l'avvenire sia ricco di controlli e possa dare ragione a questi miei apprezzamenti, frutto di lungo e appassionato esame.

CONCLUSIONI

1. — Nella cirrosi epatica conclamata, con ascite, in forti percentuali, si associano tre segni importanti: *urobilinuria costante, anticomplementarità del siero, e reazione di Takata-Ara-Jetzler positiva.*

2. — Tale *Triade sintomatica* non è stata mai trovata al completo in altre malattie.

3. — La triade sintomatica è *sufficiente per la diagnosi di cirrosi, anche quando manchi l'ascite, o in soggetti che non presentano peraltro segni clinici di cirrosi epatica (stadio asintomatico della cirrosi).*

4. — Nella valutazione, ha significato assolutamente probativo l'alto titolo del potere anticomplementare del siero (fino a 0,01 a 0,05), la completezza della reazione di Takata Ara Jezler (fino a 256 a 512), l'intensità della urobilinuria costante.

RIASSUNTO. — L'A. studia il problema diagnostico della cirrosi epatica nello stadio preascitico e ne segnala le deficienze e ne afferma l'impossibilità.

Egli trova che *nella cirrosi costituita, con ascite, esiste in forte percentuale, una triade sintomatica di laboratorio, che ha valore di specificità: anticomplementarità del siero, Takata-Ara-Jetzler positiva, urobilinuria permanente. In nessuna altra malattia la sindrome si trova al completo.*

Ricercando tra i soggetti sospetti (epatosplenomegalie con urobilinuria) e tra i non sospetti, sulla guida dell'anticomplementarità del siero, ha potuto identificare fra soggetti apparentemente sani e in soggetti che facevano sospettare alterazioni patologiche del fegato la triade sintomatica, e, in base ad essa, ha identificato casi di cirrosi nello stadio preascitico. Il controllo autoptico in un caso ha dato ragione all'affermazione clinica.

Secondo l'A. la *triade sintomatica al completo è segno di cirrosi epatica, anche quando manchi ogni segno clinico. utile al sospetto o alla diagnosi di cirrosi.*

