

A.
1965

ATTI DELLA SOCIETA' LUCANA DI MEDICINA E CHIRURGIA

Vol. V

ATTI
DELLA
SOCIETA' LUCANA
DI
MEDICINA E CHIRURGIA

TIPOGRAFIA ZAFARONE & DI BELLO - POTENZA

ATTI
DELLA
SOCIETA' LUCANA DI MEDICINA E CHIRURGIA

Vol. V

VII Convegno Scientifico Regionale
Potenza, 15 novembre 1964

A. 1965

TIPOGRAFIA ZAFARONE & DI BELLO - POTENZA

SOCIETA' LUCANA DI MEDICINA E CHIRURGIA

CONSIGLIO DIRETTIVO

per il biennio 1964-66

A cura del

CONSIGLIO DIRETTIVO

DELLA

SOCIETA' LUCANA DI MEDICINA E CHIRURGIA

PETRONE dott. POTITO	Presidente
BOLLETTIERI prof. DANIELE	V. Presidente
ATTILI dott. RODOLFO	Tesoriere
MARSICO prof. VINCENZO	Segretario per Potenza
LO NIGRO dott. MARIO	Segretario per Matera
BARBIERI prof. GUIDO	Consigliere
GUAZZIERI prof. GENNARO	»
PESCE dott. GIOVANNI	»
SIMEONE prof. Aldo	»

SINDACI REVISORI DEI CONTI

BRONZINI dott. DOMENICO
DE BELLIS prof. LUIGI

SOCI ONORARI

Preside della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Napoli
Preside della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Bari
Sig. Medico Provinciale di Potenza
Sig. Medico Provinciale di Matera
Presidente dell'Ordine dei Medici di Potenza
Presidente dell'Ordine dei Medici di Matera
Coiro dott. Luigi
Guerricchio dott. Antonio

Redattore: Prof. VINCENZO MARSICO

Discorso del Presidente Dott. Petrone Potito

RELAZIONE

Loscialpo Ramundo Prof. Domenico
La Sindrome broncosinusale dell'infanzia

COMUNICAZIONI

- Barbieri prof. Guido**
Trattamento chirurgico della Stenosi del Giunto Pielo-Ureterale
- Barbieri prof. Guido**
Un particolare aspetto della Patologia Tiroidea: il Gozzo endemico
- De Luca dott. Gustavo**
Prime esperienze in neuroleptoanalgesia
- Guerricchio dott. Giuseppe**
La Malattia di Takayasu. Rivista sintetica e commento di un caso
- Lo Nigro dott. Mario**
129 casi di Meningite tbc. Considerazioni clinico-statistiche e terapeutiche
- Mazzarone dott. Rocco**
Ulteriori ricerche su un micobattero atipico (*M. aquae* var. *scrofulaceum*) isolato da una affezione linfadenitica umana
- Pontrandolfi prof. Pasquale**
Compiti e latitudine dell'educazione sanitaria
- Pontrandolfi prof. Pasquale**
I problemi nella lotta alle malattie sociali ed i Centri di Medicina Sociale
- Stolfi dott. Pasquale**
La nostra esperienza sulla vite di Goidanich nel trattamento delle fratture del collo femorale
- Tozzi dott. Clelia**
Anestesia nel taglio cesareo
- Violante dott. Ettore**
Effetti dei citostatici sulla mucosa nasale

Discorso del V. Presidente

Dott. POTITO PETRONE

Gentili Signore, Signori, Colleghi carissimi.

Quale Vice Presidente della Società Medico-Chirurgica Lucana, ed in assenza del Presidente, impedito per malattia a presenziare ed a dirigere questo nostro settimo Convegno culturale, ho il piacere e l'onore di esprimere a tutti i presenti, Soci e non Soci, Dirigenti di Enti Assistenziali, relatori ed autori di comunicazioni clinico-scientifiche, le più vive azioni di grazie per essere qui intervenuti.

Un ringraziamento particolarmente sentito va al Sig. Presidente del Consiglio di Amministrazione dell'Ospedale S. Carlo, che ci ospita con tanta benevole cortesia, pari soltanto alla Sua non comune fattività ed al Suo attaccamento ai doveri amministrativi dell'Ente.

A nome personale, a nome degli altri Membri del Consiglio Direttivo e dell'Assemblea dei Soci, invio un saluto fervido ed affettuoso al nostro caro Presidente Dott. Antonio Guerricchio, saluto tanto più caloroso, in quanto avremmo desiderato ardentemente di esternargli direttamente i sensi della nostra gratitudine per l'attività svolta a favore della Società Medico Chirurgica Lucana nel biennio della Sua Presidenza, e di porgergli gli auguri più vivi e sinceri per la continuazione, ad multos annos, della Sua saggia, solerte, cosciente e meticolosa attività professionale.

Antonio Guerricchio ha lasciato di recente, per limiti di età, il posto di Primario di Medicina dell'Ospedale Civile di Matera, che teneva dal 1929, dopo essere stato Assistente per 4 anni negli Ospedali Riuniti di Napoli ed Aiuto per altri 4 anni nel Reparto Medico dello stesso Ospedale Civile di Matera: vita Ospedaliera, pertanto, di circa 44 anni.

Egli è stato anche Direttore del Consorzio Antitubercolare di Matera dal 1928 al 1933, Direttore della Sezione Medica del Laboratorio d'Igiene e Profilassi della stessa Città dal 1929 al 1931 e Direttore dell'Ospedale Civile dal 1952 al 1962.

Per Suo quasi esclusivo merito, Matera vanta oggi un nuovo e splendido Ospedale, tra i migliori dell'Italia Meridionale, con attrezzature tecniche modernissime e con un personale Sanitario altamente qualificato nelle varie branche mediche e chirurgiche.

Socio ordinario delle più importanti Società Mediche Nazionali, autore di 45 pregevoli pubblicazioni, Antonio Guerrichio ha portato, porta e porterà nell'esercizio professionale Ospedaliero e privato l'acume della Sua genialità, il tesoro di una lunga esperienza, permeata di serena preparazione, di continuità nello studio e di abbondante fiuto clinico.

Sento anche il dovere, a nome di tutti i Soci, di porgere un cordiale ed affettuoso saluto — con molti, moltissimi auguri — al Prof. Carlo Superbi, Tesoriere della nostra Società che da pochi mesi, per limiti di età, ha lasciato il Primariato di Ostetricia e Ginecologia del nostro Ospedale.

Di Lui voglio soltanto ricordare a tutti, e principalmente ai più giovani, la preparazione Clinica Universitaria, la lunga esperienza Ospedaliera in Africa ed in Italia, l'alta valentia chirurgica, il grande attaccamento al dovere, l'ammirevole solerzia e l'ansiosa premura nell'espletamento dei suoi compiti professionali.

Al Prof. Giacomo Ferretti, che ha lasciato anch'Egli di recente il nostro Ospedale per quello di Salerno, pioniere dell'Otorinolaringoiatria nella nostra Provincia, professionista di alto valore scientifico e di grande competenza diagnostica e chirurgica, i migliori auguri di sempre maggiori affermazioni.

Ancora un saluto cordiale, e quanto mai sincero ed affettuoso, devo rivolgere ai nuovi Colleghi Primari, e certamente nostri nuovi Soci, già in servizio presso alcuni Ospedali della nostra Regione, i quali, provenienti da Cliniche Universitarie o da grossi complessi Ospedalieri, vivificheranno il nostro lavoro con nuovi apporti scientifici, e lo sproneranno con l'entusiasmo di una più verde età.

Essi sono:

1. Prof. Mario Perrini: della Clinica Medica dell'Università di Bari - Primario di Medicina nell'Ospedale Civile di Matera.
2. Prof. Domenico Forte: della Clinica Pediatrica di Siena - Primario di Pediatria a Matera.

3. Dott. Mario Lo Nigro: dell'Ospedale Civile di Matera - Primario di Malattie Infettive nello stesso Ospedale.
4. Prof. Renato Trotta: della Clinica Chirurgica dell'Università di Bari - Primario Chirurgo dell'Ospedale di Stigliano (Mt).
5. Prof. Luigi De Bellis: della Clinica Ostetrica dell'Università di Catania - Primario Ostetrico-Genecologo a Potenza.
6. Prof. Rosario Niutta: della Clinica delle Mal. Infettive e Tropicali dell'Università di Messina - Primario di Mal. Infettive a Potenza.
7. Prof. Domenico Loscialpo Ramundo: della Clinica Pediatrica dell'Università di Messina - Dirigente il Reparto Pediatrico di Potenza.
8. Dott. Ettore Violante: degli Ospedali Riuniti di Salerno - Primario O.R.L. a Potenza.
9. Prof. Aldo Simeone: della Clinica Chirurgica dell'Università di Bari - Primario Chirurgo Ospedale Civile di Melfi (Pz).

Compio infine il doloroso dovere di commemorare un nostro Socio, il Dott. Nicola Onorato di Accettura (Matera), deceduto nel Novembre dello scorso anno in seguito ad incidente automobilistico. Aveva 41 anni ed era Sindaco del Suo Comune.

Assistente volontario presso la Clinica Medica dell'Università di Bari dal 1949 al 1953, specialista in Malattie dell'apparato digerente e del ricambio, nonché in Tisiologia ed in Pediatria, era dirigente dei Consultori ONMI di Accettura, di Oliveto Lucano e di S. Mauro Forte, pubblicista e socio effettivo dell'Associazione della Stampa Medica Italiana.

Autore anche di 7 pubblicazioni, di cui l'ultima su « malattie epatiche e tbc » presentata al Convegno di Maratea sulla « cirrosi epatica in Puglia ed in Lucania » il 18 Maggio 1963.

L'odierno settimo Convegno, a conclusione di 2 biennii di attività della nostra Società di Medicina e Chirurgia, dal 18 Dicembre '60 al 15-11-64 porta alla bella cifra di 101 il numero totale delle comunicazioni presentate e discusse, suddivise come appresso:

Medicina Generale	25
Medicina Infettiva	4
Chirurgia Generale	17
Chirurgia Infantile	2
Ostetricia e Ginecologia	7
Neuropsichiatria	3
Pediatria	4
Oculistica	8
Otorinolaringoiatria	3
Ortopedia	9
Anestesiologia	14
Eugenetica	1
Medicina Sociale	2
Batteriologia	2

Ho voluto deliberatamente fornire dei dati statistici, perché da essi si traggano delle considerazioni non solo di ordine numerico per le varie branche mediche o chirurgiche, ma soprattutto di ordine emulativo per un futuro assai vicino, che ci vedrà impegnati nella riorganizzazione e nella unificazione dell'azione delle istituzioni Ospedaliere e nella riorganizzazione delle carriere Ospedaliere con l'impiego a « pieno tempo » dei Sanitari.

Si prevede che tutta la previdenza e l'assistenza sanitaria dovrebbe essere concentrato negli Ospedali pubblici, nel quadro forse di un servizio sanitario nazionale.

Noi Ospedalieri Lucani, lontani da Centri Universitari e tuttora ingiustamente privati di Istituti di Istruzione Superiore, possiamo essere soddisfatti ed anche orgogliosi della produzione quantitativa e qualitativa finora presentata nei nostri Convegni, riguardanti tutti i campi della Medicina e della Chirurgia, non esclusi quelli della Medicina Sociale, che quest'oggi saranno illustrati in parte dal Prof. Pontrandolfi, Medicina Sociale che assurge a branca di rilevante entità in quanto imposta il problema della salute pubblica, affrontando un organico programma di prevenzione e di assistenza, in cui certamente l'Ospedale sarà chiamato ad assumere un ruolo di

primo piano nel coordinamento e nella realizzazione delle iniziative sanitarie.

L'orientamento predominante nella legislazione degli Stati moderni, volta alla realizzazione di una effettiva *sicurezza sociale*, impone, l'estensione dell'assistenza sanitaria a tutte le categorie dei cittadini; assistenza, però, non frazionata, disuguale e distribuita a singhiozzo o con il contagocce, ma unificata, larga, completa ed eguale per tutti, tanto sul piano curativo che su quello preventivo.

L'Ospedale inoltre deve giungere, con i suoi servizi di consulenza, fino ai nuclei familiari, e deve costituire un centro d'insegnamento della Medicina, oltre che svolgere ricerche su problemi sanitari riguardanti la collettività.

Cerchiamo, pertanto, di mantenere alto, e per quanto ci sia possibile, il livello culturale, senza disgiungerlo da una buona pratica e da un più caldo e non fugace e superficiale contatto tra medico e malato.

Con questo augurio sono lieto di dichiarare aperto il VII Convegno della Società Medico-Chirurgica Lucana.

Potenza, 15 Novembre 1964

OSPEDALE PROVINCIALE S. CARLO - POTENZA
Divisione Pediatrica
Direttore: Prof. DOMENICO LOSCIALPO RAMUNDO

La Sindrome broncosinusale dell'Infanzia

del

Prof. DOMENICO LOSCIALPO RAMUNDO

Gentili Signore, Signori, Colleghi,

non è stato facile il compito che ci siamo assunti nello scegliere e presentare l'argomento di questa nostra relazione, in sostituzione di quella che un Maestro della Otorinolaringoiatria italiana, il Prof. Fortunato di Catania, avrebbe dovuto tenerci oggi.

E' stata, proprio tre settimane addietro, una conversazione tenuta con l'illustre Prof. Marsico a farci ritenere opportuno di presentarci con un argomento di portata più vasta di una comunicazione.

Abbiamo scelto un capitolo non proprio nuovo, ma isolato da qualche decennio dalla patologia dell'albero respiratorio e che interessa simultaneamente il Pediatra e l'Otorinolaringoiatra: capitolo al quale da tempo ci siamo dedicati.

Prima di iniziare la nostra relazione, sentiamo il dovere di precisare che presentiamo una casistica relativamente modesta, anche se pur sempre elevata quando viene rapportata al numero dei ricoverati presso la divisione.

Infine, un particolare ringraziamento a tutti i presenti intervenuti in questa sede a dare ancora vita a quello che potrebbe definirsi un colloquio, uno scambio d'idee, una libera esposizione di osservazioni cliniche e terapeutiche, che devono costituire la forza di ciascuno nel diuturno lavoro fra le corsie.

Ed entriamo in argomento.

Da qualche tempo la nostra attenzione è stata attratta da un particolare aspetto della complessa patologia respiratoria, partendo da alcune osservazioni fatte, fin dal 1959, presso la Clinica Pediatrica di Messina diretta dal nostro Maestro Prof. Barberi e durante la nostra direzione presso un Istituto Antitubercolare di Messina.

Da quelle prime osservazioni clinico-radiologiche è iniziata la nostra raccolta di casi che attualmente abbiamo genericamente raccolto sotto il termine di « *Sindrome broncosinusale dell'infanzia* ».

Nella presentazione della casistica clinica, però, ci limiteremo ai soli casi osservati in questa città, o ricoverati presso la nostra divisione per due motivi: 1) perchè è necessario fissare la percentuale di incidenza sul numero dei bambini ricoverati per affezioni broncopolmonari; 2) perchè è necessario presentare solo i casi, diciamo, autoctoni, ossia quelli che vivono in questo ambiente climatico, il quale riveste una importanza non trascurabile, come avremo modo di sottolineare nelle pagine seguenti.

Per *sindrome broncosinusale dell'infanzia* si deve intendere un processo infiammatorio, ad andamento per lo più cronico o recidivante, ed interessante sia le vie aeree superiori (cavità nasali e seni) e sia quelle inferiori (bronchi ed alveoli). Esistono cioè, due condizioni patologiche: da un lato una flogosi broncopolmonare costituita fondamentalmente da bronchiectasie, diffuse o circoscritte, ma anche da bronchiti croniche o acute e recidivanti, da asma bronchiale, etc.; dall'altro una flogosi rinosinusale localizzata ad uno o ambo i lati ed interessante uno o più seni e con un quadro clinico alquanto variabile per entità.

In questo quadro associativo, come vedremo meglio nel capitolo dell'etiopatogenesi, è quasi sempre assai arduo stabilire, volta a volta, quale dei due processi sia primitivo e quale il secondario, o se entrambi siano insorti contemporaneamente come unica espressione di un processo infettivo.

Ma se ci rifacciamo alla struttura anatomoistologica ed embriologica delle vie aeree, saremmo, verosimilmente, portati a riconoscere primitiva la flogosi broncopolmonare.

Contrariamente a quanto si verifica nell'adulto ed ancora più nel vecchio, nei quali la componente delle fibre elastiche va riducendosi con l'età, con conseguente diminuzione della resistenza della parete bronchiale ai veri stimoli esogeni, nel bambino la parete bronchiale è caratterizzata da una evidente ricchezza di fibre elastiche che associate ad una giovane impalcatura parenchimale del polmone, conferisce agli organi preposti alla ventilazione polmonare una notevole resistenza ai più diversi stimoli di natura meccanica ed infettiva.

Nell'adulto e specie nel vecchio è frequente il riscontro di processi bronchiectasici o enfisematosi o bronchitici cronici con più o meno evidente broncorrea mucosa o mucopurulenta. Non è difficile, in tali casi, ammettere che la flogosi colpisca inizialmente le vie aeree inferiori e solo secondariamente si realizzi la diffusione verso quelle superiori.

Nel bambino le bronchiectasie costituiscono una evenienza congenita e si riscontrano raramente. D'altro canto le cavità sinusali, intese in senso stretto, possono ritenersi quasi mancanti o, meglio, incompletamente formate fino ad una certa età: nel lattante, ad esempio, il seno mascellare è ridotto ad una lunghezza di mm 10, ma ad una larghezza pari ad una testa di spillo e, per di più, ampiamente comunicante con le fosse nasali. In conseguenza saremmo portati a supporre che la *sindrome* in questione presenti il suo *primum movens* nella flogosi delle vie aeree inferiori.

Col termine, però, di *sindrome broncosinusale dell'infanzia* non si indica una sindrome unitaria, bensì sindromi varie per la diversa partecipazione broncopolmonare e per la eventuale associazione di altri elementi patologici malformativi o flogistici. Distingueremo, pertanto, le seguenti sindromi:

1) *sindrome di Mounier-Kuhn*: caratterizzata dalla associazione di rinosinusite (etmoidoantrite) e bronchiectasie;

2) *sindrome di Kartagener*: caratterizzata dalla associazione di flogosi cronica dei seni nasali e paranasali, di bronchiectasie e di *situs viscerum inversus*;

3) *sindrome associata di sinusite ed asma bronchiale*: caratterizzata dalla associazione di flogosi delle vie aeree superiori (sinusite o rinosinusite o rinoetmoidoantrite) e di asma bronchiale;

4) *sindrome associata di sinusite e bronchite cronica o acuta recidivante*: caratterizzata dalla associazione di una flogosi delle vie aeree superiori, interessante una o più sezioni, con un processo infiammatorio delle vie inferiori a tipo per lo più cronico o anche acuto recidivante il quale a lungo andare finirà con assumere una fisionomia cronica definitiva;

5) *sindrome associata broncosinusale ed agammaglobulinemia*: caratterizzata più che dalla associazione di due sindromi, come potrebbe apparire dalla definizione, dalla presenza della sindrome broncosinusale in una delle varie espressioni in parte definite nei termini precedenti, in una malattia generale che interessa tutta l'economia dell'organismo e che è caratterizzata da un deficit congenito di produzione di gammaglobuline che può andare dalla completa assenza (almeno con i nostri mezzi di indagine) fino alla formazione di quantità assai scarse di gammaglobuline che si rivelano molto al di sotto del limite fisiologico;

6) *sindrome associata broncosinusale e mucoviscidosi*: dovremmo dire piuttosto sindrome associata broncosinusale nella mucoviscidosi, perchè in effetti la sindrome broncosinusale è una delle espressioni più costanti e caratteristiche e talvolta la sola apparente della mucoviscidosi, al punto che da essa si risale a quest'ultima.

* * *

Su questo complesso di sindromi dell'apparato respiratorio la letteratura pediatrica ha raccolto una casistica non molto ricca, perchè le pubblicazioni appartengono a questi ultimi anni anche se la prima descrizione risale a 60 anni addietro.

Si è intanto concordi nel ritenere relativamente frequente il riscontro di flogosi a carico dei seni nasali e paranasali nel corso di processi infiammatori delle vie inferiori dell'albero re-

spiratorio. La frequenza di tali associazioni flogistiche appare dalla letteratura alquanto variabile innanzitutto in rapporto al tipo di affezione che investe le vie tracheobronchiali ed in secondo luogo in virtù della particolare predisposizione organica dei singoli soggetti e delle condizioni climatiche.

In linea di massima, però, si tratta di processi ad andamento cronico o recidivante; non mancano AA. che hanno osservato la associazione di sinusiti con infezioni acute dell'albero respiratorio (Campbell; Leiber). Più particolarmente è stato registrato da Leiber una frequenza di sindrome broncosinusale del 14 % su un totale di 402 bambini ricoverati per affezioni broncopolmonari acute e croniche; Piechaud e Lacoste una frequenza del 5 % e del 38,3 % di sindrome broncosinusale rispettivamente senza e con broncorrea purulenta; da Kourilsky nelle stesse condizioni una frequenza rispettivamente del 25 % e del 70 %; da Pietrantonio una frequenza del 60-90 %; da Campbell una frequenza addirittura del 100 % dei casi riferita ad una statistica di 130 pazienti di età compresa fra 3 e 90 anni ed affetti da polmonite lobare e da broncopolmonite acuta; Bulgarelli e coll. una frequenza del 18,80 % su una casistica di 117 bambini.

Se poi ci riferiamo ai casi di sindromi broncosinusale, nei quali la componente bronchiale è costituita da bronchiectasie, la frequenza si presenta variabile a seconda che si tratti di forme diffuse e circoscritte dell'albero respiratorio. Infatti, nella prima eventualità l'incidenza passa dal 33 % della casistica di Saunders, al 47 % di quella di Huizinga, al 67,3 % di quella di Watson e Kibler, al 75 % di quella di Hodge, e addirittura al 100 % di quella di Mullin e Van de Galseyde e Mrozowski.

Nella seconda eventualità, e cioè nei casi di bronchiectasie circoscritte, l'incidenza delle lesioni broncosinusali sarebbe più modesta: 8,7 % secondo Huizinga; 17 % secondo Van de Galseyde; 30,71 % secondo Bulgarelli e coll.

In alcuni casi la componente bronchiectasica della sindrome in oggetto era legata alla presenza di un corpo estraneo (Hogg; Vermeil).

Non mancano, però, AA. i quali affermano la assoluta rarità della associazione di lesioni rinosinusali con le bronchiectasie (Perrone e coll.).

E' stata, anche, sottolineata la circostanza secondo cui nei soggetti portatori di bronchiectasie circoscritte ad un solo polmone, l'insorgenza di lesioni rinosinusalì verrebbe facilitata dalla esistenza di bronchite diffusa a carico del polmone controlaterale (Van de Calseyde).

Comunque, proprio i fenomeni bronchitici costituiscono l'elemento cardinale nella *sindrome broncosinusale dell'infanzia* anche nelle forme bronchiectasiche sulla cui genesi la concezione attuale è stata del tutto sovvertita, al punto da portare gli AA. Americani a negare quasi del tutto l'esistenza di bronchiectasie congenite. Le osservazioni cliniche, infatti, l'affinamento di tecniche di esame (specie la broncografia), la sperimentazione sull'animale, lo sviluppo della chirurgia toracica hanno permesso — è vero — una più esatta conoscenza anatomicopatologica dell'apparato broncopolmonare permettendo di modificare profondamente le concezioni etiopatogenetiche. Oggi, infatti, il gruppo delle bronchiectasie congenite si è ridotto alquanto, mentre si parla quasi sempre di forme secondarie o associate (ossia ad etiologia ben definita) e di forme apparentemente primitive (ossia ad etiologia ignota). E', comunque, un fatto incontrovertibile il raro riscontro di formazioni bronchiectasiche in feti nati morti con o senza fenomeni di avvenuta respirazione.

Oltre che nelle bronchiectasie la compromissione sinusale si può verificare anche in altre condizioni patologiche e particolarmente nell'asma bronchiale, ma con una frequenza anch'essa variabile: si passa, infatti, da una percentuale dell'1 % secondo Bray al 9,40 % secondo Bulgarelli e coll., al 41 % secondo Chobot, all'80 % secondo Hansel.

PATOGENESI

Nella interpretazione etiopatogenetica è necessario precisare subito che dalla maggioranza degli AA. che si sono occupati dell'argomento, viene ammessa alla base della *sindrome broncosinusale* l'esistenza di una congenita predisposizione organica ad ammalare. Poichè della sindrome l'esistenza delle bronchiectasie rappresenta uno degli elementi cardinali, anche

se non costante, noi ci riferiremo prevalentemente ad essa, meno tipici essendo gli altri casi.

Vari sono gli elementi che hanno portato ad ammettere una certa predisposizione dell'albero bronchiale ad ammalare. Innanzitutto non è stato mai possibile precisare l'epoca di insorgenza di manifestazioni bronchiectasiche, le quali si rivelano in coincidenza di superinfezioni banali o anche ben definite come la pertosse, vale a dire quando le bronchiectasie sono già costituite. Inoltre, le formazioni bronchiectasiche si presentano con un carattere apparentemente non evolutivo.

D'altro canto, come abbiamo accennato precedentemente, è stato con notevole rarità ritrovato, almeno a quanto ci risulta dalla letteratura esaminata, all'autopsia di neonati o di lattanti, formazioni che potessero essere ricondotte alle bronchiectasie, ovvero atrofie congenite della parete bronchiale. Con questo, però, non si vuole dimostrare che tutte le bronchiectasie sono sicuramente acquisite. E' certo che l'ammissione di bronchiectasie congenite appare alquanto suggestiva nei casi in cui esistono altre malformazioni congenite come nella *sindrome di Kartagener*. Però, bronchiectasie sicuramente congenite sono da ritenere quelle osservate da Turpin e coll. in feti morti, nei quali esistevano anche megaesofago o malformazioni vertebrali e costali; quelle di Braibant e Bondani; quelle di Ciarpaglini e Fusi; quelle di Churchill e Adams in bambini affetti da cardiopatie congenite.

Non meno interessanti sono le osservazioni fatte da Torgersen il quale ha messo in evidenza un'alta frequenza di malattie dell'albero respiratorio nei familiari di soggetti con *sindrome di Kartagener*; e le osservazioni di Bergstrom che ha accertato in una fratria due casi di *sindrome di Kartagener* e due portatori di sole bronchiectasie.

Dagli studi più recenti nel campo della anatomia patologica è ulteriormente emerso un elemento di grande rilievo che va ad avallare la tesi della origine congenita almeno di un certo numero di bronchiectasie. Nelle forme congenite, infatti, Delarue e Abelanet hanno dimostrato la quasi assoluta mancanza di rami dell'arteria polmonare nel territorio delle bronchiectasie. In tutti questi casi per i quali la bronchiectasia è un fatto primitivo, la sinusite può apparire un'evenienza secondaria.

Vi sono, d'altro canto, non pochi AA. che ammettono non la bronchiectasia congenita, bensì una predisposizione congenita dell'albero respiratorio ad ammalare di bronchiectasia: fragilità del rivestimento cellulare della mucosa bronchiale, anomalia di sviluppo della impalcatura di sostegno della parete bronchiale. Con questa interpretazione patogenetica si dà alla flogosi rinosinusale un'importanza alquanto maggiore, perchè essa può rappresentare l'elemento scatenante e determinante della bronchiectasia o comunque concorrere in maniera preponderante ad aggravarla, come nella Sindrome di *Mounier-Kuhn*.

Appare chiaro, a questo punto, rilevare quanta importanza possono assumere i fattori climatici specie quando si manifestano con una netta variabilità in riferimento alla temperatura, alle precipitazioni atmosferiche piovose e nevose, alla nebbia. Non è chi non veda come la patologia respiratoria tragga buona parte della sua cronicizzazione proprio nel clima freddo-umido.

Da alcuni AA. sono stati presi in considerazione altri momenti patogenetici, che, volta a volta, possono concorrere in vario modo nel facilitare l'insorgenza della sindrome stessa: eredità, carenze vitaminiche, specie il rachitismo; turbe della vascolarizzazione o della ventilazione; cause ostruttive; trazioni endobronchiali; etc.

