

Misc 173 / <sup>49</sup>  
~~53~~

Prof. G. FRONTALI

ACRODINIA E FATTORE  $B_6$

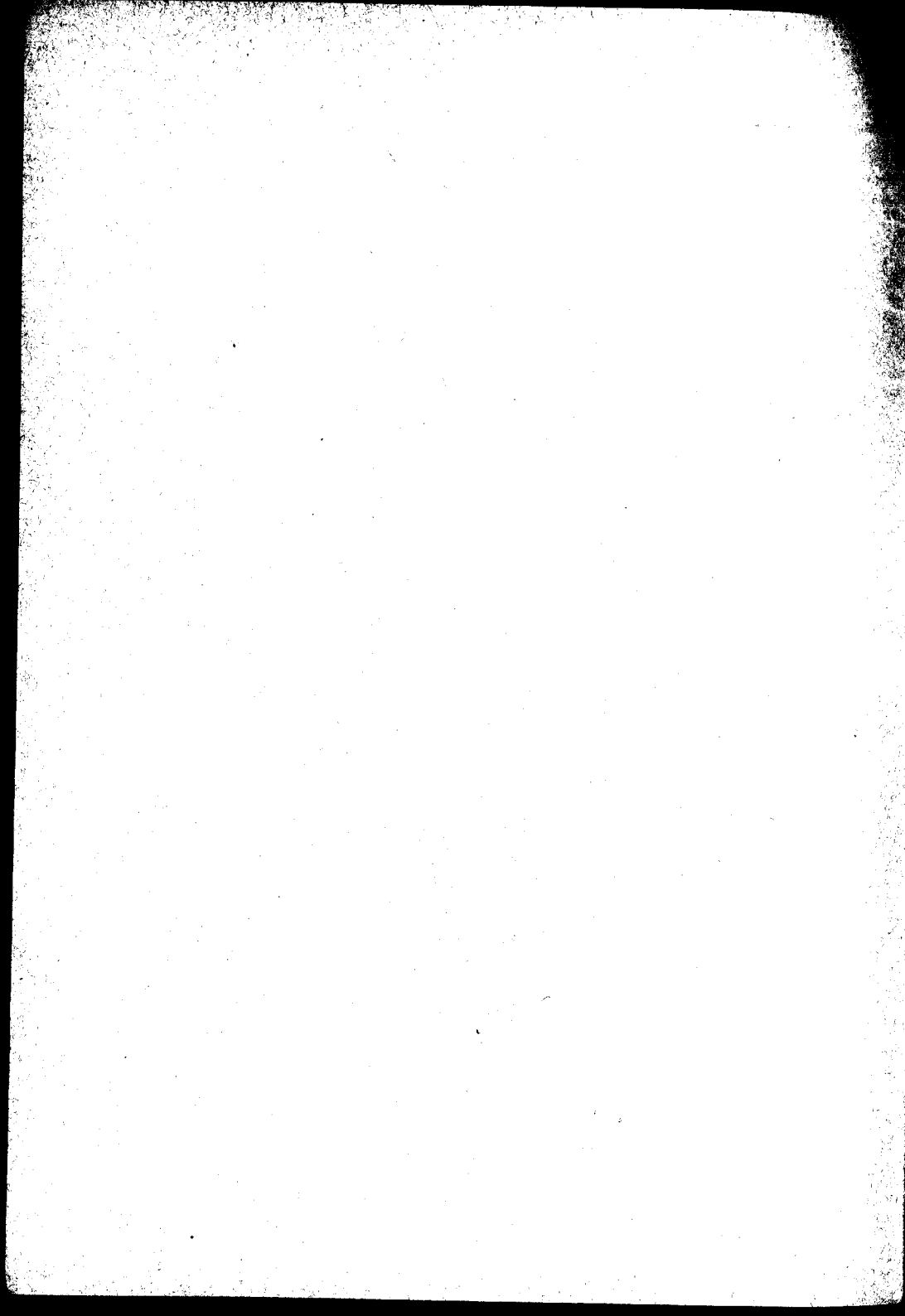
Estratto dal BOLLETTINO E ATTI  
DELLA ACCADEMIA MEDICA DI ROMA

Anno LXXIX (1943) - Fasc. 11



DITTA TIPOGRAFIA CUGGANI  
ROMA - VIA DELLA PACE, 35

1944



CLINICA PEDIATRICA DI ROMA

---

PROF. G. FRONTALI

# ACRODINIA E FATTORE $B_6$

*Relazione inaugurale dell'Anno accademico 1943-44*  
*Seduta del 26 novembre 1943 della Accademia Medica di Roma*

---



PROF. G. FRONTALI

## ACRODINIA E FATTORE $B_6$

Parlando ad un pubblico medico dagli interessi vari e divergenti, ho preferito per questa relazione un argomento che in questi ultimi anni ha polarizzato l'attenzione non soltanto di pediatri, ma anche di dermatologi e di neurologi, quale è quello che si riferisce all'*acrodinia*.

Si tratta di malattia essenzialmente infantile. Infatti i casi descritti con questo nome in adulti a Parigi fra il 1828 e il 30 non vengono ormai più considerati neppure dagli autori francesi come corrispondenti a quelli che oggi vengono qualificati come *acrodinia infantile* e che interessano il bambino dall'età del lattante fino alla pubertà, con un massimo fra i 2 e i 3 anni di vita.

Da un punto di vista storico tutti sono ormai d'accordo nel ritenere che il SELTER fu il primo nel 1903 a descrivere in 8 casi questo nuovo quadro morboso da lui designato come *trofodermatoneurosi*. Ma questa comunicazione non trovò da principio alcuna eco. Seguì nel 1914 lo SWIFT di Adelaide in Australia, descrivendo 14 osservazioni di un'affezione analoga, cui diede il nome di *eritroedema*. Altri medici australiani proposero i nomi di « pink disease » (morbo roseo) e quello di « raw beef hands and feet » (mani e piedi color carne di manzo cruda). In America BYFIELD (di Yowa City) pubblicò 17 osservazioni di una sindrome simile a pellagra (« a polyneuritic syndrome resembling pellagra ») col nome di *acrodinia*, che è il più usato dagli autori francesi.

Ma si deve al FEER di Zurigo una descrizione particolarmente completa della malattia ch'egli presentò al Congresso dei pediatri svizzeri del 1922 e di cui diede una monografia esauriente comparsa nel 1923 negli « *Ergebnisse der Inn. Medizin u. Kinderheilk.* » sotto il titolo « una peculiare neurosi del sistema nervoso vegetativo nel bambino di prima infanzia ».

Da ciò il nome di « morbo di Feer », o più esattamente « di Selter Swift - - Feer ».

Ad attestare l'interesse dal punto di vista pediatrico di questa affezione basti considerare ch'essa costituì il tema principale di relazione al 9° Congresso dei pediatri di lingua francese a Bordeaux nel 1936.

Per quanto la letteratura sull'acrodinia abbia in questi ultimi anni assunto un'estensione ormai non più facilmente dominabile, pure una serie di problemi relativi all'etiologia, alla patogenesi e soprattutto alla terapia di quest'affezione tormentosa per i piccoli pazienti, per i genitori e quasi altrettanto per il medico, debbono considerarsi tuttora *sub iudice*.

D'altra parte la conoscenza che ne ha di solito il medico pratico è assai scarsa o nulla, se si considerano le diagnosi svariate con cui vengono indirizzati alla Clinica casi di questo genere.

Riguardo alla *diffusione geografica* questa interessa particolarmente la Francia, la Svizzera, determinate regioni della Germania, i Paesi Bassi, il Belgio, la Gran Bretagna, l'Australia e gli Stati Uniti d'America con notevoli differenze fra una regione e l'altra. Secondo PÉHU, che si è particolarmente interessato della sua distribuzione geografica, la malattia sarebbe pressochè assente nelle penisole europee meridionali (iberica, apenninica, balcanica), come pure nei paesi scandinavi.

Le osservazioni italiane sono state infatti finora assai scarse e si limitano ad un caso ampiamente illustrato (anche dal punto di vista anatomo-istologico) da FRANCONI e VIGI, ad un caso di SCARZELLA, di DARDANI e pochi altri, ai quali dobbiamo aggiungere però 10 osservazioni nostre di casi conclamati. L'affezione non manca d'altra parte nei Balcani, come attestano i 45 casi del MEYERHOFER di Zagabria. Anche nei paesi scandinavi vengono gradatamente aumentando le pubblicazioni di casi tipici.

Messo sull'avviso dalla letteratura ed anche da conversazioni personali con FEER, PÉHU, GLANZMANN io stesso ho ricercato casi del genere fra il vasto materiale della Clinica Pediatrica di Padova, non riuscendo a scoprire se non poche forme atipiche e fruste in 10 anni su complessivi 6500 bambini ricoverati. Per contro negli ultimi 2 anni (su circa 1600 ricoverati) sono venuti alla nostra osservazione 10 casi tipici (oltre a 2 casi della mia pratica privata) di media e di notevole gravità, cioè il 0,62 % sui ricoverati e sono stati studiati nella Clinica ch'io avevo allora l'onore di dirigere. In nessuno di questi casi la diagnosi fu posta prima del loro ricovero in Clinica.

Dal punto di vista stagionale abbiamo notato, come altri, una maggiore frequenza di casi (8 su 10) nel « semestre ibernovernale » dell'anno (cioè fra il novembre e l'aprile). Si tratterebbe secondo queste osservazioni, in contrasto con quanto è noto della pellagra, di una affezione « eliofoba » per adoperare la terminologia del WÖRINGER.

I nostri casi hanno riguardato bambini fra 1 e 11 anni, di cui 6 femmine e 4 maschi. La predilezione per il sesso femminile è stata notata anche da altri, in misura non particolarmente spiccata.

Essi provenivano tutti dal ceto rurale povero. I 2 casi della pratica privata riguardavano il ceto impiegatizio cittadino. Le condizioni alimentari di tutti presentavano particolarità, sulle quali ritorneremo.

Salvo 2 casi, verificatisi in due fratelli, i nostri casi hanno avuto un'insorgenza del tutto sporadica. Altri due casi si sono verificati in due annate successive in una frazione d'uno stesso comune. Per il rimanente un solo caso si verificava in un intiero comune od in un'intiera provincia. Nessuno è derivato da un caso precedente come per contagio, neppure i casi notati in 2 fratelli, in quanto entrambi ammalarono contemporaneamente e nello stesso tempo furono ricoverati. Se mai avrebbero dovuto essersi contagiati da altra fonte, non riscontrata. Ma sono da considerare fra le possibili cause anche le medesime condizioni di vita e di alimentazione.

Molti Aa. hanno osservato però in famiglie numerose un solo caso di acrodinia. In tutta la letteratura si trovano circa 20 famiglie in cui si è verificato più di un caso. Nessun caso di contagio si è osservato in ospedali malgrado la mancanza di provvedimenti diretti all'isolamento. Noi possiamo confermare quest'osservazione in base alla nostra esperienza.

