

Mix B73/ 16

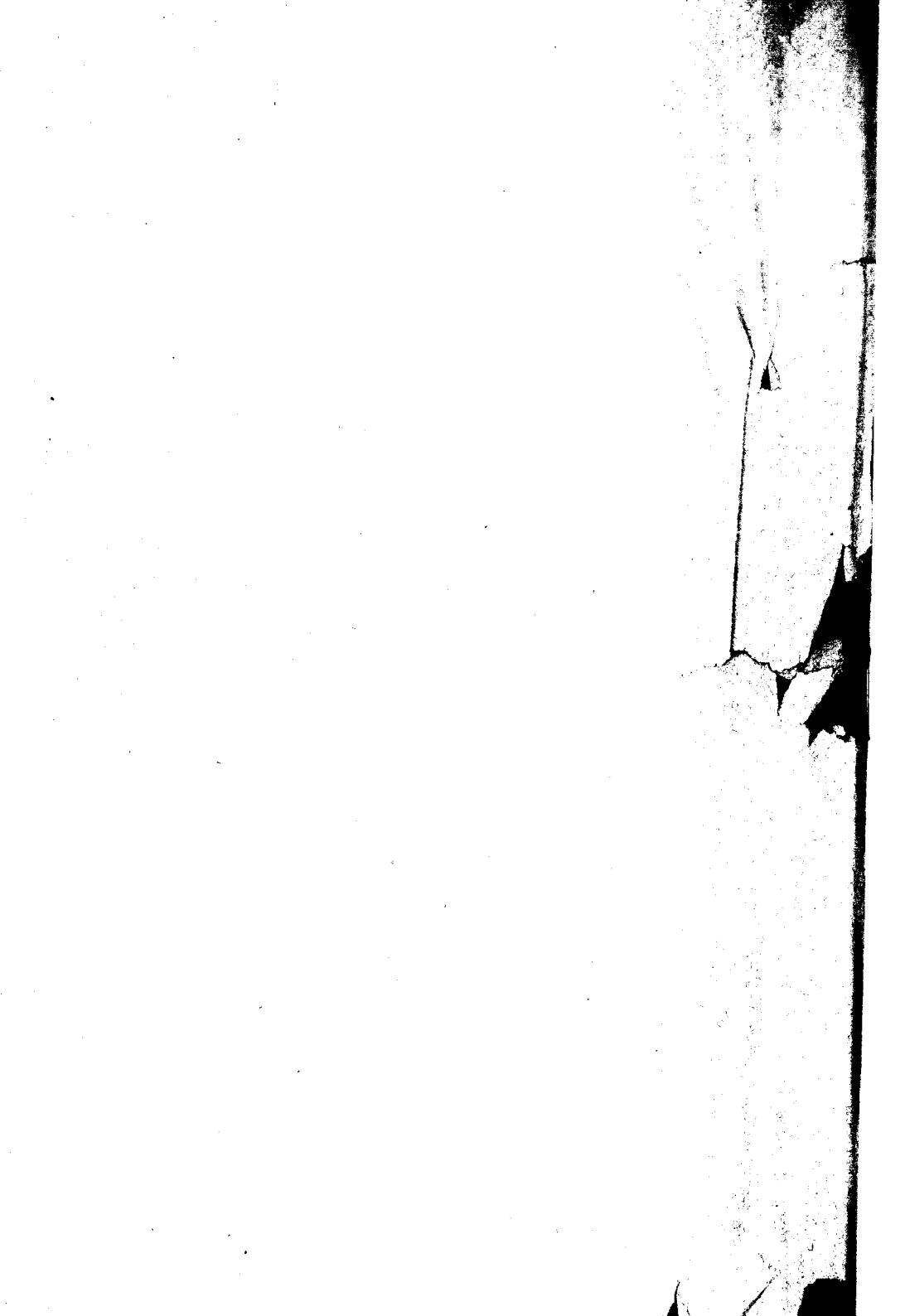
Prof. TOMMASO PONTANO

LA CURA DELLA COLITE CRONICA
ULCEROSA CRIPTOGENETICA COI
SULFAMIDICI.