Nè si può trascurare l'abito costituzionale di questi soggetti, nei quali in realtà è spesso molto evidente la partecipazione del sistema nervoso vegetativo, con un'abnorme eccitabilità delle due sezioni del sistema, ma con una azione preminente del parasimpatico.

Su un terreno, così predisposto, e con la concorrenza degli altri fattori menzionati, è logico immaginare come facilmente e rapidamente una qualunque infezione, altrimenti anche banale, possa investire tutto l'albero bronchiale e creare fin da principio i presupposti per lo sviluppo della sindrome di cui ci stiamo occupando. In tali condizioni, infatti, è facile la cronicizzazione che poco a poco stabilirà delle alterazioni irreversibili. Ed allora molte affezioni del lattante e del bambino, anche se attualmente possono essere dominati dall'imponente bagaglio terapeutico a nostra disposizione, finiscono con l'assumere ruolo scatenante (bronchiolite; broncopolmonite; ate-

lettasie discrete; stasi bronchiali che vengono facilitate dal decubito dorsale e persino dalle fasciature strette che impediscono una valida respirazione e favoriscono l'atelettasia e la fibrosclerosi del polmone; suppurazioni polmonari da pioemia; la malattia tubercolare del polmone; tutte le affezioni bronchiali e broncopolmonari consecutive alla pertosse, morbillo, rosolia, scarlattina, etc.).

A questo punto giova ricordare la notevole frequenza con cui vengono non tanto prescritte quanto adoperate instillazioni endonasali (chi non sa quante madri adoperano indiscriminatamente preparati senza il giudizio del medico). Nel lattante, specie nei primi mesi di vita, queste instillazioni possono essere pericolose, specie se abbondanti, perchè possono scivolare entro le vie tracheobronchiali convogliando ovviamente cariche batteriche e creando di per sé, quando si adoperano preparati in soluzione oleose, occlusioni endobronchiali con conseguenti zone distelettasiche e quindi bronchiectasiche. A parte il fatto che l'uso smodato e protratto per mesi di queste instillazioni, può portare a fenomeni atrofici della stessa mucosa nasale con la perdita delle caratteristiche anatomiche necessarie ad assolvere agli importanti compiti della respirazione.

* * *

Vediamo adesso quali sono le vie ed il meccanismo secondo cui la *sindrome broncosinusale* insorge.

Due sarebbero le vie di insorgenza della sindrome: la discendente e la ascendente.

1) *via discendente*: secondo gli AA. americani, che ne sono i maggiori sostenitori, l'infezione iniziale sarebbe localizzata nella sezione rinosinusale, ad andamento subcronico o cronico, e solo secondariamente si avrebbe la diffusione del processo patologico alle vie inferiori dell'albero respiratorio traducibili in forma di bronchite o bronchiectasia. Le vie superiori, secondo questa concezione, costituirebbero la fonte partendo dalla quale i vari germi guadagnerebbero i bronchi attraverso o la via canalicolare (quindi per inalazione o per continuità) o per via linfoematogena o per via nervosa.

A conforto di questa ipotesi si possono ricordare le esperienze di Mullin e Ryder che ritrovarono nei bronchi di conigli l'inchiostro iniettato nelle cavità nasali; quelle di Mc Laurin che ritrovò nei bronchi di alcuni soggetti il *lipiodol* iniettato nei seni paranasali; quelle di Kourilski e Uzzan che ritrovarono nei polmoni di animali di laboratorio gli stessi germi iniettati nei seni paranasali; quelle di Larsell e Fenton che usarono alcuni coloranti nel gatto. La via ritenuta, però, maggiormente responsabile della diffusione dell'infezione è, senza dubbio, quella canalicolare, mentre rara sarebbe quella ematica ed eccezionale quella linfatica (Kourilski; Larsell e Fenton; Bulgarelli e Coll.).

Non va sottovalutata un'altra interpretazione che fa capo a Lusena, Mengoli e Remaggi, Woodward e Swineford, Sangiovanni e Chobot ed altri. Secondo questi AA, l'infezione rinosinuzale sarebbe in grado di determinare nell'organismo uno stato allergico nel senso di una notevole sensibilità di tutto l'albero broncopolmonare che porterebbe molto facilmente alla insorgenza dell'asma e quindi della malattia bronchiettasica.

Secondo altri AA, la diffusione della flogosi potrebbe raggiungere le vie bronchiali inferiori attraverso riflessi nervosi che, partendo dal territorio nasale, creano turbe della respirazione, della funzione secretiva e di quella vasomotoria della mucosa bronchiale, della tonicità (Pietrantonio; Frank; Binet e Burnstein; Delarue; Besançon; Areuille e Lemoine).

Non va dimenticato, inoltre, che le vie aeree superiori esplicano un ruolo di notevole importanza nella ventilazione polmonare, perchè a loro spetta il compito di filtrare, modificare umidità e temperatura dell'aria destinata ad attraversare tutte le vie respiratorie fino agli alveoli. E' chiaro, pertanto, che la flogosi delle vie aeree superiori comporterà un'alterazione più o meno profonda delle funzioni con immediate conseguenze sulle vie inferiori.

2) *via ascendente*: anche per questa seconda ipotesi, le opinioni fra i vari AA. sono contrastanti. Si ritiene, comunque, che la lesione primitiva sia costituita dalla flogosi bronchiale e solo secondariamente si verificherebbe la infezione rinosinuzale. Attraverso la espirazione e la tosse la carica batterica raggiungerebbe la cavità nasale e quindi i seni nasali e para-

nasali (Wotan; Proetz). Si riportano a conforto di tale ipotesi patogenetica, la osservazione che lipiodol è stato ritrovato nelle cavità nasali e nei seni paranasali dopo broncografia; le esperienze di Van de Calseyde e di Kern e Schenek i quali hanno registrato la guarigione delle flogosi rinosinuzali solo dopo la rimozione chirurgica del focolaio polmonare; la osservazione di Hogg, il quale ha registrato l'insorgere di sinusite in soggetti portatori di bronchiettasie da corpo estraneo o da tumore mediastinico.

Molto più arduo è sostenere che questa modalità di infezione ascendente possa verificarsi per via ematica o per via nervosa.

* * *

A noi non sembra che si possa generalizzare nel senso di dare a tutti i casi un'unica interpretazione patogenetica. Per i casi, infatti, in cui è dimostrabile l'origine congenita della bronchiettasia — come la sindrome di Kartagener — o la contemporanea presenza di altre malattie sicuramente congenite, di cui anzi la *sindrome broncosinusale* ne costituisce un aspetto, la via ascendente offre maggiori garanzie di interpretazione patogenetica. Mentre negli altri casi in cui è possibile ammettere una predisposizione organica dell'albero respiratorio alle bronchiettasie, allora è anche possibile ammettere la via discendente; di conseguenza la rinosinusite può rivestire una importanza molto maggiore, in quanto si viene a dare valore ai foci che tanta parte occupano nella genesi della sindrome stessa.

Occorre, però, precisare che interessa maggiormente tenere ben distinte le formazioni bronchiettasiche dalla malattia bronchiettasica e che pertanto non è necessario l'esistenza assoluta delle prime per la esplosione della seconda. Si spiega, in tal modo, l'apparente contrasto fra l'elevata frequenza della *sindrome broncosinusale* e la rara dimostrazione di formazioni bronchiettasiche sicuramente congenite. Pertanto, si avvalora maggiormente l'ipotesi etiopatogenetica della predisposizione congenita dell'albero respiratorio ad ammalare di bronchiettasie. Da ciò l'interesse di precisare la malattia focale in grado

di scatenare la *sindrome broncosinusale* nel cui quadro, in seguito può apparire anche come un fatto secondario ma sempre in grado di creare e mantenere con microcariche batteriche lo stato di cronicizzazione.

SINTOMATOLOGIA

Descriveremo prima il profilo clinico generale della sindrome e successivamente ci intratterremo sulle singole forme in particolare.

La *sindrome broncosinusale dell'infanzia*, intesa in tutte le sue espressioni, è certamente molto meno rara di quanto comunemente si creda. Spesso la componente sinusale è attenuata e decorre in modo subclinico, per cui passa sotto silenzio di fronte alla prevalente sintomatologia bronchiale se non la si va a ricercare sistematicamente. In qualche statistica si trova che almeno il 60% dei casi di bronchite cronica dell'adulto trova la sua origine nell'infanzia (Oswald; Minetto e Priotti).

Si suole sottolineare la circostanza secondo cui gli adulti indicano appunto nell'età infantile l'inizio dei loro disturbi caratterizzati da fatti respiratori catarrali, ad andamento cronico e ricorrente e da notevole facilità di insorgenza di episodi bronchitici a seguito anche di un banale raffreddore. L'età compresa fra 5 e 7 anni, corrispondente ai primi due inverni dell'età scolare, presenterebbe la incidenza più elevata di una situazione bronchiale catarrale (5%) mentre decrescerebbe negli anni successivi (2% intorno ai 9 anni; 1% intorno al 15).

In realtà l'esperienza pediatrica insegna che la sintomatologia inizia alquanto prima. La figura clinica più comune è costituita da un bambino con abito per lo più adenoideo, frequentemente raffreddato e con secrezione sierosa e sieromucosa dal naso anch'essa frequentissima, ed accompagnata a tosse catarrale. Sono bambini che per la insistenza della sintomatologia esasperano le madri le quali passano facilmente da un medico all'altro senza riuscire a veder regredire il quadro clinico. Particolarmente la tosse interviene con notevole costanza e si prolunga per mesi, la sera al momento di andare a letto o al mattino al risveglio, specie nel periodo invernale,

per quanto la ricorrenza sia distribuita in ogni stagione dell'anno. Alla tosse si associa un altro fenomeno e cioè la espettorazione la quale inizialmente mucosa, diviene più o meno presto, purissimile o purulenta ma quasi sempre mista a muco filante: talvolta può assumere carattere fetido o francamente emorragico. Molto frequentemente i familiari pongono l'esordio della tosse e della espettorazione in rapporto con un episodio acuto infettivo e più spesso con la pertosse.

Non è raro il riscontro di chiare note disreattive allergiche rinobronchiali, che precedono o accompagnano la flogosi bronchiale e trovano addentellati talvolta rilevanti, in precedenti familiari di ipersensibilità costituzionale.

Quasi sempre la secrezione mucosa rinofaringosinusale apre la scena nella sindrome in oggetto, con la tendenza, quasi priva di eccezione, a complicarsi con processi infettivi che richiamano prontamente e diffusamente la partecipazione bronchiale. Nei primi episodi, però, la fisionomia infettiva non è ancora ben delineata, sia perchè il bambino è ancora nei primissimi anni di vita e sia perchè la sindrome è ancora al suo esordio clinico. Non mancano, però, oltre alla rinorrea, un respiro relativamente affannato e talvolta stertoroso; fremiti da rantoli che la madre per prima rileva e vede persistere per mesi o — con lievi attenuazioni — per anni; rantoli a grosse e medie bolle e talvolta ronchi e qualche sibilo che vanno a frammentare il respiro aspro diffuso.

In tali condizioni il frequente richiamo alla terapia antibiotica anche se quantitativamente sufficiente, alla terapia con balsamici, non sempre riesce efficace in modo definitivo, perchè non si tiene ben presente il particolare stato reattivo di tutto l'organismo del bambino e dell'albero respiratorio in particolare. Solo tardivamente la bonifica dei foci rinosinusal, tonsillari, dentari, etc., viene attuata, dopo lunghi periodi di trattamento con antibiotici, balsamici e specialmente con cortisonici. E' evidente che in tali circostanze si potrà ottenere solo un miglioramento più o meno profondo del quadro clinico, perchè si interviene quando le lesioni a carico dell'albero respiratorio sono divenute irreversibili.

In questi soggetti costituzionalmente preparati all'insorgenza della sindrome, infezioni diverse possono darne l'avvio: la pertosse, il morbillo, la varicella, la malattia tubercolare, le

broncopolmoniti e le broncoalveoliti. Ma anche altre affezioni apparentemente di scarso rilievo per l'albero respiratorio quali l'influenza, il raffreddore, la rosolia, le malattie da adenovirus.

Una volta instaurata, la sindrome broncosinusale procede lentamente lungo croniche alternative di miglioramenti e peggioramenti che poco a poco finiscono con l'interessare tutta l'economia dell'organismo. Alla lunga, infatti, i bambini, come in alcuni nostri casi (fig. 11, 12) si presentano con uno sviluppo somatico deficitario, da sfiorare spesso l'infantilismo: spiccano la magrezza del torace curvo in avanti e con scapole alate, l'ipotrofia muscolare, la fragilità del sistema scheletrico, il pallore cutaneo. Non bisogna trascurare mai, però, la ricerca di un segno che riveste una notevole importanza per il suo valore orientativo: l'ippocratismo digitale. Esso va ricercato nelle dita delle mani ed in quelle dei piedi, tenendo presente che una semplice deformazione delle unghie può precedere di molto quella delle falangi. La statura è frequentemente inferiore alla norma (si tratta in genere di iposomici, con complessione gracile).

Gli esami di laboratorio denunciano spessissimo uno stato di anemia generalmente di tipo ipocromico e di intensità quanto mai diversa da caso a caso.

Le indagini radiologiche sono essenziali, permettendo di assegnare importanza a lesioni ben circoscritte come punto di partenza delle lesioni bronchiectasiche. Sedi elettive sono il lobo medio e la lingula, specie per la azione che può essere esercitata da processi di peribronchite, da fistolizzazione di adeniti, etc. L'immagine radiografica più frequente è costituita da ombre diseguali che si portano allargandosi dall'ilo verso il diaframma, più chiaramente visibili all'emittoce destro ove manca la sovrapposizione dell'ombra cardiaca. Più raramente si ha una *immagine a squadra o a triangolo*, costituita da una opacità piuttosto omogenea a forma per lo più triangolare ben delimitata da margini rettilinei o curvi e che dall'ilo si estende fino al seno costodiaframmatico; anche per queste immagini la maggiore evidenza si ha sull'emittoce destro, perchè a sinistra hanno sede retrocardiache. In questo secondo caso alle bronchiectasie si associa il collasso del polmone. Una terza eventualità, alquanto rara, è costituita dalla immagine di *polmone policistico*.

L'esame radiografico standard viene oggi completato dalla stratigrafia e dalla broncografia che permettono di scoprire lesioni iniziali consentendo di precisare il sospetto diagnostico e, dove possibile, rendere più appropriata la terapia. Mentre con la stratigrafia non esistono praticamente pericoli e controindicazioni, per la broncografia, invece, si profilano rischi in relazione all'età del soggetto: nei bambini, infatti, di età inferiore a 4 anni è opportuno effettuare questa indagine solo se assolutamente necessaria, cercando di concentrare lo studio solo sulle zone sospette al fine di evitare una possibile sincope laringea. Le immagini che si ottengono con la broncografia sono troppo note per descriverle in particolare; esse possono presentarsi in forma di *chicco d'uva*, *nido d'ape* che corrispondono a dilatazioni alveolari, ovvero a *dito di guanto*, a *forma di banana*, a *pallini di piombo*, etc.

E' necessario, infine, ricordare che la mancata visualizzazione di dilatazioni bronchiali con la broncografia non nega l'esistenza delle bronchiectasie, le quali vanno ricercate con ripetuti esami perchè possono passare del tutto inosservate specie se si tratta di forme localizzate.

Il decorso della *sindrome broncosinusale dell'infanzia* è caratterizzato da un lento processo di cronicizzazione interrotto a varia distanza di tempo da fasi di riacutizzazione che possono protrarsi per settimane e per mesi e talvolta per anni, se non si interviene con una opportuna terapia. In linea di massima si osserva un peggioramento durante le stagioni invernali, nel corso delle quali il freddo e l'umido agiscono da importanti cause irritanti. Non è raro durante il lungo decorso della sindrome il riscontro di complicanze come atelettasie, broncopolmoniti, ascessi, pleuriti purulente o putride, che costituiscono sempre un grave pericolo per la vita del bambino. Solo eccezionalmente si giunge a quadri di amiloidosi o di cachessia.

Fra le ripercussioni che la *sindrome broncosinusale dell'infanzia* può esercitare sugli altri organi, importanza considerevole rivestono quelle dirette sull'apparato cardiovascolare. Quando le lesioni broncopolmonari sono diffuse a buona parte o tutto l'albero respiratorio, la circolazione parenchimale comincia ad incontrare un progressivo aumento delle resistenze periferiche per cui il cuore inizialmente si ipertrofizza e quindi

si sfianca. Si aggrava, in tal modo, il difetto della ossigenazione creato dalla riduzione della superficie respiratoria e dalle secrezioni bronchiali. In altri termini si accede, poco a poco, in una sindrome di cuore polmonare, che solitamente si incontra nell'adulto.

Prima di passare a descrivere, sia pure rapidamente, le singole forme cliniche, accenneremo alla nostra casistica clinica. Il totale di ricoverati nei due anni della mia permanenza presso il Reparto Pediatrico, 1963 e 1964, è stato di 847 ricoverati di cui 369 nel primo anno e 478 nel secondo. Sui ricoverati del 1963 i casi di broncopneumopatie sono stati 110 pari ad una percentuale del 29,75%; sui ricoverati del 1964 i casi di broncopneumopatie sono stati 188 pari ad una percentuale del 39,33%. Riferendoci ai casi di sindrome broncosinusale, abbiamo registrato 8 casi nel 1963 e 7 casi nel 1964 con una percentuale rispettivamente del 7,27% e 3,72%, con una media di 6,06%.

Quindi, come si può notare, la percentuale sarebbe molto più bassa rispetto a quelle trovate dagli altri AA., se noi non ci fermassimo a fare alcune considerazioni. Infatti la maggioranza dei casi di broncopneumopatie è stata costituita da forme acute o acutissime, mentre le forme ad andamento subcronico o cronico sono state limitate ai soli casi affetti da sindrome broncosinusale. In conseguenza la percentuale dei casi portatori della sindrome broncosinusale sale a cifre sorprendenti fino ad eguagliare e superare quelle degli altri AA. A scopo dimostrativo, riportiamo i protocolli relativi ad alcuni casi.

* * *

Passiamo, adesso a descrivere le singole forme cliniche:

1) *Sindrome di Mounier-Kuhn*: essa è caratterizzata dai seguenti dati:

a) bronchiectasie primitive localizzate ad uno o entrambi i polmoni e mentre per alcuni AA. (Mounier-Kuhn; Jeune; etc.) rimarrebbero circoscritte, per altri (Huizinga) avrebbero la tendenza ad estendersi ad altre zone;

b) rinite con scarsa o abbondante secrezione nasale a carattere prevalentemente mucopurulento; talvolta la rinite assume carattere ipertrofico e si associa anche a poliposi nasale;

c) sinusite interessante per lo più gli antri di Higmoro e spesso anche i seni etmoidali, e generalmente bene evidenziabili all'esame radiografico;

d) altre alterazioni o malformazioni: si possono riscontrare, cioè, ipoplasia dei seni frontali, otite cronica o recidivante, colesteatoma primitivo del condotto uditivo; malformazioni cardiache; displasia o lussazioni dell'anca; etc.

A questo tipo di *sindrome broncosinusale dell'infanzia* appartengono 6 casi della nostra casistica. I bambini, di ambo i sessi e di età compresa fra 6 e 9 anni, presentavano una tipica storia anamnestica di « fatti influenzali » e di « bronchiti » recidivanti al punto che i genitori affermavano di non avere mai



Fig. 1 - Caso 1 T. Anna - Sindrome di Mounier-Kuhn - Paralisi del facciale sin.

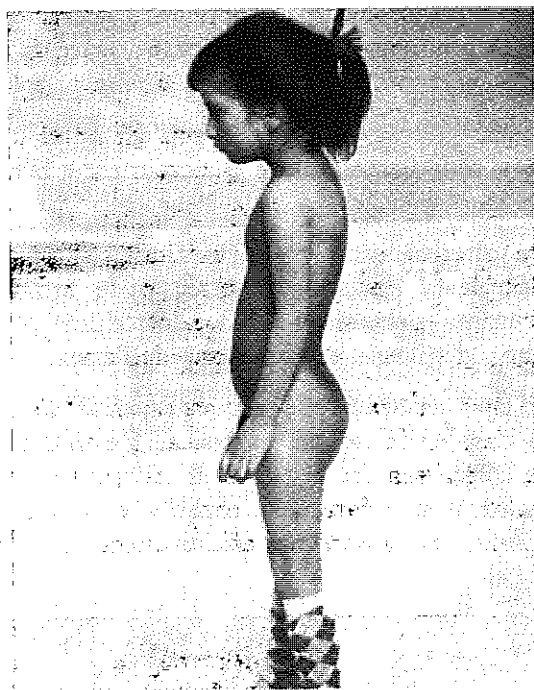


Fig. 2 - Caso 1.

veduto i propri bambini senza disturbi per un tempo più lungo di un mese. Clinicamente, oltre alla secrezione sieromucosa che in un soggetto aveva determinato lesioni di continuo sul labbro superiore, con infezione sovrammessa; tosse catarrale con espettorazione sieromucosa; esistevano cefalea frontale e segni molto evidenti di bronchite catarrale (rantoli a grosse e medie bolle). In 2 casi era chiaramente evidente uno sviluppo somatico inferiore alla norma; in 2 si sfiorava il manismo. Una bambina presentava anche ipertelorismo (fig. 5). Un'altra bambina presentava esiti di paralisi del facciale inferiore da distocia da parto (fig. 1). L'ultimo dei soggetti giunto alla nostra osservazione presentava un complesso di malformazioni del tutto caratteristiche e che di per sé meritano descrizione che sarà fatta in altra sede. Qui giova ricordare che oltre agli elementi della sindrome broncosinusale, erano presenti: lieve deficit mentale, deficit staturale; morbo di Perthes bilaterale; piede piatto e varo bilateralmente; mani e piedi tozzi e con

impianto di dita similmente al mongolismo; malformazione cardiaca tipo Roger; uno stato di ipocalcemia.

Per quel che concerne l'aspetto patogenetico della sindrome, ci sembra, dai dati anamnestici e da quelli obiettivi, di poter ritenere possibile la esistenza di un terreno costituzionale. Ciò è reso verosimile dalla esistenza di malformazioni in alcuni dei nostri soggetti in accordo a quanto ritenuto da altri AA. (Mounier-Kuhn; Van de Calseyde e Mrozowski; Parenza e Vago; etc.).

Nei nostri casi, però, è molto arduo stabilire quale sia stata la sede primitiva del processo. Siamo, pertanto, indotti a supporre che la sindrome abbia esordito inizialmente con la flogosi bronchiale e solo successivamente con un meccanismo che non è possibile rendere certo, si è avuta la diffusione verso le sezioni aeree superiori, tanto più che la presenza di altre malformazioni in alcuni soggetti lascia presumere una più facile e precoce compromissione delle vie inferiori in ordine di tempo.

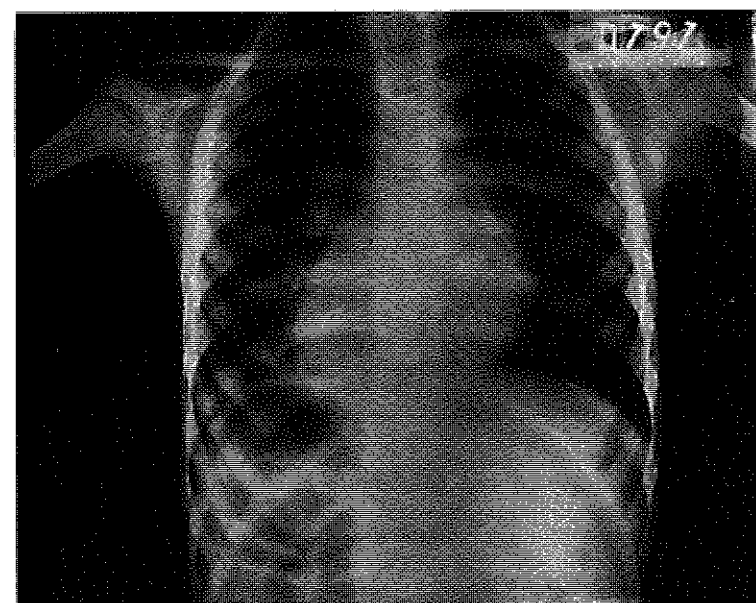


Fig. 3 - Caso 1 - Sindrome di Mounier-Kuhn. Radiogramma del torace: tralci broncovasali prevalenti in zona perilare ed ilobasale sin. (l'esame stratigrafico ha denunziato formazioni bronchiottasiche a nido di vespa).

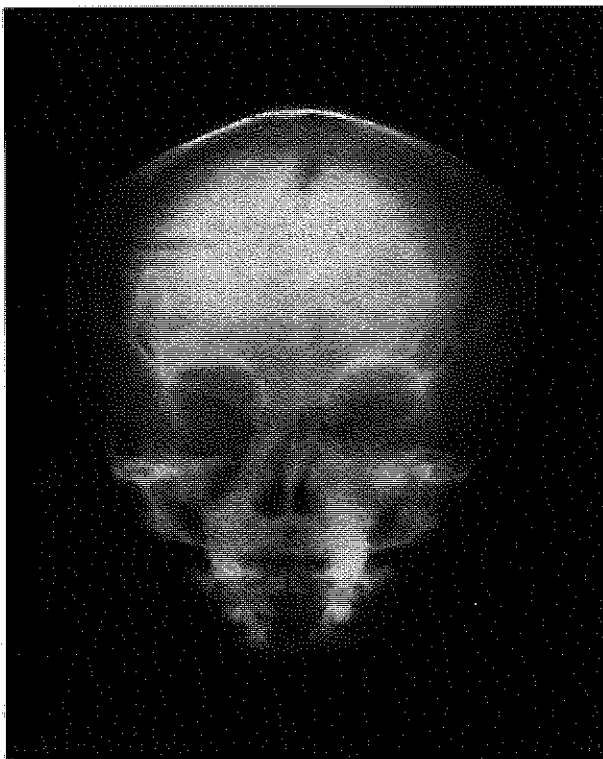


Fig. 4 - Caso 1 - Sindrome di Mounier-Kuhn. Radiogramma dei seni paranasali: opacimento del seno mascellare ds.

2) *Sindrome di Kartagener*: questa sindrome, per quanto sia stata descritta nel 1933-35 dal Kartagener sotto il profilo clinico e radiologico, era stata per la verità già descritta nel 1904 da E. Seiwert. Essa è caratterizzata dalla associazione di bronchiectasie, sinusite cronica e di *situs viscerum inversus*.

I casi consegnati alla letteratura, come si rileva da una recente statistica, superano di poco il numero di 100 (Taiana). A questi si devono aggiungere i casi di Figueira e Fiore, di Perone, di Bulgarelli e Coll.

Questa sindrome è la più idonea ad avallare la base congenita della componente bronchiectasica, intesa o come tale o come una malformazione strutturale della parete del bronco che viene resa più facilmente sensibile all'insorgere delle infezioni.

Alcuni AA. ritengono che il movente sia da ricercare nella anomala posizione dei grossi vasi che premendo sulle vie bronchiali creano le condizioni più idonee (ostruzione; difficoltà di drenaggio; facilità di infezione (Bergstrom e Coll.).

Altri AA. ritengono, invece, che la causa sia da ricercare nella dextrocardia che comporta alterazioni della circolazione polmonare e retrazione atelettasica del polmone destro (Foranara).

In definitiva si ritiene che la lesione bronchiectasica sia primitiva rispetto a quella sinusale così come viene affermato anche da Dickey. Una riprova può essere tratta dalla circostanza che in alcuni casi di *sindrome di Kartagener* erano presenti il *situs viscerum inversus* e le bronchiectasie mentre mancava la sinusite (Olsen; Torgersen).

Non mancano, però, AA. i quali ritengono che nella *sindrome di Kartagener* la flogosi sinusale sia il fatto primitivo e che la bronchiectasia si realizzi secondariamente, al seguito della diffusione della infezione dalle vie superiori verso quelle inferiori con ripetute poussées (Ferrand e Coll.). Una riprova potrebbe essere costituita dalle due osservazioni di Churchill,



Fig. 5 - Caso 2 - D. S. Lucia - Sindrome di Moinier-Kuhn, Ipertelorismo di Greig.

nelle quali erano presenti solo il *situs viscerum inversus* e la rinosinusite senza alcuna traccia di bronchiectasia.

