

MARIO GIROLAMI

TESTOSTERONE
E
PATOLOGIA EPATICA

RICERCHE ISTOLOGICHE E BIOCHIMICHE



PONTIFICIA
ACADEMIA
SCIENTIARVM

EX AEDIBVS ACADEMICIS IN CIVITATE VATICANA

—
MCMLXI

MARIO GIROLAMI

TESTOSTERONE
E
PATOLOGIA EPATICA

RICERCHE ISTOLOGICHE E BIOCHIMICHE



PONTIFICIA
ACADEMIA
SCIENTIARVM

EX AEDIBVS ACADEMICIS IN CIVITATE VATICANA

—
MCMLXI

Sono lieto di presentare in « Scripta Varia » questo lavoro che raccoglie e mette a punto sinteticamente una lunga serie di ricerche compiute dal prof. Mario Girolami — Ordinario di Clinica delle Malattie tropicali e Direttore della Scuola di specializzazione in Gastroenterologia dell'Università degli Studi di Roma — e dai suoi collaboratori.

In armonia con l'indole degli « Scripta Varia » desidero sottolineare non tanto il grande valore del metodo terapeutico proposto ed attuato dal Girolami stesso, valore che del resto è già largamente conosciuto ed è stato confermato da molti altri ricercatori italiani ed esteri, quanto soprattutto la importanza delle rilevanti modificazioni biochimiche ed anatomoistologiche che si osservano in seguito all'uso terapeutico del testosterone nella cirrosi del fegato, e che documentano la possibilità di una reversione dei quadri istologico e biochimico della malattia.

Le modalità di tale reversione, di grande interesse pratico e biologico, rappresentano un esempio dei fenomeni di riequilibrio e di adattamento degli organismi sopravvissuti ad una malattia che, fino ad oggi, è stata considerata come fatalmente progressiva e caratterizzata da lesioni patologiche irreversibili.

9 gennaio 1959 (*).

FR. AGOSTINO GEMELLI O.F.M.

Presidente della Pont. Accademia delle Scienze

(*) L'Autore ha aggiornato la presente pubblicazione all'agosto 1961.

TESTOSTERONE E CIRROSI EPATICA

IPOTESI DI LAVORO SULLA PATOGENESI DELLA CIRROSI EPATICA E DI ALCUNE FIBROSI

Negli anni 1942-43 noi, tenendo presente il fenomeno di diffusione, elaborammo una ipotesi di lavoro sulla patogenesi della cirrosi epatica e di alcune fibrosi.

Considerando l'enorme sviluppo di tessuto connettivo che si verifica nella cirrosi del fegato, e che rappresenta uno dei fatti più rilevanti e più caratteristici della malattia, come pure considerando il grande aumento di tessuto connettivo che si verifica in altre fibrosi, noi pensammo che tale aumento del connettivo potesse essere dovuto ad una diminuzione, o ad una alterazione dell'attività ialuronidasica, cioè dell'attività dell'enzima che scinde l'acido ialuronico e l'acido condroitinsolforico, i quali in associazione con una sostanza proteica finora non precisata, costituiscono la sostanza fondamentale del connettivo.

L'alterazione dell'attività ialuronidasica dovrebbe avere carattere distrettuale e non generale dell'organismo, poichè in quest'ultimo caso non si avrebbe la cirrosi o la fibrosi di un organo isolato, ma di tutto l'organismo.

Pensammo allora che se si fosse potuto modificare questa ipotetica alterazione della attività ialuronidasica si sarebbe forse

ottenuto un impedimento alla eccessiva produzione delle sostanze che costituiscono la materia fondamentale del connettivo e quindi della eccessiva produzione di connettivo nei distretti colpiti dell'organismo.

Non potendo usare direttamente la ialuronidasi (sia perchè in quel tempo non disponevamo di questo enzima allo stato puro, sia perchè pensavamo che l'enzima introdotto nell'organismo difficilmente avrebbe agito come tale, in quanto avrebbe, con ogni probabilità, dato luogo immediatamente alla formazione di un anti-enzima), tenendo presente che la ialuronidasi nell'organismo dell'uomo è prodotta prevalentemente dal testicolo, pensammo di usare il testosterone, che è il prodotto più tipico e più caratteristico dell'attività del testicolo stesso.

Partendo da tali presupposti teorici nel 1943 iniziammo degli esperimenti clinico-terapeutici, trattando con testosterone e con estratti testicolari alcuni casi di cirrosi epatica.

Facemmo allora la constatazione che in seguito a tale terapia si poteva ottenere la guarigione clinica in casi di cirrosi epatica e che, con la stessa terapia, in casi di epatosplenomegalia di varia origine si verificava una grande riduzione oppure la scomparsa della epato-splenomegalia dopo qualche settimana o qualche mese.

Nel 1946 e negli anni seguenti conducemmo anche delle ricerche sui fenomeni di diffusione nell'organismo umano, allo scopo di osservare se esistevano rapporti tra l'insorgenza di stati cirrotici o, in generale, di stati fibrotici ed il comportamento della attività ialuronidasica e dei fenomeni di diffusione. Tali ricerche sui fenomeni di diffusione furono fatte in gran parte con la collaborazione di vari nostri assistenti, fra cui PIRASTU (a Cagliari) e BELLELLI, BENFATTO, PORENA (a Roma). Ancora però non è stato possibile chiarire se l'ipotesi di lavoro, da cui partimmo per iniziare le sperimentazioni clinico-terapeutiche, *sia valida oppure non sia valida.*

EFFETTI DEL TESTOSTERONE NELLA CIRROSI EPATICA

Intanto però abbiamo potuto osservare che il testosterone, qualunque sia il meccanismo con cui agisce, ha una azione straordinariamente interessante, capace di modificare l'evoluzione dei processi cirrotici e di dare una reversione del quadro clinico, del quadro biochimico e del quadro anatomo-istopatologico della malattia.

Queste constatazioni hanno grande importanza teorica e pratica.

E' noto infatti che non si conosce altro mezzo capace di modificare l'andamento e la evoluzione progressiva del processo cirrotico.

La medicina è venuta arricchendosi in questi ultimi anni di vari mezzi terapeutici, i quali sono in grado di modificare favorevolmente il decorso e la prognosi della cirrosi epatica.

Alcuni di essi riescono notevolmente efficaci nel trattamento di due gravi complicazioni: la insorgenza di grave insufficienza epatica (sintomi neurotossici, coma) e la insorgenza di malattie infettive.

Contro la grave insufficienza epatica che porta al coma possono dare ottimi risultati specialmente i derivati dell'acido glutammico, l'amide nicotinic, i derivati cortisonici. Con questi medicamenti è spesso possibile salvare i malati di coma epatico, malati che in altri tempi erano quasi sempre perduti.

Contro le complicazioni infettive, esse pure assai pericolose per la vita dei malati di cirrosi, agiscono spesso assai bene gli antibiotici. Per tale ragione oggi i cirrotici più di rado muoiono per malattie infettive.

Essendo capaci di combattere (almeno in un numero notevole di casi) gli effetti fatali di queste complicazioni i medicamenti ora ricordati migliorano sensibilmente la prognosi dei malati di cirrosi, i quali per loro merito riescono ad avere in media una durata maggiore di vita in confronto ai tempi passati.

I loro preziosi effetti tuttavia si esplicano, come si è detto, su complicazioni della malattia e non sulla malattia vera e

propria, per cui deve dirsi che le alterazioni proprie della cirrosi ed il decorso della malattia non ne vengono sostanzialmente modificati.

D'altra parte si deve rilevare che gli altri numerosi mezzi di cura abitualmente usati per la cirrosi epatica agiscono in modo per lo più assai aleatorio. Fra di essi vanno principalmente ricordati gli estratti epatici per via endovenosa ed intramuscolare; la vitamina B₁₂ a forti dosi, i preparati cortisonici, l'acido tiotico; l'acido orotico, gli antibiotici a largo spettro (specialmente l'aureomicina e le tetracicline); la dietoterapia; i diuretici; la somministrazione di aminoacidi; di albumina umana povera di sale, di lisati proteici, di plasma umano; la autoperfusione endovenosa di liquido ascitico (GREENE, 1943; CHABROL, 1954; BIANCHI, 1960;); lo spiro lactone ed altri competitori dell'aldosterone. Sono anche da ricordare alcuni interventi chirurgici, che hanno lo scopo principale di correggere la ipertensione portale, come la anastomosi porta-cava, la legatura dell'arteria splenica, la legatura dell'arteria epatica, la legatura del tripode celiaco, la anastomosi spleno-renale e la decompressione epatica e portale, associate, per mezzo di una doppia anastomosi porta-cava (Mc DERMOTT W.V. Jr.).

Sono stati proposti anche alcuni interventi di grande interesse teorico, anche se ancora non sono entrati nella pratica, come gli interventi di asportazione parziale del fegato cirrotico nel concetto di sfruttare terapeuticamente la grande capacità rigenerativa del viscere (MESSINI e RICCI, 1955), interventi proposti dal MESSINI e realizzati dal VALDONI e collaboratori; come anche la legatura di un dotto epatico, fatta anch'essa allo scopo di provocare la rigenerazione del tessuto epatico nell'ambito dell'altro dotto epatico (Schalm).

Alcuni dei metodi di terapia medica danno risultati buoni od anche ottimi su sintomi della malattia cirrotica (come ad esempio la diuresi, il miglioramento della protidemia, il miglioramento delle condizioni generali, ecc.), per lo più però soltanto in modo transitorio. Nessuno di tali metodi è capace di arre-

stare il progressivo andamento della malattia, e questa (particolarmente la forma atrofica ascitica di MORGAGNI-LAENNEC) continua il suo fatale decorso sino all'*exitus*.

Il pessimismo degli AA. che anche negli ultimi tempi si sono occupati della questione è assoluto.

Così per esempio il DOMINICI in una intervista pubblicata in « *Annali Ravasini* », anno XLIII, n. 30, del 20 ottobre 1960, afferma che nella cirrosi già conclamata non è possibile un intervento terapeutico efficace, cioè un intervento terapeutico che faccia regredire e guarire la malattia.

Particolari speranze erano state fondate sui preparati cortisonici. Le speranze sono andate quasi completamente deluse.

Il MESSINI in una magistrale relazione tenuta alle VII Giornate di Montecatini (1955) sulla terapia della cirrosi epatica affermava che i preparati cortisonici (cortisone, idrocortisone, corticotropina) non si dimostravano capaci di indurre la reversibilità della invasiva reazione mesenchimale che è caratteristica della cirrosi.

E il GAROFALO in una ampia ed accurata rassegna sulla terapia delle malattie del fegato con corticotropina e cortisonici, per quanto si riferisce alla cirrosi epatica conclude che non si può ammettere nessun risultato terapeutico rilevante e che i rischi comportati da tale terapia superano ed annullano i lievi vantaggi temporanei che con essa si possono avere. La malattia non subisce alcuna modificazione rilevante nel suo decorso e nel suo aspetto anatomo-patologico. (*Clin. Ter.*, luglio-agosto 1960).

Anche l'introduzione dello spirolattone aveva destato notevoli speranze. Esso agisce come diuretico, quale competitore dell'aldosterone a livello delle cellule del tubulo renale, e svolge azione diuretica fissandosi sulle cellule al posto dell'aldosterone, con la caratteristica di non diminuire la kaliemia. La sua azione è molto intensa, persiste per qualche giorno ed è tale da provocare la eliminazione degli edemi e dei versamenti cavitari. Ma si tratta di un trattamento sintomatico, che non modifica sostanzialmente il decorso della cirrosi (CATTAN, R., 1960).

TERAPIA TESTOSTERONICA DELLA CIRROSI EPATICA

Partendo dalla ipotesi di lavoro che già abbiamo esposto, dal 1943 noi andiamo applicando un metodo di cura basato su alte dosi di testosterone associato con vitamina B₁.

Tale metodo terapeutico è stato ormai applicato, da noi stessi, dai nostri collaboratori e da altri Autori, in parecchie centinaia di casi. I risultati finora conseguiti permettono di affermare che esso è in grado di modificare profondamente l'evoluzione della malattia cirrotica, agendo in modo assai evidente sulle sue manifestazioni cliniche, sulle alterazioni biochimiche che essa induce negli organismi dei malati e sulle sue caratteristiche alterazioni anatomico-istopatologiche.

CAMPI DI APPLICAZIONE DEL METODO

Sono stati sinora trattati da noi personalmente o insieme coi nostri Collaboratori 480 casi della malattia, di cui 355 uomini e 125 donne.

L'età dei malati all'inizio della malattia è variata da 12 a 82 anni. In grande prevalenza i malati sono compresi fra i 40 ed i 70 anni di età.

TABELLA I

Malati trattati dal 1943 con alte dosi di testosterone e con Vitamina B₁

<i>Uomini:</i>	<i>Donne:</i>
Età 11-20 anni - 0	Età 11-20 anni - 1
» 21-30 anni - 1	» 21-30 anni - 2
» 31-40 anni - 17	» 31-40 anni - 3
» 41-50 anni - 88	» 41-50 anni - 22
» 51-60 anni - 131	» 51-60 anni - 44
» 61-70 anni - 97	» 61-70 anni - 48
» 71-80 anni - 21	» 71-80 anni - 4
» 81-90 anni - 0	» 81-90 anni - 1
totale uomini - 355	totale donne - 125

Una più precisa disamina di questi dati statistici, come pure un esame approfondito dei fattori etiologici che sono risultati presenti verrà fatta in altra pubblicazione.

Il metodo è stato specialmente sperimentato in casi di cirrosi ascitica di MORGAGNI-LAENNEC sia in forma atrofica che epato-megalica; in casi di cirrosi atrofica insorta come fase terminale di malattia di Banti. E' stato anche usato in 2 casi di cirrosi di Wilson con buoni risultati sulla sintomatologia epatica, con risultati assai scarsi, quasi nulli, sulla sintomatologia nervosa; in un caso di morbo bronzino pure con modesti risultati; in due casi di cirrosi reticolo-endoteliale con ottimi risultati; in un caso di cirrosi biliare tipo Hanot con risultati pochissimo convincenti.

RISULTATI DEL METODO DI CURA

I buoni effetti di questo trattamento si palesano in alcuni casi sin dalle prime settimane, in altri dopo vari mesi. È assai importante insistere nella cura anche quando i risultati sembrano negativi, perchè talvolta anche malati molto gravi possono avere sostanziali vantaggi.

Nei casi favorevoli i pazienti ritornano in condizioni pressochè normali, così da avere la sensazione subiettiva di completo benessere e di guarigione.

Le condizioni generali, lo stato delle forze migliorano, l'ascite e gli edemi scompaiono, e così pure scompaiono i versamenti in altre cavità, se presenti; scompaiono i circoli venosi superficiali e profondi di compenso; la protidemia aumenta sino a ritornare alla norma o verso la norma; e pure alla norma o verso la norma ritorna il rapporto fra albumine e globuline. Le gamma globuline diminuiscono notevolmente riportandosi verso i valori normali. Il malato nota una ripresa della *libido* e della potenza sessuale.

Anche le lipoproteine dimostrano notevoli e interessanti modificazioni con un aumento percentuale delle alfa-lipoproteine,

tale da correggere il deficit di esse che è presente di solito nella cirrosi.

La crasi ematica ritorna alla norma o verso la norma; e così pure ritornano alla norma o verso la norma la glutationemia, la velocità di eritrosedimentazione, la bilinemia, il tempo di protrombina, la fosfatasi alcalina del siero, la attività colinesterasica del siero. Il quadro coprologico si normalizza. La diuresi aumenta. Le prove funzionali epatiche tendono a normalizzarsi per lo più lentamente.

Nei malati che hanno potuto avere un trattamento abbastanza protratto le emorragie digestive sono rare.

Di grandissimo interesse risultano le prove di captazione con sostanze radioattive, le quali dimostrano un sorprendente ripristino della capacità di captazione da parte del fegato cirrotico.

Dal punto di vista anatomico-istopatologico il trattamento testosterone associato con vitamina B₁ è capace di far scomparire i segni macroscopici della cirrosi, mentre microscopicamente si rileva ancora il reperto tipico della cirrosi, modificato però profondamente per un singolare comportamento delle bande del tessuto connettivo, le quali mostrano una trama piuttosto lassa anzichè sclerotico-densa, e risultano ricche di vasi sanguigni e di elementi cellulari.

I casi di cui si dà conto in questo scritto, salvo diversa precisazione, erano già tutti in fase ascitica.

Nei casi da noi osservati, fra cui alcuni erano estremamente gravi e in fase avanzata al momento di inizio della cura, si è avuta la guarigione clinica nel 60 % dei malati, con scomparsa dei sintomi clinici e biochimici fondamentali della malattia.

Parliamo di guarigione « clinica » e non di guarigione assoluta, perchè permangono verosimilmente in questi casi tipiche lesioni istologiche cirrotiche del fegato, come si è osservato nei casi venuti a morte per altre cause dopo che avevano raggiunto la guarigione dei sintomi clinici (vedi paragrafo: Modificazioni anatomico-istopatologiche).

Tale guarigione si mantiene per tempo indefinito, purchè il paziente continui il trattamento per lungo periodo di tempo dopo la scomparsa dei sintomi. In un certo numero di casi i nostri malati, già clinicamente guariti, sono deceduti dopo periodi vari di tempo, in seguito a malattie infettive (es.: broncopolmoniti, piletrombosi) alle quali essi si dimostrano poco resistenti.

ANALISI DEI SINGOLI SINTOMI

I. *Condizioni generali, stato delle forze, stato subiettivo; appetito*

Le condizioni generali, lo stato delle forze, lo stato subiettivo dei malati migliorano notevolmente sin dalle prime settimane di cura, non di rado sin dalla terza o quarta settimana.

Il miglioramento va accentuandosi poi progressivamente nel seguito del trattamento.

Anche l'appetito migliora in un grande numero dei casi rapidamente. Anche pazienti anoressici, incapaci di nutrirsi, ritrovano la capacità di alimentarsi bene.

Lo stato di nutrizione migliora rapidamente. Il peso corporeo va aumentando nonostante la diminuzione o la scomparsa dell'ascite e degli edemi. I malati provano generalmente una sensazione subiettiva di benessere e di guarigione.

I sintomi soggettivi che più frequentemente e precocemente hanno risentito del trattamento sono: l'astenia, la diminuita resistenza alla fatica, la dispepsia, il torpore mentale e la dispnea da sforzo. Anche il *foetor ex ore* migliora parallelamente al miglioramento delle condizioni generali.

Non di rado la sensazione di benessere è così spiccata da rappresentare un grave pericolo per il malato, poichè esso ritiene di essere guarito e non trova più necessario restare in riposo e continuare la cura. Questo fatto si verifica soprattutto se i malati iniziano la cura prima o subito dopo la comparsa dell'ascite. Il paziente in questi casi può veder scomparire in poche settimane tutti i sintomi della malattia, ascite ed edemi

compresi, e anche se la diagnosi era stata accertata con sicurezza, non si convince facilmente di aver avuto una malattia grave e progressiva come la cirrosi. Invece anche in questi casi è necessario proseguire a lungo le cure dopo l'apparente guarigione ottenuta, per evitare la recidiva.

2. Ascite, edemi, diuresi

Nei casi favorevoli l'ascite e gli edemi scompaiono. Primi a scomparire sono gli *edemi* e ciò può verificarsi in un periodo di tempo variante da 1 a 4 o più mesi.

All'inizio del trattamento in un certo numero di casi gli edemi si fanno leggermente più evidenti. Questo fatto da noi già segnalato sin dalle nostre prime pubblicazioni, è divenuto assai raro, anzi può dirsi eccezionale, dopo che abbiamo cominciato a somministrare il testosterone in dosi progressivamente crescenti, arrivando ai dosaggi maggiori nello spazio di 4-6 settimane.

Può succedere in qualche caso che il malato continui a presentare edemi alle caviglie anche per lunghissimo tempo, appena accennati sotto forma di una modica succulenza dei tessuti, anche dopo la scomparsa della ascite e la piena ripresa della diuresi, dopo essere rimasto a lungo in posizione eretta.

Il decubito in posizione sdraiata facilita molto la scomparsa degli edemi.

L'*ascite* nei casi favorevoli scompare completamente e definitivamente. Talvolta questa scomparsa può verificarsi nello spazio di 4-6 settimane, ma in genere richiede un tempo assai maggiore, sino anche a 7-8 mesi, con una media di circa 4 mesi.

Grandissima importanza ha, a questo proposito, la durata della malattia al momento di inizio della cura.

Nei casi che iniziano la cura subito dopo la comparsa della ascite, il prosciugamento del malato avviene per lo più con relativa rapidità, cioè in 4-6 settimane; nei casi che iniziano la cura dopo parecchio tempo dalla insorgenza dell'ascite, il prosciugamento risulta sempre più difficile e ritardato.

In alcuni casi si osserva all'inizio della cura un aumento del versamento, con necessità di praticare paracentesi a distanza più ravvicinata; successivamente il versamento comincia a riformarsi più lentamente e le paracentesi possono essere sempre più distanziate, sino a che il liquido cessa di riformarsi.

L'accentuazione iniziale del versamento può forse essere dovuta in parte alla cura, tanto è vero che non si verifica altro che eccezionalmente istituendo la terapia testosteroneica con dosi progressivamente crescenti. Ma soprattutto è dovuta al fatto che ci si trova dinnanzi ad una malattia che per sua natura progredisce; la progressione della malattia continua ancora dopo l'inizio della cura e sino a quando il trattamento non è arrivato a determinare quelle modificazioni (soprattutto della protidemia con aumento della albumina, e quella reversione delle alterazioni istologiche epatiche), le quali consentono lo stabilirsi di condizioni umorali e di condizioni istologiche nel viscere epatico, non più adatte a determinare l'ascite.

Le stesse considerazioni debbono farsi nei riguardi degli edemi.

In certi casi non è necessario praticare alcuna paracentesi evacuativa, perchè il versamento viene riassorbito spontaneamente. Si tratta di regola dei casi che iniziano il trattamento subito dopo la comparsa dell'ascite. Il fatto però può verificarsi sia pure raramente anche se il malato è ascitico da alcuni mesi.

Talvolta il prosciugamento dell'ascite e degli edemi si verifica con molto ritardo; in qualche caso lo si è ottenuto dopo che al paziente erano state praticate 30-40-50 paracentesi.

In un numero notevole di casi dopo un certo periodo di terapia si osserva una « stabilizzazione » dell'ascite; è presente una certa quantità di versamento che non dimostra più tendenza nè ad aumentare, nè a diminuire.

In casi simili dopo aver atteso varie settimane si può tentare di risolvere la situazione procedendo ad una paracentesi evacuativa e lasciando il malato in completo riposo in letto per

parecchi giorni con una fasciatura leggermente compressiva, e sotto l'azione di diuretici. In vari casi del genere il versamento così evacuato non si è più riformato.

In rari casi il paziente, pur avendo migliorato enormemente le sue condizioni generali, la cenestesi, lo stato delle forze, la crasi ematica e tutti gli altri sintomi della malattia, continua a presentare ascite che si riforma più o meno rapidamente, richiedendo di ripetere le paracentesi. Talvolta il liquido ascitico aveva aspetto chiloso. Ovviamente tali malati non possono essere inclusi fra quelli clinicamente guariti.

In questi casi è spesso presente un ostacolo nel territorio linfatico.

3. *Caratteri obiettivi del fegato e della milza*

Molto interessante è il comportamento del fegato e della milza durante la cura e dopo la guarigione clinica dei malati.

Quando il *fegato* è molto grosso e duro, tende a diminuire di spessore e di consistenza; quando è piccolo ed atrofico e anche quando all'inizio dell'osservazione è appena aumentato di volume, viceversa tende ad aumentare di nuovo il proprio volume.

In alcuni casi di cirrosi atrofica abbiamo osservato che il fegato, non palpabile all'inizio del trattamento, è divenuto palpabile dopo vari mesi di cura. L'ingrandimento del fegato cirrotico in seguito alla cura è documentabile con mezzi obiettivi e con sicurezza con lo scintigramma (vedi paragrafo: *captazione epatica di sostanze radioattive*).

La *milza* tende in genere ad ingrossare e l'ingrandimento di essa, associato spesso all'ingrandimento del fegato, va in molti casi lentamente aumentando negli anni che seguono la guarigione clinica della cirrosi. La consistenza del viscere aumenta.

Si verifica in tal modo il fatto che i malati di cirrosi da tempo guariti divengono piuttosto spesso degli epato-splenomegalici di grado più o meno cospicuo.

Ciò è alquanto sorprendente se si considera che il testosterone, come noi abbiamo già da vari anni riferito (1953) fa ridurre epato-splenomegalie non cirrotiche di varia origine. Tali fatti, che meritano ulteriori e precisi studi, costituiscono un capitolo nuovo della patologia; le modalità di adattamento degli organismi sopravvissuti alla cirrosi.

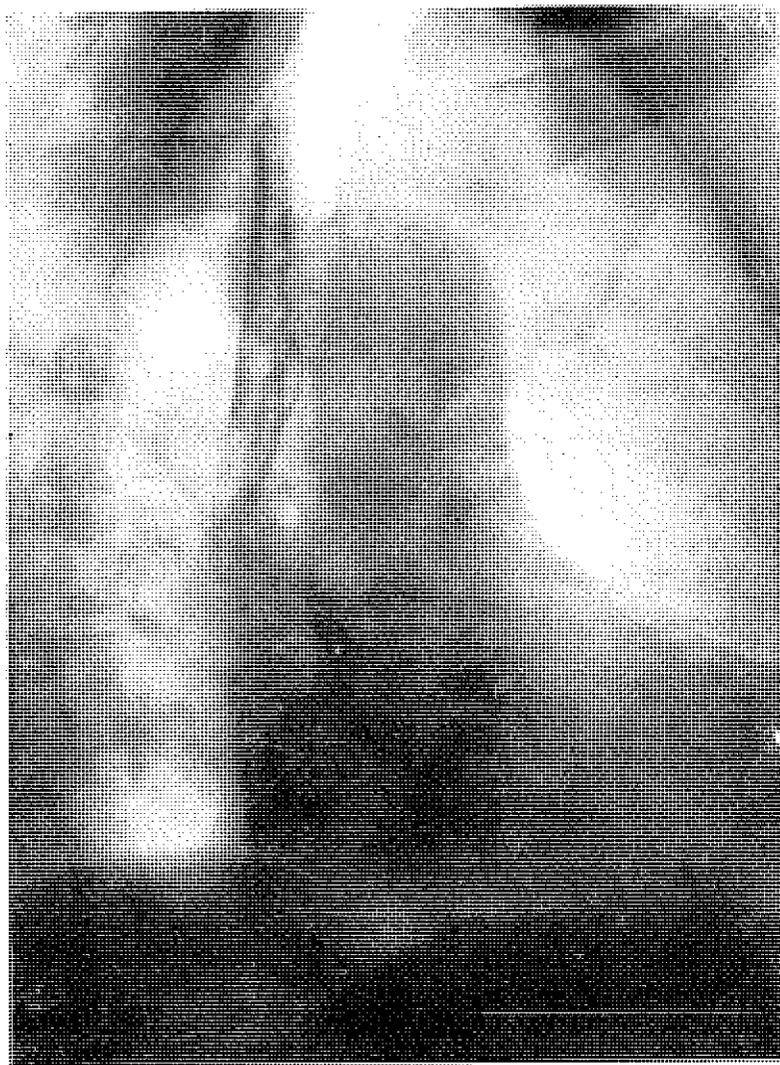
In non pochi casi i malati avvertono molesti dolori spontanei o provocati in corrispondenza degli ipocondri. In qualche caso sono stati ascoltati rumori di sfregamento sulla regione epatica o splenica.

4. *Scomparsa dei circoli venosi di compenso*

Insieme con la scomparsa dei versamenti cavitari e degli edemi, si osserva la regressione delle ectasie venose di compenso. Anche le ectasie venose profonde scompaiono. Ciò è stato da noi documentato in qualche caso mediante l'indagine radiologica. La dimostrazione indiretta della deplezione delle vene profonde è data dalla scarsissima incidenza di emorragie digestive che si sono verificate nei nostri malati (figg. 1-6).

5. *Quadro sieroproteico*

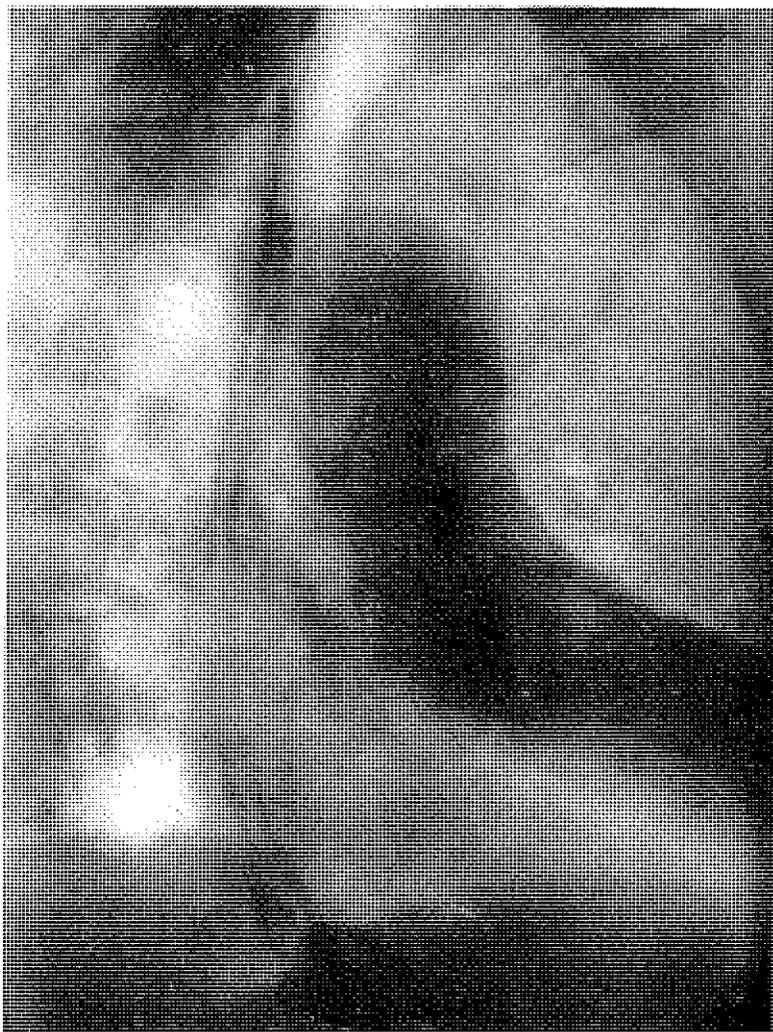
Ricordiamo brevemente che il fegato ha una parte importantissima nel metabolismo proteico. Spetterebbe alle cellule parenchimali poligonali la produzione delle albumine e della alfa uno globulina (WIPPLE, MADDEN, JANSENN); mentre la elaborazione delle alfa due, delle beta e delle gamma globuline sarebbe prevalentemente dovuta al mesenchima attivo, cioè agli elementi del SRE, particolarmente le plasmacellule (HAUROWITZ, PAULING, WALLGREN, POLI, BIANCHI, WUHRMANN, WUNDERLY e DE NICOLA). La diminuzione delle albumine del siero viene considerata come dovuta a lesione diffusa del parenchima epatico (BROICHER e ODENTAL, GAMBIGLIANI-ZOCCOLI, BOSELLI, eccetera).



S.A.

FIG. 1

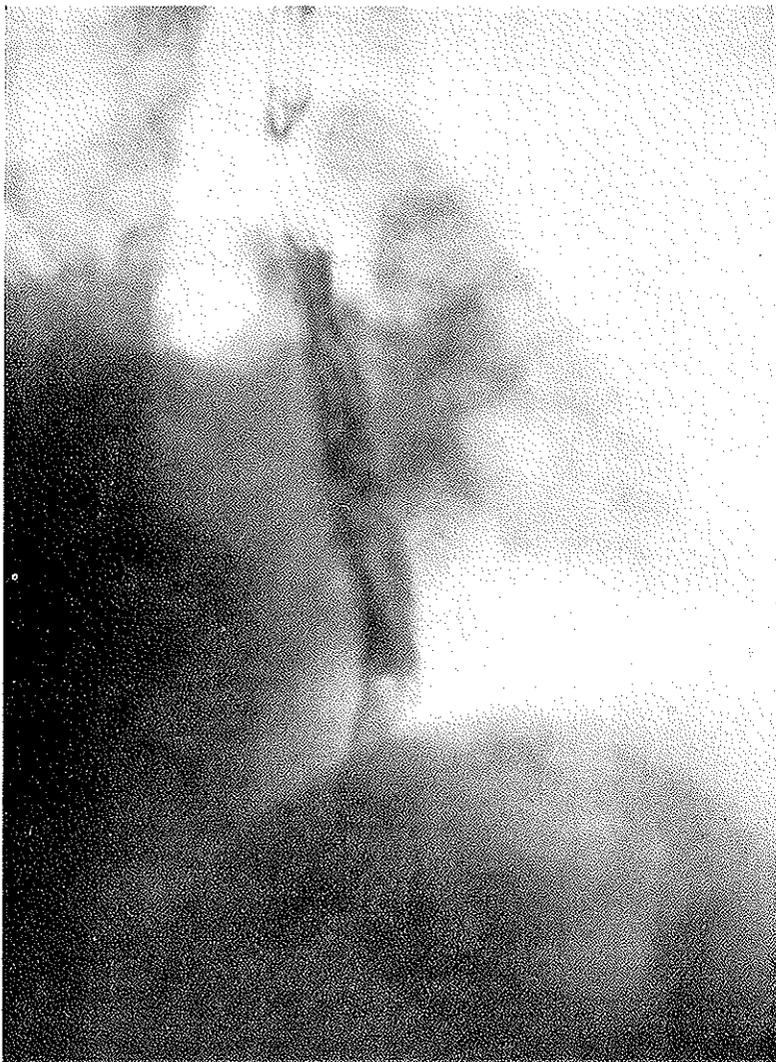
30-8-1960 — L'esame radiologico dell'esofago mostra transito regolare, ma, specialmente nella porzione epifrenica esofagea, si rilevano varici.



S.A.

FIG. 2

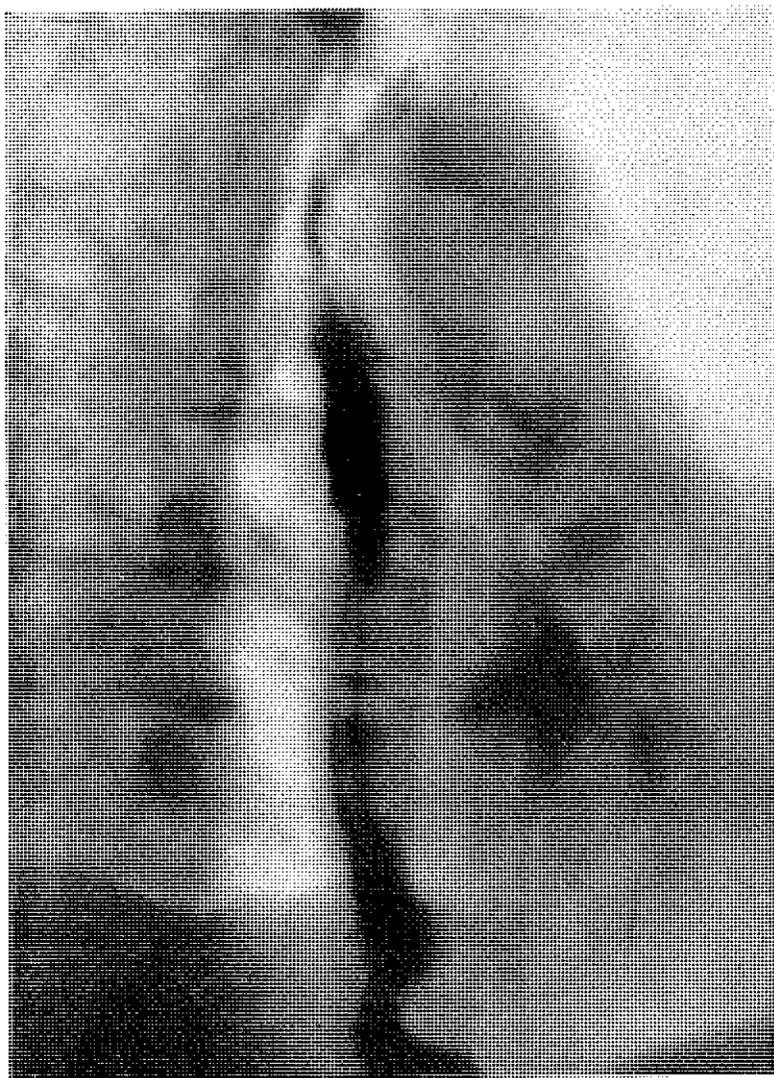
10-1-1961 — Il nuovo esame radiologico dell'esofago non mette in evidenza immagini riferibili a varici



C.V.

FIG. 3

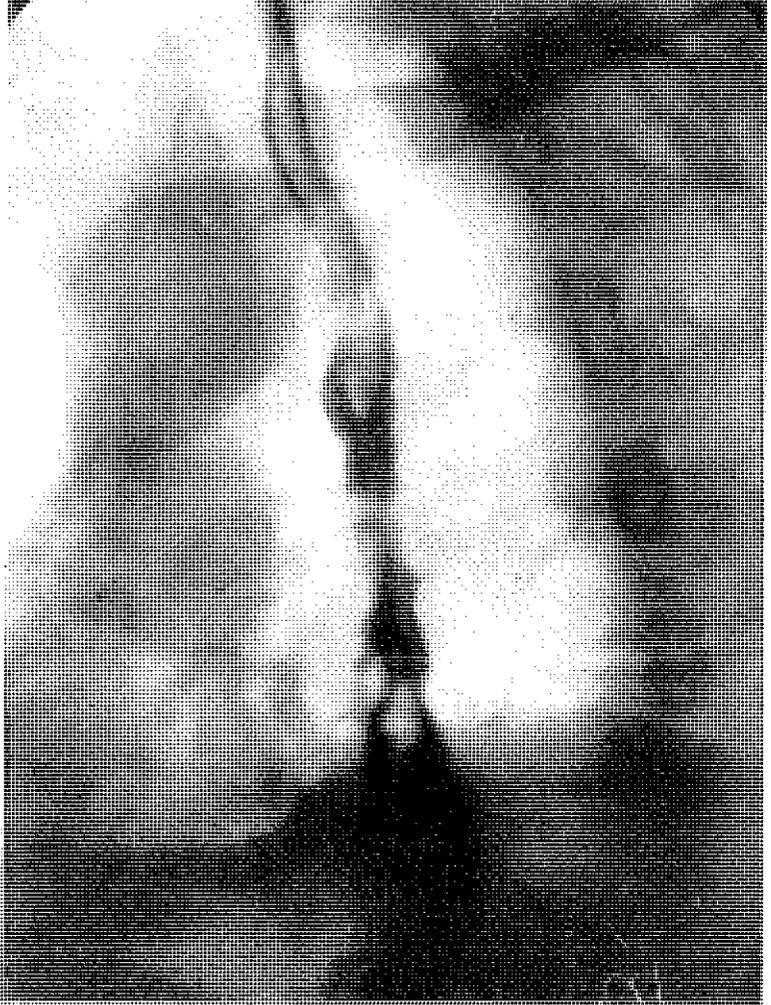
7-11-1959 — Transito esofageo regolare: l'esofago mostra distonie di tipo ipotonico e presenta, in corrispondenza della sua porzione epifrenica, delle immagini riferibili a varici.



C.V.

FIG. 4

25-3-1960 — Al momento attuale si rilevano discinesie segmentali della metà inferiore dell'esofago-toracico; non si osservano più immagini riferibili a varici.



B.E.

FIG. 5

14-1-1957 — L'esame radiologico dell'esofago mostra transito regolare, ma, specialmente nella porzione epifrenica esofagea, si rilevano delle varici.



B.E.

FIG. 6

15-2-1957 — Il nuovo esame radiologico dell'esofago non mette in evidenza immagini riferibili a varici.

Nella cirrosi epatica il tasso proteico ed il quadro proteico variano secondo la forma del processo cirrotico, e lo stadio che il processo ha raggiunto.

Il tasso proteico nella cirrosi è molto probabilmente in rapporto soprattutto con due fattori, l'uno rappresentato dalla iperplasia mesenchimale specie dei distretti epatico e splenico, che tende a dare iperglobulinemia; l'altro rappresentato prevalentemente dalle alterazioni delle cellule parenchimali del fegato, che tende a provocare ipoalbuminemia.

Nella cirrosi epatica, eccezion fatta per alcune forme splenomegaliche, è caratteristico lo stabilirsi di una ipoproteinemia (BAKMANN, EPPINGER, DREILING, WUHRMANN, BOSELLI, LIPPI e SEBASTIANI, BIANCHI). Nelle cirrosi splenomegaliche sono segnalati casi con iperproteinemia (POLI, OLHAGEN, sino a g 12,4 per cento in un caso), SCHNEIDERBAVER (in 5 casi tassi siero-proteici tra g 9,0 e 10,2%). Secondo GAMBIGLIANI-ZOCCOLI, SANERO e FRANZI nelle cirrosi « con lesione esclusivamente o prevalentemente mesenchimale » è costante il riscontro di una iperglobulinemia con albuminemia normale e quindi con valori tendenzialmente sopranormali delle proteine totali. Si tratta delle cirrosi caratterizzate da un movimento connettivale diffuso a disposizione anulare non accompagnato da segni di sofferenza parenchimale di qualche rilievo.

Le paracentesi, anche se frequenti e ravvicinate, non sembrano esercitare una influenza evidente sulla proteinemia totale (MINOLI e PERRONI, FALEY, KEETON, KENDUC, DORLING).

Nessuna o scarsa importanza, nei riguardi del tasso proteico, hanno le diete iperproteiche e le generose somministrazioni di albumina per fleboclisi (STERLING, RICKETTS, PALLER e KIRSNER, ZINCONI e MANCA, MESSINI).

La ipoalbuminemia è quasi costante nella cirrosi (VILLA, MESSINI, PEDRAZZINI, LIPPI e SEBASTIANI, BIANCHI). Costante è pure la iperglobulinemia anche se talvolta solo in modo relativo (WUNDERLY e WUHRMANN). Il suo aumento in senso assoluto verrebbe infatti sempre preceduto da diminuzione della

albumina (HIMSWORTH). Solo nelle cirrosi splenomegaliche si riscontrano elevatissimi tassi globulinemici senza diminuzione ponderale delle albumine (SCHNEIDERBAUER ed EMMERICH).

Le alfa-uno globuline appaiono normali oppure diminuite (KALK, VILLA); le alfa-due e le beta-globuline aumentano nelle forme post-epatitiche e colangitiche (KALK, VILLA, RICKETTS, STERLING), per quanto una iper-alfa-due-globulinemia possa comparire nei sieri dei cirrotici durante un qualsiasi processo infiammatorio anche a sede non epatica.

Le gamma-globuline sono costantemente, prevalentemente e notevolmente aumentate; l'aumento risulta come espressione dell'attività mesenchimale.

Secondo VILLA il quadro elettroforetico della cirrosi epatica risulta caratterizzato da ipergamma globulinemia con aumento anche della frazione gamma₁, con ipoalbuminemia e talora, aumento delle beta-globuline; le alfa-globuline non sembrano avere un comportamento tipico, tendente peraltro alla diminuzione.

Interessa qui soprattutto sottolineare che le alterazioni disprotidemiche sono precoci e seguono, con un certo parallelismo l'aggravarsi della situazione anatomo-funzionale del fegato, tanto che, sia l'ipoproteinemia che una marcata ipoalbuminemia assumono un significato prognostico sfavorevole (POST e PATEK, NAVA).

Le alterazioni disprotidemiche compaiono precocemente e seguono parallelamente l'evolvere dell'epatite cronica in stadio precirrotico e di questo nella cirrosi preascitica prima e poi nella cirrosi ascitica compensata (BOSELLI).

Di questa successione morbosa la disprotidemia sarebbe indice precoce, esatto e fedele, a differenza della sintomatologia clinica che permane confusa e spesso lieve fino allo stadio conclamato della cirrosi.

Le alterazioni disprotidemiche secondo BOSELLI evolvono in tale stretta correlazione con l'evoluzione progressiva della lesione epatica particolarmente nelle forme di cirrosi post-infet-

tive nelle quali fin dall'inizio dell'epatite si delineano le caratteristiche disprotidemiche che vanno progressivamente evolvendo unitamente all'aggravarsi del danno epatico.

* * *

E' noto che la somministrazione di testosterone determina un aumento della sintesi delle proteine e della creatina ed il loro accumulo nell'organismo.

Il testosterone riduce la eliminazione di creatina e di creatinina, ed il ricambio azotato diviene positivo (ANDREWS).

Per quanto riguarda la creatina, il testosterone ne diminuisce la escrezione nel soggetto sano, nell'eunuco, negli stati febbrili, nella cachessia, nelle tireopatie, nel diabete mellito, e in modo assai scarso anche nella distrofia muscolare progressiva. La diminuzione di escrezione urinaria della creatina, si esercita sia pure in modo meno evidente, anche con preparati analoghi al testosterone, per es. con l'etere enolico del testosterone, attivo anche per via orale; mentre altri preparati dello stesso gruppo, quali il metiltestosterone ed il fluossimesterone, somministrati per via sublinguale o gastrica provocano un aumento spiccato della creatinuria (BUTTURINI e LANGER).

Nei soggetti normali la somministrazione dell'ormone determina un aumento del peso corporeo, non legato a ritenzione idrica, ma dovuto all'aumento delle proteine dei tessuti.

TAYLOR, NAVA e ZILLI in seguito a trattamento con testosterone hanno constatato diminuzione delle sieroproteine totali in relazione all'aumentata utilizzazione periferica dei protidi.

A conferma di ciò possono essere ricordati gli esperimenti di FAZIO e MORGANO, i quali trattando con testosterone soggetti normali ed epatopazienti hanno dimostrato un abbassamento della curva amino-acidemica da carico.

SLUCZEWSKI ha dimostrato che con dosi medie di testosterone si ottiene diminuzione delle sieroproteine, con dosi elevate si ottiene un aumento di esse.

Il testosterone può favorire l'anabolismo proteico anche per azione indiretta attraverso le modificazioni indotte sul metabolismo dei carboidrati (PELEGRINI e coll., LARIZZA e coll., KLOTZ BOULET).

* * *

Nella maggioranza dei malati di cirrosi epatica trattati con testosterone o con preparati dello stesso gruppo si osserva un riavvicinamento dei valori della crasi proteica a quelli normali, con incremento delle proteine totali, aumento del tasso albuminico, diminuzione delle globuline, specialmente delle gamma globuline.

MALAMAI e CEI, CASATI, PELLEGRINI nel 1948-49 in un gruppo di cirrotici in terzo stadio, quasi tutti con ascite in atto, hanno potuto rilevare che in seguito a trattamento con testosterone propionato il quadro proteico si è modificato, presentando per lo più aumento del tasso proteico globale e « relativo » della quota albuminica con aumento dei valori del rapporto Alb.: globuline e della pressione C.O.

Le reazioni di TAKATA, di WELTMANN e al cadmio si sono modificate nel senso di una attenuazione della loro positività. Il comportamento di esse non è però sempre parallelo il che sembrerebbe provare la possibilità di azioni dissociate sulle caratteristiche strutturali delle proteine seriche da cui l'andamento delle reazioni è condizionato.

ABELS e YOUNG (cit. da SEBASTIANI e LIPPI) somministrarono propionato di testosterone alla dose di mg 25-100 tre volte per settimana per un periodo di tempo non precisato a 12 cirrotici con ascite ed osservarono in 7 casi un miglioramento del quadro proteico.

* * *

Nei nostri malati il quadro siero proteico è stato esaminato di regola in tutti i casi, sia prima di iniziare il trattamento con

testosterone e vitamina B₁, sia nel corso del trattamento stesso.

Esso è stato particolarmente studiato in una serie di 46 malati da LIPPI e SEBASTIANI.

I malati di questa serie sono risultati di età compresa fra i 35 ed i 71 anni, e sono stati seguiti sotto questo particolare aspetto per un periodo di tempo variante a seconda dei casi da un mese ad oltre due anni.

I 46 casi comprendono:

31 cirrosi atrofiche tipo MORGAGNI-LAENNEC in fase ascitica (tabella I, II, III, IV - casi da 1 a 31);

6 cirrosi tipo MORGAGNI-LAENNEC a grosso fegato in fase ascitica (nelle stesse tabelle: casi da 32 a 37);

5 cirrosi tipo MORGAGNI-LAENNEC a grosso fegato anascitiche (nelle stesse tabelle casi da 38 a 42);

1 cirrosi da stasi circolatoria (nelle stesse tabelle: caso 43);

3 sindromi bantiiane in terzo stadio con ascite (nelle stesse tabelle: casi 44-45-46).

La protidemia totale è stata determinata con il refrattometro Zeiss, e lo studio delle frazioni proteiche col metodo di migrazione su carta in camera unida secondo GRASSMAN e HANNING. Con tale procedimento nei soggetti normali abbiamo ottenuto una proteinemia totale compresa tra i g 6,50 e gli 8 %, dei valori percentuali di sieroalbumine non inferiore al 56 % e ponderalmente non inferiori a g 3,60 %; delle quote globuliniche intorno al 4 % per la frazione alfa uno, all'8 % per la frazione alfa due, al 12 % per la frazione beta, e non superiore al 20 % per la frazione gamma ed un indice proteico non inferiore a 1,20.

L'azione della terapia si è manifestata inducendo variazioni della protidemia totale, del tasso albuminico e del tasso gammaglobulinico. L'indice proteico ha subito modificazioni che rispec-

chiano le variazioni del rapporto quantitativo tra la quota albuminica e la quota globulinica.

Per quel che riguarda la *protidemia totale* si deve premettere che prima del trattamento si aveva ipoprotidemia in 14 soggetti.

In 28 dei 31 pazienti con cirrosi tipo MORGAGNI-LAENNEC in fase ascitica, in seguito al trattamento si è verificato un aumento di varia entità del tasso proteico, con passaggio da ipoa normo-prolidemia in 7 su 12 soggetti (n. 7, 8, 15, 18, 19, 20, 27). Invece in 4 casi la protidemia totale è diminuita (n. 2, 11, 12, 22).

Il valore medio aritmetico della protidemia totale in questo gruppo di malati è variato da g 6,69 % prima della terapia a g 7,18 in corso di trattamento.

In 4 delle osservazioni nei soggetti con cirrosi a grosso fegato in fase anascitica il tasso proteico è aumentato — e nel caso 41 passando da valori subnormali a valori normali — mentre in un caso (n. 40) è diminuito, pur rimanendo a valori normali. La media di questi pazienti passa da g 7,42% prima del trattamento a g 7,91% durante il trattamento.

Nei 6 pazienti di cirrosi tipo MORGAGNI-LAENNEC a grosso fegato con ascite la protidemia totale è aumentata in 3 casi ed è diminuita negli altri 3, pur rimanendo sempre in limiti normali. Nell'unico caso (caso 37) in cui prima del trattamento si presentava leggermente inferiore alla norma, si è normalizzata. In media è passata da g 7,39% prima del trattamento a g 7,27 durante il trattamento.

Nel caso di cirrosi cardiaca (n. 43) si è avuto un incremento del tasso proteico.

Nei 3 soggetti con sindrome bantiana in terzo stadio con ascite, si è verificato un aumento della protidemia totale. L'unico caso di questo gruppo in cui era presente ipoprotidemia ha avuto un incremento sino a valori normali.

Per quanto riguarda il comportamento delle *albumine*, notiamo che nel gruppo dei 31 cirrotici affetti da forma atrofica

tipo MORGAGNI-LAENNEC in fase ascitica, prima del trattamento è sempre presente una più o meno marcata ipoalbuminemia. Rammentiamo che col metodo di dosaggio da noi usato le albumine nei soggetti normali sono sempre superiori a g 3,60 %.

Dopo il trattamento la quota è aumentata in grado vario in 26 pazienti, in 9 dei quali ha raggiunto o superato le quote minime normali (n. 6, 7, 10, 16, 18, 20, 21, 26, 30). In 6 pazienti al contrario si osserva una ulteriore diminuzione delle albumine (n. 11, 12, 13, 14, 22, 28). La media di g 2,56 % prima del trattamento arriva a g 2,99 durante la terapia.

Nei 6 casi di cirrosi a grosso fegato con ascite in seguito alla terapia testosteroneica si nota un aumento variabile delle albumine in 5 casi su 6 con ritorno da valori subnormali a valori normali 4 volte (n. 32, 33, 35, 37). In conseguenza la media passa dai g 2,73 % prima del trattamento ai g 3,48 % durante il trattamento.