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



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

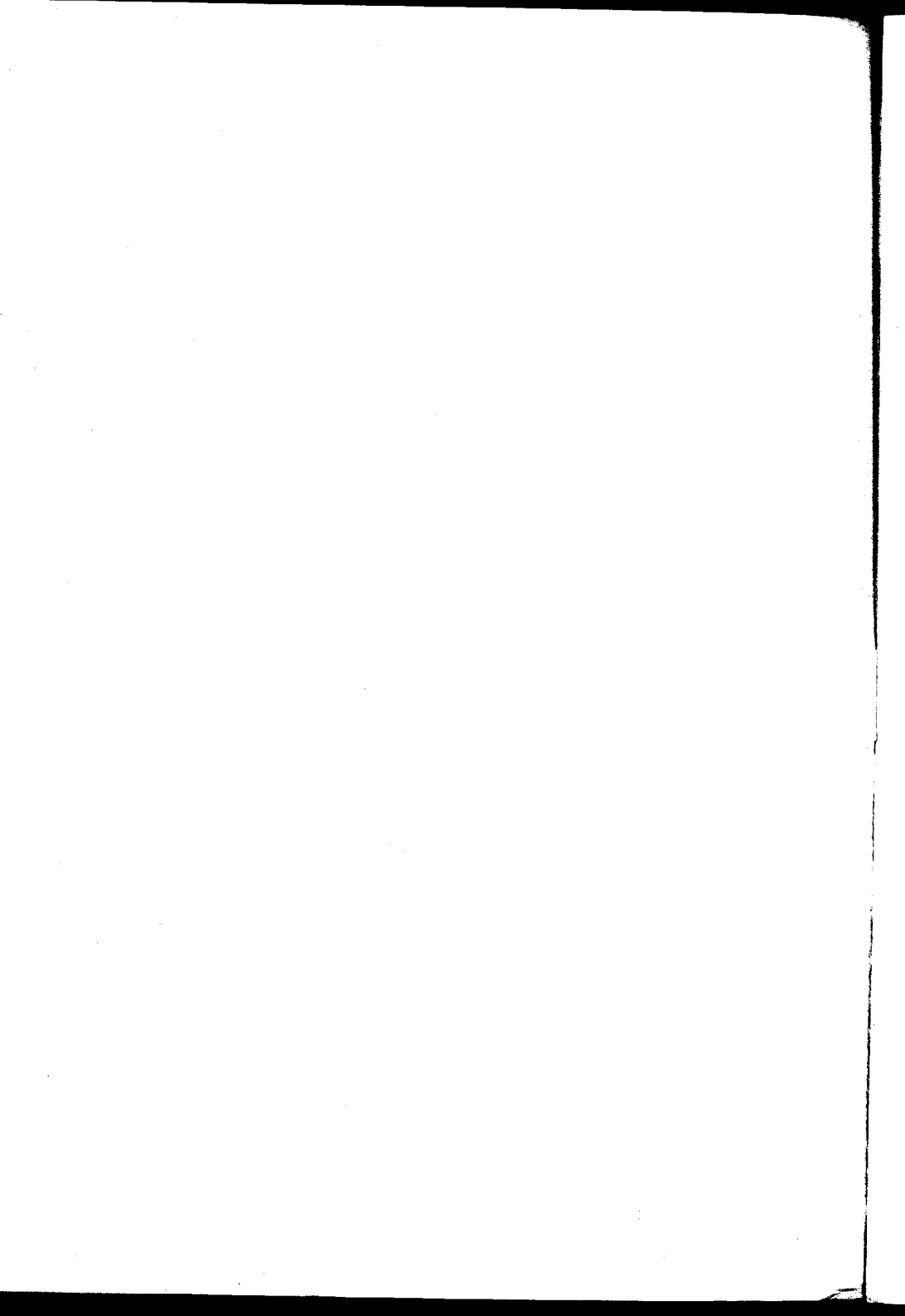


POLICLINICO UMBERTO I (VI PADIGLIONE) — ROMA

PROF. TOMMASO PONTANO, PRIMARIO E DOCENTE DI CLINICA

**La cura della colite cronica ulcerosa criptogenetica coi
sulfamidici.**

*Comunicazione alla Seduta del 29 novembre 1944-XX
della Reale Accademia Medica di Roma*



LA COLITE CRONICA ULCEROSA CRIPTOGENETICA.

Il capitolo delle coliti resta uno dei più oscuri e scabrosi della medicina interna, anche dopo che le indagini batteriologiche hanno segnato vere conquiste e non poca luce hanno portato lo studio anatomico e la ricerca radiologica.

Sebbene alcune forme siano etiologicamente identificate, manca ancora una sistemazione vera e propria del capitolo delle coliti.

Nei più moderni trattati di ogni lingua, classificazioni artificiali sono il chiaro esponente delle nostre deficienze. Infatti nella medesima classificazione sono comprese le *coliti gravi*, le *dissenteriche*, le *ulcerose*, le *spastiche*, le *distrettuali* ecc.; nella stessa classificazione cioè sono denominazioni cliniche accanto alle anatomiche, etiologiche accanto a quelle caratterizzate dal decorso (« *gravi* »); raggruppamenti che vorrebbero dividere forme differenti e forse dividono aspetti clinici della stessa forma, che vorrebbero riunire, e forse associano nella stessa denominazione, quadri clinici e forme anatomiche di origine la più differente.

Ne deriva uno stato di disagio clinico che si riflette nelle diagnosi di particolari malati e che impone, a chi voglia portare un contributo terapeutico in tema di coliti, l'obbligo di precisarne, senza affidarsi alla pura denominazione nosologica, i quadri clinici, il decorso, i mezzi diagnostici adoperati.

I malati sui quali si è rivolta la mia attenzione sono *colitici a sindrome ulcerosa*, ad *andamento cronico*, ad *etiologia ignota*.

Questa forma di colite è denominata da ROSENHEIM *colite grave*, da SCHMIDT *colite suppurativa cronica*, da BOAS *colite ulcerosa*, da BARGEN *colite trombo-ulcerativa*, dalla maggior parte dei moderni *colite cronica ulcerosa criptogenetica*.

La *colite cronica ulcerosa criptogenetica* è malattia d'ordinario a decorso lungo, di mesi, di anni; ha il fondamento anatomico nel disfaccimento a tipo ulcerativo della parete del grosso intestino; la ulcerazione segue a processo flogistico emorragico con infiltrazione polimorfonucleare; presenta proliferazione fibroblastica, tende alla formazione di tessuto cicatriziale collageneo (MACKIE). Le ulcerazioni si mantengono di

regola superficiali e sono estese a tutto il colon, o mantengono localizzazione distrettuale specialmente nel sigma, nel retto.

La malattia non ha carattere epidemico; sporadici si presentano i casi anche nelle comunità.

Come in tutte le malattie da infezione a causa sconosciuta, numerose le ricerche e numerosi gli agenti morbosi ritenuti specifici: HURST avrebbe identificato la causa nella *Shigella dysenteriae*; BARGEN in un *diplostreptococco*; DACK, DRAGSTEDT e HEINZ in un anaerobio, il *bacterium necrophorum*, per citare le ricerche più note; qualcuno ritiene siano in causa i dissenterici e i metadissenterici, qualcuno infine include la malattia nelle rettocoliti ulcerose di NICOLAS e FAVRE. Ma non mancano le teorie le più svariate come la *psicogena* di SULLIVAN, la *allergica* (SCHMIDT ANDRESEN), la *carenziale* (JONES DICKSON ecc.); non manca infine qualche tentativo di conciliazione, come quella di MACKIE, che la definisce una « *espressione complessa di interazioni di elementi differenti: dalla infezione si passerebbe alla sensibilizzazione proteica per le proteine eterogenee, alla malattia carenziale secondaria* ». Ma a tutt'oggi, se pure ogni ipotesi potrà avere un contenuto di verità, la causa della colite cronica ulcerosa è ignota.

La *sindrome dissenteriforme*, raramente fulminante, d'ordinario continua o intermittente è il fondamento clinico della diagnosi; l'*esame delle feci* è necessario complemento, con il reperto di muco, di pus, di sangue; ma oltre a questi dati positivi, *sono necessari alcuni dati negativi*, come la *negatività dell'esame culturale delle feci* e delle *sierodiagnosi nei riguardi dei dissenterici e dei paradissenterici*, la *negatività per protozoi patogeni*, la *negatività della reazione di Frei*.