3) *Sinusite ad asma bronchiale*: anche questa associazione viene ritenuta frequente dalla maggior parte degli AA. per quanto esista qualche nota discorde (Bray).

Le difficoltà maggiori esistenti fra gli AA. che si sono occupati dell'argomento, sorgono quando si tenta di accertare quale sia il rapporto effettivo che intercede fra l'asma bronchiale e la flogosi rinosinusale. Secondo la maggioranza degli AA., la rinosinusite nei soggetti affetti da asma bronchiale non è che una delle espressioni dello stato allergico che investe tutto l'albero respiratorio (Lusena; Sangiovanni; Van de Calsayde; Baum; Hansel; etc.). Secondo gli stessi AA., la infezione dei seni paranasali sarebbe quasi sempre un fatto secondario, una complicanza che potrebbe assumere il ruolo di rendere evidente una malattia asmatica latente o aggravarla, pur non negando la eventualità, alquanto rara, che la rinosinusite possa primitivamente determinare l'insorgenza dell'asma bronchiale.

Altri AA. al contrario, ritengono che la flogosi rinosinusale sia la prima manifestazione della *sindrome broncosinusale* e che l'asma bronchiale sia una sua derivazione su base allergica.

Per quanto sia arduo assumere una posizione decisa in questa controversia interpretativa, ci sembra verosimile prendere in considerazione la seconda ipotesi patogenetica, quella cioè del carico allergico di derivazione focale. Si può ammettere cioè che una infezione del segmento rinosinusale delle vie respiratorie possa determinare in molti casi la insorgenza di un quadro asmatico. A conferma si possono richiamare i risultati brillanti ottenuti nella sindrome asmatica con la rimozione chirurgica dell'infezione focale, ottenuta da vari AA. (Ker e Schenek; Weille; Rackema e Tobey; etc.).

Di questa associazione possiamo presentare un solo caso, riguardante una bambina di anni 6 la quale presentava una sintomatologia asmatica fin dalla età di 8-9 mesi e con vari periodi di aggravamento ed apparenti miglioramenti e con evidente determinismo stagionale. Da un periodo difficilmente precisabile da parte dei genitori sono comparse secrezione sieromucosa dal naso e espettorazione. All'esame radiografico era

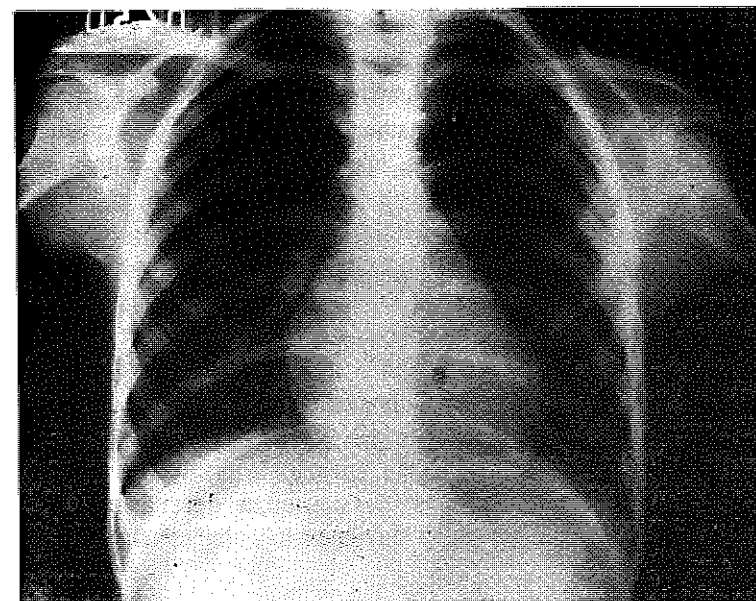


Fig. 6 - Caso 2 - Sindrome di Mounier-Kuhn. Radiogramma del torace: zone distelettasiche in parailare specie a ds; enfisema diffuso (l'esame stratigrafico ha dimostrato bronchiectasie a nido).

evidente un opacamento dei seni mascellari di entità discreta. I genitori hanno rifiutato il ricovero per la rimozione dei foci sinusali dopo che era stato ottenuto un miglioramento con la terapia medica.

4) *Sindrome associata di sinusite e bronchite cronica e recidivante*: è questa un'associazione relativamente frequente, soprattutto perchè, nella incompletezza delle cognizioni etiopatogenetiche, raccoglie tutti i casi che non possono rientrare nelle sindromi ben definite. L'eterogeneità è legata più alla componente bronchiale che a quella rinosinusale. Vi fanno parte tutti i casi in cui non sono dimostrabili certamente le bronchiectasie e l'asma. Quindi vi si trovano raccolti casi di associazione sinusale con bronchiti croniche e con bronchiti recidivanti, ma anche con quadri di difficile definizione clinica in quanto possono sfociare in un quadro bronchiectasico o asmatico.

Clinicamente può essere presente solo la tosse insistente e qualche rantolo, ma si può giungere fino alla broncorrea abbondante. Talvolta l'infezione supera la parete del bronco ed investe anche il parenchima circostante: si sfocia, allora, in broncopneumopatie croniche e recidivanti, che a lungo andare finiscono con l'interessare anche l'impalcatura del polmone.

Sono state messe in evidenza in questi ultimi anni alcune forme di *sindromi broncosinusalì* in cui la broncopneumopatia era sostenuta da adenovirus (Breton e Coll.).

In tutte queste forme è difficile precisare quale sia la sede primitiva da cui ha preso avvio tutto il complesso sintomatologico. Ad ogni modo è certo che la flogosi rinosinusale rivesta un'importanza preminente, perchè come può determinare lo scoppio della infezione delle vie inferiori, concorre certamente a fornire cariche batteriche in permanenza determinando o sostenendo la cronicizzazione della flogosi e lo scorrere delle recidive.

E' evidente, pertanto, che in questi casi la diagnosi deve essere posta al più presto per poter sperare in una guarigione non solo e non sempre con la terapia medica, ma dove si rende necessario, anche col concorso dell'intervento chirurgico su quei foci che spesso decorrono in modo asintomatico o vengono coperti dalla prevalente sintomatologia bronchiale.

La nostra casistica si compone di 8 casi riguardanti bambini di ambo i sessi e di età compresa fra mesi 14 ed anni 4. In tutti questi casi la sintomatologia soggettiva data da mesi ed in qualcuno da anni, ma in nessuno era evidente un quadro radiologico ben definito, nel senso di una evidente formazione bronchiectasica. Era, invece presente un intenso rinforzo della trama bronchiale che in un caso assumeva le caratteristiche radiologiche nodali di una miliare; e quello che maggiormente importa, spesso il rinforzo era limitato ad una regione, preferibilmente ilare e con proiezione verso la base allargandosi a triangolo.

Non ci è stato possibile risalire al punto di partenza della flogosi. Le notizie anamnestiche fornite dai genitori non hanno consentito alcuna seria precisazione. La letteratura indica con molto verosimiglianza le vie aeree superiori e porta come dimostrazione epicritica la circostanza che la guarigione della flogosi rinosinusale comporta, in una elevata percentuale di

casi, la remissione definitiva della flogosi bronchiale. E' evidente che laddove si sono stabilite a carico dei bronchi, lesioni profonde ed irreversibili la guarigione non sarà mai possibile.

Questa interpretazione patogenetica contrasterebbe con un dato anatomofisiologico e cioè col fatto che i seni non sono ancora bene sviluppati.

Anche noi abbiamo avuto la sensazione medesima. E' stata ottenuta, infatti, la guarigione clinica in 4 casi, mentre nei rimanenti solo un miglioramento.

5) *Sindrome associata di broncosinusite ed agammaglobulinemia*: Questa non è, in realtà, una sindrome in senso stretto riguardante l'apparato respiratorio ma uno dei vari aspetti di una malattia più generale, a sintomatologia polimorfa e che



Fig. 7 - Caso 2 - Sindrome di Mounier-Kuhn. Radiogramma dei seni paranasali: opacimento subtotale del seno mascellare sn.



Fig. 8 - Caso 3 - S. Gregorio - Sindrome di Mounier-Kuhn

investe tutto l'organismo: cioè l'agammaglobulinemia. Talvolta, però, la sintomatologia respiratoria acquista un'evidenza così piccata e dominante da richiamare il sospetto diagnostico.

Nel bambino l'agammaglobulinemia è una malattia congenita, ereditaria, trasmessa da un gene recessivo legato al sesso (maschile). Essa è caratterizzata dalla notevole riduzione o mancanza completa di gammaglobuline nel sangue circolante e nei tessuti, per cui sono facilitate le infezioni batteriche; conservata sarebbe la risposta anticorpale alle infezioni da virus (Bulgarelli e Coll.).

Il quadro clinico è assai simile a quello che abbiamo delineato nella parte generale, con la sola variante che oltre all'apparato respiratorio, possono essere interessati contemporaneamente altri organi.

Comunque è caratteristica la costanza delle recidive di processi infettivi che prendono l'avvio fin dalle prime epoche della vita e che interessano in modo decisamente prevalente le vie

respiratorie (riniti; rinofaringiti; faringobronchiti; focolai polmonari). Possono essere presenti congiuntiviti, artriti, meningiti (Debré e Lelong). Frequenti sono le dermatosi che si protraggono per lungo tempo, e soprattutto una sindrome emorragica (epistassi; emorragie gengivali, ecchimosi; epatomi; etc.). Esiste una notevole leucopenia, un allungamento del tempo di emorragia, la positività delle prove di angiopsatrosi, un consumo della protrombina serica del 50-60%. L'elemento cardinale resta sempre un segno umorale che come abbiamo detto è costituito dalla mancanza delle gammaglobuline alle prove elettroforetiche.

6) *Sindrome associata di broncosinusite e mucoviscidosi*: le stesse considerazioni fatte per la sindrome precedente possono essere riprese anche per questa associazione. Anzi, dovremmo più esattamente parlare di sindrome broncosinusale nel quadro della *mucoviscidosi*, perchè essa è solo uno degli aspetti di una malattia che interessa tutto il sistema ghiandolare. Oggi è stata, persino, avanzata la proposta di chiamare la malattia *eccrinosi* o *esocrinopatia generalizzata*.

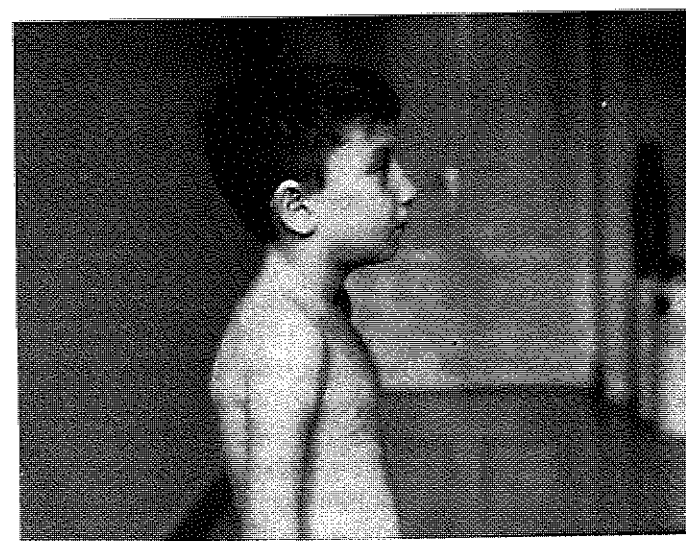


Fig. 9 - Caso 3

La *sindrome broncosinusale* è, comunque, una manifestazione costante nella *mucoviscidosi*, anche se si associa quasi sempre ad una evidente e spesso prevalente sintomatologia digestiva (vomito e specialmente diarrea con feci abbondanti, lucide, fetide, pallide, talvolta schiumose). Esistono anche due altre sindromi cliniche che in genere possono aprire il quadro clinico; l'*ileo da meconio* che colpisce il neonato e la *sindrome da denutrizione*, limitata ai primi tre mesi di vita e caratterizzata da un quadro di distrofia più o meno grave (Debré e Lelong).

Talvolta la sintomatologia è del tutto atipica.

A noi interessa richiamare soprattutto, l'attenzione su quella forma clinica della *mucoviscidosi* in cui la sindrome respiratoria si presenta in modo prevalente assumendo la fisionomia della *sindrome broncosinusale*. Questa particolare forma clinica è, dal punto di vista sintomatologico, dominata dalla tosse, una tosse ribelle, a tipo pertussoidale, che difficilmente cede ai comuni farmaci e che lascia pensare alla pertosse, all'adenite tubercolare, alla steatosi polmonare, etc.; fra gli altri segni sono da tenere presenti la dispnea e la cianosi che aumentano dopo sforzo; l'ippocratismo digitale; l'aspetto globoso, a botte del torace; segni ascoltatori comuni alle bronchiti; la cefalea; la secrezione sieromucosa dal naso.

In questa forma clinica della *mucoviscidosi*, la compromissione del pancreas decorre in modo paucosintomatico e può essere rivelato solo attraverso particolari tests (Romano; Bulgarelli e Coll.).

Del resto la causa prima della sindrome è rappresentata dall'abnorme quantità di secreto mucoso e viscido nelle ramificazioni bronchiali che agiscono innanzitutto meccanicamente con fatti ostruttivi (distelettasie; bronchiettasie) ed in secondo luogo col favorire l'infezione (bronchite, peribronchite). Il processo investe contemporaneamente le vie superiori.

Oltre alla sintomatologia bronchiale sono quindi presenti o da ricercare gli altri segni legati alla malattia base: irregolarità dell'alvo; deficit staturale e ponderale, alterazione sudorale; insufficienza pancreatica. Per tal motivo si ricorrerà al test del film, al sondaggio duodenale, alla viscometria del succo duodenale, al dosaggio degli enzimi del succo duodenale che dovrebbero presentare attività dissociata, e di quelli sulle feci.

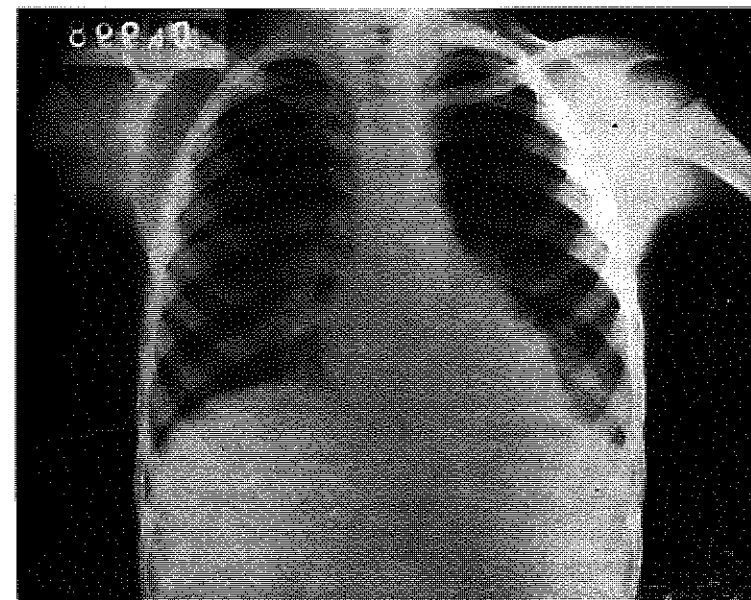


Fig. 10 - Caso 3 - Sindrome di Mounier-Kuhn. Radiogramma del torace: numerose zone distelettasiche in parailare che si estendono a triangolo fino alla cupole diaframmatiche (l'esame stratigrafico ha denunciato bronchiettasie a nido di vespa).

In conclusione si deve tenere presente che la *sindrome broncosinusale* può essere anche l'unica espressione clinica della *mucoviscidosi* e per conseguenza è necessario sempre tenerla presente nel diagnostico differenziale.

DIAGNOSI

La diagnosi della *sindrome broncosinusale della infanzia* mentre può essere alquanto facile nei casi avanzati, presenta difficoltà notevoli nei casi iniziali o per lo meno nei casi in cui le lesioni sono minime, perchè non può essere posta in base ai soli dati clinici o ai soli dati radiologici. I sintomi clinici, infatti, possono essere comuni a varie affezioni dell'albero respiratorio, mentre le immagini radiologiche (tranne quelle broncografiche) non sono specifiche. D'altro canto la sindrome

presenta un'apparente data di nascita con l'esordio di una malattia acuta quale la pertosse, la broncopolmonite, etc. Quasi sempre trattasi di bambini adenoidei e quindi soggetti facilmente ad episodi recidivanti di bronchite. A volte la tosse che si protrae per mesi è solo l'unico segno facilmente identificabile di un'adenopatia peritracheobronchiale tubercolare.

In alcuni bambini infezioni del rinofaringe si complicano con sinusite mascellare creando le premesse per lo sviluppo di bronchiti discendente ad andamento subacuto o cronico, con tosse ed espettorazione e che si possono protrarre per mesi ed anni, alimentati come sono dalle stazioni focali delle vie aeree superiori.

Talvolta il quadro clinico che si presenta alla osservazione è quello dell'asma bronchiale: in tali casi è sempre necessario eseguire un esame emocromocitometrico, un esame radiologico del torace, nonchè i tests cutanei allo scopo di accertare se si tratta di vera asma bronchiale ovvero di una *sindrome broncosinusale*.

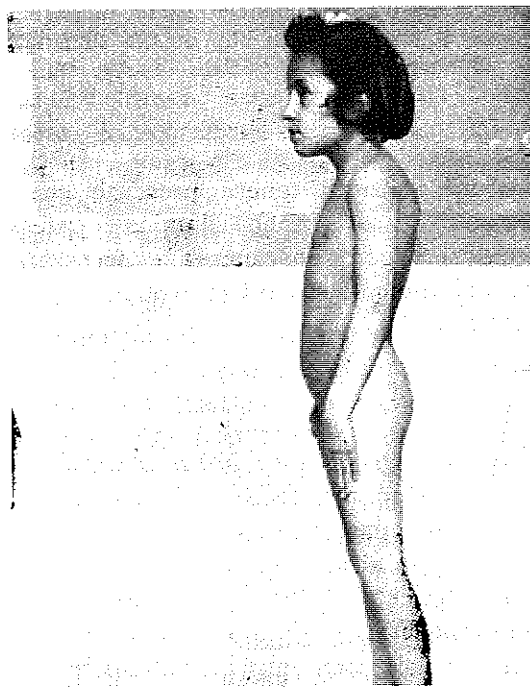


Fig. 11 - Caso 4 - S. Giovanna - Sindrome di Mounier-Kuhn.

E' evidente che l'attenta indagine anamnestica, un oculato esame obiettivo, un esame radiologico completato dalla stratiografia e dove necessario dalla broncografia, un approfondito esame delle varie sezioni delle vie aeree superiori, possono bene precisare la diagnosi.

TERAPIA

Si avvale di misure profilattiche e di norme terapeutiche distinte a loro volta in mediche e chirurgiche.

Poichè, come abbiamo detto nelle pagine precedenti, oggi si dà maggiore valore alle condizioni anatomiche della parete bronchiale predisponenti lo sviluppo delle bronchiectasie, si ritiene necessario evitare di mantenere il piccolo lattante in posizione supina per lungo tempo, di non adoperare instillazioni endonasali di preparati in soluzione oleosa, di non usare fasciature specie se troppo strette, di non nebulizzare polveri inerti quali il talco, di non esporre i bambini specie se lattanti alle cause perfrigeranti, ma anche di non farli stazionare in ambienti in cui esiste aria secca e surriscaldata. L'abito costituzionalmente linfatico richiede particolare attenzione perchè predispone alle infezioni.

La *terapia medica* costituisce, indubbiamente, il cardine del trattamento della sindrome broncosinusale, sia perchè è in grado nelle forme iniziali ed in quelle non ancora recidivanti di riuscire a determinare la guarigione, sia perchè è sempre in grado di comportare un miglioramento profondo e delle condizioni generali e di quelle locali come preparazione all'intervento chirurgico.

Poichè si tratta di piccoli malati che giungono all'osservazione dopo periodi più o meno lunghi di sofferenze e quindi spessissimo in fase secernente, la terapia deve mirare contemporaneamente a ridurre ed eliminare le secrezioni endobronchiali ed a bloccare ed estinguere l'infezione. Per ottenere tali risultati abbiamo a disposizione, oggi, di larghe possibilità con l'uso della chemio-antibiotico-terapia. L'uso dei sulfamidici, compresi quelli a lenta azione, ha perduto il largo favore di cui godeva nell'era preantibiotica. I sulfamidici, però, possono sempre essere adoperati, specie perchè, associati agli antibiotici, ne aumentano l'efficacia curativa.



Fig. 12 - Caso 4

Gli antibiotici costituiscono, indubbiamente, l'arma più efficace e rappresentano l'unico mezzo per dominare e controllare quei quadri clinici in cui la febbre, lo stato tossico, la dispnea, l'ipersecrezione bronchiale e delle vie aeree superiori dimostrano il sopravvento dell'infezione. E' pur vero che quasi sempre ci si trova di fronte ad una flora polimicrobica, per cui riesce difficile adoperare elettivamente l'antibiotico. Malgrado ciò, e specie nei casi in cui esiste un notevole stato tossinfettivo, è indispensabile un antibiogramma che consenta di determinare la sensibilità del germe che viene isolato verso uno o più antibiotici. Laddove, invece, non sia possibile attuare questa metodica, è bene ricorrere agli antibiotici a largo spettro d'azione che l'esperienza ha dimostrato veramente efficaci. A tale scopo si adopereranno le tetracicline (aureomicina; terramicina; anbramicina; acromicina; etc.); il cloramfenicolo (che per essere oggi uno dei meno adoperati nella pratica comune, conserva una notevole azione); l'associazione penicillina-streptomina. Laddove si sospetta una resistenza batterica, sempre nei casi in cui non è possibile avere il conforto dell'antibiogramma, si può ricorrere all'uso dell'eritrocina (iloticina; eritrocina).

La via di somministrazione è generalmente quella orale e parenterale, ma è bene tenere presente che la via aerosolica può offrire vantaggi veramente considerevoli ed insospettati. Essa, infatti, consente non solo di portare direttamente nei bronchi un'alta concentrazione di farmaco, ma — quel che più è importante — può consentire di raggiungere i seni e l'antro direttamente agendo quindi su tutte le sezioni, dirette od accessorie, dell'albero respiratorio. E' pur vero che dove esistono abbondanti secrezioni endobronchiali la via aerosolica è meno efficace. Ma la scelta deve essere fatta caso per caso e mai dissociare la via aerosolica da quella orale o parenterale. In questi ultimi tempi noi abbiamo adoperato con risultati veramente brillanti un farmaco di recente isolamento: *glitisol Zambon*. Esso è in commercio sia per uso orale (sciroppo) sia per via intramuscolare e sia per aerosol. Esso ha dimostrato, al pari delle altre forme della patologia broncopolmonare, una efficacia considerevole innanzitutto sulla componente batterica e quindi su tutto il processo infiammatorio.

Importante corollario terapeutico è rappresentato dall'uso di balsamici diretti a frenare, fluidificare ed espellere la secrezione endobronchiale (creosoto, mugolio, guaiacolo, tiocolo, benzoato di sodio, gomenolo, eucaliptolo) sia in preparati galenici che di specialità. Fra questi ultimi possono essere tratti vantaggi da alcuni prodotti ottenuti associando al mugolio la chinina (chino-mugolio), il cloranfenicolo (chinocetina-mugolio), il cinnammato di benzile; o da altri farmaci associativi più complessi, come la transpulmina-antibiotica, il cloranfen-balsamica, la sintocetina-balsamica, etc.

Fra la terapia sintomatica un posto notevole spetta ai sedativi della tosse. Questa, infatti, costituisce sempre un motivo di preoccupazione, perchè è una causa sicuramente aggravante le dilatazioni bronchiali. E' bene precisare che se l'età del bambino lo consente e la escrezione bronchiale è notevole, si rende necessario non l'abolizione della tosse, ma la sua sorveglianza per modo che essa possa giovare alla espettorazione. Nei bambini piccoli nei quali la tosse diviene generalmente intensa ed ostacola anche l'allattamento e la nutrizione, determinando frequentemente il vomito, i sedativi della tosse si impongono. Possono usarsi prodotti galenici contenenti codeina, bromoformio, efedrina e timo, etc.; ovvero prodotti sintetici quali

senodin An, becantex, tussifargan, romilar, sedulon, tessalon, dicodid, etc. Noi preferiamo preparati di commercio somministrabili in gocce, quali il detigon, il selvigon etc., sia perchè esplicano un'azione locale (spina irritativa orofaringea) ed una azione generale, e sia perchè la dose è quantitativamente scarsa e non disturba la parete gastrica.

La terapia viene protratta a dosaggio pieno per 1-3 settimane, quindi va ridotta progressivamente.

E' utile associare sempre preparati vitaminici a dosi generose, specialmente perchè il trattamento è quasi sempre prolungato. Non è da trascurare neppure la possibilità di insorgenza di complicanze quali manifestazioni allergiche specie nei soggetti con costituzione timolinfatica; di superinfezioni micotiche che oggi vanno facendosi sempre più frequenti.

Talvolta può accadere, nel corso di riacutizzazioni della sindrome broncosinusale, che compaiono piccole emottisi, per le quali è necessaria la terapia coagulante.

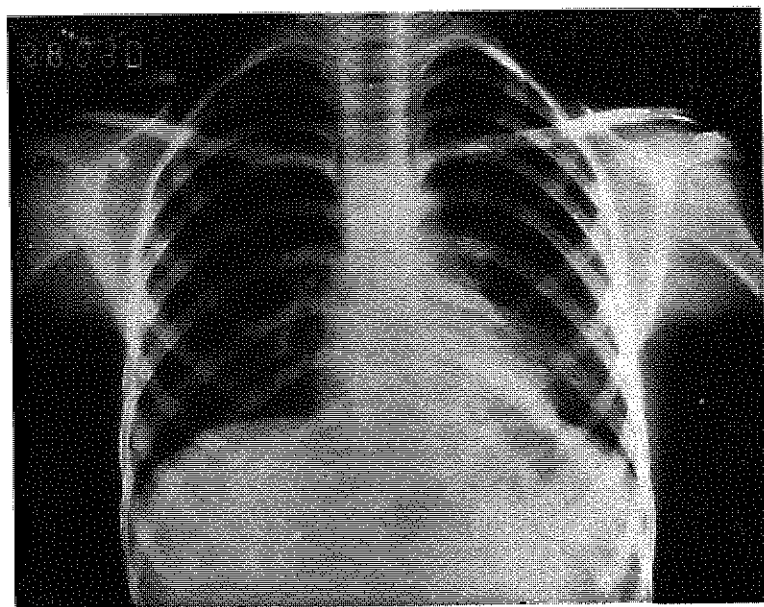


Fig. 13 - Caso 4 - Sindrome di Mounier-Kuhn. Radiogramma del torace: tralci broncovasali ilobasali specie a sin. con piccole zone distelettasiche alla base sn. Enfisema polmonare diffuso ai rimanenti ambiti.

Drenaggio di posizione: può essere di notevole utilità ponendo il bambino su di un letto soffice al quale si fa assumere una posizione declive, ma facendo contemporaneamente assumere quella posizione che potrà favorire il drenaggio delle zone colpite. E' molto importante far assumere al bambino una posizione non eccessivamente inclinata perchè è molto difficile che possa stare a capo in giù e se anche si riesce a tenerlo in posizione, si stanca presto e diventa irrequieto. Occorre, innanzitutto, far assumere una posizione, la più comoda sia per fargli mantenere la posizione desiderata che favorisca con la tosse l'espettorazione, e sia perchè possa essere mantenuto tranquillo nelle successive sedute.

Il drenaggio deve essere praticato almeno due volte al giorno, dando maggiore rilievo alla seduta del mattino, in quanto il riposo della notte consente maggiore raccolta di secrezioni nel polmone.