A questo proposito BEUTTER ha osservato 2 casi in una stessa famiglia, di cui il secondo è ammalato dopo un intervallo di un mese; entrambi vennero a morte. Inoltre GLANZMANN riferisce di un'apparente trasmissione che sarebbe avvenuta nella sua Clinica di Berna; ma egli non può escludere che il secondo caso presentasse già qualche sintoma non molto appariscente della malattia (malumore, apatia) prima dell'ingresso in Clinica. L'affezione sarebbe divenuta manifesta dopo una forma influenzale in due tempi, il primo caratterizzato da rinofaringite e otite media, l'altro da *miliaris rubra*.

Nei nostri 2 casi verificatisi in un fratello di 8 ed in una sorella di 11 anni i genitori riferiscono che in entrambi il 15 novembre 1942 si è verificata febbre modica al termotatto con cefalea e dolori addominali. Dopo 5 e 8 giorni rispettivamente entrambi parvero guariti. Soltanto dopo 25 e 40 giorni rispettivamente essi presentarono, in piena apiresia, le prime manifestazioni tipiche dell'acrodinia. Riesce difficile stabilire se l'affezione febbrile abbia rappresentato la fase iniziale della malattia, essendo stata seguita da un periodo di 3-6 settimane di pieno benessere. In altri 2 casi (di 14 e 18 mesi) le prime manifestazioni di

astenia sono seguite ad un'affezione febbrile durata pochi giorni con manifestazioni catarrali delle prime vie respiratorie, diagnosticata come influenza. Nessuno degli altri casi ha presentato nè all'inizio, nè durante l'intero decorso manifestazioni febbrili, onde siamo tratti a ritenere quella che alcuni A. hanno considerato come la fase iniziale della malattia, rappresentata da una forma influenzale intercorrente con febbre per 2-5 giorni, rinofaringite, tracheite, eventuale tumefazione dei gangli al collo o miliare rossa, come non obbligata.

Che questa cosiddetta prima fase possa essere sostituita da un'altra malattia infettiva meglio caratterizzata, è dimostrato dai casi di STOOS, POREZ, DEUTER, insorti in seguito a morbillo, oppure da quelli di TEBBE, GLANZMANN e da uno dei nostri in seguito a vaccinazione, a pertosse o ad ilttero catarrale.

Non è possibile quindi seguire il GLANZMANN nella sua concezione che la *miliaris rubra* sia per l'acrodinia altrettanto caratteristica, quanto l'eritema nodoso per la tubercolosi infantile.

Abbiamo piuttosto l'impressione che infezioni varie possano favorire l'insorgenza dell'acrodinia senza perciò rappresentare un elemento dimostrativo del fatto che all'origine di quest'ultima esista un'infezione da germe o da virus tuttora ignoto.

Noi sappiamo quali rapporti intercedono ad es. fra infezioni ed avitaminosi nel senso che varie infezioni vengono favorite dalla disergia legata ad una data ipovitaminosi ed una volta insorte favoriscono a loro volta l'insorgenza della stessa avitaminosi in forma conclamata. Si stabilisce così un circolo vizioso fra infezione ed avitaminosi, che troviamo assai frequente nella cheratomalacia, nello scorbutto, nel rachitismo, nella pellagra ecc. Ciò spiega perchè molte avitaminosi (lo scorbutto, il beriberi, la pellagra) sono state considerate in un primo tempo come malattie infettive insorgenti in forma epidemica.

Fra le prime manifestazioni proprie della malattia, rilevate anamnesticamente nei nostri casi dobbiamo citare la comparsa di *dolori* nelle regioni lombari, agli inguini, nel cavo popliteo, lungo gli arti inferiori, all'addome, alle spalle, ai gomiti, ai polsi, cioè ora lungo i tronchi nervosi, ora alle articolazioni. Tali dolori si esacerbavano particolarmente la notte, svegliando i piccoli pazienti dal sonno. Comprimeo le sedi dolenti o strofinandole dolcemente, sembravano attenuarsi.

Dopo un periodo vario da 8-10 giorni fino a 1-2 mesi dall'inizio della sintomatologia dolorosa, puramente subiettiva, si è cominciato a rilevare *tumefazione* delle dita delle mani e dei piedi con *arrossamento* a chiazze ora cianotiche, ora rosso-chiare, che si osservavano anche alla

punta del naso, alla sommità delle gote, ai padiglioni auricolari e che erano rilevabili ancora obiettivamente all'ingresso dei bambini in Clinica (vedi fig. 1).

A tali modificazioni corrispondeva la comparsa alle palme delle mani ed alle piante dei piedi, senza escludere le rispettive regioni dorsali, di una *desquamazione* lamellare a lembi più o meno ampî, che circoscri-



FIG. 1.

Tumefazione e colorito rosso violaceo delle mani, della punta del naso e della sommità delle gote.

vevano figure a contorni policiclici, come se derivassero dall'apertura di bolle. Talora si è potuto assistere alla comparsa di queste bolle, che si aprivano senza rivelare un contenuto liquido apprezzabile (vedi figure 2 e 3).

La desquamazione in un caso è stata talmente abbondante in corrispondenza delle palme e delle piante da giustificare il sospetto di una pregressa scarlattina, che ha potuto essere esclusa mediante la prova di CHARLTON-SCHULTZ eseguita col siero del paziente sopra un esantema sicuramente scarlattinoso.

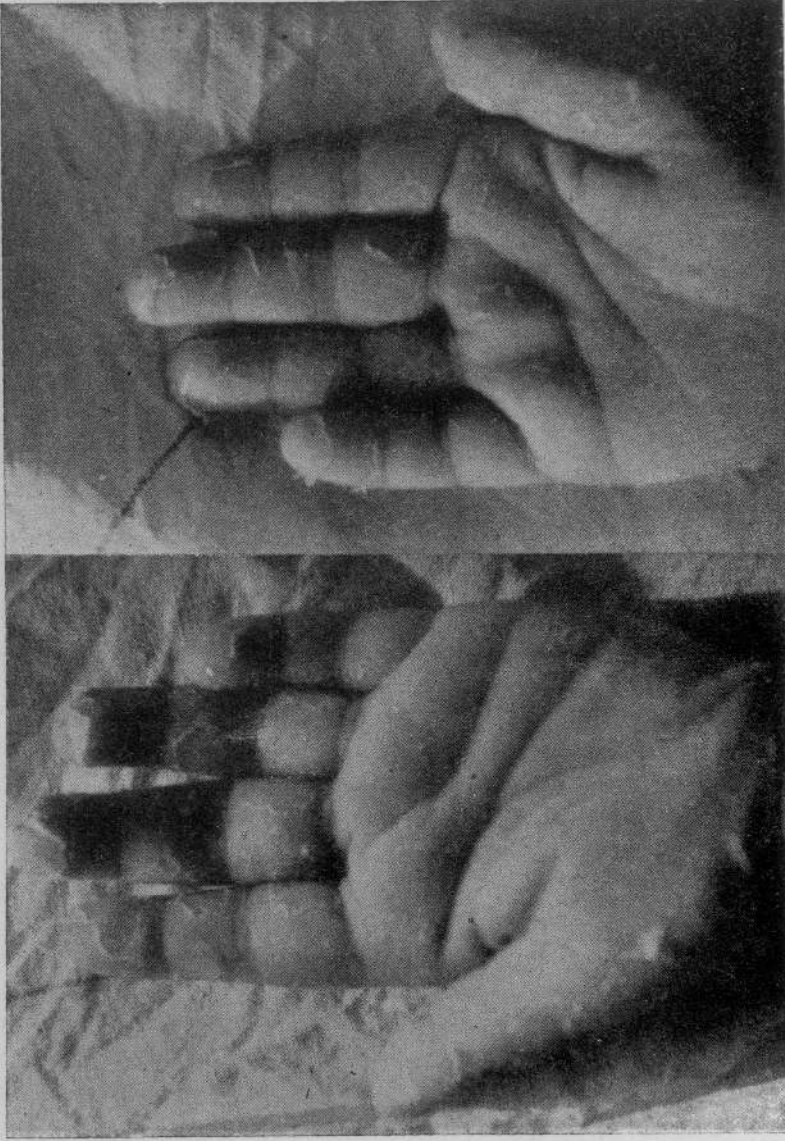


FIG. 2.

Desquamazione lamellare alla palma delle mani e lembi piuttosto ampi, che circoscrivono figure e contorni policiclici, come se derivassero dall'apertura di bolle (caso n. 3).

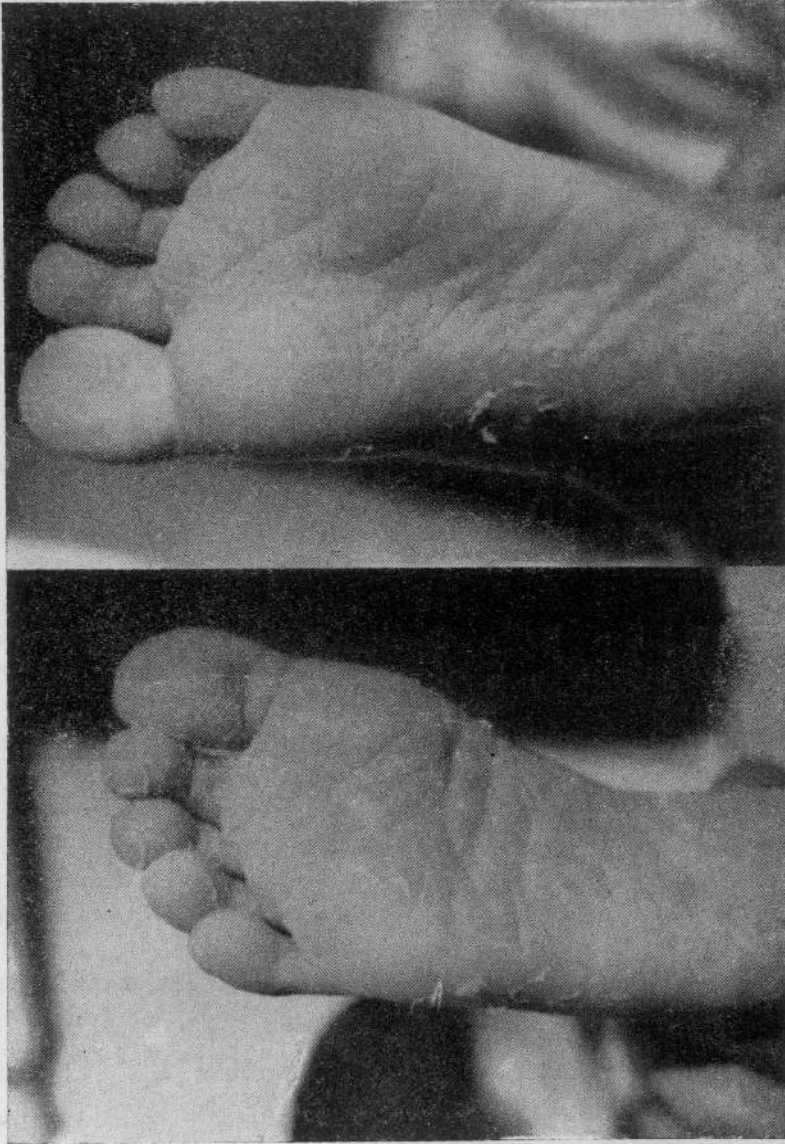


FIG. 3.  
Desquamazione lamellare alla pianta dei piedi a lembetti epidermici, che circoscrivono figure e contorni policiali (caso n. 3).