La *terapia* di questa malattia ha seguito la via segnata dalle ipotesi etiologiche: *sieri, vaccini, bacteriofagi, vitamine, estratti epatici*. Gli insuccessi delle cure mediche hanno indotto il *chirurgo* ad intervenire; ma i risultati non sono incoraggianti e caute le conclusioni.

Attraverso ipotesi, tentativi di cura medica e chirurgica, la colite ulcerosa cronica mantiene fino ai nostri giorni il suo nome minaccioso di *colite grave cronica*, con una percentuale di mortalità, che va dal 30 al 40 %, e una *prognosi* sempre riservata, non solo per la percentuale di mortalità, ma per la durata e per le gravi ripercussioni sullo stato generale (anemizzante, cachettizzante).

I SULFAMIDICI NELLE COLITI CRONICHE ULCEROSE.

Nelle coliti ulcerose i sulfamidici sono stati adoperati non appena l'esperienza clinica dimostrò che il loro uso poteva avere una estensione assai più larga di quella imposta dal primitivo concetto di DOMAGK. Promettenti risultati sono stati segnalati in tre forme di colite ulcerosa *nella criptogenetica, nella dissenterica bacillare, nella rettocolite ulcerosa di Nicolas e Faure.*

I primi tentativi, che a mia conoscenza riguardano la colite cronica ulcerosa criptogenetica, rimontano al 1938 e sono quelli di BANNICK, BROWN e FORSTER (« The Journ. Amer. Med. Ass. », 27 agosto 1938, p. 770) riferiti in una comunicazione sugli effetti terapeutici e sulla tossicità della sulfanilamide. In 9 casi di colite ulcerosa cronica gli AA. ottennero risultati incoraggianti, che fecero pensare ad un reale beneficio del rimedio, anche tenendo conto delle frequenti spontanee remissioni spontanee della malattia.

Nella discussione, che seguì alla comunicazione, furono ricordati da RUSSEL e HADEN 9 casi curati da COLLINS coi sulfamidici, con risultati eccellenti in 8 casi. Nel 1940 compare la comunicazione dello stesso E. N. COLLINS (« Ann. of Intern. Medicine », luglio 1940) con 44 casi di colite cronica ulcerosa curati con sulfanilamide, azosulfamide e sulfamil più azosulfamil. In forti percentuali si ebbe remissione continua e completa, solo in 4 casi morte per perforazione o per grave diffusione a tutto il colon; l'A., con prudenza forse eccessiva, conclude: « *la sulfamide deve essere considerata una aggiunta alle usuali forme di cura e non rimedio specifico; grande valore ha nelle forme non tossiche.* ».

BARGEN, che nel '38 (« Ann. of Intern. Med. », 1938, n. 12) non metteva i sulfamidici neppure nel novero dei mezzi curativi, come del resto avevano nello stesso anno fatto WILLARD PESSEL ecc. a proposito di 100 casi di colite ulcerosa, nel '40 (« Minnesota Med. », 1940, n. 23) affermava con SCHLICKER che la sulfanilamide e l'azosulfamide nella cura della colite cronica ulcerativa era « *in un periodo di prova* » e che il suo uso non era senza conseguenze specialmente nei casi della varietà fulminante. Nello stesso anno, specialmente nei giornali americani, vedono la luce numerose *riviste chirurgiche*, che non tengono in conto alcuno i tentativi di cura medica coi sulfamidici.

Per la *forma dissenterica bacillare* i primi tentativi appartengono a JONES e ABSEE (« Journ. of Mental Diseases », novembre 1939); riguardano 21 casi di dissenteria bacillare da FLEXNER; i risultati furono veramente eccellenti per costanza e per rapidità di azione; furono confer-

mati da GOUNELLE (« Paris méd. », 10 giugno 1941) e in varie comunicazioni alla Soc. des Hopitaux di Parigi da LACOMTE, da PELLERAT, da BRULÉ ecc. L'esperienza diede risultati ottimi, quasi miracolosi, nelle forme dissenteriche da Shiga, che abitualmente sono le più gravi. I malati spesso apparivano guariti della forma clinica, nello spazio di 36-48 ore.

Resultati egualmente brillanti sono riportati nella *rettocolite ulcerosa di Nicolas e Favre*, e di essa mi sono recentemente occupato in un contributo, pubblicato nelle « Forze Sanitarie » (1941, n. 20).

Questi risultati che investono un problema curativo di grande importanza sono passati quasi inosservati, sia perchè la sulfamidoterapia ha mietuto allori in campi assai più vasti della pratica medica e chirurgica, sia perchè l'orientamento primitivo della sulfamidoterapia ha avuto tendenza a circoscriverne l'uso. E la maggior parte dei medici pratici ignora questo grande successo della cura sulfamidica della dissenteria bacillare, in cui gli effetti non sono neppure da paragonare con quelli modesti delle cure seriche specifiche, ignorano ancora che tentativi incoraggianti sono stati compiuti nella forma più grave della colite ulcerosa in quella criptogenetica.

LA CURA SULFAMIDICA DELLA COLITE CRONICA ULCEROSA CRIPTOGENETICA.

Il proposito di tentare la cura sulfamidica nella colite cronica ulcerosa criptogenetica, più che dalle notizie dei tentativi americani, che io invero ignoravo, sorse in me dal successo conseguito in tre malati, uno di rettocolite ulcerosa granulomatosa e gli altri due di dissenteria bacillare da Shiga. Nel primo caso la rettocolite ulcerosa è guarita in pochi mesi di cura; in uno dei dissenterici (forma acuta da Shiga) la sindrome cessò nel secondo giorno di cura e definitivamente; nell'ultimo caso (forma cronica da Shiga con sierodiagnosi positiva) la sindrome si attenuò subito e volse lentamente a guarigione.

Su 76 colitici osservati nel periodo '38-'41, 10 sono risultati affetti da colite cronica ulcerosa criptogenetica.