Il drenaggio sarà aiutato da fluidificanti cui abbiamo accennato, e dove si rende necessario una azione più rapida ed energica all'uso per os o meglio, per aerosol di quelle sostanze ad azione enzimatiche che sono così largamente usate nella patologia polmonare dell'adulto. Quest'ultima evenienza è, però, assai rara.

Misure terapeutiche generali: Si tratta per lo più di bambini pallidi, anoressici, per i quali si richiede innanzitutto una dieta bene equilibrata sia in principi alimentari che in vitamine (particolarmente A e D) e minerali e bene appropriata per il numero delle calorie totali.

Presso il domicilio sarebbe indispensabile una abitazione priva di umidità, bene esposta ai raggi solari, lontana da zone polverose o ricche di fumo. Infine, è opportuno che questi soggetti abbiano un sufficiente vestiario che assicuri un conveniente riparo dal freddo.

Poichè nella maggioranza dei casi si tratta di bambini che derivano dalle classi più disagiate della popolazione, per le quali è impossibile o quasi provvedere a tutto il necessario, sarebbe opportuno che per ciascuno, dopo il periodo di soggiorno ospedaliero ci fosse un congruo periodo di permanenza presso Convalescenziari o Istituti similati, ove fosse garantita la guarigione.



Fig. 14 - Caso 4 - Sindrome di Mounier-Kuhn. Radiogramma dei seni paranasali: totale opacamento dei seni mascellare sn. e dei seni frontali; velamento tenue, specie marginale, del seno mascellare ds.

La *terapia chirurgica* interviene in quei casi laddove il trattamento medico si è risolto inefficace e riguarda i soli casi in cui esistono bronchiettasie. La tecnica per la preparazione all'intervento e per l'intervento stesso, esula dal nostro compito e pertanto non possiamo parlarne estesamente. Diremo solo che le possibilità di aggredire il polmone hanno raggiunto, oggi, limiti insperati: l'exeresi può, infatti, essere lobare, segmentaria o polmonare. E', però, assolutamente necessario precisare che non esistono regole fisse, aprioristiche, che consentano di discernere i casi operabili da quelli inoperabili. In linea di massima le bronchiettasie sono di lieve entità e frequentemente distrettuali. Quindi caso per caso è necessario

decidere, attraverso i vari esami clinici, radiologici e batteriologici, nonché attraverso la valutazione della entità della risposta alla terapia medica, se è necessario l'intervento chirurgico e quale estensione dovrà esso assumere. E' evidente che l'intervento chirurgico dovrà essere preceduto da un congruo periodo di trattamento medico preparatorio e solo dopo una precisa ed attente valutazione dell'interessamento dell'asse cardio-respiratorio.

La *terapia chirurgica*, mentre allo stato attuale delle nostre conoscenze, interviene piuttosto raramente nel territorio polmonare, è invece frequentemente chiamata a liberare le vie aeree superiori delle varie stazioni focali che, come abbiamo largamente riferito, forniscono un gettito continuo di cariche batteriche, determinando e mantenendo la cronicizzazione. L'ablazione delle tonsille, delle vegetazioni adenoidi, la correzione del setto nasale, la pulizia dell'orecchio medio e dell'antro, il lavaggio e l'ampia apertura dei seni, l'avulsione di radici dentarie, etc. sono richiesti ed attuati caso per caso, perchè il bambino portatore di *sindrome broncosinusale* non è solo un qualunque caso clinico, ma è soprattutto un bambino ammalato che se studiato attentamente, è suscettibile di guarigione clinica e che può, come gli altri suoi simili, diventare il giovane del domani utile alla società cui appartiene.

CONCLUSIONI E CONSIDERAZIONI

Giungiamo così alle considerazioni conclusive.

La *sindrome broncosinusale dell'infanzia* è senza dubbio una condizione patologica molto interessante e suggestiva, sia come affezione a sè stante, sia come aspetto parziale di una malattia di più vasto respiro come l'*agammaglobulinemia* e la *mucoviscidosi*.

Come abbiamo osservato nei nostri casi e come emerge dalla letteratura esaminata, ci troviamo a dover considerare una sindrome relativamente frequente. Ma la nostra casistica è alquanto più ridotta nei confronti delle altre, italiane europee ed extraeuropee, sia in senso assoluto che in rapporto ai rico-

verati per affezioni broncopneumoniche. La nostra casistica comprende, infatti solo 15 casi su un totale di 847 ricoverati per malattie varie di cui 247 con affezioni dell'albero respiratorio. Si trattava, però, quasi esclusivamente di affezioni acute o acutissime dell'albero respiratorio. Di conseguenza la percentuale di incidenza apparirebbe molto bassa se non dovessimo fare alcuna discriminazione fra forme acute e croniche. Riferendoci alle annate 1963 e 1964 abbiamo avuto rispettivamente 110 e 188 casi di broncopneumatie acute con una percentuale di incidenza rispettivamente del 29,75% e del 39,33%. I casi di *sindrome broncosinusale dell'infanzia* sono stati, sempre relativamente alle due annate considerate, 8 per il 1963 e 7 per il 1964 con una percentuale di incidenza rispetto ai casi di broncopneumopatie, rispettivamente del 7,27% e del 3,72%, con una media totale del 6,06%. Se, invece, ci riferiamo ad affezioni che fanno rivelato un andamento subcronico o cronico e recidivante, la percentuale sale a cifre insospettabilmente elevate allineandosi a quelle degli altri AA. La percentuale si avvicina infatti all'ordine del 92%.

Ne consegue che di fronte ad un bambino che soffre di affezioni dell'albero respiratorio a carattere subcronico o cronico o recidivante; ad un bambino che da tempo presenta tosse catarrale con espettorazione e frequentemente cefalea a tipo gravativo; « raffreddori » con secrezioni nasali; bronchite con rantoli a grosse e medie bolle, specie se esistono malformazioni cardiache o di altra natura; ad un bambino che rivela una facies adenoidea e con sviluppo staturoponderale deficitario; noi dobbiamo pensare anche a questa particolare sindrome per ricercare i segni clinici e radiologici, stabilirne l'entità e la fase evolutiva, per poter, infine, tracciare il piano terapeutico, mai senza il concorso dell'otorinolaringoiatra, la cui collaborazione è fondamentale, perchè come abbiamo detto in precedenza, vi possono essere casi in cui solo la rimozione chirurgica di uno dei foci può comportare la guarigione della sindrome o per lo meno ridurre sia l'entità che la frequenza delle recrudescenze.

Tale collaborazione riesce ancora più indispensabile quando si tiene presente che nella quasi totalità dei casi non si giunge a definire quale sezione dell'albero respiratorio sia stata primitivamente interessata dal processo, anche se dai no-

stri casi come da quelli consegnati alla letteratura appare più probativa l'origine bronchiale della sindrome.

Nell'ambito della patologia nasosinusale, la rinite riveste una importanza che non va trascurata, specie se si presenta con carattere ricorrente o cronica. Particolare rilievo occorre dare alle riniti croniche atrofiche non ozenatose che si complicano con sinusiti maxillo-etmoidali e che decorrono con manifestazioni reattive meningobasali di cui sono espressioni cliniche le cefalee persistenti (Catalano e Coll.). Nè sono da trascurare le adenoiditi croniche le quali sono in grado di indurre tutto un complesso di alterazioni flogistiche, essudative del faringe, ed in particolare delle strutture linfatiche distrettuali capaci di far insorgere manifestazioni secondarie endocraniche. D'altro canto è noto quanta importanza rivesta l'architettura anatomica delle fosse nasali nello svolgimento delle funzioni che il naso compie durante la respirazione. Il faringe, a sua volta, opera un ruolo di decisiva importanza nella funzione respiratoria, perchè la colonna aerea dopo le prime modificazioni subite all'altezza delle cavità nasali, viene sottoposta ad una seconda azione modificatrice prima di essere incanalata nelle vie aeree inferiori. La presenza, inoltre, della tuba di Eustachio nel faringe crea anche il pericolo della diffusione per via canalicolare dell'infezione all'orecchio, potendosi stabilire un nuovo focus.

Comunque si tratta sempre di bambini scarsamente provvisti di difese, per cui diversi fattori — quali il raffreddamento, il clima inadatto, le inalazioni irritanti, etc. — possono creare all'altezza delle vie aeree superiori le condizioni perchè stimoli flogistici ripetuti non passino inosservati sulle funzioni e sulle strutture.

Per tutte queste ragioni è necessario stabilire, caso per caso, l'entità effettiva della componente rino-faringo-sinusale sia in relazione alla insorgenza che al mantenimento della sindrome e predisporre le misure mediche e chirurgiche per la rimozione dei foci.

E' necessario volta a volta valutare l'eventualità di un'origine allergica della sindrome, come nel nostro caso di sindrome broncosinusale ed asma: nel qual caso è da presumere che le due sindromi siano insorte contemporaneamente come unica espressione della malattia.

Si è discusso e si discute molto sulle vie di diffusione anche se l'ascendente canalicolare appare la più logica e spiega più facilmente la più parte dei casi. Noi siamo indotti a considerare non solo e non tanto che tutte le vie di diffusione possono essere possibili, quanto soprattutto il fatto che è necessario porre una diagnosi il più precocemente possibile. Solo in tali casi si evita che le lesioni broncosinusalì diventino stabili ed irreversibili al punto che nessuna terapia potrà riuscire a cancellarne le tracce. Si potrà obiettare che esiste spesso una predisposizione congenita o addirittura delle bronchiectasie congenite, E' vero. Ma il nostro compito è legato ad evitare l'infezione, a rompere la catena delle recidive, ad impedire che il bambino lasci la soglia dell'infanzia con questa grave eredità che porterà inevitabilmente a procedere lungo un cammino di sofferenze.

Per concludere, infine, ci sembra di dover ribadire un concetto fondamentale: cioè che le correlazioni esistenti sia su base anatomica che funzionale devono far tenere presente la possibilità, molto più che per il passato, che l'infezione di una delle due sezioni dell'albero respiratorio possa estendersi, presto o tardi, alla rimanente, creando fin dall'infanzia i presupposti per lo sviluppo di una delle peggiori condizioni patologiche dell'organismo umano e che si snoderà nella vita futura con episodi sempre più fitti e duraturi e con ripercussioni sempre più profonde e più vaste su tutta l'economia dell'organismo umano.

Bibliografia

- AMEUILLE P., LEMOINE J. M.: *Etudes pathologie bronchique. Livaria Luso Espanhola, Lisboa, 1948.*
- BERGSRUM W. H., COOK C. D., SCANNELL J., BERENBERG W.: *PEDIATRICS*, 6, 573, 1950.
- BESACON: *citato da Van de Calseyde.*
- BINET L., BURNSTEIN M.: *ANN. DE. MED.*, 46, 418, 1946.
- BINET L., BURNSTEIN M.: *LA PRESSE MED.*, 40, 348, 1940.
- BRAIBANTI T., BONDANI E.: *ATEN. PARM*, 23, 1576, 1952.
- BRAY G. W.: *Recent advances in allergy. Blakington, Philadelphia, 1934.*
- BRETON A., GAUDIER B., PONTÉ C., WALBAUM R.: *LA PRESSE MED.*, 67, 1672, 1959.
- BRUSA P.: *MIN. PED.*, 5, 777, 1953.
- BULGARELLI R. DE MAESTRI A., VENTO R.: *MIN. PED.*, 13, 1163, 1961.
- CAMPBELL E.: *ARCH. OTOLARYNG.*, 5, 696, 1934.
- CATALANO G. B., ROSSI M., DE MARIA B.: *ANN. DELLA SANITA PUBBLICA*, XXV, 663, 1964.
- CHURCHILL E. D.: *J. of Thor. SURG.* 18, 279, 1949.
- CHOBOT R.: *J.A.M.A.*, 150, 1480, 1952.
- CHOBOT R.: *AM. J. DIS. CHILDR.*, 39, 257, 1930.
- CIARPAGLINI L., FUSI G.: *Le bronchiectasie. S.E.U., Roma, 1957.*
- DEBRE' R., LELONG M.: *Pediatrica. ED. INTERMEDICAL, Roma, 1963.*
- DELARUE J.: *ANN. DE MED.*, 47, 434, 1946.
- DICKEY L. B.: *citato da Perone.*
- FERRAND M.: *citato da Brusa.*
- FIGUEIRA F., DE FIORE F.: *PED. PRAT.*, 29, 47, 1958.
- FRANK F.: *ARCH. PHYSIOL. NORM. ET PATHOL.*, 21, 538, 1889.
- GROSS R. E.: *Trattato di chirurgia infantile. ED. SANSONI, Firenze, 1956.*
- HANSEL F. H.: *Clinical allergis. KLIMPTON ED., London, 1953.*
- HODGE G. E.: *ARCH. OF OTOLARYNG.*, 22, 537, 1935.
- HOGG J. C.: *J. LARYNGOL.*, 65, 442, 1951.
- HUIZINGA E., SMELT G.: *Bronchography. VAN GORCUM ED., 1949.*
- JEUNE M., MOUNIER-KUHN P., BETHENOLD L.: *Pediatrica*, 6, 57, 1951.
- JEUNE M., MOUNIER-KUHN P., PREAULT M.: *ACTA TUB. BRUG.*, 45, 176, 1954.
- KARTAGENER M.: *BEITR. KLIN. TUBERK.*, 83, 489, 1933.
- KARTAGENER M., ULRICH L.: *BEITR. KLIN. TUBERK.*, 36, 349, 1935.
- KERN R. A., SCHENCK H. P.: *ARCH. OF OTOLARYNGOL.*, 18, 425, 1933.
- KOURILSKY R., KOURILSKY S.: *J. FRANÇ. MED. ET CHIR. THOR.*, 6, 452, 1952.
- LARSELL O., FENTON R.: *ARCH. OTOLARYNGOL.*, 24, 696, 1936.
- LEIBER B.: *ARZTL. WSCHR.*, 5, 185, 1950.
- LUSENA M.: *FOLIA ALLERGOL.*, 1, 114, 1954.
- MC LAURIN J. C.: *ANN. OF RHINOL. LARYNGOL.*, 41, 780, 1932.
- MENGOLI V.: *POLICLINICO INFANTILE*, 201, 1942.
- MINETTO E., PRINOTTI G.: *La bronchite cronica. ED. MINERVA MEDICA, Torino, 1964.*
- MESSINI M.: *Trattato di terapia clinica. ED. CAPPELLI, Roma, 1957.*
- MITOLO G. R., REBECCHI L.: *MIN. PED.*, 9, 3-4, 1957.
- MOUNIER-KUHN P.: *ANN. D'O.R.L.*, 12, 387, 1944-45.

MULLIN W. W., RYDER C. F.: *ANN. REV. TUBERC.*, 4, 683, 1920.
 MULLIN W. W., RYDER C. F.: *J.A.M.A.*, 87, 739, 1926.
 OLSEN A. M.: *ANN. R. TUB.*, 47, 435, 1943.
 OSWALD N. C.: *Recent trends in chronic bronchitis*. LOID LUKE, London, 1958.
 PARENZAN L., VAGO A.: *ARCH. IT. OTOR. RIN. LARING.*, 23, 1955.
 PERONE P. M.: *ARCH. IT. OTOR.*, 67, 653, 1956.
 PERRONE J. A. e coll.: *LARYNGOSCOPIE*, 57, 226, 1947.
 PIECHAUD E LACOSTE: citato da Bulgarelli e coll.
 PIETRANTONI: citato da Parenzan e Vago.
 PROETZ A. W.: *ANN. ORL.*, 60, 439, 1951.
 RACKEMAN F. M., TOBEY H. G.: *ARCH. OTORYNG.*, 9, 613, 1929.
 ROMANO C.: *MIN. PED.*, 12, 477, 1961.
 SANGIOVANNI V.: *Manifestazioni allergiche nel campo della otorinolaringoiatria*.
 SAUNDERS: da Bulgarelli e coll.
 SIEWERT H. K.: *BERL. KLIN. WSCHR.*, 43, 139, 1904.
 TAIANA: citato da Figueira e De Fiore.
 TORGENSEN J.: *ACTA RADIOL.*, 28, 17, 1947.
 TURPIN L., LEMOINE J. M., CHASSAGNE P.: *LA PRESSE MEDIC.*, 43, 617, 1949.
 VAN DE CALSEYDE P., MROZOWSKI B.: *ACTA O.R.L. BELG.*, 8, 680, 1954.
 VERMEIL G.: *PEDIATRIE IN ENCYCLOPEDIA MEDICO-CHIRURGICALE*, 18 rue, Séguier, Paris - Volume II.
 VOTAW: citato da Bulgarelli e coll.
 WATSON G. A.: *ANN. ALLERGY*, 13, 389, 1955.
 WATSON S. H., KIBLER C. S.: *J.A.M.A.*, 111, 394, 1938.
 WEILLE: citato da Mitolo e Rebecchi.
 WOODWARD F. D., SWINEFORD O. J.: *ARCH. OTOLARYNG.*, 34, 1123, 1941.

OSPEDALE CIVILE DI TRICARICO
 Divisione Chirurgica
 Primario: Prof. GUIDO BARBIERI

Trattamento chirurgico della Stenosi del Giunto Pielo-Ureterale

del

Prof. GUIDO BARBIERI

Un caso di idronefrosi da stenosi del giunto pieloureterale, capitato recentemente alla nostra osservazione, ci ha spinto a soffermarci brevemente sull'argomento per riferire quelli che sono i problemi di fisiopatologia di un giunto patologico e al tempo stesso accennare alle varie metodiche inerenti al trattamento chirurgico della lesione stessa.

Il caso è quello di un giovane, Rocco D., di anni 32, da Tricarico.

Storia clinica: da circa 7 mesi dolori gravativi in sede lombare destra, con saltuarie acutizzazioni a tipo di colica.

Urografia discendente: pronta visualizzazione bilaterale delle cavità renali. A destra notevole calico-pielectasia da stenosi del giunto p.u. Il tratto lombare dell'uretere appare discretamente dilatato.

Pielografia ascendente: si conferma il reperto urografico. Il catetere si arresta all'altezza del giunto pelico, dove si arresta anche il mezzo di contrasto che defluisce in vescica.

Intervento chirurgico: resezione del giunto p.u. e anastomosi pieloureterale termino-terminale.

Esito: guarigione chirurgica rapida.

* * *

Il giunto pielo-ureterale può essere sede di lesioni di varia natura, le quali sono tutte motivo di stenosi e pertanto, in grado vario, di idronefrosi.

Di molte di queste lesioni sono note l'eziopatogenesi come pure la patologia e la clinica. Così le stenosi da retrazione conseguenti a lesioni varie (come le tubercolari, traumatiche, da decubito, flogistiche) o le alterazioni funzionali che si verificano per malformazioni congenite dell'apparato urinario alto (quali i reni ectopici, a ferro di cavallo, difetti di rotazione).

Esiste invece una vera, primitiva patologia del giunto pielo-ureterale che è motivo di quelle idronefrosi nelle quali si parla di « stenosi del giunto » determinata da lesioni ancora non perfettamente chiarite. Alla base si intravede tuttavia un comune denominatore, su terreno probabilmente congenito, anche se allora ne è stata attribuita la responsabilità a fattori diversi, come i vasi anomali, le membrane fibrose, ecc.

Il giunto pielo-ureterale è una ristretta zona di transizione tra la pelvi e l'uretere, non sempre anatomicamente ben delimitabile, la quale però non va intesa soltanto come un punto di passaggio tra un organo, la pelvi, che ha funzione di deposito e di trasporto delle urine, ed un altro, l'uretere, dotato di una attiva azione propulsiva sulle urine che da esso vengono trasportate in vescica.

Si tratta invece di una struttura che ha dei compiti propri nella dinamica del tratto urinario alto, in quanto la sua attività da un lato condiziona lo svuotamento della pelvi e pertanto ne può influenzare i regimi pressori, dall'altro regola il funzionamento dell'uretere, veicolando in esso e regolando, a seconda delle esigenze funzionali, la quantità di urina da trasportare ad ogni onda peristaltica.

Il giunto può essere morfologicamente ben individuabile nelle pelvi rotonde, nelle quali vi è un netto passaggio tra bacinetto, di aspetto ampollare, e l'uretere. Nella pelvi imbuto-forme, invece, l'uretere si continua gradatamente e insensibilmente con il bacinetto, senza che la giunzione pelvi-ureterale possa essere individuata così nettamente.

* * *

I motivi di ostruzione intrinseca sono di difficile riconoscimento ed è appunto per questo motivo che sono sorte le varie ipotesi patogenetiche improntate su alterazioni puramente dinamiche.

Si parla comunemente di stenosi congenita del giunto p.u. senza però trovare, neanche da un punto di vista istologico, una spiegazione soddisfacente a questa denominazione.

Surracko e Lockaart ritengono che si tratti di una ipertrofia congenita della muscolatura del colletto, ma questa alterazione non è mai stata confermata, anzi, secondo Higgins, vi sarebbe piuttosto una deficienza dello strato muscolare del giunto, insieme ad un restringimento della mucosa. Altri AA. hanno trovato un aumento del tessuto fibroso o di quello collagene o delle fibre elastiche, reperti assolutamente non costanti.

Lich e Barnes hanno dato importanza a formazioni valvolari, le quali però sono visibili solo all'esame istologico. E' tuttavia verosimile che le pliche da loro interpretate come valvole costituiscano solo un artefatto e non un reale atteggiamento della mucosa a livello del giunto.

La mancanza di una sicura dimostrazione anatomica dell'ostacolo a livello del giunto è stato il motivo di varie ipotesi sulla patogenesi dell'idronefrosi, la cui interpretazione sembra oggi avviata verso una soluzione chiara: le concezioni più moderne sui motivi che determinano una difficoltà nello svuotamento della pelvi sono indirizzate nel senso di un'alterazione della dinamica del giunto, che ha come base anatomica un orientamento delle fibre muscolari diverso dal normale.

E' noto come nella pelvi le fibre muscolari abbiano decorso variamente intrecciato, tanto che non è possibile fare alcuna divisione in strati. Nell'uretere, invece, i fasci muscolari non decorrono o solo in senso longitudinale o solo in quello trasversale, secondo gli schemi classici, ma si permeano l'uno nell'altro secondo delle linee spirali. Le fibre formano quindi delle spirali, costituite di tre sezioni: una esterna a decorso verticale, una media a decorso obliquo tendente al circolare ed una interna a decorso nuovamente verticale, adiacente alla sottomucosa. Dette fibre spirali sono più abbondanti a livello del giunto, con decorso tendente al circolare.

Murnaghan ha messo in evidenza, nel giunto di pelvi idronefrotiche, una netta predominanza di fibrocellule a decorso longitudinale o prevalentemente longitudinale. Tale disposizione si estende per diversi millimetri, mentre nelle parti a monte e a valle non si rilevano alterazioni nè deviazioni dalla norma, tranne un certo grado di fibrosi avventiziale e di ipertrofia nella pelvi. Agli stessi risultati è pervenuto anche Hayashi.

Le recenti ricerche di Stefanini e della Sua Scuola hanno confermato che tutta la muscolatura del giunto è sempre diminuita quantitativamente e composta da fasci aventi decorso longitudinale o fortemente obliquo. Il tratto che dimostra questa alterazione è limitato e si continua in alto con una pelvi e in basso con un uretere che non presentano alterazioni evidenti nell'orientamento delle fibrocellule muscolari.

Tale orientamento anomalo delle fibre muscolari a livello del giunto sembra sicuramente di natura congenita.

Resta a questo punto da chiedersi quale possa essere il motivo per il quale l'orientamento anomalo delle spirali muscolari sia limitato solo alla giunzione p.u. e non interessi le sezioni vicine.

La spiegazione non può essere che di ordine embriologico.

Come è noto, quando il blastema renale viene a ricoprire l'estremità dell'uretere primitivo, questo va incontro ad una dilatazione ampollare chiamata pelvi primitiva.

Dalla pelvi primitiva si formano, per divisione, due rami principali, dai quali poi se ne formano degli altri per varie generazioni e da cui si formeranno, attraverso processi di divisione e di riassorbimento, la pelvi, i calici, i tubuli collettori.

Un punto di divisione embrionaria è sempre una zona in cui sono più facili le deviazioni dalla norma. Ciò accade perchè in tal punto esiste una più intensa attività proliferativa degli elementi epiteliali e perchè in questa zona si hanno vasti fenomeni di fusione e di riassorbimento di queste cellule, fenomeni che sono necessari affinché la cavità assuma la sua forma definitiva.

Poichè secondo una regola embriologica generale, l'epitelio della gemma ureterale assume un ruolo guida nell'organizzazione del mesenchima che lo circonda, e quindi anche delle cellule muscolari parietali, è verosimile che un'alterazione epite-

liale, più facile a verificarsi in questa zona, possa modificare la struttura e l'orientamento della muscolatura parietale. Una riprova che l'anormale orientamento muscolare faccia parte della patologia di un punto di divisione è data dal fatto che solo nelle specie animali in cui il rene ha più calici (equini, bovini) sono rilevabili delle idronefrosi da stenosi del giunto come quelle umane, mentre, al contrario, tali lesioni non sembra che siano state riscontrate negli animali a rene semplice, muniti di un solo calice (gatto, coniglio, chiroterri).

Si può quindi affermare che la causa consista in un anormale orientamento congenito delle fibre muscolari di questo tratto e che tale alterazione costituisca il *primum movens* nel determinismo della idronefrosi.

* * *

L'orientamento anormale delle fibre muscolari a livello del giunto può dare la spiegazione delle alterazioni motorie di questo tratto e della stasi pelvica che ne deriva.

Il movimento propulsivo del giunto patologico è caratterizzato da una retrazione verso l'alto e l'onda contrattile pelvica si arresta a questo punto prima di procedere lungo l'uretere. L'onda contrattile perde quindi di validità a livello del giunto e ciò proprio per l'orientamento longitudinale delle fibre muscolari. Viene pertanto ad aversi una interferenza nello svuotamento pelvico, perchè nella fase di rilasciamento si verifica un allungamento invece di una dilatazione del lume. Questo sarebbe il motivo della stenosi riscontrabile specie, quando la pelvi venga distesa, sia in corso di intervento che di pielografia retrograda.

Poichè il giunto si riempie durante la fase di rilasciamento, esso conterrà un minor quantitativo di urina poichè non è in grado di dilatare il suo lume in questo periodo.

Nella successiva fase di contrazione il giunto non può avere un efficace effetto propulsivo poichè, dato l'orientamento delle sue fibre, esso viene retratto verso l'alto.

Queste alterazioni motorie saranno tanto più intense quanto maggiore diverrà la distensione pelvica e si arriverà ad un punto in cui ogni passaggio di urina cessa del tutto.

La funzione del giunto — che come abbiamo detto non ha solo il compito di condurre l'onda peristaltica dalla pelvi all'uretere, ma anche quella di variare il quantum di urina che deve essere trasportato con ogni contrazione peristaltica — è dunque profondamente alterata, poichè proprio quando esso dovrebbe immettere nell'uretere urina in maggior volume, accade, invece, il contrario. La pelvi allora si dilata e ciò può costituire l'elemento fondamentale per un ulteriore aggravamento della situazione, fino a giungere all'ostruzione completa e pertanto alla comparsa della colica.

La stasi urinaria che ne consegue potrebbe arrivare a determinare una ipertensione pellica tale da eguagliare la pressione di filtrazione glomerulare e provocare arresto della produzione di urina: il rene cesserebbe quindi di funzionare per un'atrofia primaria.

Il motivo fondamentale per il quale il livello della pressione nella pelvi non raggiunge mai quello di secrezione dell'urina (che si aggira sui 60 mm. Hg) è costituito sia da un continuo riassorbimento del contenuto pellico sia dalla dilatazione elastica del bacinetto stesso.

Le vie attraverso le quali il contenuto del bacinetto può essere riassorbito e trasportato nel circolo sanguigno sono costituite dal reflusso pielovenoso e da quello pielotubulare, oppure per mezzo di stravasi nei tessuti interstiziali.

L'eccesso di urina può quindi in parte venir riassorbito e in parte eliminato attraverso l'uretere e stabilirsi una situazione di equilibrio, della durata di molti anni e in completa assenza di disturbi soggettivi.