Quasi contemporaneamente insorgevano pure *alterazioni secretorie*, che riguardavano anzitutto la secrezione sudorale particolarmente intensa in corrispondenza delle mani e dei piedi, ma anche in altre parti del corpo (alla fronte, al labbro superiore, che apparivano imperlati di sudore; al collo, al dorso, alle ascelle, agli inguini, fino al punto da inzupparsi talvolta la camicia e le lenzuola). Il sudore aveva spesso un odore sgradevole, tale da ricordare quello dell'urina di topo (« a mousy odour » secondo WYLLIE e STERN). L'iperidrosi palmare e plantare non era però in rapporto proporzionale con le manifestazioni bollose e desquamative e queste si presentavano anche quando l'iperidrosi mancava.

A ciò si aggiunga una scialorrea in alcuni casi particolarmente spiccata, per cui i bambini erano costretti a deglutire spesso, oppure la saliva defluiva dagli angoli orali.

Anche la lagrimazione poteva essere aumentata, alimentando uno scolo fluido dal naso.

In rapporto con modificazioni circolatorie, sulle quali ritorneremo, oppure anche con la traspirazione abbondante le mani e i piedi si presentavano freddi al tatto.

Per contro i bambini accusavano alle estremità sensazione di calore urente, parestesie con carattere di formicolii, di punture di spillo, oltre che dolori lancinanti, onde cercavano di evitare ogni contatto come se questo esacerbasse i loro dolori e, quando potevano, cercavano di immergere le mani nell'acqua fredda, dimostrando di risentirne un certo sollievo.

Per lo più essi erano tormentati da un prurito continuo, per cui la loro occupazione preferita consisteva nel grattarsi o strofinarsi le mani e i piedi fra loro o nel tenere i piedi nelle mani e grattarli dolcemente.

Il grattamento, talvolta furibondo, ed in qualche caso anche la ritenzione sudorale in glandole dal dotto escretore occluso, ha dato luogo in parecchi casi alla formazione di ascessolini cutanei, a paronichie, a paterecci, a diffuse piodermi.

A carico delle *mucose*: si notavano spesso disepitelizzazioni della mucosa orale e della lingua a chiazze, specie lungo i margini, con ulcerazioni talora anche profonde, oppure la mucosa linguale si presentava liscia, con papille atrofiche, arrossata e lucente.

D'altra parte si notava *inappetenza ostinata e dimagrimento*. Lo stato di denutrizione però era generalmente più accentuato di quanto si sarebbe potuto presumere in rapporto col valore calorico della razione ingerita. Ciò si spiega con un'elevazione del metabolismo basale, sulla quale ritorneremo.

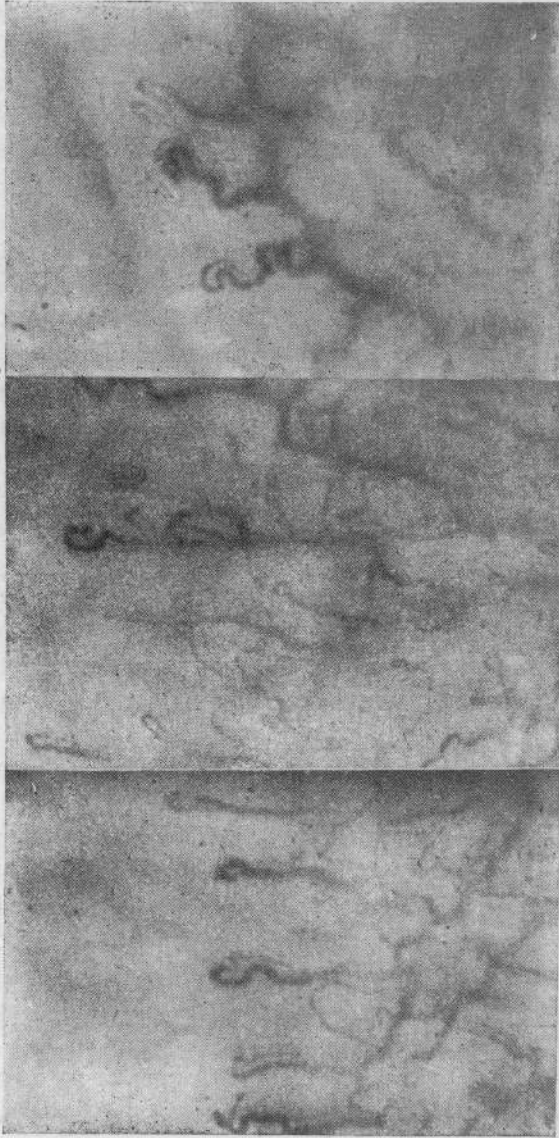


FIG. 4.

Anse del lembo ungueale notevolmente allungate con ramo arterioso, spiccatamente assottigliato (apastico) e ramo venoso ectasico (atonico), tortuoso ad ampi meandri e volute.

Quindi non solo in rapporto con un'insufficiente ingestione, ma anche con un aumentato consumo il peso dei nostri malati veniva regolarmente calando. Si può pensare che anche l'intensa sudorazione che si verificava in quasi tutti i casi e la diarrea che ne caratterizzava alcuni, contribuisse al loro calo di peso fino al momento in cui non si instaurava la terapia di cui verremo a dire.

In queste condizioni è comprensibile che dolori addominali accessionali abbiano condotto in qualche caso il medico curante al sospetto di appendicite non avvalorato dai classici sintomi obiettivi, oppure che cefalee, dimagrimento, fotofobia e modificazioni del carattere (su cui ritorneremo) abbiano condotto a sospettare meningiti tubercolari laddove mancava e l'infezione tubercolare e qualunque manifestazione meningitica.

In primo piano fra le manifestazioni obiettive nei nostri casi sono da citare inoltre i disturbi circolatori. In tutti i casi si è notata tachicardia e tachisfigmia di grado più o meno notevole fra 120 e 160 pulsazioni al minuto. Il polso inoltre era generalmente teso e la pressione omerale al Riva Rocci variava da 110 a 140 mm. Hg.

A queste alterazioni a carico del ritmo cardiaco e della pressione nelle medie arterie corrispondevano modificazioni caratteristiche dei *capillari* superficiali. Queste consistevano per lo più in un allungamento notevole delle anse bene rilevabile al lembo ungueale con spiccato assottigliamento del ramo arterioso, il quale appariva spastico; mentre il ramo venoso, notevolmente ectasico, appariva atonico e presentava un decorso tortuoso ad ampi meandri e volute tanto in senso trasversale che longitudinale, discostandosi talora dal ramo arterioso con un'ampia arcata. Il ramo venoso sboccava generalmente in una rete sottopapillare più o meno notevolmente ampliata, con rami aumentati di numero e particolarmente dilatati (fig. 4).

La corrente sanguigna nelle anse era generalmente rallentata ed assumeva il carattere della corrente granellosa: gli eritrociti ad ammassi progredivano rotolando nei rami venosi dilatati.

L'immagine appariva meno nitida nei casi in cui la cianosi si accompagnava ad un edema del corpo papillare con stasi più accentuata nelle diramazioni venose.

Alla piega del gomito la rete sottopapillare era costituita da rami frequentemente anastomizzati, da cui si spiccavano anse allungate, tortuose, a più digitazioni, spesso capricciosamente avvolte a cirri e viticci tanto che l'immagine risultante faceva l'impressione di un disegno ornamentale a tralci di vite.

Alla ventosa a decompressione graduabile la *resistenza vasale* superficiale è risultata variabile da - 70 a - 150 mm. Hg, rivelando così un'aumentata fragilità vasale.

La *pressione capillare* variava da 100 a 140 mm. H<sub>2</sub>O, essendo la normale in media 90 mm. H<sub>2</sub>O.

Corrispondentemente la *pressione arteriosa* all'omerale variava da 100 a 140 mm. Hg, con una ipertensione rara nell'età infantile in assenza di lesioni renali.

Le alterazioni trofiche della cute, specie dell'epidermide, potrebbero dunque mettersi in rapporto con modificazioni degli scambi nutritizi fra il sangue circolante e gli strati epidermici attraverso endoteli vasali morfologicamente e con tutta probabilità anche funzionalmente alterati.

A carico del cuore: con area normale il II° tono aortico appariva spesso rinforzato e vibrato.

L'*esame elettrocardiografico* metteva in evidenza in tutti i casi una spiccata tachiritmia sinusale regolare (di 120-150 al minuto) con onda P positiva rapida, accentuazione più o meno spiccata dell'onda Q, tratto S-T obliquo, T<sub>1</sub> e T<sub>2</sub> positive di voltaggio elevato, T<sub>3</sub> spianata. In complesso si aveva tachiritmia sinusale, verticalizzazione dell'asse cardiaco con prevalenza ventricolare D., in nessun caso segni di lesione miocardica.

All'*esame del sangue* non abbiamo potuto mettere in evidenza quella iperglobulia ed ipercromemia che altri osservatori hanno voluto riferire ad una *inspissatio sanguinis* da attribuire alle forti perdite d'acqua legate alla sudorazione profusa.

Il quadro ematologico nei nostri casi non rivelava nè leucocitosi, nè neutrofilia particolarmente spiccata, nè scomparsa degli eosinofili.

A carico del sistema nervoso, fra i sintomi della malattia già denunciati anamnesticamente, in tutti i nostri casi è da rilevare il *cambiamento di umore*: il bambino non ride più, tace o si lamenta fra sè e sè. In generale l'espressione del volto è profondamente triste, non ha più nulla di infantile, ricorda quella di un adulto sofferente ed infelice.

Le sopracciglia sono spesso aggrottate e profonde rughe convergono verso la glabella. Le rime palpebrali si restringono come per fotofobia, i solchi naso-genieni si approfondano, il naso si appuntisce e il labbro superiore si arriccia. L'espressione può apparire scontrosa (figura 5).

Altre volte una maschera tragica si sostituisce all'ilare aspetto infantile, la bocca assume una piega profondamente dolorosa, il labbro superiore sporge in avanti, gli occhi sono socchiusi o chiusi addirittura. I piccoli malati somigliano a adulti stanchi della vita (fig. 6).

