

**Zeitschrift:** Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

**Herausgeber:** Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

**Band:** 4 (1948)

**Heft:** 5-6

**Artikel:** Nuovi fatti e nuove idee sulla Febbre

**Autor:** Vernoni, G.

**DOI:** <https://doi.org/10.5169/seals-306951>

### **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

### **Conditions d'utilisation**

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

### **Terms of use**

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

**Download PDF:** 15.01.2026

**ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>**

Istituto di Patologia generale dell'Università di Roma

## **Nuovi fatti e nuove idee sulla Febbre<sup>1)</sup>**

**Di G. Vernoni**

### *1. La sintomatologia muscolare nella febbre*

È generale convincimento tra medici e patologi che il problema della natura delle febbri sia di quelli sostanzialmente risolti. Per questo non è mai posto all'ordine del giorno nelle discussioni scientifiche, nei congressi, ed è lasciato in secondo piano nell'insegnamento della patologia e – quel che più importa – della clinica, cioè nella pratica medica.

Essendomi occupato per lunghi anni di questo argomento, mi sono persuaso che le idee dominanti – e raramente nella scienza si trovano così concordi pareri – sulla patogenesi della febbre sono inesatte, come quelle che hanno un fondamento fisiologico errato.

Occorre considerare *ex novo* questo problema, senza preconcetti dottrinali. È quello che desidero fare in questa esposizione. E vorrei che i fatti – che sono oggi una congerie – rilevabili nel corso delle febbri, venissero accolti, anche dal lettore più competente, come nuovi, come se li apprendesse per la prima volta, e non come già inquadrati in qualche teoria.

Facciamo, dunque, conto di ignorare che cosa sia una febbre, non solo nella sua patogenesi, ma anche nelle sue più ovvie manifestazioni: quelle che non vi è persona al mondo che non conosca per esperienza propria o per averle osservate in altri.

Consideriamo innanzitutto la *sintomatologia clinica* delle febbri, quale espressione della partecipazione dell'uno o dell'altro sistema organico alla reazione febbrile.

Nella sintomatologia delle febbri in generale, dominano, come è noto, oltre all'acceleramento del polso e del respiro, i segni di un interessamento del sistema muscolare scheletrico. Ipertonie iniziali, lievi tremori, dolenzie muscolari e senso di «courbature»; gravi dolori in certi territori muscolari, o generalizzati; e infine, brividi che, da semplici guizzi pos-

---

<sup>1)</sup> Il testo di questo articolo è estratto da uno scritto più esteso, di prossima pubblicazione in «Recenti Progressi di Medicina».

sono raggiungere massime violenze come contrazioni cloniche: sono tutte manifestazioni che, succedentisi o da solo, aprono – talune quasi sempre, come la dolenzia muscolare, altre solo nei casi più gravi od acuti, come i brividi – il quadro clinico della febbre.

A febbre conclamata il risentimento muscolare si manifesta con un senso di lassitudine o spossamento, o vera astenia – che può anch'essere dolorosa –, col rilasciamento e ipotonia muscolare e, nel campo morfologico, col consumo e riduzione materiale – che può essere rilevabile anche in vita – delle masse muscolari.

Questa partecipazione, clinicamente rilevabile, del tessuto muscolare alla reazione febbrile, non è sfuggita agli stessi fisiologi: così infatti lo *Starling* descrive la sintomatologia della febbre: «... quickening of pulse and respiration, malaise, headache, and loss of muscular power».

Lo stesso risentimento muscolare può verificarsi, talora, senza essere accompagnato da sensibile elevazione della temperatura corporea, dando con ciò la impressione che la piressia febbrile sia un fenomeno che caratterizza indubbiamente le tipiche febbri, che sono sempre contrassegnate da una elevazione termica, ma non sia un elemento assolutamente costante e inevitabile della reazione organica generale specifica della febbre, che può sussistere senza elevazione termica apprezzabile.

Il risentimento muscolare è ancora manifesto quando la piressia è terminata, per il senso di profondo spossamento che residua: dopo un accesso di febbre violenta il malato si sente addirittura affranto e incapace di qualsiasi energico movimento. È questa la stessa identica sensazione di chi abbia compiuto un lavoro muscolare particolarmente gravoso.

Questa somiglianza tra febbre e fatica muscolare non si limita alla sintomatologia e a sensazioni subiettive: ha, come vedremo, un corrispettivo biochimico ancor più significativo.

## *2. Anatomia e istologia patologica dei muscoli febbrili*

È un fatto ben noto – come si è ora accennato – che la febbre non solo fa dimagrire per perdita di grasso, ma, quel che più conta, riduce le masse muscolari, talora con grande rapidità. Secondo *Kraus* uno pneumonico può perdere sino a mezzo chilo dei suoi muscoli in un giorno. Questa distruzione muscolare spiega la astenia considerevole che accompagna la convalescenza di molte infezioni e che si protrae sino a quando non si è compiuta la rigenerazione. Questo è particolarmente evidente nei tifosi, che al termine della febbre appaiono ischeletriti – veramente pelle ed ossa – e i loro muscoli degli arti sgusciano fra le dita come cordoni. Questi convalescenti hanno veramente perduto gran parte della loro

carne, come vecchi, cachettici, o morti di inedia. Ma in poche settimane si rifanno completamente.

All'*autopsia* di soggetti morti di gravi febbri infettive, anche di non lunga durata, reperti costanti e caratteristici, e stranamente negletti dagli anatomopatologi dell'uomo, sono offerti dalla muscolatura in generale, la quale presenta talora – come nel tifo o nelle sepsi – un quadro che colpisce per l'enorme congestione passiva dal colore rossomattone cupo. Le alterazioni della muscolatura nelle febbri sono per contro ben note ai medici veterinari che, alla semplice ispezione della carne di macello, possono far diagnosi di malattia infettiva, cioè di febbre. Questa carne è profondamente alterata: colore, lucentezza, consistenza, resistenza, succulenza, sono ben diverse da quelle della carne normale.

*Microscopicamente* si hanno reperti di grande rilievo e interesse (*Caldera*). Si alternano in diverse fibre fatti regressivi di ogni grado sino alla degenerazione e alla necrosi, con fatti progressivi e rigenerativi sotto forma di moltiplicazioni nucleari che assumono talora aspetti singolarissimi. Degenerazione e rigenerazione si svolgono contemporaneamente da una fibra all'altra, o anche nella stessa fibra. Ciò è di particolare significato per le deduzioni che si possono trarre in ordine alla alimentazione dei febbricitanti.

Anche il miocardio partecipa facilmente al quadro delle alterazioni degenerative.

Il parenchima epato-renale è particolarmente sensibile a certe infezioni.

### 3. La partecipazione dei muscoli al metabolismo generale febbrile

Lo studio del metabolismo febbrile ne mette in luce alcune caratteristiche modificazioni quantitative e qualitative, le più importanti e significative delle quali riportabili al metabolismo dei muscoli. Fatti dominanti regolarmente constatabili sono i seguenti:

l'aumento delle *perdite azotate* dovuto a distruzione istogena – praticamente muscolare – dimostrato dall'aumento dell'azoto urinario ureico e di altri composti azotati (che rispetto ai loro valori normali aumentano più della urea);

aumenta nelle urine, oltre alla urea, l'*ammoniaca* fissata dagli acidi minerali che si liberano con la ossidazione delle proteine;

aumenta la *creatinina* e compare *creatina*: questi corpi creatinici sono indice del metabolismo del tessuto muscolare;

aumentano l'*acido urico* e i *corpi purinici*. È noto dalla fisiologia e patologia, che la quota endogena dell'acido urico aumenta in due principali condizioni: intensa attività muscolare e febbre. Poichè entrambe queste

condizioni sono associate a una maggiore distruzione di proteine muscolari, si può considerare l'acido urico del metabolismo endogeno come derivato specialmente dall'acido adenilico muscolare (*Starling*);

nelle urine febbrili compaiono *sostanze azotate a nucleo imidazolico* che danno la cosiddetta «diazoreazione»; inoltre altre sostanze azotate di disintegrazione proteica come *albumosi*, *peptoni*, *urocromogeno*, *aminoacidi*; la eliminazione della *istidina* è stata seguita durante l'accesso febbrile giungendo a conclusioni interessanti sui caratteri della eliminazione azotata febbrile (*Bonetti*);

è aumentata la eliminazione urinaria di *solfo neutro* (*Cavallini*) indice del metabolismo endogeno delle proteine, cioè di distruzione protoplasmatica.