Solo quando l'elasticità del bacinetto diminuisce, vengono parallelamente a diminuire anche le possibilità di adattamento e l'ipertensione pellica si stabilisce in modo durevole. Gli effetti di tale aumento pressorio si fanno sentire maggiormente sul parenchima renale e sui calici, i quali vanno incontro ad una dilatazione progressiva.

* * *

Il trattamento della stenosi del giunto p.u. è esclusivamente di pertinenza chirurgica e consiste in interventi condotti sull'uretere, sul bacinetto o sul giunto stesso. La nefrectomia

trova oggi sempre più rare indicazioni, se non in quei casi nei quali il danno subito dal parenchima renale sia grave e irreversibile.

Gli interventi che vengono comunemente eseguiti possono essere così suddivisi:

I — OPERAZIONI PLASTICHE

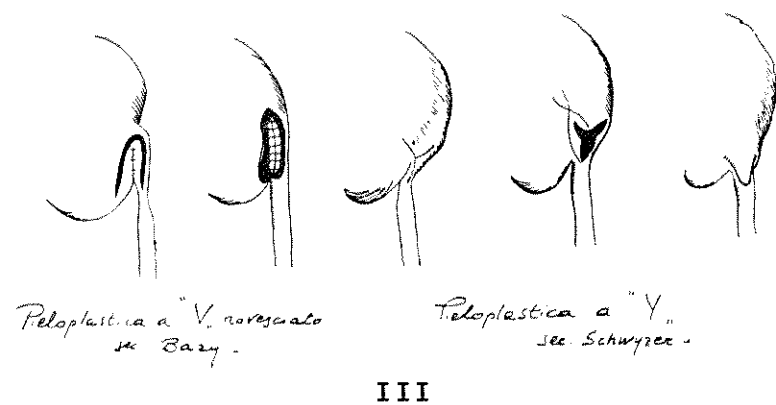
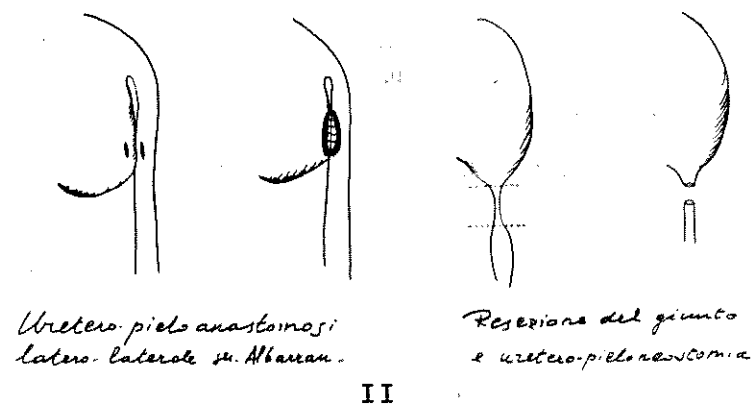
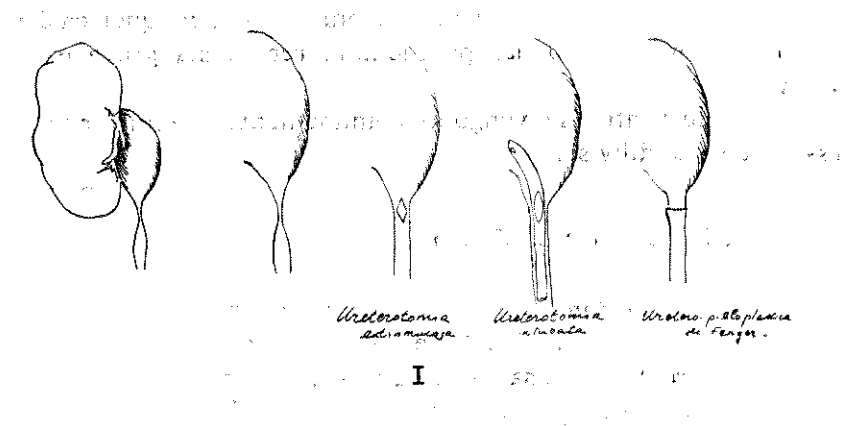
- 1) *Ureterotomia extramucosa*, e cioè incisione longitudinale della avventizia e della muscolare, senza interessare la mucosa, associata a intubazione con catetere introdotto per via endoscopica.
- 2) *Ureterotomia intubata senza sutura*, come la precedente, interessante però anche la mucosa e seguita da intubazione con catetere modellante per via endoscopica.
- 3) *Uretero-pieloplastica, secondo Fenger*, corrispondente alla operazione di Heinecke-Mikulicz per la stenosi del piloro. Incisione longitudinale seguita da sutura trasversale, in modo da allargare il giunto stenotico.
- 4) *Pieloplastica a V rovesciata, secondo Bazy*.
- 5) *Pieloplastica a Y, secondo Schwyzer*.

II — URETERO-PIELOANASTOMOSI LATERO-LATERALE, secondo Albarran, eseguita sotto il tratto stenotico, senza interruzione della continuità ureterale.

III — RESEZIONE DEL GIUNTO, che viene completata da una uretero-pieloneostomia.

La scelta dell'intervento più opportuno dipende dalle caratteristiche della ostruzione e delle sue conseguenze, per cui è impossibile dare indicazioni valide per ciascun caso.

Riteniamo tuttavia che laddove le circostanze lo permettano, l'intervento radicale di resezione del giunto, seguito dal ripristino della continuità pieloureterale, offra maggiori van-



taggi, nei confronti degli interventi conservativi (operazioni di plastica o di anastomosi) perchè maggiormente rispondente ad esigenze di carattere anatomico e fisiologico dell'albero urinario.

Nel nostro paziente abbiamo infatti proceduto alla resezione del giunto, seguita dalla anastomosi termino-terminale tra bacinetto e uretere. Il catetere introdotto per via endoscopica prima dell'intervento, venne fatto risalire, a sutura ultimata, fino al bacinetto.

La sutura è stata eseguita in un unico piano, a punti staccati, usando materiale di sutura per chirurgia vascolare.

Il catetere ureterale fu rimosso in 8^a giornata e in 12^a il paziente venne dimesso guarito dall'Ospedale.

Bibliografia

- ALBARRAN A.: *Pathogénie des hydronephroses*, ANN. MAL. ORG. GEN.-URIN., 12, 13, 1907.
- AMOROSI O.: *Idronefrosi da vaso arterioso anomalo*, ARCH. ITAL. UROL., 7, 402, 1931.
- BAZY P.: *Contribution à la pathogénie de l'hydronephrose intermittente*, REV. DE CHIR., 23, 1, 1903.
- BLASUCCI P.: *Cura chirurgica conservativa dell'idronefrosi*, QUAD. D'UROL., Roma, 1953.
- BUTCHER H. E. COLL.: *Effect of ureteral anastomosis upon conduction of peristaltic waves*, J. UROL., 73, 970, 1955.
- CARANDO M.: *Sulle idronefrosi dinamiche*, MIN. UROL., 11, 69, 1950.
- COZZA F.: *Sulle pielo e ureteroplastiche*, UROL., 17, 559, 1950.
- GROSS R.: *The Surgery of infancy and childhood*, SAUNDERS COMP. Philadelphia and London, 1954.
- HIGGINS T. T. E. COLL.: *The urology of childhood*, ED. BUTTERWORTH, Londra, 1951.
- HAYASHI I.: *Arrangement of smooth muscle at the ureteropelvic junction in hydronephrosis*, ACTA UROL., 5, 1059, 1959.
- LICH R., BARNES M. L.: *A clinico-pathological study of ureteropelvic obstruction*, J. UROL., 77, 382, 1957.
- MURNAGHAN G. F.: *Experimental aspects of hydronephrosis*, BRIT. J. UROL., 31, 370, 1959.
- STEFANINI P. E. COLL.: *Patologia del ginocchio p.u.*, ARCH. ATTI SOC. ITAL. CHIR., ott. 1961, Torino.
- SURRACKO E. LOCKAART: citati da Stefanini.
- WADDINGTON C. H.: *Principles of embryology*, ED. ALLEN., Londra, 1957.
- YILDIRAN C.: *Stenosis of the uretero-pelvic junction*, TURK. TIP. CEM. MED., 26, 76, 1960.
- ZAFFAGNINI B., DE ROSA G.: *La muscolatura liscia della via urinaria*, CHIR. PAT. SPERIM., 7, 578, 1959.

OSPEDALE CIVILE DI TRICARICO
Divisione Chirurgica
Primario: Prof. GUIDO BARBIERI

Un particolare aspetto della Patologia Tiroidea: il Gozzo endemico (*)

del

Prof. GUIDO BARBIERI

DEFINIZIONE. RILIEVI STATISTICI.

L'esistenza e il riconoscimento clinico del gozzo si perdono nell'antichità: fu detto broncocele dai greci, guttur dai latini.

Da taluno si adopera ancora il termine di struma come equivalente di gozzo, ma ciò sarebbe errato poichè, secondo gli antichi AA., la parola « struma » doveva attribuirsi solo agli ingrossamenti e agli indurimenti del collo che provenivano dalla scrofola e si verificavano a carico delle linfoghiandole del collo.

Sicchè il termine oggi comunemente usato è quello di gozzo e sta ad indicare un aumento di volume della tiroide che non sia di natura infiammatoria o neoplastica.

La tumefazione può essere omogeneamente diffusa e in tal caso i limiti verso la norma possono essere di difficile delimitazione, soprattutto perchè in taluni periodi della vita (in particolare quelli collegati con momenti attivi dello sviluppo o dell'attività sessuale femminile), la tiroide di regola aumenta di

(*) Conferenza tenuta il 22 dicembre 1961 nell'Ospedale Provinciale « S. Carlo » di Potenza.

volume, per cui alcuni parlano di un « gozzo fisiologico », ad esempio, della pubertà.

La tumefazione può essere invece circoscritta, sostenuta da uno o più nodi di iperplasia tiroidea, e quindi anche il nome di « gozzo adenomatoso o di gozzo nodoso » adoperato in questi casi.

In clinica si sogliono in realtà distinguere molti tipi di gozzo, perchè molteplici sono i fattori che possono portare la tiroide alla iperplasia e alla ipertrofia: si parla infatti di « gozzo endemico », di « gozzo epidemico o acuto », di « gozzo sporadico », a seconda del carattere di frequenza e del modo di comparire.

Il gozzo endemico costituisce una sindrome diffusa in determinate regioni dette gozzigene. In Lucania infatti il gozzo rappresenta un evento patologico di assai frequente riscontro e mostra chiaramente il carattere della malattia endemica.

Da parecchi anni il problema del gozzo endemico ha richiamato l'attenzione di numerosi studiosi sia dal punto di vista medico che sociale, tuttavia ancora oggi questo aspetto della patologia tiroidea non può dirsi completamente chiarito e la distinzione tra gozzo endemico e gozzo sporadico si basa sulla frequenza di tale alterazione tiroidea presso una determinata popolazione.

Il primo accenno al riscontro del gozzismo endemico in Lucania risale alla fine del secolo scorso (1889) e l'osservazione è dovuta a Pica. Seguirono in epoche più recenti le indagini di Lavitola (1933-37-40), Ambrosi (1937), Calbi (1948), Cancellara (1949), Mazzarone e Scarangella (1953), Ciocchi (1957), Pitzurra e Coll. (1957 e '59).

I dati che sono riportati nelle varie indagini confermano che il gozzo è tuttora presente nella regione, con manifestazioni più o meno gravi, anche se da taluno venga affermata una certa regressione della incidenza di esso nei confronti del passato.

In questa conversazione illustreremo il problema del gozzo endemico richiamandoci alla nostra esperienza di circa un decennio di attività presso l'Ospedale Civile di Tricarico.

Infatti sono state da noi eseguite 232 tiroidectomie; tale casistica comprende 105 casi di gozzo parenchimoso diffuso, 36 di gozzo colloideo e 91 di gozzo nodulare.

Nella distribuzione secondo il sesso è universalmente ammessa la predominanza del sesso femminile: infatti queste soffrono da 4 a 7 volte più dei maschi e tale prevalenza si fa nettamente più evidente in coincidenza con la pubertà.

Nel nostro materiale di studio figurano 39 uomini e 193 donne, con un rapporto di 1:5; rapporto che sembra dunque confermare le constatazioni generali.

La netta prevalenza del sesso femminile viene in realtà attribuita alle correlazioni funzionali tra tiroide ed ovaio: dette correlazioni sono talmente complesse che ancora oggi non è consentito formulare intorno ad esse giudizi esaurienti e precisi, anche quando si considerino i risultati delle più recenti indagini sperimentali largamente compiute in questo campo.

La difficoltà di individuare i rapporti intercorrenti tra due organi endocrini è motivata dalla possibilità che l'uno agisca sull'altro per vie molteplici e cioè direttamente su la sua attività incretorica, alterando in loco la sintesi ormonale; o per via mediata attraverso l'apparato diencefalo-ipofisario o altri meccanismi neuroendocrini; o infine modificando alla periferia gli effetti dei suoi increti.

Si tende attualmente a mettere sempre in maggior evidenza la importanza delle correlazioni mediate tra ormoni, tanto che ormai non si può discutere dei rapporti intercorrenti tra le due ghiandole senza considerare i riflessi che su questi rapporti provengono dai differenti settori della costellazione endocrina dell'organismo. Gli ormoni provenienti da questi settori sono in grado di « condizionare » la risposta di una delle due ghiandole agli increti dell'altra.

E' noto come un posto preminente nel condizionamento delle più disparate azioni ormoniche spetti ai surreni. Nel caso delle correlazioni tiro-ovariche essi sembrano interferire con un peso determinante soprattutto con l'inserirsi nei processi metabolici che più intimamente regolano il ricambio dello jodio. Tiroide ed ovaio infatti esercitano un controllo in diversi momenti del ciclo dello jodio nell'organismo, ma risentono considerevolmente del livello dei corticoidi.

Gli estrogeni non soltanto sembra che riducano l'attività iodofissatrice della tiroide, ma ne rallenterebbero altresì anche la sintesi ormonale. La partecipazione quindi della tiroide, sotto forma di reazione iperplastica, in particolari condizioni

quali la pubertà, la gravidanza o la menopausa (che hanno come base comune una condizione di iperestrogenismo), verrebbe considerata come un fenomeno compensatorio, reattivo della tiroide ad una inibizione degli ormoni tiroidei da parte degli estrogeni.

In particolare durante la pubertà (come del resto anche durante l'allattamento) è stata inoltre osservata una vera fuga di jodio attraverso l'emuntorio renale, che verrebbe in tal modo a costituire un ulteriore motivo gozzigeno.

FISIOLOGIA TIROIDEA

E' noto come l'elemento essenziale per la tiroide, nella elaborazione dei propri ormoni, sia rappresentato dallo jodio. Questo, in forma inorganica come ioduro, è trasportato principalmente dal plasma e in minima quantità anche dai globuli rossi, e si distribuisce a tutti gli organi, ma elettivamente fissato solo dalla tiroide.

Il fenomeno della concentrazione degli ioduri richiede oltre alla integrità cellulare, una adeguata disponibilità di O_2 e un normale svolgersi della respirazione cellulare. Infatti le condizioni anaerobiche, gli spostamenti del pH o della temperatura, il blocco farmacologico degli enzimi respiratori (a mezzo di cianuri o solfuri), comportano una marcata inibizione della captazione iodica da parte della tiroide.

Lo ioduro, così concentrato nella ghiandola, va rapidamente incontro ad un processo di ossidazione con formazione di jodio elementare.

Questa trasformazione dello jodio ionizzato in jodio elementare presuppone la perdita di un elettrone, il che si identifica con una ossidazione.

Come si ottiene questa essenziale trasformazione è ancora poco chiaro per le nostre incomplete conoscenze in merito. Infatti per quanto sia stato comunemente ammesso l'intervento di una specifica funzione enzimatica, la sua precisa natura tuttavia è ancora oggetto di discussione.

Dalla maggioranza degli AA. è stato chiamato in causa un sistema perossidasi, atto a promuovere l'ossidazione dello ioduro per il suo alto potenziale di ossido-riduzione.

L'intervento di un altro sistema enzimatico, il citocromocitocromossidasi, è stato postulato in base soprattutto alla constatazione di un blocco della biosintesi ormonale per azione di inibitori specifici dei citocromi.

A fianco del sistema citocromico sembra constatata l'esistenza di attività succino-deidrogenasiche nella tiroide, quasi esclusivamente localizzate a livello degli elementi cellulari. L'idrogeno mobilizzato da questi sistemi deidrasici verrebbe avviato ai sistemi citocromici.

Da altri AA. infine è stato prospettato l'intervento di particolari complessi metallo-proteici, cupreici e ferrosi; ma anche essi agirebbero solo in quanto accettori di elettroni e ciò non è sufficiente per spiegare il meccanismo primario di ossidazione degli ioduri.

Superata comunque questa prima fase, lo jodio ossidato reagisce rapidamente con gli aminoacidi incorporati nella matrice proteica tireoglobulinica. Tali aminoacidi sono stati riconosciuti appartenenti a tre serie distinte: quella della istidina, della tirosina e della tironina.

I derivati monoiodati della istidina rappresentano una minima parte dello jodio organico tiroideo (circa il 2-3%) e possono verosimilmente essere considerati come sottoprodotti della ormosintesi, privi di attività biologica.

Le iodotirosine, mono-jodotirosina (MIT) e di-iodotirosina (DIT), rappresentano globalmente il 50% circa dello jodio organico ghiandolare; esse acquistano particolare significato solo in quanto precursori biologici delle iodotironine. Questi aminoacidi non si ritrovano in circolo se non in ben definite e del tutto particolari condizioni patologiche (probabilmente per difetto di dealogenasi); soggiacciono rapidamente ai processi di desiodazione intraghiandolare al momento della proteolisi tireoglobulinica; si trovano quindi in un rapporto di tipo precursore con le tironine.

Il rimanente jodio organico si ritrova nei derivati alogenati della tironina. Accanto alla tetraiodotironina o tiroxina (T_4), che rappresenta il 25% circa dello jodio organico ghiandolare, sono state isolate due triiodotironine (T_3) la 3-5-3' (5-7%) biologicamente attiva e la 3-3'-5' presente in minima quantità e di nulla attività biologica.

Allo stato attuale si ammette che si formi dapprima MIT, quindi DIT e infine T_4 per ossidazione e coniugazione di due molecole di DIT, e T_3 per ossidazione e coniugazione di una molecola di DIT e una di MIT.

L'ormone tiroideo deve pertanto essere inteso come l'insieme di aminoacidi iodati, biologicamente attivi, che si deposita nella colloide, incorporato nella molecola tireoglobulinica.

Le tironine non si trovano allo stato libero, ma sono legate con le proteine seriche che fungono da vettori ormonali.

Tre sono le frazioni proteiche che veicolano gli ormoni iodati della tiroide, situate la prima in corrispondenza delle alfa-globuline, la seconda nelle albumine e la terza in zona antistante alle albumine (frazione pre-albuminica).

La T_4 si lega indifferentemente alla alfa-globulina, alla albumina e alla prealbumina, mentre la T_3 sembra concentrarsi in maggior copia nella frazione pre-albuminica.

Si comprende quindi come le variazioni quantitative e qualitative delle proteine vettrici, attraverso modificazioni del complesso proteina-ormone, possano influenzare la disponibilità dell'aminoacido utilizzabile alla periferia e condizionare delle situazioni gozzigene.

Il destino finale degli aminoacidi iodati tiroidei è rappresentato dalla desiodazione, come risulta dalla comparsa di alte quote di ioduri nelle urine dopo somministrazione di iodotironine marcate.

Lo jodo liberato dalle desiodasi periferiche viene in parte riutilizzato dalla tiroide (frazione di riutilizzazione), mentre una parte più o meno grande viene eliminata attraverso l'emuntorio renale.

L'elevata concentrazione degli aminoacidi iodati nel fegato ha fatto convergere l'attenzione dei ricercatori sul ruolo che questo organo gioca nel metabolismo di tali composti. Tra questi, presenti nella bile, sono stati riconosciuti i derivati solfo-coniugati e glicuronoconiugati della T_4 e della T_3 .

Tale concentrazione epato-intestinale degli aminoacidi iodati prospetta la possibilità di un circolo entero-epatico dell'ormone tiroideo. I derivati glicuronici andrebbe incontro nell'intestino a un processo idrolitico per azione delle glicuronidasi intestinali o batteriche, con parziale riassorbimento dell'ormone liberato.

Pertanto il fegato svolgerebbe un'importante funzione sulla omeostasi tiroidea, sia attraverso l'inattivazione dell'eccesso di ormone circolante, sia regolando il livello ormonale ematico attraverso il circolo entero-epatico.

Tuttavia solo il 10-15% dell'ormone marcato iniettato viene eliminato con le feci, mentre il rimanente, come abbiamo già detto, andrebbe incontro a desiodazione.

Il mantenimento dell'omeostasi tiroidea richiede un controllo trofico e funzionale sostenuto dal sistema diencefalo-ipofisario.

E' noto come il mediatore ormonale dell'azione trofico-funzionale dell'ipofisi sia rappresentato dall'ormone tireotropo (TSH).

La regione centrale del lobo ipofisario anteriore è ricca di cellule basofile, tra le quali sarebbero da distinguere di due diverse qualità: a fianco cioè dei classici elementi basofili, ai quali è devoluta la increzione delle gonadotropine, vi sarebbero altri elementi più piccoli, le cosiddette « cellule delta », cui sarebbe devoluta l'increzione di TSH.

Si tende oggi ad ammettere l'esistenza di più tiotropine o di più frazioni tiotropiniche: si sogliono distinguere una frazione trofica sulla tiroide (TSH) ed una frazione ad azione esoftalmizzante (EPS). Nella frazione trofica si tende ancora a separare una frazione « G » (TP di Levitt) che regolerrebbe lo sviluppo e la morfologia della ghiandola, da una frazione « M » (TS di Levitt) che controllerebbe la capacità della tiroide a captare e concentrare lo jodio. La prima richiederebbe, per poter agire, l'integrità delle connessioni neuro-umorali tra ipofisi e diencefalo, mentre ciò non avverrebbe per la seconda.

L'increzione tiotropinica sarebbe regolata, attraverso il tasso delle iodoproteine, dall'ipotalamo anteriore ad opera di un fattore neuro-umorale prodotto dalle cellule neurosecretrici ipotalamiche.

Sussistono infatti elementi che indicherebbero come la T_4 inibisca la secrezione di TSH agendo al livello dell'ipotalamo e della post-ipofisi e, quest'ultima, agirebbe da intermediario tra tiroide e ipofisi anteriore nel controllo dell'attività tiroidea.

L'intimo meccanismo di inattivazione come del resto la stessa azione del TSH sulla cellula tiroidea è poco chiaro, anche perchè la tiroide non rappresenta la sola e principale sede

della degradazione del TSH (fegato, rene, testicolo, tessuto retro-orbitale), ma dai più si prospetta l'ipotesi che l'ormone svolga funzione di donatore di idrogeno e ingrani nei sistemi enzimatici ossido-riduttivi tiroidei.

Comunque si ritiene che il TSH sia capace di influenzare in misura diversa e a tempi diversi le varie fasi della ormogenesi tiroidea.

ANATOMIA E ISTOLOGIA PATOLOGICA

Limitandoci ai rilievi emersi dallo studio anatomo-istologico del materiale operatorio, riteniamo che la soluzione più logica per una classificazione del gozzo endemico sia quella di ricondurre le varie forme a tre tipi fondamentali, nei termini del seguente schema ordinativo:

GOZZO PARENCHIMATOSO DIFFUSO.

GOZZO COLLOIDEO

GOZZO NODULARE	$\left\{ \begin{array}{l} a) - \text{nodoso} \\ b) - \text{pluri-nodulare} \end{array} \right.$	forma parenchimatosa	$\left\{ \begin{array}{l} \text{trabecolare} \\ \text{tubulare} \\ \text{microfollicolare} \end{array} \right.$
		forma colloidea	$\left\{ \begin{array}{l} \text{macrofollicolare} \\ \text{papillifera} \end{array} \right.$

Gozzo parenchimatoso diffuso

E' senza dubbio il tipo di più frequente riscontro e che si osserva sia nel periodo dello sviluppo che nell'età adulta. Può raggiungere con estrema frequenza dimensioni notevoli, per la intensa iperplasia dell'elemento epiteliale e un peso talora superiore ai 500 grammi.

L'aspetto macroscopico è quello di una tiroide ingrandita nella sua totalità, di colorito variabile dal rosso-bluastrò al giallo-bruno, in rapporto soprattutto alla più o meno intensa vascolarizzazione: questa, se abbondante, può talora assumere carattere imponente per neoformazione e dilatazione dei vasi, tale da dare al gozzo aspetto angiomatico o teleangectasico. Se invece la vascolarizzazione è scarsa si producono, nel tessuto

iperplastico, sclerosi del connettivo interstiziale e processi regressivi fino alla fibrosi e calcificazione. Tali manifestazioni sono di frequente constatazione nei gozzi di vecchia data.

L'aumento di volume interessa entrambi i lobi, molto spesso con la partecipazione dell'istmo, che costituisce un vero e proprio lobo medio e ne fa risultare un aspetto del tutto caratteristico.

La superficie di taglio mostra zone di aspetto compatto, carnoso, che si avvicinano con zone cistiche, dovute a piccole escavazioni ovalari, contenenti scarso liquido denso, brunoastro.

Istologicamente l'aspetto tipico di questa forma è dato dall'ipertrofia e moltiplicazione delle cellule che rivestono i follicoli, con notevole riduzione in quantità del materiale colloideo. Le cavità follicolari variano di grandezza e di forma e non è raro vederle obliterate per un vero e proprio invaginamento delle loro pareti. Le cellule epiteliali, di tipo cubico o cilindrico, sono alte e assumono il tipico aspetto « a colonna ». Lo stroma interlobulare è assai scarso.

Appartiene a questo tipo quel particolare aumento di volume della tiroide che si riscontra nei neonati a termine e che va sotto il nome di *gozzo congenito o del neonato*. Si tratta di un ingrossamento diffuso, molle, in genere asintomatico, o assai raramente associato a lieve grado di ipotiroidismo. Istologicamente la ghiandola si presenta come un organo in ipersecrezione, mentre clinicamente non corrispondono segni di ipertiroidismo. I follicoli in genere appaiono rivestiti da epitelio cilindrico e in alcuni punti cubico; l'altezza delle cellule oscilla tra 17 e 25 micron. I lumi sono angusti e la colloide in essi contenuta è scarsa e poco cromofila.

Gozzo colloideo

E' la forma per lo più esclusiva dell'età adulta, con caratteri tendenti abitualmente alla forma diffusa e costituisce una ulteriore fase nella evoluzione dell'iperplasia parenchimatosa. A differenza di quest'ultima il gozzo colloideo si presenta come un ingrossamento uniforme e simmetrico della tiroide e raggiunge generalmente dimensioni notevoli.

Il tessuto strumoso, di colorito tendente al giallo-grigiastro, per la scarsa vascolarizzazione, tende a divenire rosso bluastro nel caso si sia verificata un'emorragia intraparenchimale. Uno dei due lobi può anche svilupparsi in modo più cospicuo dell'altro e costituire in tal modo una combinazione tra la forma diffusa e quella circoscritta.

Microscopicamente il quadro è abbastanza tipico: le cavità follicolari sono ampie, distese dalla enorme quantità di colloide. Infatti con il permanere dell'azione gozzigena e correlata iperincrizione tireotropinica, i follicoli tiroidei giungono ad un vero e proprio esaurimento funzionale che comporta la graduale trasformazione del gozzo parenchimoso in gozzo colloideo. La colloide quindi ristagna per la diminuita mobilitazione ormonale e tende a far aumentare il volume delle cavità follicolari. Le pareti sono rivestite da cellule epiteliali, con epitelio cubico o più frequentemente piatto, tanto che i nuclei fanno salienza al di sotto della membrana cellulare e protrudono nel lume follicolare.