Qualche volta improvvisamente si sostituisce a quelle descritte un'espressione di rabbia, i solchi naso-genieni si spianano, le labbra vengono protruse in avanti, il bambino si ribella o si strappa i capelli in un accesso d'ira.

La coscienza in tutti i casi è integra, l'orientamento nello spazio e nel tempo corrisponde all'età del paziente.

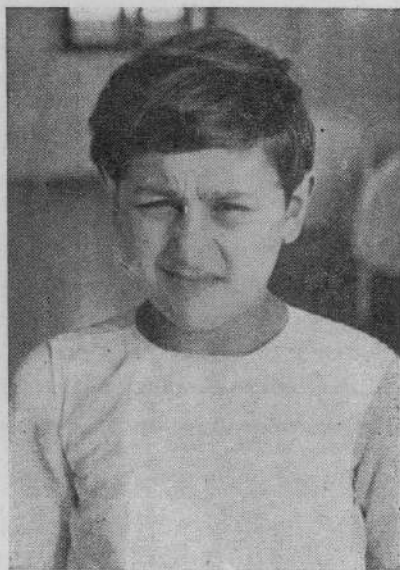


FIG. 5.

Fronte corrugata, profonde rughe convergono verso la glabella, rime palpebrali ristrette, solchi naso-genieni profondi, il naso si appuntisce e il labbro superiore si arriccia.

All'espressione del volto fanno riscontro peculiari *atteggiamenti del corpo*. Spesso il bambino giace a lungo col tronco ripiegato sulle ginocchia flesse, con la fronte protesa, l'espressione scontroso e sofferente ad un tempo, lo sguardo rivolto di sotto in su attraverso le palpebre contratte. Questo atteggiamento è stato paragonato a un « temperino ripiegato » (figg. 7 e 8). Il bambino in tal caso appoggia il mento od affonda la faccia fra le ginocchia e tiene i piedi tumefatti e dolenti nelle mani, strofinandoli dolcemente. Altre volte si mette in posizione genu-pettorale con la faccia affondata nel cuscino, passa così lunghe ore ed anche si

addormenta in questo atteggiamento, che è stato paragonato a quello della « preghiera musulmana ». Oppure si accoccola in un cantone, dietro una porta, in un atteggiamento che è stato paragonato a quello di un « canguro ». L'atteggiamento delle braccia rivela spesso lo sforzo compiuto per reggere le mani doloranti, come se rappresentassero un peso, e per evitare qualunque contatto.

Alcuni atteggiamenti ed espressioni del volto erano legati ad una



FIG. 6.

Una maschera tragica si sostituisce  
all'ilaro aspetto infantile.

(Si notino i segni della *granulosis rubra nasi*).

particolare ipotonia muscolare, così ad es. la caduta della mandibola per ipotonia del massetere. Analogamente, in tutt'altra sede, si è notata una particolare ipotonia del muscolo costrittore della vagina e dello sfintere anale a confronto con le condizioni di essi dopo la cura e la guarigione. In generale gl'infermi presentavano tutti assai scarsa inclinazione a compiere movimenti, astenia e facile stancabilità. In un solo caso abbiamo notato invece un'ipertonìa dei muscoli flessori del carpo e delle dita con atteggiamento delle mani « a zampina », che si dileguò spontaneamente dopo alcuni giorni in completa assenza di sintomi elettrici ed emochimici di tetania.

Importante da rilevare nella quasi totalità dei casi è l'*insonnia*. A questo proposito si è parlato spesso di inversione del ritmo di veglia e sonno. In qualche caso, come in quello già citato del FRANCIONI in cui alle manifestazioni dell'acrodinia era preceduta 7 mesi prima una tipica

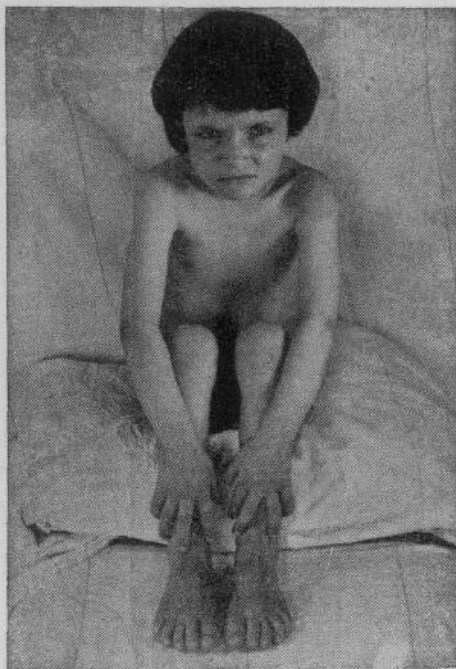


FIG. 7.

Atteggiamento caratteristico, espressione del volto sofferente e scontrosa ad un tempo.

encefalite epidemica, i caratteri di questa inversione erano quelli che abbiamo spesso osservati nel 1920-25, quando l'encefalite letargica era più frequente. Nei nostri casi però l'analogia con l'inversione del ritmo di veglia e sonno era più apparente che reale. Durante la notte l'insonnia appariva legata ad un'esacerbazione delle sofferenze; mentre di giorno i piccoli pazienti giacevano inerti, profondamente stanchi, con gli occhi chiusi, spesso senza dormire.

All'esame obiettivo del *sistema nervoso* non si sono notate modificazioni della motilità attiva, passiva e riflessa. Modificazioni obiettive della sensibilità (tattile, termica e dolorifica) come zone di ipoestesia (secondo DEBRÉ) o di anestesia (secondo FEER) non si sono riscontrate nei no-

stri pazienti. Soltanto in 2 fra i casi più gravi abbiamo rilevato all'esame del senso stereognostico un certo ritardo nel riconoscimento di oggetti familiari collocati nelle mani.

L'esame oftalmoscopico è risultato in tutti i casi negativo. La *puntura lombare* ha dato luogo a fuoruscita di liquor limpido sotto pressione normale (25-35 cm. H<sub>2</sub>O al Claude), normale all'esame chimico con glicorachia non particolarmente aumentata (variabile da 0.45 a 0.58 ‰) e rari linfociti nel sedimento, cioè senza quelle modificazioni che siamo soliti riscontrare nella malattia di Heine Medin e nell'encefalite epidemica.



FIG. 8.

Atteggiamento « a temperino ripiegato », i piedi nelle mani.

Per contro sono state notate in tutti i casi importanti modificazioni del sistema nervoso vegetativo. Queste derivano già dalla sintomatologia descritta: dalla tachicardia con ipertensione arteriosa e spasmo del ramo arterioso delle anse capillari, dalle alterazioni secretorie (sudorazione, scialorrea, lagrimazione), dalle alterazioni trofiche simmetriche della cute connesse con alterazioni morfologiche e funzionali dei capillari, dalle modificazioni del tono muscolare particolarmente spiccate in determinati territorî.

Le indagini dirette a saggiare il comportamento del *sistema nervoso vegetativo* di fronte a varî stimoli, fra i quali quelli farmacodinamici, hanno dato i seguenti risultati:

a) sotto l'influenza dell'adrenalina (0,05 milligr. per Kgr.) la pressione arteriosa, già più o meno notevolmente elevata, si è innalzata ul-

teriormente da 10 a 40 mm. Hg (dopo 15-30 minuti dall'iniezione), contemporaneamente il polso aumentava di frequenza (da 8 a 42 pulsazioni al minuto, talvolta dopo un iniziale rallentamento di 20-24 pulsazioni 5-10 minuti dopo l'iniezione); mentre il respiro si modificava assai meno, salvo in un caso in cui si ebbe dopo 90 minuti notevole agitazione psichica e motoria con respiro frequente; in nessun caso si notò glicosuria adrenalina;

b) sotto l'influenza dell'atropina (0.05 milligr. per Kgr. di peso) si ebbe un aumento spiccato della frequenza del polso (da 20 a 32 pulsazioni al minuto dopo 10-15 minuti) insieme con un'elevazione della pressione di 10-15 mm. Hg, oppure con modesta riduzione di essa; in 2 casi particolarmente gravi sono mancati gli effetti classici dell'atropina, cioè la midriasi, sostituita da miosi e la secchezza della bocca sostituita da abbondante salivazione; in un altro caso tali effetti furono minimi; tale effetto paradossoso fa pensare ad un'eccessiva eccitabilità vagale o ad un effetto anotropo dell'atropina. Corrispondentemente la compressione dei bulbi oculari determinava rallentamenti del polso (da 16 a 32 pulsazioni al minuto) pur sotto l'influenza dell'adrenalina e dell'atropina.

c) sotto l'influenza della pilocarpina (0,05 centigr. per Kgr.) si ebbe quasi costantemente modica riduzione della pressione e della frequenza del polso, frattanto in tutti i casi si verificava scialorrea, sudorazione eccessiva ed in qualche caso anche lagrimazione, spesso stimolo alla minzione ed alla defecazione. In un caso inoltre ambascia respiratoria. Il fenomeno di DAGNINI-ASCHNER in queste condizioni dava luogo a rallentamenti del polso fino a 48 battiti al minuto;

d) la prova dell'ergotamina (ginergen milligr. 2,5) ha dato luogo a riduzione modesta della pressione (da 8 a 10 mm. Hg.) e del polso (da 12 a 16 pulsazioni al minuto); mentre aumentava la salivazione e la sudorazione, e il riflesso oculo-cardiaco si manifestava con rallentamenti di 28-32 pulsazioni al minuto.

Pertanto solo la reazione all'adrenalina si accompagnava a cute asciutta.

L'insieme di queste reazioni non consente l'interpretazione, un po' semplicistica, del GLAZMANN secondo la quale tutta la sintomatologia dell'acrodinia si potrebbe spiegare patogeneticamente con un'iperadrenalinemia. Appare invece evidente che il disordine neurovegetativo è più complesso: da una parte abbiamo un elevato tono del simpatico con ipereccitabilità all'adrenalina, dall'altra un'ipotonia vagale con forte eccitabilità del vago dimostrata sia dall'effetto della pilocarpina, sia dall'intensità del riflesso oculo-cardiaco, sia dall'effetto paradossoso ottenuto mediante l'atropina.

D'altra parte non abbiamo potuto confermare nei nostri casi uno dei sintomi considerati dal GLANZMANN come fondamentali, cioè l'*iperglicemia*, che pure egli riferisce ad un'iperadrenalinemia.

Infatti i valori della glicemia a digiuno hanno oscillato fra 0,77 e 0,85 ‰, nè i valori massimi sotto il carico di 3 gr. di saccarosio per Kgr. (che hanno variato fra 1,21 e 1,46 ‰) sono da considerare come iperglicemici.

