

4. Benedetto MARINI. — La penicillina nel morbo di Weil.

Riassunto. — Dopo aver passato in rassegna quanto risulta dalla letteratura circa l'attività della penicillina sulla spirocheta ittero-hemorragiae *in vitro* e *in vivo* e sull'azione del medicamento nel m. di Weil, l'A. espone i risultati osservati nella cura di 9 casi. Sette di essi provenivano da Fiumicino e guarirono tutti. Altri due vennero a morte.

Si prospetta l'ipotesi che il risultato della cura penicillinica nel m. di Weil possa dipendere, oltre che dalla tempestività dell'intervento, dalla diversa sensibilità dei vari tipi e ceppi di spirocheta alla penicillina.

Résumé. — Après avoir passé en revue ce qui résulte de la littérature relative à l'activité de la pénicilline sur la Spirochaeta ictero-haemorrhagiae *in vitro* et *in vivo* et sur l'action de ce remède dans la maladie de Weil, l'Auteur expose les résultats obtenus dans le traitement de 9 cas. Sept d'entre eux, provenant de la localité de Fiumicino, guérissent tous. Deux autres amenèrent la mort.

On avance l'hypothèse que le résultat du traitement de la maladie de Weil par la pénicilline puisse dépendre, à part si l'on intervient ou non en temps utile, de la différente sensibilité des divers types et souches de spirochète envers la pénicilline.

Summary. — After reviewing the data resulting from the literature concerning the activity of penicillin on the Spirochaeta ictero-haemorrhagiae *in vitro* and *in vivo* and on the action of this remedy in Weil's disease, the author relates the results obtained in the treatment of 9 cases. Seven of these had come from the locality of Fiumicino and all of them were healed; the other two were lethal.

The hypothesis is suggested that the effect of penicillin treatment in Weil's disease may be dependent, apart from the timeliness of intervention, on the different sensitiveness to penicillin of the various types and strains of spirochaeta.

Zusammenfassung. — Nach Prüfung der Ergebnisse der Literatur bezüglich der Wirkung des Penicillins auf die Spirochaeta ictero-haemorrhagiae *in vitro* und *in vivo* und über seine Wirkung bei der

Weil'schen Krankheit, legt der Verfasser die bei der Behandlung von neun Krankheitsfällen beobachteten Erfolge dar. Sieben dieser Fälle entstammen aus Fiumicino und wurden alle geheilt. Die anderen zwei Fälle verliefen tödlich.

Es wird angenommen, dass der Erfolg der Behandlung der Weil'schen Krankheit mit Penicillin, ausser von der rechtzeitigen Behandlung, auch von der Sensibilität der verschiedenen Typen und Stämme der *Spirochaeta* gegen Penicillin abhängen kann.

La *Leptospira icterohaemorrhagiae*, agente etiologico del morbo di Weil, viene classificata nei Trattati ormai numerosi sulla Penicillina tra i germi scarsamente sensibili al medicamento.

Abraham e i suoi Collaboratori di Oxford fin dal 1941 (*Lancet*, 16 agosto 1941, p. 177) in seguito ad esperienze *in vitro* conclusero per una relativa insensibilità della L.i.e. alla penicillina. Herrel nel suo trattato del 1945 (*Penicillin and other antibiotic Agents-Saunders Com.*) in una tabella delle diluizioni di penicillina esplicitanti azione inibitoria sui vari germi *in vitro*, classifica la L.i.e. tra i meno sensibili. Infatti mentre il meningococco, lo stafilococco aur., lo streptococco piog. sono completamente inibiti a diluizioni di 1:4.000.000, la L.i.e. è parzialmente inibita a diluizioni minori a 1:3600 e insensibile a diluizioni maggiori.

Alston e Broom (*Brit. Med. Journ*, 2 dicembre 1944, p. 718) distinsero la sensibilità dei vari tipi di L. all'azione della penicillina, dimostrando come per alcuni essa risulti più che per gli altri evidente. Se si passa dalle esperienze *in vitro* a quelle sugli animali si è colpiti dalla ben più netta attività svolta dal medicamento.

Questa diversa sensibilità *in vitro* e *in vivo* sembra anzi a Herrell una caratteristica delle spirochete in genere all'azione della penicillina e una prova evidente della superiorità delle esperienze *in vivo* su quelle *in vitro*.