Il comportamento del connettivo e dei vasi, in questa seconda fase, è decisivo per l'ulteriore evoluzione del gozzo. Infatti con lo sviluppo dell'iperplasia follicolare non seguita di pari passo dal contemporaneo aumento della vascolarizzazione, viene a formarsi uno stato di relativa insufficienza della irrorazione tissurale. Il tessuto stromale è assai scarso e ridotto a sottilissimi sepolcristi tra i follicoli. La tonalità tintoriale della colloide è tendenzialmente basofila.

Gozzo nodulare

Il terzo tipo è rappresentato dal gozzo nodulare, di cui si distingue una forma nodulare unica, di gran lunga la più frequente e una forma plurinodulare.

La forma nodulare unica viene, per frequenza, subito dopo la forma parenchimosata. Le nostre osservazioni assommano infatti a 91 casi.

E' rappresentata dal gozzo nodoso o adenomatoso, con presenza di singoli noduli ben capsulati, solidi (forma parenchimosata) o al contrario cistici (forma colloide).

Il nodulo, di volume variabile da quello di una ciliegia ad una arancia, è incluso nel parenchima ghiandolare e sporge abitualmente dal polo inferiore dei lobi.

Come è già stato segnalato da altre casistiche, abbiamo avuto modo di osservare una netta prevalenza della localizzazione del nodulo strumoso in corrispondenza del lobo destro tiroideo, con 82 casi, nei confronti del lobo sinistro, le cui osservazioni arrivano a 9 casi; un rapporto quindi di 9 a 1 a favore della localizzazione destra.

L'aspetto del nodulo è compatto, carnoso e la consistenza duro-fibrosa, se trattasi della forma parenchimosata, mentre diviene trasparente e di consistenza teso-elastica nella forma colloidea.

Quando raggiungono un discreto volume non è raro riscontrare, in seno ai noduli, lacune di disintegrazione, a contenuto emorragico. Per la deficiente irrorazione è frequente il manifestarsi di fenomeni regressivi, quali la degenerazione ialina, la trasformazione fibrosa e la calcificazione, che conferiscono al nodulo un aspetto del tutto caratteristico.

Da un punto di vista istologico il nodulo tiroideo può assumere vari aspetti. Il quadro è dominato dalla presenza di trabecole o cordoni epiteliali solidi nell'*adenoma trabecolare*. Tali elementi di varia forma e grandezza, sono disposti in uno stroma connettivale più o meno abbondante, ora lasso, ora denso. Gli elementi epiteliali sono piuttosto piccoli, con scarso citoplasma acidofilo, e appaiono rotondeggianti o poliedrici, più di rado cubici. Lo stroma, costituito inizialmente da sinusoidi e fibre precollagene, diviene in seguito abbondante, con tralci a disposizione raggiata. Nei cordoni è possibile talora riscontrare all'interno delle fessurazioni che tendono a farsi più numerose, sì che i cordoni si trasformano in tubuli, conferendo al quadro l'aspetto dell'*adenoma tubulare*. Il tessuto appare allora costituito da tubuli per lo più sottili, variamente abbondanti e disposti più o meno irregolarmente in una impalcatura stromale. Le cavità, spesso di forma rotondeggianti, appaiono rivestite da epitelio cubico o più alto, disposto in genere in un'unica fila, talora in più strati, mentre raramente possono formare piccole salienze papilliformi o veramente papillari. In alcuni casi l'epitelio di rivestimento può apparire

piatto. Nel lume dei tubuli può mancare ogni contenuto o vi può essere colloide scarsa e acidofila.

Mentre la forma trabecolare ricorda uno dei primi stadi dello sviluppo istogenetico della tiroide, l'adenoma tubulare ricorda invece uno stadio di sviluppo che la ghiandola raggiunge alla fine del secondo mese di vita fetale.

L'*adenoma microfollicolare* costituisce un ulteriore stadio evolutivo: l'elemento fondamentale è rappresentato dal piccolo follicolo (diametro fino a 75 micron), con lume visibile e rivestito da epitelio cubico, regolarmente unifilare. Le minute cavità follicolari sono allineate e separate da una grossolana maglia fibrosa, che a tratti forma centri e aree jaline. Hanno aspetto rotondeggiante e per lo più occupate da colloide acidofila, non molto densa. Il quadro ricorda quello degli ultimi stadi di sviluppo della ghiandola. Rappresenta inoltre il tipo di più frequente osservazione.

Quando il diametro dei follicoli supera i 100 micron e arriva anche a 1000 micron e più, con rivestimento epiteliale cubico o del tutto appiattito, si realizza il quadro istologico dell'*adenoma macrofollicolare semplice*. I grossi follicoli confluenndo tra loro, possono assumere un vero e proprio aspetto cistico. Tali formazioni sono di numero variabile e irregolarmente disposte nello stroma. L'epitelio di rivestimento è per lo più cubico basso o appiattito e nel lume follicolare è contenuta una quantità variabile di colloide, di solito abbondante e basofila.

La colloide inoltre può essere presente anche nello stroma, che appare jalino. Sia la vascolarizzazione che la componente stromale sono piuttosto scarse. All'interno delle cavità follicolari possono svilupparsi delle formazioni gammiformi, che danno origine a grosse papille endofollicolari e si parla allora di *adenoma papillifero*. Le salienze papillari sono costituite da un asse connettivo-vascolare, rivestito da epitelio cilindrico o cilindrico-cubico in una o più file. Il quadro si avvicina molto a quello del papilloma maligno di Langhans, dal quale differisce per l'ordine della disposizione degli epiteli sulle papille e all'interno di esse.

La forma plurinodulare è molto più rara della precedente e si tratta di iperplasia nodulare diffusa, non ben delimitata, che si osserva con maggior frequenza nei gozzi diffusi colloidali,

ma che tuttavia non è raro riscontrare anche nelle forme parenchimatose.

La superficie esterna è ineguale per nodosità di varia grandezza, che conferiscono allo struma carattere di irregolarità e di asimmetria. I caratteri macro e microscopici si sovrappongono a quelli descritti per la forma circoscritta.

In conclusione il quadro anatomo-istologico sembra essere caratterizzato da una netta prevalenza dell'iperplasia tiroidea a carattere microfollicolare. Infatti la componente epiteliale è costituita prevalentemente da piccoli follicoli, meno spesso da follicoli di volume medio o più cospicuo. Questa predominanza di formazioni strutturali solide e microfollicolari denuncerebbero le caratteristiche tipiche del tessuto tiroideo in attività. E' noto come una maggior attività funzionale sia raggiunta dalle strutture follicolari più giovani, mentre quelle che organogeneticamente vengono a precederle o a seguirle nella evoluzione della ghiandola, dimostrerebbero segni di attività incretiva di assai minore entità.

INDAGINI FUNZIONALI

Essendo la tiroide l'unico organo capace di concentrare lo jodio in notevoli quantità, su di essa si è venuta accentrando da alcuni anni la attenzione della maggior parte dei ricercatori in materia di isotopi radioattivi.

Lo studio della funzione tiroidea per mezzo dello jodio radioattivo (I^{131}) costituisce la più diffusa applicazione clinica dei radioisotopi. Il principio di questo modernissimo metodo di ricerca poggia su due cardini fondamentali: da un lato sulla capacità che il radiojodio ha in comune con l'isotopo naturale di inserirsi nel metabolismo del tessuto tiroideo; dall'altro di possedere proprietà radioattive che consentano la sua rivelazione topografica e la sua determinazione quantitativa.

Notoriamente la diagnostica si avvale di regola dei raggi gamma che l'isotopo emette, tranne nel caso di autoradiocromatografia e di autoistoradiografia, in cui vengono utilizzate le particelle beta emesse dall'isotopo, la cui corsa è di pochi centimetri e che pertanto agiscono proprio in sede di fissazione dell'isotopo.

Accenniamo brevemente alle indagini comunemente usate per la funzionalità tiroidea, basate sulla misurazione della radioattività della ghiandola, del sangue e delle urine, dopo somministrazione di I^{131} .

Captazione tiroidea: consiste nella misurazione diretta della quantità di I^{131} fissata dalla ghiandola dopo un certo periodo di tempo.

Nel gozzo semplice la captazione è elevata alla 6^a e alla 24^a ora. In condizioni di ipertiroidismo la tiroide concentra più rapidamente e in maggior quantità il radiojodio, mentre nell'ipotiroidismo avviene più lentamente e in quantità minore.

Clearance tiroidea: in accordo alla definizione di « clearance », quella tiroidea esprime la quantità di plasma che la tiroide purifica dallo jodio radioattivo nell'unità di tempo. Nei soggetti normali la quantità di plasma « chiarificato » in ogni minuto varia da 8 a 38 ml.; negli ipertiroidici i valori sono superiori (da 75 ml. fino a oltre 1 litro) e negli ipotiroidici non superano i 3-4 ml.

Escrezione urinaria: la determinazione della quantità di radioisotopo eliminata con le urine offre la possibilità di valutare indirettamente la funzionalità tiroidea nei riguardi del metabolismo dello jodio.

La maggior parte dei soggetti con tiroide funzionalmente normale elimina nelle 24 h. dal 45 al 70% della dose somministrata. L'eliminazione varia dal 70 al 90% negli ipotiroidici e continua dopo la 24^a ora, mentre nei soggetti ipertiroidici invece è generalmente inferiore al 40% e nei casi più gravi può non superare il 5-10%.

Rapporto di conversione: esprime la quantità di radiojodio inorganico convertita a jodio ormonale. Negli ipertiroidici i valori del rapporto variano da 40 fino a 100, nei normali tra 15 e 40 e valori ancora inferiori negli ipotiroidici.

Localizzazione tiroidea dello jodio: è possibile effettuare una valutazione quantitativa e topografica dello jodio captato dalla tiroide mediante la tecnica dello « scanning » o radioisotopografia.

Vengono usati contatori a scintillazione in grado di raccogliere gli impulsi limitatamente ad una piccolissima area di tessuto, in modo tale che quando un raggio gamma dà luogo ad un impulso del contatore, un sistema scrivente o fotografico lasci una traccia. In tal modo la tiroide risulta come disegnata e le zone di maggior captazione sono espresse da una maggior intensità di segni, mentre l'eventuale presenza di zone o di noduli non captanti risulta da una specie di loro immagine negativa.

Autoradiocromatografia: di tutte le indagini che è possibile eseguire con lo I^{131} un posto preminente spetta senz'altro alla autoradiocromatografia. Infatti mediante l'indagine cromatografica di omogenati di tiroide e di plasma è possibile stabilire a quali aminoacidi il radiojodio si sia legato e in qual modo sia stato metabolizzato.

E' noto come il principio della cromatografia si basi sulla capacità, da parte di alcuni solventi, di separare le diverse sostanze presenti nei liquidi biologici.

Non avendo noi, allo stato attuale, la possibilità di eseguire tali indagini presso il nostro Ospedale, abbiamo sentito la necessità di chiedere la collaborazione dell'Istituto di Patologia Medica dell'Università di Roma.

Ci è stato dato quindi il modo di studiare cromatograficamente frammenti di tiroide operatorie appartenenti ad un gruppo omogeneo di pazienti gozzuti, ricoverati nel nostro Ospedale per intervento chirurgico, non sottoposti precedentemente ad alcuna terapia capace di incidere sulla ormogenesi tiroidea.

Ai nostri soggetti abbiamo somministrato, per os, 300 microcuries di I^{131} , 24 ore prima dell'intervento.

Le nostre ricerche sembrano portare un ulteriore contributo a quanto è stato recentemente affermato sulle alterazioni della ormogenesi tiroidea in zone di endemia gozzigena.

In tutti i nostri casi il rapporto tra MIT e DIT è nettamente spostato a favore del primo composto iodato, cioè la MIT. Tale rilievo lascia intravedere la possibilità che in queste tiroide è dimostrabile un rallentamento o addirittura un difetto del processo di incorporazione dello jodio nella molecola

delle tirosine e induce a riconoscere nelle tirosine, soprattutto nella MIT, una tappa ove il ricambio jodico si sofferma a lungo ogni volta che la funzione tiroidea sia comunque frenata.

Per quanto riguarda la T_4 e la T_3 il mancato riscontro di questi composti in una notevole percentuale dei nostri casi, lascia intravedere la possibilità che nella tiroide di questi soggetti la velocità di copulazione delle tirosine in tironine sia più lenta che negli individui normali, tanto che alla 24^a ora dalla somministrazione di I^{131} non è stato sempre possibile rilevarne la presenza.

E' assai probabile quindi che in zona endemica la noxa gozzigena, verosimilmente riportabile ad una primitiva carenza di jodio, sia causa del disordine metabolico, e forse anche enzimatico, che può risolversi con il passare del tempo in una ulteriore condizione gozzigena. A tale situazione la tiroide reagirebbe in un primo tempo con modificazioni funzionali, quale una aumentata avidità per l'alogeno e, in un secondo tempo, con alterazioni morfologiche che si tradurrebbero clinicamente in una iperplasia, diffusa o circoscritta, della ghiandola.

La carenza iodica potrebbe pertanto mettere in moto una serie di processi che diverrebbero poi indipendenti e in grado da soli di produrre il gozzo.

Indagini di laboratorio

Le indagini di laboratorio occupano senza dubbio un posto preminente nello studio clinico delle alterazioni tiroidee, in quanto possono fornire elementi specifici nella valutazione dei differenti aspetti della funzionalità tiroidea. E per quanto sia giusto non considerarle certe in via assoluta, valgono tuttavia nel loro insieme a dare un quadro completo della malattia tiroidea.

Lo studio condotto a mezzo del radiojodio non deve quindi far trascurare altre indagini complementari, non meno importanti, di più facile esecuzione e con le quali può venir integrato, quali la determinazione del metabolismo basale, del tasso ematico del colesterolo e il dosaggio dello jodio proteico plasmatico.

Metabolismo basale: la determinazione del M.B. rappresenta tuttora una prova di estrema sicurezza, che può essere effettuata con relativa facilità. E' noto come i valori di questa prova, spostandosi con il variare della funzionalità tiroidea parallelamente ai dati clinici di iper o di ipotiroidismo, riescano a dare una misura dell'equilibrio della ghiandola nella generale economia dell'organismo.

Nella casistica da noi studiata i valori del M.B. sono oscillati entro limiti normali, compresi tra — 3 e +15%.

Abbiamo inoltre voluto considerare i valori ottenuti in rapporto al tipo di gozzo e rilevato che il MB oscilla nelle forme:

nodulari: tra — 1 e +12
colloidee tra — 3 e +2
parenchimatose tra +8 e 15+

Colesterolemia: come è noto la colesterolemia costituisce un indice approssimativo della funzione tiroidea, in base al rilievo dell'esistenza di un rapporto inverso tra il livello ematico del colesterolo e il grado di attività tiroidea.

Nell'ipertiroidismo la caduta dei valori della colesterolemia è da attribuirsi ad una maggiore utilizzazione del colesterolo da parte del fegato, mentre ipercolesterolemia si verificherebbe nei casi di ipotiroidismo, essendo detta utilizzazione epatica del colesterolo rallentata o addirittura depressa, e la conseguente ritenzione del colesterolo stesso porterebbe ad un aumento del suo tasso nel sangue.

La colesterolemia, che nel soggetto eutiroideo oscilla tra 170 e 220 mgr. %, supera i 220 mgr. nell'ipotiroidismo, mentre discende a valori inferiori a 170 mgr. nell'ipertiroidismo.

Lo studio del comportamento della colesterolemia nelle forme di gozzo endemico ci è sembrato possa costituire una indagine funzionale utile, da mettere in rapporto con il comportamento degli altri indici della funzionalità tiroidea.

Dall'esame dei dati ottenuti è apparso chiaro il differente comportamento della colesterolemia nei confronti del M.B. Infatti mentre i valori di quest'ultimo sono oscillati entro limiti normali, tra — 3 e +15%, ciò non è avvenuto per la colesterolemia, le cui cifre hanno raggiunto con maggior evidenza valori bassi, al di sotto di 170 mgr. %.

In rapporto al tipo di gozzo i valori sono stati di:

- 170 mgr.% nelle forme nodulari;
- 205 mgr.% nelle forme colloidee;
- 150 mgr.% nelle forme parenchimatose.

La netta caduta dei valori della colesterolemia, parallelamente all'elevarsi dei valori del M.B., starebbe a deporre per una più marcata attività funzionale dei gozzi parenchimatosi rispetto alle altre forme di gozzo.

Questa costante diminuzione del tasso colesterolemico nelle forme metabolicamente più attive sembra tuttavia più evidente che non il suo elevarsi nelle forme meno attive, rivelandosi, almeno nel nostro studio, un indice più sensibile alle modificazioni a carattere iperfunzionante della ghiandola.

Iodoprotidemia. La iodemia proteica (PBI) che rappresenta la quota di jodio legata alle proteine e viene pertanto considerata quale espressione dello jodio ormonale, è risultata dal nostro studio compresa tra 2 e 9 gamma, con un valore medio di 5,5 gamma %.

Caratteristico ci è parso inoltre il comportamento nettamente inverso della iodoprotidemia e della colesterolemia nei confronti del M.B. Infatti ai maggiori valori del M.B. sono corrisposti i dati più elevati della iodoprotidemia e parallelamente quelli più bassi della colesterolemia.

TERAPIA

Ben poco rimane da riferire sul trattamento del gozzo endemico, in quanto allo stato attuale la terapia non può essere che demolitiva, vale a dire chirurgica. Tentativi di terapia medica non sembrano purtroppo modificare i caratteri dell'iperplasia tiroidea, se non di grado lieve, e neppure la terapia radiante sembra aver precise indicazioni e questo spiega il perchè l'intervento chirurgico rappresenti l'unico mezzo efficace.

Nei riguardi dell'intervento non debbono essere presi in considerazione i casi di gozzo in età puberale, perchè tali for-

me presentano una particolare sensibilità alla terapia ormonale. Esiste inoltre un altro fattore di più importante controindicazione all'intervento, rappresentato dall'età, in quanto l'iperplasia tiroidea viene a realizzare, durante la pubertà, una condizione di iperattività compensatoria.

L'intervenire chirurgicamente potrebbe sconvolgere il delicato equilibrio ormonico, con la conseguenza di una grave ripercussione su tutto il sistema endocrino dei giovani pazienti.

Netta sensibilità al trattamento ormonico si constata anche nelle forme di gozzo congenito; in un caso capitato alla nostra osservazione abbiamo ottenuto la regressione dell'iperplasia tiroidea somministrando ormone tiroideo nella madre nutrice.

Il trattamento chirurgico si impone quando il gozzo è diffuso e soprattutto quando è costituito da tempo; maggiormente indicato se il gozzo oltre al danno estetico provochi compressione delle strutture adiacenti e disturbi funzionali. In tali casi l'intervento se condotto precocemente e preventivamente, può aver un prognostico di gran lunga più favorevole di quello intrapreso quando i disturbi funzionali si siano stabiliti da tempo.

Il gozzo parenchimatoso diffuso dell'adulto si giova della tiroidectomia subtotale, lasciando come residuo un terzo di entrambi i lobi. Tale intervento trova indicazione anche nelle forme plurinodulari, perchè in genere è impossibile asportare i singoli noduli, assai spesso così difficilmente apprezzabili nel contesto di una ghiandola diffusamente ipertrofica.

Nelle forme nodulari circoscritte ad un solo lobo, con nodo unico, solido o cistico, l'intervento di elezione è rappresentato dalla enucleoresezione. E' sempre opportuno esplorare anche il lobo non interessato potendosi talvolta reperire un nodo che all'esame clinico non era stato possibile apprezzare. L'indicazione chirurgica in tali forme appare inoltre chiara e improrogabile, per il pericolo della degenerazione neoplastica, come recenti statistiche sembrano aver dimostrato, specialmente quando i soggetti abbiano superato i 40 anni.

Per i gozzi colloidei infine, trattandosi di forme diffuse, è opportuno eseguire la tiroidectomia subtotale.

Pur considerando l'intervento chirurgico come la terapia più efficace del gozzo endemico, è tuttavia importante non di-

menticare che in tali pazienti l'aumento di volume della ghiandola debba verosimilmente ritenersi l'espressione di un equilibrio funzionale, di un vero e proprio sforzo che la ghiandola è costretta a compiere per affrontare un lavoro probabilmente eccessivo per un volume normale di parenchima.

Ne consegue che l'intervento deve inevitabilmente modificare tale equilibrio, per cui a distanza di alcuni mesi non è raro osservare in qualche paziente la comparsa di nodi iperplastici o di una iperplasia diffusa della ghiandola, che viene a costituire ciò che va sotto il termine di *gozzo recidivante*. Nella nostra casistica dobbiamo lamentarne 5 casi.

E' senza dubbio probabile che questo aumento di volume della tiroide stia ad indicare un tentativo del moncone tiroideo residuo di rimpiazzare la parte di ghiandola asportata dall'intervento.

Si comprende quindi come il trattamento chirurgico del gozzo venga a porre al chirurgo una delicata questione sul trattamento post-operatorio, che merita la massima attenzione; trattamento che, analogamente a quanto si verifica nella chirurgia delle altre ghiandole a secrezione interna, deve essere legato ad una terapia ormonale di sostituzione.

Il problema del trattamento terapeutico del gozzo non deve pertanto essere esclusivamente affrontato sotto l'angolo visuale dell'intervento chirurgico, ma deve tener conto delle tutt'altro che rare conseguenze dell'asportazione di tessuto tiroideo, che, se pur in trasformazione strumosa, è tuttavia sempre un tessuto funzionante, tale da predisporre all'instaurarsi di forme recidivanti.

Questa terapia integrativa è stata da noi utilmente condotta mediante impiego di 1-trijodotironina, nei giorni immediatamente successivi all'intervento, essendo in tale periodo maggiormente necessario raggiungere un rapido effetto sul paziente, in virtù della maggiore e più rapida azione metabolica di detto ormone nei confronti degli altri ormoni iodati tiroidei. Il trattamento è stato successivamente continuato con tireoglobulina, più adatta della T_3 per una terapia di mantenimento.

OSPEDALE CIVILE VITTORIO EMANUELE III - MATERA

Prime esperienze in neuroleptoanalgesia

del

Dott. GUSTAVO DE LUCA

La neuroleptoanalgesia (N.L.A.) è un'anestesia bilanciata che si ottiene mediante la somministrazione endovenosa di un potente analgesico (l'R 4263 o Phentanyl) e di un neurolettico (R 4749 o Deidrobenezoperidolo) i cui effetti vengono complementati dall'uso di un miorilassante e da una miscela di ossigeno e protossido per via inalatoria.

Tale tecnica può sembrare una modificazione della ben nota anestesia potenziata o ibernazione artificiale secondo Laborit, ma in realtà le due metodiche si differenziano grandemente sia per i farmaci impiegati che per i principi informativi. Infatti il cocktail secondo Laborit, volendo lasciare da parte la discussa deconnessione neurovegetativa, consiste in genere di una anestesia attuata con la somministrazione endovenosa di un ipnotico abbastanza potente (Fargan), di un analgesico di efficacia modesta (Meperedina o Dolantin) e di un sedativo a largo spettro ma di modesta intensità come la Clorpromazina, il tutto complementato da protossido e da barbiturico endovenoso. Invece i farmaci impiegati nella N.L.A. (Neurolepsia più analgesia) determinano un effetto ipnotico assai modesto, una profonda sedazione corticale che porta a condizioni psichiche di massima indifferenza ed una ipoalgesia così notevole che è sufficiente l'inalazione di protossido alle consuete concentrazioni per avere una buona, stabile e sicura narcosi chirurgica.

EFFETTI FARMACOLOGICI

Deidrobenzoperidolo (R 4749)

Il Deidrobenzoperidolo è un derivato del budirrofene ed ha un'attività neurolettica assai intensa che si manifesta nell'uomo con una profonda sedazione centrale, con assenza dei movimenti volontari, con notevole indifferenza all'ambiente esterno.

Sul sistema cardiovascolare determina un sinergismo con il Phentanyl, bradicardia, ipotensione sistolica e diastolica, diminuzione delle resistenze periferiche con mantenimento della gittata cardiaca normale, un'abbassamento della pressione venosa ed un miglior afflusso ematico al cuore.

I fenomeni sono facilmente corretti con adeguata atropinizzazione del paziente. E.C.G. praticamente immutato.

Sul sistema respiratorio ha un'azione stimolante ed attenua la depressione respiratoria provocata dall'analgesico.

Sul sistema nervoso centrale, l'R 4749 determina uno stato definito di « mineralizzazione » caratterizzato da spiccatissima sedazione e da notevole catatonìa. Potenzia l'azione centrale del Phentanyl. Sui fenotiazinici e derivati ha il vantaggio di non produrre angoscia, stato confusionale, allucinazioni eccetera. Ha una potente azione antinausea ed antivomito. L'E.E.G. mostra un lieve rallentamento del ritmo ed un piccolo aumento dell'ampiezza delle onde.

Nessuna influenza sul sistema nervoso periferico.

Sul sistema nervoso autonomo esercita una modesta azione vagomimetica.

Phentanyl (R 4263)

E' un farmaco morfino simile dotato di notevole attività analgesica: è dieci volte più potente della fenopiridina (R 1406) e cento volte più potente della morfina, mentre la azione depressiva sul respiro è assai inferiore.

Nell'uomo, la somministrazione di mgr. 0,4 per via endovenosa, determina una ipoalgesia in circa 2' e della durata di 20'-30'; dopo di che vi è un'analgesia più attenuata che si pro-

trae per oltre un'ora. L'effetto residuo potenzia fortemente piccole dosi successive del farmaco. Eleva la soglia del dolore per l'azione talamica e determina una indifferenza al dolore per la sua azione corticale.

Sul sistema cardiovascolare del paziente non atropinizzato può produrre lieve ipotensione, marcata bradicardia e vaso dilatazione arteriosa intensa. Tali fenomeni sono facilmente correggibili con somministrazione di atropina.

Sul sistema respiratorio già a dosi di 0,2-0,3 mgr., si manifesta una depressione respiratoria che è proporzionale alla velocità di somministrazione del farmaco. Se il dosaggio è stato troppo alto e la somministrazione troppo veloce si può avere una rigidità degli intercostali e del diaframma che ostacolano la insufflazione. Tale rigidità cede rapidamente con la somministrazione di succinilcolina. Anche per il Phentanyl si può produrre la « dimenticanza respiratoria » degli autori belgi. Il paziente cioè ventila normalmente solo dietro comando, altrimenti smette di respirare.

Tale evenienza più frequente durante l'induzione, si può manifestare anche al risveglio. Tale apnea dura in genere cinque, sei minuti ma può protrarsi fino a quindici.

Sul sistema nervoso centrale l'E.E.G. dimostra la comparsa di onde tipiche per il Phentanyl non riproducibili con altri analgesici. Tale fenomeno ha una durata di circa un'ora.

Il Phentanyl cambia il comportamento del paziente al risveglio: esso rimane in uno stato di analgesia, cosciente, ed orientato verso le domande più semplici.

Nessuna influenza sul sistema nervoso periferico.

Sul sistema nervoso autonomo provoca un predominio vagale.

Sull'apparato gastrointestinale determina un aumento della peristalsi.

Sulla muscolatura striata può provocare all'inizio della somministrazione tremori e contrattura.

Sul feto secondo la nostra esperienza, se iniettato almeno 10' prima dell'estrazione, provoca una depressione respiratoria della durata di 2'-4' accompagnata da notevole rigidità toracica. Il feto naturalmente non può essere sollecitato a respirare, ma basta stimolarlo con un dito per provocare gli atti respiratori. Inoltre abbiamo sempre osservato una note-

vole bradicardia (sino ad 8-10 al minuto) che però è rapidamente scomparsa senza alcuna terapia.

A questo proposito vorrei citare il fatto che nessuno dei 36 feti le cui madri erano state cesarizzate in N.L.A. ha avuto l'ittero così detto fisiologico.

IMPIEGHI CLINICI DEI PREPARATI EFFETTUATI NEL NOSTRO REPARTO DI ANESTESIA

(*) L'R 4263 e l'R 4749 sono stati sperimentati su 85 pazienti delle varie divisioni chirurgiche e precisamente:

chirurgia generale . . .	30
oculistica	6
otorino	3
ortopedia	4
ostetricia	36
ginecologia	6

L'età dei pazienti è variata dagli 8 ai 79 anni. Sono stati somministrati sia in pazienti operati di urgenza che di elezione.