Lo studio dell'andamento della eliminazione azotata nella febbre ha mostrato che l'aumento febbrile delle perdite di azoto è fugace e corrisponde per lo più al periodo dell'incremento. Ciò significa che la distruzione protoplasmatica responsabile di questo aumento è un fenomeno transitorio dovuto all'accendersi del processo febbrile, con lo spegnersi del quale rapidamente si estingue.

Analoga fugacità di fenomeni biochimici si riscontra in molte altre reazioni febbrili: si può, anzi, dire che tutta la fenomenologia dell'attacco febbrile è caratterizzata dalla rapidità con cui essa si instaura e, più ancora, dalla rapidità con cui, cessata la causa, si dilegua. Dell'accesso febbrile si può veramente dire che si accende divampa e si spegne, come una fiammata.

Esperienze sul *metabolismo ossidativo di tessuti isolati, in vitro*, hanno mostrato con tutta evidenza la parte preponderante che spetta ai muscoli nell'aumentato metabolismo febbrile: è aumentato il loro consumo di ossigeno, sono aumentati gli enzimi delle ossidazioni (indofenolossidasi e deidrogenasi) (*Vernoni*). L'attività glicolitica *in vitro* del tessuto muscolare misurata dall'acido lattico prodotto in presenza di glicogeno aggiunto all'estratto, e dal consumo di P inorganico, è aumentata (*Malaguzzi-Valeri*).

Come la eliminazione di azoto, così queste attività ossidative nei muscoli, sono strettamente legate all'accendersi della febbre e con essa si dileguano, anzi cominciano a flettere prima dell'inizio della defervescenza termica.

Tutte queste constatazioni sperimentali danno la sicura dimostrazione della importanza spettante, nella patogenesi della febbre, all'aumentato metabolismo muscolare. E nello stesso senso depone il fatto, di comune constatazione, che soggetti a muscoli atrofici come i vecchi, o poveri di glicogeno come i diabetici, febbricitano male.

#### 4. La deficienza circolatoria e respiratoria dei muscoli nella febbre

Ulteriori, assai diverse constatazioni clinico-sperimentali, oltre a confermare le conclusioni sopra riferite sui rapporti fra attività dei muscoli ed elevazione termica febbrile, hanno fornito più dettagliate indicazioni su alcune importanti modalità che caratterizzano l'attività dei muscoli nella febbre.

È risultato che: a) il metabolismo muscolare febbrile si svolge in condizioni anomali, e precisamente in condizioni di relativa anossia; b) che questa relativa anossia può spiegarsi con una insufficiente capillarizzazione del tessuto muscolare.

ad a) Il Q. R. ( $\text{CO}_2/\text{O}_2$ ) studiato nei muscoli sopravviventì di animali febbricitanti, è costantemente abbassato di non meno del 10 p. c. rispetto ai valori normali (*Vernoni*). Non essendo ammissibile che i muscoli all'inizio della febbre consumino lipidi anzichè glicidi, bisogna pensare che nella febbre le combustioni siano incomplete, nel senso che non si arriva alla ossidazione di tutto il carbonio organico.

Effettivamente, nella febbre si accumulano nel sangue metaboliti incompletamente ossidati. Uno di questi è l'acido lattico, il cui aumento è collegato con quello di acido piruvico, i cui valori possono raddoppiarsi nella febbre (*Bonetti*). Questi prodotti si accumulano nel sangue perchè difetta nei muscoli febbrili l'ossigeno necessario per la ossidazione dei prodotti della glicolisi, che sono aumentati nella febbre.

È di grande interesse il constatare che condizioni del tutto analoghe a queste nella febbre, si hanno durante il lavoro muscolare svolgentesi in condizioni di relativa anaerobiosi come è tutte le volte in cui il lavoro supera una certa intensità; mentre un moderato lavoro, pur facendo contrarre all'organismo un debito di ossigeno, non è accompagnato da produzione di ac. lattico di cui non si ha, pertanto, aumento nel sangue (*Margaria e coll.*).

Si può, dunque, dire che durante la febbre, parallelamente all'incremento termico si ha un incremento del metabolismo glucidico nella sua prima fase, o fase fosforilata, con formazione di ac. piruvico; ma la seconda fase (non fosforilata) di massimo rendimento energetico, è, in una certa misura, inibita per insufficiente apporto di  $\text{O}_2$ , come nel muscolo in iperlavoro meccanico. Tra la condizione normale – o subnormale – del muscolo che iperlavora meccanicamente e quella patologica del muscolo meccanicamente inerte, ma chimicamente iperattivo, non sussistono differenze metaboliche qualitative accertabili, e l'uno e l'altro hanno in comune di lavorare in relativa deficienza di ossigeno.

ad b) Se il metabolismo del muscolo febbrile è simile a quello del muscolo che si contrae, molto diverse sono le condizioni fisiche e circo-

latorie dei muscoli nelle due condizioni. Il muscolo che si contrae, per il fatto stesso della contrazione apre al sangue un gran numero di capillari che erano collabiti e impervi allo stato di riposo (*Krogh*). Il muscolo febbrile sotto questo punto di vista si trova in condizioni meccaniche diametralmente opposte a quelle del muscolo che si contrae: nella febbre il muscolo è di regola rilasciato, atonico, flaccido, e non può pertanto esercitare quella influenza capillarizzante che accompagna il fenomeno meccanico della contrazione. Un indice — sia pure indiretto — dello stato delle fibre muscolari nella febbre, è fornito dai valori di cronassia. *Bourguignon* coi suoi coll. ha dimostrato che nella insufficienza paratiroidea, in imminenza di una crisi tetanica la cronassia si eleva progressivamente e raggiunge un massimo a crisi tetanica conclamata. Al contrario, nell'iperparatiroidismo sperimentale quando i muscoli hanno un minimo tono, i valori cronassici diminuiscono notevolmente. Ora i muscoli nella febbre sperimentale si comportano, riguardo alla cronassia, come i muscoli nell'iperparatiroidismo: presentano, cioè, valori di cronassia abbassati (*Bonetti e Fumi*): il che deve far pensare che sono appunto ipotonici.

Della scarsa capillarizzazione del muscolo febbrile si ha un'altra dimostrazione indiretta, assai singolare. Il massaggio, come ha dimostrato *Krogh*, apre una gran parte dei capillari impervi allo stato di riposo. Ora il massaggio praticato per 10-15' sulle masse muscolari di un coniglio febbricitante, ne abbassa subito e costantemente la temperatura di circa  $0,7^{\circ}$ . Mentre lo stesso massaggio praticato con le stesse modalità in un coniglio normale ne eleva sempre e immediatamente la temperatura di circa  $0,5^{\circ}$ , e praticato in coniglio normale in ipertermia da lavoro muscolare, non la riduce in alcun modo (*Spinelli*). La interpretazione più plausibile di queste esperienze è che il massaggio, dilatando il letto capillare dei muscoli febbrili, facilita la eliminazione calorica dai muscoli sovrariscaudati e il trasporto agli organi di eliminazione periferica e quindi abbassa la temperatura del sangue.

### 5. La reazione febbrile generale

Accanto alla caratteristica reazione a sede muscolare, esiste nella febbre un complesso di reazioni generali, in parte dimostrabili nel sangue, che debbono certamente avere notevole importanza tra i complessi meccanismi difensivi operanti nella febbre.

Il sangue è sede di svariate modificazioni nella sua composizione chimica e morfologica, di alcune delle quali il significato difensivo è evidente, mentre altre, anche se costanti, hanno piuttosto il carattere di variazioni passive e appaiono come fenomeni collaterali della causa che ha prodotto la febbre, o secondari alla reazione febbrile.

L'anemia, la leucocitosi (come nella maggior parte delle febbri infettive), la leucopenia (come soprattutto nella febbre tifoide e nella malaria), sono legate, più che alla febbre in sè, ad influenze tossimicrobiche variabili da febbre a febbre.

Notevole e costante è la ritenzione febbrile di *cloro* nell'organismo, che raggiunge il massimo verso la fine della piressia, o anche nella convalescenza, e in gravi infezioni si inizia già nel periodo di incubazione: i cloruri dapprima aumentano nel sangue e poi

sono assorbiti con acqua nei tessuti (imbibizione idrica dei muscoli, fegato e cute) e calano nel sangue (cloropenia febbrile): alla crisi di certe infezioni acute – tipicamente nella polmonite – si ha intensa poliuria con scariche di cloruri.