Di essi 4 sono stati curati con le cure comuni; 6 coi sulfamidici. Dei 4 malati, assoggettati alle comuni terapie, 2 morirono, uno con perforazione multipla dell'intestino, uno per cachessia e broncopolmonite terminale; 2 vollero uscire dall'ospedale dopo un mese e rispettivamente tre mesi, senza miglioramento alcuno.

Dei 6 malati curati coi sulfamidici darò i punti salienti della storia clinica.

1° CASO. — *Cr. Enrico, di a. 34, coniugato con figli.*

Scarlattina a 18 anni e affezione febbrile durata 20 giorni a 24 anni.

Nell'ottobre '36 (5 anni fa) diarrea con muco e premiti e dolori addominali (5-6 scariche quotidiane). Fu curato con emetina per sospetto di amebiasi. Miglioramento, ma persistenza dei dolori.

Nel '38 nuova cura emetnica per diarrea persistente, con esame delle feci negativo per amebe. Nel dicembre '38 nuovo aggravamento e nel gennaio è ricoverato nella mia corsia. Nelle feci muco e pus, non amebe; sierodiagnosi per dissenterici negativa. Dieta e cura emetnica, miglioramento e il paziente si trascina fino al marzo '41 epoca in cui una grave riacutizzazione dei disturbi intestinali (7-10 scariche al giorno, mucopurulente), con febbre alta, lo induce a farsi di nuovo ricoverare.

Entra nella mia sezione ospedaliera il 28-4-41. È pallido, deperito, con forti sofferenze addominali. Ha febbre 38,6, il poso a 120, respiro 24. L'esame del torace, del cuore e dei vasi è negativo.

Il fegato a 3 dita sotto l'arco costale, aumentato di consistenza, indolente; la milza si palpa all'arco costale.

L'addome è dolente lungo tutto il corso del colon.

La febbre ha carattere intermittente.

L'esame delle feci è negativo, ripetuto più volte, per l'amebiasi; ma contengono muco, pus abbondante, sangue.

Le sierodiagnosi sono negative per tifi e paratifi, per melitense; sono egualmente negative per dissenterici e paradissenterici.

La cultura delle feci è negativa per dissenterici e paradissenteria.

La reazione di Frei è negativa.

Il paziente è assoggettato a nuova cura emetnica intensa a scomministrazione di pentarsolo e di enterovioformio senza alcun beneficio; iniezioni di Nicotene, larga somministrazione di preparati bismutici non modificano neppure il numero delle scariche che oscillano da 5 a 15, non hanno azione sui dolori, che richiedono l'uso di oppiacei, mentre il peso da 50 (altezza 1,65) scende in quindici giorni a 45, e la febbre oscilla fra 37 e 38,7.

L'esame radiografico mostra i segni di una colite ulcerosa.

Si inizia la cura sulfamidica il 15 maggio, con la somministrazione di 2 gr. di novoseptal *per os* e di un grammo di piridene per via endovenosa. *Nelle 24 ore successive alla somministrazione di sulfamidici, cade la febbre per non più rialzarsi. Al 5° giorno di cura le scariche sono ridotte a 2, sono però ancora molli mucose; in 17 giorni si somministrano 51 gr. di sulfamidici; nessun segno di intolleranza; il peso comincia a crescere da 45 a 47 a 50,900 alla fine del 17° giorno di cura. Qualche lieve dolore addominale.*

Dopo 5 giorni di riposo, si riprende la cura sulfamidica (2 grammi per bocca e uno per clistere). Le scariche si riducono ad una al giorno; le feci acquistano forma e consistenza normale, si dileguano i dolori addominali. Al 35° giorno di cura il peso raggiunge i 61,300, *cioè ha guadagnato 16 kgr.* Dopo una tregua di 18 giorni, passati in pieno benessere si riprende la cura sulfamidica (3 grammi al giorno *per os*): in tutto sono stati somministrati 163 gr. di sulfamidici nello spazio di 3 mesi e 20 giorni.

Il malato è dimesso in ottime condizioni; il suo peso continua a crescere (altri 3 Kgr.) e si può considerare guarito.

2° CASO. — *P. Giuseppe, di a. 60, calzolaio, coniugato con prole.*

Nessuna malattia familiare, nessun precedente morboso.

Entra in ospedale il 25 giugno '41.

È malato dall'aprile, ossia da 3 mesi, con diarrea (10-12 scariche nelle 24 ore) accompagnata da vivo tenesmo e da dolori diffuso addominali: feci liquide mucopurulente con sangue. È stato ricoverato in giugno in altro ospedale e ne è uscito senza miglioramento.

È accolto in gravissime condizioni: *cachessia profonda*, cute pallida con tendenza paglierina, eritema pellagroide del dorso delle mani.

La cute si solleva in larghe pliche, che persistono per lungo tempo, le mucose intensamente pallide, i muscoli flaccidi ipotrofici. Peso del corpo Kgr. 36,600, altezza m. 1,62.

Polso 90, piccolo molle ritmico. Temperatura normale.

L'esame degli organi toracici è negativo.

L'addome ha parete flaccida, assottigliata, si disegnano le anse. Il fegato e la milza sono di volume normale, il colon è gorgogliante, quasi indolente. L'esplorazione rettale è negativa.

Radiologicamente colon ipotonico, *con disegno mucoso del tutto scomparso*, da far pensare a vaste ulcerazioni del colon. Stomaco duodeno normali.

Esame delle feci: muco, pus abbondante, scarso contenuto ematico; assenza di parassiti, esame culturale per dissenterici e paradisi: negativo.

Sierodiagnosi negativa per dissenterici e paradissenterici.

Reazione di Frei negativa.

Esame del succo gastrico: ipoacido, senza pepsina; presenza di piccole quantità di acido lattico. Reazione di Wassermann negativa. Glicemia, 1. Azotemia, 0,46.