Nei 5 soggetti con cirrosi a grosso fegato anascitica l'albumina ha subito un aumento, ed in 4 casi ha raggiunto i limiti della norma (n. 38, 39, 41, 42). In media si passa dai g 3,00 % dei pazienti non trattati ai g 3,67 dopo il trattamento.

Scarse modificazioni si sono verificate nel caso con cirrosi cardiaca. (Caso n. 43).

Nei soggetti con cirrosi bantiana ascitica l'albuminemia è aumentata durante la terapia, pur permanendo a quote subnormali (casi 44, 45, 46).

Nella III tabella sono riportati i dati riguardanti la frazione gamma globulinica, in quanto è questa la frazione globulinica caratteristicamente aumentata prima del trattamento nei casi da noi considerati, mentre le altre frazioni globuliniche apparivano nulla o poco modificate.

Nei casi con cirrosi ematogena tipo MORGAGNI-LAENNEC in fase atrofica ed ascite, le gamma globuline durante il trattamento sono diminuite ponderalmente in 16 casi e in 15 casi sono aumentate. La media è passata da g 2,35 % prima del trattamento a g 2,38 % dopo il trattamento.

Nei 6 soggetti con cirrosi epatomegalica ed ascite la frazione gamma è sempre diminuita e le medie passano da g 2,96 % prima a g 1,87 % dopo il trattamento.

Nei 5 casi di cirrosi epatomegalica anascitica le gamma elettroforetiche diminuiscono in 4 casi ed aumentano in uno (n. 38). La media passa da g 2,44 % prima a g 1,92 % dopo il trattamento.

Nel soggetto con cirrosi da stasi ed in due delle tre sindromi bantiane della nostra casistica si ha un aumento ponderale delle gamma globuline durante la terapia.

La IV tabella riporta le modificazioni subite dal quoziente proteico in corso di terapia. Nei cirrotici con forma di MORGAGNI-LAENNEC ed ascite 22 volte su 31 casi il rapporto albumine-globuline è aumentato, ritornando sopra l'unità in due osservazioni (n. 7, 10). In 6 pazienti è invece diminuito (n. 6, 11, 12, 13, 14, 22, 23, 28, 30). In media passa da g 0,63 % prima a g 0,71 % dopo terapia. Nelle 6 osservazioni riguardanti cirrotici con grosso fegato ed ascite in 5 migliora nettamente, tornando a superare l'unità in 3 pazienti (n. 32, 35, 37). In un caso (n. 36) invece peggiora.

Nelle 5 cirrosi epatomegaliche anascitiche il quoziente proteinico aumenta costantemente, tanto da risalire in due casi al di sopra dell'unità (n. 41, 42). Un certo miglioramento si verifica anche nei 3 soggetti con sindrome bantiana in terzo stadio, mentre è diminuito nel caso di cirrosi cardiaca.

In conclusione nei 46 cirrotici da noi studiati era presente inizialmente una disprotidemia generalmente marcata; la terapia con forti dosi di P.D.T. e Vit. B, ha spesso indotto una più o meno manifesta regressione delle alterazioni sieroproteiche. Infatti abbiamo osservato nella maggioranza dei casi un aumento — di intensità varia — della protidemia totale e del tasso albuminico, e frequentemente una diminuzione della quota globulinica, segnatamente delle gamma elettroforetiche. In conseguenza il quoziente proteico è andato spesso aumentando.

Particolarmente interessanti sono i risultati ottenuti in parte delle osservazioni nel corso della terapia:

- in 16 pazienti, pari al 34 % dei casi, il patrimonio albuminico da valori subnormali ha raggiunto o superato i valori minimi normali (n. 6, 7, 10, 16, 18, 20, 21, 26, 30, 32, 33, 35, 37, 38, 39, 41, 42);
- in 7 pazienti pari al 15 % dei casi, il quoziente proteico — inizialmente invertito — è tornato al di sopra dell'unità (casi n. 7, 10, 32, 35, 37, 41, 42).

I risultati migliori sono stati ottenuti nelle forme di cirrosi a grosso fegato, e nelle forme di MORGAGNI-LAENNEC con ascite meno severe.

I dati favorevoli da noi ottenuti sono confortati dai risultati resi noti da diversi AA. di differenti scuole; risultati frequentemente superiori a quelli personali che abbiamo illustrato.

Nei 12 cirrotici — dei quali 10 con ascite — sottoposti da ABELS e YOUNG a trattamento con propionato di testosterone — in 7 si è ottenuta una notevole regressione della disprotidemia. Interessanti sono i risultati segnalati da MALAMANI e CEI della scuola di PELLEGRINI.

Questi AA. hanno constatato un evidentsissimo effetto euproteico nei 6 cirrotici con ascite da loro trattati con testosterone e controllati a distanza di 1-6 mesi dall'inizio del trattamento.

La capacità dimostrata dal testosterone nel fare regredire durevolmente la disprotidemia nella maggioranza degli epato-cirrotici trattati, ha avuto recenti conferme da parte di LORUSSO e FINELLI, di BERTOLA, di FIEGEL e KELLING, di VIOLA e di BIANCHI. Così per es. in tutti i casi di VIOLA e STOPPOLONI la protidemia ha avuto miglioramenti spiccatissimi che si sono presentati entro i primi mesi di cura.

Tale attività normalizzatrice del testosterone va probabilmente attribuita alla capacità dell'ormone di agire a livello degli organi protido-formatori.

Il testosterone ha infatti un'azione armonizzatrice sulle fun-

zioni del mesenchima attivo e del tessuto epatico. Ben dimostrata ne è la capacità protettiva, antisteatosica e rigeneratrice svolta sulle cellule poligonali del fegato; e l'azione modificatrice dell'attività pessica, metabolica dei pigmenti ematici e anticorpopoietica svolta a livello del sistema reticolo-endoteliale.

In tal senso CICCINI, CAO-PINNA e DE CARLO hanno riscontrato che l'ormone è capace di prevenire ed arrestare i processi di fibrosi epatica indotti sperimentalmente.

Molto interessanti sono i riscontri effettuati dal BUSINCO, attestanti una probabile capacità dell'ormone di fare regredire nei cirrotici i fatti di fibrosi e di migliorare la vascolarizzazione del fegato (vedi: Modificazioni anatomico-istopatologiche).

In conclusione, è molto verosimile che l'azione del testosterone risalga agli organi protido-formatori, e che l'ormone attraverso una attività protettiva e stimolante la rigenerazione del parenchima epatico, possa indurre la ripresa dell'attività protidopoietica, quando questa non sia così profondamente compromessa da rendere impossibile ogni miglioramento (LIPPI e SEBASTIANI).

TABELLA II
Proteine totali

Caso n.	Prima della terapia g %	Durata della terapia	Dopo la terapia g %
1	7,23	3 mesi	7,41
2	7,41	3 mesi	7,02
3	6,54	1 mese	6,81
4	6,56	4 mesi	6,95
5	6,31	2 mesi	6,43
6	7,20	5 mesi	9,19
7	6,45	23 mesi	9,98
8	6,10	3 mesi	7,20
9	6,65	7 mesi	7,42
10	6,89	18 mesi	7,01
11	6,99	7 mesi	6,77
12	7,40	7 mesi	7,03
13	7,04	6 mesi	7,10
14	7,70	8 mesi	8,28
15	6,13	4 mesi	7,00
16	6,42	4 mesi	7,82
17	4,90	6 mesi	5,80
18	5,90	24 mesi	7,80
19	5,80	12 mesi	6,70
20	6,05	15 mesi	7,60
21	7,80	2 mesi	7,42
22	6,12	15 mesi	6,00
23	6,66	5 mesi	7,00
24	7,19	2 mesi	8,10
25	7,09	2 mesi	8,01
26	7,63	26 mesi	8,28
27	6,10	4 mesi	6,80
28	6,98	2 mesi	6,98
29	6,70	5 mesi	7,01
30	7,42	1 mese	7,41
31	6,30	2 mesi	6,53
32	6,81	21 mesi	7,61
33	9,99	5 mesi	7,85
34	7,18	5 mesi	7,05
35	6,80	3 mesi	7,24
36	7,03	3 mesi	6,49
37	6,34	26 mesi	7,31
38	7,15	5 mesi	8,16
39	8,00	3 mesi	8,45
40	8,35	4 mesi	7,71
41	6,28	32 mesi	7,61
42	7,35	25 mesi	7,58
43	7,60	4 mesi	8,29
44	6,90	1 mese	7,10
45	5,84	13 mesi	7,35
46	6,80	18 mesi	7,63
Media	6,87 ± 0,76		Media 7,33 ± 0,64

TABELLA III
Siero albumine

Caso n.	Prima della terapia g %	Durata della terapia	Dopo la terapia g %
1	2,76	3 mesi	3,06
2	2,54	3 mesi	2,92
3	2,42	1 mese	2,78
4	2,41	4 mesi	2,88
5	2,47	2 mesi	2,57
6	3,26	5 mesi	3,63
7	2,20	23 mesi	3,55
8	2,24	3 mesi	2,69
9	2,50	7 mesi	3,15
10	3,30	18 mesi	3,58
11	2,61	7 mesi	2,10
12	2,59	7 mesi	2,17
13	2,39	6 mesi	2,18
14	2,55	8 mesi	2,16
15	2,31	4 mesi	2,80
16	3,01	4 mesi	3,68
17	1,90	6 mesi	2,31
18	2,99	24 mesi	3,94
19	1,20	12 mesi	2,69
20	2,56	15 mesi	3,58
21	2,81	2 mesi	3,42
22	2,64	15 mesi	2,55
23	2,25	5 mesi	2,33
24	2,31	2 mesi	3,07
25	2,98	2 mesi	2,99
26	2,98	26 mesi	4,16
27	1,85	4 mesi	3,10
28	2,80	2 mesi	2,55
29	2,23	5 mesi	3,17
30	3,56	1 mese	3,51
31	2,25	2 mesi	2,81
32	2,35	21 mesi	4,01
33	3,42	5 mesi	3,77
34	2,91	5 mesi	3,36
35	1,96	3 mesi	3,82
36	2,99	3 mesi	2,29
37	2,76	26 mesi	3,68
38	2,82	5 mesi	3,63
39	3,56	3 mesi	3,99
40	2,96	4 mesi	3,14
41	2,78	22 mesi	3,82
42	2,92	25 mesi	3,89
43	3,64	4 mesi	3,73
44	1,95	1 mese	2,32
45	2,00	13 mesi	3,34
46	2,34	18 mesi	3,07
Media	2,61 ± 0,56		Media 3,12 ± 0,60

TABELLA IV
Gamma globuline

Caso n.	Prima della terapia g %	Durata della terapia	Dopo la terapia g %
1	2,08	3 mesi	1,54
2	2,79	3 mesi	2,42
3	2,08	1 mese	1,98
4	3,44	4 mesi	2,78
5	2,42	2 mesi	2,30
6	1,53	5 mesi	3,43
7	2,61	23 mesi	1,70
8	2,51	3 mesi	2,63
9	2,57	7 mesi	2,51
10	1,51	18 mesi	1,31
11	2,60	7 mesi	3,77
12	3,13	7 mesi	3,31
13	3,00	6 mesi	2,84
14	2,94	8 mesi	3,85
15	2,19	4 mesi	2,82
16	2,19	4 mesi	2,62
17	1,85	6 mesi	2,46
18	0,93	24 mesi	1,45
19	2,70	12 mesi	1,82
20	2,13	15 mesi	2,33
21	4,02	2 mesi	3,26
22	1,48	15 mesi	2,18
23	2,32	5 mesi	2,38
24	3,82	2 mesi	2,85
25	2,25	2 mesi	2,21
26	2,15	26 mesi	1,99
27	2,46	4 mesi	2,23
28	2,32	2 mesi	2,79
29	3,42	5 mesi	2,62
30	1,47	1 mese	1,57
31	2,04	2 mesi	1,84
32	2,98	21 mesi	1,32
33	3,68	5 mesi	2,11
34	2,77	5 mesi	1,90
35	3,34	3 mesi	1,84
36	2,60	3 mesi	2,61
37	2,40	26 mesi	1,42
38	2,14	5 mesi	2,22
39	2,33	3 mesi	2,17
40	3,13	4 mesi	1,95
41	2,31	22 mesi	1,76
42	2,28	25 mesi	1,53
43	2,04	4 mesi	2,48
44	3,46	1 mese	2,74
45	1,48	13 mesi	2,29
46	2,14	18 mesi	2,22
	Media 2,50 \pm 0,66		Media 2,34 \pm 0,50

TABELLA V
Rapporto albumine/globuline

Caso n.	Prima della terapia g %	Durata della terapia	Dopo la terapia g %
1	0,61	3 mesi	0,70
2	0,52	3 mesi	0,71
3	0,58	1 mese	0,69
4	0,58	4 mesi	0,70
5	0,64	2 mesi	0,67
6	0,83	5 mesi	0,65
7	0,51	23 mesi	1,01
8	0,58	3 mesi	0,59
9	0,60	7 mesi	0,73
10	0,92	18 mesi	1,04
11	0,59	7 mesi	0,44
12	0,53	7 mesi	0,45
13	0,51	6 mesi	0,46
14	0,64	8 mesi	0,35
15	0,61	4 mesi	0,66
16	0,86	4 mesi	0,88
17	0,63	6 mesi	0,67
18	1,02	24 mesi	1,03
19	0,26	12 mesi	0,67
20	0,73	15 mesi	0,88
21	0,50	2 mesi	0,86
22	0,76	15 mesi	0,74
23	0,52	5 mesi	0,49
24	0,50	2 mesi	0,61
25	0,72	2 mesi	0,74
26	0,65	26 mesi	0,98
27	0,53	4 mesi	0,83
28	0,68	2 mesi	0,57
29	0,49	5 mesi	0,86
30	0,94	1 mese	0,90
31	0,55	2 mesi	0,75
32	0,53	21 mesi	1,28
33	0,52	5 mesi	0,92
34	0,68	5 mesi	0,91
35	0,40	3 mesi	1,11
36	0,74	3 mesi	0,54
37	0,76	26 mesi	1,01
38	0,65	5 mesi	0,80
39	0,80	3 mesi	0,84
40	0,55	4 mesi	0,70
41	0,79	22 mesi	1,01
42	0,66	25 mesi	1,03
43	0,92	4 mesi	0,81
44	0,39	1 mese	0,40
45	0,60	13 mesi	0,83
46	0,52	18 mesi	0,67
Media	0,64 ± 0,15		Media 0,76 ± 0,20

TAB. VI
*Sieroprotidogramma (g%)
 prima e dopo trattamento (P.G. Bianchi)*

Casi	Proteine totali		Albumina		Glob. alfa 1		Glob. alfa 2		Glob. beta		Glob. gamma		Repp. A/G	
	Prima	Dopo	Prima	Dopo	Prima	Dopo	Prima	Dopo	Prima	Dopo	Prima	Dopo	Prima	Dopo
1	6,5	7	49	47	9	13	10	13	12	15	20	12	0,96	0,88
2	6,5	7	35	49	4	11	11	13	20	15	30	12	0,53	0,96
3	5,4	7,2	37	45	11	10	13	12	14	17	25	16	0,58	0,81
4	5,3	5,9	45	49	9	12	16	14	8	5	22	20	0,81	0,96
5	5	6,2	52	47	9	10	5	16	7	8	27	19	1,08	0,88
6	5,9	—	43	—	10	—	12	—	10	—	25	—	0,75	—
7	5,5	6	43	49	11	10	14	12	7	15	25	14	0,75	0,96
8	6,3	7,2	40	42	5	12	16	18	9	15	30	13	0,66	0,72
9	5,9	6,7	49	50	8	14	10	8	11	13	22	15	0,96	1
10	6,7	7,3	51	49	10	12	8	9	12	12	19	18	1,04	0,96
11	8,5	6,6	45	42	10	14	12	13	16	17	16	15	0,81	0,72
12	4,6	5,8	49	47	7	9	12	14	11	11	21	19	0,96	0,88

Lipoproteine.

Come già si è accennato, la frazione alfa delle lipoproteine nella cirrosi epatica è di regola diminuita. Mentre i valori normali sono superiori al 20-25 %, nelle cirrosi i valori appaiono diminuiti (verso il 16-14 %) e diminuiscono sempre più con il progredire della malattia.

In seguito al trattamento testosteroneico si ha un aumento percentuale delle alfa-lipoproteine, che supera in genere in modo molto notevole i valori normali.

Ricerche sono in corso nella nostra Clinica su questo punto. Riportiamo a titolo di esemplificazione alcuni risultati ottenuti nei nostri malati dalla dott.ssa MOSCHINI:

Paziente	Alfa-lipoproteine %	Beta-lipoproteine %
1. M. G.		
Prima del trattamento	15,9	84,1
Dopo il trattamento (3 mesi)	19,2	80,8
2. B. E.		
Prima del trattamento	16	84
Dopo il trattamento (1 mese)	28,9	71,1
3. B. M. T.		
Prima del trattamento	15,1	84,9
Dopo il trattamento (7 mesi)	27,3	72,9
4. G. E.		
Prima del trattamento	15,7	84,3
Dopo il trattamento (7 mesi)	33,3	66,7
5. V. G.		
Prima del trattamento	15,8	84,2
Dopo il trattamento (18 mesi)	33,4	66,6
6. L. L.		
Prima del trattamento	16,4	83,6
Dopo il trattamento (4 mesi)	32,0	68,0
7. B. E.		
Prima del trattamento	10,1	89,9
Dopo il trattamento (4 mesi)	26,9	73,1
8. P. C.		
Prima del trattamento	14,5	85,5
Dopo il trattamento (4 mesi)	28,1	71,9

6. *Libido e potenza sessuale*

Nella cirrosi epatica si verificano pressochè costantemente alterazioni testicolari, le quali provocano spiccata diminuzione della *libido* e impotenza sessuale.

In seguito al trattamento con testosterone e vitamina B₁, la *libido* e la potenza sessuale ritornano pressochè normali in molti casi. Tale constatazione è stata fatta, nei nostri casi, ed è stata pure fatta nei casi di MAGGI, MEEROF e COHEN ed in quelli di WELLS. Questo A., avendo fatto comparativamente in un'altra serie di malati, anche il trattamento con prednisolone, ha osservato che nessuno dei malati trattati con prednisolone come pure nessuno dei malati considerati come controlli (che erano trattati con le abituali terapie, esclusi testosterone e prednisolone), aveva ottenuto un ritorno della *libido* e della potenza.

7. *Crasi ematica*

Nella cirrosi epatica si osservano abitualmente non gravi, ma sensibili modificazioni del quadro ematologico periferico. Tali modificazioni pressochè costanti, consistono in modica anemia nella maggior parte dei casi di tipo macrocitico ipercromico, ad atteggiamento iporigenerativo; modica o discreta piastrinopenia; modica o discreta leucopenia, secondo alcuni AA. con neutropenia e linfocitosi relativa, secondo altri con neutrofilia e linfopenia assoluta (MONACO, TALLARICO, DE LUCA).

L'anemia risulta di tipo normocitico, normocromico o lievemente ipocromico nel 40 % circa dei casi, di tipo macrocitico, ipercromico nel 60 % circa dei casi (FERRATA e FIESCHI).

Sono stati segnalati rari casi di anemia microcitica ipocromica (WINTROBE, MARCOLONGO, CROIZAT e coll.).

La genesi dell'atteggiamento macrocitico ipercromico di tale anemia non è chiarita. La macrocitosi (con diametro medio di 8-11 micron) descritta nel 1892 da ROSENSTEIN fu confermata e studiata successivamente da numerosi AA. (GAMNA, SCHULTEN e MALAMAS, WINTROBE, FEHLINGER e KLIMA, BRAIER, BER-

MANN ed altri). Essa si presenta precocemente e si rende tanto più manifesta quanto più intensa è l'anemia, non avendo però, secondo BERMANN, alcun parallelismo con l'entità della lesione epatica.

GAMNA e ROVERSI ritengono di interpretarla come attività compensatrice del midollo. Altri invocano cause diverse: influenza della noxa cirrotica sul tessuto emopoietico (VOLTERRA); deficienza di fattori antianemici quale effetto del danno epatico (MICHELAZZI, GIGLI); iperemolisi cronica (EPPINGER, ALESSANDRI); discrasia universale acidotossica e tossiemica e carenze ormonali ed enzimatiche dovute alla meiotropia del fegato (FALZOI, MAGNANI).

In seguito al trattamento i nostri pazienti hanno presentato un miglioramento notevole della crasi ematica periferica.

Il comportamento della crasi ematica è stato particolarmente studiato in un centinaio dei nostri malati da MONACO, TALLARICO e DE LUCA.

Tali casi sono stati selezionati fra i soggetti ricoverati in questi ultimi anni nella nostra Clinica, usando il criterio di studiare quei soggetti in cui il quadro ematologico non fosse stato presumibilmente influenzato da altri fattori estranei o legati alla cirrosi stessa (emorragie, infezioni, contemporaneità di malattie di altri organi ed apparati).

Si è trattato nella quasi totalità dei casi di soggetti con chiari segni di malattia in fase ascitica, ma in stato clinico abbastanza soddisfacente.

A tutti i pazienti (81 di sesso maschile e 19 di sesso femminile) vennero praticati nei primi giorni di ricovero vari esami emocromocitometrici completati dalla conta delle piastrine e dalla valutazione del tasso reticolocitario.

Possiamo dire che i dati ricavati dalle nostre osservazioni non si discostano sensibilmente da quelli della letteratura per quanto riguarda la quota leucocitaria, la quota piastrinica, il tasso reticolocitario, e l'entità della anemia; nei riguardi invece del tipo di anemia, i nostri dati si discostano lievemente dalle

percentuali della letteratura, in quanto nei nostri 100 casi la anemia è stata di tipo macrocitico in circa il 70 % dei pazienti.

Dopo un periodo di tempo di 50-60 giorni, in cui ai pazienti fu praticata la terapia testosteroneica, vennero ripetuti gli esami ematologici.

Il confronto fra i dati ricavati dagli esami eseguiti prima e quelli ottenuti dopo il detto periodo di trattamento ci consentono di concludere per:

- una scarsa o assente influenza della terapia sulla quota leucocitaria o piastrinica;
- una discreta influenza della terapia sulla quota eritrocitaria con parallelo aumento del tasso reticolocitario. Infatti nel 68 % dei nostri ammalati maschi si ebbe un miglioramento dello stato anemico con spostamento della quota eritrocitaria da valori medi di 3.300.000 a valori medi di 3.900.000 cellule per mm^3 . Nel 54 % delle donne la quota eritrocitaria salì da valori medi di 3.400.000 a valori medi di 3.800.000. Di particolare interesse ci sembra il fatto che nel 30 % dei pazienti di sesso maschile e nel 36 % dei pazienti di sesso femminile, notammo uno spostamento del valore globulare verso l'unità o al di sotto dell'unità, con corrispondenza del quadro morfologico che si dimostrò alla osservazione microscopica nei limiti normali.

La possibilità che il testosterone abbia influito sullo stato di anemia migliorandolo, trova riscontro nei lavori sperimentali e nelle osservazioni cliniche di molti AA., particolarmente di LARIZZA e coll. Nella nostra Clinica MONACO e TALLARICO hanno dimostrato che le alte dosi di testosterone stimolano nella cavia la proliferazione della eritropoiesi con aumento della quota eritrocitaria periferica.

Importante è la possibilità che il testosterone influisca sullo atteggiamento macrocitico delle emazie nella cirrosi epatica. In tal senso sono in corso ricerche da parte di MONACO, TALLARICO e DE LUCA.

Osservando i malati in corso di trattamento per un periodo di tempo più prolungato, sino al completamento della cura, cioè per 30-40 mesi, si osserva che il miglioramento della crasi ematica continua a consolidarsi e diviene sempre più cospicuo.

I risultati che si ottengono sulla crasi ematica sono in armonia col fatto che l'ormone sessuale esercita azione stimolante sulla eritropoiesi (vedi Meccanismo d'azione della cura).

8. *Glutationemia*

Lo studio della glutatoneemia nei nostri malati è stato praticato da MASTRANDREA, MELE e MAZZETTI.

Le determinazioni sono state eseguite prima dell'inizio del trattamento e ad intervalli di 30 giorni. I soggetti sono stati presi in esame a questo riguardo per periodi varianti da un mese a 4 mesi.

Il glutatone totale è stato determinato nel sangue secondo il metodo di Gabbe che offre buone garanzie di esattezza e praticità.

Per ogni determinazione si è calcolato anche l'indice glutattonico, che consiste nel rapporto fra il glutatone ematico espresso in milligrammi e le prime due cifre della conta dei globuli rossi.

Sono stati presi in esame 23 soggetti normali, 15 malati di cirrosi epatica di MORGAGNI-LAENNEC in fase avanzata di trattamento con il propionato di testosterone e la vitamina B₁, e 5 pazienti ugualmente affetti da cirrosi epatica, ma che non praticavano il nostro trattamento.

La glutatoneemia nei malati di cirrosi epatica non trattati o trattati con le terapie convenzionali risulta costantemente inferiore quantitativamente alla norma. I nostri risultati sono a questo riguardo in accordo a quanto altri AA. avevano osservato (L'ABE e BEPVENX - 1931).

Dopo il trattamento si è osservato in tutti i casi un incremento dei valori sia della glutatoneemia sia dell'indice glutattonico.

Tale incremento è più evidente considerando l'andamento dell'indice glutationico (che meglio rispecchia il reale contenuto del glutatione nel sangue) durante il periodo di cura.

L'indice glutationico presenta un netto aumento a partire dal secondo e dal terzo mese di cura, e non è riferibile ad un semplice miglioramento della crasi ematica, anche se questo si è effettivamente verificato.

MASTRANDREA, MELE e MAZZETTI, fanno rilevare che lo studio della glutationemia nella cirrosi epatica è importante per due ordini di fattori: da una parte perchè la glutationemia agisce come sistema tampone ossido-riduttivo a diffusione biologica universale, dall'altra per la sua stretta dipendenza con il viscere epatico che provvede alla sintesi del glutatione con l'intervento di un fattore testicolare.

TABELLA VII
 Valori ematici del glutatione nei soggetti normali

N.	Sesso	Età	G. R.	Glutat.	Indice
1	M	29	4.150.000	26,5	0,63
2	M	50	4.100.000	37	0,90
3	F	39	5.100.000	52	1,01
4	M	23	4.600.000	46	1,00
5	M	23	4.100.000	27,5	0,67
6	M	30	4.300.000	48	1,10
7	F	24	4.100.000	38,4	0,92
8	F	35	4.200.000	34	0,80
9	M	38	4.800.000	53	1,10
10	M	24	4.250.000	48	1,10
11	M	28	4.950.000	51	1,03
12	M	32	4.050.000	38	0,94
13	M	20	4.050.000	31	0,76
14	F	29	3.900.000	23,5	0,60
15	M	39	4.300.000	34,5	0,80
16	M	43	4.200.000	34,5	0,81
17	M	22	4.700.000	47	1,00
18	F	29	4.000.000	33	0,82
19	M	34	4.800.000	32	0,67
20	M	23	4.100.000	42	0,87
21	M	21	4.900.000	57	1,26
22	F	39	4.900.000	49	1,00
23	M	29	4.800.000	56,7	1,20

Valore medio glutationemia: 40,85 \pm 10

* massimo * : 57

* minimo * : 23,5

Indice glutationico : 0,60 -- 1,26 -- Valore medio = 0,91

TABELLA VIII
Valori ematici del glutatone in soggetti cirrotici in fase avanzata del trattamento

N	Letto	Età	Sesso	Diagnosi	G. R.	Hb	Glicemia gr % ₁₀₀	Durata malattia (1)	Durata cura (2)	Glutatio- ne mgr. % ₁₀₀	Indice glutat.
1	1	45	M	Cirrosi ep. M. L.	4.500.000	90	1,10	29	20	84	1,80
2	67	59	M	»	3.700.000	90	1,20	13	3	51,6	1,60
3	14	52	M	»	4.000.000	80	1,10	24	18	46	1,01
4	22	59	M	ipersplenomeg.	4.500.000	80	1,00	5	5	40	0,90
5	72	49	M	bantiana	3.980.000	60	1,00	12	12	38,5	0,96
6	29	52	M	ep. M. L.	3.700.000	60	1,00	10	3	37	1,00
7	64	55	M	»	3.400.000	68	1,00	6	3	36	1,00
8	74	50	M	in luetico	3.720.000	90	1,10	12	6	32	0,86
9	47	62	M	»	2.760.000	56	1,05	3	3	32	0,84
10	21	52	M	»	3.800.000	65	1,00	13	11	32	0,84
11	20	56	M	»	3.500.000	60	1,00	18	15	30	0,84
12	1	42	M	in luetico	4.000.000	80	1,10	12	6	27	0,67
13	61	59	M	»	4.000.000	78	0,90	8	6	27	0,67
14	4	59	M	»	3.000.000	60	0,90	30	28	26	0,86
15	69	48	M	»	4.600.000	90	1,00	14	6	23,8	0,51

Valore medio glutationemia = 37,52 ± 14,95

Valore minimo = 23

Valore massimo = 84

Indice glutattonico = 0,51 — 1,80; Valore medio = 0,89

LEGGENDA

- 1) Durata della malattia: intendi al momento della determinazione della glutationemia.
- 2) Durata dalla cura: intendi della cura testosteronica al momento della determinazione.

TABELLA IX
Valori ematici del glutatone in soggetti cirrotici in fase iniziale del trattamento

N.	Letto	Età	Sesso	Diagnosi	G. R.	H b	g % Glicemia	Durata malattia	Durata trattam.	Glutazione mg %	Indice glutatonico
1	66	48	M	Cirrosi ep. M. L.	3.500.000	60	1,00	24 mesi	1 mese	30	0,85
2	24	67	M	» in luet.	3.400.000	80	1,35	19 »	1 »	27	0,80
3	70	51	M	»	3.760.000	70	1,10	24 »	2 mesi	19,2	0,51
4	15	56	F	» con degen. grassa	3.200.000	50	5,95	5 »	1 mese	17	0,50
5	20	70	M	» postnecrotica	2.600.000	40	5,10	5 »	20 gg.	16	0,60

Valore medio glutattonemia $21,84 \text{ mg \%} \pm 6,26$. — Valore massimo = 30. — Valore minimo = 5. — Indice glutatonico = 0,50 — 0,85; Valore medio 0,60.

TABELLA X
Valori ematici del glutatone in soggetti cirrotici non trattati con testosterone

N.	Letto	Età	Sesso	Diagnosi	G. R.	H b	g % Glicemia	Durata malattia	Glutazione mg %	Indice glutatonico
1	22	57	M	Cirrosi ep. M. L.	3.900.000	65	0,86	4 mesi	30	0,77
2	25	55	M	»	3.600.000	60	1,00	18 »	25	0,71
3	16	48	M	»	2.800.000	50	0,70	8 »	13	0,46
4	14	56	M	»	3.000.000	50	1,10	6 »	10	0,33
5	20	60	M	»	2.600.000	40	0,90	6 »	5	0,19

Valore medio glutattonemia $16,60 \pm 10,50$. — Valore massimo = 30. — Valore minimo = 5. — Indice glutatonico = 0,19 — 0,67; valore medio 0,49.

TABELLA XI

Valori medi della glutationemia nei soggetti normali e nei cirrotici prima e dopo trattamento testosteronico

		Glutazione mg. %	Indice glutationico
Soggetti normali		40,85 ± 10	0,91
Cirrosi epatica	Non trattata o trattata con le cure abituali	16,60 ± 10,50	0,49
	In fase iniziale di trat- tamento	21,84 ± 6,26	0,60
	In fase avanzata di trat- tamento	37,52 ± 14,95	0,89

9. Velocità di sedimentazione delle emazie

La velocità di sedimentazione delle emazie è di regola aumentata notevolmente nella cirrosi. In seguito al trattamento testosteronico si abbassa in modo spiccato. Essa è stata particolarmente studiata da P.G. BIANCHI (vedi tabella IX).

TABELLA XII

Velocità di sedimentazione

Casi n.	Prima del trattamento		Dopo il trattamento	Casi n.	Prima del trattamento		Dopo il trattamento
1	I h	57	15	7	I h	38	21
	II h	86	27		II h	69	36
	I.K.	50	14,25		I.K.	36,50	14,50
2	I h	36	12	8	I h	40	23
	II h	50	24		II h	62	47
	I.K.	30,50	12		I.K.	35,50	23,50
3	I h	35	25	9	I h	34	24
	II h	50	30		II h	52	32
	I.K.	30	20		I.K.	30	20
4	I h	38	35	10	I h	30	32
	II h	62	56		II h	54	58
	I.K.	34,50	30,25		I.K.	28,50	30,50
5	I h	36	26	11	I h	32	29
	II h	52	38		II h	64	56
	I.K.	31	22,50		I.K.	32	28,50
6	I h	24	12	12	I h	27	16
	II h	40	32		II h	46	32
	I.K.	22	14		I.K.	25	16

10. *Bilinemia*

Nella cirrosi epatica è presente ittero o più frequentemente subittero in una alta percentuale di casi.

In seguito al nostro trattamento insieme con il miglioramento degli altri sintomi si osserva in genere una diminuzione o la scomparsa dell'ittero. Per nostra esperienza tale scomparsa si verifica però molto lentamente, talvolta soltanto a distanza di anni, anche se le condizioni del paziente divengono ottime. In parecchi casi anzi abbiamo dovuto rilevare che l'ittero permane sia pure molto attenuato, in pazienti che per il resto appaiono clinicamente del tutto guariti.

Il subittero è scomparso piuttosto rapidamente nei casi di VIOLA e STOPPOLONI.

Riportiamo dalla relazione di P.G. BIANCHI la tabella che segue:

TABELLA XIII
Bilinemia frazionata (mg ‰)

Casi n.	Prima del trattamento		Dopo il trattamento	Casi n.	Prima del trattamento		Dopo il trattamento
1	Totale	6,50	2	7	Totale	6,5	2,7
	Diretta	3,50	0,5		Diretta	4	1,5
	Indiretta	3	1,5		Indiretta	2,5	1,2
2	Totale	3	1,5	8	Totale	1,5	1,3
	Diretta	2	—		Diretta	—	—
	Indiretta	1	—		Indiretta	—	—
3	Totale	1,5	1,8	9	Totale	1,2	1,5
	Diretta	0,3	0,5		Diretta	—	0,5
	Indiretta	1,2	1,3		Indiretta	—	1
4	Totale	1,2	1,2	10	Totale	1,4	1,4
	Diretta	0,2	0		Diretta	0,4	0,3
	Indiretta	1	1,2		Indiretta	1	1,1
5	Totale	2,5	1,7	11	Totale	2,8	2,5
	Diretta	1,5	1		Diretta	1,5	1,5
	Indiretta	1	0,7		Indiretta	1,3	1
6	Totale	1	1,5	12	Totale	—	—
	Diretta	—	0,5		Diretta	—	—
	Indiretta	—	1		Indiretta	—	—

Nei nostri pazienti la bilirubinemia è stata studiata in tutti i casi. In una serie di 28 casi è stata particolarmente studiata da CIAURI e CORSO in confronto con la fosfatasi alcalina del siero. Diamo conto dei risultati ottenuti nel paragrafo che segue (vedi paragrafo: *Fosfatasi alcalina del siero*). Abbiamo considerato come normali i valori della bilirubinemia sino a 0,80 mg per cento.

Soltanto in 2 casi (n. 2,8) sui 28 la bilirubinemia prima del trattamento è risultata normale. I valori variano tra 0,90 e 5,86.

A distanza di 4-6 mesi dall'inizio della cura la bilirubinemia risulta in limiti normali in 11 casi: (Tabella XII - casi n. 2, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 16, 22, 28); è aumentata rispetto alla norma negli altri casi. In 6 casi (1, 6, 10, 15, 23, 25) è diminuita rispetto ai valori che si avevano prima del trattamento; in 3 casi non ha potuto essere ripetuta, negli altri 19 casi è diminuita rispetto ai valori iniziali.

La media aritmetica prima del trattamento risulta di mg 2,02 per cento; in seguito al trattamento risulta di mg 1,70%.

II. *Fosfatasi alcalina del siero*

CIAURI e CORSO sempre nella nostra Clinica hanno determinato la fosfatasi alcalina del siero di sangue in 28 malati di cirrosi epatica di MORGAGNI-LAENNEC in fase ascitica prima e dopo 4-6 mesi dall'inizio del trattamento.

Contemporaneamente alla attività fosfatasiica è stato dosato in tutti i casi il tasso della bilirubinemia ematica.

TABELLA XIV

Caso n.	PRIMA DELLA TERAPIA		DOPO 4-6 MESI DI TERAPIA	
	Fosfatasi alcalina U. B.	Bilirubinemia mg %	Fosfatasi alcalina U. B.	Bilirubinemia mg %
1	3,50	1,15	2,75	2,05
2	2,60	0,78	3,00	0,65
3	4,00	2,15	7,15	0,86
4	3,80	2,58	3,65	1,63
5	2,15	1,68	3,05	1,12
6	3,55	2,10	3,40	2,74
7	1,90	1,25	2,25	0,75
8	3,75	0,65	3,55	0,60
9	2,50	1,15	3,20	0,64
10	3,05	2,15	9,60	4,12
11	3,35	1,53	1,95	0,74
12	2,90	2,06	4,00	0,78
13	8,90	1,00	3,80	0,80
14	8,10	0,95	2,95	0,70
15	11,95	1,18	10,05	1,30
16	9,85	1,12	2,30	0,76
17	10,40	1,88	—	—
18	9,50	3,65	8,70	3,14
19	12,05	1,64	4,00	1,48
20	15,70	2,10	2,90	2,00
21	9,20	1,05	—	—
22	7,50	3,18	4,00	0,80
23	8,70	2,36	8,00	2,86
24	14,50	3,28	—	—
25	25,15	5,86	16,10	6,00
26	15,70	4,22	2,20	2,35
27	9,20	3,12	3,50	3,00
28	7,20	0,90	2,80	0,66
Media aritm.	7,82	2,02	4,75	1,70

Il dosaggio della fosfatasi alcalina è stato eseguito secondo il metodo di FISKE e SUBBAROW modificato da BODANSKY e ROE WHITMORE.

Il potere fosfatasico del siero viene espresso in unità BODANSKY (U.B.) ossia nella quantità di enzima che in un'ora e nelle condizioni sperimentali idonee libera dal substrato di beta-glicerofosfato un milligrammo di ione fosforo inorganico. La bilirubinemia è stata determinata col metodo fotometrico di PÜLFRIECH.

Abbiamo considerato normali i valori di fosfatasi alcalina: 1, 5-4 U.B. per cento cc. di siero.

Per comodità descrittiva abbiamo diviso la casistica in due gruppi: nel primo gruppo (dal n. 1 al n. 12) sono compresi tutti i casi di cirrosi epatica con valori fosfatatici sierici normali; nel secondo gruppo (dal n. 13 al n. 28) i casi con valori fosfatatici superiori alla norma.

Dall'esame della casistica si può rilevare quanto segue:

Prima dell'inizio della terapia con propionato di testosterone si riscontrano tassi normali dell'attività fosfatatica del siero (valori compresi tra 1,90 e 4,00 U.B.) in 12 casi (dal n. 1 al n. 12) (1° gruppo), tassi elevati oscillanti tra 7,20 e 25,15 U.B., negli altri soggetti (dal n. 13 al n. 28) (2° gruppo).

I controlli eseguiti a distanza di 4-6 mesi dall'inizio del trattamento mostrano che nei soggetti del primo gruppo (cioè con valori fosfatatici iniziali normali) l'attività fosfatatica del siero si mantiene nei limiti normali in 10 casi, aumenta in 2 casi (n. 3 e 9). Nei soggetti del 2° gruppo (cioè con valori fosfatatici iniziali elevati) in 9 casi (n. 13, 14, 16, 19, 20, 22, 26, 27, 28) il potere fosfatatico torna ai valori normali, in 4 casi (n. 15, 18, 23, 25) i valori permangono elevati, in 3 casi (n. 17, 21, 24) non si è potuto procedere al controllo.

Concordemente a quanto è stato osservato da altri AA. (HANGER, POPPER e Coll. ULEVITCH e Coll., ROBERTS, VILLA, ecc.) ed in un precedente lavoro di CIAURI e SEBASTIANI, l'attività fosfatatica del siero nella cirrosi epatica di MORGAGNI-LAENEC in fase ascitica, prima del trattamento, risulta aumentata nel 57,14 % della casistica.

Dopo trattamento con alte dosi di propionato di testosterone, la percentuale dei casi con aumentati tassi sierici di fosfatasi alcalina scende al 26,08 % e la bilirubinemia torna ai valori normali nel 47,82 % dei casi.

Dal punto di vista clinico si può rilevare che la scomparsa del versamento addominale e degli altri sintomi principali della epatocirrosi si ha in quei casi (n. 3, 7, 9, 11, 12, 13, 14, 16, 19,

20, 22, 26, 27, 28) in cui, dopo trattamento i valori della fosfatasi alcalina sierica o della bilirubinemia o di entrambe sono tornati nei limiti normali.

Infatti dopo trattamento si normalizzano: in 6 casi (n. 3, 7, 9, 11, 12, 13) la bilirubinemia mentre la fosfatasemia permane nei limiti normali; in 3 casi (n. 14, 16, 18) la fosfatasemia mentre la bilirubinemia permane normale; in un caso (n. 22) entrambe; in 4 casi (n. 19, 20, 26, 27) la fosfatasemia, mentre la bilirubinemia rimane elevata.

Tra l'attività fosfataseica del siero e la bilirubinemia non si è potuto rilevare sia prima che dopo terapia alcun parallelismo in quanto nella casistica si possono osservare casi con fosfatasemia normale e bilirubinemia elevata e viceversa.

12. Tempo di protrombina

Il tempo di protrombina, per lo più modicamente ridotto prima del trattamento, tende nel maggior numero di casi ad elevarsi sensibilmente.

Riportiamo i dati del BIANCHI:

TABELLA XV
Tempo di protrombina (valore %)

Casi n.	Prima del trattamento	Dopo il trattamento	Casi n.	Prima del trattamento	Dopo il trattamento
1	70	80	7	70	89
2	57	75	8	78	80
3	47	80	9	65	85
4	60	75	10	98	92
5	100	92	11	98	95
6	90	95	12	70	75

13. *Colesterolemia*

La colesterolemia, spesso diminuita nella cirrosi, tende in un certo numero di casi a normalizzarsi nel corso della cura.

Riportiamo le osservazioni del BIANCHI per quanto riguarda la colesterolemia.

TABELLA XVI
Colesterolemia (mg %)

Casi n.	Prima del trattamento	Dopo il trattamento
1	80	150
2	160	220
3	135	180
4	170	220
5	130	155
6	200	180
7	190	180
8	150	195
9	180	170
10	160	195
11	250	280
12	115	130

14. *Calcemia e fosforemia*

CIAURI e CORSO nella nostra Clinica hanno studiato le variazioni della calcemia e della fosforemia in 22 epatocirrotici.

I soggetti esaminati sono tutti di sesso maschile ed hanno età compresa tra i 38 e i 57 anni. Tutti i pazienti sono stati esaminati prima e dopo 4-6 mesi di trattamento.

A tutti i pazienti è stata somministrata continuativamente una dieta modicamente ipercalorica ed iperproteica, con costante ed equilibrato contenuto in sali di calcio e fosforo.

La determinazione del calcio sierico è stata effettuata mediante il fotometro a fiamma E.E.L.; il fosforo inorganico è stato dosato con il metodo di FISKE e SUBBAROW modificato da ROE e WHITMORE.

Sono stati considerati normali i seguenti valori sierici: calcio mg 9-11 %; fosforo inorganico mg 2, 5-4, 5 %.

Dall'esame della casistica, prima del trattamento, si rilevano, in 8 casi, tassi sierici normali dei due elementi, in 14 casi si riscontra invece una ipocalcemia di grado variabile e valori della fosforemia oscillanti nei limiti normali.

Nei controlli seguiti a distanza di 4-6 mesi dall'inizio del trattamento si può rilevare quanto segue.

Degli 8 soggetti con normale patrimonio iniziale sierico di calcio e fosforo inorganico, in un caso (n. 3), parallelamente all'aggravamento della sintomatologia clinica la calcemia appare diminuita e la fosforemia aumentata, in 7 casi le oscillazioni dei valori sierici dei due sali risultano comprese tra i limiti normali. Cinque di questi soggetti hanno presentato un netto miglioramento del quadro clinico con scomparsa del versamento addominale e degli altri principali sintomi della malattia.

Dei quattordici casi con ipocalcemia e fosforemia normale, nove soggetti, dopo trattamento, hanno mostrato, parallelamente alla remissione totale o parziale della sintomatologia clinica, una normalizzazione dei valori sierici dei due elettroliti; un soggetto (caso n. 2) è deceduto prima del controllo, per enterorragia; quattro casi (n. 5, 11, 20, 21) non hanno presentato nè miglioramento clinico nè variazioni di rilievo della calcemia e della fosforemia rispetto al primo controllo.

In base allo studio dei tassi sierici del calcio e del fosforo inorganico nei soggetti affetti da cirrosi epatica di MORGAGNI-LAENNEC, CIAURI e CORSO fanno alcune considerazioni e precisamente che nella cirrosi epatica è frequente il rilievo di una ipocalcemia, che la genesi della diminuzione del tasso sierico del calcio va ricercata non solo nell'alterazione del meccanismo epatico di regolazione del turnover minerale, ma anche in quei molteplici fattori che, già esaminati in un precedente lavoro (CIAURI e SEBASTIANI), risultano capaci di ostacolarne sia il normale equilibrio sierico, che l'assorbimento intestinale.

Tra questi fattori ricordiamo l'ipoproteinemia, caratteristica della malattia, le turbe endocrine e della funzionalità renale, le alterazioni della mucosa enterica ed i fenomeni di stasi del

circolo sanguigno, le modificazioni delle secrezioni intestinali e la eccedente formazione nel lume intestinale di saponi di calcio difficilmente assorbibili (CIAURI, MASTRANDREA, MATTEI), la disvitaminosi D.

I livelli normali e spesso ai limiti alti della norma della fosforemia riscontrati nei cirrotici possono essere attribuiti, dato che gli stessi fattori capaci di influire sul metabolismo del calcio esplicano la loro azione anche su questo sale minerale, ad un fenomeno di mobilitazione del sale dai depositi e ad una sua diminuita utilizzazione al livello tessutale.

L'azione normalizzatrice manifestata nei riguardi della quota serica del calcio della terapia testosteroneica è verosimilmente

TABELLA XVII

*Quadro dei tassi sierici di calcio e fosforo
prima e dopo trattamento testosteroneico*

Caso n.	PRIMA DELLA TERAPIA		DOPO 4-6 MESI DI TERAPIA	
	Calcio mg. %	Fosforo mg. %	Calcio mg. %	Fosforo mg. %
1	9,6	3,5	10,5	4,2
2	7,8	4,3	—	—
3	9,5	2,9	7,4	5,2
4	8,1	3,7	9,3	2,8
5	8,5	4,0	8,1	3,7
6	7,7	4,3	9,5	3,7
7	8,7	2,8	9,9	4,0
8	9,1	3,3	9,3	3,6
9	8,0	2,8	10,2	4,1
10	10,1	3,2	9,7	3,8
11	7,9	4,4	8,6	2,6
12	9,6	3,5	11,0	2,9
13	9,9	4,0	9,3	3,2
14	8,6	3,4	9,1	4,1
15	10,1	3,5	10,5	3,8
16	9,3	3,8	9,1	3,2
17	7,8	4,2	10,0	3,0
18	6,6	4,1	9,4	4,3
19	8,7	3,6	9,6	3,5
20	8,3	3,9	7,7	4,2
21	7,7	4,2	8,0	3,9
22	8,5	3,0	10,3	2,8

attribuibile alla riattivazione funzionale del parenchima epatico ed ad altri momenti di ordine bioendocrino determinati dalla suddetta terapia.

15. *Attività colinesterasica*

L'attività colinesterasica è stata studiata in 51 casi della nostra Clinica, da LIPPI e CORSO.

Ricordiamo che MC ARDLE nel 1940 ha sottolineato l'esistenza di una correlazione tra entità della caduta dei valori di CHE-S e grado di alterazione epatica.

FARBER nel 1943 e FIESSINGER, GLOMANN e CORLATTI nel 1944 hanno affermato l'esistenza, negli epatopazienti, di una stretta e diretta correlazione tra patrimonio sieroalbuminico ed attività colinesterasica, con diminuzione parallela dei due fattori in relazione alla entità della lesione del fegato (danno epatico). La prova assumerebbe spesso anche un significato prognostico secondo CRISTOL e coll. in quanto l'abbassamento della colinesterasi sierica risulterebbe molto spesso proporzionale alla gravità della lesione.

Per quanto riguarda il comportamento della colinesterasi sierica nella cirrosi epatica, oltre alle affermazioni generiche citate, va fatto un particolare riferimento ad alcuni tra i molti lavori sull'argomento.

Così PASSONANT e BENEZEC concordano con altri AA., nel rilevare i tassi più bassi nelle cirrosi scompensate con ascite ed edemi complicate da ittero o manifestazioni emorragiche, e valori vicini alla normalità nella cirrosi con quadro meno grave.

LODI e RAGAZZONI nel 1952 attraverso uno studio sistematico del problema su nn'ampia casistica affermavano che la titolazione della CHE-S non è priva di significato prognostico ed è utile per svelare il grado e lo stadio di una cirrosi, notando inoltre che si può porre una prognosi favorevole qualora si noti un rapido innalzamento della CHE-S in seguito a terapia, mentre la prognosi deve essere sfavorevole quando si verifichi una ulteriore caduta dell'enzima.

TABELLA XVIII
Tassi di colinesterasi sierica nella cirrosi epatica

1)	1,05	18)	1,50	35)	1,90
2)	1,45	19)	2,65	36)	1,10
3)	1,70	20)	1,45	37)	2,10
4)	1,85	21)	1,75	38)	1,70
5)	1,80	22)	1,05	39)	1,80
6)	1,45	23)	1,10	40)	1,85
7)	1,05	24)	1,15	41)	1,55
8)	0,95	25)	1,80	42)	1,70
9)	1,85	26)	1,60	43)	1,90
10)	1,85	27)	1,50	44)	0,80
11)	1,55	28)	1,80	45)	1,50
12)	1,85	29)	0,90	46)	0,60
13)	1,35	30)	1,50	47)	1,85
14)	2,15	31)	1,70	48)	1,80
15)	1,50	32)	2,00	49)	1,50
16)	1,65	33)	2,05	50)	0,75
17)	2,25	34)	1,20	51)	1,50
Valore medio 1,56					

TABELLA XIX
*Tassi di colinesterasi sierica in pazienti affetti da cirrosi epatica
 prima e dopo il trattamento con testosterone*

Caso n.	Prima	Dopo 4 mesi di trattamento
1	1,05	1,95
7	1,05	2,20
8	0,95	1,30
15	1,50	1,80
18	1,50	1,95
21	1,75	1,90
22	1,05	1,90
23	1,10	1,50
24	1,15	1,50
34	1,20	2,10
38	1,70	2,15
44	0,80	0,60
45	1,50	1,20
46	0,60	0,50
50	0,75	0,60
Media aritm.	1,17	1,54

SLEUSENGER e coll. hanno trovato valori poco o nulla modificati nella cirrosi compensata, molto alterati nella cirrosi in fase avanzata o complicata da coma epatico.

Per VORHAUS e KARK, VORHAUS, SCUDAMORE e KARK, KUNKEL e coll., la concentrazione dell'enzima nel siero si abbassa significativamente nella epatofibrosi in generale.

Anche i recenti lavori di LA MOTTA e coll., WILLIAMS, attestano i dati esposti, ed altre autorevoli conferme sono venute dalla scuola di VILLA e da MOORE che hanno rilevato tassi subnormali nella cirrosi tipo MORGAGNI-LAENNEC e di WILSON.

Nei 51 casi di cirrosi epatica studiati nella nostra Clinica da LIPPI e CORSO in questi ultimi anni, la determinazione dell'enzima è stata eseguita con il metodo di HALL e LUCAS su base titrimetrica che si avvale per la misura della attività CHE-S della valutazione della quantità di acetilcolina del substrato, scissa in un tempo standard, a determinate condizioni di pH e temperatura.

Si risale all'acido acetico liberato dalla quantità di NaOH a concentrazione nota, consumato per riportare la miscela di reazione al pH di partenza.

L'attività enzimatica è data dalla quantità in cc di NaOH N/100, che si impiegano per neutralizzare l'acido liberato dal substrato ad opera di cc 0,5 del siero in esame in 20 minuti primi a 39°C.

Nei soggetti normali si ottengono valori tra 2 e 3.