E abbassata la *riserva alcalina* come segno di acidosi dovuta e al digiuno e alla distruzione proteica con accumulo di prodotti intermedi a reazione acida.

La *glicemia* varia secondo lo stato di riserve idrocarbonate: è spesso aumentata. La *istaminemia* è fortemente abbassata: la ragione è oscura (consumo fisiologico in tessuti iperattivi?). Diminuiti i lipidi del sangue (colesterolo). Il *glutazione* aumenta nei muscoli, nel fegato e nei polmoni (febbre sperimentale).

Aumentano l'*acido lattico* e i *corpi chetonici* (ac. piruvico, ecc.). Questo reperto è significativo in quanto, oggi, si tende a spostare il centro del metabolismo dei corpi chetonici verso i muscoli, mentre è discussa la funzione chetogena del fegato: *Brentano* ammette un rapporto tra chetosi, creatinuria e spogliazione dei muscoli in glicogeno.

Le *proteine sieriche* subiscono variazioni nel senso di una prevalenza delle proteine meno disperse, cioè delle globuline, comprese il fibrinogeno, onde l'abbondanza del coagulo del sangue febbrile: ed essendo anche aumentata la velocità di sedimentazione delle emazie, la parte superiore del coagulo rimane biancastra («crosta flogistica» dell'epoca dei salassi).

L'aumento relativo delle *globuline plasmatiche* porta con sé un aumento delle globuline-anticorpo normali e quindi il rinforzo delle difese fisiologiche antitossiche e antimicrobiche. Sul comportamento di preesistenti globuline-anticorpo immunitarie, nella febbre, non abbiamo precise indicazioni nella letteratura, ma si può presumere che non aumentino ed anzi si abbassino, poichè, essendo globuline atipiche, l'accelerato metabolismo globulinico deve tendere a sopprimerle e a sostituirle con globuline normali. Così, con questa riduzione febbrile degli anticorpi immuni preesistenti, si potrebbe spiegare l'*azione antiallergica* della febbre, proprietà ben nota e utilizzata a scopo terapeutico, per esempio nella cura dell'asma. Sperimentalmente l'azione antiallergica della febbre è chiaramente dimostrabile sopprimendo, mediante ripetuti attacchi febbrili provocati negli animali, la sensibilità anafilattica loro conferita con precedenti iniezioni di antigeni (*Lucherini* e coll.: *Pala* per la sieroanafilassi nel coniglio «Rend. Ist. Sup. San.» 1946, 1948).

Sempre nel campo delle azioni difensive dovute alla febbre, va ricordato che gli attacchi di malaria provocano nei paralitici progressivi una riacutizzazione flogistica nei focolai di infezione cronica spirochetica: l'afflusso di cellule essudative; la trasformazione degli essudati già presenti, nei quali ha luogo un rimaneggiamento, vedendosi comparire linfociti là dove erano plasmociti; l'esaltamento del potere opsonico del sangue: dimostrano un'attivazione dei processi difensivi che può condurre alla sterilizzazione locale e alla guarigione del processo infettivo.

Particolare attenzione meritano certe variazioni a carattere nettamente difensivo.

*Catalasi ematica.* – Subisce nella febbre notevoli variazioni in rapporto a varie fasi della curva termica. I «valori di catalasi» crescono rapidamente nel periodo ascendente della piressia e diminuiscono immediatamente con l'iniziarsi della defervescenza. I valori di catalasi possono essere già in aumento quando la temperatura non è ancora in rialzo. Questa intensificazione di una funzione legata alle ossidazioni organiche concorre all'attivazione del ricambio generale febbrile (*Solaroli*).

*Potere opsonico.* – Variazioni del p. o. del sangue e variazioni della temperatura in un accesso febbrile come quello malarico, procedono quasi sempre parallelamente. Si può assistere, nel corso dell'accesso, a variazioni rapide e notevoli dell'indice opsonico (I. O.) che, dalla sera alla mattina, può passare dai valori massimi a quelli minimi. – Vi sono febbri, per esempio da preparati di solfo, molto diverse da quella malarica per la minore violenza e intensità, nelle quali possono mancare variazioni dell'I.O., come, d'altra parte, si possono avere, dopo iniezione di sostanze pirogene, variazioni dell'I.O. senza innalzamento termico, i due fenomeni essendo dissociati: ciò significa che si debbono distinguere, nei loro meccanismi difensivi reattivi, febbri da febbri. Vi è una febbre, che pos-

siamo considerare più completa di manifestazioni reattive, nella quale l'organismo risponde modificando, in senso positivo, più estesamente le funzioni vegetative difensive: e ne vediamo l'effetto nella concomitanza della piresia con le varie reazioni umorali. E vi sono febbri nelle quali l'organismo risponde allo stimolo febbrigeno in modo da provocare la manifestazione reattiva più evidente, cioè la piresia, mentre mancano, o sono scarsamente accentuate, alcune altre reazioni, come quelle a carico delle globuline plasmatiche e quindi delle opsonine. In altri casi, infine, l'organismo risponde — probabilmente secondo la natura dello stimolo, o le modalità con cui agisce — con modificazioni umorali sul tipo di quella opsonizzante, e certo con altre di diversa natura, ma non giunge a provocare lo squilibrio termico caratteristico della febbre com'è comunemente intesa.

Quanto al meccanismo con cui si determinano le variazioni del potere opsonico del sangue, è stato osservato che nell'acme febbrile il «valore opsonico» del sangue del midollo osseo (sternale) aumenta sensibilmente rispetto a quello del sangue periferico: nella reazione febbrile interviene, dunque, attivamente il midollo osseo (*Vernoni e Naconetchnii*).

Un altro gruppo di reazioni che possiamo considerare specifiche della febbre, è rappresentato da variazioni delle secrezioni ormoniche.

## 6. Le secrezioni ormoniche nella febbre e la loro influenza sui muscoli

*Surreni.* — L'iperattività surrenale favorisce l'ipertermia febbrile, le difese antinfettive, le attività muscolari.

L'adrenalina influisce sul metabolismo basale elevandolo, favorisce l'attività del simpatico, interviene nel metabolismo dei glucidi, attiva il flusso sanguigno nei muscoli facilitandone le funzioni.

Adrenalina, cortina, acido ascorbico agiscono sinergicamente nel diminuire la faticabilità dei muscoli (cit. in *Florkin*, *Bioch. générale*, 1946, p. 343).

Il corticosterone esercita una spiccata azione miotropa. Il meccanismo non è chiarito: può trattarsi: a) di una moderazione delle perdite di potassio da parte del tessuto muscolare in base alla funzione ormonica surrenale regolatrice degli scambi di potassio fra tessuti, specialmente tessuto muscolare, e umori; oppure b) di una regolazione diretta, o indiretta e attraverso il meccanismo precedente, del metabolismo dei glucidi nei muscoli. *La Comi* 1934 (cit. in *Usielli*, «Ann. med. chir. Università Perugia» 1938) ha potuto dimostrare che il muscolo in riposo accumula glicogeno sotto la influenza dell'ormone cortico-surrenale, e ne risparmia quando è in lavoro. E lo stesso ormone abbassa il consumo di ossigeno nell'intenso lavoro muscolare e aumenta la capacità lavorativa (cit. in *Margaria*, «Fisiologia», p. 972).

Gli ormoni corticali sono iperglicemizzanti, come l'adrenalina, ma, a differenza di questa, aumentano, anziché mobilitare, le riserve di glicogeno nel fegato, e anche nei muscoli (cit. in *Polonowsky*, *Biochimie méd.* 1948, p. 433) agendo in contrasto con l'ormone tiroideo.

L'ormone cortico-surrenale controlla il ricambio dell'acqua e degli elettroliti, soprattutto del K<sup>+</sup> e del Na<sup>+</sup>; il metabolismo dei lipidi e dei glucidi; la fosforilazione della riboflavina; la termogenesi; con tutto l'insieme delle sue numerose funzioni, conferisce resistenza all'organismo verso le più svariate influenze deleterie, come quelle che agiscono nelle malattie infettive, nello shock, nella intossicazione istaminica, nel raffreddamento, nelle basse pressioni di ossigeno (*Cameron*: «Rec. Adv. Endocrinology» 1945).

Nelle febbri infettive umane vi è aumento del contenuto lipoideo della corteccia e si sono constatati segni istologici di iperattività. Nella febbre sperimentale da piletamina diminuisce notevolmente l'acido ascorbico dei surreni e questa diminuzione viene inibita dalla vit. B1 (*Bonetti* 1940).