Il malato è assoggettato a piccole ripetute ipodermoclisi e alla somministrazione di acido cloridrico e pepsina e si somministrano 4 gr. al giorno di un preparato sulfamido-tiazolico per bocca; il preparato è ben tollerato, in 9 giorni 35 gr. di novoseptal. *Il quadro clinico muta rapidamente; le scariche da 10 al giorno scendono a 1-2 al giorno, la diuresi migliora, da 600 gr. a 1500, l'appetito diviene buono.*

Dopo 9 giorni di tregua la diarrea ricomincia (5-6 scariche al giorno) si riprende la cura con 4 gr. per os di sulfamidotiazolo e 2 gr. di sulfamido piridina per clistere al giorno; già al 3° giorno della ripresa terapeutica le scariche si riducono ad una, due al giorno senza muco, senza pus, prima molli poi rapidamente formate. Dopo 8 giorni si interrompe di nuovo la cura; il peso è salito da 36,600 a 38,500, il paziente ha appetito, non ha più nè premiti nè dolori. Si ripete la cura sulfamidica per altri 2 cicli di 8 giorni e rispettivamente di 10 giorni. *Il 13 settembre esce dall'ospedale dopo 2 mesi e 18 giorni di degenza; è irriconoscibile; il peso da 36,600 è salito a 49,900; l'alvo è regolare, le digestioni si compiono regolarmente; si può parlare di una resurrezione più che di una guarigione; in due mesi e 18 giorni 123 gr. di sulfamidici di cui 18 per via rettale.*

3° CASO. — *M. Valeria, di a. 18, impiegata.*

Mastoidite a 10 anni, operata.

La paziente capita alla mia osservazione il 23 agosto '41. Da 6 mesi ha dolori addominali premitti e diarrea. Per qualche mese sono state da 10 a 12 scariche al giorno; negli ultimi due mesi sono scese a 4-5 al giorno, mantenendo sempre i caratteri mucopurulenti con dolori e premitti. È diventata pallida, magra, ha perduto dieci chili di peso, da una settimana in piedi e le gambe sono diventate notevolmente gonfie.

Soggetto normalmente sviluppato, pallidissima; dimagrata, leggermente anasarca, gli edemi sono notevoli negli arti inferiori.

Organi toracici negativi; dolentissimo l'addome, in tutti i quadranti specialmente lungo il colon ascendente e discendente.

Esame delle feci: muco, pus, sangue, non amebe.

Sierodiagnosi, cultura delle feci negative per dissenterici e paradissenterici.

La paziente è sottoposta a cura sulfamidica e a dieta prevalente di riso e di acqua di riso (Novoseptal 4 gr. al giorno per 7 giorni). Le scariche si riducono a due al giorno, i dolori diminuiscono, scompaiono gli edemi mentre la diuresi aumenta. Riprende la cura dopo 20 giorni, per 15 giorni, 4 gr. per 2 giorni, 3 gr. per 2 giorni e poi 2 gr. per 11 giorni. Riveduta il 13 novembre, *la diarrea è scomparsa, persiste lieve dolore addominale, è cresciuta di 6 Kgr. di peso, lo stato anemico è sostituito da un aspetto roseo della pelle e delle mucose.* Si consigliano altri due cicli di cura.

4° CASO. — *Sc. Ernesto, di a. 50, impiegato.*

A 20 anni ulcera con adenite. 7 anni fa in Francia iniziò la sua malattia con diarrea e dolori addominali. Fu sospettata amebiasi ed accertata pare con analisi delle feci. Curato, le feci divennero negative e il paziente stette meglio sebbene non avesse la sensazione di essere completamente guarito. Due anni fa si riacutizzarono i suoi disturbi con diarrea profusa, da 6 ad 8 scariche al giorno, mucose con sangue e accompagnata da dolori diffusi dell'addome. Fu ricoverato una prima volta al Policlinico, ma ne uscì senza miglioramento alcuno, anzi i disturbi si aggravarono, si aggiunse frequente vomito, seguì notevole deperimento, dolore lombare, stato vertiginoso. Entra nel padiglione da me diretto il giorno 6 ottobre '41.

È in condizioni di sanguificazione e nutrizione scadute. L'esame degli organi toracici è negativo, se si eccettui qualche ronco e sibilo. L'addome è meteorico, nettamente dolente nel corso del colon; il fegato deborda di due dita, di normale consistenza.

Esame delle urine negativo; azotemia 0,28; glicemia 1,08; RW negativa.

Sierodiagnosi per dissenterici negativa.

Esame delle feci: molto muco, pus abbondante, scarse emazie, negativa la ricerca di protozoi patogeni.

Reazione di Frei negativa.

Dopo vari giorni di osservazione, nei quali le scariche sono da 4 a 6, si inizia la somministrazione dei sulfamidici (5 gr. al giorno di cui 4 *per os* di sulfamidotiazolici e uno per via endovenosa di sulfamidopiridina) che si continua per 10 giorni. Al 5° giorno i dolori si possono dire scomparsi, le scariche si riducono

ad una quotidiana, il paziente dice di sentirsi bene come non lo è stato da anni, ed è trattenuto in ospedale esercitando paziente opera di persuasione, perchè egli vorrebbe subito uscire per riprendere il suo lavoro. Durante il primo ciclo di cura sono somministrati 50 gr. di sulfamidici di cui 10 per via endovenosa, dopo 4 giorni di tregua si istituisce un secondo eguale periodo di cura. *L'addome è indolente, le feci sono normali, l'appetito buono, lo stato generale notevolmente migliorato.* Si consigliano altri due cicli di cura.

5° CASO. — *An. Giovanna, di a. 26, insegnante.*

Precede alla cura sulfamidica un lungo periodo di dolorose peregrinazioni di Clinica in Clinica, precede una serie di diagnosi le più differenti che vanno dalla infezione melitense e paramelitense, alla appendicite di cui è stata di recente operata, allo infiltrato tubercolare sottoapicale, per cui è stato praticato il pneumotorace.

In realtà era malata dal gennaio '39 con febbri irregolari, periodiche, dolori muscolari, dolori addominali con vomito e irregolarità dell'intestino che subirono tregue ma che si ripeterono e si aggravarono culminando in una sindrome dissenteriforme grave periodica, finchè dopo numerose ricerche ed esami si poté giungere alla diagnosi di colite ulcerosa cronica criptogenetica.