I pazienti della nostra casistica considerati a questo riguardo erano tutti ascitici e presentavano notevoli differenze individuali sia per quanto riguarda il tempo trascorso dall'inizio della malattia che lo stato di gravità clinica in cui erano giunti alla nostra osservazione.

Nella casistica di cirrotici da noi studiati abbiamo riscontrato un significativo abbassamento dei valori della CHE-S espresso dal valore medio di 1,56 U. Tale diminuzione è stata rilevata con notevole costanza. Infatti su 51 casi studiati, solo in 5 (casi n. 14, 17, 19, 32, 33 pari al 9,8% del totale) sono

stati trovati valori di CHE-S nei limiti della norma. Inoltre i più bassi livelli di CHE-S si sono verificati di solito tra i casi di cirrosi caratterizzati da maggiore gravità (casi n. 1, 7, 8, 22, 23, 29, 36, 44, 46, 50). (Vedi tabella XVIII).

Quindici cirrotici della nostra casistica (casi n. 1, 7, 8, 15, 18, 21, 22, 23, 24, 34, 38, 44, 45, 46, 50) (vedi tabella XIX) sono stati controllati dopo un periodo variabile dai tre ai cinque mesi dall'inizio del trattamento con alte dosi di testosterone e Vit. B₁.

In 12 di questi soggetti la CHE-S è aumentata, e più precisamente in 3 di essi (casi n. 7, 34, 38) è tornata ai limiti normali, negli altri 9 si è avuto un aumento variabile con tendenza alla normalizzazione. Contemporaneamente negli stessi pazienti le condizioni generali avevano subito un miglioramento clinico con aumento della diuresi giornaliera e dello stato generale. Negli stessi cirrotici si è inoltre avuto, di solito, un incremento della quota siero-albuminica. In altri 2 casi invece (casi n. 46 e 50) in cui il trattamento è rimasto senza successo, il tasso colinesterasico sierico è ulteriormente diminuito.

16. *Quadro coprologico*

In seguito al trattamento si osserva insieme col miglioramento degli altri sintomi, anche la regolarizzazione dell'alvo.

Urso ha studiato il quadro coprologico in una serie di 105 cirrotici della nostra Clinica, osservando le modificazioni del quadro stesso prima, durante e dopo trattamento.

Nelle varie forme di cirrosi epatica sono spesso presenti alcuni sintomi intestinali che si manifestano principalmente con una irregolarità dell'alvo, consistente in stipsi che spesso si alterna a diarrea abbondante, a volte post-prandiale.

La stipsi è un segno che compare all'inizio della malattia, unitamente ai ben noti sintomi dispeptici che consistono in eruttazioni, anoressia per determinati cibi, ed in alcuni casi anche vomito.

La diarrea invece, quasi sempre modica, compare successivamente, quando la malattia è conclamata. Essa può essere più o meno evidente, a seconda dei casi, e dei vari periodi della malattia, con emissione di feci diarroiche e fetide. Ciò, com'è noto viene riferito da vari AA. ad una trasudazione sierosa dei vasi della parete intestinale, in preda alla stasi.

Il colore delle feci dei cirrotici è generalmente castano, piuttosto chiaro, ma in qualche caso si osservano nelle feci stesse delle chiazze ancora più chiare. La consistenza è molto varia: può essere liquida, poltacea, cremosa, ma durante il trattamento con alte dosi di testosterone propionato, osserviamo che, con il graduale miglioramento degli altri sintomi clinici, viene a modificarsi il colore e la consistenza delle feci, cosicchè, dopo alcune settimane, i pazienti giungono ad avere una sola evacuazione quotidiana con feci ben colorate e formate.

L'Urso segnala l'importanza del sangue riscontrabile nelle feci; esso è raramente visibile macroscopicamente (solo 8 volte su 105 casi), mentre la prova alla benzidina, preceduta dalla dieta adatta priva di derivati emoglobinici, è risultata positiva in 43 casi su 105. All'esame microscopico delle feci le emazie sono state presenti 11 volte su 105 casi, mentre i cristalli di ematoidina sono stati osservati 33 volte su 105.

Questi dati relativi alla presenza di sangue nelle feci dei cirrotici, sono molto utili allo scopo di prevenire eventuali emorragie. E' stato sempre osservato che con il miglioramento degli altri sintomi, a seguito del trattamento si ha la scomparsa del sangue dalle feci; si ha negatività della prova chimica alla benzidina, la scomparsa all'esame microscopico delle emazie e dei cristalli di ematoidina.

Anche per la osservazione microscopica dei grassi, 25 volte si è trovata abbondanza di grassi neutri su 105 casi, con prevalenza di acidi grassi abbondanti in 20 casi su 105, mentre i saponi sono risultati scarsi in 14 casi.

Dopo alcune settimane di trattamento si è potuto osservare il graduale ritorno alla norma, con la scomparsa dei grassi neu-

tri, con la presenza di saponi in discreta quantità e di tracce di acidi grassi.

Il dosaggio dell'ammoniaca è stato eseguito scegliendo 10 soggetti nei quali è stato possibile eseguire il dosaggio prima e dopo il trattamento con antibiotici a largo spettro. Prima del trattamento è stato riscontrato un aumento dell'ammoniaca, dovuto con ogni probabilità all'aumento della flora microbica intestinale, che, come è noto nei cirrotici è sempre più abbondante; negli stessi soggetti sottoposti per varie ragioni a trattamento con antibiotici a largo spettro, è stato eseguito il dosaggio che è risultato più basso del precedente.

In conclusione, sugli esami coprologici praticati a pazienti di cirrosi epatica trattati con testosterone propionato ad alte dosi si è potuto rilevare, non solamente una regolarizzazione dell'alvo dei pazienti ma la scomparsa dei segni patologici nel quadro coprologico stesso (vedi Tabelle XX-XXI).

TABELLA XX

Esame microscopico		Numero dei casi	Esame microscopico		Numero dei casi			
Consistenza	formata	44	Residui alim.	Fibre muscolari	Parzialmente digerite	12		
	cremosa	22				indigerite	48	
	polteacea	18				libero	43	
Colore	liquida	21	Residui vegetali	intracellulare	scarsi	42		
	castano scuro	80				in discreta quantità	30	
	giallo ocra	8				abbondanti	63	
Odore	verdastro	17	Acidi grassi	scarsi	abbondanti	23		
	acre	2				abbondanti	20	
	putrido	44				scarsi	15	
Reazione	sui generis	99	Grassi neutri	abbondanti	abbondanti	10		
	acida	21				scarsi	14	
	alcalina	79				abbondanti	4	
Muco	neutra	5	Saponi	scarsi	abbondanti	4		
	presente in	37				abbondanti	2	
Sangue	presente in	8	Cristalli	Ossalato di calcio	Tripla fosfato	18		
	scarsi	27				Ematoidina	+	11
	in discreta quantità	39						+++
Residui alimentari	abbondanti	39	Emazie	Mucopus	Flora micetoidi	16		
	scarsi	27				presenti in	11	
	abbondanti	39				presente in	36	
Parassiti		ass.	Reperto parassitologico	Reperio parassitologico	aumentata	14		
		ass.				positivo in	100	
Elementi estranei			(Tricocephalus d. 7, Lambliia 12, Ascaris 6, Hymeno lepis mana 1, Chilomastix mesnili 6, Emtadomnas 4)			36		
								36

TABELLA XXI

Ricerche speciali				Numero dei casi							
<i>Ricerca chimica del sangue occulto</i>				Positiva con : +		9					
(Prova alla benzidina)				» » : ++		23					
(Eseguita dopo dieta opportuna)				» » : +++		11					
				Negativa		63					
<i>Ricerca della stercobilina</i>				Positiva in							105
Casi	n. 1	n. 2	n. 3	n. 4	n. 5	n. 6	n. 7	n. 8	n. 9	n. 10	
<i>Ammoniaca</i>	---										
Prima trattamento antibiotico											
cm ³	6,6	16,9	7	5,2	8,1	5,2	8,9	12,2	13,6	14	
Dopo trattamento antibiotico											
	---	8,2	3	4,2	6,4	5	8	7,5	10	7,1	
<i>Acidi organici</i> cm ³	18,3	12,8	12,9	15,2	11,3	27	12	16,4	18,4	10,3	
Ammoniaca valori normali : cm ³ 1-10‰ (Metodo Goiffon-Mepveux)											
Acidi organici valori normali: cm ³ 14-16‰ (Metodo Goiffon Mepveux)											

17. *Diuresi*

Alcuni anni or sono abbiamo avuto occasione di osservare in singoli casi, non frequentemente, che all'inizio del trattamento con alte dosi di testosterone e vitamina B, poteva aversi una transitoria riduzione della diuresi.

Instaurando la terapia testosteronica con dosi progressivamente crescenti, come da vari anni facciamo, non abbiamo più osservato tale comportamento.

Nei primi tempi di cura la diuresi per lo più non mostra modificazioni. Di fronte a malati ascitici noi usiamo sempre i diuretici.

Durante il trattamento la diuresi presenta un rilevante aumento dopo parecchie settimane o anche dopo mesi. In questo momento anche l'azione dei diuretici diviene assai più marcata.

L'incremento della diuresi, sia spontaneo sia con potenziamento dell'azione dei diuretici, è un fatto molto rilevante, probabilmente reso possibile dal miglioramento del quadro protidemico e dal rilasciamento del connettivo intraepatico fenomeni che si determinano per effetto della terapia testosteroneica (vedi: Descrizione del metodo di cura - Diuretici).

18. *Prove di eucolloidità sierica per la funzionalità epatica*

Le prove funzionali epatiche tendono a normalizzarsi. Nei casi da noi trattati ciò è avvenuto di solito molto lentamente, talvolta soltanto nel corso di molti mesi o di anni dopo l'avvenuta guarigione clinica.

Qualche volta tuttavia il miglioramento delle prove funzionali avviene abbastanza rapidamente, come si è verificato nei casi interessantissimi riferiti da FIEGEL e KELLING ed in quelli trattati da BIANCHI.

Riportiamo dalla relazione del BIANCHI la tabella riguardante 12 suoi casi (tab. XXII).

TABELLA XXII
*Costellazione di reazioni di sierolabilità colloidale
 prima e dopo il trattamento testosterone*

Casi	Reazione di Weltmann KB		Reaz. di Wunderly Wuhmann		Reazione di Ucko		Reazione di Mac Lagan intorb.		Reaz. Mac Lagan flocc.		Reazione di Kunkel	
	Prima	Dopo	Prima	Dopo	Prima	Dopo	Prima	Dopo	Prima	Dopo	Prima	Dopo
1	0,8	0,6	+	+	+	+	+	+	±	±	+	+
2	0,8	0,6	+	+	+	+	+	+	±	±	+	+
3	0,9	0,6	+	+	+	+	+	+	±	±	+	+
4	0,8	0,7	+	+	+	+	+	+	±	±	+	+
5	0,9	0,8	+	+	+	+	+	+	±	±	+	+
6	0,8	0,7	+	+	+	+	+	+	±	±	+	+
7	0,8	0,6	+	+	+	+	+	+	±	±	+	+
8	0,7	0,4	+	+	+	+	+	+	±	±	+	+
9	0,7	0,6	+	+	+	+	+	+	±	±	+	+
10	0,4	0,4	+	+	+	+	+	+	±	±	+	+
11	0,8	0,7	+	+	+	+	+	+	±	±	+	+
12	0,3	0,5	+	+	+	+	+	+	±	±	+	+

Risultati simili si sono avuti nei nostri casi. Le prove di eucolloidità sierica per la funzionalità epatica sono state praticate in tutti i casi.

Risultati simili sono stati ottenuti anche da quasi tutti gli altri AA. che hanno praticato la cura secondo il nostro metodo.

Per quanto riguarda il valore clinico di queste prove, riteniamo di poter affermare che esso è assai notevole dal punto di vista diagnostico.

Dal punto di vista prognostico occorre fare una precisazione. Le prove in discorso hanno il valore prognostico loro attribuito generalmente dagli AA., se il paziente di cirrosi epatica non viene trattato con testosterone; perdono quasi completamente il loro valore prognostico se il paziente viene sottoposto a trattamento con alte dosi di testosterone e con vitamina B₁.

Infatti si verifica abbastanza frequentemente il fatto che i malati così trattati migliorano e poi guariscono clinicamente e continuano a stare bene, mentre le prove di eucolloidità sierica rimangono fortemente positive. Dopo molti mesi e talvolta dopo vari anni anch'esse finiscono poi col divenire negative.

Evidentemente in questi casi il criterio clinico ha una maggiore attinenza con le condizioni reali del malato.

La persistente positività delle prove di eucolloidità sierica resta tuttavia a documentare le alterazioni determinate dalla malattia e deve consigliare di non sospendere la cura. La cura deve essere continuata, eventualmente a dosi ridotte, anche se il paziente è già da tempo in condizioni cliniche eccellenti.

19. *Prova della bromosulfaleina e prova del potere idrolizzante del siero sulla procaina*

WELLS riferisce di aver ottenuto una diminuita ritenzione della bromosulfaleina in 16 casi; in nessun caso ha osservato aumento della ritenzione. Nei casi trattati con prednisolone ha osservato aumento di escrezione in 3 e diminuzione in 8. Nei casi di controllo trattati con dieta iperprotidica ha osservato in 10 casi aumento di ritenzione e in 3 diminuzione.

PALLUCCHINI indagò la funzionalità epatica mediante la prova del potere idrolizzante del siero sulla procaina. Parallelamente al grande miglioramento clinico, che era stato di tale evidenza da permettere il giudizio di guarigione clinica, egli osservò un progressivo normalizzarsi della prova di funzionalità epatica presa in esame. In base ai risultati conseguiti ed a quanto riferito nella letteratura egli tende a confermare la possibile influenza del trattamento testosteronico oltre che sul connettivo e sul circolo portale, anche sul parenchima epatico.

20. *Emorragie digestive*

Le emorragie del tubo digerente costituiscono una delle più frequenti e delle più temibili complicazioni della cirrosi epatica.

Esse possono presentarsi in tutte le fasi di evoluzione della cirrosi, sia nelle cirrosi avanzate con ascite od insufficienza epatica, sia nello stadio preascitico di queste affezioni. Anzi molto spesso possono costituire il primo segno di una cirrosi fino ad allora ignorata e qualche volta l'emorragia si manifesta contemporaneamente, o quasi, alla comparsa dell'ascite (sindrome emorragico-ascitica di FRÉSSINGER).

L'emorragia del tubo digerente in corso di cirrosi è essenzialmente recidivante e con grande frequenza è la causa di morte dei cirrotici.

FAGIN e THOMPSON indicano nel 38% l'indice d'incidenza dell'emorragia del tratto superiore del tubo digerente nella cirrosi epatica.

DUCLAS e SNELL su 444 casi di cirrosi di MORGAGNI-LAENEC, osservarono una percentuale del 35% di emorragia del tubo digerente. LUDIGHTON su 132 casi di cirrosi trovò una mortalità per emorragia pari all'89%.

Altri AA. riportano cifre molto elevate (RATNOF e PATEK il 70%; SHULL il 63%; DUCLAS-SNELL il 50%; REYNEL l'80 per cento; ROY COHN e BLOISDEL il 74%; COSTELLO l'80%; MOYSON e SCOVILLE il 68%).

Nei nostri casi che avevano iniziato il trattamento in fase non troppo avanzata della malattia le emorragie digestive sono state rare.

Casi di emorragie digestive durante la cura si sono avute in due condizioni:

in casi in cui il paziente aveva già avuto emorragie prima di iniziare il trattamento testosteroneico (casi nei quali la prognosi è sempre riservatissima), oppure in casi che erano in corso di trattamento da tempo breve o relativamente breve (meno di quattro mesi).

In una serie di 168 nostri pazienti particolarmente seguiti da CIFARELLI e ricoverati in Clinica, dal gennaio 1956 al novembre 1960, trattati con il nostro metodo di terapia, si ebbero 11 emorragie provenienti dal tratto superiore del tubo digerente, e cioè soltanto nel 6,54% dei casi.

Fra questi 11 casi l'emorragia insorse:

- in 1 durante il secondo mese di terapia;
- in 6 durante il terzo mese di terapia;
- in 2 durante il quarto mese di terapia;
- in 1 durante il settimo mese di terapia;
- in 1 infine dopo circa due anni di terapia.

Questi dati rispecchiano in linea di massima il comportamento avuto in tutti gli altri nostri casi, cioè ciò che si è osservato nella casistica complessiva.

Come osserva il CIFARELLI, è importante sottolineare che la incidenza di episodi emorragici del tubo digerente in questi nostri malati (6,54%), è di gran lunga inferiore a quella di tutti gli altri autori.

Inoltre dai dati soprariportati appare evidente come la incidenza di episodi emorragici sia inversamente proporzionale alla durata della terapia testosteroneica.

Possiamo cioè dire che tanto più avanzata è la terapia, tanto meno frequenti appaiono le emorragie digestive. Infatti fra gli 11 casi osservati nella serie presa in esame dal CIFARELLI, ve

ne sono soltanto due che praticavano il trattamento testosterone da più di 4 mesi.

Dall'esame dei casi esaminati dal CIFARELLI, come dal complesso della nostra casistica, si può concludere che:

1) le emorragie digestive in corso di terapia testosterone della cirrosi sono relativamente rare;

2) che le emorragie si verificano in prevalenza nei primi mesi di terapia, evidentemente quando la terapia stessa non ha ancora avuto modo di esplicare i suoi benefici effetti; sono rare dopo i 4 mesi di trattamento, in contrasto con quanto succede nei casi trattati con altri metodi, nei quali le emorragie si fanno tanto più frequenti col passare del tempo di malattia;

3) il trattamento con testosterone e vitamina B₁ rappresenta il miglior mezzo preventivo di questa gravissima e spesso fatale complicazione della cirrosi epatica.

La minor incidenza di emorragia può essere spiegata col miglioramento della crasi ematica, col miglioramento della protrombinemia e delle condizioni emogeniche, con lo stabilirsi delle modificazioni istologiche (in primo luogo il rilassamento del connettivo intraepatico), le quali permettono il ripristino del flusso ematico attraverso il fegato e quindi fanno diminuire la ipertensione portale e fanno regredire le ectasie venose superficiali e profonde.

21. *Biopsia epatica*

In un notevole numero di casi è stata praticata la biopsia epatica, sia a cielo coperto, sia mirata durante laparoscopia, sia direttamente ad addome aperto durante occasionali interventi laparotomici.

Queste biopsie sono state utilizzate a scopo diagnostico. Non sono state invece ripetute biopsie di controllo durante il trattamento, con lo scopo di studiare morfologicamente le modificazioni riscontrabili nel fegato.

22. *Prove di captazione con sostanze radioattive*

Molto importanti sono le prove di captazione con sostanze radioattive. Esse sono state praticate su varie decine di nostri malati, con la preziosa collaborazione dei Colleghi dell'Istituto di Radiologia Medica dell'Università, diretto dal prof. LUIGI TURANO, che sentitamente ringraziamo.

Ai casi già pubblicati, numerosi altri si sono aggiunti nei mesi recenti.

L'impiego dei radioisotopi permette di studiare l'organo epatico sia dal punto di vista funzionale che morfologico; e dà risultati che consentono di trarre conclusioni diagnostiche e prognostiche e di valutare gli effetti della terapia praticata.

È possibile ottenere, mediante particolari accorgimenti, la immagine del tessuto epatico funzionante.

I nostri casi sono stati studiati da MARZANO dell'Istituto di Radiologia e da DE DOMINICIS e MASTRANDREA della nostra Clinica. Riportiamo la parte sostanziale delle considerazioni di questi autori.

Dal confronto tra i dati ricavati in soggetti normali e quelli ricavati in soggetti portatori delle varie affezioni epatiche, si può desumere lo stato morfologico del viscere e il suo comportamento nei riguardi della captazione del tracciante somministrato: zone di parenchima epatico ipofunzionante o addirittura non funzionante risulteranno in maniera indistinta o non risulteranno affatto; al contrario in zone normofunzionanti ed iperfunzionanti la distribuzione del radioelemento risulterà più o meno evidente ed uniforme.

L'indagine scintigrafica è di semplice attuazione e si rivela anche utile completamente alla biopsia ed alla laparoscopia: è necessario infatti tener presente che non sempre queste ricerche, quando eseguite, danno esito positivo dipendendo dalle zone in cui vengono prelevati i frammenti e dalle condizioni della sierosa peritoneale (come ad es. processi aderenziali che impediscono la perfetta visibilità del viscere).

Le sostanze radioattive traccianti attualmente in uso, sono la tetraiodiofenoltaleina ed il rosa bengala marcate entrambe con J^{131} e l'oro colloidale radioattivo (Au^{198}).

Le prime due si distribuiscono alle cellule epatiche, il radio-oro viceversa nel sistema reticolo endoteliale epatico dove si ritrova in percentuale pressochè totale a circa 30 minuti dalla fine dell'iniezione (93% secondo RIEDELL e coll.).

Con le prime due sostanze lo scintigramma si riferisce alla attività funzionale delle cellule epatiche; con il radio-oro, a quella delle cellule del Kupffer e delle cellule reticolari degli spazi periportalì.

Riportiamo brevemente le caratteristiche fisiche del rosa bengala e dell'oro colloidale radioattivo.

1. Rosa bengala marcato con J^{131} presenta comportamento di distribuzione analogo a quello della tetraiodiofenoltaleina; ne differisce per il massimo di accumulo che avviene tra i 10 e i 40 minuti dalla fine dell'iniezione, per il minor semi-periodo biologico — 5 ore circa — e per la minore dose che il malato riceve (0,5 rep. secondo FRIEDELLE e coll.). Il minore semi-periodo è dovuto alla rapida eliminazione del composto marcato attraverso gli emuntori. La quantità che si somministra è leggermente minore — dai 2 ai 3 microcuries per kg di peso corporeo.

2. Oro colloidale radioattivo (Au^{198}): viene incorporato dalle cellule del reticolo endotelio epatico dove lo si ritrova a poco tempo dalla fine dell'iniezione in quantità pressochè totale. Rimanendo stabilmente legato alle cellule del reticolo il semi-periodo biologico corrisponde a quello fisico (64 ore). La quantità che si somministra varia dai 3 ai 4 microcuries per kg di peso corporeo e la dose ricevuta dal malato è di 8 rep. (FRIEDELLE e coll.).

Nel maggior numero dei casi da noi esaminati abbiamo adoperato l' Au^{198} allo scopo di stabilire il comportamento del reticolo endotelio nella cirrosi epatica. Soltanto in qualche caso abbiamo usato il rosa bengala marcato.

Il tracciante è stato introdotto per via endovenosa e preferibilmente a digiuno; le dosi da noi impiegate non si discostano da quelle riportate nella letteratura sull'argomento (250-300 microcuries). Per poter eseguire l'indagine quando la concentrazione del tracciante è ottimale è stata praticata la registrazione grafica dell'attività sull'aia epatica: il grafico dimostra una ascesa più o meno rapida cui segue un decorso pianeggiante, indice della massima concentrazione raggiunta. Nella cirrosi i disturbi circolatori dipendenti dalla riduzione del letto vascolare intraepatico determinano un rallentamento del flusso sanguigno e quindi il tempo di accumulo del colloide nel reticolo endotelio epatico è maggiore, e varia da soggetto a soggetto a seconda della fase della malattia.

Lo scintigramma è stato eseguito con un apparecchio « Isotope Scanner modello 1700 » della Nuclear Chicago. Per maggiori dettagli tecnici si rimanda a precedenti lavori di MARZANO, CENTI-COLELLA MARZANO.

Il fegato normale capta in modo assai notevole il radioisotopo Au^{198} .

Il fegato in fase iniziale di processo cirrotico capta ancora intensamente questo radioisotopo, per cui lo scintigramma dimostra iperconcentrazione del radioelemento con o senza aumento dell'aia epatica, indice di iperplasia del reticolo.

Il fegato in preda a cirrosi già evoluta invece perde sempre più la capacità di captare il radioisotopo, tanto che a malattia avanzata si ha uno scintigramma pressochè indistinto e illeggibile per la scarsa concentrazione dell'oro colloidale radioattivo nel reticolo- endotelio epatico, mentre a fasi meno avanzate corrisponde un quadro scintigrafico in cui si possono osservare zone con maggiore o minore concentrazione.

Le prove di captazione dei radioisotopi da noi eseguite, per quanto si riferisce alla cirrosi epatica permettono di affermare che:

1) le prove di captazione con radioisotopi possono avere grandissima importanza diagnostica, poichè nella cirrosi si com-

portano in modo caratteristico. Esse possono dare dati preziosi anche per la diagnosi differenziale della cancro-cirrosi, del cancro del fegato, delle cisti del fegato;

2) possono permettere di valutare la grandezza del viscere epatico. Con questo mezzo in vari casi abbiamo potuto documentare in modo sicuro il fatto (già da noi segnalato perchè constatato a mezzo dell'esame obiettivo manuale e con la delimitazione radiologica del margine inferiore del fegato) che il fegato cirrotico atrofico durante la cura testosteroneica aumenta di nuovo di volume.

3) mettono in evidenza le condizioni funzionali del fegato, dando un quadro della situazione epatica che serve per una valutazione sia diagnostica che prognostica;

4) ripetute a distanza congrua di tempo durante la terapia dimostrano il vantaggio apportato dal trattamento, documentando in un modo molto evidente la ripristinata capacità di captazione e in alcuni casi, come già si è detto, l'ingrandimento del viscere in precedenza atrofico (figg. 7-38).

Eseguito lo scintigramma prima dell'inizio del trattamento testosteroneico e dopo un certo periodo di trattamento si osserva in tutti i casi che la captazione del radioisotopo aumenta in modo molto evidente e talvolta cospicuo, così da fornire un quadro simile o più vicino a quello del fegato normale.

MODIFICAZIONI ISTOLOGICHE NEL FEGATO DEI CIRROTICI DURANTE TERAPIA CON TESTOSTERONE

I risultati rilevabili clinicamente in seguito alla terapia con alte dosi di testosterone, e soprattutto la scomparsa della ascite, ponevano sin dai primi tempi il quesito di quali modificazioni intervenissero nel fegato a seguito del trattamento ormonico.

Le osservazioni fatte in questo senso hanno dimostrato che il testosterone ha un'azione straordinariamente importante sul viscere cirrotico, in quanto è capace di provocare una reversione del quadro anatomico-istopatologico della malattia.

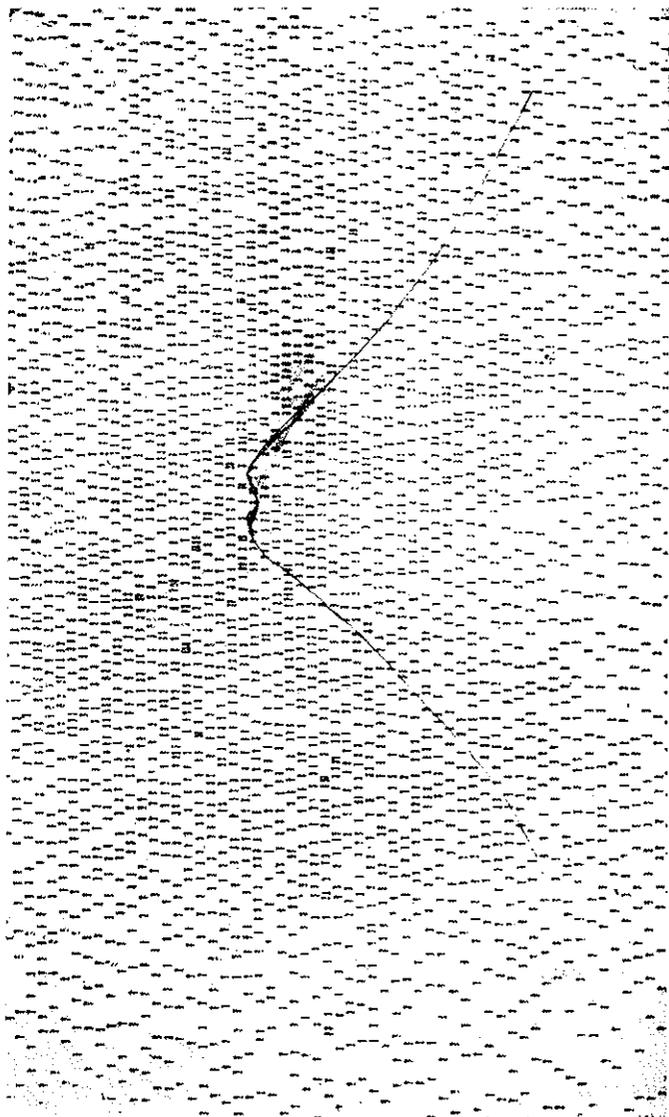


Fig. 7

S. Domenica - 14-1-1961: — Scintigramma riferibile ad un caso di cirrosi epatica in fase avanzata eseguito prima del trattamento con metodo Girolami: si osserva una distribuzione del tracciante scarsa e diradata tale da non permettere una buona distinzione tra aia epatica e zone circostanti.

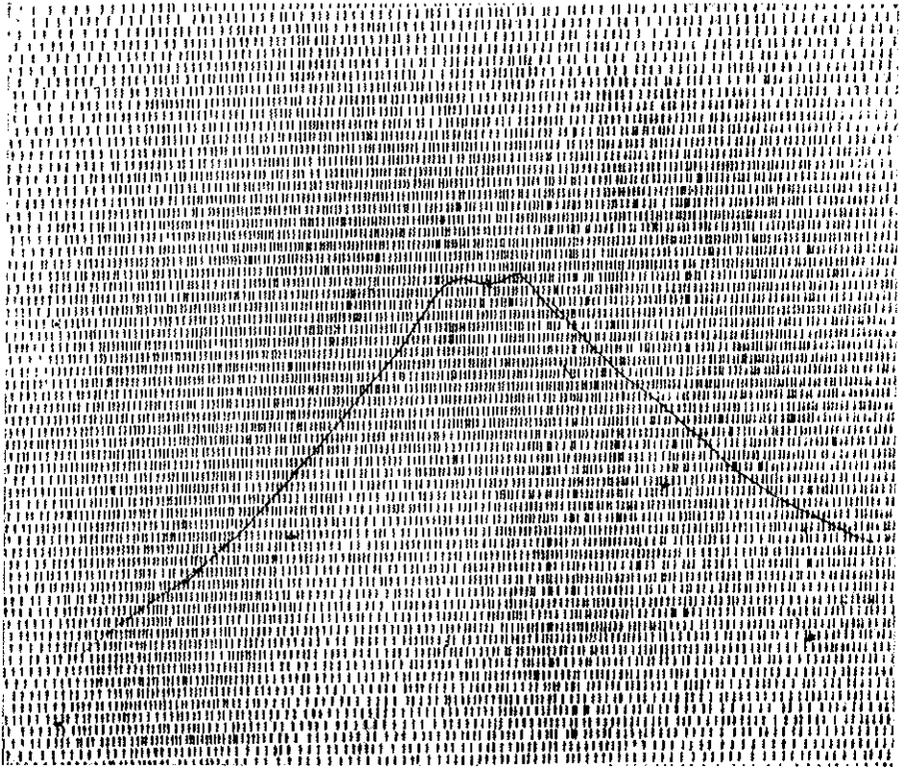


Fig. 8

S. Domenica - 17-2-1961 - Scintigramma riferibile al caso precedente eseguito dopo un mese di trattamento con metodo Girolami: si noti un notevole aumento della concentrazione del radioelemento sull'ala epatica che appare aumentata di volume, sebbene la distribuzione sia piuttosto diradata,

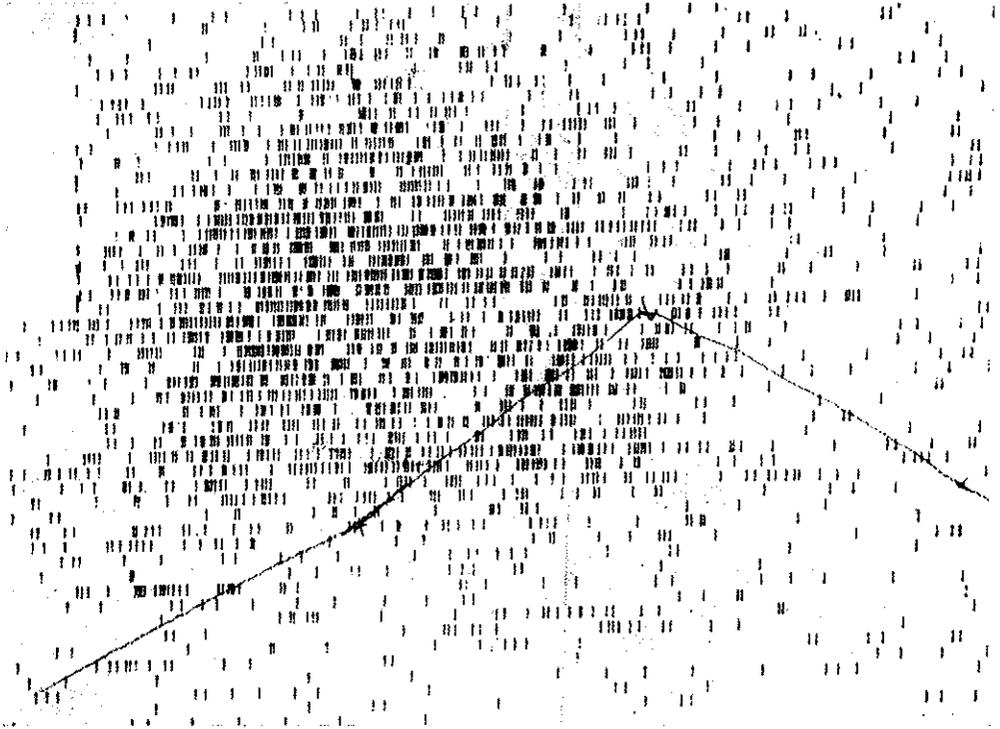


Fig. 9

F. Vincenzo - 9-12-1960 — Scintigramma eseguito con circuito di taglio in soggetto affetto da cirrosi epatica prima del trattamento con metodo Girolami: si noti la scarsissima concentrazione del tracciamento sull'ala epatica.

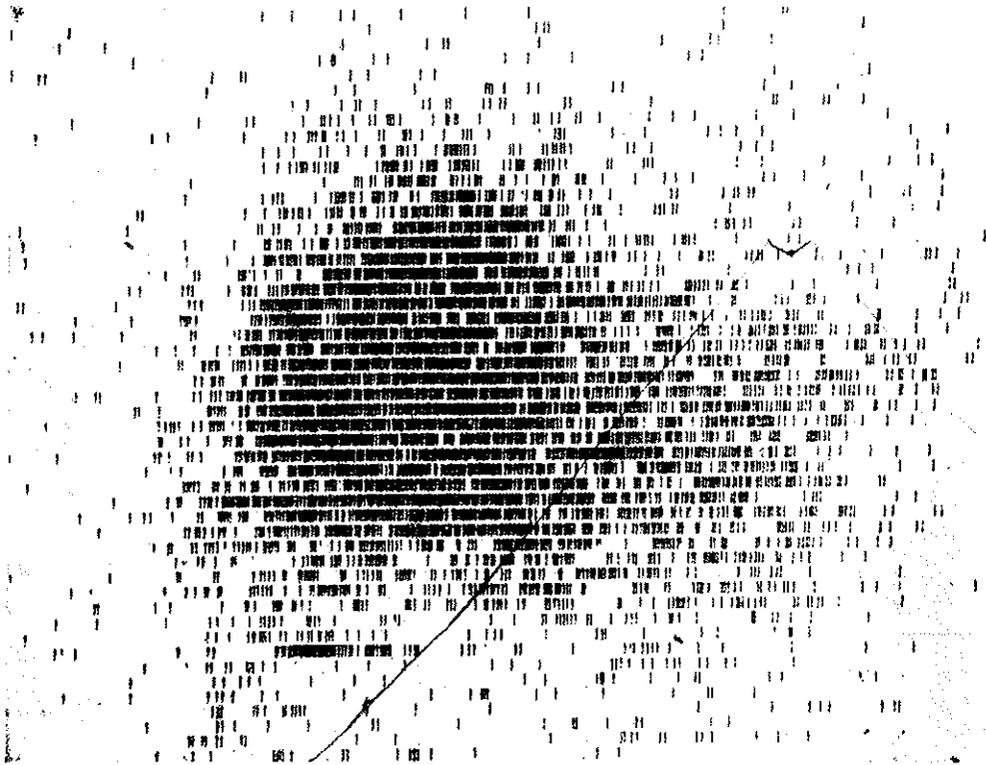


FIG. 10

F. Vincenzo - 30-1-1961 — Scintigramma riferibile al caso precedente eseguito dopo un mese di trattamento: si noti come la concentrazione del tracciante sia notevolmente aumentata soprattutto a carico del lobo destro.

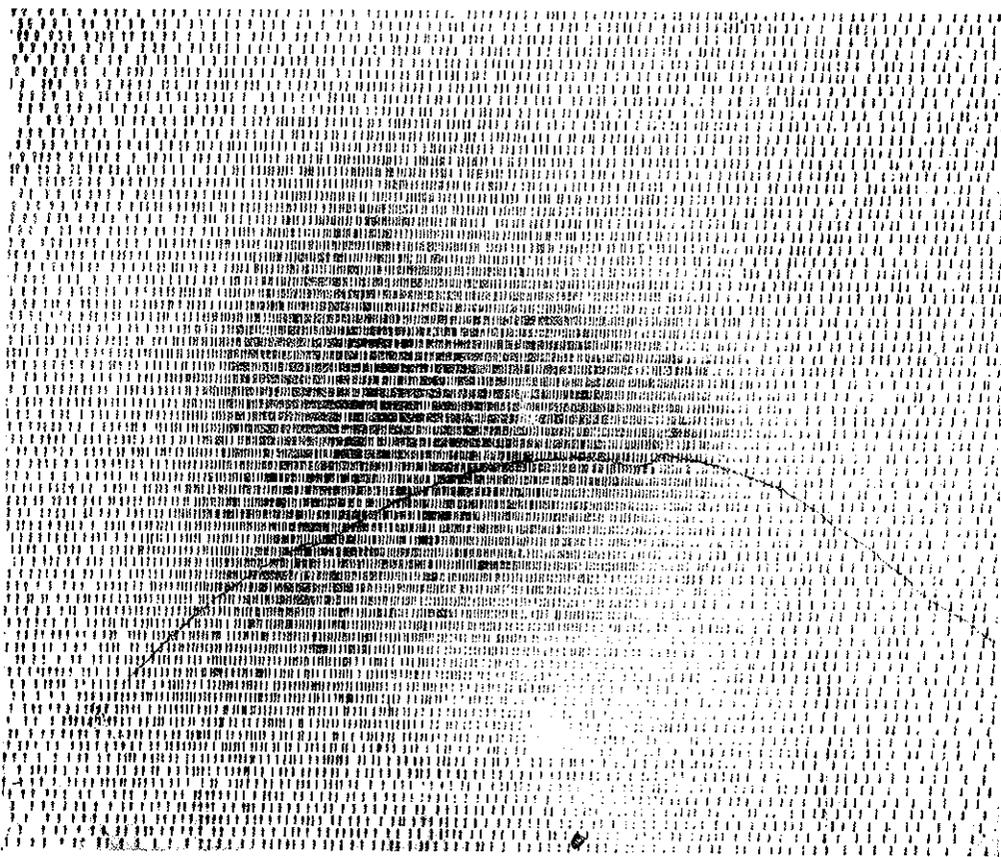


Fig. 11

B. Adele - 20-12-1960 — Scintigramma riferibile ad un caso di cirrosi in fase non molto avanzata, eseguito prima del trattamento con metodo Girolami: si osserva una buona concentrazione del tracciante, l'immagine del viscere è bene evidente ed alquanto ridotta di volume. La distribuzione è disomogenea, diffusa su tutta l'ala epatica; la disomogeneità è più marcata in corrispondenza dei margini.

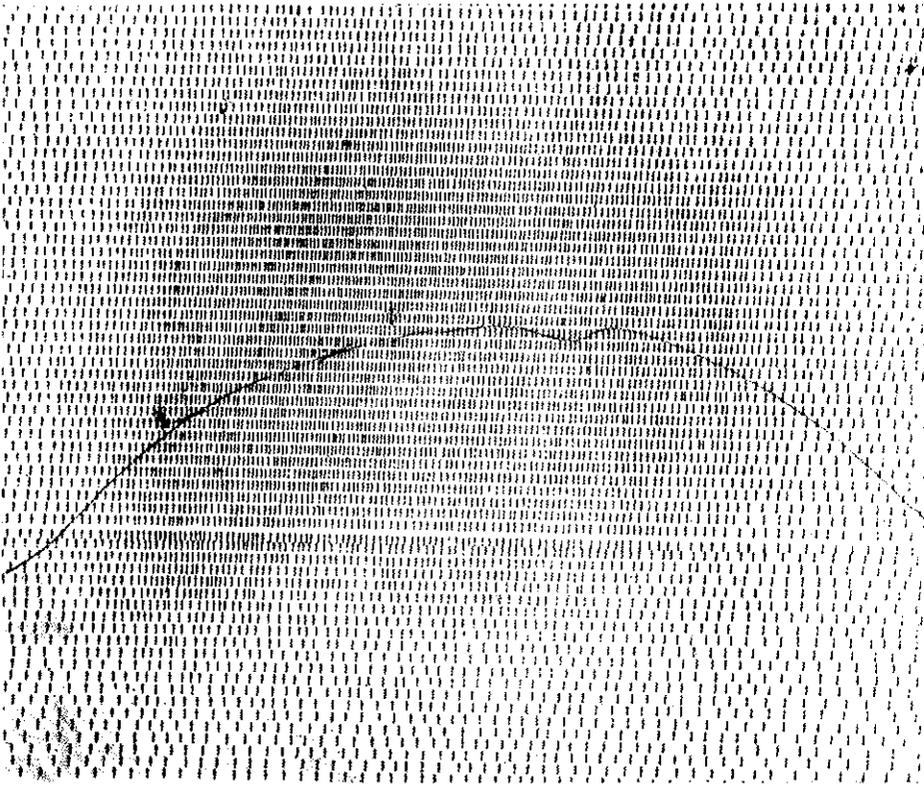


FIG. 12

B. Adele - 21-1-1961 — Scintigramma riferibile al caso precedente eseguito dopo un mese di trattamento: l'aia epatica *appare aumentata di volume* rispetto alla indagine precedente.

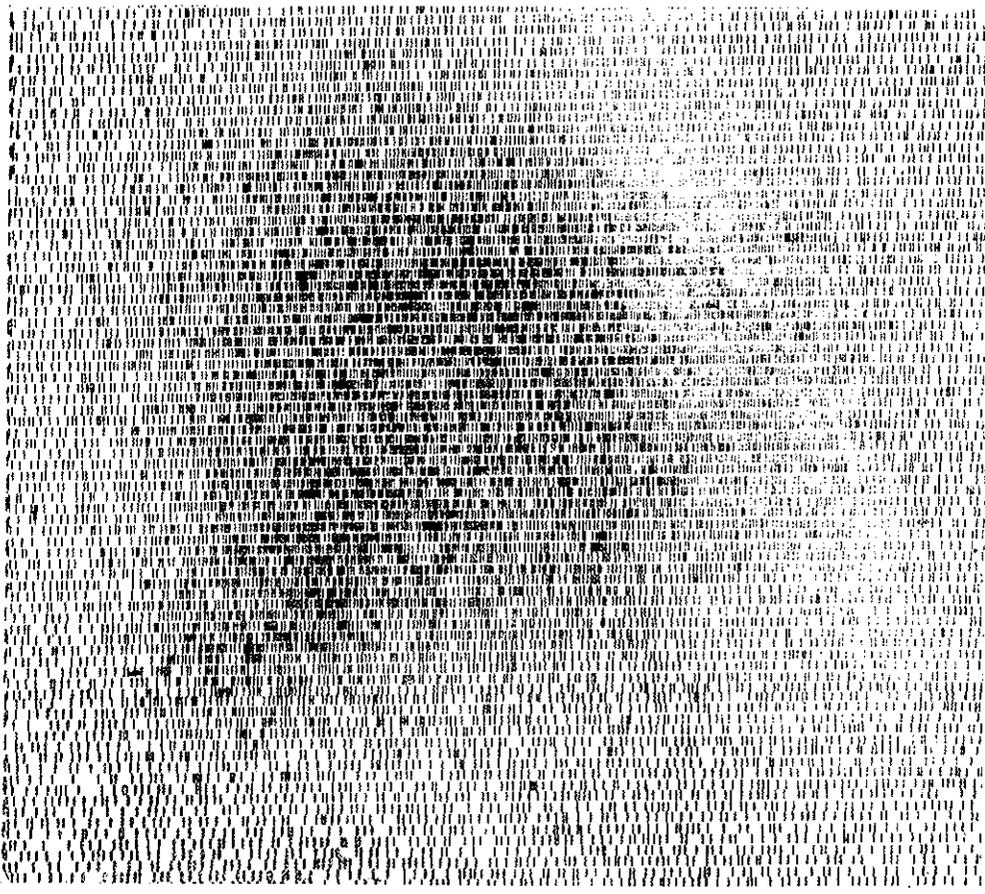


Fig. 13

B. Adele - 3-6-1961 — Scintigramma riferibile al caso precedente eseguito dopo 6 mesi di trattamento; si noti un ulteriore aumento della concentrazione sull'area epatica che appare a contorni più regolari.

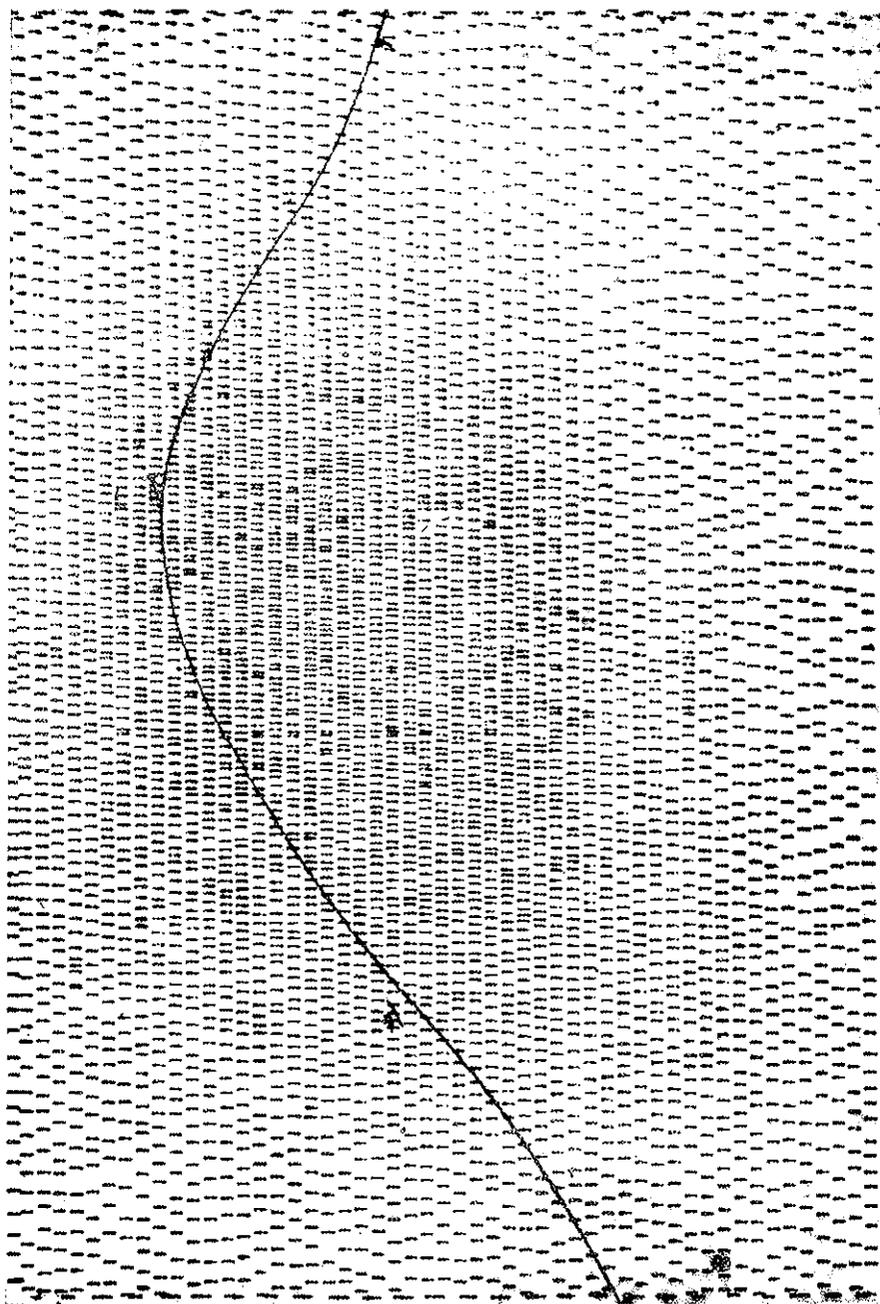


FIG. 14

T. Ciro - 6-3-1961 --- Scintigramma riferibile ad un caso di cirrosi epatica in fase avanzata prima del trattamento con metodo Garolami; si noti la scarsissima concentrazione del radioelemento sull'area epatica tale da renderla scarsamente distinguibile dalle zone circostanti

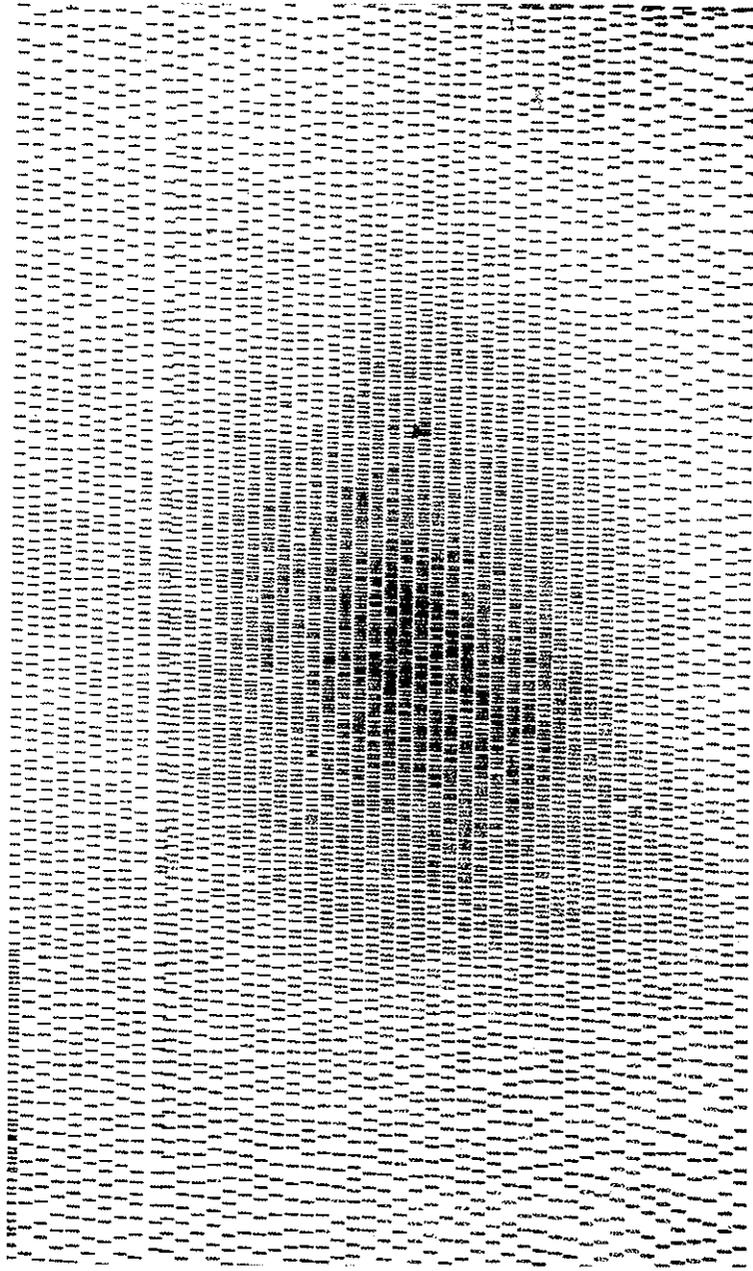


Fig. 15

T. Ciro - 21-7-1961 — Scintigramma riferibile al caso precedente eseguito dopo 5 mesi circa dal trattamento: si noti una discreta concentrazione di sostanza radioattiva sull'ala epatica tale da permetterne il rilievo dei contorni. Il viscere appare ridotto di volume e presenta scarsa distribuzione in corrispondenza dei margini.