L'influenza benefica di prodotti cortico-surrenali nelle febbri infettive è clinicamente e sperimentalmente accertata. L'animale scapsulato non febbricitante e non resiste alle infezioni. Tutte le infezioni decorrono gravemente negli stati di iposurrenalismo.

In complesso si può dire che gli ormoni surrenali, sia midollari che corticali, intervengono attivamente nella reazione febbrile e sono di grande importanza.

*Pancreas.* — Il pancreas esocrino è inibito nella febbre (come tutte le ghiandole dell'apparato digerente). Il pancreas endocrino interviene, invece, attivamente con l'apparato insulare e ha importanza fondamentale nella reazione febbrile e antinfettiva: il diabetico febbricitante male e si difende male dalle infezioni. L'insulina agisce essenzialmente sui muscoli (*Roncato, Uselli*) e, attraverso quest'azione miotropa (*Uselli*), favorisce — si può dire, anzi, consente — la reazione febbrile e antinfettiva.

*Paratiroidi.* — Un intervento attivo dell'ormone paratiroideo nella febbre sembra suggerito dal comportamento della cronassia muscolare che, nella febbre, è opposto a quello che si ha negli stati ipoparatiroidici e uguale a quello che si ha negli stati iperparatiroidici. La influenza dell'ormone paratiroideo sui muscoli non può essere attribuita a un'azione nervosa: si deve ammettere un'azione miotropa diretta dell'ormone (*Uselli*).

*Tiroide.* — È nota la influenza dell'ormone tiroideo sul metabolismo generale e sulla termogenesi. Adrenalina e tiroxina si rinforzano vicendevolmente in molti effetti fisiologici. Come il fegato, anche i muscoli si impoveriscono di glicogeno per effetto della tiroxina. L'eccitamento metabolico tiroideo interessa tutte le specie di costituenti organici: glucidi, lipidi, protidi, e il consumo proteico riguarda sia le proteine di deposito (*Boothby* cit. in *Margaria*) come quelle degli organi. È significativa la comparsa di creatina nelle urine nell'ipertiroidismo, esponente di un consumo muscolare. Si accumula anche acido lattico nel sangue. Tutte queste azioni dell'ormone tiroideo mimetizzano il quadro che si riscontra nella febbre e per questo si ritiene che la tiroide svolga una parte nella esaltazione del metabolismo febbrile (*Starling*).

L'ormone tiroideo aumenta la eccitabilità muscolare per cui l'animale stiroidato sopporta dosi tossiche di stricnina mortali per il normale (*Vernoni*, «Lo Sperimentale», 1923).

*Timo.* — Vi sono stretti rapporti fra funzioni tiroidea e timica: specie nell'animale giovane il timo inibisce la tiroide e la timectomia provoca un ipertiroidismo (come la splenectomia); ma rallenta la crescita. Il timo esercita una influenza antagonista su quella della tiroide favorente la metamorfosi; stimola il vago, coadiuva l'azione insulare del pancreas, favorisce l'accumulo di glicogeno nei muscoli e nel fegato.

Particolare interesse presentano le ricerche di *Scapaticci* sulla influenza del timo sulla temperatura febbrile: conigli timectomizzati presentano curve febbrili più elevate dei controlli e questa differenza scompare dopo innesto di timo. Si spiega questa influenza ipotermizzante del timo come dovuta a una inibizione della tiroide.

*Ipofisi.* — Non occorre fornire particolari sulla attività di questa ghiandola nella febbre, perchè non è concepibile una qualsiasi variazione metabolica nell'organismo, della quale non sia, direttamente o indirettamente, in qualche misura, responsabile la ipofisi.

Risulta dall'insieme dei dati a disposizione, che nella febbre è iperfunzionante tutto il sistema endocrino ad azione catabolizzante, associato alla prevalenza simpatica, ma che, contemporaneamente, interviene, con funzione moderatrice e regolativa, l'opposto sistema endocrino ad azione anabolica o di risparmio, soprattutto la corteccia surrenale, l'apparato insulare, ed anche il timo.

In questo modo l'attività metabolica esaltata che caratterizza la reazione febbrile, si svolge con la massima efficacia e nel tempo stesso con utile regolazione e risparmio.

Il substrato sul quale si esplicano prevalentemente queste influenze endocrine è, senza alcun dubbio, il tessuto muscolare striato.

## 7. La patogenesi della febbre

### a) La genesi periferica muscolare della febbre.

Sinora sono stati esposti semplicemente dei fatti — di osservazione clinica o sperimentale — i quali concordemente designano il tessuto muscolare come il terreno nel quale si svolgono, nel corso di una febbre, atti-

vità specifiche, senza le quali non sembra concepibile una *vera* febbre. Clinica, anatomia e istologia patologica, metabolismo generale e speciale dei muscoli, anomalie nel metabolismo e nella circolazione muscolare, speciali influenze ormoniche favorenti l'attività muscolare: tutto depone nel senso di una parte essenziale svolta dal muscolo nella febbre, con una sua forma speciale di attività, biochimicamente in tutto paragonabile a quella della fatica muscolare.

Ma, accanto e parallelamente a questa iperattività biochimica dei muscoli, è dato facilmente constatare, a fondamento della febbre, tutta una serie di reazioni difensive generali, a sede umorale, di natura ossidativa o immunitaria, e certamente anche di altra natura, la cui importanza è notevole e non deve essere sottovalutata.

Iperattività ossidativa muscolare, reazioni umorali di svariata natura, le une e le altre sostenute e regolate da appropriate e opportunamente coordinate influenze ormoniche e nervose, integrano la reazione febbrile: la quale, se è manifestamente caratterizzata, nelle forme cui si addice propriamente il nome di «febbre», dalla elevazione della temperatura corporea, può tuttavia decorrere – in casi certamente spuri – anche senza movimento termico, avendosi allora un semplice *equivalente* della vera febbre, in tutto paragonabile a quello che si ha negli organismi eterotermi trattati con sostanze piretogene – come virus batterici – nei quali la reazione generale all'infezione si manifesta con un esaltamento del metabolismo, ma senza elevazione termica o appena rilevabile (*Krehl e Soetbeer*, «Arch. exper. Path.», 1898).

Sulla base del complesso di dati a disposizione, la febbre appare come un processo difensivo elementare, di valore generale, cioè diretto contro i più svariati fattori causali – e quindi privo di una etiologia specifica – nel quale vien coinvolto l'intero organismo, prevalendo tuttavia, per evidenza e importanza, le manifestazioni svolgentisi nei muscoli e nel sangue, come quelle che, sotto forma di esaltazione patologica di processi fisiologici ossidativi e immunitari, esercitano la più efficace difesa distruttiva e protettiva contro i materiali nocivi febbrigeni.

La natura disintossicativa fisiologica dell'attività ossidativa muscolare – che domina nel quadro complessivo della febbre – deve esser posta a base di una naturale interpretazione fisiopatologica della febbre stessa.

*La muscolatura dello scheletro, che ponderalmente rappresenta oltre il 40 p. c. della massa corporea, va considerata come un tessuto cui è fisiologicamente devoluto, oltre al compito della motilità e a quello della termogenesi, anche un altro compito, assai poco appariscente, e strettamente connesso con quello della termogenesi, che sarebbe quello di provvedere, già in condizioni di salute, ma assai più in certe condizioni patologiche, a liberare*

*l'organismo, mediante processi di ossidazione, da materiali incongrui comunque pervenuti nel sangue, endogeni od esogeni, suscettibili di essere ossidati – e per questo appunto stimolatori di ossidazioni – che non possono essere diversamente o abbastanza rapidamente eliminati o distrutti, con altri meccanismi, dal sangue o dai tessuti.*

La importanza di questa attività difensiva muscolare è documentata dalle modificazioni strutturali che essa lascia nelle fibre muscolari quando supera una certa intensità o durata, come così di frequente avviene nelle febbri infettive.

Il preciso meccanismo biochimico messo in opera dai muscoli in questa loro attività difensiva, non è ben noto: è uno studio da fare. È indubbio che i muscoli nella loro attività fisiologica prediligono come materiale di combustione gli idrati di carbonio, ed anzi in condizioni strettamente fisiologiche utilizzano esclusivamente questo alimento, ma numerosi fatti stanno pure a dimostrare che i muscoli possono utilizzare, quando sia necessario, anche lipidi e protidi e, secondo vari autori, anche altre sostanze la cui ossidazione può servire alla resintesi dell'acido lattico (*Needham 1932*)<sup>2</sup>).