Obbiettivamente si tratta di una malata deperita e anemizzata febbrile con febbri irregolari, remittenti o fortemente remittenti con l'esame degli organi negativo se si eccettui una notevole dolorabilità dell'addome specialmente della regione colica ascendente. L'esame delle urine è negativo. Azotemia 0,27. Glicemia 1,25. Reazione di Wassermann negativa (ripetutamente). Cutireazione alla tubercolina nettamente positiva. Sierodiagnosi per melitense e paramelitense negativa. Emocultura negativa. Negativo l'esame radiologico dell'apparato digerente, nella regione sottoapicale destra piccolo complesso primario della grandezza di un soldo.

Esame delle feci: pus, sangue, muco, epiteli; non parassiti.

Cultura delle feci negativa per dissenterici e paradissenterici.

Sierodiagnosi per dissenterici e para negativa.

Reazione di Frei dubbia; da notare che la cute della paziente reagisce in maniera fortemente allergica al liquido cistico, al siero di cavallo, ai preparati epatici; nessun valore quindi può attribuirsi alla lieve reazione di Frei con antigene granulomatoso.

La rettoscopia: esplorazione facile fino a 24 cm.; nel tratto tra 2 e 10 cm. erosioni superficiali, alcune ricoperte da muco altre deterse a fondo sanguinante, al di sopra mucosa congesta con disegno accentuato.

La malata nello spazio di circa 10 mesi è stata assoggettata a 9 cicli di sulfamidici, che non hanno potuto raggiungere l'intensità sufficiente per grave intolleranza gastrica (la malata ha vomito frequente anche spontaneo); pur istituendo la cura per via endovenosa e per clistere non si sono somministrati mai più di tre grammi al giorno.

La terapia in ogni ciclo ha dimostrato un vero beneficio nei riguardi del vomito, del dolore, delle scariche; poi rapidamente tutta la sindrome clinica si riaccendeva.

Negli ultimi tentativi, la febbre è diminuita, il vomito raro, le scariche meno frequenti, talora composte. Lo stato generale sempre deperito. La paziente esce dall'ospedale migliorata, non guarita.

Dopo un mese si ripresenta per controllo: *la febbre è cessata, la scariche quasi solide, i dolori addominali quasi cessati.*

6° CASO. — *Sp. Giovanni, anni 60.*

Ricorda malaria a 35 anni. Nel '37 pleurite essudativa sinistra. Entra il 2-10-41. Tre mesi prima dell'ingresso in ospedale frattura del femore destro. Non sa dare nessuna notizia sulle sue sofferenze attuali.

L'osservazione clinica rivela stato di nutrizione notevolmente scaduta quasi cachettico; pallore intenso delle mucose; voce afona, muscoli ipotrofici flaccidi; accorciamento dell'arto inferiore S. per frattura del collo del femore, rotazione esterna del piede. Notevole edema degli arti inferiori. Polso 84. Respiro superficiale frequente. Temperatura 37,2. Torace deforme per cifosi dorsale; note di enfisema. Riduzione di suono nella fossa sopra e sottospinosa destra. Reperto bronchitico diffuso con qualche gruppo di rantoli sonori.

Cuore: azione ritmica, aia cardiaca coperta.

Addome avvallato, con parete assottigliata, tesa che non permette la palpazione degli organi ipocondriaci nè la palpazione superficiale e profonda del resto dell'addome. Dolore vivo si provoca nei tentativi di palpazione. Negativo l'esame delle urine. Azotemia 0.40. Glicemia 1 per mille. Wassermann negativa.

Esame del sangue: emazie 3.200.000; leucociti 9.000.

Esame digitale del retto negativo. Reazione di Frei negativo.

Sierodiagnosi ed esame culturale delle feci negativi per dissenterici e paradissenterici. Nelle feci muco, pus, sangue, non protozoi patogeni.

Il malato ha diarrea profusa; le scariche da 18 a 20 al giorno nei primi tre giorni di osservazione.

Si somministrano sulfamidici (4 gr. di Novoseptale, per bocca, un grammo di piridene per via endovenosa) ben tollerati.

Per tre giorni ancora le scariche mucopurulente sono 21-20-19: *al quarto giorno una scarica quasi formata.* Ma le condizioni si aggravano rapidamente, e mentre le scariche si mantengono formate con scarso muco, il paziente muore.

Autopsia: broncopolmonite a focolai, con evoluzione ascessuale più marcata a destra. Pleurite purulenta destra. Pleurite siero-fibrinosa sinistra. Atrofia bruna del cuore. Antracosi e tubercolosi ganglionare caseosa a destra. Colite ulcerosa. Tumore acuto di milza, atrofia semplice dei reni.

* * *

È utile dare risalto a qualche dato saliente della storia dei nostri malati con un breve commento.

Nel 2° caso si tratta di un malato di età avanzata (60 anni), ridotto durante tre mesi di dissenteria in stato cachettico; la prima visione clinica sintetica del paziente aveva portato al concorde sospetto clinico di

cachessia da tumore; per una altezza di m. 1.62 il peso era sceso a Kg. 36,600; la pelle, anelastica, si sollevava in larghe pliche e non ritornava che lentamente; nei giorni di osservazione il pronostico era quanto mai riservato se non infausto; gravi alterazioni diffuse del colon, che radiologicamente ha perduto il disegno mucoso; 10 scariche al giorno di aspetto dissenterico purulente; senza la possibilità di alimentarsi; *al 6° giorno di cura* ha 3-4 scariche; *al 9° giorno* ha una scarica sola formata; ha appetito e lo stato generale migliora mentre il peso rapidamente aumenta, sicchè dopo un mese ha guadagnato 2 Kgr., dopo un mese e mezzo 4 Kgr., dopo due mesi 9 Kgr. e 300, dopo 2 mesi e mezzo 10 Kgr. e 300. Il paziente è irriconoscibile, trasfigurato; *la mucosa del colon, all'esame radiologico, ha ripreso la sua figura*; nei 17 giorni che seguono all'ultimo ciclo di cura le scariche da una a tre sempre formate, senza dolori, con scarso muco, senza pus. Solo in malattie in cui noi usiamo rimedi a carattere *specifico* assistiamo a tali resurrezioni.