Heilman e Herrell per i primi (*Mayo Clin.*, 23 febbraio 1944, p. 89) dimostrarono l'alta efficacia della penicillina nella spirochetosi ittero-emorragica sperimentale. Sessantaquattro cavie furono inoculate di L.i.e.: 32 di esse ricevettero anche per 7 giorni 800 U. al giorno di penicillina (sale di calcio). Di queste nessuna morì di m. di Weil, ma solo 3 morirono di intossicazione di penicillina, essendo le cavie poco resistenti al me-

dicamento. Delle altre 32 cavie non trattate con penicillina ben 29 morirono con il quadro clinico del m. di Weil, confermato dal reperto di autopsia.

Gli stessi risultati sperimentali nell'animale ottennero Augustine e C. (New-Engl. J. Med., 7 novembre 1944, p. 358) usando la penicillina sodica. Anche essi confermano l'azione curativa della penicillina nel m. di Weil sperimentale, a condizione naturalmente che l'intervento terapeutico non sia tardivo e l'animale già moribondo. E' di fronte al contrasto tra gli scarsi risultati ottenuti dalla penicillina in vitro sulla L.i.e. e i ben più promettenti risultati ottenuti nel m. di Weil sperimentale, che non restava, per poter esprimere un giudizio sull'azione del nuovo medicamento nella malattia dell'uomo, che fare appello all'osservazione clinica.

La rarità della malattia nei Paesi occidentali rende estremamente scarsa la letteratura anglo-americana al riguardo. D'altra parte l'uso troppo recente della penicillina in altri Paesi — come l'Italia — nei quali il m. di Weil è relativamente più frequente, rende ancora molto scarso il contributo della letteratura europea. Nè abbiamo finora notizia, diretta o indiretta di eventuali risultati ottenuti nei Paesi orientali. Herrell nel suo trattato già citato, pubblicato nell'agosto 1945, non poteva riferire che il caso illustrato da L. Hart (Brit. Med. Journ., 2 dicembre 1944, p. 720): un malato di m. di Weil curato con penicillina e guarito. La cura in realtà fu iniziata tardivamente: la prova più importante dell'efficacia della penicillina sembra da rilevarsi nella rapida scomparsa delle spirochete dalle urine del malato dopo l'inizio della cura penicillinica.

Successivamente un altro caso di guarigione di m. di Weil con penicillina fu osservato in un reparto della Croce Rossa e riferito per esteso (Lancet, 17 febbraio 1945, p. 211). Si trattava di un caso grave accertato con il reperto delle spirochete nelle urine, la positività della sierodiagnosi e della inoculazione in cavia. Dopo tre giorni di cura con siero le spirochete erano ancora reperibili nelle urine, mentre ne scomparivano dopo solo 24 ore di cura con penicillina. In tutto furono praticate 800 mila U. in 7 giorni ottenendo la guarigione. Il caso dette luogo a una bella esperienza biologica: le cavie iniettate con le urine decedevano con il quadro del Weil dopo 10 giorni, mentre sopravvivevano se dopo l'inoculazione venivano trattate con penicillina.

Un'altra osservazione che conferma l'efficacia della penicillina nel Weil viene riferita da Laeffler e Hegglin (Schweiz Med. Vochenschr., 19 maggio 1945).

Alla fine del '45 Guerrisi illustra il primo caso di leptospirosi trattato con la penicillina in Italia (Il Progresso Medico, n. 18, dicembre 1945). Il malato, in condizioni piuttosto gravi, con diagnosi sierologicamente accertata dall'Istituto Superiore di Sanità, fu curato con penicillina dall'8° giorno di malattia e ricevette complessivamente un milione di U. ottenendo la guarigione. Romagnoli e Bleiner nella loro pubblicazione riassuntiva (Il penicillin-Cappelli 1946) riferiscono gli ottimi risultati ottenuti in un caso di m. di Weil trattato con 315.000 U. di penicillina intramuscolare in 3 giorni.