Fig. 16

C.C. Francesco - 13-1-1961 — Scintigramma riferibile ad un caso di cirrosi epatica in fase avanzata eseguito prima del trattamento; si noti la scarsa concentrazione del radioelemento sull'aja epatica che appare ridotta di volume e mal distinguibile dalle zone circostanti.

Fig. 17

C.C. Francesco - 31-3-1961 — Scintigramma riferibile al caso precedente eseguito dopo 3 mesi circa dal trattamento; si noti una maggiore concentrazione del radioelemento sull'ala epatica che appare ancora ridotta di volume, ma ben distinguibile dalle zone circostanti. Come reperto collaterale in tutti e due gli scintigrammi si osserva l'immagine della milza.

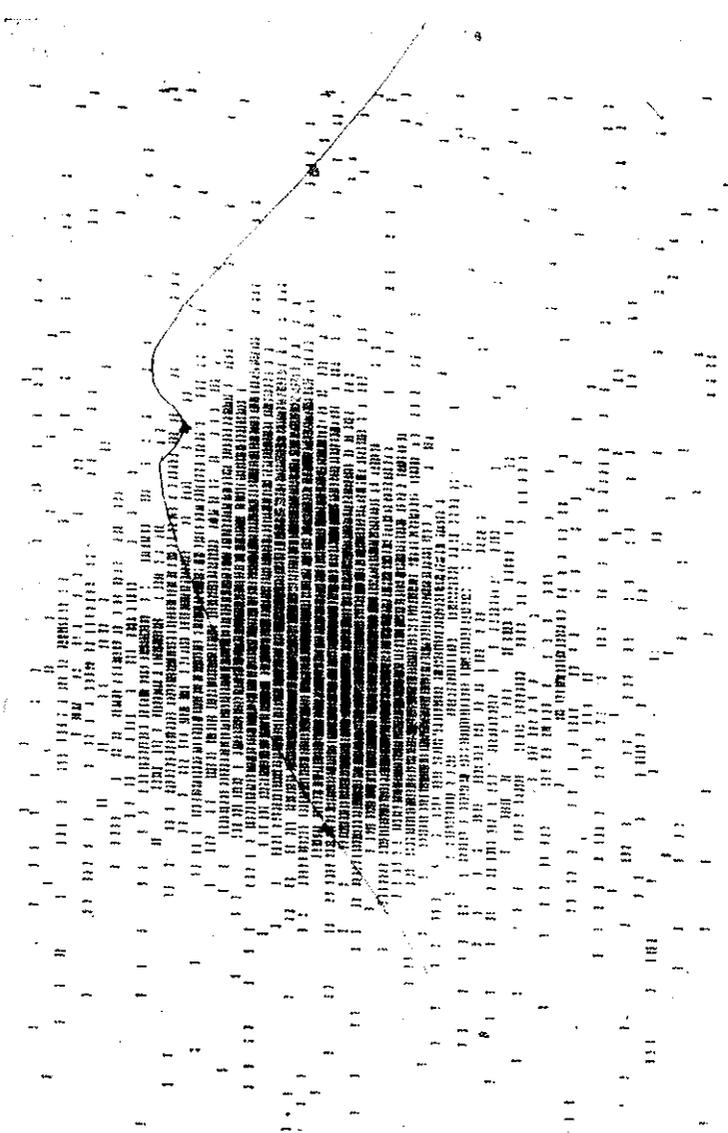


Fig. 18

V. Luigi - 3-3-1961 — Scintigramma riferibile ad un caso di cirrosi epatica prima del trattamento, eseguito con circuito di taglio; si noti come il viscere sia notevolmente ridotto di volume. La distribuzione è scarsa in corrispondenza dei margini.

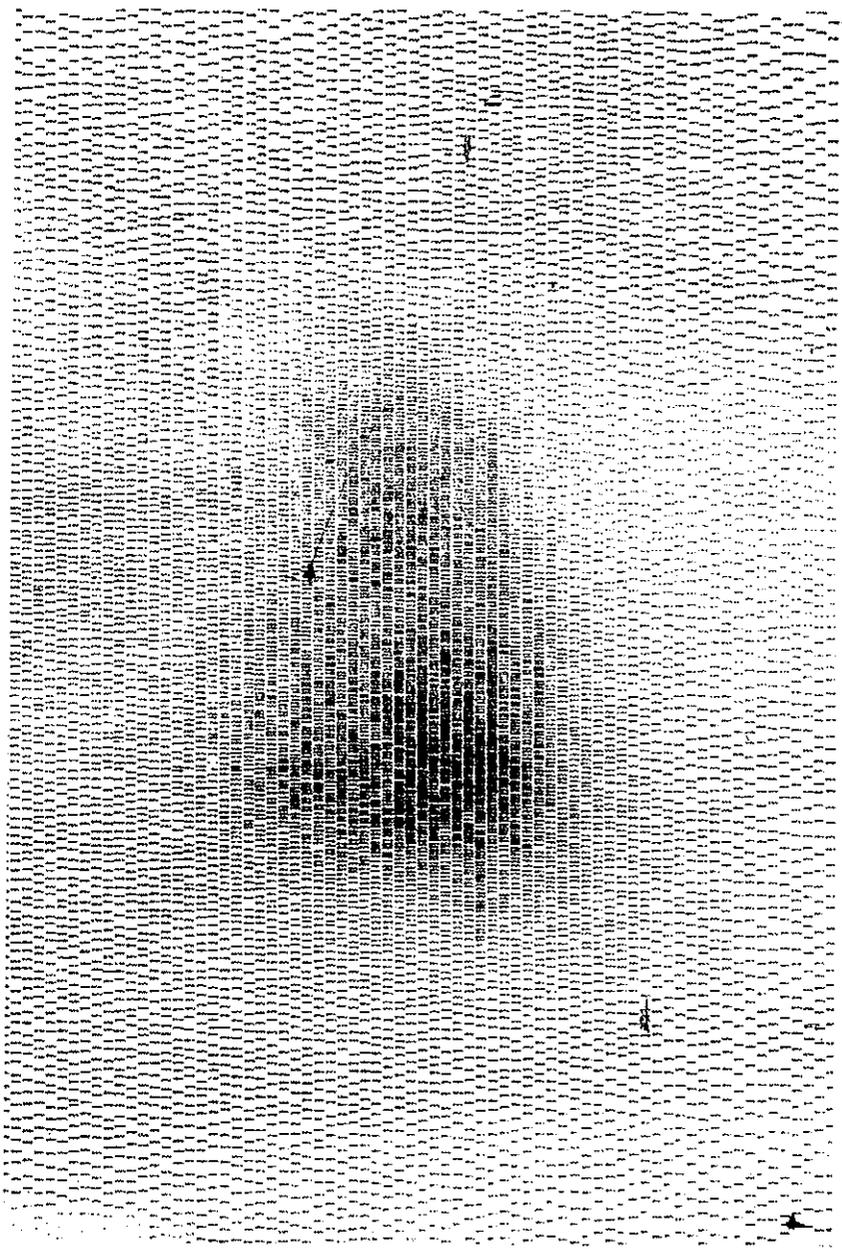


Fig. 19

V. Luigi - 31-5-1961 — Scintigramma riferibile al caso precedente dopo 3 mesi circa di trattamento: si noti un aumento della concentrazione del radioelemento nell'area epatica che appare aumentata di volume rispetto alla indagine precedente, con distribuzione più omogenea.



FIG. 20

C. Pietro - 13-2-1961 — Scintigramma riferibile ad un caso di cisti di echinococco del fegato; si noti una buona concentrazione del radioelemento su tutta l'aia epatica che appare debordante dall'arcata costale. In corrispondenza del lobo sinistro e della parte interna del lobo destro si nota un'area ipocaptante a limiti piuttosto netti.

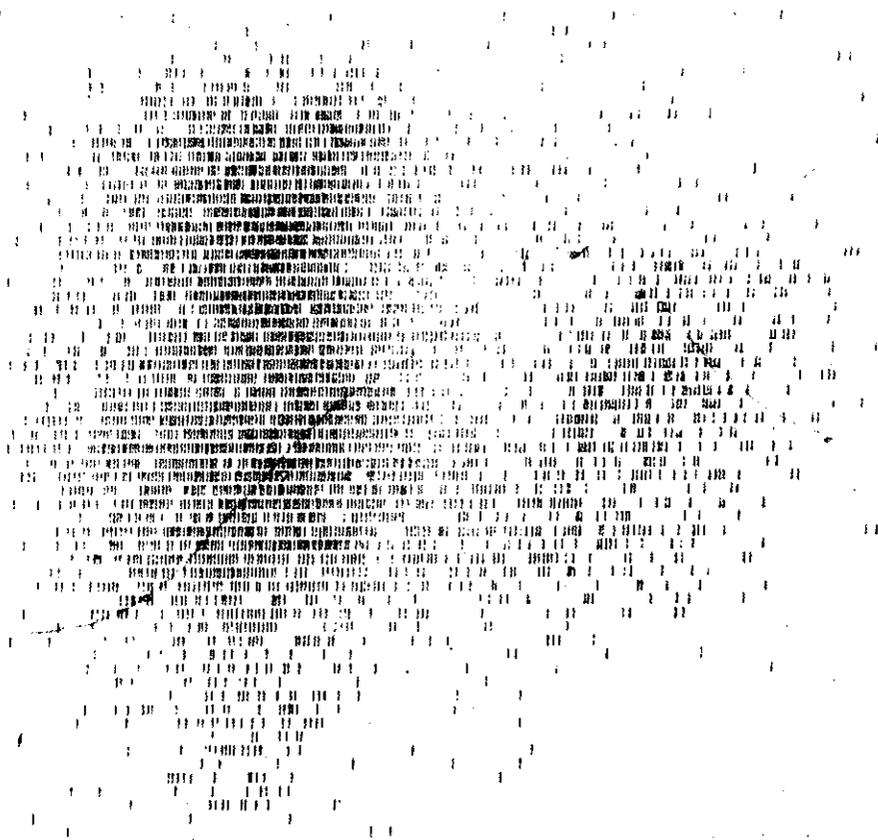


FIG. 21

C. Pietro - 13-2-1961 — Scintigramma riferibile al caso precedente eseguito con circuito di taglio. Si noti anche qui un'area completamente negativa per quel che riguarda la concentrazione della sostanza radioattiva, a limiti netti, riferibili a cisti di echinococco (controllo laparotomico).

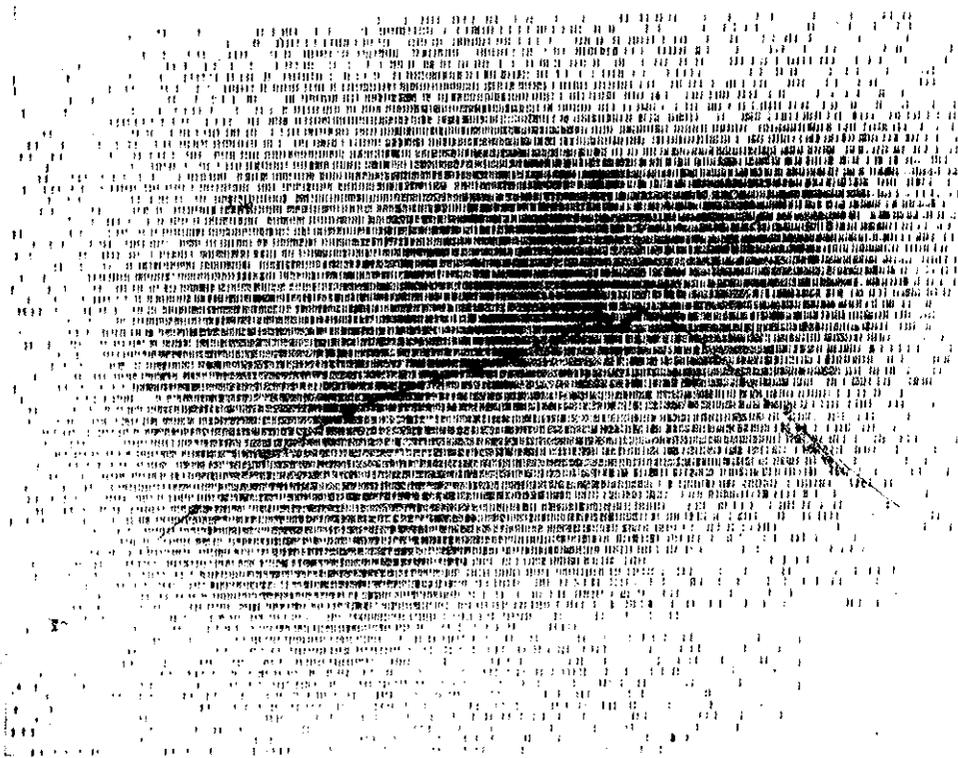


FIG. 22

V. Salvatore - 25-11-1960 — Scintigramma riferibile ad un caso di cancro-cirrosi. Si osserva una buona concentrazione del radioelemento sull'ala epatica che appare aumentata di volume e debordante dall'arcata costale. La distribuzione è disomogenea, diffusa, più marcata a carico del terzo superiore del lobo destro che appare ipocaptante (controllo autoptico).

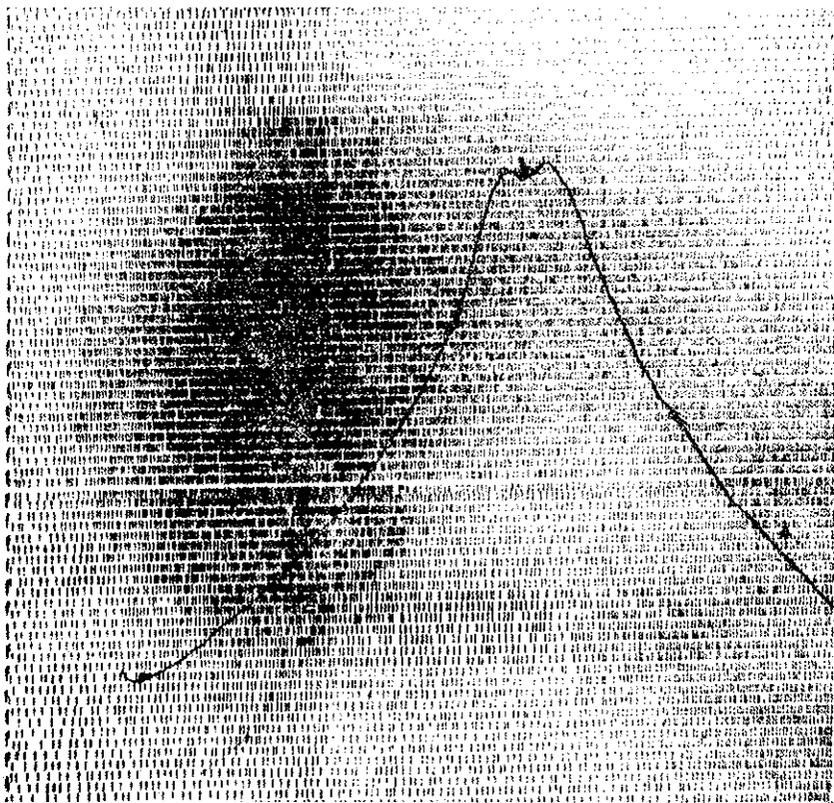


FIG. 23

C. Patrizio - 28-5-1960 — Scintigramma riferibile ad un caso di metastasi epatica da neoplasia polmonare. Si osserva una buona concentrazione del radioelemento sull'ala epatica che appare aumentata di volume e debordante dall'arcata costale. Tutto il lobo sinistro presenta una zona nettamente ipocaptante riferibile al processo metastatico (Controllo autoptico).

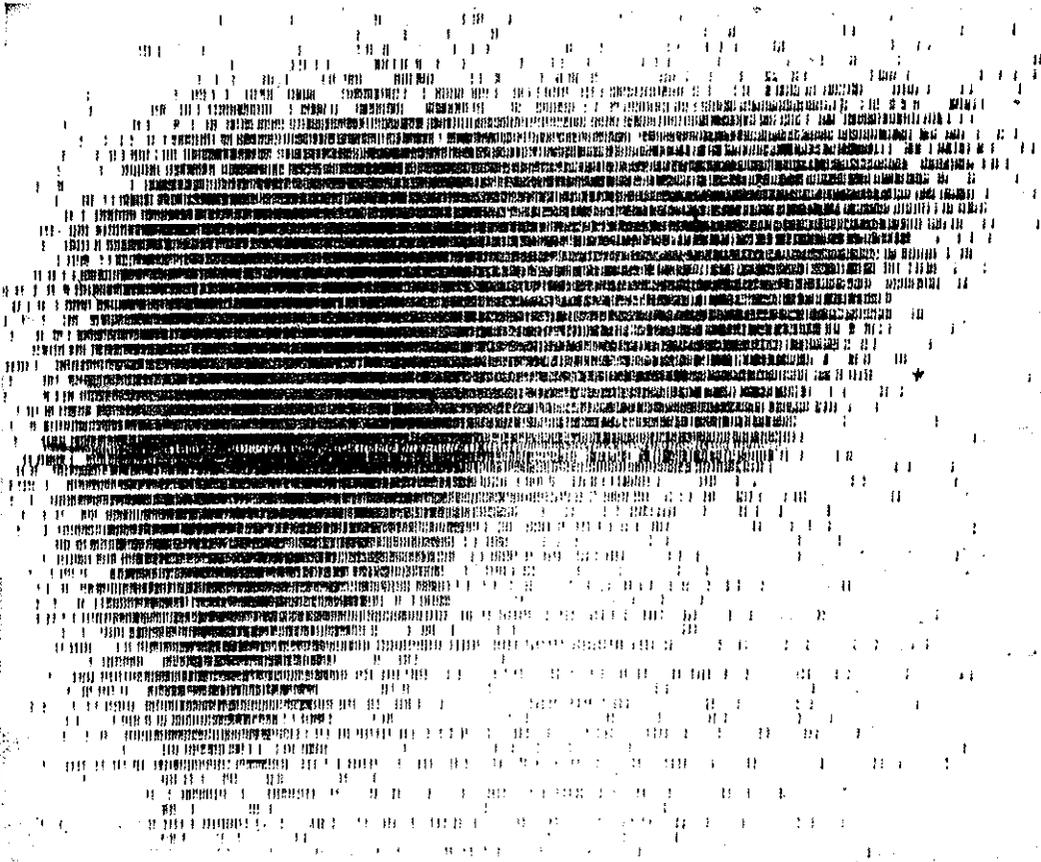


FIG. 24

F. Filemone - 15-2-1961 — Scintigramma eseguito con circuito di taglio riferibile ad un caso di metastasi epatica da neoplasia polmonare. La concentrazione del radioelemento è buona su tutta l'ala epatica; tra il lobo sinistro e il lobo destro si osserva una vasta zona ipocaptante riferibile ad un processo metastatico (Controllo autoptico).

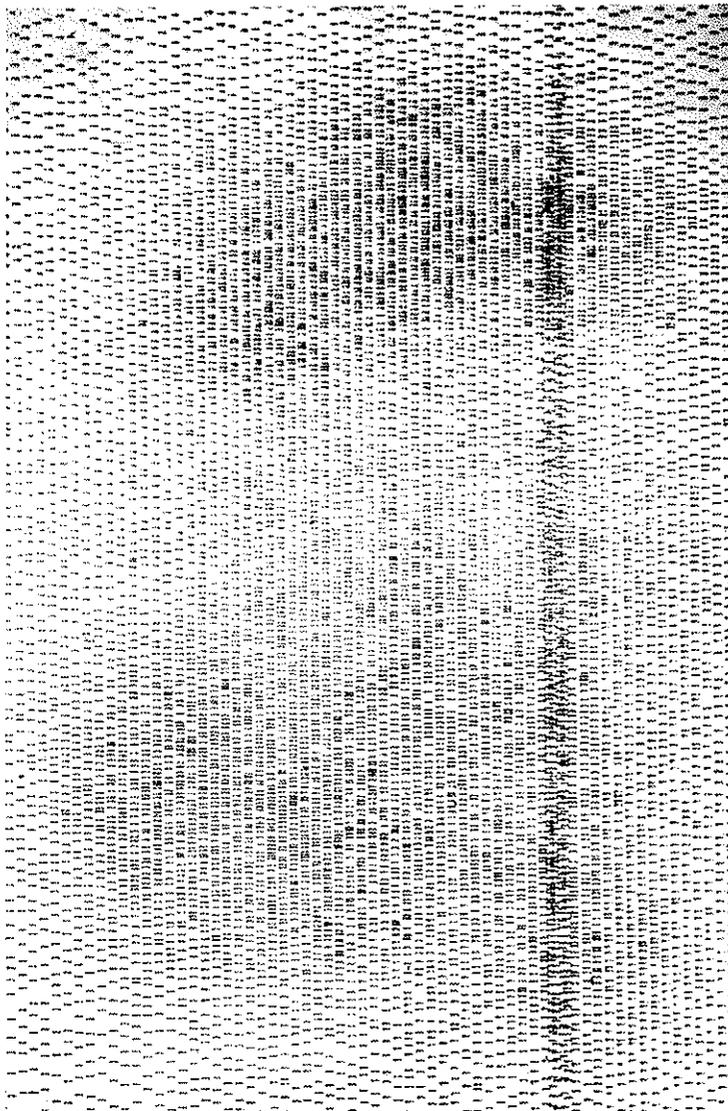


Fig. 25

Di F. Assunta — Scintigramma eseguito con Au^{198} in soggetto cirrotico acuto prima del trattamento con metodo Girolami. Si noti una scarsissima concentrazione di sostanza radioattiva sull'ala epatica che appare mal delimitabile dalle zone circostanti. La milza aumentata di volume presenta una buona concentrazione di radioelemento.

Fig. 26

D. F. Assunta — Scintigramma eseguito nel caso precedente dopo 6 mesi di trattamento con metodo Girolami. Si osservi una buona concentrazione di sostanza radioattiva sull'ala epatica che appare aumentata di volume rispetto all'esame precedente (2 cm. nella lunghezza e 2 cm. nell'altezza). la distribuzione del radiocolloide è piuttosto uniforme e tale da permettere una perfetta visualizzazione del viscere. La milza megalica presenta buona concentrazione di sostanza radioattiva.

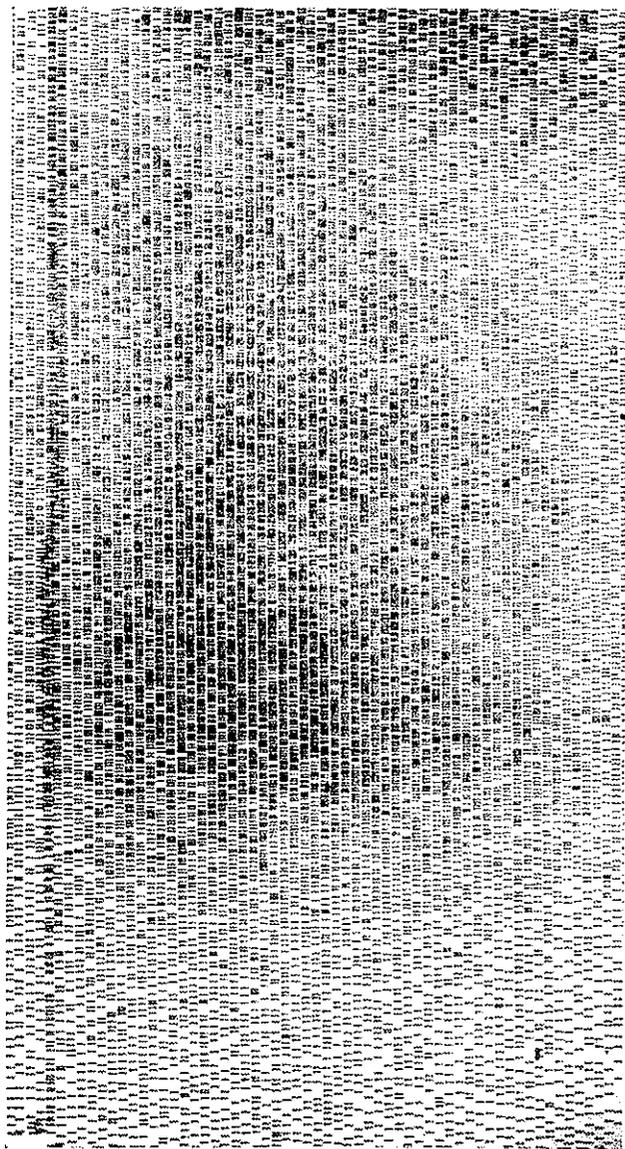


Fig. 27

L. Guglielmo — Scintigramma eseguito con Au¹⁹⁸ in soggetto affetto da cirrosi epatica prima del trattamento con metodo Girolami; si noti la buona concentrazione di radioelemento sull'ala epatica che appare debordante dall'arcata costale. La distribuzione è disomogenea per la presenza di numerose zone ipocaptanti. Come reperto collaterale si osserva una discreta captazione di sostanza radioattiva da parte della milza che appare nettamente debordante dall'arcata costale.

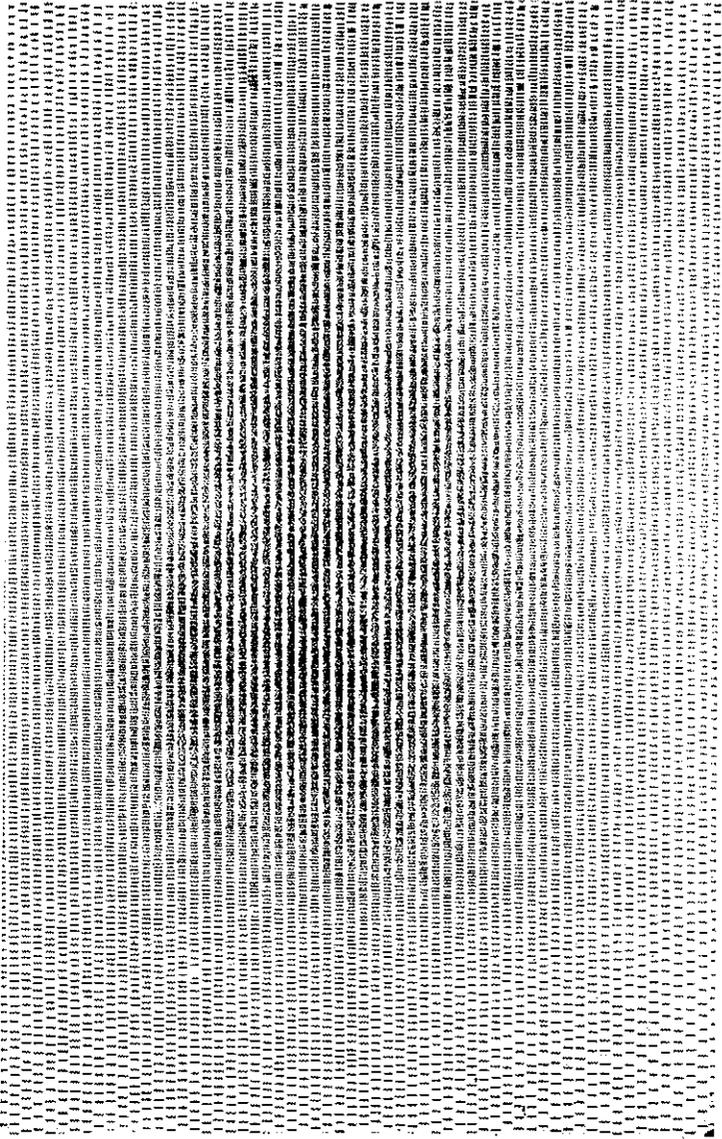


Fig. 28

L. Guglielmo — Scintigramma eseguito nel caso precedente dopo 6 mesi di terapia con metodo Girolami. Si noti una migliore concentrazione di sostanza radioattiva sull'ala epatica, sulla quale il radioelemento si distribuisce in modo più uniforme. Il viscere appare, rispetto all'esame precedente, aumentato di volume (2 cm. nella lunghezza e 1 cm. nell'altezza). Anche qui appare la milza megalica ben concentrante la sostanza radioattiva.

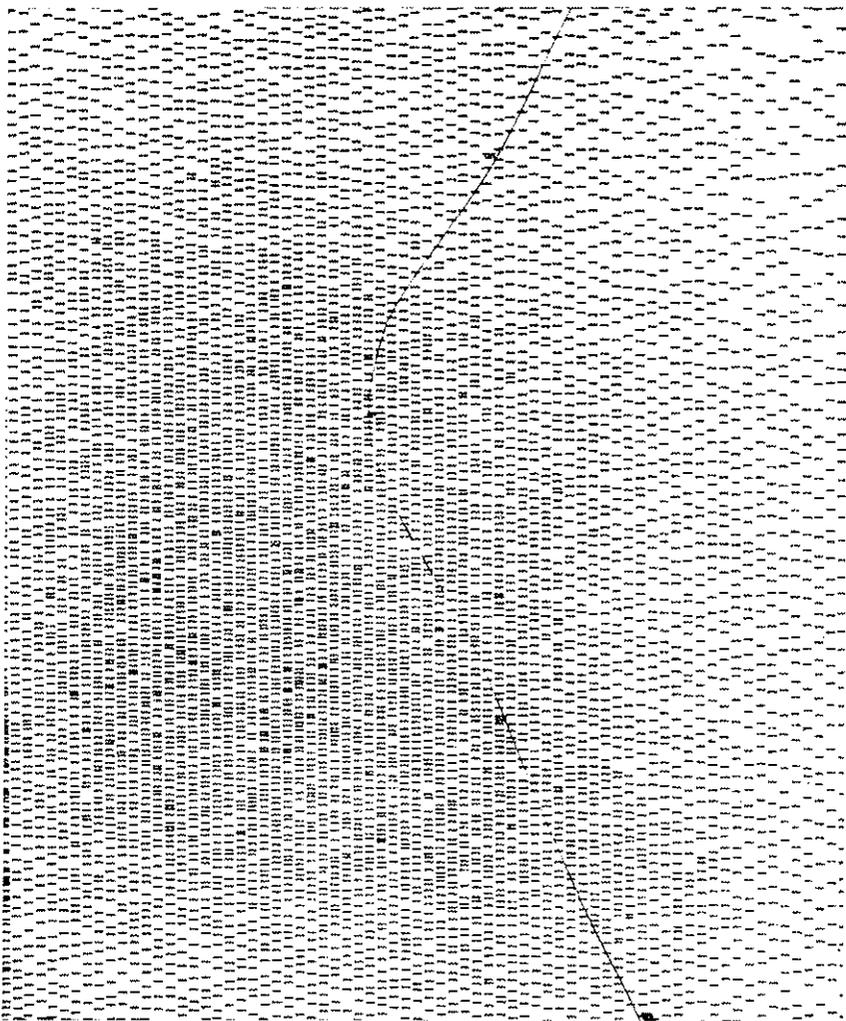


Fig. 29

L. Luigi — Scintigramma eseguito in soggetto cirrotico prima del trattamento con il metodo Girolami, con Au¹⁹⁸. La concentrazione del radio elemento sull'ala epatica è scarsa con distribuzione duradata tale da non permettere una netta distinzione del viscere dalle zone circostanti.



Fig. 30

L. Luigi — Scintigramma eseguito nel caso precedente dopo cinque mesi di trattamento con il metodo Girolami: la concentrazione della sostanza radioattiva è nettamente aumentata rispetto all'esame precedente con distribuzione più omogenea del radioelemento. Il viscere appare ben delimitabile dalle zone

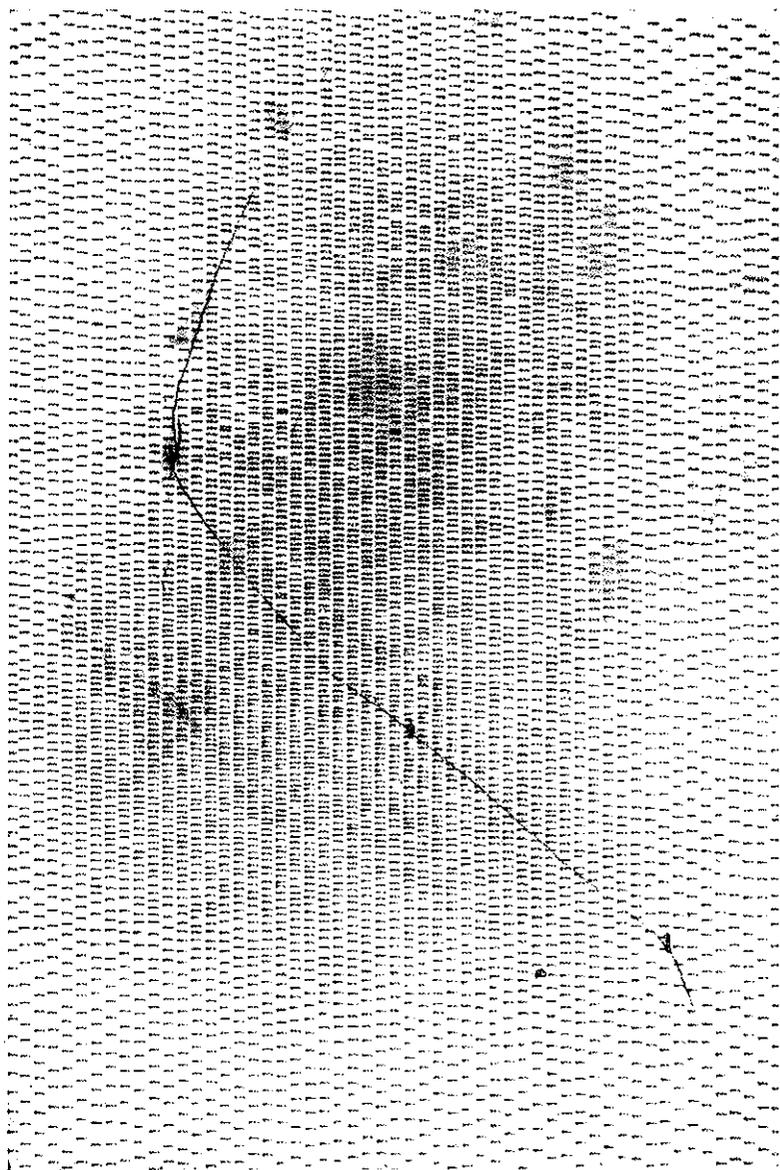


Fig. 31

P. Alfredo — Scintigramma eseguito in soggetto cirrotico ascitico prima del trattamento con il metodo Girolami con Au^{251} . La distribuzione del radioelemento è scarsa e diradata per cui il viscere appare mal delimitabile dalle zone circostanti.

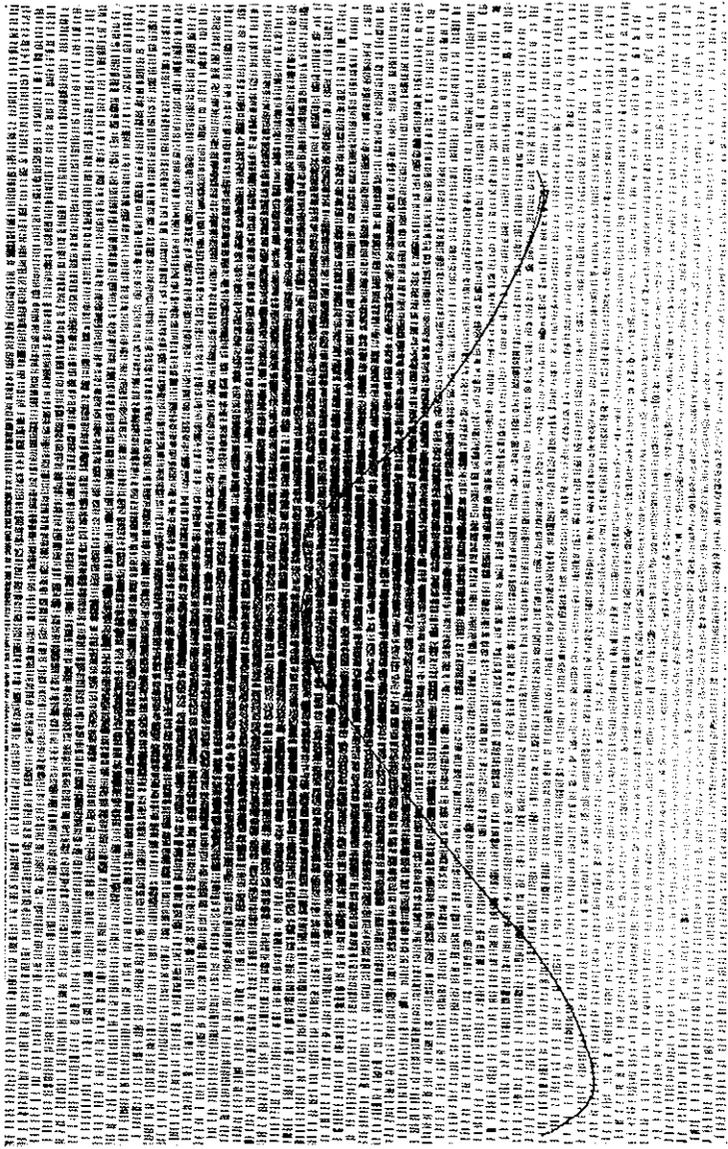


FIG. 32

P. Alfredo — Scintigramma eseguito nel caso precedente dopo sei mesi di trattamento con il metodo Girolami: buona concentrazione della sostanza radioattiva che si distribuisce in modo piuttosto omogeneo sull'ala epatica. Il viscere appare aumentato di volume di circa 1 cm. nell'altezza e 3 cm. nella lunghezza.

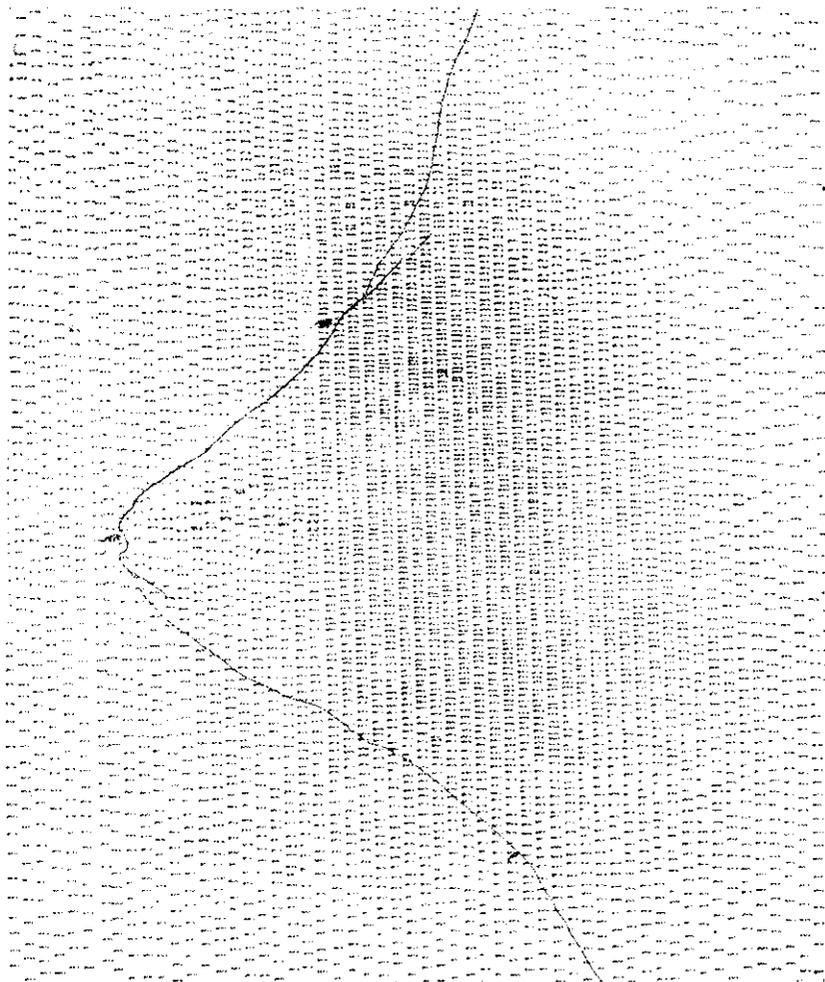


FIG. 33

M. Carlo — Scintigramma eseguito in soggetto cirrotico asintotico con ^{198}Au prima del trattamento con il metodo Girolami: la concentrazione del radioelemento sull'ala epatica è scarsa con distribuzione disomogenea e diradata.

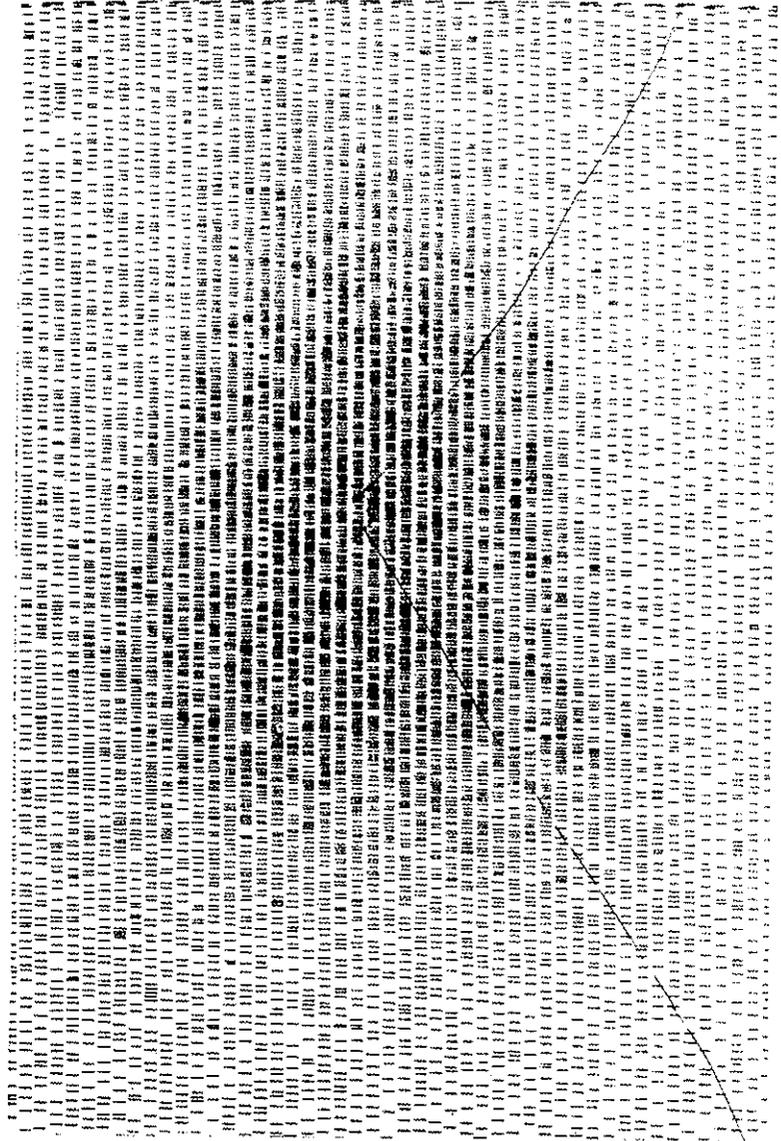


Fig. 34

M. Carlo — Scintigramma eseguito dopo sei mesi di trattamento: si nota una maggiore concentrazione di sostanza radioattiva sull'ara epatica che appare aumentata di volume di circa 2 cm. nella lunghezza e di 2 cm. nell'altezza. La distribuzione rispetto all'esame precedente appare più omogenea.



Fig. 35

S. Giovanni — Scintigramma eseguito con ^{198}Au in soggetto affetto da cirrosi epatica ascitica prima del trattamento con metodo Girolami. Si osserva una scarsa concentrazione di sostanza radioattiva sull'area epatica con distribuzione fortemente disomogenea.

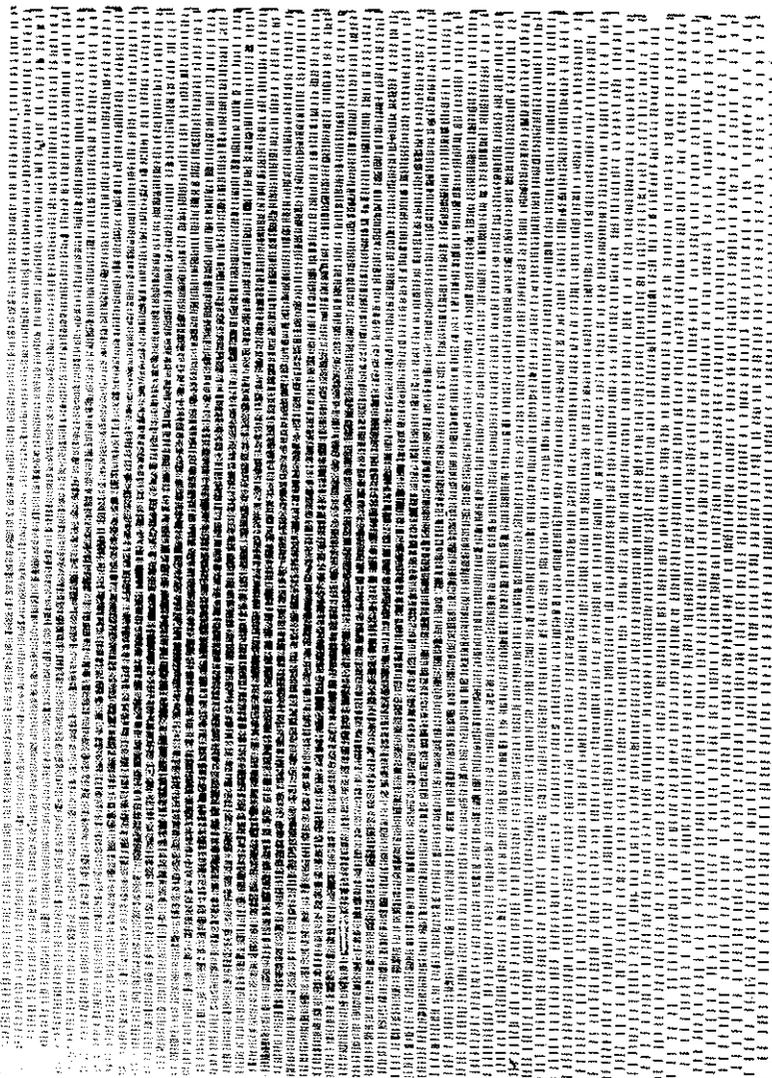


Fig. 36

S. Giovanni — Scintigramma eseguito nel caso precedente dopo 6 mesi di trattamento con metodo Girolami. Si noti una buona concentrazione di radiocolloide sull'ala epatica che appare aumentata di volume rispetto all'esame precedente (2 cm. nell'altezza e 3 cm. nella lunghezza). La distribuzione di sostanza radioattiva è più omogenea e tale da permettere una buona visualizzazione

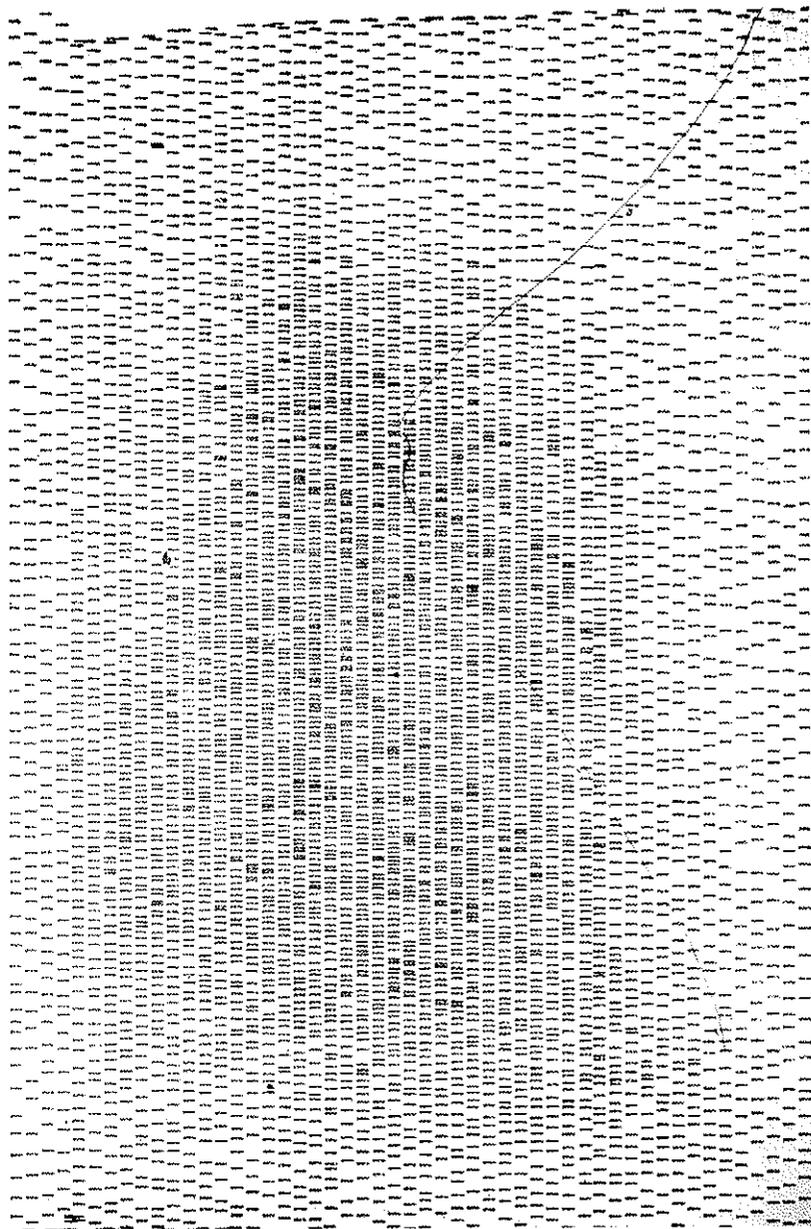


Fig. 37

M. Camillo — Scintigramma eseguito con Au^{198} in soggetto cirrotico asintotico prima del trattamento con metodo Girolami. Si osservi una scarsa concentrazione di sostanza radioattiva sull'ala epatica con distribuzione disomogenea.

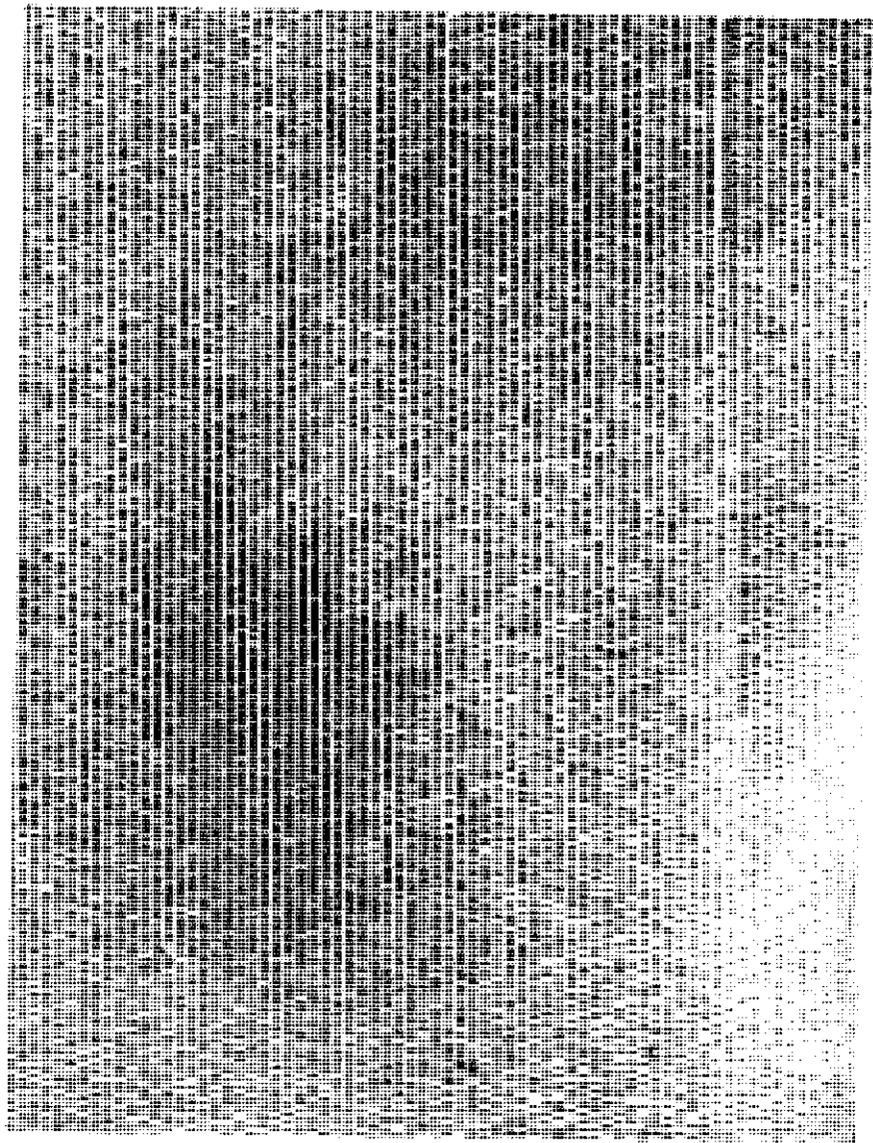


Fig. 38

M. Camillo — Scintigramma eseguito dopo 6 mesi di trattamento con metodo Girolami. Si noti una maggiore concentrazione di sostanza radioattiva sull'ala epatica che appare notevolmente aumentata di volume rispetto all'esame precedente. La distribuzione è ancora disomogenea, specialmente in corrispondenza dell'ala epatica.