In condizioni di normalità, è presumibile che questa funzione depurativa del tessuto muscolare striato, che, se ossidativa, si accompagna a liberazione di calore, sia utilizzata a scopi termogenetici formando una frazione di entità variabile del ricambio basale e, quando è il caso, di quello termoregolatore. La minima vascolarizzazione del muscolo in riposo, o quella, pure scarsa, del muscolo in termoregolazione chimica, che è semplicemente ipertonico, non costituisce un inconveniente, ma piuttosto un vantaggio, poichè consente un più facile riscaldamento delle masse muscolari.

Ma quando queste combustioni muscolari, non motorie, cioè senza contrazioni, superano i limiti normali in seguito all'accumulo eccessivo di materiali stimolatori di combustioni, come sono appunto i tossici febbrigeni, e non sono accompagnate, per lo stato di riposo e di rilasciamento in cui si trova il muscolo febbrile, da un congruo aumento del letto capillare, insorge allora uno stato nettamente patologico e divengono, quelle eccessive combustioni muscolari, la causa diretta e immediata di un sovrariscaldamento del muscolo e poi del sangue, e quindi causa diretta della piressia febbrile.

---

<sup>2</sup>) Negli omeotermi in riposo il quoziente respiratorio del muscolo è sensibilmente inferiore all'unità – e ciò anche nei muscoli di animali alimentati –, mentre nell'attività muscolare raggiunge quasi l'unità nell'animale alimentato. Ciò conferma che nel muscolo normale in riposo non è bruciato soltanto carboidrato, ma anche altre sostanze, mentre nel lavoro, il muscolo brucia solo carboidrati, almeno fino a quando ne dispone (*Lohmann: Oppenheimer's Hdb. d. Bioch., Erg.-Werk, 3 [1936]*).

Per comprendere il significato e la importanza delle condizioni di vascularizzazione di un muscolo, ai fini della dispersione termica, occorre aver presente il meccanismo termodispersivo fisiologico di parti situate profondamente ed escluse da ogni diretta dispersione calorica nell'ambiente, attraverso i tegumenti: situazione che corrisponde a quella dei visceri e dei muscoli.

Questi tessuti situati profondamente e termicamente isolati, per l'interposizione del pannicolo adiposo, dall'ambiente esterno, si liberano dell'eccesso di calore che producono col loro lavoro, cedendolo al sangue, meno caldo, che li irrorà: il sangue poi lo trasporta e lo cede a sua volta agli organi deputati alla termodispersione, principalmente la cute, dove viene eliminato e sottratto all'organismo.

Questo trasporto di calore dai tessuti al sangue circolante (*termoconvezione*) è regolato, per legge fisica, dalla differenza di temperatura fra sangue e tessuti (lo scambio ha propriamente luogo fra sangue e pareti capillari dei tessuti). Quando un tessuto lavora e si riscalda, il dislivello termico fra tessuto e sangue si accresce e quindi aumenta la dispersione calorica; ma questo aumento di termodispersione – che avviene a spese del riscaldamento del tessuto – non basta a impedirne il sovrariscaldamento oltre la tolleranza fisiologica: per mantenerlo entro questi limiti occorre l'intervento di un altro e diverso meccanismo refrigerante, che è quello di un aumento del flusso sanguigno. Questo aumento può essere ottenuto in due modi: *a)* con la vasodilatazione delle arterie afferenti e conseguente dilatazione dei capillari e accelerazione del flusso sanguigno; ma il rendimento non è grande, sia perchè all'aumento della massa di sangue circolante dovuto alla vasodilatazione, non corrisponde un proporzionale aumento della superficie capillare disperdente (che è molto minore), sia perchè l'aumento di velocità ottenibile è del tutto insufficiente allo scopo. Interviene, invece, un altro, mirabile meccanismo termodispersivo *b)* che consente un enorme aumento del letto capillare, e quindi della superficie dispersiva.

*A. Krogh* (Premio Nobel 1920 «per la scoperta del meccanismo capillaromotore regolante la nutrizione dei tessuti») indagando sul modo come un tessuto, come quello muscolare, può variare in così ampia misura il suo approvvigionamento di ossigeno secondo le mutevoli improvvise esigenze funzionali, scoprì che questo avviene con l'aprirsi al sangue di un certo numero di capillari che, allo stato di riposo del tessuto, erano chiusi. Nel caso speciale dei muscoli di cavia, il numero di capillari pervi in una sezione trasversa di muscolo della superficie di 1 mm<sup>2</sup>, varia da 31 a 270 nel muscolo in riposo, sale col massaggio a 1400, e col lavoro meccanico, cioè con la contrazione, a 2500: il massimo numero raggiun-

gibile essendo di 3000. In questo modo, aumentando con la contrazione il numero di capillari aperti al sangue, si accresce enormemente la superficie capillare assorbente. Da calcoli di *Krogh* risultò che variando il numero di capillari per  $\text{mm}^2$  di sezione trasversa di muscolo da 31 a 3000, la totale superficie capillare assorbente disponibile nella massa di  $1 \text{ cm}^3$  di muscolo variava da  $3 \text{ cm}^2$  a  $750 \text{ cm}^2$ . Dal che si poteva arguire di quanto aumentava l'apporto di ossigeno al muscolo in lavoro: aumento che apparve di tanto superiore alle massime esigenze lavorative del muscolo, che *Krogh* suppose che una tale capillarizzazione dovesse corrispondere a non precisate esigenze funzionali, diverse dal bisogno di ossigeno.

Non mi sembra azzardato il ritenere che la esigenza funzionale, diversa dal bisogno di ossigeno, cui soddisfa l'enorme aumento del letto capillare nel lavoro muscolare, sia quella, altrettanto importante, di provvedere a un'adeguata convezione calorica dal muscolo, per impedirne il sovrariscaldamento: in altre parole, l'eccesso di capillarizzazione oltre la misura necessaria al rifornimento di ossigeno, deve servire all'assorbimento ed eliminazione dell'eccesso di calore prodotto con le combustioni.

Ora, appunto questo meccanismo funzionale termodispersivo, è in difetto nel muscolo febbrile. Certamente, anche il muscolo febbrile, per quanto si trovi nel più completo riposo meccanico, deve presentare una vasodilatazione in conseguenza della sua iperattività ossidativa che, come tutte le attività cellulari, deve liberare metaboliti vascolarizzanti, ma è altrettanto certo che una simile vascolarizzazione in un muscolo rilasciato, non può accompagnarsi a una capillarizzazione pari a quella che si ha nella contrazione muscolare. E si deve aggiungere che la circolazione nel muscolo meccanicamente inerte, manca di quell'importante fattore favorente rappresentato dalla propulsione del sangue venoso refluo per opera delle alterne compressioni e decompressioni esercitate dalle contrazioni muscolari.

In queste condizioni di limitazione circolatoria, è inevitabile che, crescendo le ossidazioni febbrili nei muscoli, si dovrà raggiungere a un dato momento un limite, oltre il quale la massima irrorazione sanguigna possibile risulterà inadeguata a drenare dal muscolo tanto calore quanto è necessario per evitarne il sovrariscaldamento. A questo punto, rottosi l'equilibrio termico, la temperatura delle masse muscolari e del sangue che le irrorano, si innalzerà oltre i limiti fisiologici: e questa è la temperatura febbrile<sup>3)</sup>.

---

<sup>3)</sup> Questi fenomeni, a sede muscolare, spiegano la genesi e la essenza della piresia febbrile, ma non tutte le manifestazioni relative al ricambio calorico. È soprattutto notevole il fatto che in molte febbri alcuni dei normali meccanismi termodispersivi periferici sono più o meno inibiti nel loro funzionamento: e precisamente è inibita la sudorazione. Questo fenomeno non ha ricevuto una soddisfacente spiegazione. Certamente non di-

Così stando le cose si può presumere che quando, per una ragione qualsiasi, il metabolismo muscolare venga transitoriamente inibito, dovrà essere parallelamente inibita la elevazione termica febbrile.

Questa legittima presunzione ha avuto una dimostrazione sperimentale dalle recenti, anzi non ancora terminate ricerche, che si stanno compiendo in questo laboratorio dagli interni *Nora Frontali* e *G. Toschi*, sugli effetti di alcuni inibitori enzimatici sulla curva termica di animali resi febbricitanti.