La *prova di Staub-Traugott* ha rivelato una scarsa attività insulare (oscillando la glicemia fra 0,90 e 1,56 o fra 0,73 e 1,07 senza riduzione alle successive somministrazioni, anzi talvolta con aumento); mentre l'iniezione di adrenalina determinava forti elevazioni della glicemia (fino a 1,54 e 2,50 ‰).

Nè abbiamo potuto rilevare la supposta iperadrenalinemia in 3 dei nostri casi più gravi mediante l'influenza del plasma sulla pupilla dell'occhio enucleato di rana o di rospo. E' mancata in questi esperimenti ogni influenza dilatatrice della pupilla.

D'altra parte lo studio del riflesso oculo-cardiaco ha messo in evidenza un rallentamento dei battiti cardiaci abitualmente spiccato, che si attenuava di poco sotto l'influenza dell'adrenalina e più scarsamente dell'atropina senza scomparire, accentuandosi sotto quella della pilocarpina e rivelando accanto ad un'evidente simpaticotonia (nei riguardi del tono arterioso e dell'eccitazione degli acceleranti del cuore), una notevole eccitabilità del vago inibitore del cuore.

Ciò va d'accordo con quel complesso di sintomi clinici che riesce difficile spiegare con una semplice iperadrenalinemia, cioè con la scialorrea, la lagrimazione, la stipsi, i dolori addominali, che testimoniano invece di una iperattività del parasimpatico.

Dobbiamo dunque ammettere un disordine più complesso, caratterizzato essenzialmente da una distonia vago-simpatica.

A questo proposito è interessante osservare che secondo una legge proposta dal PACCHIONI nei casi in cui esiste iperattività delle due sezioni del sistema nervoso vegetativo il *metabolismo basale* risulta più elevato del normale. Ora nei nostri casi appunto il M. B. è risultato regolarmente più elevato del normale: da + 19,4 a + 66 % (da 1/5 a 2/3).

Come si è già detto questo fenomeno spiega in parte, con un aumentato consumo, le perdite di peso che caratterizzano l'acrodinia, d'altra parte corrisponde a quanto abbiamo potuto osservare in un numero notevole di casi di pellagra. Per il resto il calo di peso poteva mettersi sul conto della inappetenza e conseguente scarsa ingestione di alimento, come pure su quello dell'eccessiva sudorazione.

A questo proposito oltre al quadro ematologico (che non ha rilevato iperglobulia, nè ipercromemia) era interessante controllare l'effetto che l'eccessiva sudorazione poteva indurre sulla viscosità e sul residuo secco del sangue. Il *residuo secco* ha variato da 18,05 a 20,4 % cioè entro limiti normali nei due casi più gravi. La determinazione della *viscosità* al viscosimetro di Hess ha variato da 5,4 a 6,4, cioè intorno a valori superiori ai normali, che oscillano fra 4,4 e 4,7. Quest'ultima condizione aggiunta allo spasmo del ramo arterioso delle anse capillari può contribuire al rallentamento della corrente sanguigna in corrispondenza delle estremità, dove le manifestazioni distrofiche dell'acrodinia raggiungono la loro massima espressione.

Le *proteine totali* del sangue hanno variato da 6,4 a 6,86 %, cioè intorno a valori normali. Le *frazioni proteiche del plasma* sono rappresentate dal 3,7-3,9 % di albumine, dal 0,34-0,93 % di globuline e dal 0,325-0,495 % di fibrinogeno, con prevalenza notevole delle albumine sulle globuline.

Il *tempo di protrombina* (secondo QUICK-FIECHTER) oscillava fra 23 e 26", essendo il controllo pari a 21".

Altri dati emochimici sono da considerare come normali: azotemia (azoto ipobromitico secondo KOWARSKI) 0,26-0,36 ‰, Cloruri 0,604-0,582 %, P milligr. 4,1-4,5 %, Ca milligr. 9,2-9,8 %.

Altri dati ancora sono risultati invece modificati in maniera significativa; nè mi risulta che siano stati ricercati da altri. Così alla ricerca della *porfirinemia* secondo il metodo di H. FISCHER è risultata una fluorescenza aumentata, non però dosabile. La determinazione dell'*adermina nel sangue* col metodo di KUHN e LÖW ha dato milligr. 17,5 e 24 per 100 cc. di sangue; mentre nei controlli normali di eguale età si avevano valori compresi fra 26 e 34 milligr. per 100 ccm. Tale determinazione essendo eseguita in base alla reazione colorante ottenuta col fenolreagente di FOLIN e DENIS valutata al fotometro di Pulfrich non è da considerare come specifica dell'adermina. Essa determina contemporaneamente altre sostanze fenoliche e vari aminoacidi; però non riguarda l'acido nicotinico, nè la sua amide. Si tratta dunque di dati che hanno soltanto un valore comparativo, in quanto sono da considerare sicuramente superiori a quelli reali.

Nei riguardi del contenuto di *acido nicotinico* nel sangue dei malati di acrodinia, questo ha presentato nei nostri casi, col metodo di ZAMBOTTI, valori relativamente bassi: fra 292 e 348  $\gamma$  per 100 ccm. di sangue.

A confronto con questi nostri rilievi clinici e fisio-patologici consideriamo il *quadro anatomo-istologico*. All'infuori dei controversi reperti a carico del sistema nervoso è stata osservata in vari casi un'ipertrofia del ventricolo sin. del cuore *in toto*, un aumento di volume della tiroide con segni d'iperfunzione fino ad una struma colloidale (su cui insiste particolarmente il GLANZMANN) ed una sproporzione fra assottigliamento della corticale ed aumento di volume della midollare del surrene, sul quale ultimo reperto si appoggia la teoria endocrino-surrenale dell'acrodinia. Nei riguardi delle alterazioni strutturali del sistema nervoso gli A. si dividono essenzialmente in due gruppi: quelli che all'esame del sistema nervoso riscontrano alterazioni organiche infiammatorie o degenerative e quelli che non rinvengono queste alterazioni oppure negano ad esse ogni valore.

Alterazioni in corrispondenza dei gangli della base, del mesencefalo e del bulbo sono state descritte da KERNOHAN e KENNEDY della Clinica Mayo di Rochester. FRANCONI e VIGI in un loro caso completamente studiato hanno messo in evidenza alterazioni delle cellule gangliari in corrispondenza della regione infundibulo-tuberiana, alterazioni consistenti in acromatosi centrale, nuclei in posizione eccentrica e cromatolisi, che andavano gradatamente esaurendosi man mano che si risaliva verso l'ipotalamo.

A carico del midollo WILLIE e STERN descrivono infiltrazioni parvicellulari, rimanendo incerti se tali cellule siano da considerare come linfociti o non piuttosto come cellule gliali. Una gliosi intorno al canale centrale è stata descritta già da BYFIELD. Più recentemente ORTON e BENDER trovano cromatolisi e perdita di cellule gangliari nelle corna laterali del midollo toracico e lombare e loro sostituzione per mezzo di cellule gliali. Notoriamente dalle cellule delle corna laterali derivano i cilindrassi che andranno a costituire i rami comunicanti bianchi, rappresentanti l'unico collegamento fra sistema nervoso centrale e catena dei gangli simpatici.

Riguardo ai gangli del simpatico già FRANCONI e VIGI misero in evidenza accumuli di cellule a tipo linfocitoide e manicotti perivasali; mentre gli elementi del simpatico presentavano soltanto una iperpigmentazione perinucleare. Più recentemente PÉHU, DECHAUME e BOUCOMONT descrivono infiltrazioni linfocitarie da un capo all'altro del sistema nervoso vegetativo e parlano di una « pansimpateite ».

Sono però altrettanto numerosi e non meno autorevoli gli AA. che non hanno trovato alterazioni, così WARTHIN, PATERSON, GREENFIELD, HELMHOLZ, HOWLAND, FEER, JENNY, BLACKFAN e MC. KHANN, questi ultimi in ben 5 casi.

CORNELIA DE LANGE in seguito allo studio accurato di sezioni in serie del mesencefalo e del diencefalo trova una diffusa proliferazione gliale nella regione infundibulo-tuberiana e noduli gliali nei gangli della base. Essa però fa rilevare come reperti analoghi si abbiano anche in bambini normali e rappresentino centri germinativi per il cervello in rapido accrescimento. Perciò non debbono essere considerati senz'altro come manifestazioni encefalitiche. Soprattutto bisogna evitare di confondere le piccole cellule gliali con linfociti.

Il complesso di questi reperti è difficile da valutare. Esso non consente certo di considerare senz'altro l'acrodinia come una forma di encefalite dovuta ad un virus che si localizzi particolarmente nei centri del sistema nervoso vegetativo. Certo non si può escludere in base ai reperti anatomohistologici che le alterazioni da alcuni riscontrate, e da altri negate, possano avere origine tossica anziché infettiva. Del resto la grande varietà di questi reperti ricorda la molteplicità di quelli riscontrati nella pellagra e nel beriberi, che vanno dalle manifestazioni polinevritiche alle alterazioni degenerative di elementi gangliari e che furono riferite a cause infettive fino al giorno in cui si poté dimostrare la loro pertinenza ad un quadro legato ad alterazioni del metabolismo cellulare in rapporto con cause avitaminotiche.

Del resto dobbiamo considerare che l'acrodinia guarisce nel 90 % dei casi anche mediante il solo trattamento alimentare e l'assistenza in Clinica, e nella minoranza dei casi venuti a morte bisogna valutare l'importanza delle cause per lo più infettive (brucellosi, sepsi) che conducono all'esito letale.

\* \* \*

Da un punto di vista patogenetico è interessante considerare quale meccanismo in base alle nostre conoscenze odierne può spiegarci le manifestazioni cliniche dell'acrodinia, manifestazioni che nella grande maggioranza dei casi sono da ritenere reversibili fino alla *restitutio ad integrum*.

Un meccanismo endocrino è stato invocato già dal FEER per spiegare il ritmo stagionale nella comparsa dei nuovi casi di acrodinia e dal GLANZMANN nella sua teoria dell'iperinfezione adrenalinica.

Si deve poi al KÜHL l'interessante ipotesi patogenetica di una disfunzione dei due sistemi surrenalici con ipofunzione della corticale (alla quale si dovrebbero attribuire l'ipotonia muscolare ed altri sintomi addisoniani nell'acrodinia) e con iperfunzione della midollare e dell'intero sistema cromaffine (cui corrisponderebbe ipertensione arteriosa, tachicardia ecc.). Entrambe le modificazioni endocrine influirebbero sul sistema nervoso vegetativo nel senso di un'anfotonia.