Interessanti rilievi furono fatti all'autopsia di un uomo clinicamente guarito da quasi due anni di una cirrosi epatica ascitica e dopo questo tempo deceduto per altra malattia.

Si riscontrò il fatto molto interessante e molto strano che macroscopicamente la cirrosi non era riconoscibile. Istologicamente invece esisteva un quadro tipico di cirrosi MORGAGNI-LAENNEC che presentava tuttavia alcune peculiarità di rilievo e precisamente si notava un aspetto alquanto rilassato della parte fibrosa delle bande connettivali ed una ricchezza di cellule fibroblastiche. Si aveva nel complesso la impressione di un fenomeno di imbibizione fluida del tessuto che arricchiva di liquido non soltanto le strutture fibrose, rilassandole, ma, anche quelle cellulari ed in specie le fibrocitiche. Nell'insieme si notava una reversione verso la forma fibrotica.

In altre parole invece di un connettivo sclerotico, compatto, proprio della cirrosi, si osservava un connettivo più lasso, più ricco di cellule, cioè un connettivo apparentemente ringiovanito.

Il rilasciamento del connettivo sclerotico spiega come possa ripristinarsi la circolazione sanguigna attraverso il fegato, attraverso i vasi che non sono più strozzati nel loro decorso, e quindi può aiutarci a spiegare come possa verificarsi la scomparsa del circolo venoso di compenso. Lo stesso fenomeno e insieme le modificazioni della protidemia servono a spiegarci la scomparsa della raccolta liquida nell'addome, nelle pleure, nella vaginale e la scomparsa degli edemi.

Siamo molto grati all'illustre collega prof. GAETANO BOMPIANI, già Direttore dell'Istituto di Anatomia Patologica della nostra Università di aver per primo studiato i preparati di questo caso e di aver messo in evidenza i fatti sopra esposti.

I suoi rilievi, data la sua insuperabile competenza di insigne Maestro anatomo-isto-patologo, hanno un'importanza grandissima.

Ecco ciò che egli ebbe a dire su questo argomento prendendo la parola in sede di discussione dopo una nostra conferenza

tenuta all'Accademia Lancisiana di Roma il 24 maggio 1957 (vedi Atti Accademia Lancisiana - Roma, 1957, fasc. II, pag. 178).

« Sono lieto di poter prendere la parola, in questa sede, dopo la smagliante conferenza del prof. MARIO GIROLAMI, per rendere all'Amico e Collega, la testimonianza (che sento come un onore e un vanto di poter fare) del contributo positivo che — sia pure in piccolissima parte — credo di aver dato, io per il primo, alla conferma isto-patologica dei risultati illustrati dal prof. GIROLAMI.

« Egli ebbe l'amabilità di richiedermi l'esame di preparati microscopici del fegato di un caso di cirrosi epatica curato nella clinica Universitaria del GIROLAMI, venuto a morte per cancro del polmone.

« All'autopsia praticata dal mio Aiuto, prof. ANTONIO ASCENZI, il fegato appariva talmente simile alla norma da indurre perplessità all'accoglimento della diagnosi clinica.

« Peraltro i vetrini, da me esaminati, dimostrarono senz'altro trattarsi di una tipica forma di cirrosi di MORGAGNI-LAENNEC, in fase avanzata, confermando pienamente la diagnosi clinica.

« Fu da me rilevato il singolare reperto di questo caso di cirrosi avanzata, nel comportamento delle bande di tessuto connettivo.

« Esse apparivano con una trama piuttosto lassa, anzichè sclerotica densa, e ricca di vasi sanguigni e di elementi cellulari. Tale rilievo concorreva validamente a dare un substrato anatomico positivo alla esplicazione dei mirabili risultati clinici ottenuti dal GIROLAMI.

« Questi, con amichevole quanto per me lusinghiera insistenza, mi ha più volte pregato di voler continuare nell'esame dei reperti isto-patologici di altri suoi casi, tanto di osservazione clinica quanto di rilievo sperimentale.

« Dopo un lungo periodo di tempo, vedendo che, per i miei molteplici impegni, mi riusciva impossibile attendere a queste

indagini, ho pregato — a malincuore — l'amico, di sciogliermi da quella, che già era stata la mia promessa, di continuare nella interessante ricerca.

« Sono ora lietissimo di sentire che lo studio è stato affidato al collega prof. LINO BUSINCO, esperto quanto valoroso.

« A chiusura vorrò soltanto rilevare come l'indagine al BUSINCO affidata, sia per esigere ogni maggiore affinamento nella ricerca e cautela nelle valutazioni, come accade ogni volta, che, con l'approfondimento, la ricerca diviene più sottile e irta di difficoltà, peraltro ben superabili con gli odierni mezzi tecnici.

« Al prof. GIROLAMI, ripeto il mio plauso, e la testimonianza anatomo-istologica positiva in confronto dei suoi risultati ».

Reperti simili si sono avuti in altri 9 casi, di malati che già avevano presentato i sintomi di cirrosi epatica e che dopo la guarigione clinica (scomparsa dell'ascite, ecc.) o quando stavano per raggiungere la guarigione clinica, sono deceduti per altre malattie (broncopolmonite, tromboflebite della porta, ernia strozzata, ecc.). In tutti questi casi la diagnosi clinica di cirrosi fu confermata al riscontro autoptico e istologico nell'Istituto di Anatomia Patologica della nostra Università (figg. 39-55).

Uno dei fatti fondamentali della malattia cirrotica è rappresentato dalla ostruzione delle barriere di connettivo sclerotico al fluire del sangue portale verso il cuore.

L'ostacolo sclerotico trattenendo codesto sangue portale, ne provoca il ristagno a monte, costituendo il principale fattore che determina il trasudamento dei fluidi ematici e la formazione dell'ascite.

La scomparsa dell'ascite faceva logicamente presumere il ripristino della transitabilità del sangue portale per la via ematica. Aveva ceduto la barriera del connettivo sclerotico, oppure si erano create nuove vie di transito?

Il BUSINCO, patologo ed istologo di grande valore, si è posto questi importanti quesiti e li ha risolti attraverso lo studio isto-

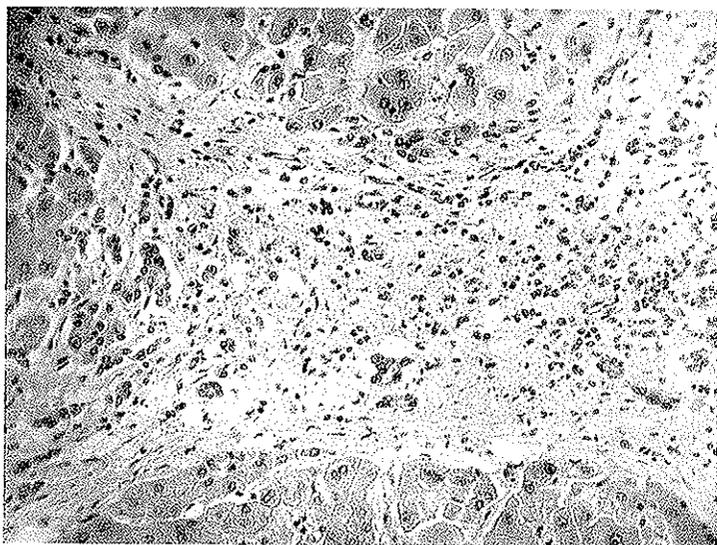


FIG. 39
Area di tessuto connettivo edematoso. Si rileva la presenza di piccoli vasi ectasici.

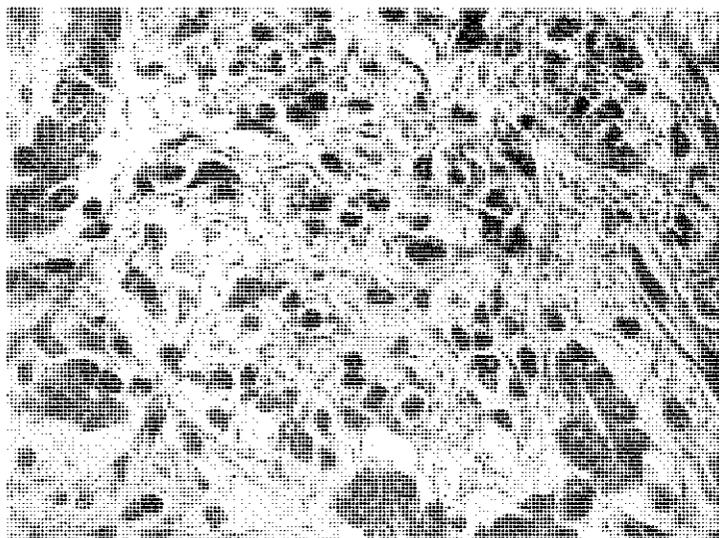


FIG. 40
Area di tessuto connettivo edematoso al limite del parenchima epatico. L'edema ha dissociato le fibre connettivali in fibrille rilassate e disgiunte fra di loro.

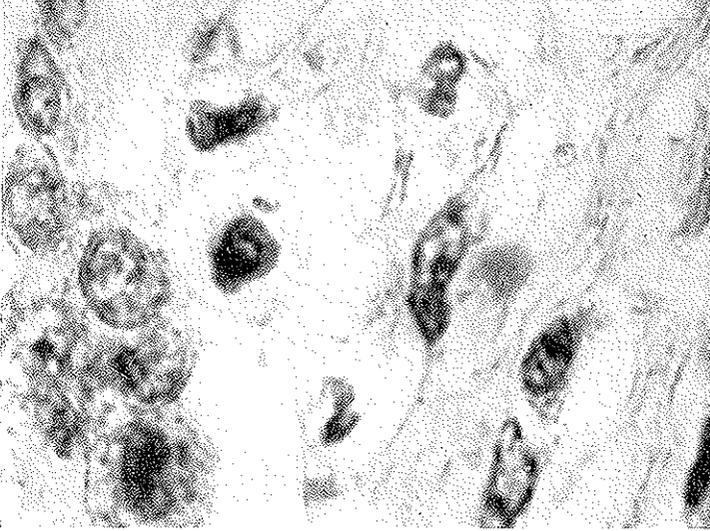


FIG. 41

L'esame a più forte ingrandimento permette di rilevare nell'area edematosa un considerevole rilassamento delle fibre ed inoltre, accanto ad elementi linfocitoidi, altre cellule di transizione tra il fibrocita ed il fibroblasto.

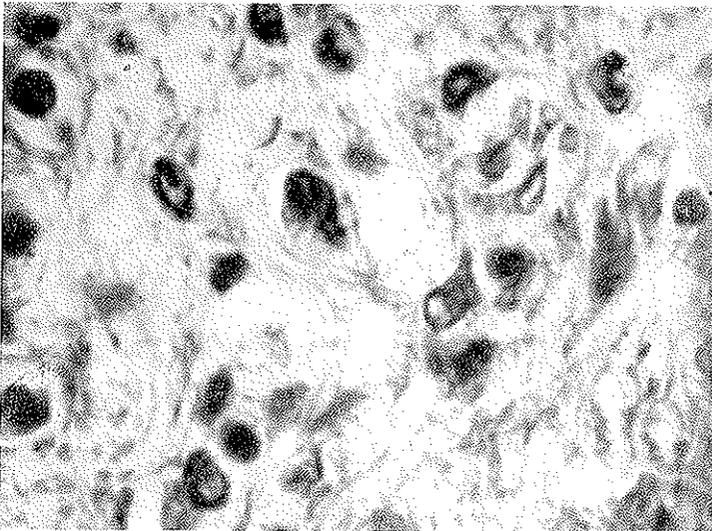


FIG. 42

Altro dettaglio. In quest'area fortemente ricca di fluidi si rileva oltre che il considerevole rilassamento del connettivo la presenza di fibrociti ed insieme di elementi fibroidi che vanno riprendendo la struttura fibroblastica.

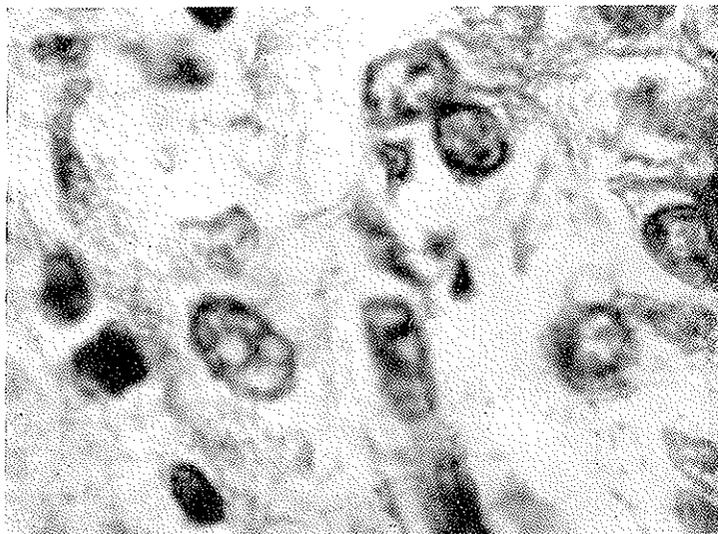


FIG. 43

Altro dettaglio del connettivo edematoso con cellule fibrocitoidi variamente arricchite di fluidi.

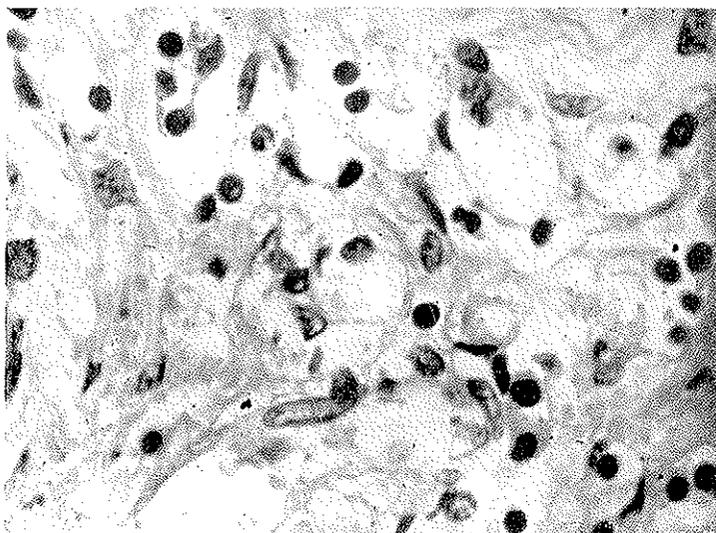


FIG. 44

Altro dettaglio del connettivo edematoso con cellule in trasformazione fibroblastica.

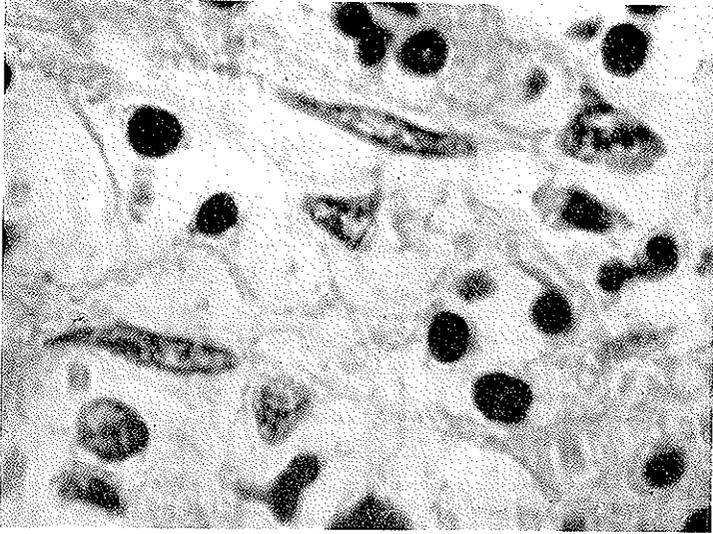


FIG. 45

Altro dettaglio di connettivo edematoso con trasformazione fibroblastica degli elementi fibrocitici.

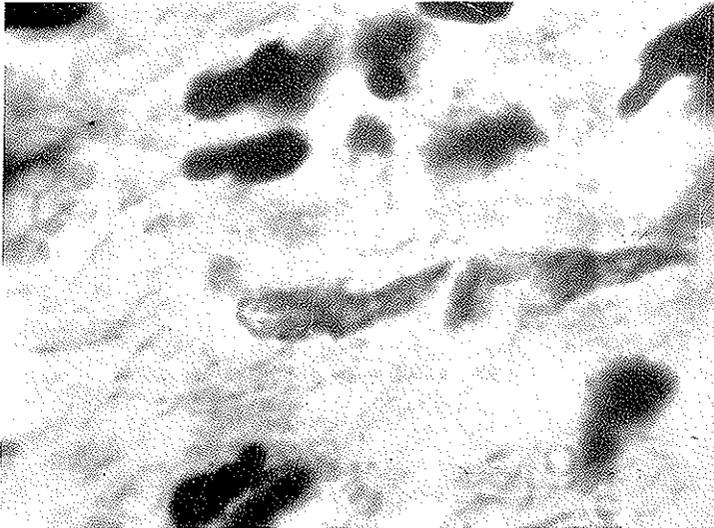


FIG. 46

Altro dettaglio del connettivo edematoso con considerevole arricchimento di fluidi e con trasformazione fibroblastica ed istiocitoida dei fibrociti locali.

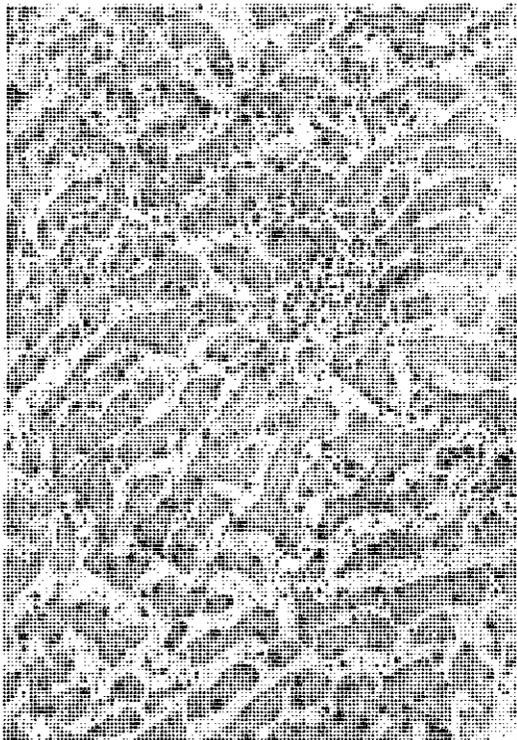


FIG. 47

Parenchima epatico di fegato cirrotico con considerevole ectasia dei capillari intestiziali.

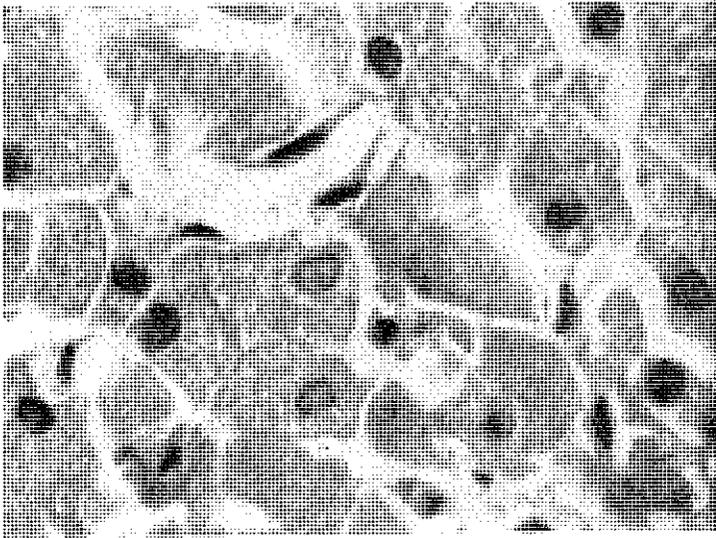


Fig. 48

Altro dettaglio di fegato cirrotico trattato con alte dosi di testosterone dove si osserva una sensibile evidenza delle cellule del Kupffer.

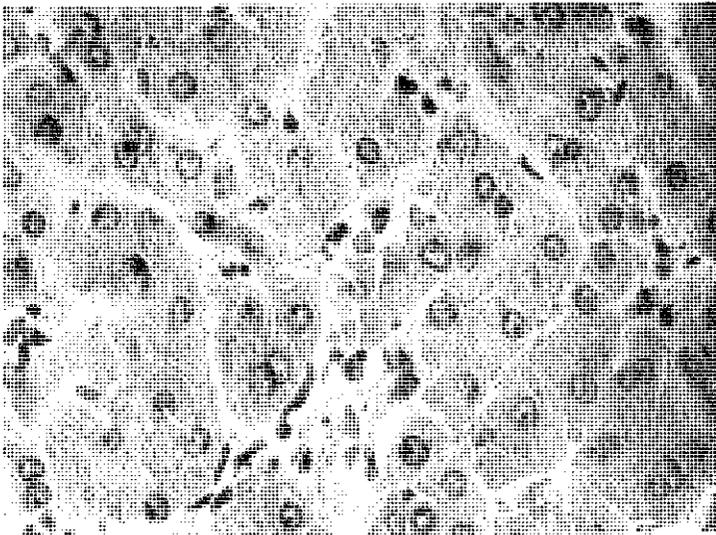


Fig. 49

Altro dettaglio di parenchima epatico in discrete condizioni morfologiche.

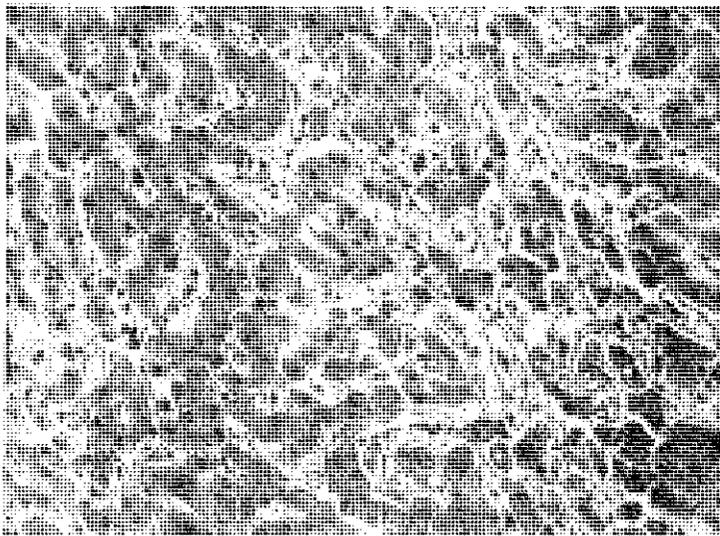


FIG. 50

Particolare a più forte ingrandimento con normalità strutturale degli epatociti ed evidenza delle cellule del Kupffer.

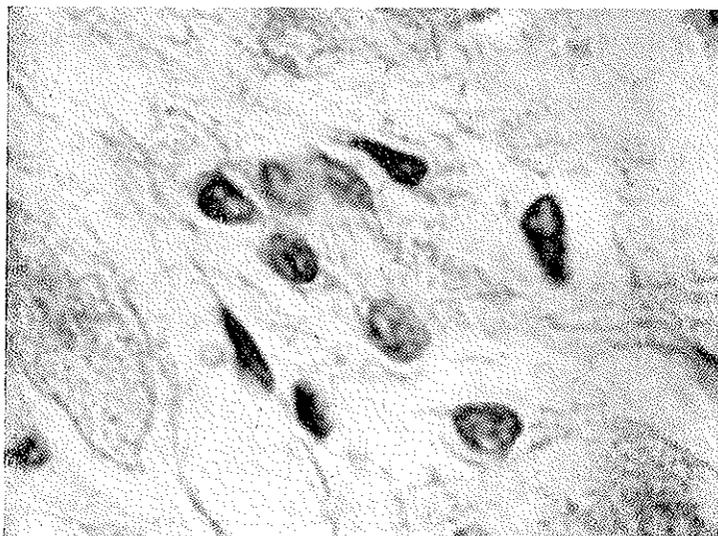


FIG. 51

Le cellule del Kupffer si mostrano qui di aspetto rotondeggiante e ben evidenti.

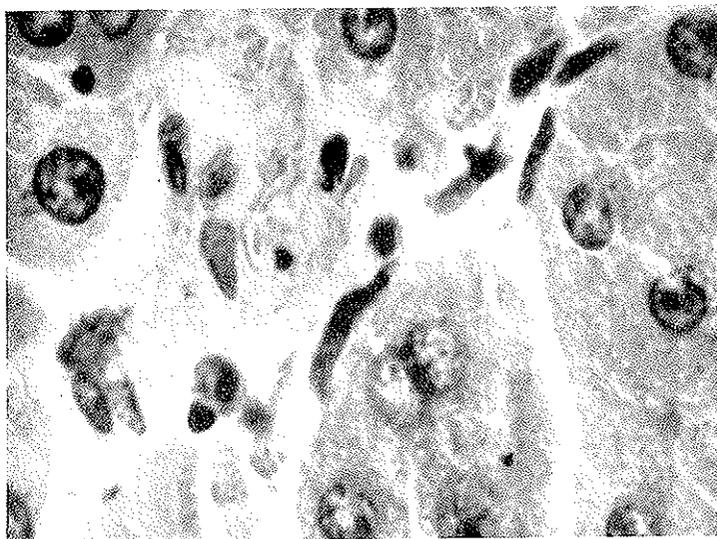


FIG. 52

Altra cellula del Kupffer con nucleo e citoplasma chiaramente evidenti.

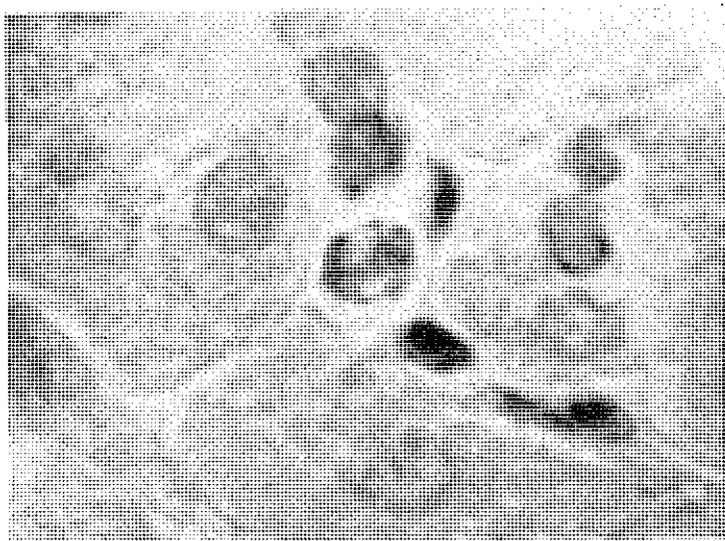


FIG. 53

Altra cellula del Kupffer rotondeggiante e a disegno cromatinico ben chiaro.

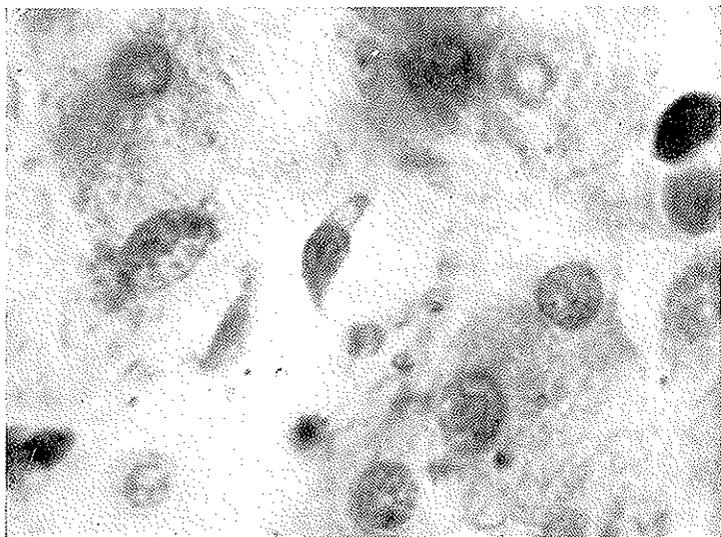


FIG. 54

Due cellule del Kupffer ben rilevate e più ampie che di norma.



FIG. 55

Altre cellule del Kupffer con disegno ben evidente e chiaro.

logico del fegato dei nostri casi che col trattamento testosteroneico avevano ottenuto la scomparsa dell'ascite.

Codesto studio si è attuato su frammenti di organo prelevati con biopsia, oppure a seguito di decesso occasionale in corso di trattamento. I casi studiati sono una decina e dall'esame dei reperti istologici si può desumere un comune quadro che esponiamo qui appresso.

L'esame a piccolo ingrandimento del fegato cirrotico durante trattamento con alte dosi di testosterone permette di rilevare la persistenza delle gravi alterazioni strutturali che contraddistinguono appunto la cirrosi di MORGAGNI-LAENNEC. La architettura lobulare è completamente disintegrata, mentre il connettivo a tralci di variabile spessore, si infiltra in correnti sinuose per tutto il parenchima ghiandolare. Si ha quindi, in questo primo rilievo, la persistenza del perturbamento strutturale indotto dalla malattia. Lo studio a più forte ingrandimento permette però di compiere interessanti osservazioni di dettaglio. La indagine condotta sul connettivo porta a rilevare la presenza di frequenti aree di edema. Codeste regioni edematose si ritrovano anche nel corpo di grosse bande cicatriziali di connettivo sclerotico. Le fibre compatte e rigide di questo connettivo si rilassano improvvisamente in aree più o meno estese come per un processo di imbibizione fluida che abbia rammollito le fibre. In questa stessa sede edematosa si assiste ad un altro interessante fenomeno: le cellule del connettivo che nelle strisce sclerotiche hanno aspetto fibrocitico, con nucleo a bastoncello e con la cromatina ben compatta e densa, nell'area edematosa si mostrano in prevalenza di aspetto fibroblastico con nucleo rotondo, ampio e con cromatina diradata. L'esame di dettaglio permette di stabilire che nelle regioni connettivali dove le fibre sono più rilassate e dove maggiore è la quota dei fluidi interstiziali, ivi esiste anche un maggior numero di cellule di tipo istiocitario e fibroblastico. Il che lascia presumere che non si tratti di un puro e semplice arricchimento della quota fluida interstiziale — quale ad esempio a seguito di un edema da stasi — ma di un

processo più complicato che interessa in modo attivo anche le cellule connettivali. Si ha l'impressione, cioè, che il connettivo sia passato da una fase sclerotica, rigida e compatta con cellule a nucleo allungato, ad una fase più rilassata con fibre più morbide e lasse e con cellule più ampie. In questo passaggio dalla fase di connettivo fibroso alla fase di connettivo lasso possono identificarsi anche taluni segni nello studio morfologico delle cellule presenti in queste regioni. Si osservano qui infatti, accanto ad elementi ora nettamente fibroblastici, ed ora chiaramente fibrocitici, altre cellule che potrebbero considerarsi di transizione dal fibroblasto. In queste cellule la compattezza del corpo nucleare — già tipica del fibrocita — viene ad essere interrotta dalla comparsa di minuti vacuoli. Essi, secondo il BUSINCO, sono l'espressione morfologica dell'arricchimento locale di fluidi che interessa, non solo le fibre, ma anche le stesse cellule del connettivo che già era compatto. Nuove condizioni si stabiliscono per cui questi fibrociti assumendo acqua o fluidi organici più complessi entro il corpo cellulare e nello stesso nucleo prendono la forma fibroblastica. E' da rilevare come nel corpo del connettivo ed in particolare in quello lasso, si ritrovino con una certa frequenza vasi capillari di recente formazione. Tali vasi non mostrano alcun perturbamento strutturale. Nel corpo del connettivo si rilevano altre alterazioni tipiche dei quadri cirrotici (infiltrazioni parvicellulari, disgregazioni cellulari, presenza di pigmenti, ecc.).

L'indagine istologica condotta sul parenchima ghiandolare di fegati cirrotici durante trattamento con testosterone, mostra ugualmente altri reperti degni di interesse. Aree di tessuto ghiandolare complessivamente di buon aspetto di normalità morfologica si alternano con altre in cui sono palesi i segni di una variabile sofferenza degenerativa, con prevalenti aspetti di lipoidosi a grandi, medie e piccole bolle. Comune è il reperto di una congestione nel circolo capillare interstiziale. Ma quello che ci è apparso il rilievo più interessante e significativo è lo aspetto delle cellule del KUPFFER. Codeste cellule si presentano

normalmente di aspetto stellato. Esse, cioè, con le normali colorazioni si mostrano semplicemente con un nucleo a virgola, con cromatina assai condensata, senza palesare in genere la loro parte citoplasmatica. Nel fegato degli individui trattati a lungo con alte dosi di testosterone le cellule del KUPFFER assumono un aspetto assai differente. Esse si presentano infatti come elementi rotondeggianti più ampi che nella forma stellata, con un citoplasma ben apprezzabile. Il nucleo, anch'esso rotondeggiante, ha la sua cromatina rilassata in una configurazione reticolare. Nell'insieme queste cellule del KUPFFER durante il trattamento testosteronico assumono un aspetto di tipo monocitoide. Codesta variazione morfologica palesa in primo luogo un essenziale arricchimento di fluidi sia nella parte citoplasmatica, sia in quella nucleare. Si ritrova cioè una condizione biologica simile a quella già rilevata nel connettivo.

Il nostro studio istologico del fegato di individui cirrotici trattati a lungo con alte dosi di testosterone ha rilevato come l'elemento che più sembra degno di particolare interesse, un arricchimento di fluidi che interessa essenzialmente il connettivo nei suoi vari componenti. Tale arricchimento di fluidi si concretava, come si è detto in un passaggio del connettivo dalla fase sclerotica fibrocitica a quella più lassa fibroblastica; per quanto riguarda le cellule del KUPFFER nel passaggio dalla forma stellata a quella più ampia monocitoide. Codeste modificazioni morfologiche ci appaiono, sino a questo momento le più idonee a giustificare il ripristino della transitabilità del flusso ematico attraverso il fegato. Transitabilità che sembra incontrare, sul piano morfologico, la condizione più idonea nel passaggio del connettivo dalla fase sclerotica a quella lassa, con la relativa parziale caduta di barriere cicatriziali o con la formazione di provvidenziali fessure nel corpo delle muraglie sclerotiche. Il rammollimento del connettivo, allentando le strette sui vasi sanguigni, verrebbe dunque a costituire la condizione essenziale per un più facile transito della corrente ematica attraverso la stazione epatica.

Si deve ora rilevare che i vari aspetti morfologici su cui il BUSINCO ha fissato l'attenzione possono essere suscettibili di altre varietà interpretative con riferimento a motivi flogistici, circolatori, ecc. Egli comunque è indotto a mantenere i concetti ora esposti per una visione unitaria dei citati reperti morfologici con i dati clinici in quanto i loro rapporti sembrano assai significativi. Vi è poi da aggiungere che il testosterone provoca, come sua azione specifica, una ritenzione di acqua, ed inoltre, sia pur in misura non importante, di sodio e di cloruri. Codesta condizione metabolica viene quindi a giustificare, per suo conto, il rilievo da lui compiuto dell'arricchimento di fluidi nel fegato, ed in particolar modo il passaggio del connettivo dalla fase sclerotica a quella lassa. La relativa frequenza di aree epatiche con cellule di buon aspetto morfologico può essere sempre riferita all'azione anabolizzante del testosterone che arricchisce le cellule stesse di quel supporto proteico indispensabile per la via enzimatica delle cellule stesse. Effetti protettivi analoghi il BUSINCO ha visto nelle steatosi sperimentali da tetracloruro di carbonio e da dieta iperlipidica, con la somministrazione di acido tiotico, uno degli enzimi più efficaci nella difesa della cellula epatica. La terapia prolungata con alte dosi di testosterone proposta dal prof. GIROLAMI, scrive il BUSINCO, trova dunque sul piano morfologico giustificazioni del suo successo ed inoltre anche ulteriori spunti per un perfezionamento delle sue modalità d'azione.

Riassumendo, si deve rilevare che i fatti più interessanti riscontrati dal BUSINCO nello studio delle modificazioni morfologiche del fegato di individui cirrotici nel corso di trattamento testosterone sono costituiti dal passaggio del connettivo dalla fase sclerotica a quella più lassa; in questo passaggio di fase anche i fibrociti riprendono l'aspetto fibroblastico ed istiocitoide. Collateralmente si osserva che le cellule del Kupffer passano dalla forma stellata ad una più ampia di aspetto monocitoide. Nell'insieme l'autore rileva che il trattamento con alte dosi di testosterone determina nel fegato un arricchimento di fluidi con

relativo « rammollimento » del connettivo sclerotico. Codesto rammollimento del connettivo allenta od elimina la stretta delle morse cicatriziali attorno ai vasi, permettendo così il miglioramento del transito del sangue attraverso il fegato e giustificando sul piano morfologico la scomparsa degli edemi e dell'ascite che si ha nei casi favorevoli della terapia testosteroneica.

CONSIDERAZIONI SULL'USO DEL TESTOSTERONE NELLA TERAPIA DELLA CIRROSI - SCELTA DEL PREPARATO

A base del metodo di cura da noi proposto ed attuato è l'uso del testosterone ad alte dosi per via parenterale. Tutti i preparati androgeni e loro derivati, hanno probabilmente attività anticirrotica.

Il preparato che sino ad ora ha dato i migliori risultati per l'inizio del trattamento, e sino alla scomparsa dei principali sintomi, è il propionato di testosterone.

Altri composti del testosterone, come l'enantato, l'adipato, ecc., come pure il metil-androstendiolo hanno un'azione simile a quella dimostrata dal propionato.

Tale azione per quanto riguarda l'enantato di testosterone è confermata dalle osservazioni di PALLUCCHINI e di LORUSSO e FINELLI.

Nelle osservazioni sin'ora da noi compiute l'efficacia dell'enantato e del metil-androstendiolo risulterebbe inferiore a quella del propionato.

Hanno pure azione anticirrotica il nor-androstenolone fenil-propionato, il 4-cloro-testosterone, il nor-androstenolone decanoato.

Ottima azione ha il 19-nor-testosterone fenil-propionato.

Il metil-testosterone ha azioni secondarie spiacevoli ed è quindi sconsigliabile. I preparati « ritardo » sono a nostro parere sconsigliabili all'inizio del trattamento e sino ad alcune settimane dopo la scomparsa dei sintomi fondamentali, e ciò

per varie ragioni: in primo luogo perchè usando forti dosi ravvicinate non è agevole o non è possibile determinare la quantità di testosterone che resta nell'organismo; in secondo luogo perchè i preparati ritardo dimostrano una efficacia minore e danno risultati meno buoni e meno rapidi del testosterone propionato (GIROLAMI, FIEGEL e KELLING), almeno alle dosi usate da questi AA.

FIEGEL e KELLING somministrando ogni cinque giorni mg 50 di testosterone deposito hanno osservato in cinque casi che la diuresi era assai scarsa, che gli edemi erano assai difficilmente influenzati e che le prove della funzionalità epatica non miglioravano così rapidamente e così ampiamente come col testosterone propionato.

Buoni risultati può dare l' androstanolone propionato (VIOLA). Ricerche da noi eseguite dimostrano che tale composto può avere un ruolo utile se utilizzato in associazione col testosterone propionato.

DESCRIZIONE DEL METODO DI CURA

Daremo brevemente le notizie che più possono interessare per l'attuazione pratica del metodo di cura, considerando particolarmente i seguenti argomenti: 1) medicinali fondamentali; 2) diuretici; 3) medicinali aggiuntivi consigliabili nelle donne; 4) terapie coadiuvanti; 5) terapia delle complicazioni neurotossiche e del coma; 6) terapia delle complicazioni infettive; 7) associazione della lues; 8) associazione della malaria e della amebiasi; 9) terapia delle complicazioni cardiovascolari; 10) diabete mellito; 11) complicazioni renali; 12) complicazioni emorragiche; 13) necessità delle paracentesi; 14) dieta; 15) momento di iniziare la cura, continuità della cura, durata della cura; 16) riposo durante la cura; 17) difficoltà di carattere pratico che si incontrano nel condurre la cura; 18) trattamento della cirrosi bantiana; 19) sindrome porta-cava; 20) in-

convenienti che insorgono nel corso della cura; 2I) riassunto e schema pratico del metodo di trattamento della cirrosi epatica con alte dosi di testosterone e vitamina B₁, secondo GIROLAMI.

1. *Medicamenti fondamentali. Il medicamento base è rappresentato dal testosterone.* Per le ragioni già sopra esposte è consigliabile usare il testosterone propionato.

Poichè il testosterone porta a carenza di vitamina B₁, è necessario dare sempre tale vitamina per tutta la durata della cura con testosterone.

Testosterone propionato e vitamina B₁ sono dunque i medicamenti essenziali, indispensabili in ogni caso per l'attuazione del nostro metodo di terapia.

Noi consigliamo di fare dei cicli della durata di 12-14 giorni, durante i quali si fanno iniezioni giornaliere di mg 100 (cento) di testosterone propionato, intervallati da periodi di cura meno intensa della durata anch'essi di 12-14 giorni in cui si fa una iniezione di mgr 100 un giorno sì e uno no.

A queste dosi arriviamo in modo scalare (vedi « Riassunto e schema pratico del trattamento »). Questi cicli alternati debbono ripetersi molte volte di seguito a seconda della necessità.

In passato si facevano cicli di cura meno ravvicinati e si lasciavano anche dei periodi di riposo fra un ciclo e l'altro.

Ma abbiamo osservato che, quando si verificava una ripresa della malattia, essa si manifestava per lo più durante le fasi di riposo della terapia testosteroneica. Ci siamo perciò convinti che è assolutamente inopportuno lasciare pause nel trattamento sino a quando i sintomi principali della malattia non siano scomparsi completamente da parecchio tempo.

Dopo aver raggiunto la scomparsa completa dell'ascite e degli edemi si continua ancora la somministrazione delle alte dosi di testosterone sopra dette per un periodo da uno a tre mesi, poi, è preferibile diminuire le dosi e distanziarle, specialmente nelle donne (vedi oltre il paragrafo: Durata della cura).

Nei primi tempi di applicazione di questa terapia usavamo dosi di androgeno meno elevate.

L'esperienza successiva ci ha dimostrato che i risultati erano migliori aumentando le dosi nel modo sopra descritto. Mirando a stabilire le dosi ottimali ad un certo momento crescendo progressivamente arrivammo a superare notevolmente tali dosaggi sino a somministrare in diversi malati mg 200 e più di testosterone propionato ogni giorno per periodi di tempo protratti anche alcuni mesi.

Dosi così elevate e protratte non diedero luogo ad inconvenienti. Esse tuttavia non dimostrarono di avere maggiore efficacia, per cui ritornammo ai dosaggi di mg 100 al giorno e rispettivamente a giorni alternati, come sopra abbiamo descritto.

Per quanto riguarda la *vitamina B₁* si deve dire che essa va sempre somministrata per tutta la durata del trattamento testosterone.

Nei riguardi di essa nel corso degli anni siamo venuti al convincimento che le dosi più convenienti sono quelle di mg 100 due, oppure tre volte per settimana, per iniezioni, nelle prime due o tre settimane di cura, riducendo poi il numero delle iniezioni a due per settimana di mg 50 ognuna e continuando in tal modo per tutta la durata del trattamento testosterone.

Qualora si osservassero segni evidenti di avitaminosi *B₁*, le dosi naturalmente andrebbero convenientemente aumentate: e ciò sino alla scomparsa dei segni di carenza (vedi paragrafo: Schema pratico di applicazione del metodo di cura secondo GIROLAMI).

2. *Diuretici*. Nei malati che presentano edemi, ascite ed eventualmente altri versamenti cavitari è molto utile la somministrazione di diuretici.

Essi, pur agendo in via puramente sintomatica, possono riuscire preziosi, perchè favoriscono il « prosciugamento » del malato, aiutano a rendere non necessarie le paracentesi o a renderne meno frequente la necessità.

Durante tutti questi anni di esperienze terapeutiche, si può dire che abbiamo saggiato tutti i tipi di diuretici, alla ricerca di quello o di quelli che più fossero vantaggiosi.

Buoni e talora ottimi risultati si ottengono particolarmente dai diuretici mercuriali (usati sempre con cautela per non danneggiare il rene) e dai diuretici sulfamidici.

Attualmente tuttavia, salvo che particolari motivi non ci consiglino diversamente, usiamo di solito alcuni tipi di diuretici facilmente maneggevoli non tossici, fortemente attivi, somministrati per via orale: la clorotiazide e la formoguanamina, l'idroclorotiazide, la fluometazide.

La *clorotiazide* ha il vantaggio di possedere una elevata attività nell'escrezione del sodio e dei cloruri, concorrendo in tal modo a combattere la loro ritenzione, che è uno degli effetti caratteristici dell'alterazione nella eliminazione urinaria dei cirrotici. Provoca invece una scarsissima eliminazione di bicarbonati (per cui non determina acidosi) ed una relativamente scarsa eliminazione di potassio (per cui non determina in modo cospicuo disturbi del ricambio elettrolitico).

La clorotiazide può essere somministrata in dosi singole da g 0,5 a g 1, una o due volte al giorno, tutti i giorni oppure a giorni alterni o anche per cicli 3-5 giorni di seguito intercalati da 2-3 giorni di riposo.

Nei malati fortemente edematosi ed ascitici, per esempio, noi generalmente diamo g 1 due volte al giorno per 4-5 giorni ogni settimana.

Usandola si può provocare una perdita di potassio per cui bisogna somministrare il potassio stesso per esempio sotto forma di cloruro alla dose di 2-4 g al giorno.

La *formoguanamina* è un diuretico fortemente attivo, non tossico che può essere somministrato per via orale e per supposte.

Si può usare in dosi singole da g 0,50 a 1 due volte al giorno per periodi di 4-5 giorni intercalati da alcuni giorni di pausa.

Questi ed altri diuretici possono essere, ripetiamo, di grandissimo aiuto nella cura dei cirrotici scompensati, ascitici ed edematosi.

Nel corso del trattamento testosteroneico molto spesso si osserva il fatto interessantissimo che il malato in primo tempo

risente dell'uso del diuretico, ma in limiti modesti; col progredire della terapia testosteroneica l'effetto appare più marcato, sicchè ad un determinato momento (dopo qualche settimana o qualche mese di cura) la somministrazione del diuretico a dosi uguali a quelle usate in precedenza, provoca grandi scariche di urina (fino a 3-4 litri nelle 24 ore).

La maggior risposta dell'organismo al diuretico è probabilmente dovuta al fatto che la cura testosteroneica produce benefiche modificazioni nell'organismo del cirrotico: così ad esempio migliora notevolmente, sino anche a normalizzazione, la crisi ematica, il quadro protidemico e nello stesso tempo modifica profondamente il connettivo intraepatico rendendolo più lasso e quindi meno atto ad ostacolare il circolo portale.

Negli ultimissimi anni è stato introdotto nella terapia dei cirrotici lo *spirolattone*. Negli Stati Uniti questo preparato è in commercio sotto il nome di Aldactone.

Si tratta di un nuovo diuretico di una concezione tutta particolare, in quanto agisce come competitore dell'aldosterone a livello delle cellule del tubulo renale. Esso agisce fissandosi sulle cellule al posto dell'aldosterone.

Questo allora viene secreto in maggior quantità dalle surrenali e si assiste al paradosso di un riassorbimento di sodio da parte dei tubuli, che diminuisce e diviene nullo mentre aumenta l'aldosteronuria, come riflesso dell'aldosteronemia. La kaliemia non diminuisce e spesso anche aumenta, ma in modo non nocivo al malato.

Sopra la diuresi sodica l'azione degli spirolattoni non è immediata. Essa compare in media al quarto giorno di trattamento. Raramente supera i 4 grammi nelle 24 ore; dura sinchè dura la somministrazione della droga, ma (fatto importante) si prolunga 4-5 giorni dopo la sospensione del medicamento.

Si tratta dunque d'un trattamento sintomatico, e senza tendenza etiopatogenetica sulla malattia cirrotica.

Secondo R. CATTAN, da cui desumiamo queste notizie, il trattamento con spirolattone fallisce soltanto in casi rarissimi.

Il CATTAN ha visto fallire il medicamento una sola volta su più di 20 casi, benchè si trattasse di casi di edemi resistenti alla corticoterapia (che egli pratica di preferenza con il delta cortisone).

Inoltre, le cure con spirolattone possono essere ripetute senza assolutamente alcun inconveniente e la risposta della terapia resta sempre favorevole.

Non bisogna tuttavia prolungare la cura troppo a lungo scrive ancora il CATTAN, ma bisogna sospenderla prima che gli edemi e l'ascite siano completamente scomparsi. Altrimenti si corre il rischio di far cadere il malato in uno stato di disidratazione con iponatriemia, che richiede paradossalmente la somministrazione per via venosa o intramuscolare di una certa quantità di sodio.

Le dosi utili vanno da 600 a 800 milligrammi e non vi è vantaggio a superarle (R. CATTAN, Relazione alle « Journées Médicales Latines, Parigi, 4-8 ottobre 1960).

La nostra esperienza sullo spirolattone nella cirrosi è assai scarsa, essendo limitata a 6 casi soltanto. Essa non è stata molto favorevole neppure considerata come semplice terapia diuretica, poichè ha dimostrato buoni risultati soltanto in 2 dei casi osservati. Anche l'alto prezzo del medicamento rende difficile il suo uso in molti casi.

Vogliamo ricordare qui anche l'ottima azione diuretica rilevata da molti AA. in seguito all'uso dei *preparati corticoidi*. Sono usati il prednisone, il prednisolone, il triamcinolone, il desametasone, ecc.

La dose di prednisone quotidiana non deve essere inferiore a 20 mg.

Il trattamento con corticoidi è stato specialmente sperimentato da CACHERA, CATTAN e VESIN, DUBARRY, VACHOU, CAROLI, DE GENNES e in Italia da MESSINI e Coll., SCALABRINO e TANSINI, COLONNELLO, GAMBIGLIANI-ZOCCOLI, BARVERA, FINSI, ARULLANI, SPOSITO, FRANZINI e PEROLINI, BOTTIGLIONI e ORLANDI, BRONZINI e BRESCHI, PORRAZZO. Per maggiori notizie

sull'argomento si rimanda all'accurata rivista sintetica di GAROFALO.

Secondo CATTAN col trattamento con prednisone, si ha in circa il 45% dei casi, a cominciare dal giorno successivo alla cura ed entro i 5 giorni successivi, talvolta in modo più tardivo, una diuresi abbondante, che arriva a vari litri. La diuresi è dapprima acquosa; ma a cominciare dal terzo giorno mostra un aumento della concentrazione di sodio nelle urine e della quantità totale di sodio eliminata nelle 24 ore.

Il peso del malato diminuisce rapidamente, gli edemi e poi l'ascite scompaiono. Gli ionogrammi mostrano che non vi è alcuna modificazione della natriemia nè della kaliemia e che la kaliuria è in generale assai moderata, ciò che dispenserebbe dalla precauzione di dare a questi malati del potassio per via boccale, se questa pratica non fosse assolutamente priva di inconvenienti.

Sempre secondo CATTAN, l'aldosteronuria, che nei cirrotici raggiunge 5-6 volte i valori normali, ritorna rapidamente alla norma.

Nel 55% dei casi la corticoterapia fallisce senza che se ne possa riconoscere la ragione. Talvolta compare una diuresi acquosa che mantiene una polidipsia, ma l'escrezione del sodio resta molto bassa e gli edemi non diminuiscono. Talvolta non compare neppure la diuresi acquosa (CATTAN).

Il trattamento con ormoni corticoidi è stato associato al trattamento testosteroneico da vari AA. (LAMACHE e Coll., i quali hanno usato l'associazione di cortisone e di propionato di androstendiolio; DUBARRY; BERTOLA, il quale ha usato insieme prednisone e propionato di testosterone; CAGIANELLI, il quale ha usato prednisone e 4 clorotestosterone acetato.