Di fronte a tale scarsità di osservazioni cliniche abbiamo creduto utile riferire di alcuni casi che ci è stato possibile osservare dalla fine del 1945 all'ottobre del 1946 a Roma. Nell'agosto-settembre 1946 ci furono segnalati alcuni casi di m. di Weil provenienti da Fiumicino, borgata di Roma alle foci del Tevere.

Da notizie assunte dall'Ufficiale sanitario della borgata risulta che tutti gli anni nel periodo estivo si osservano nella località dei casi più o meno numerosi di m. di Weil.

Qualche anno fa delle ricerche condotte sul luogo dimostrarono la presenza di spirochete patogene ittero-emorragiche in un'alta percentuale di topi catturati. Topi immuni, rasati, immersi più volte nelle acque del Tevere si infettarono con facilità di spirochete.

I casi verificatisi nell'estate del 1946 furono in tutto 7 e furono tutti trasferiti a Roma, all'Ospedale di Monteverde. Si trattava per tutti i casi di marittimi, di pescatori, che avevano fatto bagni al Tevere ad eccezione di uno, sterratore sul greto del fiume.

Presentarono tutti lo stesso quadro morboso con febbre anche alta, manifestazioni emorragiche, che in alcuni casi divennero imponenti (epistassi), reazione meningea ecc. In qualche caso il quadro assunse carattere di gravità, ma in tutti si ebbe poi lo stesso decorso ad esito favorevole: lo stesso esito in fondo che caratterizzava anche gli episodi morbosi degli anni precedenti a Fiumicino.

Per tutti si ebbe una sierodiagnosi positiva per la Lept. ittero-emorragica ceppo Zaan a titoli variabili da 1:5.000 a 1:500.000.

Il carattere epidemiologico dell'episodio morboso, le caratteristiche del quadro clinico, il reperto per tutti eguale del laboratorio, rendono certa la diagnosi di m. di Weil.

Tutti e 7 i casi furono sottoposti a cura penicillinica. Prima di discutere quale effettivo beneficio essa abbia potuto recare ai malati, diamo qualche cenno sommario della loro singola storia clinica.

1° - P. R., a. 20, *pescatore da Fiumicino*. — Malato da 8 giorni con febbre che ha raggiunto anche i 40°, dolori muscolari diffusi, e da 4 giorni ittero, con urine scure. Al momento del ricovero è in condizioni piuttosto gravi; sensorio ottuso, lieve rigidità nucale, emorragie nasali.

Nelle urine emazie e cilindri.

Sierodiagnosi positiva per la Leptospira ittero-emorragica ceppo Zaan 1:10.000, per il ceppo Bianchi 1:1.000.

Si praticano cure sintomatiche, glucosio, insulina, estratti epatici.

In nona giornata di malattia si inizia penicillina per iniezioni intramuscolari alla dose di 25.000 U. ogni tre h. fino a un totale di 180.000 U.

La T.va gradualmente scemando fino a scomparire del tutto, le condizioni generali dal 2°-3° giorno di cura migliorano, il sensorio si rischiara, l'ittero diminuisce, non si manifestano più emorragie, scompaiono i segni dell'interessamento renale e il malato guarisce senza ricadute.

2° - C. P., a. 20, *manovale*. — In passato frequentemente bronchite. A 18 anni malaria. Quindici giorni prima dell'ingresso in ospedale facendo un bagno alla foce del Tevere si produsse una ferita a un piede. Imbarcatosi per Napoli si ammalò con febbre alta a 40° e vomito. Fece ritorno rapidamente a Roma: aveva sempre vomito con febbre alta: avvertiva dolori ai muscoli delle gambe, era comparsa epistassi.

Ricoverato in ospedale il 19 agosto presentava condizioni gravi. T. fra 38 e 38,5. Epistassi continua: ittero, coscienza obnubilata, rigidità meningea.

Nelle urine pigmenti, urobilina e qualche cilindro.

Il 22: Azotemia 0,75, Glicemia 1,40. Alla P. L. liquor limpido con Alb. 0,50, Pandey + Nonne + Sost. riducenti diminuite. Emocoltura sterile. Widal negativa. Formula leucocitaria: Neutr. 82, Linfoc. 16, Monoc. 2.

Terapia: ipodermoclisi glucosate; insulina; estratti epatici; urotropina endovensa; Vit. C.