Da questa ipotesi del KÜHL si passa insensibilmente ad un concetto biologico più generale sostenuto dal RIETSCHEL, secondo il quale fra 1 ½ e 4 anni sarebbe frequente una labilità neurovegetativa che si manifesta con tendenza alla sudorazione, all'inappetenza, alla variabilità di umore. Questa concezione si accorda bene con quella sostenuta dai relatori al Congresso Pediatrico di Siena del 1934 (CAREDDU, GUASSARDO, TRAMBUSTI) relativa ai disturbi dovuti al passaggio dall'equilibrio timo-vagale della prima infanzia a quello surreno-simpatico degli anni successivi. Si spiegherebbero così i numerosi casi frusti od abortivi di neurosi vegetativa o di acrodinia monosintomatica che si osservano con predilezione in questa età.

Inversamente le modificazioni endocrine considerate possono essere la conseguenza di stimoli provenienti dal sistema nervoso vegetativo e i rapporti d'interdipendenza endocrino-vegetativi appaiono particolarmente importanti in questa affezione.

A questo proposito abbiamo già veduto come la teoria del GLANZMANN di una semplice iperadrenalinemia con conseguente sola simpaticotonia contrasti con tutti quei fenomeni che stanno ad attestare un'iperattività parasimpatica. Dobbiamo ricorrere invece ad un meccanismo vago-simpatico.

Per meglio comprendere il complesso disordine, che può derivare da una distonia delle due sezioni del sistema nervoso vegetativo conviene ricordare che il sistema autonomo craniale e sacrale, il quale provvede all'innervazione delle ghiandole salivari, a quella dello sfintere irideo (provocando miosi pupillare), alla rarefazione del ritmo cardiaco (ad es. in seguito alla compressione dei bulbi oculari), alle secrezioni digestive, al tono muscolare dell'apparato digerente, favorendo l'assorbimento di materiali nutritivi e la loro assimilazione, ha secondo HESS una funzione *trofotropa* ed istotropa destinata al risparmio di energia, alla riparazione e protezione degli organi.

Per contro il sistema simpatico in senso stretto fornisce notoriamente agli occhi le fibre dilatatrici della pupilla, al cuore quelle acceleranti, aumentandone la frequenza dei battiti, alle medie e piccole arterie come pure al ramo arterioso delle anse capillari impulsi vasocostrittori tendenti ad elevarne il tono e quindi la pressione arteriosa, alla cute l'innervazione degli *arrectores pilorum*, quella delle ghiandole sudorifere, all'apparato gastroenterico impulsi inibitori sui movimenti intestinali, al fegato fibre mobilizzatrici delle riserve glicogeniche, alla muscolatura liscia della capsula splenica influenze contrittive con immissione in circolo di riserve di sangue. Esso ha complessivamente una funzione *ergotropa*, stimolatrice dello sviluppo di energia e del catabolismo.

L'attività trofotropa del parasimpatico prevale nei momenti di riposo, di sonno e di riparazione. Quella ergotropa entra in giuoco nei momenti di lotta o di fuga di fronte al pericolo (come si osserva spesso in condizioni di guerra). Allora il cuore batte con maggiore frèquenza, la pressione sanguigna si eleva, la muscolatura bronchiale si rilascia, favorendo la respirazione, un'umentata secrezione adrenalina mobilizza le riserve glicogeniche, favorendo l'attività muscolare, per contrazione della milza riserve di globuli rossi ristagnanti vengono cacciate nel circolo sanguigno, elevandosi il numero dei globuli rossi e l'emoglobina, mentre aumenta anche la coagulabilità del sangue.

Ora tanto le reazioni ergotrope del simpatico, che quelle trofotrope del parasimpatico vengono regolate da centri situati nel tronco cerebrale. Nel talamo si trovano centri che danno alla percezione degli stimoli sensitivi un colorito affettivo, una tonalità gaia o triste e noi sappiamo fino a che punto questa seconda condizione prevale nel caso dell'acrodinia.

Dalle prime ricerche di BECHTEREW del 1887 a quelle recenti di CANON del 1936 (« bodily changes in pain, hunger, fear and rage ») si è potuto dimostrare sperimentalmente che gatti e cani privati degli emisferi, se carezzati, fanno ancora le fusa o rispettivamente muovono la coda, se invece irritati con stimoli sgradevoli, soffiano od ululano e mostrano i denti. Tali effetti invece cessano subito, appena vengono tolti i talami ottici. Analoga influenza, oltre che sulle sensazioni, si esercita sui sentimenti, dando ad essi un colorito emotivo.

Quando si tolga però, oltre gli emisferi anche la parte anteriore del talamo, si stabiliscono tuttavia manifestazioni emotive come: inarcamento del dorso, dilatazione pupillare, aumentata frequenza del polso, aumento della pressione sanguigna, pelo irto, sudorazione ecc. Tutte queste reazioni partono dai centri subtalamicî trovati dal BARD.

Mediante la fine stimolazione dei centri subtalamicî HESS ha potuto aumentare od abbassare la pressione sanguigna, aumentare o ridurre la frequenza del polso e del respiro, provocare scialorrea, vomito, emissione di feci e urine, provocare orripilazione, dilatazione pupillare, aumento o riduzione di tono dei muscoli scheletrici ecc. Inoltre stimolazioni elettriche dell'ipotalamo possono provocare una tale inibizione delle funzioni di relazione da provocare il sonno. Anche l'inversione del ritmo di veglia e sonno dipende probabilmente da alterazioni funzionali dell'ipotalamo.

Inoltre HEAD ha dimostrato che per lesione unilaterale del talamo, essendo eliminata l'inibizione centrale, gli stimoli portati sul lato leso, cioè punture di spillo, compressione dolorosa, stimoli termici ecc. danno luogo a reazioni emotive assai più forti che dal lato normale.

In base a queste osservazioni s'intravede come nel caso dell'acrodinia alterazioni puramente funzionali od accompagnate a modificazioni istologicamente dimostrabili, però a carattere generalmente reversibile, possano, riguardando la regione subtalamica, essere invocate per l'interpretazione del meccanismo patogenetico della maggior parte delle manifestazioni somatiche e psichiche dell'affezione.

Ora è facile comprendere come un meccanismo così fatto possa essere messo in moto da cause etiologiche varie. Infatti in uno studio comparativo sulle varie « acropatie » del bambino il MAYERHOFER di Zagabria ha potuto stabilire interessanti confronti fra acrodinia, pellagra, ustilagismo ed intossicazione arsenicale cronica, mettendo in evidenza come analoghi meccanismi patogenetici nell'ambito del sistema nervoso vegetativo possano essere messi in azione da agenti etiologici diversi: tossici come nell'ustilagismo e nell'intossicazione arsenicale, avitaminotici come nel caso della pellagra.

\* \* \*

Ora le analogie fra acrodinia e pellagra sono evidenti, se consideriamo le alterazioni della cute e delle mucose visibili associate a modificazioni caratteristiche dei capillari superficiali e del sistema nervoso vegetativo, con profonde modificazioni del ricambio.

Tali alterazioni, come abbiamo potuto dimostrare sperimentalmente nella pellagra, sono legate all'alimentazione con diete pellagrogene, le quali divengono curative, purchè ad esse si aggiungano pochi centigrammi di acido nicotinico.

D'altra parte i nostri casi di acrodinia, come già quelli di pellagra ci provenivano dalla campagna e ci colpiva una certa uniformità delle loro abitudini dietetiche, influenzate dallo stato di guerra. Le quantità di latte di cui potevano disporre erano piuttosto ridotte (gr. 200-250 al dì). Essi ingerivano una discreta razione di pane (ma è noto che il cosiddetto pane integrale è privo del germe e di quasi tutta la crusca) e polenta, scarso formaggio, minestre di fagioli secchi, spesso carni suine insaccate. Considerata dal punto di vista del fattore  $B_6$  questa dieta ne appare particolarmente povera. Essa è inoltre povera di proteine, piuttosto ricca di idrati di carbonio e i lipidi vi sono rappresentati da grasso di maiale, particolarmente scarsi vi sono gli acidi grassi insaturi.

Ricordo che nel 1923 descrissi per il primo alterazioni del pelame (caratterizzate da arrossamento con formazione di chiazze alopeciche al muso ed alle zampe di ratti albinì a dieta priva del complesso  $B$  (allora non ancora suddiviso ne' suoi diversi fattori) con aggiunta del 15 % di grassi

(burro o strutto) e che tali manifestazioni guarivano in seguito alla somministrazione di piccole quantità di estratto di crusca o di lievito di birra. Alterazioni non diverse sono state provocate più tardi (1934) dal GyÖR-GY con una dieta priva del complesso vitaminico B, con aggiunta però di cloridrato di tiamina e di riboflavina, e curate o rispettivamente prevenute mediante il fattore dell'eluato, cui venne poi dato il nome di vitamina B<sub>6</sub>. L'affezione veniva da ultimo paragonata, nelle sue manifestazioni, all'acrodinia infantile.

L'aumento di frequenza dei casi di acrodinia da noi notati nella Venezia Euganea negli ultimi 2 anni può mettersi in rapporto con condizioni alimentari? Il problema merita di essere studiato da molti punti di vista ma non può essere facilmente risolto. Anzitutto vi è da considerare che molti bambini si trovano a una dieta simile a quella sopra descritta e relativamente assai pochi sono quelli che vanno incontro alle manifestazioni dell'acrodinia conclamata.

Si potrebbe pensare che particolari condizioni alimentari possano favorire l'attecchimento di un'infezione da virus, riducendo le resistenze immunitarie. Ma con ciò si andrebbe incontro alle difficoltà che incontra già di per sé la teoria infettiva da virus neurotropo, cioè l'assenza in molti casi di vere alterazioni encefalitiche, la mancanza in tutti i casi di esiti paragonabili a quelli che si osservano nelle encefaliti, la mancata dimostrazione della contagiosità.

D'altra parte si può ritenere che una peculiare alimentazione possa determinare il quadro dell'acrodinia conclamata a condizione che esista una particolare disposizione costituzionale, rappresentata eventualmente da una disfunzione surrenalica. Ciò è perfettamente ammissibile, poichè nell'ambito delle malattie da carenza si tratta per lo più di ipo- piuttosto che di avitaminosi e il fabbisogno dei singoli fattori vitaminici è diverso a seconda della costituzione individuale e dell'equilibrio ormonico.

Nella grande maggioranza dei casi le diete carenzate provocano forme monosintomatiche o fruste, che pure nel caso dell'acrodinia si riscontrano con una certa frequenza e si possono ben riconoscere quando si è fatto l'occhio alle forme conclamate.

Al fattore alimentare ormai molti danno importanza. Fra questi il DEBRÉ e la sua Scuola danno importanza ad una supposta intossicazione d'origine alimentare. In analogia con l'intossicazione da spore di *ustilago majdis* studiata dal MAYERHOFER, essi avrebbero ottenuto sperimentalmente con le spore della carie del grano in ratti e scimmie quadri morbosi tali da ricordare l'acrodinia. La storia dell'acrodinia ricalca dunque anche in questo punto quella della pellagra per un certo tempo attribuita ad intossicazione da mais guasto. Però come per il caso della pellagrotos-

sina manca fino ad ora la dimostrazione della sostanza tossica capace di determinare l'acrodinia nell'uomo.