Per il ripristino della funzione intestinale, anche più rapido è il risultato nell'altro colitico ulceroso (caso n. 6) anche esso cachettico, con pregressa frattura del collo del femore: le scariche scendono da 16 ad una al 4° giorno di cura sulfamidica. Il paziente perisce, quando la diarrea è già finita; ma la causa di morte, come dimostra l'autopsia, è una broncopolmonite diffusa con reazione pleurica, che non ha risentito l'utilità della cura sulfamidica.

Un successo rapido e dimostrativo s'è avuto nella ripresa dello stato generale e scomparsa degli edemi nel 3° caso, malata giovane di 18 anni, che da 6 mesi era assoggettata ad ogni specie di terapia per la più ostinata diarrea mucopurulenta.

Resultato egualmente sicuro si ha nel 1° e nel 4° caso, entrambi in passato diagnosticati come amebici, e che al nostro esame non risultano tali, malati rispettivamente da 5 e da 7 anni, il primo in gravi condizioni, sebbene giovane di 34 anni, il secondo in discrete condizioni. In entrambi la cura sulfamidica interrompe la malattia cronica con rapidità. Nel 1° caso, in cui si manifestavano le gravi conseguente tossiche (febbre, deperimento, anemia grave), anche queste sono bruscamente interrotte e la ripresa è rapida.

Ha in parte resistito ai nostri tentativi di cura il caso 5°: forma febbrile con diarrea che durava da 2 anni; in essa la cura non ha potuto raggiungere carica adeguata per intolleranza del rimedio; tuttavia l'inferma ha potuto lasciare l'ospedale in condizioni di miglioramento dello stato generale e attenuazione notevole dei fenomeni diarroici; e notizie recentissime dicono che il miglioramento continua.

Sono sei casi di colite ulcerosa cronica; evidentemente pochi, anche se si considera che la malattia non è frequente; ma, pur nella limitata esperienza si prestano a sicure considerazioni.

In 5 dei 6 casi la cura sulfamidica ottimamente tollerata ha interrotto bruscamente la sindrome addominale, ha ridotto le scariche ad una quotidiana, ha trasformato le feci da muco purulente in feci formate, ha abolito il fenomeno dolore; nel 6° caso, in cui l'intolleranza del rimedio non ha permesso di giungere ad una terapia di carico adeguata, si è avuto miglioramento dopo numerosi tentativi.

Non solo la sindrome addominale ha rapidamente ceduto, e con essa i segni tossici, ma lo stato generale si è rapidamente ripreso; il peso del corpo ha guadagnato giorno per giorno come suole avvenire la ricostruzione in soggetti nei quali, per una qualsiasi ragione, i tessuti avevano subito le conseguenze della fame; un triplice ordine di fatti adunque ha seguito alla cura: *l'interruzione dei segni locali, l'interruzione di ogni fenomeno tossico, la ricostruzione rapida del metabolismo tissutale.*

Alla luce di questa esperienza clinica, la cura sulfamidica nella colite cronica ulcerosa non si può più considerare nè come « una buona aggiunta agli altri mezzi » nè come « solo efficace nei casi non tossici » e tanto meno si può considerare come una cura « in prova »; essa *deve entrare trionfalmente nella pratica con tutti gli onori di una cura che ha caratteristiche di specificità.*

Le norme curative. — Alcune norme fondamentali noi possiamo ricavare dalla nostra esperienza. Una prima condizione è necessaria: *la dose del rimedio deve raggiungere una carica non inferiore ai 5 gr. quotidiani.* In generale i vari preparati del commercio son ben tollerati, ma, per evitare intolleranza gastrica, è preferibile scegliere i sulfamidotiazolici per bocca. Essi sono meglio sopportati e l'efficacia si è dimostrata sicura. Non ho voluto per ora rinunciare al composto piridinico, che, meno tollerato per bocca, ha il merito di avere affermato l'azione dei sulfamidici alla considerazione del clinico: ho aggiunto quindi un preparato piridinico per via endovenosa (un gr. al giorno).

In qualche caso ho aggiunto uno o due grammi per via rettale, quando la via boccale era ostacolata dal vomito legato alla malattia, ed anche nella ipotesi di una azione diretta locale; pur conoscendo lo scarso assorbimento per tale via, ho la sensazione che il rimedio per via rettale abbia contribuito a regolarizzare l'intestino e a diminuire i dolori.

Ogni ciclo di cura intensa deve essere non inferiore agli 8-10 giorni. Il primo ciclo in generale è sufficiente a provocare il successo immediato. In generale ogni malato è stato assoggettato a tre quattro cicli di cura,

anche quando non vi è stato nessun accenno alla ricaduta durante la lunga osservazione. Ma la malattia ha netta *tendenza alle ricadute*. Dopo una tregua di 4-6-8 giorni è necessario ripetere *un secondo ciclo, nè meno intenso, nè meno lungo*. Non solo il rimedio è ben tollerato, e non dà sensibilizzazione, ma non ostacola la ripresa rapida dello stato generale e per la nutrizione e per la sanguificazione. *Cura intensa adunque, periodica, con cicli di 8-10 giorni di cura e 4-8 di tregua*.

Se la malattia ha una ricaduta (caso 1°), anche la ricaduta si esaurisce rapidamente con la cura sulfamidica, e il malato guarisce.

Guarisce definitivamente? è un problema che ha bisogno di qualche anno per essere risoluto, con una osservazione prolungata dei malati che hanno tutte le apparenze della guarigione. Si tratta di *una malattia ad agente etiologico sconosciuto, con deciso carattere di cronicità, con periodi anche prolungati di remissione spontanea*. Non possiamo quindi giudicare del successo definitivo guidati dalla scomparsa dell'agente morboso; trattandosi di malattia localizzata, il vedere scomparire rapidamente la lesione e ricostruirsi il disegno mucoso, indurrebbe a pensare ad una guarigione definitiva; ma stimo necessaria ogni prudenza, ricordando il comportarsi di alcune malattie croniche, nelle quali agiamo con rimedii a carattere di specificità (amebiasi, sifilide, malaria); scompaiono rapidamente le lesioni sotto l'azione immedita della cura, poi la malattia, a scadenza più o meno lunga, riprende.