*La glicolisi muscolare, fattore essenziale della piressia febbrile.* — Sono stati sperimentati i seguenti inibitori: fluoruro di sodio, ac. monoiodoacetico, florizina, ac. malonico, cianuri. Hanno constatato una differenza tra l'azione del fluoruro e dell'acido monoiodoacetico da un lato, e quella della florizina, dell'acido malonico e dei cianuri, dall'altro.

I primi due hanno dato una inibizione della reazione febbrile che è stata evidente, prolungata, per dosi basse rispetto a quelle dotate di azione tossica generale, e costante con tutti i tipi di esperimento. Del secondo gruppo, invece, la florizina si è dimostrata priva di ogni azione sulla piressia febbrile, anche in dosi già tossiche (glicosuria). Ac. malonico e cianuri hanno dimostrato scarsa influenza sulla curva febbrile. L'ac. malonico, anche in dosi altissime, indicate da *Handler* come mortali, e che hanno sicuramente un effetto sul metabolismo, come dimostra la iperglicemia, non hanno inibito la elevazione termica febbrile. I cianuri possono inibire la piressia solo se somministrati a dosi abbastanza elevate e ripetute da mantenerne costante una concentrazione nel sangue, sufficiente a inibire di tanto le ossidazioni generali quanto è necessario per abbassare la temperatura corporea.

Perchè fluoruro e monoiodoacetato agiscono come specifici inibitori della piressia?

---

pende da influssi inibitori diencefalici o di altre regioni superiori del sistema nervoso centrale, poichè si riscontra ugualmente in febbri infettive sopravvenute in individui a midollo cervicale reciso (*Foerster*). Una spiegazione verosimile sembra esser questa: che si tratti di influenze umorali attraverso variazioni della pressione osmotica del sangue indotte dalla iperattività ossidativa muscolare. È stato da tempo dimostrato da *Montuori* (*Arch. di Fisiol.* 1911) che la secrezione del sudore, oltrechè eccitabile dal riscaldamento della pelle o del sangue, o da influssi centrali, è funzione della pressione osmotica del sangue, che agisce come stimolo adeguato sui centri nervosi sudorali. L'innalzamento della pressione osmotica, spontaneo o provocato, inibisce la secrezione sudorale, l'abbassamento la provoca. Di queste variazioni della concentrazione molecolare del plasma sanguigno si vale l'organismo come meccanismo di termoregolazione.

Ora è ammissibile — e ricerche in proposito sarebbero desiderabili — che dai muscoli febbrili si liberi un eccesso di cristalloidi che, passando nel sangue, ne innalzano la concentrazione molecolare e quindi inibiscono la secrezione sudorale. Le scarsissime determinazioni della concentrazione molecolare del sangue nella febbre esistenti nella letteratura hanno scarso valore perchè non è precisato se l'ammalato sudava o no.

Il metabolismo intermedio dei glucidi nei muscoli è ormai abbastanza bene conosciuto nei suoi dettagli. Trattando una poltiglia muscolare con determinati inibitori di fermenti si possono ottenere effetti assai diversi secondo l'inibitore usato.

Col fluoruro di sodio non si ha più formazione di ac. lattico, mentre si ha accumulo di ac. fosfoglicerico (tappa preliminare nella demolizione glucidica prima di arrivare all'ac. lattico): e si dimostra che il fluoruro inibisce la trasformazione dell'ac. fosfoglicerico in ac. fosfopiruvico che è il punto obbligato terminale della fase fosforilata del metabolismo dei glucidi: mancando l'ac. piruvico manca l'ac. lattico.

Nell'estratto muscolare avvelenato con monoiodoacetato si giunge sino alla formazione di ac. piruvico, ma questo non può reagire — il relativo enzima essendo inattivo — in ossidoriduzione col trioso e col glicerolo, ossidandoli e riducendosi esso ad ac. lattico.

Possiamo concludere che, inibizione della glicolisi nei muscoli (la glicolisi delle masse muscolari prevale senza confronti su quella di altri territori organici) e inibizione della piressia febbrile, sono fenomeni collegati: senza aumento della glicolisi muscolare, e quindi della ossidazione dello zucchero, non vi è temperatura febbrile.

Un'altra conclusione si può trarre da queste esperienze. Quegli stessi inibitori che ostacolano la elevazione della temperatura febbrile, influiscono assai poco sulla temperatura normale: il che sembra indicare che i meccanismi che valgono a regolare la temperatura corporea in condizioni di salute sono diversi, o funzionano diversamente, che nella febbre.

È interessante notare a questo riguardo, che i comuni medicinali antipiretici del più importante gruppo avente a capostipite la chinina, esercitano una influenza deprimente sul metabolismo generale, questa essendo una delle spiegazioni più sicure e meglio dimostrate della loro azione antipiretica. Sulla base delle esperienze ora ricordate, non sembra fuori luogo pensare che anche questi antipiretici esercitino una inibizione sulla glicolisi muscolare o in qualche altra maniera interferiscano nel metabolismo dei muscoli. Supposizione giustificata anche dal fatto che questi stessi antipiretici, a somiglianza degli inibitori della glicolisi muscolare sopraricordati, mentre abbassano la temperatura febbrile, sono — come è noto — inattivi sulla temperatura fisiologica.

Questo modo di agire fu accuratamente studiato da *Murri* con la «cairina», antipiretico scoperto e sperimentato (intorno al 1880), per la sua grande affinità chimica con la chinina. Il meccanismo dell'azione antitermica della cairina si presenta — secondo *Murri* — davvero molto misterioso, poichè mentre in un febbricitante si può abbassare di 3, 4 e 5 gradi la temperatura del corpo nel corso di 2 o 3 ore, nei sani non si

riesce ad abbassarla neppure di decimi di grado. Anche *Murri* poté confermare questo fatto già annunciato dal *Filehne*: egli amministrò 2 o 4 o 6 grammi di cairina nel corso di due, tre ore, a persone sane, e la temperatura centrale di esse non offrì alcun cambiamento rilevante (*Scritti Medici*, Bologna 1902, I°, 299). *Murri* non poté dare una spiegazione soddisfacente di questo fenomeno: egli ignorava l'azione inibitrice degli antipiretici sul metabolismo generale, e quindi muscolare. La spiegazione vera – o che sembra tale – è questa: la piressia insorge perchè il metabolismo muscolare è esaltato, e i meccanismi termodispersivi periferici non giovano perchè il trasporto di calore dai muscoli sovrariscaldati alla periferia è ostacolato dalla loro insufficiente capillarizzazione. Così stando le cose, la temperatura febbrile dipende sostanzialmente dai due fattori: capillarizzazione muscolare e metabolismo muscolare, variando uno dei quali dovrà variare anch'essa. Per questo l'inibizione del metabolismo glucidico nei muscoli abbassa la temperatura febbrile. Nel sano, non vi è stasi calorica nei muscoli, la cui capillarizzazione è perfettamente adeguata alle esigenze mutevoli della termodispersione, e le variazioni del metabolismo muscolare in più o in meno sono agevolmente compensate dalla termoregolazione cutanea: per questo gli inibitori del metabolismo muscolare – come il monoiodoacetato e il fluoruro o gli antipiretici – o gli eccitatori – come il lavoro muscolare – sono, entro certi limiti, senza effetto tangibile o evidente sulla temperatura corporea del soggetto normale.

Non sarà privo di interesse aggiungere, a questo punto, un fatto che illumina, da un singolare punto di vista, i rapporti fra metabolismo muscolare e febbre.

Per quanto è stato detto sinora, la piressia febbrile insorge in conseguenza di un'attività ossidativa antitossica, svolgentesi nei muscoli in sovrappiù del loro metabolismo di riposo e senza un corrispondente e proporzionale aumento di vascularizzazione: onde la stasi calorica, prima locale e poi generale.

Ora, vi sono organismi i quali, per natura, hanno un metabolismo ossidativo muscolare di riposo di gran lunga superiore a quello dei mammiferi, e si trovano quindi presumibilmente in grado di ossidare e distruggere, senza bisogno di modificare sensibilmente il loro metabolismo normale, quantità di veleni febbrigeni che non sarebbero tollerabili da un mammifero senza una reazione febbrile. Questo è precisamente il caso dell'organismo degli uccelli: essi hanno un metabolismo ossidativo muscolare di molto superiore a quello normale nei mammiferi (i muscoli di anatra respirano *in vitro* 4 volte più di quelli di coniglio), e sono, per natura, privi della capacità di febbricitare, o rispondono con modestis-

sime elevazioni termiche alla inoculazione di sostanze sicuramente piretogene per i mammiferi (*Barelli*, «Boll. Ist. Sierot. Mil.» 1931).