Risultati ottenuti con queste associazioni sembrano essere stati meno favorevoli di quelli ottenuti con il solo testosterone.

Noi abbiamo usato gli ormoni corticoidi in associazione con il testosterone e la vitamina B₁ in alcune decine di casi usando i dosaggi di CATTAN e VESIN. Abbiamo ottenuto talvolta buoni

risultati sulla diuresi. *Non siamo però riusciti a convincerci che l'associazione di corticoidi alla terapia testosteroneica dia qualche sostanziale risultato in più della sola terapia testosteroneica.*

Al trattamento testosteroneico e vitaminico B₁, il BIANCHI ha sempre associato, con grande vantaggio dei pazienti, in casi con notevole versamento addominale, il metodo curativo delle *auto-perfusioni endovenose di liquido ascitico*, ideato da GREENE (1943) e di cui si è fatto paladino in Europa il CHABROL (1954). Esso consiste nella paracentesi, a giorni alterni, di una quantità di liquido ascitico pari a 500-1.000 cc e nella sua immediata reimmissione endovenosa allo stesso paziente.

Con questa ultima metodica — sempre ottimamente tollerata dai malati — osserva il BIANCHI, si evitano le notevoli dispersioni del patrimonio proteico (come invece accade in seguito a semplici paracentesi evacuative) e si ottiene una cospicua stimolazione della diuresi, senza l'ausilio di perfusioni di materiale proteico esogeno e senza l'aiuto di diuretici.

3. *Medicamenti aggiuntivi consigliabili nelle donne.* Il trattamento con testosterone viene da noi correntemente praticato anche nelle donne. Non abbiamo mai notato disturbi preoccupanti.

In qualche raro caso abbiamo visto la sospensione delle mestruazioni. Dopo vari mesi di cura si hanno fenomeni di irsutismo, i quali peraltro si mantengono di solito in limiti non troppo spiccati. Le donne sottoposte al trattamento assumono un tipo di voce mascolinizzato.

Nelle donne che hanno superato la menopausa (caso di gran lunga più frequente ad osservarsi) facciamo 1-2 iniezioni di preparati follicolinici ogni 28 giorni. Tali iniezioni possono essere iniziati in qualunque giorno a cominciare da un mese circa dopo l'inizio della terapia testosteroneica. Utile ci è apparsa la somministrazione di una iniezione di Ginandrolo Depositum ogni 28 giorni, seguita ogni volta dopo 18 giorni, da una iniezione di Neo-Luteon depositum.

Se la donna è ancora mestruta od ha visto scomparire le mestruazioni negli ultimi mesi durante la malattia cirrotica, è consigliabile fare preparati di follicolina e progesterone in un periodo che corrisponda alla seconda metà del periodo intermestruale.

Devesi rilevare che è difficile trovare donne cirrotiche le quali presentino ancora le mestruazioni; e ciò perchè la cirrosi colpisce in genere donne in età avanzata e perchè anche se la donna non è entrata in menopausa prima dell'inizio della malattia vede di solito scomparire le mestruazioni a causa della cirrosi stessa.

4. *Terapie coadiuvanti.* La terapia associata di testosterone e vitamina B₁ consente di aggiungere qualsiasi altra terapia.

Così possono aggiungersi amino-acidi e fattori lipotropi, albumina umana, plasma umano, ecc.

Tuttavia, per esprimere la nostra opinione dobbiamo dire che i vantaggi di questi trattamenti non ci sono sembrati in genere molto notevoli.

Maggior valore riteniamo invece possa attribuirsi all'uso di estratti epatici ad azione prevalentemente antitossica, per periodi di 15-20 o più giorni, ripetuti anche varie volte a distanza di qualche settimana l'uno dall'altro.

Più utile ancora ci è apparsa l'associazione di vitamina B₁₂ a forti dosi preconizzata dal CHEVALLIER.

In casi particolari abbiamo usato colagoghi, antisettici delle vie biliari, insulina a piccole dosi e glucosio: ogni volta che tali trattamenti parevano opportuni.

In un buon numero di casi abbiamo associato il trattamento con prednisone secondo CATTAN e VESIN ottenendo talvolta buoni risultati sulla diuresi (vedi paragrafo: Diuretici).

5. *Terapia delle complicazioni neurotossiche e del coma.*

È straordinariamente importante sorvegliare lo stato funzionale del fegato e prendere immediatamente misure terapeutiche.

tiche qualora si osservino segni clinicamente rilevanti di insufficienza epatica.

Lo instaurarsi di una grave insufficienza epatica, come è ovvio, è un'evenienza quanto mai pericolosa e può rapidamente portare a morte il paziente.

Fortunatamente le terapie introdotte in questi ultimi anni per la insufficienza epatica e per la sua più importante manifestazione, cioè per il coma epatico, sono assai valide e tali da permettere abbastanza spesso una difesa efficace contro il coma epatico stesso.

Quando si manifestano segni neurotossici di insufficienza epatica o si arriva allo stato di precoma o di coma, bisogna perciò associare alle terapie che sopra abbiamo descritto i derivati dell'acido glutammico (glutammati, oppure etil-estere dell'acido l-glutammico), l'amide nicotinic, i cortisonici, la vit. K. (Secondo GALEONI e LEVI, e VILLA è molto utile il plasma).

Con questi trattamenti è possibile spesso salvare il malato anche quando esso è entrato in istato di pre-coma o di coma.

Noi abbiamo malati, che hanno potuto essere ripresi da stati di pre-coma e di coma anche parecchie volte e che in tal modo hanno potuto superare il tempo necessario affinché le altre terapie (in primo luogo la terapia testosteronica) potessero portare ad una guarigione clinica persistente.

L'acido glutammico ed i suoi sali sono stati introdotti nella terapia del coma epatico da WALSH, WOODROW, FROOME, LAWRENCE, BARBIERI, i quali hanno dimostrato che forti dosi di glutammato sodico per via endovenosa sono capaci di interrompere lo stato comatoso e la sintomatologia neurotossica dovuta a grave insufficienza epatica.

In questo senso l'acido glutammico agirebbe per la capacità di rimuovere l'ammoniaca dai tessuti nervosi, mediante formazione di glutamina, la quale poi può essere metabolizzata senza che avvenga di nuovo la cessione dell'ammoniaca. È interessante a questo proposito ricordare che il primo a sospettare che i sintomi nervosi in un caso di cirrosi epatica potessero

essere dovuti ad intossicazione ammoniacale fu il BURCHI nel 1927.

L'efficacia dell'acido l-glutammico nel trattamento del coma epatico è stata confermata tra gli altri da VILLA e da McDERMOTT e coll. 1955.

Secondo la teoria classica si ammette che l'ammoniaca si forma normalmente nel nostro organismo, e che essa, anche normalmente, è resa atossica mediante il processo della ureogenesi. Quando questo processo è disturbato per una lesione del parenchima epatico, l'ammoniaca, non può ulteriormente essere trasformata in urea, si accumula e per la sua tossicità provoca disturbi gravi in tutti i tessuti compreso quello nervoso.

Secondo il CEDRANGOLO invece l'ammoniaca non sarebbe affatto un intermediario fisiologico dell'ureogenesi, ma comparirebbe invece solo quando la normale catena delle reazioni ureogenetiche è interrotta (in altre parole solamente in questo caso il gruppo aminico degli aminoacidi comparirebbe come NH_3).

In tutti i casi si deve ragionevolmente ritenere che l'azione del glutammato nella insufficienza epatica debba consistere come si è detto, nel bloccaggio dell'ammoniaca, tossica, in un composto atossico ed indissociabile: la glutammina.

Nell'orbita della nuova concezione sull'ureogenesi, si può pensare che l'azione favorevole dell'ac. glutammico consista anche nella mobilitazione e accelerazione della normale catena di reazioni, attraverso le quali l'azoto aminico degli aminoacidi passa, tappa per tappa, sino allo stato finale di azoto ureico (si è visto, infatti, a proposito delle reazioni di transaminazione alle quali partecipa l'ac. glutammico, che la transaminazione tra ac. glutammico e ac. ossalacetico, appare come una tappa fondamentale nel processo dell'ureogenesi). Un miglioramento della catena in questo senso avrebbe per effetto che più azoto aminico si trasformerebbe in urea e meno ne passerebbe allo stato di ammoniaca.

Infine anche: se è vero che la glutammina è intercalata nel processo dell'ureogenesi, non si può escludere a priori che i be-

nefici effetti del glutammico siano in realtà gli effetti dell'amide che si è formata dal corrispondente aminodiadico. Nel caso del coma epatico c'è poi un'altra questione. È probabile che i disturbi encefalitici siano dovuti, per lo meno in gran parte, all' NH_3 che proviene dal fegato e da altri tessuti. Ma non si può escludere che sostanze tossiche diverse provenienti dal fegato, o, comunque, non svelenate come di norma in questo organo, siano trasportate nel cervello e siano qui responsabili di alterazioni metaboliche. Nell'orbita di queste possibilità, uno potrebbe pensare, pertanto, anche a una formazione di NH_3 in situ; e, se le cose stessero effettivamente così, si spiegherebbe anche la sorprendente efficacia del glutammico. Si avrebbe, infatti, la fortunata occasione che *là dove* nasce l'ammoniaca si forma pure e subito la glutammina (CEDRANGOLO).

In qualche caso, quando vi era minaccia di coma epatico, ha agito molto bene l'amide nicotinicale alle dosi di mg 100 in cc 20 di soluzione glucosata al 40%, frequentemente ripetute.

Con queste terapie, ripetiamo, si possono ricuperare dei malati già in coma e per i quali a prima vista sembrerebbe che nessun soccorso fosse più possibile. Esse non debbono essere messe in atto soltanto quando il coma è conclamato, ma debbono essere applicate appena compaiono segni premonitori di esso.

In presenza di coma o di minaccia di coma ci è sembrato sconsigliabile l'uso di aminoacidi e di derivati proteici.

6. *Terapia delle complicazioni infettive.* È pure importantissimo intervenire immediatamente quando si manifesti una malattia intercorrente infettiva.

Ogni complicazione di tal genere è molto pericolosa non solo in sè e per sè (poichè l'organismo del cirrotico è assai poco resistente alle infezioni e tale rimane per parecchio tempo dopo la guarigione clinica), ma anche perchè l'insorgenza di un fatto infettivo provoca aggravamento immediato e spesso pericoloso delle condizioni anatomiche e funzionali del fegato.

Quando si hanno segni di malattia infettiva intercorrente, per esempio per la comparsa di febbre o di leucocitosi o per la comparsa di segni di compromissione di visceri od apparati (broncopolmonite, tromboflebite, formazioni ascessuali, ecc.), si deve fare subito il trattamento antibiotico più indicato (aureomicina, tetraciclina, terramicina, penicillina).

In presenza di formazioni ascessuali aggredibili chirurgicamente, conviene aprirle al più presto possibile.

Fra le complicazioni sono particolarmente gravi le trombosi e le tromboflebiti della porta e dei suoi rami, le quali insorgono o in un modo apparentemente primitivo o in modo secondario (per es. a broncopolmonite). Secondo FIEGEL e KELLING la facilità alle infezioni deriverebbe da uno stato di addisonismo latente conseguente alla terapia testosteroneica. L'uso associato del prednisone secondo questi AA. diminuisce la frequenza delle complicazioni infettive e rende le complicazioni stesse rapidamente sensibili ed eliminabili con gli antibiotici.

7. *Associazione della lues.* Parecchi dei nostri malati erano dei vecchi luetici. Alcuni nel passato avevano praticato intense cure antiluetiche, altri non risultavano curati adeguatamente.

In tutti i luetici noi pratichiamo oltre la cura per la cirrosi, una cura con penicillina ritardo, somministrando in modo discretamente ravvicinato da 10 a 20 milioni di unità. Tale terapia è molto importante e non deve mai essere trascurata. Di fronte ad ogni paziente bisogna sempre indagare per mettere in evidenza una eventuale lues pregressa o in atto.

Nei nostri casi di associazione della lues con la cirrosi abbiamo ottenuto talvolta, con la terapia associata, risultati ottimi e risolutivi.

Nella casistica di LORUSSO e FINELLI su 21 casi figuravano 5 associazioni con la lues. I tre malati benchè trattati con la cura specifica hanno continuato a peggiorare sino all'exitus.

Nella casistica di FAMELI e TRESCA figura in 8 casi su 9 la lues. Tutti hanno risposto favorevolmente alla cura, senza mostrare una particolare resistenza.

8. *Associazione della malaria e della amebiasi.* Quando nell'anamnesi del cirrotico figurano, anche in tempo di molto precedente, la malaria e l'amebiasi, noi procediamo sempre ad un trattamento delle due malattie.

Se risulta presente la malaria (ripeto: anche molti anni prima e da tempo silente), somministriamo 4 compresse al giorno di Cloroquina da g 0,25, per tre giorni, poi due compresse al giorno per altri quattro giorni.

Se nell'anamnesi è presente l'amebiasi facciamo lo stesso trattamento, eventualmente facendolo seguire da un più prolungato trattamento specifico (per es. a base di Milibis e di Baskir composto) se esistono ragioni di pensare che l'amebiasi sia tuttora attiva (fare attenzione ad eventuali intolleranze).

9. *Terapia delle complicazioni cardiovascolari.* È necessario naturalmente praticare le adatte cure quando siano presenti delle alterazioni cardiovascolari, seguendo le usuali indicazioni della terapia. Dovendo usare la digitale è necessario tener presente che una eventuale ipopotassiemia, stabilitasi in seguito a dieta speciale o all'uso di diuretici può far precipitare la intossicazione digitalica.

È molto interessante notare che la cura di testosterone e vitamina B₁ può notevolmente migliorare alterazioni cardiache preesistenti, come abbiamo constatato in vari casi.

FIEGEL e KELLING riferiscono importanti modificazioni dei tracciati elettrocardiografici, che dimostrano in parte dei casi una completa normalizzazione di preesistenti alterazioni patologiche.

In un cirrotico da essi curato erano presenti da anni una grave lesione del miocardio ed una aritmia completa. Dopo la somministrazione di oltre mg 7.000 di propionato di testosterone si iniziò un ritmo sinusale completamente regolare, somigliando il tracciato a quello di un individuo sano. In un secondo caso, si poterono eliminare frequenti extrasistoli ventricolari che da anni si verificavano dopo un infarto. (Per l'importanza

delle complicazioni cardio-vascolari vedi anche il paragrafo: Cause degli insuccessi della cura).

10. *Diabete mellito*. Fra i nostri cirrotici parecchi erano anche dei diabetici. La coesistenza di diabete mellito richiede molta attenzione, perchè diminuisce ulteriormente la resistenza dell'organismo cirrotico, già di per sè notevolmente scarsa. Per il diabete dovranno essere poste in atto le adeguate terapie dietetiche ed eventualmente medicamentose (insulina, farmaci ipoglicemizzanti).

La prognosi del cirrotico con diabete associato non è tuttavia apparsa particolarmente grave. I nostri pazienti che si trovano in queste condizioni hanno in genere mostrato di rispondere abbastanza bene alla terapia anticirrotica. In non pochi casi anzi nel corso della terapia testosteroneica anche il diabete è migliorato, sino talvolta a divenire quasi inapparente (aglicosuria, lieve iperglicemia).

Noi saremmo propensi a spiegare questo fatto in due modi: 1° per il miglioramento delle condizioni epatiche; 2° per una azione benefica esercitata anche sul pancreas dalla terapia associata di testosterone e di vitamina B₁, specialmente negli individui anziani e nei vecchi.

11. *Complicazioni renali*. A parte la ovvia considerazione che qualora coesista una lesione renale, essa deve essere attentamente e convenientemente trattata (dieta, eventuali medicinali) si deve dire che la presenza di lesioni renali non è una controindicazione all'uso del testosterone, chè anzi durante il trattamento testosteroneico tali lesioni possono migliorare o scomparire.

12. *Complicazioni emorragiche*. La presenza di manifestazioni emorragiche di tipo diatesico di grado più o meno spiccato, fa parte del quadro della insufficienza epatica. Essa trova la sua migliore terapia causale nella terapia stessa della cirrosi, che tende ad eliminare la causa delle manifestazioni emorragiche.

Qualora queste siano piuttosto evidenti conviene usare gli abituali sussidi terapeutici all'uopo indicati (vitamina K, vitamina C, rutina, ecc.).

Emorragie per rottura di vene ectasiche esofagee, gastriche o intestinali sono state osservate assai raramente, come già si è detto, nel corso della terapia testosteroneica. Tale terapia, favorendo il ripristino del circolo portale intraepatico costituisce il miglior trattamento preventivo nei confronti delle emorragie derivanti dalla stasi portale.

13. *Necessità della paracentesi.* Quando è necessario, si deve praticare la paracentesi. Noi ricorriamo alla paracentesi soltanto se il paziente è tachicardico, dispnoico oppresso dalla sua ascite e impedito di riposare. Quando tali sintomi cominciano a manifestarsi noi non tardiamo a togliere il liquido addominale. In tal caso preferiamo non svuotare completamente il versamento addominale, ma ci limitiamo a svuotarlo in gran parte, così da liberare il malato dal senso di oppressione e dalla dispnea. Facciamo poi una fasciatura sull'addome, *leggermente* compressiva allo scopo di evitare i molesti effetti della brusca diminuzione di pressione endo-addominale.

Se la paracentesi non risulta necessaria, ci limitiamo a praticare una semplice puntura addominale esplorativa per poter esaminare il liquido ascitico. Se il paziente inizia la terapia testosteroneica subito dopo o poco dopo la insorgenza della ascite, generalmente non deve essere sottoposto a svuotamento, perchè il liquido ascitico si riassorbe naturalmente. Tale fatto è stato da noi osservato in molti casi. Questa possibilità è confermata da FIEGEL e KELLING e da numerose comunicazioni private fatteci da Colleghi.

14. *Dieta.* Durante tutto il periodo della cura noi diamo ai pazienti una dieta piuttosto abbondante, iperglicidica, moderatamente iperprotidica, ipolipidica. In caso di notevoli disturbi neurotossici, apatia, torpore psichico, tendenza al coma, la dieta

viene fortemente ridotta, particolarmente a carico della quota proteica.

Le bevande vengono date nella quantità sufficiente a togliere la sensazione di sete.

Gli alcoolici sono assolutamente da proibire. Negli inveterati alcoolisti si può tuttavia consentire l'uso di piccolissime quantità di vino leggero (mezzo bicchiere ad ognuno dei due pasti principali) per attenuare i disturbi che il malato potrebbe risentire da una improvvisa sospensione dell'alcool. La quantità di sale da cucina deve essere ridotta il più possibile. Dopo che si è ottenuta la scomparsa dell'ascite e degli edemi si può consentire l'uso di una quantità un po' più abbondante di sale.

15. *Momento di iniziare la cura. Continuità della cura. Durata della cura.* La cura testosteronica deve essere iniziata al più presto possibile, cioè *appena fatta la diagnosi*. Ogni ritardo può comprometterne l'esito. I risultati migliori si ottengono di regola in quei malati che iniziano la cura *prima* della comparsa dell'ascite o *subito dopo* la comparsa dell'ascite.

Dopo aver iniziato la cura bisogna continuarla per lunghissimo tempo, senza discontinuità.

La cura infatti non deve essere sospesa se il paziente non migliora, perchè il miglioramento può avvenire anche con ritardo di parecchi mesi. Alcuni dei nostri ammalati hanno avuto un decisivo e persistente miglioramento ed hanno poi raggiunto la guarigione clinica, dopo aver superato delle fasi di estrema gravità e dopo essere entrati varie volte in stato comatoso.

Molto difficile è nei singoli casi stabilire quando si può interrompere la cura dopo aver raggiunta la guarigione clinica, perchè non sappiamo ancora con sufficiente precisione se e quando si possa esser certi di non aver ricadute. *Se la cura testosteronica viene interrotta subito dopo o poco dopo la scomparsa dell'ascite e degli altri sintomi principali, il malato con grande probabilità, quasi con sicurezza va incontro ad una ricaduta entro tempo più o meno breve.* La ricaduta riporta il malato in condizioni più gravi e più difficili da curare di quelle che

si avevano nella prima comparsa della malattia e ciò è facilmente comprensibile se si pensa che nel periodo di sospensione della cura le lesioni cirrotiche hanno avuto tempo di progredire.

Per evitare le ricadute bisogna invece continuare la cura per parecchio tempo dopo aver ottenuto la guarigione di tutti i sintomi clinici.

In base a quanto abbiamo osservato nei nostri ammalati possiamo dire che evitano quasi sicuramente le recidive i pazienti i quali continuano la cura testosteroneica per un periodo di *due anni* o meglio di *trenta mesi* dopo la guarigione.

Ottenuta la guarigione si debbono ancora usare le dosi di mg 100 di testosterone propionato (nei cicli di una iniezione quotidiana per 12 giorni intercalati da iniezioni a giorni alternati per altri 12 giorni) ancora per un periodo di 1-3 mesi; successivamente le dosi possono essere diminuite.

Ogni ammalato richiede un comportamento a sè, in relazione alle particolari condizioni nelle quali viene a trovarsi. Si può tuttavia formulare uno schema capace di servire di orientamento in linea di massima, pur richiedendo di essere adattato caso per caso alle necessità:

a) *nel terzo e nel quarto mese dopo la guarigione*: mg 100 di testosterone propionato un giorno sì e un giorno no; vitamina B₁ mg 50 due volte ogni settimana;

b) *nel quinto e nel sesto mese dopo la guarigione*: mg 50 di testosterone propionato un giorno sì e uno no; vitamina B₁ mg 25 due volte ogni settimana;

c) *dal settimo al trentesimo mese dopo la guarigione*: mg 50 di testosterone tre volte alla settimana; vitamina B₁ mg 25 due volte per settimana.

Un problema molto delicato è quello di stabilire *quando è giunto il momento di sospendere la cura*. È molto meglio a questo proposito abbondare che rischiare di interrompere troppo presto.

Potrà essere decisa la sospensione della cura quando si saranno verificate queste condizioni:

1) scomparsa dei sintomi principali, anzi possibilmente di tutti i sintomi. È bene che l'ascite sia scomparsa da 20-30 mesi. È bene che l'ittero (che è in genere uno dei sintomi più tenaci) sia scomparso anch'esso da qualche tempo. È necessario siano scomparse da moltissimi mesi le emorragie digestive, se queste si erano presentate nel corso della malattia;

2) ottima ripresa delle condizioni generali e delle forze;

3) prove di eucolloidità serica notevolmente migliorate;

4) miglioramento molto spiccato della prova di captazione con isotopi radioattivi;

5) nelle cirrosi atrofiche possibilmente dimostrazione di un ingrandimento del fegato.

16. *Riposo durante la cura.* Il malato deve restare a riposo fisico e morale, evitando ogni attività per tutta la durata della cura. In modo particolare deve restare a riposo se sono presenti alterazioni cardiocircolatorie.

17. *Difficoltà di carattere pratico che si incontrano nel condurre la cura.* I malati che non posseggono propri mezzi economici incontrano spesso grandi difficoltà nel fare la cura a casa propria: perchè non riescono a procurarsi regolarmente i medicinali occorrenti; perchè non possono stare in riposo e quindi si strapazzano; perchè non hanno modo di farsi praticare le iniezioni da persone esperte, ecc. I malati che si trovano in queste condizioni dovrebbero perciò essere curati in ospedale ed esservi trattenuti per il tempo necessario ad ottenere almeno la « stabilizzazione » dell'ascite.

A questo punto potrebbero essere dimessi per periodi di alcune settimane continuando la cura a domicilio; e quindi ospedalizzati di nuovo per essere ricontrollati e per condurre altri periodi di cura sotto la diretta quotidiana vigilanza del medico.

La diagnosi accertata di cirrosi, specie della forma atrofica ascitica, impone di considerare il malato sempre come estrema-

mente grave, anche se esso si trova in una fase in cui la gravità del suo stato ancora non appare. La sua prognosi è estremamente grave perchè la malattia è fatalmente progressiva.

Esso ha perciò necessità di essere curato con urgenza, perchè le perdite di tempo mettono a repentaglio la sua vita e rendono la cura più lunga, più difficile, più incerta.

Purtroppo succede invece di frequente che i malati di cirrosi non riescono a farsi ricoverare negli ospedali, oppure vi riescono soltanto dopo lunghe trafile, trovano difficoltà a farsi dare il testosterone e gli altri medicamenti loro necessari dagli Enti da cui dipendono per la cura, e quando riescono ad averli, li hanno a spizzico, saltuariamente, in quantità spesso insufficienti.

La cura in tal modo viene iniziata con ritardo, procede « a singhiozzo »; viene interrotta molto prima di essere completata.

Tanto per dare degli esempi citiamo soltanto due casi che dimostrano le difficoltà pratiche che ostacolano l'attuazione di una cura: un medico fatta la diagnosi di cirrosi con ascite, prescrive le fiale di testosterone propionato da mg 100.

Il malato con la ricetta si presenta all'Ente da cui dipende per ottenere le medicine. Queste vengono concesse, ma nella quantità di *una scatola*: la scatola contiene soltanto due fiale, sufficienti per due giorni di cura. Passati i due giorni il malato si ripresenta al proprio medico e ottiene una nuova ricetta. Si presenta di nuovo all'Ente e riesce ad avere altre 2 fiale del medicinale. Intanto però sono passati diversi giorni, durante i quali la cura che era appena iniziata, rimane sospesa. E così via, per qualche volta ancora, finchè il malato, che ancora non si è reso conto della gravità della propria malattia, sospende sfiduciato questa troppo laboriosa trafila... con la conseguenza di dover provvedere in altro modo quando le proprie condizioni sono divenute incomparabilmente più gravi e la malattia incomparabilmente più difficile da curare.

Altro esempio: un malato di cirrosi con ascite deve essere dimesso da un ospedale di Roma dopo alcuni mesi di cura. L'ascite è scomparsa, il malato sta bene; il Primario che lo ha curato con molto impegno e tanto successo, sa però che egli ha necessità di continuare ancora per parecchio tempo il trattamento testosteroneico e gli fa la relativa ricetta. Anzi per essere più tranquillo si prende la premura di segnalare e illustrare personalmente il caso al Direttore Sanitario dell'Ente che deve fornire le medicine. Il Direttore Sanitario è convinto della necessità del malato e dà le più ampie assicurazioni al Primario. Il paziente ritorna al proprio domicilio e il giorno seguente manda all'Ente un familiare e questi si sente dire che il malato avrà senz'altro le cure che gli occorrono, soltanto deve recarsi ogni mattina all'ambulatorio per farsi fare le iniezioni, dall'ora tale all'ora tal'altra. E siccome si è in inverno e la stagione è rigida, il paziente che abita lontano e deve fare un lungo tragitto in tram, conclude malinconicamente di non essere stato messo nelle migliori condizioni per salvaguardare la propria salute.

Ci scusi il lettore di esserci dilungati in queste esemplificazioni, ma esse lumeggiano qualcuna delle difficoltà che in pratica il malato di cirrosi incontra per farsi curare.

Bisogna anche dire, per fortuna, che non sempre le cose vanno in questo modo e che qualche Ente mutualistico concede le cure senza intralci burocratici.

Conoscendo tuttavia per lunga esperienza il danno enorme che le pastoie burocratiche non di rado procurano ai malati, ci permettiamo di fare appello agli Enti ed alle Autorità competenti, affinché questi malati vengano messi in condizioni di poter fare la cura sin dall'inizio della loro malattia e di continuarla senza dannose interruzioni, almeno per il periodo minimo indispensabile a rendere poco probabile una recidiva.

La cura dei cirrotici dall'inizio alla fine della malattia costa in genere somme assai forti, anche con le terapie abituali.

Se essi venissero sistematicamente e regolarmente curati col testosterone, tale somma *pro capite* risulterebbe non superiore e

forse minore, con la sostanziale differenza che i cirrotici potrebbero trovare la guarigione in un'alta percentuale di casi, cosa che attualmente non si verifica di certo.

18. *Trattamento della cirrosi bantiana.* Nelle fasi iniziali del morbo di Banti (e in ogni caso di splenomegalia congestizia sclerosa) come è ben noto, « il trattamento di scelta è rappresentato dalla splenectomia ». L'intervento sarà tanto più indicato e sortirà risultati, sia immediati che tardivi, tanto migliori quanto più sarà precoce. L'ideale è d'intervenire « quando è presente soltanto la splenomegalia tutt'al più associata a modica anemia e prima ancora della comparsa di episodi emorragici (FERRATA e STORTI). Tuttavia, secondo gli stessi AA., vi è indicazione all'intervento anche quando siano precedute emorragie digestive purchè, però, siano completamente cessate da tempo e la crasi sanguigna (nel caso migliorata con trasfusioni) sia buona.

La splenectomia è controindicata se vi è sospetto di complicazioni infettive (febbre, leucocitosi); se vi è manifesta compromissione epatica. Se però l'alterazione della funzionalità epatica è *modesta e data da poco tempo* la splenectomia non solo viene assai bene sopportata dal paziente (quando questi venga opportunamente preparato all'intervento), ma esercita oltre al resto una manifesta benefica azione sul fegato, arrestando completamente o almeno rallentando il già iniziato processo cirrotico (FERRARA e STORTI).

La splenectomia migliora la crasi sanguigna e rende meno facili le emorragie.

La splenectomia non è più praticabile e comunque non dà risultati quando la malattia di Banti è arrivata alla fase terminale, cioè quando è insorta cirrosi epatica conclamata. Anche in questi casi tuttavia noi abbiamo avuto ottimi risultati, con guarigione clinica completa, praticando prima il trattamento con testosterone propionato come facciamo nelle cirrosi di Morgagni-Laennec, e una volta ottenuta la stabilizzazione e

poi la regressione di tutta la sintomatologia cirrotica, facendo sottoporre i pazienti alla legatura dell'arteria splenica al suo terzo esterno o alla splenectomia.

Nella nostra casistica figurano 9 casi di cirrosi bantiana in fase ascitica. Quattro di questi casi sono stati sottoposti alla legatura dell'arteria splenica (Operatore il prof. E. SCAVO, Direttore dell'Istituto di Anatomia Chirurgica dell'Università di Roma). L'intervento ha lo scopo di evitare recidive, le quali debbono essere molto temute se non si attenua l'azione nociva esercitata, secondo la concezione del BANTI, dalla milza sul fegato. I nostri quattro cirrotici bantiani, operati tutti e quattro dopo che l'ascite era scomparsa in seguito alla terapia testosteroneica, hanno ottenuto tutti la guarigione clinica. Il primo è in perfette condizioni di salute da undici anni. Gli altri tre pazienti sono in buone condizioni rispettivamente da 5, 4 e 3 anni. Siamo convinti che l'intervento più razionale in questi casi sarebbe la splenectomia, magari seguita da anastomosi spleno-renale. La splenectomia è però intervento più traumatizzante, più grave, e siamo riluttanti a consigliarla in malati che hanno da poco superato fasi gravi cirrotiche.

La splenectomia con successiva anastomosi spleno-renale è stata praticata (operatore prof. VALDONI, allora Direttore dell'Istituto di Patologia Chirurgica, ora Direttore della Clinica Chirurgica dell'Università di Roma) nell'ottobre 1958 ad un altro paziente affetto da cirrosi bantiana. Tale malato tre mesi prima dell'intervento aveva presentato una modica ascite ed era stato sottoposto da allora e sino al momento dell'intervento ad un trattamento testosteroneico, secondo il nostro schema standard, dal prof. BIAGIO URSO. Al momento dell'intervento l'ascite era già scomparsa, le condizioni generali erano molto migliorate. In un altro caso pure operato nel 1958 nell'Istituto di Anatomia Chirurgica (dal Direttore prof. E. SCAVO) fu praticata splenectomia. La malata dopo un decorso postoperatorio un po' grave si è ripresa, sta bene ed è senza ascite da circa 30 mesi.

Risulta in modo indubbio dalla nostra esperienza che il trattamento testosteroneico ha sulla cirrosi bantiana anche molto avanzata una spiccata efficacia non dissimile da quella che esso dimostra nella cirrosi di Morgagni-Laennec.

Con tale mezzo è possibile spesso portare il malato in ottime condizioni generali e far regredire l'ascite fino a completa scomparsa. La splenomegalia però ed i segni di inibizione midollare splenogena permangono, per cui è necessario sottoporre il malato ad intervento che lo liberi dalla nociva influenza della milza.

Dopo tale intervento la terapia testosteroneica deve essere ancora continuata per molti mesi, con le stesse regole che usiamo nei malati di cirrosi di Morgagni-Laennec.

Anche la inosservanza di questa precauzione espone il malato a recidiva dei sintomi di cirrosi, nonostante l'avvenuto intervento, come si è verificato in uno dei nostri casi.

Riassumendo quanto abbiamo esposto per la cirrosi bantiana possiamo dire:

- 1) la cirrosi bantiana risponde al trattamento testosteroneico in modo simile alla cirrosi di Morgagni-Laennec;
- 2) tale trattamento permette di rendere operabili dei malati che già avevano superato la fase di operabilità;
- 3) l'intervento sulla milza (legatura dell'arteria splenica, oppure splenectomia) deve essere praticato quando (per la persistenza dei segni di inibizione midollare splenogena) si abbia ragione di temere la recidiva dei sintomi della cirrosi;
- 4) dopo l'intervento è necessario continuare il trattamento testosteroneico con gli stessi criteri che si seguono nella cirrosi di Morgagni-Laennec, allo scopo di evitare le recidive, le quali in tali condizioni non sono impedito dal solo intervento chirurgico sulla milza.

19. *Inconvenienti che insorgono nel corso della cura testosteroneica.* La esperienza acquisita in parecchie centinaia di casi di cui oltre 470 controllati direttamente da noi e gli altri

attraverso le notizie forniteci dai loro medici curanti, ci permettono di affermare che il metodo di cura non provoca inconvenienti di una qualche gravità.

In qualche raro caso dopo intense somministrazioni di testosterone compaiono turgore e sensazioni dolorose alle mammelle (anche negli uomini). In tali casi, se i disturbi sono di qualche intensità, si può sospendere *per pochi giorni* il testosterone per riprenderlo poi con le consuete modalità.

All'inizio della cura in alcuni casi si osservano diminuzioni della diuresi ed accentuazione degli edemi. La comparsa di questi fatti tuttavia è risultata più evidente nei primi gruppi di nostri malati. Negli ammalati osservati in questi ultimi anni i fenomeni in parola si sono presentati rarissimamente e con intensità minima tanto da non essere quasi mai avvertiti dai malati.

Ha contribuito a migliorare questo comportamento il fatto che abbiamo proceduto alla somministrazione del testosterone scalarmente e che col crescere dell'esperienza abbiamo potuto regolare meglio la somministrazione della vitamina B₁ e dei diuretici (vedi paragrafi: Medicamenti fondamentali; Diuretici; Riassunto e schema pratico per l'applicazione del metodo di trattamento).

È molto importante però tenere presente che FIEGEL e KELLING hanno osservato in taluni casi una ritenzione idrica che essi dicono addirittura pericolosa per la vita. L'immediato apporto di potassio eliminò la ritenzione per compenso elettrolitico.

Altro effetto secondario che si osserva in una percentuale piuttosto elevata di casi, è la comparsa di un colorito rosso-brunastro, talvolta molto spiccato, del viso e di altre parti cutanee.

In un discreto numero di malati compare un'acne, persistente e notevolmente diffusa.

In altri compaiono numerosi piccolissimi elementi pustolosi. Nel liquido purulento contenuto in tali elementi si è riscontrata la presenza di stafilococchi.

Sia nelle donne che negli uomini si verifica aumento dell'appetito sessuale. Negli uomini quasi regolarmente viene ripristinata la potenza sessuale.

Nelle donne si ha pure la comparsa di fenomeni di androgenismo (specialmente irsutismo, modificazione del tono della voce, ipertrofia del clitoride). Questi fenomeni cominciano a comparire dopo i primi mesi di trattamento testosteroneico e si fanno più evidenti col progredire della terapia, soprattutto se non si interviene in modo adeguato (vedi paragrafo: Medicamenti aggiuntivi consigliabili nelle donne).

Non di rado essi dispiacciono notevolmente alle pazienti. Considerati in rapporto alla estrema gravità della cirrosi tuttavia non si può che attribuire loro una modesta importanza, tanto più che regrediscono al termine della cura.

20. *Sindrome porta-cava (Encefalopatia porta-cava)*. Buoni risultati si sono ottenuti in un paziente di 49 anni operato quattro anni e mezzo prima del ricovero nella nostra Clinica per anastomosi porta-cava. Il paziente ci venne trasferito dalla Clinica Neuropsichiatrica, dove era stato ricoverato per un gravissimo stato confusionale « per cerebropatia tossica endogena ». Egli presentava una caratteristica e purtroppo gravissima sindrome porta-cava.

Operato per una cirrosi epatica ascitica aveva avuto ottimo vantaggio per quanto riguardava l'ascite, che era scomparsa e non si era più presentata; ma era andato incontro a grave deterioramento generale e a gravi fenomeni psichici per i quali era stato ricoverato in Clinica psichiatrica (obnubilamento e torpore della coscienza, perdita della memoria, incoerenza, gravi disturbi del comportamento, fino a defecare per terra nella stanza di fronte ad altre persone).

Venne da noi trattato a lungo con derivati dell'acido glutammico, estratti epatici, glucosio e insulina, endoneutralio e altre terapie disintossicanti, con testosterone propionato e vitamina B₁, secondo il nostro metodo di cura della cirrosi.

Le sue condizioni psichiche migliorarono sensibilmente.

Le prove di eucolloidità sierica per la funzionalità epatica all'ingresso davano questi risultati:

— TAKATA-ARA + + + + ;

— KUNKEL + + + ;

— GROSS I ;

— Urobilinuria + + + .

Si osservava:

— fegato non palpabile;

— milza palpabile a 3 cm. dall'arcata costale;

— azotemia 0,70;

— glicemia al momento del ricovero g 2,50‰ poi rapidamente diminuita a g 1,25‰;

— colesterinemia mg 210%;

— bilirubinemia; tot. 1,38%; D. mg 0,65%;

— H. VAN DEN BERGH: indiretta +, diretta ritardata +;

— protidemia totale: g 7,10; albumina 49,7%, globuline alfa uno: 4,8; alfa due 7,8; beta: 12,2; gamma: 25,5%;

— globuli rossi 2.600.000; globuli bianchi 7.500; Hb. 65; N. 68; E 2; L. 24; M. 6.

Come si è detto il paziente non presentava ascite nè edemi. Rimase ricoverato nella Clinica tropicale - Centro Italiano di Gastro-enterologia dal 16 aprile al 24 settembre 1960.

Fu poi trasferito in un reparto cronici con la prescrizione di continuare la cura di testosterone, Vitamina B₁, estratti epatici antitossici, derivati dell'acido glutammico, ecc.

Al momento di essere dimesso il paziente si trovava in buone condizioni fisiche e sembrava stabilizzato, con notevole miglioramento nelle condizioni psichiche. Con la sospensione delle cure disintossicanti non era ricaduto nello stato di grave alterazione psichica. Sembrava potersi sperare che il trattamento testosterone associato con vitamina B₁ fosse stato in grado di migliorare lo stato funzionale del fegato e quindi di evitare complicazioni neurotossiche.

La prognosi restava tuttavia gravissima per quanto riguardava le condizioni psichiche e poche erano le speranze che il paziente potesse ritrovare la lucidità mentale e la memoria anche perchè il trattamento testosterone e vitaminico B₁ era stato praticato tanto tardivamente.

21. *Riassunto e Schema pratico del nostro metodo di trattamento della cirrosi epatica con alte dosi di testosterone e vitamina B₁*. Medicamenti fondamentali indispensabili sono il testosterone e la vitamina B₁.

Questi medicamenti possono essere usati, in linea generale, secondo il seguente schema, schema che naturalmente deve essere adattato caso per caso alle necessità individuali, quando ciò sia richiesto da particolari condizioni del malato.

1^a e 2^a settimana: 1 iniezione di testosterone propionato di mg 50 a giorni alternati.

1 iniezione di mg 100 di vitamina B₁, due volte alla settimana.

3^a e 4^a settimana: 1 iniezione di testosterone propionato di mg 50 ogni giorno.

1 iniezione di mg 100 di vitamina B₁, due volte alla settimana.

5^a e 6^a settimana: 1 iniezione di testosterone propionato di mg 100 a giorni alternati.

1 iniezione di vitamina B₁ di mg 50, due volte alla settimana.

7^a e 8^a settimana: 1 iniezione di testosterone propionato di mg 100 ogni giorno.

1 iniezione di vitamina B₁ di mg 50 due volte alla settimana.

9^a e 10^a settimana: 1 iniezione di testosterone propionato di mg 100 a giorni alterni.

1 iniezione di vitamina B₁ di mg 50 due volte alla settimana.

Nelle settimane seguenti: una iniezione di testosterone propionato di mg 100 tutti i giorni per due settimane e poi una iniezione di testosterone propionato a giorni alterni per altre due settimane e così via.

Durante tutto il periodo di trattamento con testosterone è necessario continuare anche le iniezioni di vitamina B₁ mg 50 due volte alla settimana.

Insieme con il testosterone e con la vitamina B₁ può essere fatto qualsiasi altro trattamento possa risultare consigliabile (estratti epatici, vitamina B₁, cortisonici, ecc.).

Specialmente utili sono i diuretici come la clorotiazide, l'idroclorotiazide e la formoguanamina, finchè sono presenti ascite ed edemi.

La terapia testosterone associata con vitamina B₁ alle dosi sopra descritte deve essere continuata fino a 3-4 mesi dopo la scomparsa dell'ascite. Dopo questo periodo il trattamento testosterone deve essere continuato a dosi minori (per es.: testosterone propionato mg 100 a giorni alterni, vitamina B₁ mg 50 una volta la settimana, poi mg 50 a giorni alterni, vitamina B, mg 50 una volta la settimana per almeno ancora 24-30 mesi).

Nelle donne, per evitare, nei limiti del possibile, fenomeni di virilismo, è consigliabile usare, dopo che l'ascite è scomparsa, un preparato testosterone-simile scarsamente androgenico (per es. l'androstanolone propionato od un'altra preparazione similare).

Nelle donne noi usiamo anche (sempre per evitare per quanto possibile i fenomeni di androgenismo), preparati follicolinici e progesteronici (per esempio: una iniezione di Ginandrolo depositum ogni 28 giorni, e di Neo-Luteon depositum, una fiala 18 giorni dopo ogni iniezione di Ginandrolo per due-tre mesi).

La cura deve essere iniziata il più presto possibile, cioè appena fatta la diagnosi.

Il paziente deve restare a riposo. Deve fare dieta ipolipidica e modicamente iperprotidica, con scarsissimo sale. Non deve assolutamente bere alcoolici.

La cura deve essere continuata per lunghissimo tempo cioè per 2-3 anni dopo la guarigione dei sintomi clinici.

Se nella anamnesi figurano la malaria, la lues, la amebiasi, queste malattie debbono essere curate anche se da molto tempo non danno sintomi (vedi paragrafi corrispondenti).

RASSEGNA DELLA BIBLIOGRAFIA RIGUARDANTE IL TRATTAMENTO DELLA CIRROSI EPATICA CON PREPARATI ANDROGENI

DE GENNES (cit. dalla FRIEDMANN) nella seduta del 6 ottobre 1944 comunicò alla Société Médicale des Hopitaux di Parigi di aver trattato con iniezioni intramuscolari di propionato di testosterone alla dose di mg 25 ogni due giorni, per la durata di 34 giorni, un malato di cirrosi pigmentaria semplice senza diabete, senza ascite, senza disturbi cardiaci, ma presentante chiare alterazioni genitali che avevano preceduto di un anno la sindrome clinica.

A cominciare dalla quarta iniezione, lo stato del malato aveva presentato un miglioramento che si era prolungato sino al quarantesimo giorno. In seguito il malato divenne di nuovo astenico; tuttavia il miglioramento generale persistette: l'epatomegalia e la pigmentazione si attenuarono.

Nei mesi seguenti furono fatte al malato 10 iniezioni al mese di mg 25 ognuna di testosterone propionato, con risultati apprezzabili benchè meno netti. Il malato ingrassò di 12 kg; il fegato diminuì di due terzi; lo stato generale si mantenne buono per tutto il periodo di osservazione.

Un altro caso di cirrosi pigmentaria con siderosi epatica trattato con testosterone per iniezioni e per impianto fu descritto nel 1950 da ABAZA, A. PARAF, I. DESESCHALIER e M. GREGOIRE (citati dalla FRIEDMANN). Il malato presentava insufficienza miocardica, surrenalica e testicolare. La pigmentazione del malato divenne assai discreta; il metabolismo degli idrati di carbonio non risultò modificato durante il trattamento; la prova dell'iperglicemia provocata era normale prima e dopo il trattamento.

La FRIEDMANN OLSZEWSKA A.I. nella sua tesi riferisce su due casi di cirrosi bronzina trattati con testosterone per impianto (mg 400 di acetato di testosterone). Si ebbe in qualche settimana un netto miglioramento: si ebbe diminuzione dell'astenia; il sistema pilifero dimostrò tendenza a ridivenire normale; la melanodermia divenne molto discreta; il fegato diminuì nettamente di volume; l'impotenza scomparve; la glicemia restò al tasso normale. L'Autrice mette in guardia invece contro i pericoli che presenta il metil-testosterone, avendo osservato in seguito al suo uso due casi di morte per ipoglicemia.

ROSENAK, MOSER e KILGORE nel 1947 in dodici uomini affetti da cirrosi epatica, tutti da ritenere su base alcoolica, somministrarono testosterone propionato in dosi varianti da mg 25 a mg 100 tre volte per settimana. Occasionalmente impiegarono dosi più elevate. Tutti i pazienti presentavano cirrosi avanzata; dieci avevano avuto ascite.

Tutti i malati avevano segni di squilibri ormonici, come « Spider naevi », ginecomastia, atrofia testicolare, e alterazioni dei capelli, e tutti presentavano perdita della *libido* e della potenza sessuale.

Il trattamento testosteroneico fu applicato partendo dalle osservazioni sperimentali, che dimostrano una azione stimolante specifica sulle cellule epatiche dietro somministrazione di androgeni ad animali, e, d'altra parte, dalla conoscenza che in pazienti con cirrosi del fegato si riscontra la esistenza di un ricambio azotato negativo, ben sapendo che gli idrogeni provocano la positivizzazione del ricambio azotato.

Gli A.A. concludono le loro osservazioni rilevando che la aggiunta di testosterone propionato alla comune terapia (dieta iperproteica, idrolisati proteici, complesso vitaminico B, estratti epatici), in malati di cirrosi avanzata aveva dimostrato di determinare un miglior effetto terapeutico, clinicamente rilevabile, benchè le prove funzionali epatiche non avessero dimostrato particolari miglioramenti.

Pur ritenendo possibile che i benefici ottenuti col testosterone in questi casi potessero essere stati non specifici, ma consistere in un miglioramento delle condizioni generali di salute, senza specifici effetti sui processi patologici epatici, pensarono tuttavia che l'aggiunta di testosterone alle terapie abituali fosse una valida aggiunta alla cura di tali pazienti.

Pure interessantissime sono le ricerche di PELLEGRINI e dei suoi collaboratori MALAMANI, CEI, ALLEGRI, FERRARI, MARTINETTI, sull'azione terapeutica del testosterone nella cirrosi e sulle modificazioni indotte nella protidemia, come pure nella steatosi epatica sperimentale (1948-1949).

Tali Autori partendo dalla nozione di una steatosi epatica sperimentale da castrazione e della sua regressione con estratti testicolari, nonchè dalla conoscenza di una azione da parte di essi sull'alterata protidemia di diversi stati morbosi, prospettarono alcune possibilità terapeutiche nel campo di quelle epatopatie che sembrano comportare alterazioni lipidiche e protidemiche.

In particolare prospettarono la possibilità di un trattamento con ormoni sessuali maschili della cirrosi epatica atrofica con ascite, forma morbosa che comporta una spiccata disprotidemia e nella patogenesi della quale pare documentata l'importanza della steatosi.

Nel 1949 il PELLEGRINI riferì sui risultati ottenuti in 19 casi con un trattamento di propionato di testosterone. Alcuni casi erano stati seguiti per un periodo oltrepassante anche i 4 anni.

I malati erano sottoposti ad iniezioni quotidiane o a giorni alternati di mg 50-25 di propionato di testosterone.

Tale trattamento in cirrotici epatici con ascite, scrive il PELLEGRINI, è seguito in diversi casi da aumenti notevoli della diuresi con riduzioni del trasudato addominale.

Il PELLEGRINI conclude che il trattamento con propionato di testosterone di soggetti affetti da cirrosi epatica di LAENNEC con ascite è seguito, in una gran parte dei casi, dal ristabilirsi

di un ricambio idrico apparentemente normale con miglioramento molto spiccato delle condizioni generali. Con lo stabilirsi di un ricambio idrico apparentemente normale, incrementa il tasso protidemico e il rapporto sieroalbumina/sieroglobuline; la pressione colloid-osmotica cresce a valori non troppo lontani dalla norma e le diverse prove documentano pure miglioramenti netti della funzionalità epatica e della già alterata colloidità del plasma.

I lavori sull'argomento si sono fatti in seguito più numerosi e molti hanno avuto come punto di partenza le nostre pubblicazioni affermanti la capacità del testosterone di portare a guarigione clinica la cirrosi.

Risultati molto favorevoli del tutto paragonabili a quelli da noi riscontrati, sono stati ottenuti dal LIPPI in un gruppo di malati trattati col nostro metodo nell'ospedale reale di Taiz (Yemen) nel 1952-53, e similmente dal SERVINO (1955).

Il PALLUCCHINI ha riferito su quattro casi di tipica cirrosi epatica di MORGAGNI-LAENNEC trattati con enantato di testosterone per un periodo di sei mesi. In tre di essi ebbe un miglioramento clinico di tale evidenza che a termine del trattamento si poté emettere il giudizio di « guarigione clinica », mentre si osservava, parallelamente al miglioramento clinico, un progressivo normalizzarsi della funzionalità epatica indagata mediante la prova del potere idrolizzante del siero sulla procaina. Anche le altre indagini di laboratorio (colesterolemia, protidemia, prove di labilità plasmatica, ecc.) hanno costantemente avvalorato il rilievo del miglioramento. In base ai risultati conseguiti ed a quanto riferito dalla letteratura il PALLUCCHINI afferma: *la possibile influenza del trattamento testosterone, oltre che sul connettivo e sul circolo portale, anche sul parenchima epatico* (influenza che noi pure riteniamo si debba ammettere). Successivamente alla pubblicazione del suo lavoro lo stesso A. in una comunicazione privata riferiva di aver trattato altri 5 pazienti, sempre con enantato di testosterone, ottenendo in tre *risultati brillanti* negli altri due *risultati negativi*.

Sull'impiego del testosterone deposito nel trattamento della cirrosi epatica FERUGLIO e CHIANDUSSI riferiscono in base alla osservazione clinica di 7 casi. Gli AA. nelle conclusioni generali del loro lavoro affermano che è difficile poter dare un giudizio sulla reale efficacia della terapia testosteroneica, perchè questa è stata praticata in associazione col complesso di altre terapie che solitamente vengono attuate con alterna efficacia (trasfusioni di sangue e di plasma, complessi vitaminici, estratti epatici, dieta iposodica normoprotidica, ipolipidica).

I vantaggi riscontrati, secondo FERUGLIO e CHIANDUSSI sono stati piuttosto lievi e si sono tradotti solamente in un andamento clinico apparentemente favorevole e non costante in tutti i casi. Anche nei casi in cui si nota un miglioramento della cenestesi non si ha mai una regressione della positività delle prove sierocolloidali: si ha soltanto un relativo aumento della concentrazione proteica a cui verosimilmente consegue la scomparsa dell'ascite e dell'edema.

Noi non ci saremmo meravigliati di trovare che i due AA. avessero avuto risultati inferiori a quelli degli altri ricercatori e ciò per varie ragioni:

1) perchè essi hanno usato testosterone deposito, che anche nella nostra esperienza (come abbiamo già da tempo riferito) ha dimostrato efficacia inferiore a quella del testosterone propionato;

2) perchè il trattamento testosteroneico è stato da essi praticato per periodi brevi, e tale da fare escludere già *a priori* risultati risolutivi.

(I malati di cui è indicato il periodo di cura sono stati trattati per periodi di tempo varianti da un minimo di un mese a un massimo di 4 mesi).

Non consideriamo a questi effetti i due ammalati deceduti (casi 3 e 5) e l'ammalato uscito in stato agonico (caso 2); di un malato non è precisato il periodo di durata del trattamento (caso 6); il caso 1 ha avuto 4 mesi di trattamento, il caso 4 ha

avuto 80 giorni di trattamento, il caso 7 ha avuto *un mese* di trattamento;

3) perchè non risulta inoltre che sia stata fatta nei vari casi, sistematicamente, una adeguata somministrazione di vitamina B₁, come invece è indispensabile fare.