Dal 20 al 26 agosto penicillina per iniezioni intramuscolari 20.000 U. ogni 3 h. fino a 1.000.000 U.

Dopo le prime 24 h. di penicillina la T. scendeva da 38,5 a 37,4 per poi scomparire del tutto. Le condizioni generali gradualmente miglioravano, l'ittero scompariva.

Il 4 settembre: Azotemia 0,30.

Si aveva guarigione senza ricadute.

In questo caso, il primo nell'ordine di tempo dei malati provenienti da Fiumicino fu posta clinicamente la diagnosi di m. di Weil senza poter provvedere ad accertamenti diretti di laboratorio. Diagnosi confermata indirettamente dalla negatività di ogni altra ricerca etiologica e soprattutto dalla identità del quadro clinico con gli altri casi successivamente verificatisi e accertati anche con la positività della sierodiagnosi.

3° - P. R., a. 22, contadino, da Fiumicino. — A 7 anni malaria.

Il 15 agosto fece un bagno a Tevere. Il 26 agosto febbre alta preceduta da intenso brivido. Dolori muscolari diffusi. Espettorato emorragico e poi ittero con urine scure. Il 2 settembre entra in ospedale. Presenta epistassi. Sensorio confuso. Ronchi diffusi su tutto l'ambito.

Nelle urine pigmenti e urobilina, albumina e qualche emazia con rari cilindri. Positiva la sierodiagnosi per la *Leptospira i-h.* ceppo Zaan 1:5000, ceppo Bianchi 1 1:1000, ceppo Canicola 1:500.

Terapia: glucosio, insulina, Vit. K e sulfodiazina. Penicillina per iniezioni intramuscolari dal 2 all'8 settembre per un totale di 1.200.000 U.

La T. che fino al 2 settembre era sui 39 discende gradualmente, si riduce a qualche decimo fino all'8 settembre per scomparire poi definitivamente. Contemporaneamente si rischiarava il sensorio, diminuiva l'ittero, migliorano le condizioni generali ottenendosi la guarigione, completa e definitiva senza riprese febbrili.

4° - M. C., a. 31, portuale, da Fiumicino. — Sedici giorni prima dell'ingresso in ospedale bagno nel Tevere. Da 6 giorni febbre continuante con massimo di 39°. Non brividi. Dolori osteo-articolari. Cefalea. Comparsa di ittero.

Entra in ospedale il 10 settembre. E' itterico. Nelle urine pigmenti, urobilina, emazie. Azotemia 0,87, Pmx 110, Pmn 60. Hymans diretta pronta neg.; ritardata posit.; indiretta posit.

Sierodiagnosi positiva per la *Leptospira* i.h.: ceppo Zaan 1:100.000; ceppo Bianchi 1 1:5000; *Lept. australis* B. 1:1000.

Condizioni generali discrete; fegato si palpa all'arco.

La T. intorno ai 38° fino al giorno 12, poi intorno ai 37,5.

Terapia: Glucosio e insulina.

Penicillina per iniezioni intramuscolari di 20.000 U. ogni 3 h dal 18 settembre per un totale di 600.000 U.

Dopo l'inizio della penicillina la T. già ridotta a qualche decimo scompare del tutto e l'ammalato raggiunge rapidamente la guarigione senza ricadute o complicazioni.

5° - B. A., a. 21, *motoscafista, da Fiumicino*. — Fa abitualmente bagni al Tevere. Da 5 giorni cefalea, vertigine, mal di gola, artralgie, mialgie e T. alta sui 39,5 a carattere subcontinuo. Tosse con espettorato emorragico. Da 2 giorni ittero, dapprima lieve, poi più marcato.

Entra in ospedale il 13 settembre. Fegato si palpa a due dita dall'arcata. Milza nei limiti.

Dagli esami di laboratorio risulta: Hymans, Takata e R. W. negative.

Dopo tre giorni la Hymans diretta pronta e ritardata e l'indiretta sono positive.

Gl. B. 12.000.

Sierodiagnosi positiva per la spiroch. i.h: ceppo Zaan 1:500.000; ceppo Bianchi 1 1:10.000; *Lept. australis* B 1:500.

La T. è di circa 39 fino al 17 settembre quando inizia la fase discendente.