A parte i tagli cesarei sono stati preferiti pazienti anziani, oppure in scadenti condizioni generali con compromissioni cardiocircolatorie, epatiche o renali talora notevoli.

Divisi per decadi di età sono stati:

decade	1	2	3	4	5	6	7	8
	2	6	23	23	6	8	11	5

(*) Entrambi i prodotti essendo in fase sperimentale, ci sono stati forniti dalla Sezione Ricerche Cliniche della Carlo Erba.

A seconda degli interventi vanno così suddivisi:

Prostatectomia	5	Ano iliaco	1
Cisti pericardio	1	Ferite cutanee	1
Tiroidectomia	2	Amputazione gamba . . .	1
Ernioplastica	2	Riduzione frattura femore	2
Laparatomia espl.	2	Trapianto alla Kirch . . .	2
Colecistectomia	2	Transmeatica	2
Perforazioni gastro intest.	4	Isterectomia	3
Resezioni gastriche	2	Annessiectomia	3
Resezione colon	1	Taglio cesareo	36
Appendicectomie	4	Estrazione del cristallino	5
Cisti sacro coccigea	1	Scoppio oculare	1
Emorroidi	1		

TECNICA D'IMPIEGO E POSOLOGIA

L'R 4749 è presentato in flaconcini contenenti 25 mgr. già pronti per l'uso (2,5 mgr. per cc.).

L'R 4263 è presentato in flaconcini contenenti 0,5 mgr. già pronti per l'uso (0,05 mgr. per cc.).

Premedicazione

Atropina da 0,5 a 1 mgr. per via intramuscolare 30-40 minuti prima dell'intervento. Alle sole 5 cataratte è stato aggiunto un Fargan.

L'induzione è stata realizzata in 73 casi iniettando velocemente per via endovenosa 0,3 mgr. di R 4263 e 12,5 mgr. di R 4749 in un'unica siringa. Dopo circa due minuti veniva iniettata succinilcolina alle dosi usuali e previa ossigenazione si procedeva all'intubazione dei pazienti per via orotracheale.

Il mantenimento veniva effettuato con protossido più ossigeno al 60% e con eventuali piccole dosi di R 4263 o 4749; per il mantenimento del rilassamento muscolare si è usata la succinilcolina a dosi refratte o goccia a goccia oppure

tubocurarina. Negli altri 12 casi (cataratte, transmeatiche, due appendiciti e la sutura delle ferite) si è invece provveduto al mantenimento soltanto con dosi refratte di R 4263 ed R 4749, senza aggiungere la miscela di protossido più ossigeno e senza praticare l'intubazione orotracheale. In questi casi le dosi iniziali sono state minori e si è potuta ottenere una buona ventilazione, sollecitando talvolta il paziente a respirare.

Le dosi complessive usate sono state per il Phentanyl da mgr. 0,3 a 0,6; per il Deidrobenezoperidolo da mgr. 10 a mgr. 35.

La durata degli interventi è stata da 15 minuti a 2,30 ore con una media di 50 minuti.

CONSIDERAZIONI

Con la tecnica da noi adottata è stato sempre possibile raggiungere uno stato analgesico dopo 2-3 minuti dall'iniezione endovenosa dei farmaci e la depressione respiratoria nei 12 casi nei quali non è stata eseguita intubazione nè l'associazione del protossido, è stata modica tanto che in due soli casi è stato necessario assistere per qualche minuto il respiro mediante insufflazione di O₂. Negli altri 73 casi la somministrazione di succinilcolina ha mascherato la depressione respiratoria ma d'altra parte noi abbiamo sempre assistito al ripristino della respirazione spontanea dopo 5-10 minuti con un allungamento del periodo apnoico rispetto all'induzione con barbiturico di non più del 10%.

Abbiamo notato talvolta modica ipotensione contenuta entro i 20 mm. di mercurio: nelle due tiroideomie nelle quali abbiamo provocato una ipotensione farmacologica con Arfonad goccia a goccia, la risposta è stata normale e così il risalimento della pressione subito dopo la cessazione della somministrazione del farmaco ipotensivo.

In pazienti cardiopatici abbiamo notato l'insorgere di qualche extrasistole per la durata di pochi minuti durante l'induzione e prima di eseguire l'intubazione (da mettere forse in rapporto ad una lieve ipossiemia).

Le dosi iniziali usate sono state in genere sufficienti a completare interventi della durata di un'ora. Il grado di rilassamento muscolare che permette di raggiungere l'impiego dei

soli farmaci neurolettici ed analgesici è senz'altro insufficiente per le necessità chirurgiche: è stato sempre associato un miorellassante. Abbiamo però notato che se è vero che in genere viene richiesto un minore dosaggio di δ -tubocurarina tuttavia permane un certo tono muscolare specie dell'addome alto che in particolari momenti può rendere più difficoltose le manovre chirurgiche. Abbiamo perciò preferito dopo le prime esperienze ricorrere alla succinilcolina in perfusione per gli interventi di maggior durata e a dosi refratte per quelli più brevi, ottenendo un rilassamento soddisfacente.

Non abbiamo notato nei nostri malati differenze di reattività ai due farmaci nè abbiamo dovuto lamentare l'oblio del respiro al momento del risveglio che è avvenuto sempre entro 3-5 minuti dalla cessazione della somministrazione del protossido. Il malato rimane in un sonno molto leggero e basta parlargli o stimolarlo per ottenere delle risposte coerenti.

La sedazione psichica si mantiene a lungo e non è stato mai necessario ricorrere ad analgesici durante le prime 24 ore.

Ricordiamo inoltre che esistono delle sostanze antagoniste e cioè la Nalorfina che in piccoli dosaggi (2 mgr.) costituisce un antidoto specifico e rapido della depressione respiratoria da R 4263. Anche l'R 4749 in piccole dosi è un antidoto della depressione da R 4263.

Noi non abbiamo mai avuto occasione di farli perchè i nostri pazienti non lo hanno richiesto, ma bisogna ricordarlo perchè diversi autori hanno segnalato depressioni respiratorie al momento del risveglio. Un piacevole effetto della neuroleptoanalgesia lo abbiamo riscontrato nel decorso postoperatorio; la canalizzazione alle feci ed ai gas è stata notevolmente più precoce anche nei pazienti operati per perforazioni intestinali.

CONCLUSIONI

Dopo questa nostra prima esperienza limitata forzatamente ad 85 casi data la fornitura inviataci per la sperimentazione, sono apparsi chiari i vantaggi della neuroleptoanalgesia realizzata con i due nuovi farmaci R 4263 ed R 4749.

Clinicamente nè da noi nè dagli altri autori è stata rilevata un'azione tossica alle dosi cliniche. Vi è grande margine

di sicurezza fra dosi cliniche e dosi tossiche. Le influenze sul sistema cardio-circolatorio sono minime. Vi è la possibilità di impiego di veri antidoti. Vi è una sicura azione antivomito, la conservazione dei riflessi corneali e palpebrali, una ottima sedazione psichica, un risveglio precoce e, cosa quanto mai piacevole per il paziente, la conservazione dell'effetto analgesico per lungo tempo.

Anche l'induzione è sufficientemente rapida anche se non come con i barbiturici ad azione ultrabreve. Inoltre i pazienti non ricordano assolutamente le manovre alle quali sono sottoposti prima dell'ipnosi con protossido. Nè sembra a noi un grande inconveniente la depressione respiratoria perchè è nostra opinione che occorrendo l'uso dei miorilassanti per una corretta anestesia chirurgica è buona norma intubare l'ammalato ed assistere il respiro.

Certamente la depressione respiratoria è un inconveniente negli interventi di durata inferiore ai 15' oppure se si verifica al momento del risveglio: c'è però da ricordare che questi pazienti a comando possono respirare in maniera soddisfacente.

Certamente la neuroleptoanalgesia con l'R 4263 e con l'R 4749 ha fatto notevoli passi avanti e il nostro giudizio è senz'altro positivo per una metodica che si è aggiunta alle tecniche anestesilogiche convenzionali.

Autoriassunto

L'A. dopo una rapida disamina degli effetti esercitati sui vari organi ed apparati da due nuove sostanze (R 4263 o Phentanyl e R 4749 o Deidrobenezoperidolo) espone i risultati di una recente tecnica di anestesia generale: la neuroleptoanalgesia. L'esperienza dell'autore è basata su 85 pazienti di ogni età sottoposti ai più vari tipi di intervento.

Descrive vantaggi e svantaggi della tecnica concludendo che con tali farmaci il metodo ha compiuto notevoli progressi.

Bibliografia

- 1) APPIANIL, PEDRONETTO S.: *La neuroleptoanalgesia con R 4749 e R 4263 nel taglio cesareo*. ANESTESIA E RIANIURGIA, Vol. IV.
- 2) CHOPIN J., DELEUZE R., REGENT M. ET VIGNON H.: *A propos des termes utilisés actuellement en anesthésiologie*. AGRESSOLOGIE, 3, 55, 1962.
- 3) DE CASTRO G. ET MUNDELEER P.: *Anesthésie sans barbituriques: la neuroleptoanalgesie*. ANESTH. ANALG., 16, 1022, 1959.
- 4) DE CASTRO G. ET MUNDELEER P.: *Neuroleptoanalgesie. Définitions, principes, drogues, formules, avantages, problèmes*. AGRESSOLOGIE, 3, 7, 1962.
- 5) DE CASTRO G. ET MUNDELEER P.: *Dehydrobenzperidol et phentonyl. Deux anesthésiques nouveaux qui apportent de nouvelles possibilités à la neuroleptoanalgesie*. CONGRES EUROPEEN D'ANESTHESIOLOGIE, Vienne, 1962.
- 6) HUGUENARD P.: *Essais d'anesthésie générale sous anesthésique*. ANESTH. ANALG., 8, 5, 1951.
- 7) LABORIT H.: *L'anesthésie facilitée par les synereies médicamenteuse*. MASSON EDIT. Paris, 1951.
- 8) MANNI C., TRIFOGLI R., MAZZONI P.: *Esperienze cliniche con una nuova tecnica di anestesia generale: la « neuroleptoanalgesia »*. POLICLINICO - SEZ. PRATICA, Vol. LXX, fasc. 27, 1963.
- 9) MUNDELEER P.: *Contrôle de la profondeur d'une neuroleptoanalgesie*. AGRESSOLOGIE, 3, 76, 1962.
- 10) MUNDELEER P. ET DE CASTRO G.: *Trois incations de choix en neuroleptoanalgesie*. CONGRES-EUROPEEN D'ANESTHESIOLOGIE, Vienne, 1962.
- 11) RUGGERINI R.: *La neuroleptoanalgesia con il deidrobenezopsidolo ed il Phentanyl in chirurgia generale*. ATENEO PARMENSE, Vol. XXXIII Suppl. 1, 1962.

OSPEDALE CIVILE VITTORIO EMANUELE III - MATERA
Servizio di Cardiologia e Centro Cardioreumatologico
Dirigente: Dott. G. GUERRICCHIO

La Malattia di Takayasu

Rivista sintetica e commento di un caso

del

Dott. GIUSEPPE GUERRICCHIO

Nel 1908 l'oculista giapponese Takayasu descrisse per la prima volta il caso di una giovane donna con singolari alterazioni del fondo dell'occhio da occlusione monolaterale della carotide e della succlavia. A questa osservazione altre ne seguirono: in un primo tempo in Giappone (tanto che si pensò ad una forma morbosa localmente circoscritta), successivamente un po' dappertutto, con descrizioni sempre più confuse, in cui confluivano sintomi disparati e che finirono con l'avere in comune soltanto la caratteristica mancanza di pulsazioni agli arti superiori.

Sono significativi a questo proposito il numero e la varietà di denominazioni che di volta in volta sono stati attribuiti a questa forma morbosa. Citando le più conosciute, ricorderemo oltre a « malattia di Takayasu »: « pulseless disease » (o malattia senza polso); « arterite delle giovani donne »; « arterite idiopatica giovanile sopraaortica »; « sindrome dell'arco aortico »; « sindrome da oblitterazione dei tronchi sopraaortici » (o di Martorell-Fabré); « malattia trombooblitterante segmentaria dell'arco aortico »; « coartazione aortica invertita »; « sindrome ischemica brachiocefalica ».

Con l'accrescersi della casistica e con l'acquisizione di dati più completi — specialmente anatomoistopatologici — si è cer-

cato di mettere ordine in questo disparato gruppo di sindromi ed ha preso piede la convinzione che la malattia di Takayasu — secondo le più classiche descrizioni — abbia caratteri individuali che la distinguono da altre forme apparentemente simili, anche se presenta problemi etiopatogenetici ben lungi dall'essere risolti.

Riassumendo le più recenti vedute sull'argomento (Benchimol e coll.; Bono e Marsala; Di Matteo e Picard; Iudge e coll.; Paramo-Diaz; Ratschow; Ueda) e la più vasta casistica anatomopatologica finora pubblicata (quella recentissima del giapponese Tsuoshi Nasu), la malattia di Takayasu può definirsi una angioorganopatia e precisamente una arteriopatia obliterante « tipo cingolo-scapolare » — secondo la moderna classificazione di Ratschow. Essa rappresenta — in altri termini — un particolare aspetto sotto il quale può presentarsi la sindrome obliterante dell'arco aortico, descritta da Martorell una decina d'anni or sono.

La sua caratteristica è quella di colpire in prevalenza soggetti di sesso femminile (9 femmine contro 1 maschio, secondo la letteratura), di giovane età, senza preferenze razziali; manifestandosi con una sintomatologia ischemica degli arti superiori e dell'apparato oculare. La paziente lamenta astenia, facile affaticamento fino alla claudicazione intermittente della mani e delle braccia. Possono presentarsi cefalea, vertigini (per ipersensibilità del seno carotideo) ed anche emiparesi transitoria e disturbi neurologici di tipo epilettico (Popova; Miletto; Somin-skii), diminuzione del visus a volte soltanto nel passaggio dal clino all'ortostatismo (Ratschow).

E' da notare, però, che non sono molto rari i casi in cui la scoperta della malattia è stata del tutto casuale, data la scarsità della sintomatologia soggettiva o in cui — come è accaduto più spesso — il paziente si è rivolto in un primo tempo all'oculista o all'otorinolaringoiatra (Dowling; Yamashita).

Dal punto di vista obiettivo è da rilevare l'assenza o la notevolissima riduzione di pulsazioni agli arti superiori con impossibilità di registrare la pressione arteriosa. L'angiografia mostra le zone ostruite, localizzate prevalentemente all'origine delle carotidi e delle succlavie o lungo il decorso di questi vasi. In queste zone spesso si ascoltano soffi sistolici, segno di cir-

colazione ridotta ma non del tutto abolita. In contrasto con questi reperti, le arterie degli arti inferiori sono normalmente pulsanti; anzi — a volte — a questi livelli si rileva ipertensione arteriosa che ha fatto attribuire da alcuni AA. alla malattia la denominazione di « coartazione aortica invertita ». Questa ipertensione è stata considerata secondaria a compromissione infiammatoria delle arterie renali (Ask-Upmark).

Sono state segnalate anche localizzazioni in altre sedi, fra cui le arterie coronariche e l'aorta addominale, ma soltanto in via eccezionale, perchè la malattia di Takayasu « non è appannaggio della circolazione sistemica » (Di Matteo e Picard).

Il quadro oftalmico è considerato altamente specifico. Secondo la recente rassegna specialistica di Hirose comprende: 1) tortuosità e distensione dei vasi centrali della retina, specialmente delle vene; 2) aumentata visibilità dei rami dei vasi centrali; 3) anastomosi dei rami dell'arteria centrale e della vena centrale; 4) aneurismi capillari; 5) anormalità nella colonna sanguigna dei vasi centrali della retina. Queste manifestazioni possono essere anche precoci e sarebbero dovute prevalentemente a cause meccaniche (ostruzione dei rami principali ascendenti dell'aorta).

Sul piano anatomopatologico sono state riscontrate alterazioni infiammatorie dei grossi tronchi arteriosi con interessamento iniziale dell'avventizia e della media e con successivo ispessimento dell'intima di tipo fibrosclerotico. All'esame istopatologico sono stati descritti processi granulomatosi o lesioni infiammatorie diffuse produttive dell'avventizia a partenza dai vasa vasorum con secondaria sclerosi delle altre tuniche (Fabra-Jimenez; Fridmann; Gruszka; Iudge; Segal). In genere, secondo Nasu — la gran maggioranza dei casi perviene all'anatomopatologo allo stadio di « arteriocirrosi » da cicatrizzazione delle due prime tuniche e da marcata successiva sclerosi intima. La disamina del quadro anatomopatologico si collega strettamente a quella della etiopatogenesi della malattia.

Il decorso prolungato e lentamente progressivo, i rilievi anamnestici, l'età delle pazienti, alcuni elementi bioumorali, i risultati di alcune prove funzionali indirizzano verso una forma infiammatoria a lungo decorso, facendo escludere subito dal diagnostico differenziale le forme arteriosclerotiche dell'adulto.

Anche la sifilide — invocata in un primo tempo — è stata scartata in un elevato numero di casi. Invece, si è posto l'accento sulla tubercolosi (Danaraj): infatti, sono stati trovati precedenti specifici nella storia di molti malati ed il reperto anatomico è stato qualche volta molto suggestivo.

D'altra parte, l'insorgenza dall'avventizia e la compromissione prevalente dei grossi tronchi arteriosi ha tolto validità all'identificazione della malattia di Takayasu col morbo di Bürger fatta specialmente dai primi Autori che si occuparono dell'argomento.

Un'ipotesi più fondata sembra quella di una eventuale origine disreattiva, forse da autoimmunizzazione (Fridmann; Gruszka).

In realtà nessuna di queste ipotesi è stata finora soddisfacentemente dimostrata, e si finisce con l'ammettere da quasi tutti gli Autori una eziologia multipla, sulla quale sembrano giocare un ruolo di primo piano il sesso e la giovane età delle pazienti.

Dal punto di vista terapeutico — contrariamente a quanto si è fatto per altri aspetti della sindrome dell'arco aortico — si riconoscono per ora scarse possibilità alla correzione chirurgica. Soltanto in casi dove le lesioni erano localizzate esattamente ed in cui il processo infiammatorio ha dimostrato di non poter essere dominato dalla terapia medica, sono stati tentati quegli interventi che hanno invece tanto successo nelle forme arteriosclerotiche (De Bakey).

La stessa terapia medica — in mancanza di un indirizzo etiopatogenetico preciso — è sintomatica, limitandosi agli anticoagulanti, ai cortisonici e agli antibiotici, coadiuvati da qualche misura fisioterapica.

In conclusione, i numerosi interrogativi che ancora circondano questa malattia sembrano dipendere almeno in parte dallo scarso numero di casi finora studiati, che praticamente sono andati aumentando soltanto nell'ultimo decennio.

Rivedendo la letteratura internazionale del quinquennio 1960-1964 ne abbiamo raccolti 68 (Tav. 3), dei quali almeno 4 di diagnosi piuttosto discutibile. Nello stesso periodo sono comparse 11 rassegne sull'argomento (Ask-Upmark; De Bakey e coll.; Bono e Marsala; Di Matteo e Picard; Hirose; Iudge e

coll.; Nasu; Paramo-Diaz; Scimardin; Ueda), delle quali una dedicata esclusivamente all'anatomia patologica (Nasu); una ai problemi oculistici (Hirose), una alla terapia chirurgica (De Bakey).

Negli ultimi due anni solo un caso è stato pubblicato in Italia: quello di Piazza.

Perciò riteniamo non privo di qualche interesse la breve descrizione di un caso che stiamo seguendo da qualche tempo.

* * *

La nostra paziente — una ragazza di 15 anni — ci venne inviata da un otorinolaringoiatra che — nel visitarla per una angina — notò fremito intenso lungo i vasi del collo.

Absolutamente muta l'anamnesi familiare. Nella personale fisiologica è da rilevare una diminuzione del profitto scolastico da un paio d'anni, durante i quali la paziente ha notato progressiva riduzione delle capacità mnemoniche e di concentrazione.

Nell'anamnesi patologica — oltre a ripetuti episodi infiammatori provocati da un ascesso sottomandibolare all'età di 1 anno ed a metrorragie profuse, seguite per alcuni mesi al menarca — è stata osservata una lenta diminuzione del visus negli ultimi tre-quattro anni, in coincidenza con la comparsa di astenia, anoressia e dimagrimento progressivi. Da un anno circa la paziente avverte dolori diffusi ai quattro arti, specialmente ai superiori se deve compiere uno sforzo o sollevare un peso.

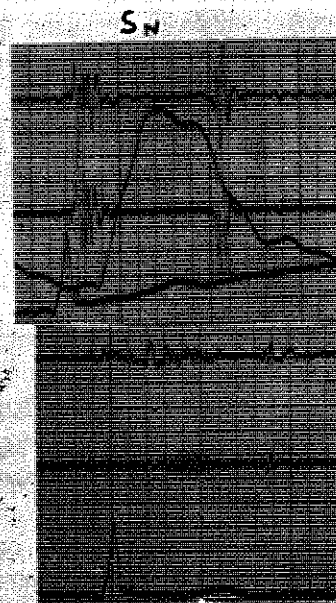
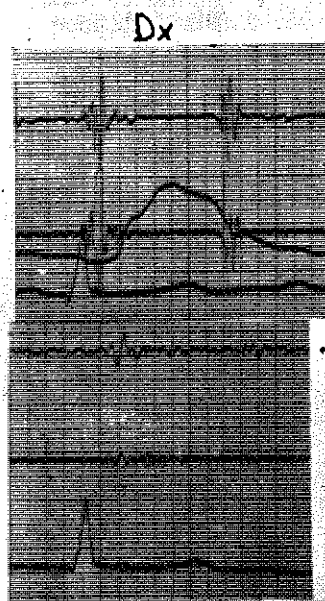
All'esame obiettivo si presenta un soggetto longilineo-astenico in condizioni generali discrete, con masse muscolari ipotrofiche.

Decubito indifferente, sensorio lucido; caratteri sessuali secondari normali.

Nulla di notevole a carico dei vari organi ed apparati. In particolare, l'esame plessimetrico e stetoacustico dell'aia cardiaca è assolutamente negativo.

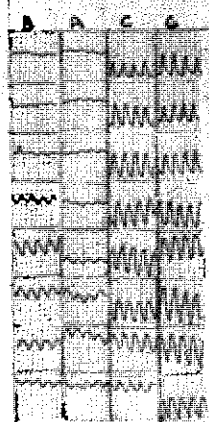
Soltanto l'esame dei vasi rivela segni patologici molto evidenti. Infatti non è possibile apprezzare palpatariamente le radiali, le ulnari le omerali e le carotidi. In quest'ultima sede, però, si rileva un intensissimo « thrill », prevalentemente a sinistra, con soffio sistolico aspro all'ascoltazione. Questo reperto

TAV. 1

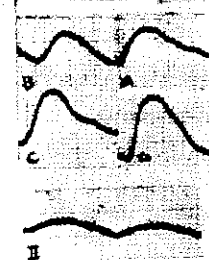
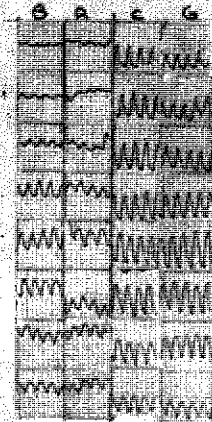


CAROTIDOGRAFIA

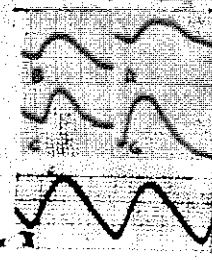
PONOGASTRIOGRAFIA
CAROTIDEO



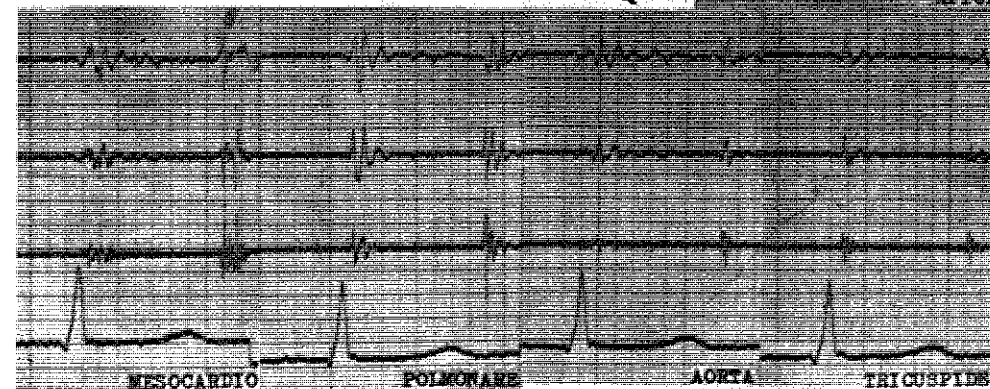
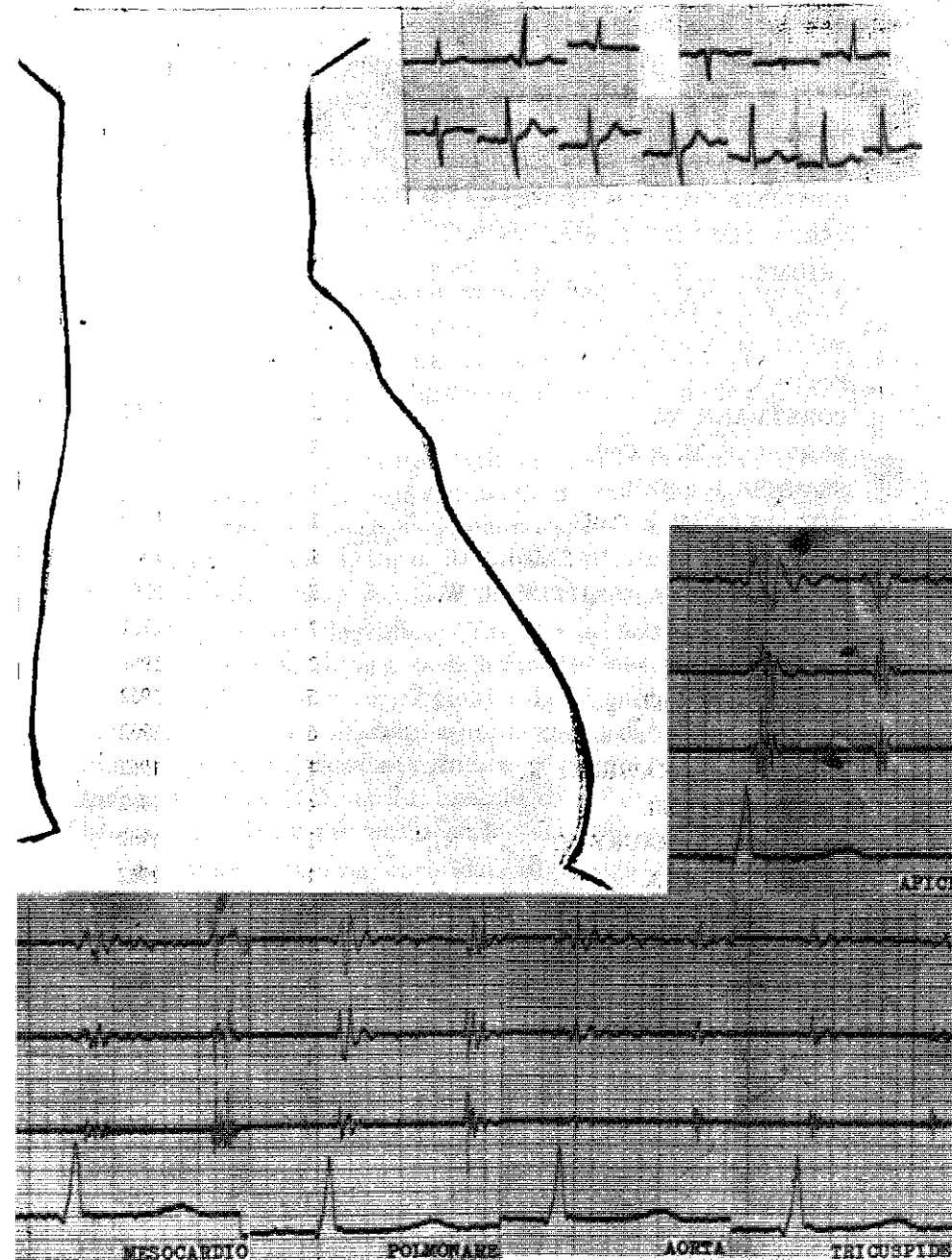
OSCILLOGRAFIA 4 ARTI



REOGRAFIA 4 ARTI



ROTOPLETISMOGRAMMA DIGITALE



TAV. 2

<i>Autore</i>	<i>N. dei casi</i>	<i>Anno</i>
DANARAJ e Coll.	1	1960
DI GIUSEPPE F.	4	1960
DOWLING J. L., SMITH TR.	1	1960
FABRA-JIMENEZ L. e A.	1	1960
FRIDMAN E. E.	1	1960
MARTY J. e Coll.	1	1960
MILETTO G. e Coll.	1	1960
POPOVA A. I.	1	1960
PORSTMANN W.	3	1960
SERVELLE M. e Coll.	8	1960
SOMINSKII e Coll.	1	1960
TITTARELLI R. e Coll.	1	1960
ARAVANIS Ch, MICHAELIDES G.	1	1961
CALDWELL R. A., SKIPPER E. W.	5	1961
MIRINOV P. e Coll.	3	1961
ALONSO T.	2	1962
BANGE F. e Coll.	5	1962
BENCHIMOL A. B. e Coll.	6	1962
GRUSZKA A., KAWECKI K.	1	1962
INADA K. e Coll.	4	1962
MARIANI G., MAURY F.	1	1962
McKUSICK V. A.	1	1962
SIGAL E. S.	3	1962
SOLTES L. e Coll.	1	1962
STOJANOV P. K.	1	1962
TARRET P. e Coll.	1	1962
YAMASHITA T., TAMURA H.	1	1962
SCHLIAK H., DAHL U. P.	5	1963
TAUBERT G. e Coll.	1	1963
PIAZZA M.	1	1964
REAVES L. E., WASSERMANN A. J.	1	1964

Tavola 3: Raccolta dei casi pubblicati dal 1960 al 1964.

non ha alcuna trasmissione particolare sui focolai di ascoltazione della base cardiaca, mentre si apprezza bene sulle fosse sopraclaveari.