La febbre, come è stata qui illustrata nella sua patogenesi, appare dunque come una reazione complessa, nella quale si associano fenomeni ossidativi a sede prevalentemente muscolare, con altri fenomeni collaterali, dipendenti dalla medesima causa, sotto forma di modificazioni umorali di natura difensiva, quale, soprattutto, l'aumento della frazione globulinica plasmatica a funzione immunitaria. Si ha così una reazione alla quale partecipano umori e tessuti.

Ci si deve domandare quale parte svolga il sistema nervoso in tale reazione, veramente universale, dell'organismo.

Un sommovimento delle funzioni vegetative come quello che è a base della febbre, non può certo decorrere senza interessare il sistema nervoso in ogni suo dipartimento, soprattutto in quello vegetativo ormonale: le profonde alterazioni funzionali febbrili – muscolari, umorali, ormoniche, secretive, circolatorie – creerebbero insanabili disordini tra le parti, se non intervenisse la funzione moderatrice e regolatrice per eccellenza del sistema nervoso, attraverso influssi vasomotori, secretori, eccitometabolici: diretti od ormonali. Ma questo intervento nervoso è secondario, come quello che non suscita primitivamente le reazioni organiche febbrili, ma le segue, essendo da esse provocato, e le accompagna. La vera reazione febbrile si accende perifericamente, in tessuti particolarmente idonei e disposti a risentire offese chimiche e a reagire con variazioni metaboliche: l'accentuazione del metabolismo è l'essenza della febbre e il muscolo è il tessuto in cui questa esaltazione metabolica prevale.

Una simile concezione della genesi primitivamente periferica della febbre, non è nuova, anzi è la più antica, essendo la più naturale e intuitiva.

Il più autorevole assertore moderno di una interpretazione patogenetica del genere, è stato *Augusto Murri* (1874), che dimostrò la insostenibilità delle dottrine neurogene. Le quali – ciò nonostante – assunsero in questo secolo assoluta predominanza, dopo che venne data la dimostrazione sperimentale che esistono vie nervose termoregolatrici, la cui interruzione, come sopprime la termoregolazione, così sopprime la capacità di febbricitare.

b) *Le teorie neurogene della febbre e il loro fondamento fisiologico.*

Secondo queste dottrine, esisterebbe negli omeotermi un centro nervoso termoregolatore capace di modificare, in certe condizioni patologiche, il suo funzionamento in modo da fissare la temperatura corporea a un livello superiore a quello normale.

Questa concezione è fondata su dati sperimentali e di osservazione nell'uomo, la cui interpretazione è suscettibile di varie critiche.

Come *primo punto* si ammette per dimostrata la esistenza di un centro nervoso termoregolatore, mentre le numerose constatazioni sperimentali e cliniche addotte in

proposito dimostrano semplicemente che eccitamenti o lesioni di determinate zone encefaliche – soprattutto diencefaliche – possono produrre forti elevazioni termiche, eccezionalmente abbassamenti della temperatura, o ipotermie; e che in alcuni casi si riesce a paralizzare le difese contro il caldo o, più difficilmente, quelle contro il freddo. Ma non si è mai riusciti a ottenere una soppressione completa dei poteri termoregolatori, cioè a trasformare l'organismo di un animale omeotermo in quello di eterotermo: in altre parole l'esistenza di un vero centro termoregolatore attende ancora una sicura dimostrazione.

Come *secondo punto* si ammette che alcune lesioni dei centri nervosi possono dare febbre. Ora bisogna distinguere tra semplice ipertermia e vera febbre. Le elevazioni termiche da traumi nervosi – impropriamente designate dai clinici come «febbri nervose» – sono di regola la conseguenza di una diminuita dispersione calorica periferica. Ecco la descrizione che ne dà Foerster: «... eine auffallende Blässe und Kühle der Haut; die oberflächlichen Blutgefäße sind maximal konstringiert, die Haut ist völlig trocken, es besteht keine Spur von Schweißsekretion. Puls und Atmung sind nicht beschleunigt. Mit einem Wort: alle Pforten der Wärmeabgabe sind geschlossen. Trotz der hohen Temperaturen besteht auffallendes Wohlbefinden der Kranken; erst unmittelbar *ante exitum* treten Zeichen des Unbehagens auf. (Seul le thermomètre indique cette hyperthermie désordonnée [Roussy und Lhermitte]). Zweitens ist diese zentrale Hyperthermie so gut wie unbeeinflussbar durch alle antipyretischen Maßnahmen, durch antipyretische Pharmaca, usw.»

Soltanto nei piccoli animali di laboratorio si riesce talvolta a ottenere ipertermie nervose comparabili a quella febbrile. Ma nell'uomo non si conosce una vera febbre da lesioni nervose.

Come *terzo punto* si ammette che la soppressione di certe connessioni tra centri nervosi e periferia, oltre a sopprimere la capacità di termoregolare inibisce quella di febbricitare. Si tratta delle ben note esperienze di Freund e Grafe ed altri, secondo le quali la sezione del midollo cervicale rende l'animale poichilotermo e incapace di febbricitare.

Ma numerose ricerche di questi ultimi anni hanno ben dimostrato che dopo alcuni giorni gli animali così operati riacquistano la capacità di termoregolare e assai spesso anche quella di febbricitare. Analogo comportamento è stato osservato nell'uomo. E anche la completa esclusione del sistema nervoso non sopprime definitivamente la termoregolazione e l'attitudine a febbricitare.

Queste constatazioni impreviste obbligano a una revisione di tutte le idee dominanti sulla natura dei meccanismi termoregolatori degli omeotermi e tolgono ogni valore probativo alle esperienze addotte in favore delle teorie nervose della febbre.

Come *quarto punto* si sostiene che il sistema termoregolatore non è ostacolato nel suo regolare funzionamento periferico nella febbre, ma esso stesso funziona in modo anomalo e fissa la temperatura al livello patologico e la difende contro ogni variazione. Ciò sarebbe dimostrato dal fatto, di vecchia constatazione, che un malato febbricitante sottoposto a un raffreddamento artificiale rabbrivisce subito come se volesse conservare la propria temperatura patologica, mentre un soggetto sano reso iperpiretico col riscaldamento artificiale o da lavoro, sopporta senza reagire subito il raffreddamento. Queste constatazioni non consentono le deduzioni che se ne sono tratte perchè le condizioni di sensibilità termica dei due soggetti non sono comparabili: il febbricitante ha la pelle calda e al minimo raffreddamento sente freddo e rabbrivisce, mentre il sano riscaldato suda abbondantemente ed ha la pelle fresca e il raffreddamento artificiale non suscita pertanto – almeno in primo tempo – una sensazione nuova di freddo e quindi non provoca la reazione difensiva del brivido.

Da quanto precede sembra potersi concludere che *gli argomenti sinora addotti in appoggio delle teorie nervose della febbre, non hanno in realtà quel valore dimostrativo che si è voluto loro attribuire.*

Oltre a ciò, i risultati delle osservazioni e ricerche esposte nelle pagine precedenti non possono accordarsi con una concezione che fa della febbre un semplice squilibrio nervoso

vegetativo. Alcuni soprattutto di quei risultati appaiono inconciliabili con le dottrine neurogene: vogliamo metterli in evidenza.

Come si è visto, capillarizzando i muscoli di un animale febbricitante col massaggio, la temperatura febbrile immediatamente si abbassa. Lo stesso massaggio praticato in animale normale non ne abbassa mai la temperatura fisiologica. Dunque un'azione diretta sui muscoli che, favorendone la circolazione ne deriva una maggior quantità di calorico e li raffredda, abbassa la temperatura febbrile ma non quella normale.

Si è inoltre accennato a recenti esperienze secondo le quali, paralizzando con determinati veleni inibitori di enzimi le ossidazioni muscolari – e quindi raffreddando i muscoli – la temperatura febbrile si abbassa, mentre gli stessi inibitori sono assai poco attivi o del tutto inattivi sulla temperatura normale.

Negli uni e negli altri esperimenti si constata dunque che, sottraendo calore ai muscoli coll'aumentarne la vascolarizzazione, o inibendone la produzione col paralizzare la glicolisi, la elevazione termica febbrile è senz'altro soppressa, mentre operando alla stessa maniera in animali normali non se ne altera la temperatura fisiologica.

Ciò vuol dire che il meccanismo che mantiene la temperatura febbrile è diverso da quello che regola la temperatura normale. L'uno infatti è essenzialmente periferico muscolare, l'altro è in dipendenza di influenze nervose centrali.