Terapia: Glucosio e insulina. Penicillina per iniezioni intramuscolari di 20.000 U. ogni 3 h dal 18 settembre per un totale di 600.000 U.

La T. già in fase discendente dopo le prime 24 h di penicillina scompare in modo definitivo.

Miglioramento rapido delle condizioni generali e scomparsa progressiva dell'ittero.

6° - P. B., a. 31, *marittimo, da Fiumicino*. — Lues curata dal 1938.

Il 30 agosto T. a 40 preceduta da brivido. Dopo 24 h. apiressia. Poi febbricole per due giorni e il 3 settembre 38,5. Ha cefalea, vomito, dolori osteo-muscolari diffusi, catarro bronchiale. Il 2 settembre compare ittero con feci colorate e urine scure. Entra in ospedale il 4 settembre: presenta ittero, rantoli grossolani diffusi, rigidità nucale con tendenza all'opistotono. Il fegato si palpa a un dito, la milza a due dita. T. 38, R. 32, P. 80.

Il 7 herpes lab. e comparsa di suggellazioni ematiche sulla cute.

Nelle urine albumina, pigmenti bil., urobilina, alcuni cilindri granulosi e qualche emazia. Leucociti 10.3000. Widal neg. P. L.: liq. limpido. Alb. 0,40 Nonne + Pandy + Sost. riducenti scarse. R. W. + + +.

Azotemia: il 6 settembre 1,50; il 14 settembre 0,75; il 26 settembre 0,32. Glicemia: il 6 settembre 1,20; il 20 settembre 1. Widal neg. Weil-Felix neg. Pmx 105, Pmn 60.

Sierodiagnosi posit. per la *Leptospira* i.h. ceppo Zaan. 1:10.000; ceppo Bianchi 1 1:5000. Terapia: Estratti epatici, vitamina C, urotropina end. Ipodermocl. glucos. e insulina.

Penicillina per iniezioni intramuscolari di 20.000 U. ogni 3 h. dal 5 settembre fino a 600.000 U.

La T. è a 38° il giorno 5 e il giorno 6 e poi scompare. L'ittero si va attenuando dal 10 settembre.

L'ammalato guarisce rapidamente senza ricadute o complicazioni.

7° - B. N., a. 17, dalla Magliana. — Scavatore sul greto del Tevere.

La malattia si è iniziata da 8 giorni con brivido e T. a 40. Nei giorni successivi la T. è stata più bassa. Dopo 3 giorni ittero. Urine scure. Epistassi.

All'ingresso in ospedale presenta meningismo, stato depresso, epistassi continua che richiede tamponamento. Fegato e milza all'arcata. Nelle urine pigmenti e urobilina.

Azotemia 0,62. Sierodiagnosi posit. per la *Leptospira* i.h.: ceppo Zaan 1:5000, ceppo Bianchi 1 1:5000; *Lept. australis* B 1:100. Penicillina per iniezioni intramuscolari di 20.000 U. ogni 3 h. dal 25 settembre fino a un totale di 600.000 U.

La T. il giorno 25 settembre è a 39°; il 26 a 38,2, il 27 a 38,1 e poi scompare in modo definitivo mentre migliorano le condizioni generali, si attenua l'ittero, scompaiono i vari sintomi e l'ammalato si avvia a rapida guarigione.

Senza alcun dubbio i 7 casi sono da diagnosticarsi come m. di Weil. Esclusa, clinicamente e per la negatività delle ricerche di laboratorio ogni forma di ittero secondaria ad altre infezioni o malattie gastro-intestinali, non potrebbe essere posta in discussione che l'epatopatia acuta benigna. La stagione — estivo-autunnale — nella quale si sono verificati i casi, la età dei malati in sei casi superiore ai 20 anni, la comparsa in un caso di herpes, in tutti di manifestazioni emorragiche, anche imponenti, di frequente reazione meningea, anche con evidente reperto di laboratorio nel liquor, lo scarso risentimento splenico, la leucocitosi riscontrata in quasi tutti i casi, l'imponenza della partecipazione renale con azotemia anche molto aumentata, sono tutti dati che mentre si accordano con la diagnosi del Weil contrastano con l'ipotesi di una epatite epidemica da virus.