Ma nonostante le condizioni indubbiamente sfavorevoli nelle quali (per le ragioni suesposte) è stata condotta la terapia, gli AA. riferiscono di aver avuto negli altri quattro casi i seguenti risultati (riferiti secondo la numerazione della casistica di FERUGLIO e CHIANDUSSI):

Caso 1. — Prima della terapia ascite di grado notevole, edemi discreti, diuresi 500 cc.

Dopo 120 giorni di terapia si assiste alla scomparsa della ascite, scomparsa degli edemi, evidente miglioramento della sintomatologia clinica.

La protidemia totale da g 6,50 sale a g 9,05%.

La situazione permane tale a distanza di 10 mesi.

Caso 4. — Entra in Istituto in stato di coma epatico con ittero evidente. Epistassi. Ascite. Respiro stertoroso. Stato di agitazione psico-motoria.

Con opportuni trattamenti (acido glutammico, complessi vitaminici, levulosio, antibiotici, cortisonici, fattori lipotropi), si riesce a migliorare la situazione iniziale e allorchè questa non desta più serie preoccupazioni (dicono gli AA.) si associa la terapia con testosterone deposito (100 mg al giorno per 80 giorni).

Si assiste al « miglioramento delle condizioni generali, che va progressivamente aumentando ». L'ascite scompare, la cene-stesi ritorna normale. L'ittero regredisce e le condizioni permangono buone a distanza di 6 mesi.

Caso 6. — Etilista. Sindrome pellagroide in soggetto con alterazioni epatiche di tipo cirrotico. Non ascite. Non edemi. Epatomegalia. Dopo un periodo di trattamento di cui non è precisata la durata, il p. riacquista notevole senso di benessere,

scompare la sindrome pellagroide, migliora notevolmente la anemia. Riprende l'appetito.

Caso 7. — Etilista. Da vario tempo turbe dispeptiche. Dolori all'epigastro e all'ipocondrio destro. Alvo irregolare. Epatomegalia di modesta entità. Pallore.

Trattamento per un mese. Il p. trae evidente giovamento nella sintomatologia soggettiva. Obbiettivamente appare notevolmente migliorato. Si nota un aumento del peso corporeo di un kg.

Questi AA. hanno avuto dunque 4 casi favorevoli su 7, risultato tutt'altro che trascurabile se si tiene conto del preparato usato (forse non il più consigliabile) e, a quanto pare, della non regolare somministrazione della vitamina B₁.

Su tutti questi casi bisogna invece fare molte riserve per la prognosi in quanto (ripetiamo ancora), i casi trattati per tempo così breve quasi sempre recidivano. Noi stessi e tutti gli AA. che si sono occupati dopo di noi dell'argomento hanno tenuto a sottolineare che la cirrosi, per la sua gravità e la sua tenacia, richiede di essere trattata con precisione di metodo e per un periodo di tempo protratto.

Un ponderato e pregevole lavoro clinico-terapeutico è stato fatto, con enantato di testosterone, da LORUSSO e FINELLI.

Essi hanno trattato 21 cirrotici, per la maggior parte cirrosi di LAENNEC (19 uomini e 2 donne) tutti in fase ascitica, alcuni in fase molto avanzata ed in condizioni estremamente gravi. Nonostante tali condizioni in 6 su 21 *hanno ottenuto risultati più che mai positivi, in quanto si è avuto remissione completa di tutti i sintomi più rilevanti della malattia.*

Nei casi favorevoli i pazienti hanno la sensazione subiettiva nella guarigione. Oltre all'ascite ed agli edemi, scompaiono anche i versamenti, se presenti, in altre cavità, i circoli collaterali di compenso, il subittero, le proteine aumentano, sino a tornare alla norma in qualche caso, e del pari verso la norma ritorna il rapporto albumina-globuline.

I buoni effetti della terapia, scrivono gli AA., si sono palesati in alcuni casi fin dalle prime settimane, in altri dopo alcuni mesi.

I casi che hanno avuto risultati così favorevoli da poter essere considerati *cl clinicamente guariti* risultano in cura, al momento della stesura del lavoro, da un minimo di mesi cinque a un massimo di anni due.

Sia i casi « guariti » che quelli migliorati restano sotto osservazione.

In complesso su 21 casi vi sono stati 6 decessi, 9 casi migliorati, 6 casi clinicamente guariti.

I casi che non hanno risposto favorevolmente al trattamento, si riferiscono a quelli che si trovavano in gravi condizioni sin dall'inizio della cura, fra cui tre erano anche luetici. Questi ultimi benchè trattati con la cura specifica, hanno continuato a peggiorare sino all'*exitus*.

Gli insuccessi della cura (casi 6) sono da attribuirsi ad una particolare gravità della malattia epatica: lo stato avanzato della malattia, l'esistenza di lesioni cardiache (un caso), diabete (un caso). L'esame della casistica, scrivono gli AA. dimostra che in nessun caso si sono avuti casi sfavorevoli o effetti tossici in dipendenza del trattamento ormonale.

I migliori risultati si sono avuti nei casi iniziali (casi sei) ed anche quando i benefici non sono stati risolutivi e tali da portare il malato alla guarigione clinica, per lo più si sono avuti — anche se parziali e transitori — risultati soddisfacenti (casi nove).

L'efficacia della cura testosteronica nella cirrosi epatica secondo il nostro metodo venne successivamente confermata dal CHIANCA.

FIGEL e KELLING hanno trattato con il nostro metodo 21 casi di cirrosi epatica *ottenendo un considerevole miglioramento in casi di cirrosi, che per lo innanzi non rispondevano alla terapia.* Dei 21 casi otto riguardavano malati già in

coma, 8 casi di cirrosi scompensata, 5 casi di cirrosi compensata.

Tralasciando di considerare i risultati ottenuti nel coma (complicazione sulla quale la terapia testosteroneica non è direttamente attiva, come in tutte le nostre pubblicazioni abbiamo segnalato), riferiamo brevemente i risultati ottenuti da FIEGEL e KELLING negli altri tredici casi. Essi hanno osservato che l'effetto diuretico sotto lo stimolo della somministrazione dell'androgeno è assai impressionante. Se prima di essa con l'uso dei diuretici era possibile soltanto una scarsa eliminazione, questa raggiunge col trattamento combinato eliminazioni giornaliere fino a 3.000 cc. La sensazione di sete non è considerevole, malgrado questa altissima eliminazione. L'ascite scompare spesso in brevissimo tempo. Una puntura addominale nello stadio iniziale si rende necessaria solo in casi con forti spostamenti oppure con dispnea di alto grado.

Anche il secondo gruppo di cirrotici (che nella maggior parte si trovavano già da tempo in uno stato di scompenso) mostrò in parte risultati sorprendentemente buoni.

Praticamente si poteva in ogni caso, anche se non completamente riassorbire l'ascite, almeno interrompere il suo ulteriore formarsi e dopo un trattamento di 3-4 mesi si potevano dimettere quattro casi per un ulteriore trattamento ambulatorio. Gli altri si trovavano ancora in osservazione al momento della pubblicazione del lavoro, escluso un caso venuto ad *exitus* alla fine del primo ciclo (cioè poco dopo l'inizio del trattamento) dopo un visibile miglioramento dello stato, a causa di una infrenabile emorragia da varici esofagee, ed un altro caso deceduto per un fatto embolico con aritmia totale.

Il gruppo delle cirrosi compensate riferito da FIEGEL e KELLING mostrò un miglioramento più rapido dello stato generale. Con un trattamento abbastanza protratto era possibile la normalizzazione delle prove di funzionalità epatica.

Gli AA. hanno osservato fatti di ritenzione idrica, che essi giudicarono addirittura pericolosa per la vita, fatti questi che

da noi sono stati osservati soltanto con intensità assai minore e mai in grado tale da apparire preoccupanti e tanto meno pericolosi per la vita del p. Comunque FIEGEL e KELLING fanno la importante constatazione che l'immediato apporto di potassio elimina la ritenzione per compenso elettrolitico.

In un lavoro successivo FIEGEL e KELLING riferiscono sui risultati ottenuti nella cirrosi con fenilpropionato di norandrostenolone alla dose di mg 50 ogni tre giorni; associato talvolta con prednisone e prednisolone. Essi affermano che le esperienze fatte con androgeni nel trattamento della cirrosi del fegato e delle epatiti croniche parlano in favore di una superiorità di tale trattamento in confronto coi trattamenti abituali. Il trattamento infatti permette di recuperare e di rendere di nuovo atti al lavoro anche dei malati gravemente scompensati. Soltanto i malati che avevano cominciato la cura in fase terminale e già in coma non furono influenzati.

Il metodo di terapia a base di testosterone fu applicato da FAMELI e TRESCA nel Reparto Medicina dell'Ospedale « I Menen » di Asmara, in 19 malati di cirrosi epatica, tutti in condizioni particolarmente gravi e presentanti in genere associazione di altri fattori morbosi (lues, anchilostomiasi, tbc. polmonare, ecc.). La cirrosi si presentava in tutti in stato di avanzato scompenso.

Dei 19 pazienti, 9 sono arrivati a guarigione clinica, 2 sono migliorati, gli altri 8 hanno risposto negativamente alla cura.

Essi sottolineano in modo speciale la favorevole risposta al trattamento osservata nei cirrotici luetici (8 casi).

Nel valutare i risultati ottenuti gli AA. fanno rilevare oltre le condizioni particolarmente gravi di ciascun malato, anche la più accentuata tendenza ascitogena ed il decorso più rapido che la cirrosi atrofica ha presso i nativi eritrei in confronto agli europei, come è stato segnalato dal FERRO-LUZZI.

MANICA e PERONE hanno usato nella terapia di 6 casi di cirrosi epatica in diverso grado di evoluzione, come pure di un caso di epatite ad evoluzione cronica e di un caso di steatosi

epatica, il metilandrosterone ad alte dosi. I soggetti, appartenenti ad ambo i sessi, sono stati trattati con mg 100 di metilandrosterone al giorno in tre iniezioni. Gli Autori scrivono che i pazienti sono stati trattati per periodi varianti tra 6 e 42 giorni.

Dall'esame dei loro casi però non risulta alcun paziente trattato per 6 giorni; 4 pazienti risultano trattati per 10 giorni; 3 pazienti per 14 giorni ed 1 paziente per 42 giorni.

Gli Autori in base alla loro casistica fanno numerose considerazioni mettendo in rilievo sia effetti positivi che negativi (cioè, per meglio dire, risultati non ottenuti).

Data però la estrema brevità del periodo di trattamento non è possibile dare un qualche concreto valore ai risultati osservati negli esperimenti riferiti.

Merita invece di essere rigettata la affermazione che « le dosi di testosterone necessarie per conseguire risultati tangibili sono così elevate da indurre fenomeni secondari riportabili direttamente all'azione propria dell'ormone ».

Questa affermazione è contraria a quanto è stato osservato da noi su quasi 500 malati e a quanto è confermato da tutti gli AA. che hanno praticato il trattamento della cirrosi con il nostro metodo.

Il BERTOLA ha usato l'associazione del propionato di testosterone con cortisonici.

I risultati ottenuti con questa associazione costituiscono essi pure una conferma dei risultati del nostro metodo di cura, pur essendo, secondo quanto scrive l'A., *inferiori a quelli osservati dagli studiosi col solo ormone maschile.*

Per la valutazione dei risultati è stato preso in considerazione il comportamento dello stato soggettivo ed obiettivo del paziente, del ricambio idrico e salino, del quadro proteico, della colesterolemia e delle prove di flocculazione.

In 5 pazienti su 14 (36,5%) si sono ottenuti risultati quanto mai favorevoli e tali da poter essere considerati come guarigioni cliniche a distanza di oltre sei mesi dalla cessazione della cura,

in quanto sono state osservate la scomparsa dell'ascite e degli edemi e la remissione dei sintomi della malattia. Si trattava di 3 pazienti affetti da cirrosi epatica ipertrofica, di cui 1 con ascite e 2 senza, e di 2 casi di cirrosi epatica atrofica ascitica; nessuno di essi aveva ancora subito paracentesi e tutti erano in fase iniziale di malattia. In questi cirrotici i benefici effetti della cura si sono manifestati dopo 1-2 mesi o poco più di terapia.

In altri 4 pazienti (27%) — 2 affetti da cirrosi epatica ipertrofica e 2 da cirrosi epatica atrofica ascitogena — gli edemi e l'ascite sono notevolmente diminuiti, ma lo stato generale ed epatico sono migliorati di poco, cosicchè il risultato è stato considerato « medio », mentre in altri 5 casi (36,5%) — 2 di cirrosi epatica ipertrofica e 3 di cirrosi epatica atrofica — tutti con ascite, i risultati sono stati mediocri o nulli.

In questi due ultimi gruppi si è notato che, insistendo nella cura, pazienti che sembravano non trarre alcun vantaggio dal trattamento hanno invece presentato un miglioramento della ascite, degli edemi e talvolta di alcuni altri segni della malattia. È importante, rileva l'A., che i pazienti che non hanno risposto al trattamento erano in fase avanzata di malattia ed alcuni in gravi condizioni già all'inizio della cura.

GRASSI e CAGIANELLI (1952 cit. da CAGIANELLI) hanno trattato 10 casi di cirrosi epatica, 2 di epatopatia cronica ad evoluzione sclerogena e due di steatosi epatica diffusa, con prednisone e 4-cloro-testosterone acetato, in tre sole osservazioni (una di cirrosi e le altre due di steatosi epatica) è stato usato il solo prednisone.

Questo è stato somministrato alla dose di 30 mg pro die per 40-50 giorni seguiti poi da una cura di mantenimento con mg 10 pro die per due-tre mesi. Contemporaneamente hanno somministrato nella maggior parte dei casi, 4-cloro-testosterone acetato alla dose giornaliera di mg 40, tanto nel periodo di attacco che in quello di mantenimento.

Secondo il GRASSI la terapia prednisonica da sola determina nell'ambito della cirrosi epatica modificazioni umorali ed ana-

tomo-istologiche favorevoli, pur tuttavia se protratta a lungo può indurre variazioni del quadro proteico che si traducono nel ridursi talora notevole del patrimonio protidico, per l'azione anti-anabolica prodotta dai cortisonici in questo settore del ricambio.

I soggetti trattati con l'associazione prednisone + 4 cloro-testosterone acetato hanno mostrato, rispetto a quelli trattati con solo prednisone, un netto miglioramento della nutrizione generale, una maggiore ripresa dell'appetito per i cibi e una migliore cenestesi.

Anche le lesioni istologiche, in ispecie per ciò che attiene alla componente parenchimale, sembrano giovare maggiormente di tale associazione farmacologica che del solo prednisone. L'A. sottolinea che i maggiori effetti si osservano in quei malati che hanno praticato un trattamento protratto per lungo tempo. I pazienti che avevano spontaneamente interrotto il trattamento sono andati incontro ad una ripresa della sintomatologia clinica e talvolta addirittura a coma epatico.

VIOLA P. e STROPOLONI A. hanno trattato 14 casi di cirrosi epatica di MORGAGNI-LAENNEC ascitica e 2 anascitica, con il metodo da noi proposto.

Otto dei sedici casi hanno ottenuto la guarigione clinica in un periodo di tempo variante tra due e undici mesi, con scomparsa di tutti i sintomi della malattia, tra cui principalmente la scomparsa dell'ascite, degli edemi, del subittero, la normalizzazione o il miglioramento del quadro protidemico con ritorno alla normalità o quasi del rapporto albumine-globuline. Miglioramento delle condizioni generali dei soggetti, i quali hanno la sensazione subiettiva di guarigione.

Un caso attualmente in corso di trattamento da 5 mesi, ha visto scomparire quasi completamente l'ascite ed ha avuto un miglioramento così cospicuo delle condizioni generali tanto che il paz. ha avuto la sensazione di essere guarito. Naturalmente il trattamento verrà continuato anche dopo la completa remissione della sintomatologia come previsto dal metodo.

Fino al momento in cui questa nostra pubblicazione è stata affidata alla stampa, tali risultati si mantengono costanti per periodi di osservazione che variano, nei singoli casi, da un minimo di 2 mesi ad un massimo di 2 anni e 3 mesi.

Alcuni dei casi che non hanno ottenuto la guarigione clinica sono stati trattati per periodi di tempo che debbono essere considerati troppo brevi, ben sapendo che per ottenere risultati risolutivi occorre talvolta protrarre a lungo il trattamento.

Un trattamento di mantenimento deve essere continuato per parecchi mesi, ed eventualmente a dosi ridotte e più distanziate, dopo aver ottenuto la guarigione clinica, per evitare le recidive che altrimenti si verificano facilmente.

Il metodo di trattamento modifica profondamente l'evoluzione clinica e la prognosi della cirrosi aprendo una nuova strada in questo campo così arduo della terapia.

Nel dicembre 1960 il VIOLA, in una comunicazione al Convegno Gastro-enterologico — Roma EUR — Mostra Internazionale della Sanità, diede ulteriori notizie dei malati che avevano fatto oggetto della pubblicazione in collaborazione con STOPPOLONI, riferendo che essi erano stati attentamente seguiti e che godevano ancora buona salute sino a quel momento, vale a dire a distanza di quattro anni dall'inizio della cura.

Il VIOLA, in altri casi venuti alla sua osservazione successivamente, ha voluto sperimentare l'androstanolone propionato, sempre alle dosi di mg 100 al giorno.

L'effetto benefico risultò essere pari al testosterone propionato, anzi, in alcuni casi parve anche migliore, per cui passò a trattare successivamente i suoi pazienti con l'androstanolone propionato seguendo peraltro rigidamente il nostro schema (cioè alla dose di 100 mg al giorno di testosteronici per 12 giorni, seguiti da 100 mg a giorni alterni per altri 12, per poi ricominciare il ciclo). A ciò fu associata la vitamina B, alla dose di 50 mg a giorni alternati. Di utile presidio furono i diuretici. Di volta in volta venne aggiunto il plasma umano, lo estratto di fegato crudo, il complesso vitaminico B, e qualora si

presentasse la necessità, l'acido glutammico ed i suoi derivati.

Su 13 cirrotici pervenuti al suo Reparto, presso l'Ospedale di S. Giovanni in Roma, tutti in fase ascitica, ed alcuni in condizioni piuttosto precaria, egli ha avuto solo tre decessi, uno dei quali per ematemesi per varici esofagee. Per altri ha avuto la guarigione clinica in 8 casi, pari al 60%, e per i restanti due casi, uno era tutt'ora degente in condizioni discrete, mentre l'altro dimesso per miglioramento, dopo aver continuato ambulatoriamente il trattamento in maniera discontinua, rientrava in condizioni mediocri. Questo paziente ha ripreso la cura al completo, e le sue condizioni sono soddisfacenti.

Tutti i casi, dimessi dal Reparto, hanno continuato ambulatoriamente il trattamento a dosi ridotte, col sistema dianzi accennato, ed il controllo periodico consente di affermare che in nessuno è ricomparsa l'ascite, e qualcuno, pur essendo stato sconsigliato, ha ripreso a lavorare.

Ma oltre alla scomparsa dell'ascite, degli edemi declivi, della sintomatologia dispeptica, del subittero, ed al miglioramento delle cenestesi e dello stato delle forze, per cui i pazienti si ritengono guariti, quello che colpisce è il miglioramento dei dati ematologici.

La protidemia totale è costantemente aumentata, e così è migliorato il rapporto tra le albumine e le globuline. E' diminuita la gamma-globulina, e le prove di funzionalità epatica, che nel loro precedente lavoro non davano che modesti miglioramenti, hanno mostrato in alcuni casi una netta tendenza alla normalizzazione e ciò specialmente per la reazione di Takata-Ara, con il ritorno alla norma in un caso.

I casi seguiti sono stati in osservazione da un minimo di cinque mesi ad un massimo di quattro anni. Trattasi di uomini in età variabile dai 46 ai 79 anni, e di donne dai 47 ai 90 anni. Non sono state osservate sostanziali differenze nell'andamento della terapia in rapporto all'età, e così per quanto riguarda il sesso. In rapporto al sesso femminile si deve rilevare che provvedendo a praticare ogni 28 giorni 5 mg di follicolina più 50

mg di progesterone, non si sono avuti disturbi secondari, nè di virilizzazione, se si eccettua qualche caso di eccitazione sessuale. Tale ultimo fenomeno non è stato mai osservato nei pazienti di sesso maschile.

In particolare per quanto riguarda la scomparsa dell'ascite, questa è regredita in un mese in quattro casi, in due mesi in due casi, in tre mesi in quattro casi, in quattro mesi in due casi, in cinque mesi in un caso ed in undici mesi in un caso.

Nel complesso l'A. ha seguito finora 29 casi di cirrosi epatica, (nei quali la diagnosi è stata spesso confermata anche istologicamente previa agobiopsia) con una percentuale di guarigione clinica del 65%.

La percentuale elevata di guarigioni cliniche non è comune a nessun altro metodo di terapia proposto, ed i brillanti risultati ottenuti, che fanno pensare talora agli stessi pazienti di essere definitivamente guariti, portano ad affermare che finalmente si può portare una parola di speranza in questa grave malattia, che finora non aveva visto che tentativi mai risolutivi.

L'A. conclude con questa osservazione: spesso viene fatto rilevare che, stranamente, ad altri sperimentatori il metodo non ha dato gli effetti sperati, al contrario di quanto egli ha rilevato. Osserva l'A.: « La spiegazione deve consistere, a mio modo di vedere, nel fatto che spesso il trattamento viene iniziato tardivamente, oppure sospeso troppo presto, oppure condotto male, oppure limitato a pochi, infelici casi ».

MAGGI, MEEROFF e COHEN (1959) praticano il trattamento testosterone della cirrosi epatica secondo il nostro metodo (ma con dosi inferiori a quelle da noi usate), nel servizio di Clinica Medica dell'Ospedale Durand e nel Servizio di Gastro-enterologia del Policlinico Lanns di Buenos Aires, dal 1956. Essi hanno dato conto dei risultati ottenuti in due pubblicazioni.

In una prima nota riferirono su 14 pazienti di cui 13 affetti da cirrosi di LAENNEC tipica e uno con « fibrosi parcellare ed epatosi pigmentaria », tutti con ascite. Tutti i pazienti erano di

sesso maschile. Sei casi ottennero miglioramento e furono considerati « clinicamente guariti »; sette non ottennero nessun risultato. Un caso dopo 12 mesi dall'inizio dell'ascite e 11 mesi di trattamento con testosterone si trovava in stato generale molto buono. L'ascite però si va riproducendo, così da richiedere la paracentesi ogni 14 giorni (negli ultimi tempi ogni 21 giorni).

Nell'ottobre 1960 gli stessi AA. in una relazione presentata al VII Congresso Panamericano di Gastro-enterologia, svoltosi nel Cile, riferirono la loro esperienza di cinque anni sul trattamento testosteronico.

In complesso, nel loro importante lavoro, su 33 pazienti trattati ottennero i seguenti risultati:

- 1) risultati negativi, in 14 casi;
- 2) miglioramenti discreti in quattro casi (miglioramento dello stato generale, sensazione di benessere, miglioramento dell'appetito e delle forze); l'ascite continua a riprodursi, ma più lentamente;
- 3) miglioramento notevole, in 5 casi, con miglioramento marcato dello stato generale, della *libido* e della potenza sessuale; discreto aumento della albuminemia; riproduzione della ascite molto più lenta (con necessità di paracentesi ogni 2-3 mesi).

Poichè il tempo di osservazione non è ancora molto prolungato può darsi che qualcuno di questi pazienti possa successivamente essere incluso nel gruppo che segue;

- 4) guarigione clinica, in 10 pazienti. In essi si ottennero i miglioramenti di ordine generale sopra menzionati; miglioramenti umorali marcati, soprattutto aumento della albuminemia, diminuzione delle globuline e della intensità delle prove di flocculazione. Risultato più importante: la scomparsa completa dell'ascite e degli edemi, controllata per lo meno per 6 mesi.

Un malato « guarito clinicamente » senza più ascite ed in buono stato generale da 5 anni, soccombette dopo questo tempo per una ematemesi.

Un altro malato pure clinicamente guarito, da 5 anni divenuto anascitico, in eccellente stato generale che gli permette di svolgere il proprio lavoro, presenta attualmente un epatogramma assolutamente normale compreso il quadro proteico.

La tolleranza al testosterone fu eccellente in tutti gli infermi di MAGGI, MEEROFF e COHEN, e non fu mai osservato alcun effetto sfavorevole. Gli AA. concludono che un trattamento così innocuo e di reale beneficio in una buona percentuale di casi merita di essere incluso nel piano terapeutico di questi infermi.

YASIN ABD EL-GHAFFAR, Professore di clinica Medica nella « Abbasiah Faculty of Medicine » del Cairo, e MOHAMED ABD EL-GHAFFAR hanno riferito sugli effetti del metil-androstenadiolo in 11 casi di cirrosi epatica schistosomica, somministrato per un mese (in 8 casi alla dose di una compressa di mg 25 due volte al giorno da lasciar sciogliere in bocca tra i pasti, negli altri tre casi con una iniezione di mg 50 al giorno per via intramuscolare).

Il trattamento fu fatto per la durata di un mese, durante il quale i pazienti venivano tenuti ad una dieta standard e senza aggiunta di altre terapie.

Gli Autori osservano che, nonostante il periodo troppo breve di osservazione, si notò un notevole effetto della terapia sulle siero proteine e specialmente sulle sieroglobuline e con aumento della siero albumina.

Urso e LIPPI riaffermarono il valore della terapia testosterone nella cirrosi epatica, con una relazione alle « Journées Médicales Latines », svoltesi nell'ottobre 1960 a Parigi.

WELLS nel 1960 riferì sui risultati ottenuti nel Dipartimento di Medicina del General Hospital di Singapore, con tre metodi di trattamento usati in modo comparato, per la cirrosi del fegato, e cioè in 26 casi trattati con testosterone, 27 casi trattati con prednisolone e 27 casi trattati con le abituali terapie, e considerati come controlli.

Tutti i pazienti trattati con testosterone ricevettero una iniezione di propionato di testosterone di mg 100 a giorni alternati

per le prime quattro settimane e successivamente mg 300 ogni 15 giorni (circa un terzo delle dosi da noi consigliate).

Nonostante questi dosaggi relativamente bassi, le ricerche di Singapore confermano che la somministrazione di testosterone propionato in casi di gravi cirrosi del fegato riduce la mortalità ed il periodo di malattia; e porta al normale le sieroproteine e le prove di funzionalità epatica. Con le sopradette dosi di testosterone propionato furono trattate anche sei donne affette da grave cirrosi portale, con risultati generalmente buoni, benchè tutte sviluppassero un leggero irsutismo e 4 una transitoria eruzione acneiforme.

Altri cirrotici (tutti uomini) furono trattati con testosterone enantato, che sembra essere preferibile al testosterone propionato per la terapia di mantenimento, data la maggiore durata della sua azione.

Ricerche sperimentali in animali ed esami della grandezza del fegato durante l'esperimento terapeutico, fanno pensare che l'azione benefica del testosterone propionato nella cirrosi possa essere riferibile ad un aumento della rigenerazione delle cellule epatiche.

WEBSTER (citato da DUBARRY e BIESSY) negli Stati Uniti sperimentò il trattamento associato con ornone maschile e cortisone in 4 cirrotici.

DUBARRY J.J. insieme con RIVIERE J. nel 1950 (il primo Direttore nella Clinica delle Malattie dell'apparato digestivo di Bordeaux) in un caso di cirrosi con ittero e ascite in una donna in menopausa non dedita all'alcool, di fronte all'insuccesso dell'antibiotico-terapia e delle cure allora abituali, e avendo constatato la caduta del tasso dei 17-idrossisteroidi e dei 17-chetosteroidi, ebbe l'idea di tentare un trattamento a base di ormone maschile e di cortisone associati.

Un miglioramento abbastanza netto sembrò dapprima giustificare questo trattamento terapeutico, che sfortunatamente dovette essere interrotto per la comparsa di edemi e di emorragie. Ma gli AA. si ritennero autorizzati, malgrado l'esito fatale della

loro paziente, ad attirare l'attenzione sull'interesse del cortisone e del testosterone nella cura delle cirrosi.

Gli AA. in un documentato e interessante lavoro riferiscono sui risultati ottenuti usando il benzoato di androstanolone. Non sono stati prescritti epatoprotettivi ed è stata associata soltanto la Vitamina K₁, qualche volta, quando una notevole caduta della protrombina ed il sopraggiungere di emorragie a carico dell'apparato digerente ne resero necessaria la somministrazione.

Non fu somministrata vitamina B₁.

I malati hanno avuto in genere iniezioni di mg 50 di benzoato di androstanolone; taluni pazienti hanno ricevuto una iniezione al giorno per diverse settimane mentre con altri è stata seguita fin dall'inizio una posologia discontinua.

La terapia di mantenimento fu proseguita per parecchi mesi in cicli di 12 iniezioni quotidiane, intervallate da 12 giorni di riposo (in alcuni casi questo periodo di riposo fu sostituito da 6 iniezioni a giorni alterni). Per il resto i pazienti hanno ricevuto una alimentazione normale equilibrata, con esclusione di qualsiasi bevanda alcolica. In caso di ritenzione idrica il regime era strettamente declorurato. Venivano praticate paracentesi evacuatrici quando le manifestazioni cliniche (dolori, dispnea, palpitazioni) le rendevano necessarie.

Il trattamento è stato applicato in 26 pazienti: 16 uomini e 10 donne: cirrosi ascitiche n. 11 (uomini 6, donne 5); cirrosi compensate n. 9 (4 uomini, 5 donne); precirrosi n. 6 (tutti uomini).

Solo una quindicina di casi hanno potuto essere seguiti in modo soddisfacente.

Malgrado le dosi *relativamente basse* (in confronto con le dosi di testosterone propionato da noi utilizzate), gli AA. hanno constatato che il benzoato di androstanolone si è dimostrato efficace 3 volte su 6 in cirrotici ascitici compensati; in due casi di pre-cirrosi i risultati non sono stati chiaramente accertati.

MECCANISMO DI AZIONE DELLA CURA

E' molto difficile dire con quale meccanismo agisca il testosterone nella cura della cirrosi.

Abbiamo riferito all'inizio di questo scritto l'ipotesi di lavoro con cui iniziammo le nostre ricerche sperimentali e clinico-terapeutiche. Essa è basata sul concetto che il testosterone possa modificare una ipotetica deficienza della attività ialuronidasica a livello del fegato.

Indipendentemente da questa ipotesi di lavoro, sono state prese in considerazione, da noi e da altri, alcune altre proprietà possedute dal testosterone.

Le esamineremo brevemente, in questo ordine: 1) attività androgena; 2) azione anabolizzante sui protidi; 3) azione lipotropica; 4) azione sulla emopoiesi; 5) azione protettiva e proliferativa sul fegato; 6) azione sulle lipoproteine; 7) azione modificatrice sul quadro istologico della cirrosi; 8) azione eccitatrice sulla attività tiroidea; 9) azione sulla bisessualità cellulare.

1. *Attività androgena.* L'attività androgena, la più nota e la più caratteristica posseduta dal testosterone, è stata ritenuta molto importante nel migliorare la sintomatologia dei cirrotici, perchè in tali malati si osservano di frequente segni di insufficienza delle gonadi, come atrofia testicolare, scomparsa della *libido*, presenza di impotenza, ginecomastia, anormalità nella crescita dei peli, disordini vascolari, disturbi o scomparsa delle mestruazioni; diminuzione della eliminazione dei 17 chetosteroidi ed abbassamento del tasso ematico dei 17 chetosteroidi, tanto maggiore quanto più grave è l'evoluzione della cirrosi e più interessata la cellula epatica.

2. *Azione anabolizzante sui protidi:* molti AA. ritengono di poter riferire i benefici effetti che il testosterone esercita nella cirrosi prevalentemente alla sua azione anabolizzante.

Che gli androgeni abbiano una spiccata azione anabolizzante è cosa ben nota e sicuramente dimostrata. L'azione anabolizzante deve avere realmente una notevole importanza soprattutto nel favorire una miglior nutrizione degli elementi cellulari dei vari tessuti epatici e nel migliorare lo stato generale di nutrizione, la protidemia, il quadro protidemico (vedi paragrafo: Quadro sieroproteico).

La ipoalbuminemia, così frequente nei cirrotici, rientra fra i fattori patogenetici degli edemi e della ascite. Nella ipoalbuminemia, venendo parzialmente a mancare all'economia organica le funzioni metaboliche e di trasporto proprie di questa frazione proteica, compaiono delle alterazioni tessutali secondarie, quali la cosiddetta miocardosi.

E' facile ammettere che l'azione anabolizzante del testosterone favorisca un miglioramento di queste condizioni e quindi venga a costituire anche in questo senso un efficace fattore nella cura del cirrotico.

3. *Azione lipotropa.* Il propionato di testosterone esercita, secondo PELLEGRINI e Coll. un'azione lipotropa ormai documentata. I reperti con esso ottenuti, secondo PELLEGRINI, sembrerebbero accostabili a quelli ottenuti con preparati di colina e di metionina, ma ricerche comparative sembrerebbero far attribuire al propionato di testosterone ben più intensa efficacia (Cfr. anche Puoti).

4. *Azione sulla emopoiesi.* L'ormone sessuale maschile ha influenza sulla emopoiesi. WOLLMER e coll., CRAFTS, FINKELSTEIN e coll. LARIZZA e coll.; MOCCHI, con numerosissime esperienze, hanno dimostrato che il testosterone esercita azione stimolante sulla eritropoiesi. Questa azione si fa particolarmente evidente negli animali castrati (VAN DYCKE e coll.).

Anche nell'uomo tale effetto è documentabile, ed esso si rende soprattutto evidente se preesisteva modica anemia (SILVESTRONI e BIANCO).

In nessun caso la somministrazione di propionato di testosterone anche prolungata è in grado di determinare poliglobulia (VAN DYCKE e coll.).

KETTUNEN, MOCCHI, ASCHENASY, traggono dalle loro esperienze la conclusione che il testosterone agisce nel senso della stimolazione sul midollo osseo e della inibizione sugli organi linfoidi.

MONACO G. e TALLARICO P. nella Clinica Tropicale e nel Centro Italiano di Gastroenterologia di Roma (partendo dall'osservazione che i pazienti affetti da cirrosi epatica di MORGAGNI-LAENNEC trattati con alte dosi di testosterone secondo il nostro metodo presentavano un miglioramento del quadro ematico periferico) hanno studiato nella cavia, il cui tessuto emopoietico ha una discreta analogia con quello dell'uomo, le variazioni indotte dalla somministrazione del testosterone sul quadro midollare e periferico, adeguando all'animale le dosi che noi somministriamo nel cirrotico e con cicli di trattamento uguali a quelli da noi proposti.

Essi hanno riscontrato a livello midollare una costante stimolazione dell'attività maturativa della serie eritropoietica, osservando, parallelamente ad una lieve diminuzione degli elementi in fase proeritroblastica ed eritroblastica basofila, aumento degli eritroblasti policromatofili ed ancor più degli eritroblasti ortocromatici. Il quadro ematico periferico dimostra un lieve aumento degli eritrociti, cui fa riscontro un parallelo aumento del tasso dei reticolociti.

Gli AA. concludono le considerazioni sulle loro ricerche sperimentali rilevando una evidente stimolazione dell'attività maturativa della serie eritropoietica, senza altre modificazioni del quadro ematico centrale e periferico degne di rilievo.

5. *Azione protettiva e proliferativa sugli epatociti.* L'ormone sessuale maschile, secondo SELVE, possiede una attività « epatotropa e proepatica ».

Egli parla di un effetto « proepatico » della gonade maschile. Infatti nei ratti castrati, sottoposti a dieta steatogena, si

può osservare una più intensa steatosi epatica, nei confronti dei ratti normali della stessa razza ed età sottoposti ad identica dieta. L'effetto proepatico della gonade maschile sarebbe dovuto all'azione protettiva di tale ormone contro l'insorgenza della steatosi da dieta, piuttosto che al fatto che la mancanza dell'ormone maschile favorisca la steatosi. Infatti BOGDANOWITZ e Coll. (cit. da PUORI), su quattro cavie maschi castrate e sottoposte a dieta normale, notarono steatosi in un solo caso, rispetto alle cavie integre di controllo, mentre avrebbe dovuto notare la steatosi stessa in più cavie castrate, se la steatosi fosse dipesa dalla mancanza dell'ormone maschile.

Il testosterone esercita sul fegato azione protettiva di fronte a vari fattori lesivi ed è capace di prevenire o di far regredire, a seconda dell'epoca di somministrazione, gli effetti dannosi provocati da vari agenti nocivi.

a) La dieta di HANDLER provoca una rapida diffusa steatosi a partenza centro-lobulare, che in seguito si accentua fino alla distruzione quasi totale delle cellule epatiche: provoca inoltre una reazione connettivale abbastanza evidente tra l'80° e il 100° giorno di esperimento.

La somministrazione di propionato di testosterone nella dose giornaliera di mg 0,3 esplica una netta azione anti-steatosica ed un'azione attenuatrice o inibitrice sulla reazione connettivale (ALLEGRI e FERRARI, CICCHINI, CAO-PINNA e DE CARLO).

b) Nei ratti trattati con tetracloruro di carbonio a dosi subentranti in quantità massima di cc 5, per inalazione sotto campana di vetro, per 10 minuti giornalieri si verifica una intensa steatosi. Se a ratti così trattati si somministra del propionato di testosterone si osserva un'azione nettamente anti-steatosica ed insieme si rilevano una attenuazione ed un ritardo nella comparsa della reazione connettivale (figg. 56-63).

c) Nei ratti con steatosi epatica provocata dalla dieta di HANDLER, una fine indagine compiuta con i più sensibili mezzi

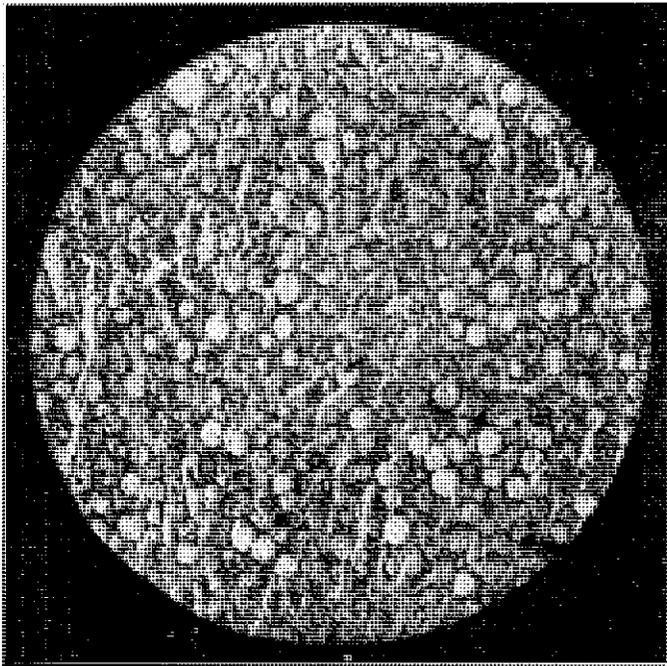


Fig. 56 - (Ingrandimento: 200 circa)
Colorazione: ematossilina-eosina - Trattamento: dieta di Handler
per 20 giorni - Fegato con notevole degenerazione grassa
riconoscibile la struttura dell'organo

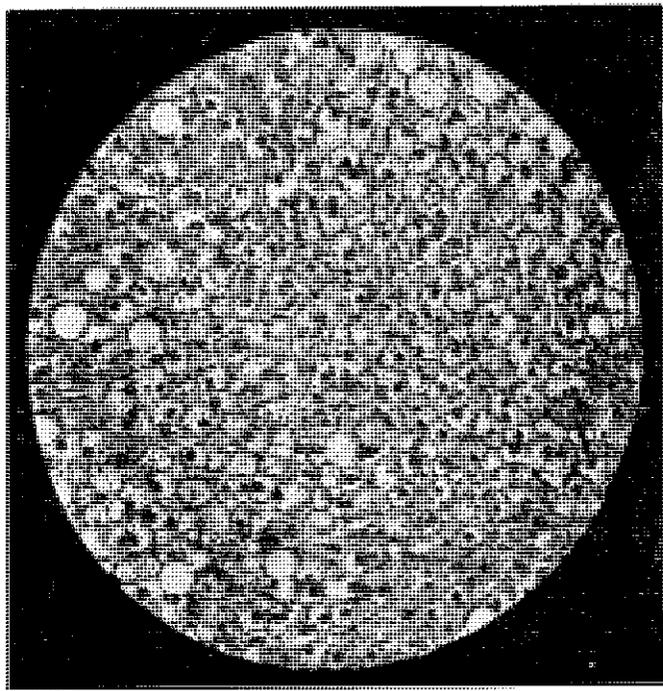


Fig. 57 - (Ingrandimento: 200 circa)
Colorazione: ematossilina-eosina - Trattamento: dieta di Handler
e contemporanea somministrazione di propionato di testosterone
per 20 giorni - Fegato con discreta degenerazione grassa

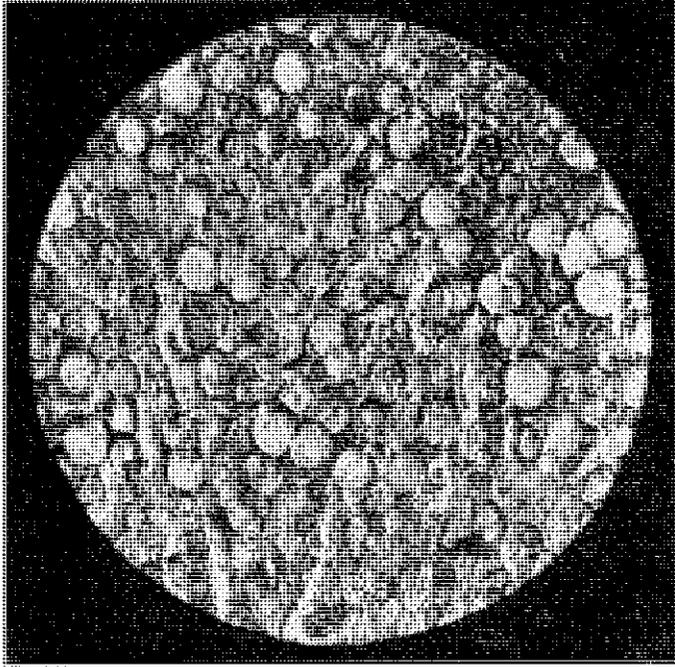


FIG. 58

Stesso preparato della fig. 42 - Ingrandimento: 320 circa
Colorazione: ematossilina-eosina - Trattamento: dieta di Handler
per 20 giorni - Fegato con notevole degenerazione grassa
riconoscibile la struttura dell'organo

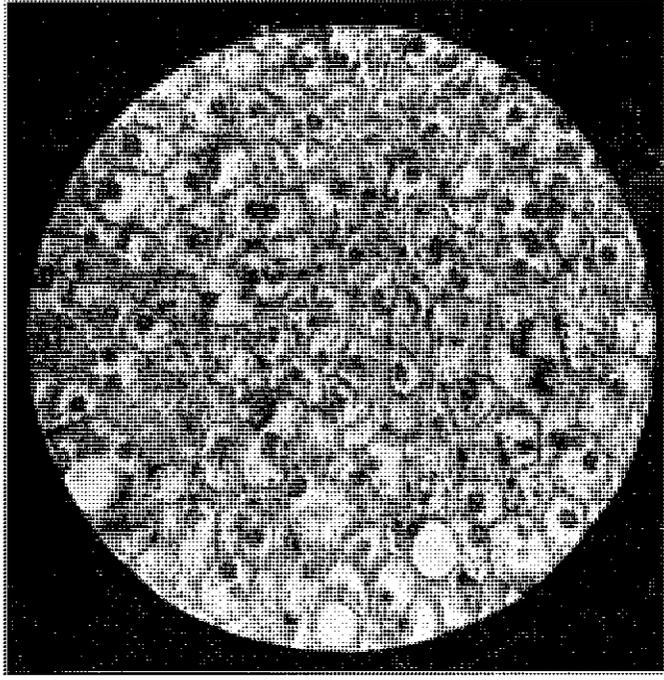


FIG. 59

Stesso preparato della fig. 43 - Ingrandimento: 320 circa
Colorazione: ematossilina-eosina - Trattamento: dieta di Handler
e contemporanea somministrazione di propionato di testosterone
per 20 giorni - Fegato con discreta degenerazione grassa

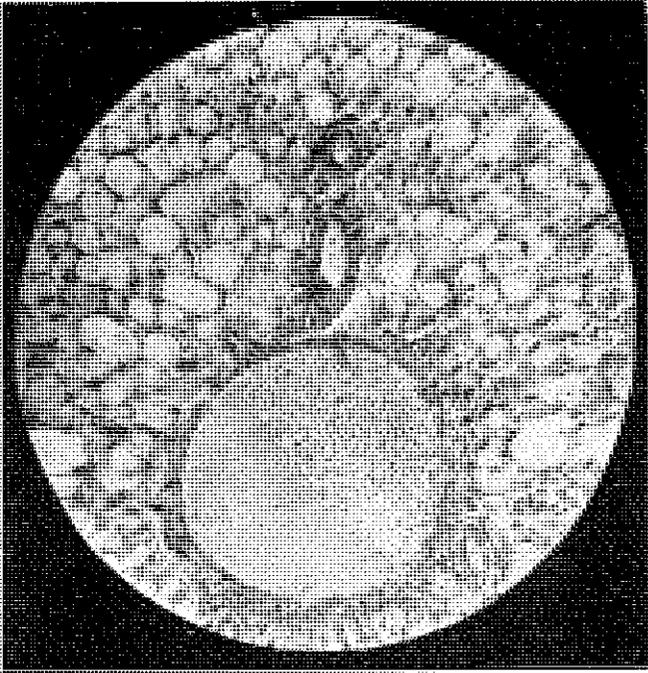


Fig. 60 - (Ingrandimento: 200 circa)

Colorazione: ematossilina-eosina - Trattamento: dieta di Handler per 100 giorni - Le cellule epatiche sono quasi completamente distrutte. Setti connettivali e pareti vasali ispessite. Lume vasale parzialmente occupato da trombi

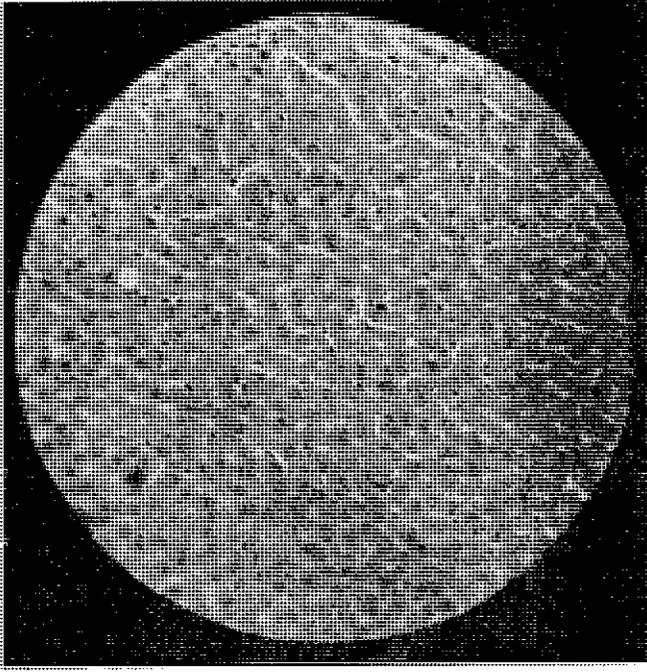


Fig. 61 - (Ingrandimento: 200 circa)

Colorazione: ematossilina-eosina - Trattamento: propionato di testosterone e dieta di Handler per 100 giorni - Fegato con parenchima quasi normale; solo qualche lieve fenomeno degenerativo

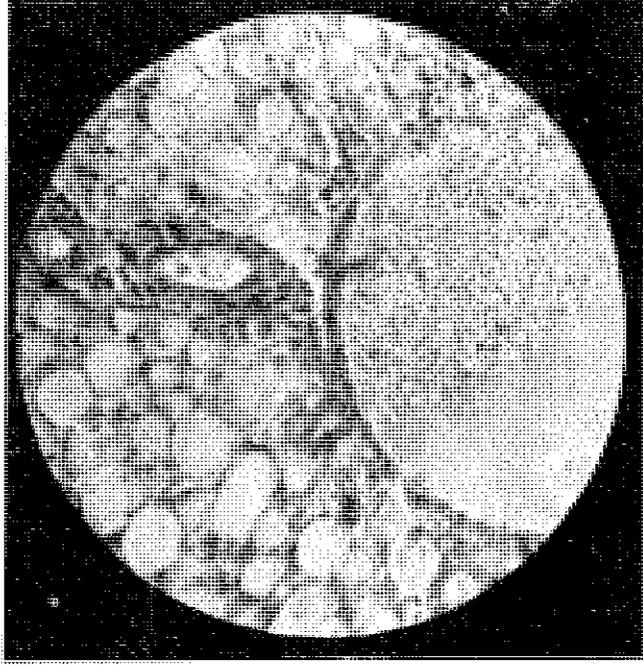


FIG. 62

Stesso paragrafo della fig. 46 - Ingrandimento: 320 circa
Colorazione: ematossilina-eosina - Trattamento, dieta di Handler
per 100 giorni - Le cellule epatiche sono quasi completamente
distrutte. Setti connettivali e pareti vasali ispessite. Lume vasale
parzialmente occupato da trombi

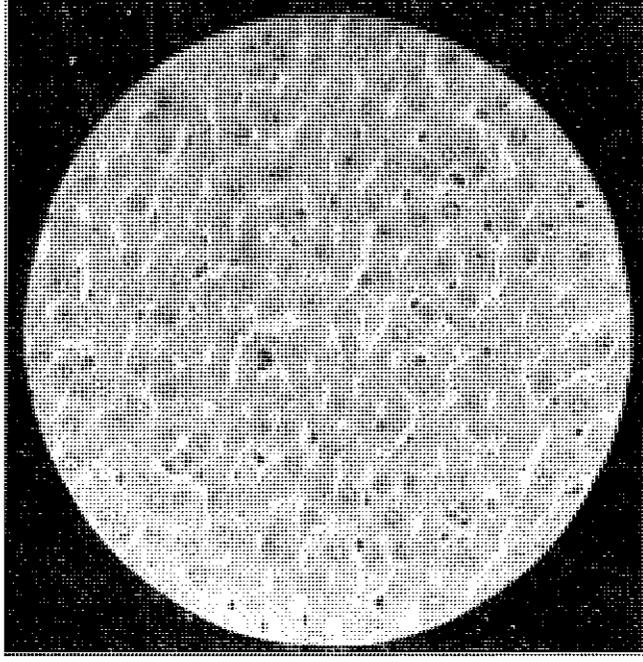


FIG. 63

Stesso paragrafo della fig. 62 - Ingrandimento: 320 circa
Colorazione: ematossilina-eosina - Trattamento: propionato di
testosterone e dieta di Handler per 100 giorni - Fegato con
parenchima quasi normale. Solo qualche lieve fenomeno dege-
nerativo

forniti dalla tecnica enzimatica, studiando i processi di transaminazione, ha dimostrato che le transaminasi glutammico-ossalacetica (T-GO) e glutammico-piruvica (T-GP) vengono sensibilmente influenzate dal trattamento con la dieta di HANDLER e inoltre che il propionato di testosterone svolge notevole attività nell'opporci alle modificazioni patologicamente indotte sui sistemi di queste due transaminasi.

Il CAO-PINNA, nel nostro Istituto, ha infatti potuto dimostrare che nei ratti trattati con dieta di HANDLER, parallelamente alle gravi lesioni degenerative (che si aggravano progressivamente), si ha nel siero un progressivo aumento dell'attività transaminasica glutammico-ossalacetica e glutammico-piruvica; nel fegato all'opposto si ha una loro diminuzione, in accordo con l'ipotesi che tali enzimi che operano nel sangue derivino dai tessuti, per cui quando in questi si produce una necrosi, il passaggio in circolo subisce un notevole aumento.

Più precisamente nel siero si ha un incremento piuttosto notevole a carico di ambedue le transaminasi per cui il rapporto di transaminazione rimane quasi invariato; l'aumento è tanto maggiore quanti più sono i giorni di dieta. Nei ratti mantenuti a dieta di HANDLER e trattati con propionato di testosterone, i valori, benchè superiori al normale, sono inferiori a quelli dei ratti che non hanno ricevuto il propionato di testosterone.