Quello che posso negare con sicura coscienza, è che le *guarigioni* da me osservate possano essere confuse con *spontanee tregue di miglioramento*. L'azione del rimedio è così pronta, così costante; il comportamento del malato è così differente, che nessun clinico, dinanzi alla visione del malato, può confondere il risultato curativo con una spontanea remissione.

Ho la convinzione che i miei malati sono guariti e forse definitivamente. Il tempo mi dirà se la cura in qualche caso o in tutti deve essere più a lungo ripetuta, e sarà il mezzo migliore per fissare il *calendario terapeutico del colitico ulceroso cronico*, come il tempo ha fissato il calendario per il sifilitico, per l'amebico, per il malarico.

* * *

Con quale *meccanismo* agiscono i sulfamidici nella cura della colite ulcerosa cronica? È mio desiderio di non diluire l'importanza pratica del problema, che ho prospettato, con interminabili esumazioni storiche e con ipotesi che rimarrebbero al più buone ipotesi di lavoro. Ma non posso dispensarmi da alcune considerazioni, che balzano evidenti.

Un primo dato va considerato. I sulfamidici, nati sperimentalmente come arma antistreptococcica, anche attraverso tutte le precisazioni e le modificazioni chimiche subite, hanno certo oltrepassato le speranze più rosee dello stesso DOMAGK. Il campo di azione si è allargato in primo tempo dalle malattie da streptococco a quelle da diplococco da meningococco, da genococco; restando però nella cerchia di una famiglia di schizomiceti, le coccacee.

Nessuna azione o almeno ancora scarsa sulle batteriacee, ad eccezione del bacterio dissenterico (Shiga Flexner); sulle spirillari, sui miceti, sui protozi.

Ma è nel campo dei *virus indeterminati*, di cui alcuni sicuramente filtrabili, che l'azione dei sulfamidici si estende: sul cimurro del cane, sulle ricketie ruminantium, sul tracoma; e, quel che è più importante per il medico, sul *virus* filtrabile della malattia di Nicolas e Favre, sul quale esercita azione curativa incontestata. Ma oggi la estensione si fa più larga, e incide sulla colite ulcerosa cronica.

Non si può includere la colite ulcerosa cronica tra le malattie da coccacee? È vero che BARGEN ha isolato un diplostreptococco, che ha sollevato all'onore di germe specifico, ma ogni valore etiologico specifico è negato al germe isolato (MACKIE) e per le sue proprietà immunologiche e perchè esso è presente solo in una scarsa percentuale di casi (RAFSKI e MANHEIM).

Qualche autore, dopo le prime comunicazioni di LEVADITI del '35 vorrebbe *identificare la colite ulcerosa cronica con la malattia di Nicolas e Favre* (DICK, GOODMAN, STAFFORD). Io non dubito che alcune rettocoliti croniche abbiano tale etiologia. In un ottimo studio sull'argomento, per citare uno dei più recenti, confortato da ogni ricerca moderna, RODANICK, KIRSNER e PALMER (« Jour. Amer. Med. Ass. », 17 agosto 1940) hanno studiato la reazione di Frei, il potere protettivo del siero contro il *virus* granulomatoso, e, nei casi positivi, hanno cercato di isolare il *virus* stesso su 38 casi di colite ulcerosa cronica. In 6, di cui 4 con stenosi, la Frei fu positiva, e in due fu isolato il *virus*. In 32 nessun potere protettivo, in 6, con Frei positiva, potere protettivo.

Evidentemente tra i colitici ulcerosi cronici sono confusi in una certa percentuale casi di granuloma di Nicolas, ma, come giustamente gli AA. americani concludono, *linfogranuloma venereo e colite grave ulcerosa sono in generale due malattie differenti, sebbene clinicamente rettoscopicamente siano assai somiglianti*.

Dei nostri sei casi in due la Frei presentò dubbia interpretazione (nel caso 1° e 5°) ma in quattro era assolutamente negativa.

Una terza possibilità potrebbe essere ventilata: l'*etiologia dissenterica o paradissenterica*, da taluni anche sostenuta. Ma ben scarse sono le percentuali di dissenterici isolati dalle feci, in casi di colite cronica ulcerosa, e d'altra parte nei nostri casi erano negative le culture e negative le siediagnosi, pur trattandosi di forme croniche.

La terapia sulfamidica accomuna le forme ulcerose dissenteriche e le croniche ulcerose, come riunisce le malattie più differenti; ma la *batteriologia e l'immunologia le tiene divise*. Io credo che esistono forme dissenteriche bacillari croniche, che clinicamente non sono differenziabili dalla colite cronica ulcerosa; ma è la loro identificazione batteriologica in qualche caso che non permette la generalizzazione, come non l'ha concessa per la malattia di Nicolas e Favre.

Comunque possa considerarsi l'azione dei sulfamidici (antibacterica, antitossica, bacteriostatica), quel che è importante si è che non si può parlare più di specificità per un determinato agente morboso, dacchè il rimedio agisce su malattie causate dai microbi più differenti, cocchi, bacilli, virus filtrabili.

Il meccanismo d'azione è tanto più oscuro quanto più largo è il raggio d'azione dei preparati sulfamidici; dal punto di vista terapeutico infatti sono ravvicinate malattie da infezione che la batteriologia teneva nettamente divise: malattie locali, generali da cocchi, da bacilli, da virus filtrabili. Oggi il terreno spianato è atto a sovvertire ogni nostra concezione di specificità curativa, e ogni ipotesi brancola per necessità nel buio della nuova atmosfera.

Per ora accettiamo nella pratica quanto l'esperienza clinica insegna, nella speranza che essa, come in tante storiche vicende della medicina, possa, da punto di arrivo, tradursi in punto di partenza.

RIASSUNTO. — L'A., dopo avere delimitato quadro clinico e mezzi diagnostici della colite cronica ulcerosa criptogenetica, riferisce i risultati ottenuti con l'uso dei sulfamidici, che possono riassumersi in una rapida guarigione delle forme più croniche ed ostinate; cede la sindrome addominale, scompaiono i fenomeni tossici, si riprende rapidamente lo stato generale.

L'A. fissa la tecnica della cura, nella durata, nella dose, nei cicli; e mette in rilievo tutte le difficoltà di una adeguata interpretazione del meccanismo d'azione.