A ciò si deve aggiungere la positività della sierodiagnosi, anche ad alto titolo fino a 1:500.000, per gli stessi ceppi di *Leptospira* nei 6 casi nei quali la ricerca fu eseguita.

Sull'importanza della sierodiagnosi e sul suo pratico valore clinico, che consente un rapido accertamento e una pronta cura, hanno insistito anche recentemente Gardner e Wilie (*Lancet*, 29 giugno 1946).

Quale possa essere stata l'efficacia della penicillina nella cura dei casi descritti non è facilmente valutabile. Abbiamo già detto che i casi di m. di Weil verificatisi negli ultimi anni a Fiumicino nella stagione estivo-autunnale hanno avuto tutti un esito favorevole, ad eccezione, a quanto riferisce l'ufficiale sanitario locale, di un caso verificatosi in un vecchio defedato di scarsa resistenza fisica.

I 7 casi osservati nell'estate del 1946, hanno presentato nel loro insieme un quadro di media gravità, di cui alcuni più gravi per l'imponenza delle manifestazioni emorragiche, l'intensità dei sintomi meningei, la compromissione della funzionalità renale.

In tutti la penicillina è stata praticata con ritardo, sulla fine della prima o addirittura sulla fine della seconda settimana di malattia, sempre a quadro clinico conclamato per l'ittero, le emorragie, la sintomatologia meningea e renale; in alcuni casi a T. ancora alta, in qualche caso a curva febbrile già declinante.

In tutti i malati la risposta alla penicillina è stata, almeno apparentemente, brillante, per la caduta della T. qualche volta dopo solo 24 h, altre

volte dopo 48-72 ore dall'inizio della cura; in un solo caso trascinandosi con appena qualche decimo per 5-6 giorni.

Con la remissione della T. si è avuta sempre l'attenuazione e poi la scomparsa di tutti i sintomi, emorragici, nervosi, renali, epatici.

In nessuno dei casi osservati — e questo è degno di particolare nota — si è avuta, dopo una tregua, quella ripresa febbrile, con ricomparsa dei vari sintomi, che è così frequente nel m. di Weil.

Dobbiamo pensare che questo decorso a unico episodio, senza ricadute, sia stata una delle caratteristiche della piccola epidemia manifestatasi a Fiumicino o sia da attribuirsi all'efficacia della penicillina, che contribuendo in modo più o meno netto alla soluzione del primo episodio, ha ad ogni modo sempre impedito la ricaduta? Non è possibile dare una risposta decisiva a tale quesito. Solo in avvenire, quando si potrà raccogliere una casistica più vasta di casi di m. di Weil di diversa provenienza, di vari episodi epidemici, sarà possibile giudicare dell'efficacia reale della penicillina sul decorso della forma morbosa e sul suo esito.

In oltre un anno di distribuzioni di penicillina nel Lazio ci è stato possibile osservare e trattare col nuovo medicamento altri due casi, sporadici, di m. di Weil, ad esito — contrariamente ai precedenti — infausto. Di essi riferiamo brevemente.

8° - D. C., a. 48, *facchino*, *Ospedale a Monteverde*. — Viene alla nostra osservazione in 12^a giornata di malattia. Condizioni generali gravi: sensorio obnubilato. Ittero rubinico. Numerose piccole emorragie cutanee. Segni di grave compromissione renale. La sierodiagnosi è positiva a 1:50.000 per la *Leptospira Sejrö*, tipo di spirocheta molto raro in Italia. Oltre a tutte le altre cure sintomatiche, inizia penicillina in 12^a giornata, alla dose di 25.000 U. intramuscolare ogni 3 h. fino a un totale di 1.200 mila U. Viene a morte al 6° giorno di cura penicillinica, 18° di malattia.

9° - G. E., a. 59, *luetico ben curato*. — Il 12 agosto 1946 fa un bagno a Tevere.

Dopo qualche giorno brivido e febbre con senso di malessere generale, dolori accentuati ai lombi e alle sure. Dopo 3 giorni di T. elevata si ha una remissione e compare ittero diffuso con vomito, diarrea e urine scure.