Per quanto riguarda l'omogenato di fegato si rileva che le variazioni osservate a carico delle transaminasi in seguito a dieta di HANDLER si verificano sempre in senso negativo: si ha cioè una generale diminuzione dei valori. Il propionato di testosterone contrasta l'abbassamento dei valori della transaminazione, per cui la diminuzione dei valori stessi è minore di quella che si osserva nei ratti non trattati con propionato di testosterone.

Si può dunque concludere che il propionato di testosterone non soltanto inibisce i processi di degenerazione del tessuto epatico provocati dalla predetta dieta e determina una regressione della steatosi fino ad un ripristino più o meno completo a seconda dell'epoca di somministrazione del farmaco in rapporto alla

dieta, ma esercita anche, in modo parallelo, una azione normalizzatrice rallentando od arrestando il passaggio degli enzimi transaminanti nel circolo sanguigno e ripristinando il patrimonio enzimatico del fegato compromesso dalla dieta di HANDLER.

Nei ratti normali il propionato di testosterone non influenza i processi di transaminazione.

d) Nei ratti trattati per 80 giorni con la stessa dieta di HANDLER, cioè con una alimentazione antifisiologica troppo ricca di grassi e povera di proteine e di fattori metilanti, CICCHINI, CAO-PINNA, DE CARLO nel nostro Istituto hanno trovato, dopo che si era arrivati al quadro della grave degenerazione grassa con alterazioni strutturali del lobulo epatico, che la ricerca della fosfatasi alcalina nel siero di sangue dimostra un lieve ma significativo aumento permanente dei suoi valori, anche a distanza di oltre 12 ore dall'ultimo pasto. Si ottengono, cioè, valori superiori alla norma a causa di un aumento permanente della sua attività che non si può più mettere in rapporto ai processi di assorbimento, ma ad un adattamento metabolico dell'organismo.

Nelle stesse condizioni sperimentali gli stessi AA. hanno studiato l'influenza esercitata dalla somministrazione parenterica di mg 0,3 pro die di propionato di testosterone sulla fosfatasi alcalina in ratti alimentati con la stessa dieta di HANDLER ed hanno trovato che i ratti così trattati anche dopo 80 giorni presentano un quadro istologico epatico quasi normale (solo in alcuni lobuli qualche gocciola di grasso), e così pure normali i valori della fosfatasi alcalina, nonostante la dieta somministrata.

Nei ratti alimentati normalmente il testosterone propionato, somministrato pure per 80 giorni, non influenza i valori della fosfatemia e l'esame istologico del fegato mostra un quadro normale.

Allo scopo di studiare il comportamento della fosfatasi direttamente nel fegato, che risulta l'organo maggiormente colpito dalle lesioni provocate dalla dieta di HANDLER, gli stessi AA.

hanno preso in esame le variazioni della fosfatasi alcalina nello omogenato di fegato di ratti alimentati con la dieta steatogena di HANDLER e trattati con propionato di testosterone.

La fosfatasi alcalina durante i processi di assorbimento degli alimenti digeriti subisce un aumento che è minimo per un pasto normale, notevole per il pasto grasso. Al termine di tali processi si osserva una diminuzione, sino alla norma, dei grassi determinati, sia negli animali a dieta normale, sia in quelli che hanno assunto un singolo pasto grasso.

Negli animali alimentati con dieta steatogena per 80 giorni i valori, dopo 12 ore dal pasto, non scendono invece nello stesso modo e la differenza dei valori ci fornisce la possibilità di valutare il danno che la dieta ha causato alle cellule epatiche.

Nei ratti trattati allo stesso modo per 80 giorni con dieta di HANDLER e contemporaneamente con propionato di testosterone, le alterazioni sono minime e la determinazione della fosfatasi alcalina nell'omogenato di fegato dimostra valori quasi uguali a quelli dei ratti normali. Parallelamente la determinazione dei lipidi totali, sempre nell'omogenato di fegato, ha mostrato come il loro tasso sia elevato nei ratti alimentati con la dieta di HANDLER per 80 giorni e in cui la fosfatasi alcalina è superiore alla norma. Nei ratti in queste stesse condizioni di alimentazione, ma trattati con propionato di testosterone, nei quali la fosfatasi alcalina assume valori quasi normali, il tasso lipidico è simile (poco superiore) a quello dei ratti di controllo alimentati normalmente.

Questi risultati dimostrano che il testosterone propionato protegge la cellula epatica dai danni provocati dalla dieta di HANDLER.

e) Nei ratti maschi, castrati 4 settimane prima, il 4-clor-testosterone acetato (steroidi sintetico che presenta l'azione anabolizzante del testosterone sul ricambio proteico, senza possederne se non in minima parte l'azione virilizzante) inibisce completamente l'infiltrazione grassa del fegato prodotta a seguito di trattamento con etionina, alla dose di mg 0,50/Kg; il

propionato di testosterone la inibisce completamente già alla dose di mg 0,08/Kg cioè a dosi che sono inferiori di 6,25 volte rispetto a quelle del 4-clor-testosterone acetato (ricerche eseguite nel nostro Istituto da CAO-PINNA e BONACCI).

Se si tiene conto delle dosi capaci di provocare effetti androgeni si rileva che l'inibizione del 4-clor-testosterone acetato su tale infiltrazione grassa nel fegato si verifica con dosi che non provocano sviluppo delle vescicole seminali e cioè non dimostrano effetto androgeno in tal senso obiettivabile. Per essere precisi l'azione antisteatogena si manifesta anche a dosi inferiori in modo proporzionale alla dose somministrata, ma in maniera molto meno evidente.

Per quanto riguarda gli effetti androgeni si rileva che le dosi di propionato di testosterone di mg 0,8 provocano già evidenti effetti virilizzanti.

f) Il propionato di testosterone favorisce la rigenerazione del tessuto epatico.

Esso ha la capacità di esercitare un potenziamento dell'attività rigenerativa della cellula epatica intensificando il ritmo di restaurazione del parenchima epatico dopo l'epatectomia parziale e di favorire una più rapida normalizzazione della composizione chimica del parenchima epatico posto nelle stesse condizioni. Sono, questi, ulteriori aspetti di quell'azione di regolazione e di equilibrio che il propionato di testosterone esercita sopra diversi aspetti dell'economia dell'organismo in generale e in questo caso del fegato in particolare (A. ALLEGRI, ALLEGRI e FERRARI).

Con altri lipotropi (colina), tale azione manca completamente.

In reperti bioptici epatici, ottenuti in malati di cirrosi prima e dopo il trattamento con propionato di testosterone che aveva avuto buon esito, si è forse osservato oltre una netta riduzione della steatosi, anche un miglioramento della già scompaginata struttura epatica.

Il propionato di testosterone migliora la funzionalità epatica specificamente considerata nei suoi vari aspetti (MALAMANI e CEI, PELLEGRINI, SERVINO, FIEGEL e KELLING, PALLUCCHINI, BIANCHI, WELLES, VIOLA, ecc.) e possiede azioni generali sulle attività trofiche e proliferative cellulari che possono riferirsi ovviamente anche alle formazioni reticolo-endoteliali (MALAMANI e CEI).

La somministrazione prolungata di esso può quindi indurre miglioramenti funzionali sia del fegato che dei mesenchimi e determinare delle riprese dell'attività protido-poietica quando questa non sia così profondamente compromessa da rendere vano ogni tentativo di miglioramento (MALAMANI e CEI; cfr. anche PUOTI e VASSALLO).

Come già abbiamo riferito, il trattamento testosteroneico può far di nuovo aumentare di volume un fegato cirrotico atrofico. Al riscontro autoptico di soggetti presentanti cirrosi atrofica e trattati a lungo con testosterone si nota invece una ricchezza di tessuto epatico assai maggiore di quello che abitualmente si verifica in questo tipo di cirrosi. WELLS pensa che l'azione terapeutica del testosterone possa essere riferibile ad un aumento della rigenerazione delle cellule epatiche.

6. *Azione sulle lipoproteine.* La terapia testosteroneica influenza anche le lipoproteine, provocando spesso un aumento percentuale delle alfa-lipoproteine, tale da correggere abbondantemente il deficit di esse che è di solito presente nella cirrosi.

7. *Azione modificatrice sul quadro istologico della cirrosi.* Abbiamo già descritto le importantissime modificazioni istologiche rilevabili nel fegato dei cirrotici trattati con testosterone. Tali rilievi concorrono validamente a dare una spiegazione anatomica dei risultati clinici che si ottengono col testosterone.

8. *Azione eccitatrice della attività tiroidea.* MANGANARO esaminando un gruppo di nostri malati di cirrosi epatica ha emesso

l'ipotesi che il testosterone (qualunque sia il meccanismo di azione), nella cura della cirrosi agisca anche attraverso una modificazione della attività tiroidea.

Egli eseguendo il metabolismo basale ai malati, ha rilevato che sistematicamente in tutti i pazienti in esame, che avevano praticato la cura con alte dosi di testosterone e con vitamina B₁, il metabolismo basale stesso risultava superiore alla norma in grado più o meno spiccato, fino a giungere a valori elevati.

E poichè la storia era completamente muta per affezioni della tiroide, il MANGANARO ritenne legittima la supposizione che il trattamento testosteronico potesse in qualche modo influire sull'aumento del metabolismo basale probabilmente per eccitamento della funzionalità tiroidea.

Egli praticò il metabolismo basale prima e dopo un periodo di trattamento con alte dosi di testosterone, a 15 malati di cirrosi epatica, 13 uomini e 2 donne, di età variante fra i 41 e 67 anni. In tutti i pazienti la storia è completamente muta per una alterazione tiroidea.

In tutti i casi in seguito al trattamento è stato trovato un aumento del metabolismo basale (vedi Tabella XXIII).

TABELLA XXIII

Generalità	Sesso	Età	Data 1 ^a determinazione M.B.	Progenato di testosterone somministr. in Gr.	Data 2 ^a determinazione M.B.	Differenze valori ottenuti nel 1 ^o e 2 ^o M.B.	Aumento % M.B.
n° 1 D.D.	M	67	4.3.57 = + 8	7,3	11.3.57 = + 15,3	+ 7,2	91 %
» 2 C.F.	M	51	18.2.57 = + 15	5,40	24.2.57 = + 35	+ 20	133 %
» 3 M.I.	F	57	12.5.57 = + 13	5,40	1.7.57 = + 20	+ 7	53 %
» 4 T.G.	M	52	11.3.57 = + 67	1,8	uscito	—	—
» 5 M.M.	M	62	5.2.57 = + 18	3,6	9.3.57 = + 48	+ 30	166 %
» 6 V.G.	M	65	29.1.57 = + 11	5,4	9.3.57 = + 18	+ 7	63 %
» 7 M.L.	M	53	14.1.57 = + 18	5,4	15.3.57 = + 35	+ 17	94 %
» 8 C.S.	M	47	26.2.57 = + 12	3,6	19.3.57 = + 26	+ 15	166 %
» 9 G.C.	M	53	27.1.57 = + 3	9,0	17.4.57 = + 15	+ 12	400 %
» 10 S.C.	M	50	18.1.57 = + 9	5,4	14.3.57 = + 25	+ 14	177 %
» 11 F.P.	M	54	19.1.57 = + 11	5,4	6.3.57 = + 27	+ 16	145 %
» 12 G.E.	M	47	3.1.57 = + 32	10,8	15.3.57 = + 95	+ 63	196 %
» 13 T.E.	M	66	6.11.56 = + 10	9,0	18.1.57 = + 20	+ 10	100 %
» 14 B.C.	F	66	8.6.57 = + 9	3,6	1.7.57 = + 16	+ 7	77 %
» 15 B.A.	M	41	10.1.56 = + 7	7,2	6.3.56 = + 30	+ 23	288 %

Il MANGANARO ha perciò esaminato i rapporti esistenti fra fegato, tiroide e testicolo per vedere se esistesse la possibilità di spiegare gli elevati valori del metabolismo basale trovati nei pazienti in questione.

Nel 1928 PTASEZCK trattava le variazioni del metabolismo basale prima e dopo castrazione notando che esso è abbassato nei castrati ed aumenta dopo iniezioni di preparati testicolari per diminuire nuovamente quando si sospenda il trattamento. Nel 1937 DE VITA, BUGHEE e SIMMOND osservarono dopo castrazione totale un abbassamento del metabolismo basale che in alcuni casi raggiungeva il 59%. Nel 1941 BULLIARD e Coll., sottoponendo a trattamento testosterone dei ratti puberi o impuberi, castrati o meno, vennero alla conclusione che piccole dosi di testosterone aumentano l'attività escreto-secretrice della tiroide del giovane ratto, mentre forti dosi inibiscono secrezione ed escrezione.

Un altro campo di singolare interesse è quello dei rapporti tiro-epatici. Numerosi AA., specie anatomo-patologi, hanno messo in evidenza la frequenza delle lesioni epatiche in corso di ipertiroidismo. Fra tutti vale la pena di citare SHAFFER (1940) che ha notato il 25% di incidenza di cirrosi su 100 casi di ipertiroidismo in confronto al 4,7% su 1431 casi necroscopici di routine.

Per contro è stato notato che iniezioni di tiroxina stimolano la proliferazione epatica e la rigenerazione epatica dopo epatectomia parziale: il ratto epatectomizzato rigenera infatti il 99% del suo parenchima. Qualora invece sia stato anche tiroidectomizzato ne rigenera il 56%, per ritornare alla norma con iniezioni parenterali di tiroide secca (CANZANELLI e Coll.).

Il MANGANARO ritiene si possa ammettere che l'azione benefica del propionato di testosterone nella cirrosi epatica si svolga anche attraverso una modificazione della attività tiroidea.

Vogliamo aggiungere a questo proposito che il PELLEGRINI parecchi anni or sono rilevò che la sostanza tiroidea dimostrava efficacia terapeutica nella cirrosi, e in un successivo lavoro, già

da noi citato, facendo un confronto fra le modalità di azione del propionato di testosterone e della sostanza tiroidea nei cirrotici, osservava che vi erano evidenti analogie.

9. *Azione sulla bisessualità cellulare.* Vogliamo anche ricordare che R. VORSTER ha dato una interessante possibile interpretazione della azione esercitata dal testosterone nella cirrosi epatica, riportandosi alla teoria della bisessualità della cellula umana ed ai rapporti che egli attribuisce ad essa con la etiologia della cirrosi.

Concludendo, lasciando in sospeso la possibilità che il testosterone svolge azione modificatrice sulla attività ialuronidasica, si può ritenere che l'attività anticirrotica posseduta dal testosterone non dipenda soltanto dalla sua azione androgena, e neppure dalla sua azione anabolizzante o dalla sua azione lipotropa; tanto è vero che un'azione anticirrogena è posseduta anche da preparati scarsamente dotati di attività androgena e in dosi non virilizzanti. D'altra parte non dipende soltanto dalla attività anabolizzante, nè da una proprietà lipotropa, perchè tali attività non sarebbero sufficienti a spiegare le complesse azioni che il testosterone manifesta nella cura della cirrosi.

L'attività anabolizzante di un preparato non dà garanzia di una proporzionale attività anticirrotica, potendo le due attività essere possedute da un preparato con intensità assai diversa.

Le varie proprietà di un preparato testosteroneico (androgena, anabolizzante, « anticirrotica », lipotropa, stimolante la eritropoiesi) possono essere dissociate fra loro per quanto riguarda la loro intensità. Come ad una spiccata attività anabolizzante di un determinato preparato può non corrispondere una attività androgena corrispondentemente elevata, così l'attività anticirrogena può non essere altrettanto intensa dell'attività androgena o dell'attività anabolizzante. Così per es. si osserva

specialmente che la steatosi epatica causata nel ratto dalla somministrazione di etionina viene inibita dal propionato di testosterone a dosi assai più basse di quelle necessarie allo stesso scopo col 4-clor-testosterone acetato. Nel caso di quest'ultimo preparato però si può ottener l'effetto con dosi che non esplicano effetti androgeni.

Qualunque sia il meccanismo di azione, è dimostrato che il testosterone propionato si dimostra capace di far regredire completamente e in modo persistente i sintomi della cirrosi e le principali alterazioni biochimiche ad essa peculiari; di provocare spiccatissime modificazioni della struttura del connettivo del viscere epatico cirrotico, e inoltre con ogni probabilità anche profonde modificazioni nello stesso tessuto parenchimale epatico (protezione dai fenomeni degenerativi cellulari, rigenerazione del tessuto epatico).

Sperimentalmente il testosterone dimostra la capacità di prevenire o di far regredire le alterazioni causate nel fegato da varie cause nocive (tetracloruro di carbonio, diete iperlipidiche, etionina) come pure di favorire la rigenerazione epatica.

Non si può ammettere « a priori » che altri preparati abbiano le stesse proprietà del propionato di testosterone e che le abbiano in eguale misura, soltanto perchè appartengono allo stesso gruppo di sostanze, ma se ne deve dare la dimostrazione per ogni preparato e per ogni singola attività.

CAUSE DEGLI INSUCCESSI DELLA CURA

E' importante esaminare le cause degli insuccessi della cura.

Gli insuccessi della cura sono verosimilmente da attribuire in un certo numero di casi ad una particolare gravità o malignità della malattia epatica, la quale perciò presenta nel singolo caso, già sin dall'inizio, una speciale resistenza alle azioni curative.

In molti dei nostri casi che non hanno risposto alla cura in modo risolutivo esistevano tuttavia altre condizioni sfavore-

voli, le quali debbono essere messe in rilievo, perchè appaiono di grande importanza.

Una condizione grandemente sfavorevole si determina quando la cirrosi è già in periodo avanzato. Risulta chiaramente che gli insuccessi terapeutici si osservano con assai maggior frequenza nei malati che hanno iniziato la cura in ritardo, dopo che è trascorso un certo tempo della prima insorgenza dei sintomi clinici (ascite, ecc.).

Condizioni grandemente sfavorevoli sono pure la sospensione del trattamento per un tempo più o meno lungo e l'insorgenza di complicazioni, tra cui particolarmente temibili le complicazioni infettive e la trombosi portale.

Altre condizioni nettamente sfavorevoli (e purtroppo frequenti ad osservarsi) sono date dalla esistenza di lesioni cardiache o renali.

Ricerche eseguite a questo proposito nei nostri malati dal mio Assistente CIFARELLI, hanno chiaramente documentato che l'esistenza di alterazioni cardio-vascolari aggrava fortemente la prognosi del cirrotico.

Molto grave è la prognosi nei malati che hanno avuto precocemente melena od ematemesi, come pure in quelli che presentano precocemente sintomi neurotossici, o che non intendono smettere di bere alcoolici, o che non restano in riposo.

TRATTAMENTO TESTOSTERONICO DELLE EPATITI CRONICHE E DI VARIE CONDIZIONI FIBROTICHE NON CIRROTICHE

L'azione che il testosterone dimostra nel modificare lo stato fibrotico della cirrosi del fegato ci ha fatto prospettare già da molto tempo l'ipotesi che esso possa forse modificare anche altre condizioni morbose nelle quali si ha come fatto rilevante un aumento del tessuto connettivo (elefantiasi, sclerosi dei vari organi, ecc.), soprattutto quando sia venuta a cessare la causa prima della malattia.

Così pure è sembrato non del tutto illogico sperimentare per analogia se lo stesso trattamento possa eventualmente modificare le lesioni della sclerosi multipla (le quali sono determinate dalla formazione di focolai sclerotici costituiti fondamentalmente da proliferazioni della nevroglia), in quanto la nevroglia si comporta biologicamente, ad onta della derivazione dal foglietto germinale esterno, come un tessuto connettivo genuino (C. VEIGERT e E. MÜLLER).

Alcuni casi di questa malattia trattati con dosi di mg 100 oppure 50 di testosterone propionato a giorni alternati (o con testosterone depositato a dosi più distanziate) hanno mostrato un notevole miglioramento. Così alcuni malati che non erano più in grado di muoversi dal letto, dopo alcuni mesi di trattamento possono alzarsi da soli e svolgere i loro lavori.

Ottimi risultati si sono pure avuti col trattamento testosterone in casi di epatiti, di sclerosi epatiche non cirrotiche; come pure in cardiopatie e nefropatie croniche con notevoli fatti sclerotici.

Le osservazioni sulle fibrosi, in corso da tempo, vengono continuate.

Si deve rilevare che nel trattamento terapeutico di stati fibrotici o di condizioni analoghe (come per es. la sclerosi multipla) non si debbono usare le dosi di testosterone che usiamo nella cirrosi epatica, poichè non è affatto dimostrato che la tolleranza osservabile in questa ultima malattia si verifichi anche in altre.

Si deve inoltre tenere presente che gli stessi presupposti dottrinali che consigliano l'uso del testosterone nelle condizioni di sclerosi (e cioè l'azione di rilasciamento e di « ringiovanimento » sul connettivo sclerotico) controindicano il suo uso in presenza di quei fatti sclerotici cicatriziali che rappresentano un processo di guarigione o una difesa dell'organismo verso un agente lesivo (es. lesioni cicatriziali di processi tubercolari, ecc.).

RIASSUNTO CONCLUSIVO

Il nuovo metodo di terapia della cirrosi epatica da noi ideato ed applicato, è stato specialmente sperimentato in casi di cirrosi epatica atrofica ascitica di MORGAGNI-LAENNEC, è stato pure usato con ottimi risultati in casi di cirrosi epatomegalica, di cirrosi splenomegalica tipo EPPINGER-CESA BIANCHI, di cirrosi atrofica insorta come fase terminale di malattia bantiana. Risultati meno notevoli si sono avuti in casi di cirrosi di WILSON e di Morbo bronzino.

Base del metodo di cura è l'uso del testosterone ad alte dosi (mg 50 poi 100 ogni giorno o a giorni alterni), per via parenterale, associato con due-tre dosi settimanali di vitamina B₁.

Il preparato testosterone che sino ad ora ha dato i migliori risultati è il propionato di testosterone.

Tutti i preparati androgeni e i derivati del testosterone hanno attività anticirrotica.

Il trattamento deve essere iniziato il più presto possibile, subito dopo che la diagnosi è stata fatta; e deve essere continuato senza interruzione sino a 2-3 anni dopo la scomparsa dei sintomi clinici.

Al trattamento con testosterone e vitamina B₁ può essere associata qualsiasi altra terapia. Particolarmente utili sono i diuretici, sinchè sono presenti ascite ed edemi; la vitamina B₁₂ e gli estratti epatici.

Per le complicazioni neurotossiche è necessario mettere in atto le terapie adatte (derivati dell'acido glutammico, derivati cortisonici, ecc.), così pure per tutte le altre complicazioni quali le complicazioni infettive (antibiotici, ecc.).

Quando nella anamnesi sono presenti lues, o malaria, o amebiasi, bisogna procedere alla cura specifica di queste malattie anche se esse risultano da molto tempo guarite.

La dieta deve essere piuttosto abbondante, iperglicidica moderatamente iperprotidica, ipolipidica; con scarsissimo cloruro di sodio. Tutti gli alcoolici debbono essere eliminati. Il paziente deve rimanere in riposo.

Il metodo viene applicato da oltre 18 anni, ed è stato ormai sperimentato in parecchie centinaia di casi dai nostri collaboratori e da altri sperimentatori in Italia e in varie altre Nazioni.

La terapia testosteronica è, secondo noi, in grado di modificare profondamente l'evoluzione della malattia cirrotica, agendo in modo assai evidente sulle sue manifestazioni cliniche, sulle alterazioni biochimiche che essa induce negli organismi dei malati e sulle sue caratteristiche alterazioni anatomico-istopatologiche.

Nei casi favorevoli infatti i pazienti ritornano in condizioni generali pressochè normali, si osserva la scomparsa degli edemi, dell'ascite, degli altri eventuali versamenti cavitari; la scomparsa del reticolo venoso superficiale e profondo di compenso; si verifica uno spiccato miglioramento della crasi ematica e della protidemia; delle prove funzionali epatiche; del rapporto fra alfa e beta-lipoproteine; della glutationemia; della calcemia; della fosfatasi alcalina del siero; della bilirubinemia; della attività colinoesterasica; normalizzazione del quadro coprologico. Molto spesso viene corretta la impotenza dei malati.

Molto interessante è la scintigrafia epatica con Au¹⁹⁸. Nella cirrosi epatica ascitica i reperti scintigrafici sono quasi indistinti, mentre dopo trattamento si osserva di nuovo una ottima captazione, come negli individui con fegato normale.

Dal punto di vista anatomico-istopatologico il trattamento è capace di far scomparire i segni macroscopici della cirrosi, mentre microscopicamente si rileva il reperto tipico della cirrosi, modificato però profondamente per un singolare comportamento delle bande del tessuto connettivo, le quali mostrano una trama

piuttosto lassa, anzichè sclerotico-densa e risultano ricche di vasi sanguigni e di elementi cellulari.

Nel passaggio del connettivo dalla fase sclerotica a quella più lassa i fibrociti riprendono l'aspetto fibroblastico ed istiocitoide. Collateralmente si osserva che le cellule del KUPFFER passano dalla forma stellata ad una più ampia di aspetto monocitoide. Nell'insieme il trattamento testosteroneico determina nel fegato un arricchimento di fluidi con relativo « rammollimento » del connettivo sclerotico. Codesto rammollimento del connettivo allenta ed elimina la stretta delle morse cicatriziali attorno ai vasi, permettendo così il miglioramento del transito del sangue attraverso il fegato e giustificando sul piano morfologico la scomparsa degli edemi e dell'ascite, che si ha nei casi favorevoli della terapia testosteroneica.

Nei casi osservati da noi, fra cui non pochi erano molto gravi ed in fase ascitica avanzata al momento di inizio della cura, si è avuta la « guarigione clinica » nel 60% dei malati, con scomparsa dei sintomi clinici e biochimici fondamentali della malattia. Tale guarigione si mantiene per tempo indefinito, purchè il p. continui il trattamento per lungo periodo di tempo dopo la scomparsa dei sintomi (2-3 anni).

I risultati terapeutici da noi enunciati sono stati confermati in Italia da SERVINO, LIPPI, PALLUCCHINI, LORUSSO e FINELLI, CHIANCA; BERTOLA, VIOLA, STOPPOLONI; SCOTTI e URSO; ed all'Estero da DUBARRY e BIESSY (Francia), FIEGEL e KELLING (Germania); EL-GHAFFAR (Egitto); MAGGI, MEE-ROFF e COHEN (Argentina); WELLS (Singapore); FAMELI e TRESCA (Eritrea).

BIANCHI P.G. ha fatto sull'argomento una importante relazione clinica al Convegno Gastro-enterologico (EUR - Roma, 12 dicembre 1960).

Allo stesso Convegno L. BUSINCO ha fatto una interessantissima relazione istopatologica.

Numerose ricerche sperimentali volte a studiare l'azione del testosterone sono state compiute da CICCHINI, CAO-PINNA e DE CARLO.

Le nostre ricerche clinico-terapeutiche sono state iniziate partendo dalla ipotesi di lavoro che nella cirrosi esista un deficit regionale a livello epatico dell'attività ialuronidasi e che sia possibile modificare tale deficit con l'iniezione di testosterone. Varie ricerche da noi compiute anche insieme con vari collaboratori, tra cui PIRASTU, BELLELLI, BENFATTO, PORENA, non hanno ancora potuto chiarire se l'ipotesi di lavoro da cui ebbero inizio le ricerche sia valida o non sia valida.

BIBLIOGRAFIA

- ALLEGRI A., MARTINETTI L.: *Ormoni sessuali maschili e steatosi epatica.*
Nota I: *Azione del propionato di testosterone sulla steatosi epatica dietetica.* « Archivio Scienze Mediche », vol. 88, n. 5 (novembre 1949).
- ALLEGRI A., FERRARI V.: *Ormoni sessuali maschili e steatosi epatica.*
Nota II: *Azione del propionato di testosterone sulla steatosi epatica da fosforo.* « Archivio Scienze Mediche », vol. 88, n. 5 (novembre 1949).
- ALLEGRI A., FERRARI V. e MARTINETTI L.: *Influenza del propionato di testosterone sui fenomeni di dinamica lipidica studiata nelle steatosi epatiche dietetica e da fosforo.* « Studi Medici-Biologici », 1949.
- ALLEGRI A., FERRARI V.: *Effetti del propionato di testosterone sulla rigenerazione epatica.* « Bollettino della Soc. Medico-Chirurgica di Pavia », fasc. 5-6, 1949.
- ALLEGRI A.: *La rigenerazione epatica nell'esperimento e nella clinica.* « Bollettino della Soc. Medico-Chirurgica di Pavia », fasc. 1, 1951.
- ANGELONI A.: *Metabolismo del testosterone.* « Rass. It. Gastro-enterol. », n. 2, 519, 1956.
- BENEDETTO A., MELE G.: *Comportamento dell'acido alfa-chetoglutarico in un gruppo di soggetti affetti da cirrosi epatica atrofica di Morgagni-Laennec sotto trattamento con propionato di testosterone secondo lo schema Girolami.* « Cultura Medica », n. 20, gennaio-febbraio 1961.
- BERTOLA A.: *Sul trattamento della cirrosi epatica con propionato di testosterone associato a cortisonici.* « Rass. Med. », 6, 1958.
- BIANCHI P.G.: *Quadri bioumorali e substrati morfologici nella sindrome cirrotica.* « Cultura Medica », 19, 1960.
- *Moderni orientamenti nella cura della cirrosi epatica.* « Cultura Medica », n. 20, gennaio-febbraio 1961.

- BOMPIANI G.: *Intervento sulla relazione di M. Girolami (La terapia della cirrosi epatica con alte dosi di testosterone)*. « Atti Accademia Linceiana di Roma », 2, 1957.
- BONACCI S.: *L'edema nella cirrosi epatica. Fattori patogenetici generali*. « Rass. It. Gastro-enterol. », fasc. 5-6, maggio-giugno 1957.
- BONACCI S., DE PAOLA G.: *Il bilancio del sodio e del potassio nella cirrosi epatica*. « Rass. It. Gastro-enterol. », fasc. 2, febbraio 1958.
- *Il trattamento della sindrome edemigena della cirrosi epatica con clorotiazide*. « Rass. It. Gastro-enterol. », fasc. 8, agosto 1958.
- BRICK I.B., KULE L.H.: *Jaundice of hepatic origin during the course of methyltestosterone therapy*. « New England J. Med. », 246, 176, 1952.
- BUSINCO L.: *Terapia con testosterone e variazioni istologiche nel fegato dei cirrotici*. Comunicaz. al III Congr. Naz. Soc. Ital. Anatomia-Patologica. Napoli, 24-26 marzo 1959.
- *Modificazioni istologiche nel fegato di cirrotici durante terapia con testosterone*. « Cultura Medica », n. 20, gennaio-febbraio 1961.
- BUTTARINI U., LANGER M.: *Comportamento della creatinuria in corso di terapia con un etere enolico del metil-testosterone attivo per via orale*. « Endocrinol. e Scienze della Costituzione », vol. XXVI, fasc. 6, 1960.
- CAO-PINNA M.: *Le transaminasi glutammico-ossalacetica e glutammico-piruvica in ratti con steatosi epatica da dieta di Handler e trattati con propionato di testosterone*. « Rass. It. Gastro-enterol. », 11, 1958.
- CAO-PINNA M., DE CARLO M.: *Variazioni della fosfatasi alcalina nell'omogenato di fegato di ratti alimentati con la dieta di Handler e trattati con propionato di testosterone*. « Rass. It. Gastro-enterol. », fasc. 2, febbraio 1959.
- CAO-PINNA M., HEBOYAN M., DE CARLO M.: *Influenza del propionato di testosterone sulle variazioni immunitarie in ratti alimentati con diete iperlipidica e ipolipidica*. « Cultura Medica », 20, gennaio-febbraio 1961.
- CAGIANELLI M.A.: *Recenti acquisizioni intorno alla terapia ormonale nella cirrosi epatica*. « Rass. Fisiopatol. Clin. e Therapeut. », anno XXXI, fascicolo 8, agosto 1959.
- CATTAN R.: *Le traitement moderne des ascites cirrhotiques*. « Journées Médicales Latines », Parigi, 4-8 ottobre 1960.
- CEDRANGOLO F.: *Le reazioni alle quali partecipa l'acido glutammico nei tessuti degli animali e dell'uomo*. « Clin. Terap. », vol. XX, n. 5, maggio 1961.
- CHABROL E.: *De l'action de auto-perfusions veineuses d'ascite sur la diurèse dans les atrophies cirrhotiques*. « Pathologie du foie », Masson Ed., Paris, 1954.

- CHIANCA L.: *Ghiandole endocrine ed apparato digerente*. « Min. Med. », 1959.
- CIAURI G., CORSO P.: *Variazioni della calcemia e della fosforemia negli epatocirrotici trattati con dosi elevate di propionato di testosterone*. « Cultura Medica », n. 20, gennaio-febbraio 1961.
- *La fosfatasi alcalina sierica nella cirrosi epatica di Morgagni Laennec trattata con propionato di testosterone secondo Girolami*. « Cultura Medica », n. 20, gennaio-febbraio 1961.
- CICCHINI T., CAO-PINNA M., DE CARLO M.: *Azione del propionato di testosterone nella cirrosi sperimentale da tetractoruro di carbonio*. « Rass. It. Gastroenterol. », 2, 450, 1956.
- *Ricerche sperimentali sull'azione del propionato di testosterone nelle lesioni epatiche provocate nella dieta di Handler*. « Rass. It. di Gastroenterologia », fasc. 10, ottobre 1956.
- *Influenza dell'associazione cortisone-testosterone propionato su alcuni tests di funzionalità surrenalica*. « Rass. It. Gastro-enterol. », fasc. 9, settembre 1958.
- CICCHINI T., CAO-PINNA M.: *Variazioni della fosfatasi alcalina nel siero di ratti alimentati con una dieta iperlipidica e trattati con propionato di testosterone*. « Rass. It. di gastro-enterol. », fasc. 1, gennaio 1959.
- CICCHINI T., CAO-PINNA M., DE CARLO M.: *Le transaminasi glutammica ossalacetica e glutammico piruvica in ratti con steatosi epatica da etionina e trattati con propionato di testosterone*. « Cultura Medica », n. 20, gennaio-febbraio 1961.
- CICCHINI T., CAO-PINNA M., HEROYAN M.: *Influenza del propionato di testosterone sul contenuto di acidi nucleinici nel fegato di ratti con steatosi epatica*. « Cultura Medica », n. 20, gennaio-febbraio 1961.
- CIFARELLI F.: *Contributo allo studio delle relazioni fra disprotidemia ed E.C.G. patologico nella cirrosi epatica*. « Rass. It. Gastro-enterol. », 1957.
- *Incidenza di emorragia nella porzione superiore del tubo digerente in malati affetti da cirrosi epatica trattati con alte dosi di testosterone*. « Cultura Medica », n. 20, gennaio-febbraio 1961.
- DE PAOLA G., BONACCI S.: *Il test della Proteina C-reattiva nella cirrosi epatica*. « Rass. It. Gastro-enterol. », fasc. 11, novembre 1958.
- DUBARRY J.J., BIESSY R.: *Trattamento delle cirrosi con un androgeno ad alte dosi*. « Rass. It. Gastro-enterologia », vol. V, n. 9, settembre 1959.
- DUBARRY J.J., RIVIERE J.: *Cirrhoses et Glandes endocrines*. « Revue Internationale d'Hépatologie », n. 2, 1951.
- *Essai de traitement par la Cortisone et la Testostèrone d'une cirrhose de la ménopause avec hépamégalie et ictère et effondrement des 11 et des*

- 17 stéroïdes urinaires. « Revue Internationale d'Hépatologie », n. 4, 1951.
- EL-GHAFAR Y.A., EL-GHAFAR M.A.: *Methylandrostenadiol in Schistosomal Cirrosis of the Liver*. « Journal of Tropical Medicine and Hygiene », January 1960.
- FAMELI S., TRESCA G.: *Il metodo Girolami nel trattamento della cirrosi epatica in soggetti eritrei*. « Rass. It. Gastroenterol. », VII, n. 2, febbraio 1961.
- FERUGLIO F.S., CHIANDUSSI L.: *Sull'impiego del testosterone deposito nel trattamento della cirrosi epatica*. « Min. Med. », 49, 2332, 1958.
- FIEGEL G., KELLING H.W.: *Die Bedeutung von Steroiden, insbesondere hochdosierter Androgenezufuhr bei schweren Leberschaden*. « Ärztliche Forschung », 12, 7, 1958.
- *Azione del fenil-propionato di nor-androstenolone nelle affezioni gravi del fegato*. « Arztl. Forschung », 13, 1959, pag. 158-161.
- FRIEDMANN OLSZEWSKA A.J.: *Cirrhose bronzée et traitement par la testosterone*. These pour le Doctorat en Medecine, année 1950. Joullon, Paris.
- GIROLAMI M.: *Ricerche sui fenomeni di diffusione nell'organismo umano*. « Rass. Med. Sarda », 1949.
- *Trattamento della cirrosi epatica con alte dosi di testosterone associate con estratti epatici*. « Arch. It. Sc. Med. Trop. e Parass. », Fasc. 1, 1953.
- *Trattamento della cirrosi epatica con forti dosi di testosterone*. « Min. Med. », 47, 411, 1956.
- *Nuovo metodo di cura della cirrosi epatica*. « Fed. Med. », 9, 11, 1956.
- *Risultati ottenuti col nuovo trattamento della cirrosi epatica a base di alte dosi di testosterone*. « Rass. It. Gastro-enterol. », 2, 1956.
- *Trattamento della cirrosi epatica atrofica ascitica con alte dosi di testosterone propionato*. « Rass. It. Gastro-enterol. », n. 2, 549, 1956.
- *Trattamento della cirrosi epatica e di varie condizioni fibrotiche con alte dosi di testosterone*. « Arch. It. Sc. Med. Trop. e Parass. », 37, 591, 1956.
- *Die Therapie der atrophischen Lebercirrhose mit Ascites durch Hohes Dosen von Testosteronpropionat*. (German Congress of Therapy, Karlsruhe, september 1956). « Die Therapiewoche », 7, 53 (nov. 1956).
- *Die Behandlung der atrophischen Lebercirrhose mit hohen Dosen von Testosteronpropionat*. « Ärztliche Wochenschrift », 12. Jahrg., Heft. 29, 1957.
- *Le traitement de la cirrhose hépatique par des hautes doses de propionate de testosterone*. « Méd. et Hyg. », 5, 373, 1957.

- *Relazione al Congresso Internazionale dell'Unione Medica Latina*. Madrid, aprile 1957.
- *Trattamento medico della ipertensione portale da cirrosi epatica*. Congresso Soc. Naz. Gastro-enterol., Torino, giugno 1957.
- *Conferenza all'Accademia Lancisiana di Roma*. 24 maggio 1957.
- *Trattamento della cirrosi epatica con alte dosi di testosterone*. Relazione al Congresso Mondiale di Gastroenterol. Washington, maggio 1958.
- *Ipotesi di lavoro sulla patogenesi della cirrosi epatica da cui ebbero inizio le nostre esperienze terapeutiche con alte dosi di testosterone*. III Congresso Naz. Soc. It. Anatomia Patologica. Napoli, 24-26 marzo 1959.
- *Considerazioni sulla scelta e sull'azione dei preparati testosteronici per la cura della cirrosi epatica*. « *Rass. Clinico-Scientifica* », n. 2, febbraio 1960.
- *Sulla applicazione pratica del nostro metodo di cura della cirrosi epatica con alte dosi di testosterone*. « *La Clinica Terapeutica* », vol. 15, fasc. 6, pp. 539-574. Dicembre 1958.
- GAMBIGLIANI-ZOCCOLI A., BUFFA F.: *Protidemia e bilancio d'azoto negli epatopazienti*. « *Arch. Scienze Mediche* », anno LXXIX, vol. 97.
- GAROFALO F.: *Corticotropina e cortisonici nella terapia delle malattie del fegato*. *Rass. Sint. « Epatologia »*, vol. 6, n. 4, luglio-agosto 1960.
- GREENE C.H.: « *J.A.M.A.* », marzo 1943.
- LIPPI M.: *Trattamento della cirrosi epatica con forti dosi di testosterone*. « *Arch. It. Sc. Med. Trop. e Parass.* », 36, 447, 1955.
- LIPPI M., SEBASTIANI A.: *Modificazioni del quadro proteico nella cirrosi epatica in seguito al trattamento con alte dosi di testosterone*. « *Rass. It. Gastro-enterol.* », 2, 487, 1956.
- *Rapporti tra variazioni del quadro siero-proteico e decorso clinico della cirrosi epatica trattata con alte dosi di testosterone*. « *Rass. It. Gastro-enterol.* », fasc. 8, agosto 1957.
- *Variazioni del quadro siero proteico negli epato-cirrotici trattati con alte dosi di propionato di testosterone*. « *Cultura Medica* », n. 20, gennaio-febbraio 1961.
- LIPPI M., CORSO P.: *Variazioni dell'attività colino-sterasica del siero in epatocirrotici trattati con alte dosi di propionato di testosterone*. « *Cultura Medica* », n. 20, gennaio-febbraio 1961.
- LORUSSO G., FINELLI C.: *Del trattamento della cirrosi epatica con testosterone a depot 100 mg.* « *Min. Med.* », 49, 2335, 1958.
- MAGGI A.L.C., MEEROFF M., COHEN J.: *Acción del propionato de testostero-
ne sobre la ascitis cirrótica*. « *La Prensa Medica Argentina* », vol. 46, n. 34, 1959.

- *La cirrosi ascitica. Su trattamento con testosterone.* « Rass. It. Gastroenterol. », vol. VII, n. 1, gennaio 1961.
- MALAMANI V., CEI C.: *Le modificazioni indotte dagli ormoni sessuali maschili su alcune reazioni sieriche nei cirrotici.* « Boll. Soc. Medico-Chirurgica di Pavia », 5-6, 1948.
- *Modificazioni indotte dal propionato di testosterone sulla protidemia dei cirrotici.* « Riv. di Clinica Medica », 5-6, 391-407, 1948.
- MALAMANI V., CEI C., CASATI P.: *Variazioni protidemiche indotte dalla epatectomia parziale nel ratto e dalla successiva restaurazione epatica.* « Boll. Soc. Medico-Chirurgica di Pavia », fasc. 5-6, 1949.
- MALAMANI V., CEI C.: *Modificazioni di alcune reazioni sieriche indotte dal propionato di Testosterone.* « Riv. di Clinica Medica », n. 1-2, 68-79, 1949.
- MALAMANI V., CEI C., CASATI P.: *L'azione del propionato di testosterone sulle variazioni protidemiche indotte dalla epatectomia parziale e dalla rigenerazione epatica.* « Boll. Soc. Med. Chirurgica di Pavia », fasc. 5-6, 1949.
- MANGANARO M.: *I rapporti tra tiroide e fegato in corso di terapia testosteroneica secondo Girolami per la cirrosi.* « Cultura Medica », n. 20, gennaio-febbraio 1961.
- MANICA M., PERONE A.: *Il metilandrosterone nella terapia delle epatopatie croniche.* « Gazz. Med. Ital. », vol. 116, 45, 1957.
- MARZANO E., DE DOMINICIS A., MASTRANDREA G.: *L'indagine scintigrafica nello studio della cirrosi epatica.* « Rass. Ital. Gastroenterol. », vol. VII, n. 2, febbraio 1961.
- MASTRANDREA M., MAZZETTI M.: *Cirrosi epatica e ghiandole endocrine.* « Rass. It. Gastroenterol. », fasc. 4, aprile 1958.
- MASTRANDREA G., MELE G.: *La glutationemia nella cirrosi epatica prima e dopo trattamento testosteroneico secondo Girolami.* « Rass. Ital. Gastroenterol. », vol. VI, n. 7, luglio 1960.
- MASTRANDREA G., MAZZETTI M.: *Dosaggio del glutatione ematico nella cirrosi epatica di Morgagni-Laennec prima e durante trattamento con alte dosi di testosterone propionato secondo Girolami.* « Cultura Medica », n. 20, gennaio-febbraio 1961.
- McDERMOT W.V., WARCHAM J., RIDDEL A.G.: *Treatment of hepatic coma with L-glutamic acid.* « The New England Journal Med. », 253, 25, 1955.
- McDERMOT W.V., JR.: *The treatment of cirrhotic Ascites by combined Hepatic and Portal Decompression.* « The New England Journal Med. », 1958, 259, 19.

- MESSINI M. e Coll.: *Relazioni sulla terapia della cirrosi epatica*. VII Giornate Mediche di Montecatini, 28-29 maggio 1955. Pubblicate in « Epatologia », maggio 1955.
- MONACO G., TALLARICO P., DE LUCA D.: *Considerazioni sulle modificazioni del quadro ematologico periferico in 100 casi di cirrosi epatica di Morgagni-Laennec dopo trattamento con propionato di testosterone ad alte dosi secondo Girolami*. « Cultura Medica », n. 20, gennaio-febbraio 1961.
- MONACO G., TALLARICO P.: *Il quadro ematologico midollare e periferico della cavia dopo trattamento con alte dosi di testosterone propionato*. « Rass. It. Gastro-enterologia », vol. V, n. 8, agosto 1959.
- PALLUCCHINI M.: *Sugli effetti del trattamento della cirrosi di Morgagni Laennec con enantato di testosterone*. « Gazz. Internaz. Med. Chir. », fasc. 5-6, 391-407, 1948.
- PELLEGRINI G.: *Il trattamento con propionato di testosterone della cirrosi epatica di Laennec con ascite*. « Bollettino della Soc. Med. Chirurgicala di Pavia », fasc. 3-4, 1949.
- PELLEGRINI G., ALLEGRI A., FERRARI V.: *Nutrizione e restaurazione del fegato. Presupposti sperimentali e prospettive terapeutiche*. « Min. Med. », vol. II, n. 90, 10 novembre 1954.
- PUOTI A.: *Fegato e testosterone*. « Rass. It. Gastro-enterol. », 2, 609, 1956.
- *Ormoni sessuali e vitamine*. « Rass. Ital. Gastroenterol. », fasc. 5, maggio 1958.
- ROSENAK B.D., MOSER R.H., KILFORE B., Jr.: *Treatment of cirrhosis of the liver with testosterone propionate*. « Gastroenterology », vol. 9, n. 6, december 1947.
- SCHALM L.: *La rigenerazione provocata con la legatura di un dotto epatico nel trattamento della cirrosi del fegato*. « Epatologia », fasc. 6, dicembre 1960.
- SCOTTI G., URSO B.: *Importanza del trattamento con alte dosi di testosterone propionato secondo il metodo Girolami nella cirrosi bantiana*. « Cultura Medica », n. 20, gennaio-febbraio 1961.
- SELYE H.: *Textbook of Endocrinology*. Univ. Montreal, 1947.
- SERVINO V.: *Sull'azione del testosterone nella cirrosi epatica*. « Policlinico » (Sez. Pratica), 62, 831, 1956.
- SERVINO V., DE LUCA D.: *Considerazioni sulle modificazioni del quadro clinico di 50 casi di cirrosi epatica trattati secondo il metodo di Girolami*. « Cultura Medica », n. 20, gennaio-febbraio 1961.
- URSO B., LIPPI M.: *Conceptions actuelles du traitement des cirrhoses hépatiques par la testosterone*. « Journées Médicales Latines », Paris, 4-8 octobre 1960.

- URSO B.: *Normalizzazione del quadro coprologico in pazienti di cirrosi epatica con il metodo Girolami*. «Cultura Medica», n. 20, gennaio-febbraio 1961.
- VALDONI P., MESSINI M., RICCI G., MANCUSO M.: *La resezione epatica quale impulso rigenerativo nella terapia della cirrosi*. «Epatologia», fasc. 1, gennaio-marzo 1957.
- VASSALLO A.: *Azioni terapeutiche del testosterone*. «Rass. It. Gastroenterol.», 3-5, 1957.
- VILLA L.: *La insufficienza epatica*. Relazione al 56° Congresso di Medicina Interna, Roma, 3-5 ottobre 1955.
- VIOLA P., STOPPOLONI A.: *Su alcuni casi di cirrosi di Morgani-Laennec clinicamente guariti con il metodo Girolami a base di alte dosi di testosterone*. «Min. Med.», n. 39, vol. 51, 16 maggio 1960, pag. 1835-1846.
- VIOLA P.: *Successi terapeutici nella cirrosi epatica*. «Cultura Medica», n. 20, gennaio-febbraio 1961.
- VORSTER R.: *Die bedeutung der arbeiten Girolamis, für die behandlung der atrophischen lebercirrhose mit Testosteron für das gebiet der bisexualität der Menschlichen zelle*. «Rassegna Italiana di Gastroenterologia», fasc. 3, marzo 1959.
- WELLS R.: *Prednisolone and testosterone propionate in Cirrhosis of the liver*. «The Lancet», December 31, 1960, pag. 1416-1419.

I N D I C E

	PAG.
<i>Presentazione</i>	5
TESTOSTERONE E CIRROSI EPATICA - IPOTESI DI LAVORO SULLA PATOGENESI DELLA CIRROSI EPATICA E DI ALCUNI FIBROSI	7
EFFETTI DEL TESTOSTERONE NELLA CIRROSI EPATICA	9
TERAPIA TESTOSTERONICA DELLA CIRROSI EPATICA	12
CAMPI DI APPLICAZIONE DEL METODO	12
RISULTATI DEL METODO DI CURA	13
ANALISI DEI SINGOLI SINTOMI	15
1) Condizioni generali, stato delle forze, stato subbiettivo; appetito	15
2) Ascite, edemi, diuresi	16
3) Caratteri obiettivi del fegato e della milza	18
4) Scomparsa dei circoli venosi di compenso	19
5) Quadro sieroproteico	19
6) Libido e potenza sessuale	42
7) Crasi ematica	42
8) Glutationemia	45
9) Velocità di sedimentazione delle emazie	50
10) Bilinemia	51
11) Fosfatasi alcalina del siero	52
12) Tempo di protrombina	55

	PAG.
13) Celesterolemia	56
14) Calcemia e fosforemia	56
15) Attività colinesterasica	59
16) Quadro coprologico	62
17) Diuresi	66
18) Prove di euclondita sierica per la funzionalità epatica	67
19) Prova della bromosulfaleina e prova del potere idro-	
lizzante del siero sulla procaina	69
20) Emorragie digestive	70
21) Biopsia epatica	72
22) Prove di captazione con sostanze radioattive	73
MODIFICAZIONI ISTOLOGICHE NEL FEGATO DEI CIRROTICI DURANTE	
TERAPIA CON TESTOSTERONE	76
CONSIDERAZIONI SULL'USO DEL TESTOSTERONE NELLA TERAPIA	
DELLA CIRROSI - SCELTA DEL PREPARATO	125
DESCRIZIONE DEL METODO DI CURA	126
1) Medicamenti fondamentali. Il medicamento base è rap-	
presentato dal testosterone	127
2) Diuretici	128
3) Medicamenti aggiuntivi consigliabili nelle donne	133
4) Terapie coadiuvanti	134
5) Terapia delle complicazioni neurotossiche e del coma	134
6) Terapia delle complicazioni infettive	137
7) Associazione della lues	138
8) Associazione della malaria e della amebiasi	139
9) Terapia delle complicazioni cardiovascolari	139
10) Diabete mellito	140
11) Complicazioni renali	140
12) Complicazioni emorragiche	140
13) Necessità della paracentesi	141
14) Dieta	141
15) Momento di iniziare la cura. Continuità della cura. Du-	
rata della cura	142

	PAG.
16) Riposo durante la cura	144
17) Difficoltà di carattere pratico che si incontrano nel condurre la cura	144
18) Trattamento della cirrosi bantiana	147
19) Inconvenienti che insorgono nel corso della cura testosteroneica	149
20) Sindrome porta-cava (Encefalopatia porta-cava)	151
21) Riassunto e Schema pratico del metodo di trattamento della cirrosi epatica con alte dosi di testosterone e vitamina B ₁ secondo Girolami	153
RASSEGNA DELLA BIBLIOGRAFIA RIGUARDANTE IL TRATTAMENTO DELLA CIRROSI EPATICA CON PREPARATI ANDROGENI	
	155
MECCANISMO DI AZIONE DELLA CURA	
	175
1) Attività androgena	175
2) Azione anabolizzante sui protidi	175
3) Azione lipotropa	176
4) Azione sulla emopoiesi	176
5) Azione protettiva e proliferativa sugli epatociti	177
6) Azione sulle lipoproteine	187
7) Azione modificatrice sul quadro istologico della cirrosi	187
8) Azione eccitatrice della attività tiroidea	187
9) Azione sulla bisessualità cellulare	191
CAUSE DEGLI INSUCCESSI DELLA CURA	
	192
TRATTAMENTO TESTOSTERONICO DELLE EPATITI CRONICHE E DI VARIE CONDIZIONI FIBROTICHE NON CIRROTICHE	
	193
RIASSUNTO CONCLUSIVO	
	195
BIBLIOGRAFIA	
	199