La teoria avitaminotica viene implicitamente ammessa almeno come fattore coadiuvante da tutti coloro che nel trattamento dell'affezione raccomandano e praticano una dieta cosiddetta « ricca in vitamine ». Ma indagini conclusive a questo proposito sopra un determinato fattore vitaminico sono pressochè assenti.

Nello studio dei nostri 10 casi noi siamo partiti dall'ipotesi di lavoro che le manifestazioni dell'acrodinia potessero essere connesse con uno stato di carenza di uno o più fattori del complesso *B*.

Le nostre indagini sono state condotte secondo un piano analogo a quello già da noi adoperato e reso noto nel caso dei nostri studi sulla pellagra.

Avendo osservato in passato che alcune forme fruste, già sospettate e poi retrospettivamente riconosciute come forme di acrodinia, si erano rapidamente dileguate in seguito ad un breve soggiorno in Clinica senza altro trattamento che l'alimentazione col vitto dei convalescenti, ho cercato di elaborare una dieta per quanto possibile vicina a quella che i piccoli malati avevano a domicilio. A tale dieta essi sono rimasti per tutta la durata dell'esperimento, dimostrandosi così anzitutto che nessun miglioramento si verificava per il solo fatto dell'accoglimento in Clinica. Anzi le manifestazioni tendevano in molti casi ad accentuarsi.

La dieta era così composta: latte gr. 200, fagioli secchi gr. 30, pasta o riso gr. 30, formaggio gr. 20, patate gr. 50, farina gialla gr. 200. Essa svolgeva circa 1460 calorie e veniva somministrata alla dose di circa 90 cal. per Kgr.

In queste condizioni, essendo trascorsi 30 giorni senza alcun miglioramento, abbiamo cominciato a somministrare, in 2 casi, singoli componenti del complesso *B* in forma pura, sinteticamente preparati, cioè dapprima aneurina, di poi lattoflavina, indi acido nicotinico ed acido pantotenico. Da ultimo, essendo rimaste invariate le manifestazioni, abbiamo somministrato il fattore *B<sub>6</sub>* alla dose di 100 milligr., riscontrando dopo 2-7 giorni le modificazioni di cui diremo in seguito. Negli altri casi abbiamo fino dall'inizio del trattamento adoperato il fattore *B<sub>6</sub>* alla medesima dose, fornendo in secondo tempo gli altri ingredienti del complesso *B*. Questa volta le modificazioni si sono verificate fino dall'inizio, nè hanno subito ulteriori modificazioni in seguito all'aggiunta degli altri fattori del complesso *B*.

In un solo caso su 10 le manifestazioni hanno in parte persistito, essendo però rappresentate da soli fenomeni infettivi, cioè da ascessolini cutanei, che hanno cessato di riprodursi dopo l'aggiunta di estratto di fegato.

Per prime hanno subito una netta regressione le manifestazioni subiettive: in tutti i nostri casi dopo 2-7 giorni i bambini hanno cominciato a dimostrare una riduzione delle loro sofferenze a carico delle mani e dei piedi ed hanno cominciato a poter dormire durante la notte. E' proprio in base a questa osservazione che ci siamo allontanati dal concetto che nei nostri casi si trattasse di un'inversione del ritmo di veglia e sonno, che noi stessi abbiamo tante volte osservato nelle forme classiche di encefalite epidemica nel bambino. Infatti in quest'ultima affezione manca assolutamente ogni manifestazione dolorosa; mentre nel caso dell'acrodinia il dolore urente alle estremità sembra essere una delle cause principali dell'insonnia, tolta la quale il sonno notturno si ristabilisce prontamente.

Corrispondentemente si modificava l'umore del bambino, in quanto esso si lasciava ormai distrarre dalla sua costante tristezza per partecipare ai giuochi dei vicini di letto.

Frattanto le alterazioni macroscopiche (tumefazione, arrossamento e desquamazione) delle estremità venivano regredendo fino a scomparire nello spazio di circa due settimane. Contemporaneamente cessava l'ipersecrezione sudorale e la scialorrea.

L'esame capillaroscopico consentiva di mettere in evidenza la scomparsa dello spasmo del ramo arterioso ed una forte riduzione della tortuosità a più digitazioni del ramo venoso delle anse, riducendosi l'edema del corpo papillare e del derma. Comparivano intanto nuove anse più corte, ma più regolari nel loro decorso come per la formazione di nuove papille fornite di anse neoformate.

La pressione capillare, aumentata durante il corso dell'affezione, si attenuava (da 120-130 fino a 90-100 mm. Hg.). Più lentamente, dopo 20-40 giorni dall'inizio del trattamento, si veniva attenuando fino a scomparire la tachicardia e l'ipertensione arteriosa: da 124-132 mm. Hg. di pressione massima con 64-72 mm. Hg. di minima fino a 90 di massima e 60 di minima; mentre la frequenza del polso si riduceva da 148-160 fino a 92-86 al minuto.

Frattanto anche il metabolismo basale veniva abbassandosi da + 19 + 66 % fino a + 10,5 ed a + 1,5 %.

Importante è il comportamento del contenuto di  $B_a$  (determinato col fenol-reagente di Folin e Denis) nel sangue in quanto i valori inizialmente inferiori al normale (di milligr. 17,5-24 per 100 ccm. di sangue) si sono elevati fino a 30-37 milligr. %. Contemporaneamente l'eliminazione giornaliera con le urine (per quanto il metodo dosi anche altre sostanze fenoliche) ha subito un aumento dopo l'inizio del trattamento e si è ridotta subito dopo la riduzione o la sospensione di esso.



FIG. 9.

Atteggiamento delle mani ed espressione del volto prima e dopo l'inizio del trattamento col  $E_6$  (100 milligr. al dì), rimanendo invariata la dieta base.

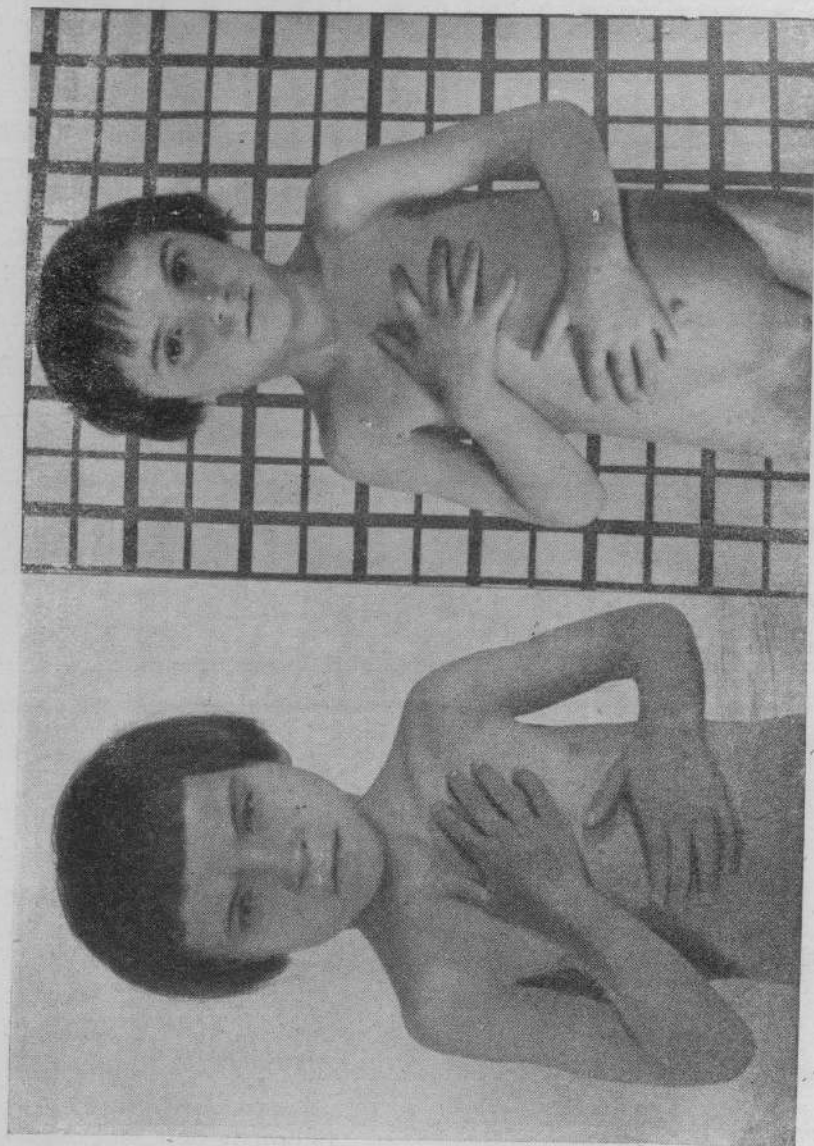


FIG. 10.  
Atteggiamento ed espressione del volto prima e 10 giorni dopo l'inizio del trattamento con  $E_6$ , rimanendo invariata la dieta base.

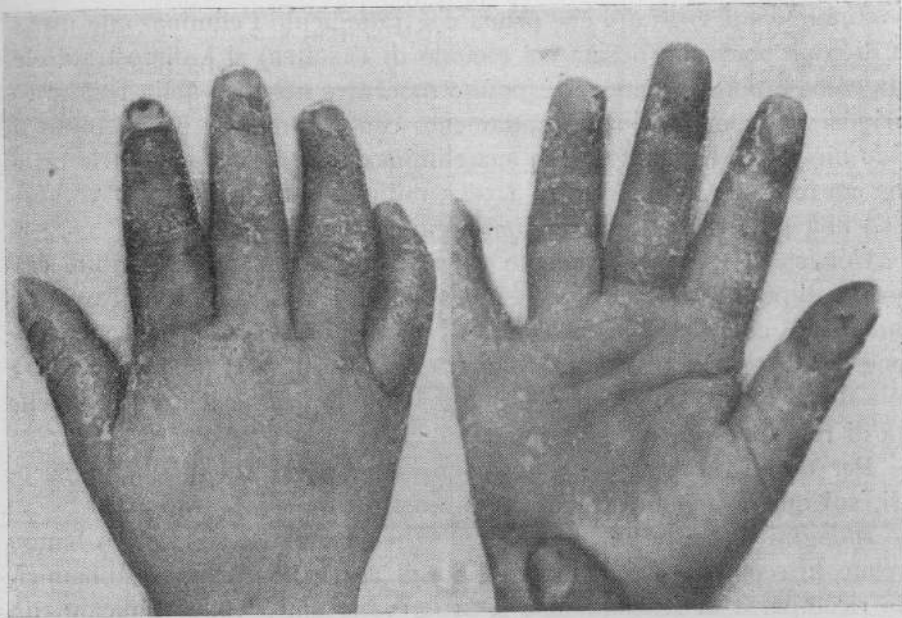


FIG. 11.