Si ricovera all'ospedale di S. Giovanni il 22 agosto. Le condizioni generali sono discrete; si osservano scarse suggellazioni emorragiche alla mucosa orale; il fegato deborda 2 dita molle, la milza non si palpa.

Per quanto la T. si mantenga bassa, le condizioni generali vanno peggiorando.

Nelle urine pigmenti, urobilina, emazie e cilindri. Azotemia 3,38. Glicemia 1,35. R. W. negativa. Takaka Ara+++.

Hymans diretta pronta e indiretta positive. Sierodiagnosi positiva per la L.i.e. ceppo Zaan 1:5000, ceppo Bianchi 1 1:1000; per L. canicola 1:100 e per la L. australis B 1:1000.

Terapia: estratti epatici, fleboclisi glucosate, insulina, eccitanti, Vit. C. e K.

Le condizioni vanno rapidamente aggravandosi: presenta il quadro di un coma epatico-adinamico.

Il 26 inizia penicillina alla dose di 20.000 U. intramuscolari ogni 3 h. Dopo le prime 24 h. sembra accennarsi un lieve miglioramento, ma poi cade in un profondo coma e decede il 29 agosto.

Nei due casi la penicillina non è riuscita a salvare la vita dei malati. Nel 9° l'intervento terapeutico è stato certamente tardivo per la gravità dei sintomi di insufficienza epatica già manifesti. Il malato non aveva quasi più febbre: si può dire che il quadro più chiaramente infettivo fosse già superato e sostituito da un quadro tossico. Non si trattava più tanto di vincere un'infezione quanto di combattere le conseguenze funzionali per il grave danno epatico già determinato.

Si direbbe che l'osservazione clinica conferma la prova biologica di Augustine sulla cavia: quando l'animale è già moribondo la penicillina è insufficiente a salvarlo. Così nell'uomo un danno grave irreversibile del fegato non può essere riparato dall'intervento penicillinico.

Anche nel caso 8° la terapia penicillinica è stata iniziata tardi, in 12ª giornata di malattia, a quadro clinico già grave e l'esito infausto si è verificato dopo la somministrazione di 1.200.000 U. di penicillina. Tra l'inizio della cura penicillinica e il decesso sono trascorsi 6 giorni; se l'intervento terapeutico è stato tardivo, per la gravità dei sintomi già manifesti, non è stato però iniziato proprio, come nel caso 9° in pieno coma epatico.

Se a giustificazione dell'insuccesso si può invocare il ritardo dell'intervento terapeutico, non si può escludere però che esso sia da attribuirsi anche a una particolare gravità dell'infezione e ad una maggiore resistenza dell'agente patogeno all'azione terapeutica.

Si potrebbe pensare che i vari tipi o addirittura i diversi stipiti di spirocheta siano diversamente sensibili all'azione della penicillina.

Questa ipotesi troverebbe conferma nei risultati — non ancora definitivi — di esperienze in corso presso l'Istituto Superiore di Sanità Pubblica, che dimostrerebbero appunto la varia resistenza *in vitro* e *in vivo* dei vari tipi di spirochete patogene alla penicillina.

Solo l'avvenire, quando le osservazioni cliniche si saranno moltiplicate, ci potrà dire se, a parità di condizioni dell'intervento penicillinico, l'esito della malattia sia legato al tipo della spirocheta e alla sua sensibilità verso il medicamento.

Per ora a noi non resta che annotare i fatti senza avere la pretesa di risolvere il problema già da più parti posto della reale efficacia della penicillina nel m. di Weil.

Le nostre osservazioni ci spingono a raccomandare l'uso della penicillina anche in questa malattia. L'intervento deve essere per quanto è possibile precoce, prima che l'infezione abbia provocato tali lesioni da compromettere in modo irreversibile la funzionalità epato-renale.

Non è escluso che l'efficacia della cura penicillinica sia determinata oltre che dalla prontezza e dalla sufficienza dell'intervento, dalla diversa sensibilità del tipo di spirocheta in causa. Ciò spiegherebbe la diversa gravità di alcuni episodi epidemici e dei vari casi sporadici e ci potrebbe render conto della reale efficacia e delle limitazioni della terapia penicillinica nel m. di Weil.

Roma. · Istituto Superiore di Sanità.