In altre parole bisogna ammettere che temperatura febbrile e temperatura fisiologica sono il risultato di influenze o fattori essenzialmente diversi: la temperatura febbrile si innesta e sovrappone alla temperatura normale come un qualcosa di nuovo e aggiuntivo che riconosce fattori determinanti suoi propri, che nulla hanno in comune coi fattori determinanti della temperatura corporea normale.

### *8. La dottrina della genesi periferica muscolare della febbre e le deduzioni pratiche che comporta*

I muscoli si distruggono, ma anche si rigenerano nel corso delle febbri. Occorre favorire questa rigenerazione durante la malattia stessa senza attendere la convalescenza. Bisogna evitare che il malato, superata una febbre infettiva grave o prolungata, si ritrovi non soltanto smagrito per la perdita dei suoi tessuti adiposi, ma soprattutto *senza carne* per l'atrofia dei suoi muscoli. È questo un pericolo nelle febbri di lunga durata e nelle loro complicazioni tardive. Il miglior modo di favorire la rigenerazione muscolare consiste in una dieta conveniente essenzialmente proteica (carne, succo di carne, caseina) o – forse – nella somministrazione parenterale di aminoacidi selezionati, come oggi si comincia a praticare in certe forme di depauperamento organico.

La funzionalità del tessuto muscolare può anche essere sostenuta e migliorata mediante la somministrazione di sostanze che intervengono nel suo metabolismo, come le vitamine B e C, ma soprattutto l'ormone corticosurrenale.

La pratica delle frizioni o del massaggio con blocchi di ghiaccio, nelle febbri eccessive o male tollerate, ha il duplice vantaggio di capillarizzare i muscoli e quindi di abbassarne la temperatura, e di sottrarre calore alla cute. È questo il migliore dei procedimenti antipiretici, mentre gli antipiretici chimici abbassano la temperatura ma deprimono il tono nervoso e riducono il metabolismo, proprio quando l'organismo ha bisogno di

una perfetta reattività nervosa e si sforza di esaltare il proprio metabolismo a scopo difensivo.

### *Riassunto*

Secondo il prof. *Vernoni* si può ammettere che l'intervento del sistema nervoso centrale sia pressochè indispensabile per un regolare svolgimento di una reazione febbrile completa di tutte le sue manifestazioni cliniche e fisiopatologiche quali si osservano nelle tipiche febbri come quelle infettive; ma è da escludersi che la reazione febbrile sia inizialmente provocata ed ulteriormente sostenuta dal sistema nervoso comunque stimolato (veleni febbrigeni o altro).

La febbre non è un fenomeno di squilibrio nervoso cioè di disfunzione di speciali e supposti centri termoregolatori: la febbre è un processo di *reazione difensiva generale* che nasce e si svolge *perifericamente* nei tessuti e precisamente nel tessuto muscolare volontario, dove aumentano le combustioni, le quali, a differenza di quello che succede durante la contrazione, svolgendosi in muscoli rilasciati e scarsamente capillarizzati, ne innalzano la temperatura locale e quindi quella generale.

La febbre è un'attivazione delle ossidazioni disintossicative dell'organismo, ma soprattutto di quelle muscolari il cui metabolismo di riposo viene eccitato.

### *Zusammenfassung*

Nach den Angaben des Autors kann man annehmen, daß das Eingreifen des Zentralnervensystems fast unumgänglich notwendig ist, um die Entwicklung fieberhafter Reaktionen in allen ihren klinischen und pathophysiologischen Erscheinungsformen, so wie man sie bei den typischen Fiebern (z. B. bei Infektionskrankheiten) findet, zu regulieren. Es ist jedoch ausgeschlossen, daß die fieberhafte Reaktion von Anfang an durch das auf irgendeine Weise (Gifte, pyrogene Substanzen usw.) gereizte Nervensystem hervorgerufen und weiter unterhalten werden könnte.

Das Fieber ist nicht der Ausdruck eines gestörten nervösen Gleichgewichts, mit andern Worten einer Dysfunktion von besonderen hypothetischen thermoregulatorischen Zentren; es ist ein allgemeiner Abwehrmechanismus, der in den peripheren Geweben, besonders aber in der quergestreiften Muskulatur, entsteht und sich dort weiterentwickelt. Die Verbrennungsprozesse in der letzteren nehmen zu. Im Gegensatz aber zu den Vorgängen während der Kontraktion treten sie im erschlafften und schwach kapillarisierten Muskelgewebe auf. Die lokale Temperatur steigt an, und als Folge davon erhöht sich auch die allgemeine Körperwärme.

Das Fieber ist eine Aktivierung von entgiftenden Oxydationsvorgängen im Organismus, besonders aber von Oxydationen in der Muskulatur, deren Ruhe-Umsatz gesteigert wird.

### *Résumé*

D'après l'auteur, on peut admettre que l'intervention du système nerveux central est presque indispensable pour régler l'évolution d'une réaction fébrile complète dans toutes ses manifestations cliniques et physio-pathologiques, telles qu'on les observe dans les fièvres typiques, infectieuses par exemple; il est cependant exclu que la réaction fébrile puisse être initialement provoquée, et ultérieurement entretenue par le système nerveux stimulé d'une manière quelconque (poisons pyrogènes, ou autres facteurs).

La fièvre n'est pas un phénomène de déséquilibre nerveux, c'est-à-dire un dysfonctionnement d'hypothétiques centres thermo-régulateurs spéciaux: la fièvre est un processus de défense générale qui naît et se développe dans les tissus périphériques, particulièrement dans le tissu musculaire strié; dans ce dernier les combustions augmentent et contrairement à ce qui se passe durant la contraction, se produisent dans des muscles relâchés et faiblement capillarisés. La température locale augmente et, par conséquent, la température générale.

La fièvre est une activation des oxydations désintoxiquantes de l'organisme, mais surtout des oxydations musculaires, dont le métabolisme de repos est stimulé.

### *Summary*

According to the author, it can be taken that the intervention of the central nervous system is almost indispensable for controlling the development of a complete febrile reaction in all its clinical and physio-pathological manifestations, such as are observed, for example, in typical infectious fevers. It is, however, impossible that the febrile reaction should first be provoked and afterwards maintained by some kind of stimulation of the nervous system (e.g. by poisons, pyrogens, etc.).

Fever is not a phenomenon caused by nervous disequilibrium, i.e. by dysfunction of hypothetical special thermoregulatory centres, but a process of general defence which originates and develops in the peripheral tissues, particularly in striated muscle. Combustion in the latter is augmented, and, in contrast to the behaviour during contraction, takes place in relaxed and poorly vascularized muscles. The local temperature increases and, consequently, the general temperature also.

Fever is an activation of the detoxicating oxidation mechanisms of the organism, especially of muscular oxidation, the resting metabolism of the muscles being stimulated.

*Aloisi, M., e Meldolesi, G.: Sperimentale 94 (1940). – Bonetti, E.: Boll. Soc. ital. Biol. sper. 15 (1940); 20 (1945). – Bonetti, E., e Fumi, C.: Arch. Fisiol. (It.) 42 (1942). – Bonetti, E., e Scapellato, L.: Rend. Acc. Naz. Lincei (Classe Sc. Fis.) 2, 1.<sup>o</sup> semestre (1947). – Caldera, M.: Arch. Vecchi 4, 2 (1942). – Cavallini, D.: Boll. Soc. ital. Biol. sper. 20 (1945). – Frontali, N., e Toschi, G.: Boll. Soc. ital. Biol. sper. 24 (1948). – Luzzatti, L.: Arch. Fisiol. (It.) 36 (1936). – Scapaticci, R.: Arch. Fisiol. (It.) 35 (1936); Boll. Soc. ital. Biol. sper. 12 (1937); Arch. Fisiol. 37 (1937). – Solaroli, I.: Arch. Fisiol. (It.) 37 (1937). – Spinelli, A.: Biochim. e Ter. Sper. 17 (1930); Arch. Fisiol. (It.) 33 (1934). – Vernoni, G.: Arch. Sci. med. 40 (1916); Bull. Sci. med. 88, 9, 5.<sup>o</sup> Bologna (1917); Sperimentale 94 (1940); Rec. Progressi in Med. 5, 4 (1948). – Vernoni, G., e Pirone-Naconetschnii, A.: Minerva med. (It.) 29, 2<sup>o</sup> (1938); Boll. Soc. ital. Biol. sper. 17 (1942); Arch. Fisiol. (It.) 43 (1944).*