Designazione lamellare e figure policicliche prima del trattamento.

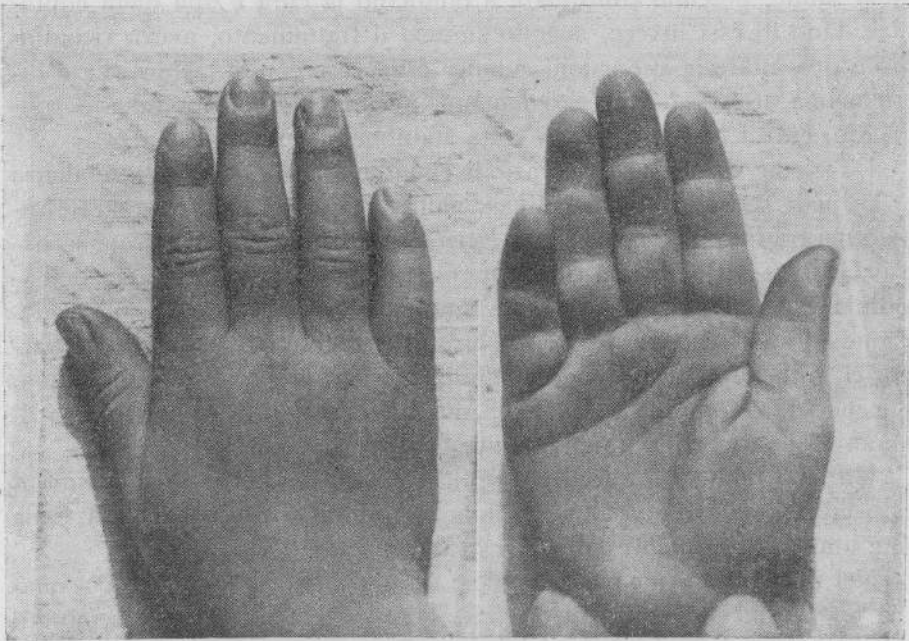


FIG. 12.

Dopo due settimane di trattamento con  $B_6$  (dieta invariata) i tegmenti alle estremità sono ridivenuti normali.

Interessante è il fatto che prima del trattamento l'eliminazione urinaria di coproporfirina (dosata col metodo di FISCHER) si è dimostrata elevata come e più di quanto si è potuto osservare nel caso della pellagra e si riduceva dopo l'inizio del trattamento con  $B_6$ ; mentre il contenuto di acido nicotinico nel sangue e la sua eliminazione giornaliera con le urine (che era inferiore alla normale: 1,5-2,5 milligr. al dì in luogo di 3,5 milligr.) non presentava modificazioni significative (figg. 13 e 14).

Corrispondentemente lo stato generale si modificava. I bambini crescevano di peso da 0,600 a 1,700 Kgr. al mese. L'umore si modificava profondamente come risulta dai caratteri fisionomici. Cessava la concentrazione nel dolore, la tristezza e l'inerzia per dar luogo a quella vivacità e gioia di vivere che è caratteristica del bambino. Il tono dei muscoli della vita di relazione ritornava normale.

Per ultimi scomparivano anche nel sonno gli atteggiamenti peculiari, sui quali abbiamo ripetutamente insistito.

Indagini di controllo eseguite sul sistema nervoso vegetativo hanno rivelato la scomparsa di reazioni abnormi agli stimoli farmacodinamici, e la ricomparsa di reazioni, che si svolgevano entro valori indicanti un buon equilibrio vago-simpatico.

Usciti dalla Clinica guariti, la maggior parte dei bambini poterono essere seguiti per almeno un semestre e si poté constatare che godevano buona salute, potendo continuare a domicilio la cura e una dieta equilibrata. Uno di essi invece, avendo smesso il trattamento, aveva ricominciato a presentare le alterazioni cutanee e nervose con la tachicardia e l'ipertensione arteriosa. Successivamente, avendo potuto riprendere il trattamento, era di nuovo e questa volta stabilmente guarito.

L'insieme di queste osservazioni ci induce ad opporci alla tendenza per la quale secondo lo stesso FEER, nelle aggiunte al suo magistrato capitolo nel trattato di PFAUNDLER e SCHLOSSMANN uscite nel 1942, e secondo il GLANZMANN nella sua nitida monografia del 1937, la terapia dell'acrodinia dovrebbe essere puramente sintomatica, contrastando alla sudorazione ed alla scialorrea mediante atropina, favorendo il sonno con barbiturici, inibendo l'eccitazione del simpatico con preparati di ergotamina, riducendo il dolore con acetilcolina, attenuando il prurito con infuso di camomilla e successiva impolveratura con borotalco ecc.

Un solo punto fra questi consigli, a nostro parere, andrebbe sottolineato ed è quello di un'alimentazione equilibrata, consigliata dal FEER come uno degli elementi del successo terapeutico.

Nei nostri casi, pur mantenendosi un vitto analogo a quello col quale le manifestazioni erano insorte, il successo terapeutico ci è sembrato legato alla semplice aggiunta del fattore  $B_6$ .

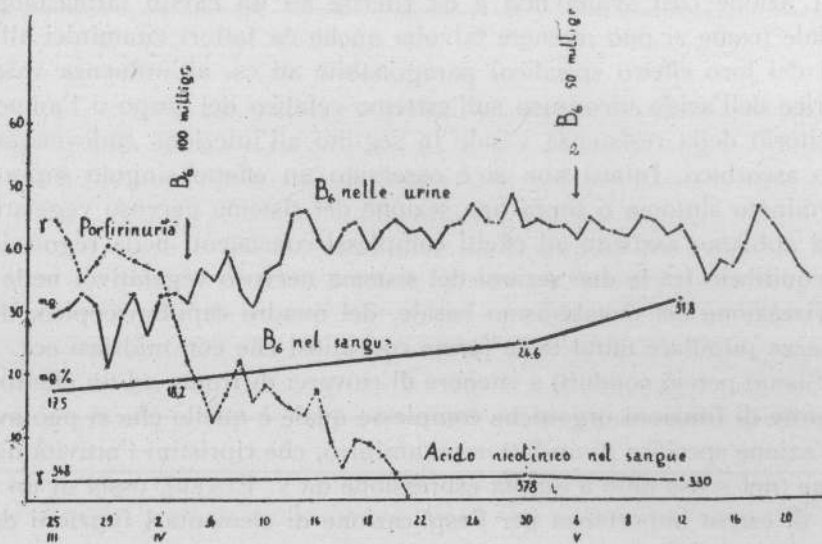


FIG. 13.

M. T. — Aderminemia e aderminuria prima e durante il trattamento con  $B_6$ .  
(Si noti il comportamento della porfirinuria).

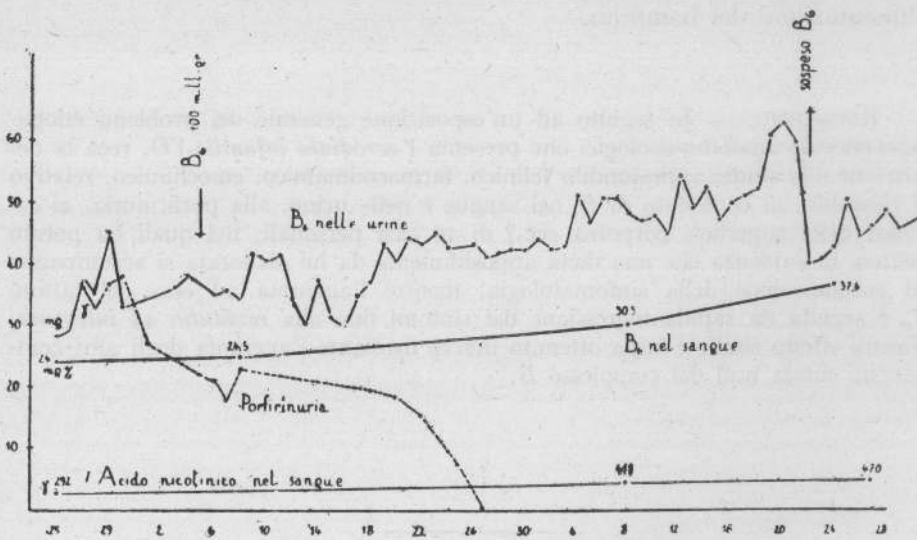


FIG. 14.

M. T. — Aderminemia e aderminuria prima, durante e dopo il trattamento con  $B_6$ ; rapida riduzione della porfirinuria.

L'azione così svolta non è da riferire ad un effetto farmacologico parziale (come si può ottenere talvolta anche da fattori vitaminici all'infuori del loro effetto specifico) paragonabile ad es. all'influenza vasodilatatrice dell'acido nicotinico sull'estremo cefalico del corpo o l'aumento transitorio della resistenza vasale in seguito all'iniezione endovenosa di acido ascorbico. Infatti non si è osservato un effetto singolo sopra un determinato sintoma o sopra una sezione del sistema nervoso vegetativo. Bensì abbiamo assistito ad effetti complessi consistenti nella regolazione dell'equilibrio fra le due sezioni del sistema nervoso vegetativo, nella regolarizzazione del metabolismo basale, del quadro capillaroscopico, della ampiezza pupillare tanto nelle forme con miosi che con midriasi ecc.

Siamo perciò condotti a ritenere di trovarci di fronte ad un effetto integratore di funzioni organiche complesse quale è quello che si può avere per l'azione specifica di un fattore vitaminico, che ripristini l'attività di un *ergone* (nel senso dato a questa espressione da v. EULER), ossia di un enzima di estesa importanza per l'esplicazione di elementari funzioni della vita cellulare, la cui mancanza si fa sentire precipuamente sulle funzioni del sistema nervoso vegetativo, ma che si rivela altresì sugli endoteli vasali, nonchè sul trofismo della cute e delle mucose.

Queste ricerche non sono altro che un capitolo di quelle da noi dedicate al complesso vitaminico *B*, che in pratica è il più trascurato nella alimentazione del bambino.

RIASSUNTO. — In seguito ad un'esposizione generale dei problemi etiopatogenetici ed anatomo-istologici che presenta l'*acrodinia infantile* l'O. reca la descrizione e lo studio approfondito (clinico, farmacodinamico, emochimico, relativo al ricambio, al contenuto di  $B_6$  nel sangue e nelle urine, alla porfirinuria, ai capillari della superficie corporea ecc.) di 10 casi personali, nei quali ha potuto mettere in evidenza che una dieta appositamente da lui elaborata si accompagna ad accentuazione della sintomatologia; mentre l'aggiunta ad essa del fattore  $B_6$  è seguita da rapida regressione dei sintomi fino alla *restitutio ad integrum*. Nessun effetto simile è stato ottenuto invece mediante l'aggiunta degli altri componenti finora noti del complesso *B*.

351011