Sono — invece — normalmente pulsanti e facilmente apprezzabili a tutti i livelli i vasi degli arti inferiori: si palpa anche abbastanza bene l'aorta addominale.

Gli esami strumentali confermano in sostanza il reperto obiettivo.

L'esame fluoroscopico e radiografico del cuore mostra una ombra cardiovascolare normale; l'elettrocardiogramma è nei limiti; al fonocardiogramma si notano vibrazioni protomesosistoliche di frequenza medio-alta e di scarsa ampiezza sui focolai della base (Tav. 2).

La pressione arteriosa degli arti superiori non è registrabile col comune sfigmomanometro di Riva-Rocci. Col metodo oscillometrico — invece — si hanno valori di 90/60 mmHg a sinistra e di 70 mmHg, senza possibilità di apprezzare la minima, a destra: alle coscie P.A. 110/60 mmHg bilateralmente.

All'esame oscillografico (Tav. 1) gli arti inferiori presentano onde di morfologia e di ampiezza normali (con I.O. = 5 coscia dx; 5,5 coscia sn.; 7 gamba dx; 7 gamba sn.). Mentre agli arti superiori le oscillazioni compaiono al di sotto di 100 mmHg, hanno ampiezza ridotta e indice oscillometrico basso specialmente a destra (I.O. = 3,5 braccio dx; 4 braccio sn.; 1,5 avambraccio dx; 3 avambraccio sn.).

Lo sfigmogramma carotideo di destra ha una morfologia molto irregolare con ascesa lenta, sommità larga, scarso dicrotismo: a sinistra la morfologia è complessivamente identica, ma l'ampiezza — a parità di amplificazione — è molto più elevata (Tav. 1). Nelle stesse sedi è stato registrato il fonoarteriogramma che ha localizzato vibrazioni olosistoliche di alta frequenza con maggiore ampiezza a sinistra nei confronti della zona controlaterale (Tav. 1).

I reogrammi degli arti ripetono e chiariscono la morfologia degli oscillogrammi con più evidenti anomalie a destra (Tav. 1). E' interessante rilevare — però — che il flusso ematico determinato con questa metodica si presenta ridotto, ma entro limiti fisiologici, per tutti e quattro gli arti — almeno secondo i nostri standard (Arto superiore dx: Vs = 0,85; sn.: Vs = 0,80.

Arto inferiore dx: Vs = 0,71; sin.: Vs = 1,41). Il fotopletiagramma digitale mostra un tempo di cresta aumentato e una ampiezza ridotta specialmente a destra (Tav. 1).

Non è stato possibile eseguire finora un esame arteriografico.

Tra le prove funzionali, gli arti superiori si sono mostrati particolarmente sensibili al « cold test », al quale hanno risposto prontamente e vivacemente. Positiva è stata anche la prova del pugno di Ratschow, che ha dovuto essere interrotta dopo 1' per dolore ai gomiti e notevole impallidimento delle dita. Nei pochi secondi successivi alla fine della prova le mani sono diventate cianotiche.

Fra gli esami di laboratorio abituali, la V.E.S. ha presentato un indice lievemente aumentato (I.K. = 18); il titolo anti-streptolisinico è normale (150 U.); la R.W. è negativa; la proteina C-reattiva assente; nel protidogramma elettroforetico si rileva un lieve aumento delle gamma globuline. La intradermo-reazione alla tubercolina è stata vivacemente positiva.

Molto interessante è il referto oculistico per le particolari anomalie del fundus: Annessi integri. Mezzi diottrici trasparenti. Mobilità oculare indenne. Fundus: specialmente a destra, papilla di colorito normale ed a margini netti. Si notano numerose anastomosi artero-arteriose e artero-venose, alcune delle quali molto evidenti, a circa un diametro dall'emergenza della papilla, altre meno appariscenti, perchè anastomizzano arteria e vena dopo un decorso a fronte molto lungo e tortuoso. Regione maculare indenne (Dr. Speraddio).

* * *

La storia clinica ed il contesto obiettivo sembrano nel nostro caso abbastanza probativi per la malattia di Takayasu nella sua tipica espressione. In particolare, qualche elemento lascia sospettare l'esistenza di un terreno specifico: il ripetersi di ascessi sottomascellari nella prima infanzia, la V.E.S. piuttosto elevata, la r. di Mantoux molto positiva. Ma — in assenza di rilievi arteriografici e biotici — non si può che formulare semplici ipotesi. Tutt'al più sarà il decorso clinico a portare alcuni chiarimenti.

In questa sede, a noi premeva — più di ogni altra considerazione — richiamare l'attenzione sull'esistenza di queste forme morbose, probabilmente meno rare di quello che sembra, se non si trascurasse nell'esame obiettivo del malato il controllo sistematico dei vasi periferici.

Oltretutto soltanto la scoperta e lo studio di un numero sempre maggiore di casi potrà permettere di inquadrare meglio questo interessante capitolo di patologia vascolare, nel quale la medicina e la chirurgia moderne potrebbero aprire nuovi orizzonti terapeutici.

Autoriassunto

Dopo una rivista sintetica della malattia di Takayasu ed una raccolta della casistica pubblicata nel quinquennio 1960-1964, viene presentato e commentato un caso personale.

Bibliografia

- 1) ALONSO T.: Enfermedad sin pulso en las hernias. *ANGIOLOGIA*, 14, 132; 1962.
- 2) ARAVANIS CH., MICHAELIDES G.: Aortic arch syndrome. *ANGIOLOGY*, 12, 595; 1961.
- 3) ASK-UPMARK E.: On the pathogenesis of the hypertension in Takayasu's syndrome. *ACTA MED. SCANDIN.*, 169, 467; 1961.
- 4) BANGE F., DUX A., LANGE J., THURN P.: Zum Verschlussyndrom der supraaortalen Gefasse. *FORTSCHR. RONTGENSTR.*, 96, 597; 1962.
- 5) BENCHIMOL A. B., SCHLESINGER P., ANACHE M., CARNEIRO R. P.: Pulseless disease (A clinical, hemodynamic and angiographic study of 6 cases). *MAL. CARDIOV.*, 3, 489; 1962.
- 6) BONO C., MARSALA F.: Le sindromi obliterative dell'arco aortico. *RIV. PAT. CLIN.*, 17, 95; 1962.
- 7) CALDWELL R. A., SKIPPER E. W.: Pulseless disease; a report of five cases. *BRIT. HEART J.*, 23, 53; 1961.
- 8) DANARAJ T. J., HEE ONG W.: Obliterative brachiocefalic Arteritis (Pulseless disease). *AM. J. CARDIOL.*, 5, 277; 1960.
- 9) DE BAKEY M. E., CRAWFORD E. S., COOLEY D. E., MORRIS G. E., HEULY W. S.: Surgical consideration of occlusive disease of the great vessels arising from aortic arch. *CIRCULATION*, 22, 738; 1960.
- 10) DI GIUSEPPE F.: Osservazioni cliniche su 4 casi di sindrome da obliterazioni dei rami dell'arco aortico. *ACTA TERTII EUROP. CORDIS CONV.*, Pars Altera B, pag. 943; Roma, 1960.
- 11) DI MATTEO J., PICARD R.: Maladie de Takayasu. *COEUR ET MED. INT.*, 1, 151; 1962.
- 12) DOWLING J. L., SMITH T. R.: An ocular study of pulseless disease. *ARCH. OPHTHAL.* Chicago, 64, 236; 1960.
- 13) FABRA-JIMENEZ L. E. A.: Maladie de Takayasu. Syndrome de Marjorell-Fabré. Presentation d'un cas. *ACTA TERTII EUROP. CORDIS CONV.*, Pars Altera B, pag. 947; Roma, 1960.
- 14) FRIDMAN E. E.: Malattia di Takayasu (Malattia senza polso). *ARKH. PATOL.*, 22, 72; 1960.
- 15) GRUSZKA A., KAWECKI Q.: Un caso di malattia di Takayasu con lesioni ismiopatiche tipiche. *PAT. POL.*, 13, 361; 1962.
- 16) HIROSE K.: A study of fundus changes in the early stages of Takayasu-Ohtaishi (pulseless) disease. *AM. J. OPHTHAL.*, 55, 295; 1963.
- 17) INADA K., SHIMIZU H., YOKOYAMA T.: Pulseless disease and atypical coarctation of the aorta with special reference to their genesis. *SURGERY*, 52, 433; 1962.
- 18) JUDGE R. D., CURRIER R. P., GRACIE W. A., PIGLEY M. M.: Takayasu's arteritis and the aortic arch syndrome. *AM. J. MED.*, 32, 379; 1962.
- 19) MARIANI G., MAURY F.: Un cas de maladie de Takayasu en Afrique Noire. *ARCH. MAL. COEUR*, 55, 578; 1962.
- 20) MARTORELL F.: *Angiologia*. ED. MINERVA MEDICA, Torino, 1961.
- 21) MARTY J., MOLLARET L., CASTROS P., DULUC J.: A propos du syndrome de Takayasu. *ARCH. MAL. COEUR*, 53, 1358; 1960.
- 22) MCKUSICK V. A.: A form of vascular disease relatively frequent in the Orient. *AM. HEART J.*, 63, 57; 1962.
- 23) MILETTO G., GAUTIER H., VOGEL-SINGER P.: Sur un cas de maladie de Takayasu. *ARCH. MAL. COEUR*, 55, 1170; 1960.
- 24) MIRINOV P., APOSTOLOV L., PANISTA D.: Pulseless disease. *COR. ET VASA*, 3, 37; 1961.
- 25) NASU T.: Pathology of pulseless disease. A systematic study and critical review of twenty-one anatomicopathologic cases reported in Japan. *ANGIOLOGY*, 14, 225; 1963.
- 26) PARAMO-DIAZ M., DIAZ BALLESTEROS F.: Síndrome de obliteración de los troncos supraaórticos. *ANGIOLOGIA*, 15, suppl. 1; 1963.
- 27) PIAZZA M.: Un caso di malattia di Takayasu. *ATTI SOC. MED. BOLZANO*, 13, 45, 1964.
- 28) POPOVA A. I.: Malattia senza polso (sindrome di Takayasu). *TERAP. ARKH.*, 32, 78; 1960.
- 29) PORSTMANN W.: Die gezielte Angiographie des supraaortalen Aste als notwendige operative Massnahme beim Aortenbogenyndrom. *FORTSCHR. RONTGENSTR.*, 93, 735; 1960.
- 30) RATSCHOW M.: *ANGIOLOGIA*. C.E.A., Milano, 1962.
- 31) REAVES L. E., WASSERMANN A. J.: The Takayasu aortic arch syndrome. Report of a case with associated hypoplasia of the aorta and review of the literature. *ANGIOLOGY*, 15, 280; 1964.
- 32) SCHLIACK H., DAHL V. P.: Disturbi della circolazione cerebrale e sindrome dell'arco aortico. *DEUT. MED. WOCH.*, 84, 41; 1963.
- 33) SCIMARDIN B. M.: Síndrome dell'arco aortico (Malattia di Takayasu, malattia della mancanza di polso). *KARDIOLOGIJA*, 3, 64; 1964.
- 34) SERVELLE M., CHALUT J., GEORGE R., CORNU C.: Thrombose des branches de la crosse aortique. *ARCH. MAL. COEUR*, 53, 1005; 1960.
- 35) SOLTES L., KENDREY G., MARKOS G.: Malattia di Takayasu. Diagnosi preoperatoria e conferma biopsica. *MIN. CARDIOANGIOL.*, 10, 268; 1962.
- 36) SOMINSKII N. I., BIGESTAN V. Y., GINZBURG R. M., KIPPER D. R.: Tromboangiite obliterante dell'arco aortico (sindrome di Takayasu). *TERAP. ARKH.*, 32, 81; 1960.
- 37) STOJANOV P. K.: Morbo di Takayasu ad insorgenza acuta. *KARDIOLOGIJA*, 1, 87; 1962.
- 38) TAKAYASU M.: Case of queer changes in central vessels of retina. *ACTA SOC. OPHTH. JAP.*, 12, 554; 1908.
- 39) TARRET P., RYNKER G., SOLIGNAC H.: La fonction de sinus carotidien au cours du syndrome de Takayasu (obliteration des gros troncs de la crosse aortique). *PRESSE MED.*, 70, 2403; 1962.
- 40) TAUBERT G., BAUDISCH E., HOHEISEL P.: Zum Aortenboensyndrom (Marjorell-Fabré) und zur Arteritis segmentalis obliterans (Takayasu). *CHIRURG.*, 34, 483; 1963.
- 41) TITTARELLI R.: Su di un caso di arteriopatia obliterante a localizzazione brachiocefalica. *POLICLIN. SEZ. MED.*, 67, 361; 1960.
- 42) UEDA H.: Aortic arch syndrome; with special reference to pulseless disease and its variants. *JAP. HEART J.*, 4, 225; 1963.
- 43) YAMASHITA T., TAMURA H.: Recurrent-nerve paralysis in pulseless disease (Takayasu). *N.H.O.*, 10, 146; 1962.

OSPEDALE CIVILE VITTORIO EMANUELE III - MATERA
Divisione Medicina - Infettivi
Primario inc.: Dott. MARIO LO NIGRO

129 casi di Meningite tbc

Considerazioni clinico statistiche e terapeutiche

del

Dott. MARIO LO NIGRO

Nel 1952 in una comunicazione dal titolo « La nostra esperienza sulla terapia della meningite tubercolare », tenuta in una seduta delle conversazioni mediche del nostro Ospedale, concludevo: « Sembra veramente lontano il tempo in cui, posta la diagnosi di meningite tbc, si diceva crudamente ai parenti dei malati: non vi è alcuna speranza di guarigione, — eppure sono trascorsi appena sei anni dalla introduzione in terapia della streptomicina! — Ciò ci dà maggior fede nel nostro quotidiano lavoro e ci fa sperare in ulteriori progressi della nostra scienza sì da debellare definitivamente questa terribile malattia ed altre ancora non aggredibili ».

Tale speranza per la meningite tubercolare è diventata realtà e proprio per questo non mi sembra inutile riferire a distanza di dodici anni come si è operato e quanto si è fatto per questa malattia, prima nella Divisione Medica diretta sino a metà di quest'anno dal mio Maestro dott. Antonio Guerrichio, ed ora nella Divisione Infettivi.

Dalla fine del 1947, epoca in cui si cominciò ad avere sia pur saltuariamente un quantitativo utile di streptomicina, al 1952 avemmo in cura 49 malati affetti da meningite tbc con queste percentuali: il 57,15% di decessi, il 12,24% di migliorati ed avviati quindi per conto dell'INPS in altro Istituto di cura ed il 30,61% di guarigioni. Tale percentuale, brutta, per-

chè nei casi di morte avevamo compreso anche quelli che non diedero tempo di iniziare alcuna terapia attiva, in quanto giunti all'exitus in brevissimo tempo, ricalcava quelle avute da altri e, per la percentuale dei guariti, già sembrava miracolosa, e veramente un miracolo ci parve, fra l'altro, il caso di una meningitica gravida che portò a termine la gravidanza con parto di un feto vivo, vitale e sano.

Dal 1953 ad oggi abbiamo avuto in cura altri 80 malati con questi risultati senz'altro soddisfacenti e cioè: il 73,75% di guarigioni, il 18,75% di decessi, mentre il restante 7,50% riguarda malati trasferiti per conto dell'INPS in altri Istituti di cura e di cui abbiamo perso le tracce. Anche in questo caso abbiamo fatto una percentuale brutta in quanto nella cifra della mortalità e quindi degli insuccessi abbiamo compreso anche i malati giunti all'exitus dopo solo poche giornate di degenza. I risultati sono tanto più soddisfacenti se si tien conto dello stato di gravità nel quale i malati giungono all'Ospedale dopo lunghe degenze a domicilio, molto spesso senza che vi sia stato il sospetto della diagnosi e dopo lunghi tentativi terapeutici.

Suggestiva ci sembra la notevole diminuzione della mortalità dal 1956 in poi, quando fu aggiunto al trattamento con streptomycin, PAS e IAI quello con i corticoidi.

Infatti, mentre negli anni dal 1953 al 1955 su 28 malati curati avemmo 8 decessi con una percentuale del 28,50%, negli anni successivi su 52 malati abbiamo registrato soltanto sette casi mortali con una percentuale del 13,40%. E' certo che attualmente è unanimamente ammessa la possibilità di guarigione nella quasi totalità dei casi di meningite tubercolare dell'adulto, tempestivamente e correttamente trattata ed in fase terapeuticamente utile ed effettivamente le tappe che hanno condotto a tale affermazione sono quanto mai interessanti e penso non sia privo di interesse fare una rapida panoramica sull'andamento della affezione e sui vari ritocchi della sua terapia dalla scoperta della streptomycin ad oggi.

Lo schema di cura iniziale da noi usato era di 1 g. di streptomycin al giorno per via intramuscolare, di 10 ctg. di streptomycin nello speco per circa tre mesi quotidianamente, per altri due mesi ogni due giorni, per un altro mese ogni tre e poi una introduzione settimanalmente sino al 9° mese, epoca in cui normalmente dimettevamo i malati. A questo schema

base aggiungevamo il P.A.S. e le vitamine A, D e C. Con la scoperta dell'IAI completammo il trattamento con la somministrazione per via orale ed intramuscolare del farmaco giornalmente alla dose media di 300 mg. Iniziammo anche ad iniettarlo nello speco dopo il secondo mese di cura streptomycinica ed alternandolo con questa.

Da molte parti poi cominciarono a giungere segnalazioni sulla tossicità della streptomycin e sulle possibili complicanze dovute alla sua introduzione diretta nello speco come iperalbuminorrachia, xantocromia liquorale, emorragie meningeae, meningiti purulente sopraggiunte da contaminazione intratecale, alterazioni parenchimatose del neurasse, blocchi spinali ed in genere reazioni aracnoiditiche adesive e fenomeni neurotossici particolarmente frequenti sull'ottavo paio dei nervi cranici. D'altro canto fu anche stabilita con precisione la effettiva efficacia dell'IAI di cui fu dimostrata la spiccata diffusibilità anche quando somministrata esclusivamente per os, per cui furono di molto rimaneggiati gli schemi terapeutici nel senso della soppressione o quanto meno dall'alleggerimento del trattamento locale intrarachideo con streptomycin pur conservando sempre ed innanzitutto la via di introduzione generale isoniazido-streptomycinica.

Noi, effettivamente, con l'andare degli anni abbiamo ridotto notevolmente lo schema iniziale che prevedeva appunto massicci interventi intratecali e senza però giungere all'estremismo degli autori francesi che ritengono, per le forme abituali della malattia nell'adulto, ingiustificato il trattamento intrarachideo, iniettiamo attualmente nello speco i soliti 10 ctg. di streptomycin per i primi venti giorni di malattia, limitando poi le altre eventuali rachicentesi per i necessari controlli sull'andamento della malattia.

Con l'introduzione della corticoterapia si è avuto senz'altro un ulteriore miglioramento specie sul decorso iniziale della infermità, momento sicuramente il più pericoloso. Il rapido sfebbramento, la rapida ripresa delle condizioni generali, la rapida diminuzione dei segni di flogosi meningeae, che i corticoidi esplicano, hanno dato all'ormone un posto di primo piano nel trattamento ulteriore della malattia.

Infatti noi usiamo associarlo alla streptomycin nello speco nelle prime introduzioni dell'antibiotico oltre a continuarne

la somministrazione per os alla dose media di 20 mmg. pro die e per almeno 40,60 giorni.

Mi sembra inutile segnalare d'altronde la precisa indicazione della corticoterapia locale in casi di complicanze encefalistiche e concordiamo altresì con i numerosi autori i quali hanno con noi osservato che dalla introduzione della corticoterapia non è più stato dato di vedere in pazienti rivisti anche dopo anni alcun reliquato e tanto meno riprese del processo, abbastanza frequenti negli anni di trattamento chemio-antibiotico esclusivo.

Autoriassunto

L'A. sulla scorta di 129 casi di meningite tbc curati presso l'Ospedale Civile di Matera fa una rapida panoramica sull'andamento della affezione e sui vari ritocchi della sua terapia dalla scoperta della streptomicina ad oggi.

Bibliografia

- 1) CERRITO B., BRUNO F.: *GIORNALE DI MALATTIE INFETTIVE E PARASSITARIE*, 10, 591, 1957.
- 2) CONESE G.: *GIORNALE DI MALATTIE INFETTIVE E PARASSITARIE*, 2, 69, 1957.
- 3) COPAITICH T.: *GIORNALE DI MALATTIE INFETTIVE E PARASSITARIE*, 11, 1022, 1957.
- 4) DE PASQUALE N., RUSSO G., DE LETO VOLLARO P.: *GIORNALE DI MALATTIE INFETTIVE E PARASSITARIE*, 6, 355, 1964.
- 5) GEROLA M.: *GIORNALE DI MALATTIE INFETTIVE E PARASSITARIE*, 2, 164, 1964.
- 6) PETRONE P.: *GIORNALE DI MALATTIE INFETTIVE E PARASSITARIE*, 2, 77, 1957.

ISTITUTO D'IGIENE DELL' UNIVERSITA' DI BARI

Direttore: Prof. DANIELE PARVIS

**Ulteriori ricerche su un micobatterio atipico
(*M. aquae* var. *scrofulaceum*)
isolato da una affezione linfadenitica umana**

del

Dott. ROCCO MAZZARONE

In una precedente comunicazione abbiamo prospettato alcune ipotesi circa il possibile significato eziologico di un micobatterio isolato in un caso di linfadenite cervicale occorso alla nostra osservazione che, per i suoi caratteri, non poteva essere identificato come *M. tuberculosis* (Mazzarone, 1962).

Riferiamo ora su alcune ricerche, successivamente compiute, che ci permettono di rispondere, almeno entro certi limiti, ai quesiti eziologici che ci eravamo posti.

Riassumiamo in primo luogo le caratteristiche emerse dallo studio microbiologico più completo dello stipite in causa.

Morfologicamente il germe è bastoncellare, si colora positivamente col metodo di Gram, è intensamente acido-resistente.

Le colonie isolate sono emisferiche, lisce, lucenti, con tendenza a confluire in una patina cremosa, filante. Le culture, sia in terreno all'uovo che in agar glicerinato, si presentano di colore giallo arancio. La pigmentazione appare anche nelle culture tenute, durante il periodo del loro sviluppo, permanentemente al buio. E' pertanto da considerarsi scotocromogeno.

Un buon sviluppo della cultura si ha solo in 15 giorni a 37°C, scarsamente a 20°C; inibizione di sviluppo a 45°C.

Non resiste alla temperatura di 60°C per 4 ore.

Concentrazioni di 30 gamma/ml di SM, 5 gamma/ml di INI, 1 gamma/ml di PAS ne inibiscono lo sviluppo culturale.

Non produce niacina. L'attività catalasica presente a 20°C diminuisce, ma non si inattiva, dopo esposizione per 30 m. a 68°C.

Non presenta attività perossidasi. Riduce scarsamente i nitrati a nitriti. Non degrada il Tween 80. Il potere aritsulfatamico è scarsissimo al 15° giorno.

L'attività ureasica, già presente alla 4ª ora, diventa molto intensa alla 22ª ora, quando compare anche quella nicotinamidasi e pirazinamidasi. Assenti le altre amidasi prese in esame nel metodo di Bönicke (1962).

Le colture su vetrino in terreno di Youmans non danno origine a formazione di corde. Dubbio l'esito delle prove citochimiche di virulenza: rosso neutro e bleu Nilo.

Cavie del peso medio di 350 gr. inoculate per via sottocutanea con 1 mg. di patina batterica presentavano, a distanza di un mese, raccolte ascessuali locali, infiltrazione delle linfoghiandole regionali, qualche aderenza pleurica e peritoneale.

Delle altre cavie inoculate per via endoperitoneale con le stesse dosi, tre presentavano a distanza di un mese aderenze pleuriche e peritoneali, tre, morte rispettivamente al 10°, 13° e 15° giorno, presentavano abbondante essudato pleurico e scarso essudato siero-ematico peritoneale, lieve iperplasia delle ghiandole lombo aortiche, organi parentimali congesti; sulla superficie epatica piccoli noduli biancastri senza segni di caseificazione.

Nei preparati microscopici allestiti con l'essudato pleurico e peritoneale si osservavano microrganismi acido-resistenti sia nel citoplasma di cellule istiocitarie sia in sede extracellulare.

I risultati delle prove citate ci permettono di classificare il microrganismo descritto nel II gruppo di Runyon e precisamente, dato il caratteristico spettro amidasico che presenta, come *M. aquae var. scrofulaceum* (Bönicke, 1963).

Nel soggetto in cui fu isolato il microrganismo ora succintamente descritto, a circa un anno dalla guarigione del processo linfadenitico, abbiamo eseguito, nello stesso giorno, sulle regioni dorsali degli avambracci, prove intradermiche a sinistra con 1 UT di tubercolina (PPD-S) e a destra con una cor-

rispondente dose di sensitina (PPD) di *M. aquae var. scrofulaceum*. Abbiamo usato i derivati proteici purificati cortesemente inviati dallo Statens Serum Institut di Copenhagen. Dopo 72 ore il diametro dell'infiltrato prodotto dalla sensitina del *M. scrofulaceum* era di 18 mm., quello prodotto dalla tubercolina di 10 mm.

In analoghe prove intradermiche eseguite su 542 scolari dai 10 ai 16 anni abbiamo ottenuto, in 10 casi, infiltrati con diametro medio nettamente maggiore di quello che, negli stessi soggetti, era prodotto dalla tubercolina (*).

Tale dato e il frequente reperto da noi ottenuto (Parvis, Mazzarone e Caroli, 1963) di *M. aquae var. scrofulaceum* in acque di varia natura nella stessa zona del materano, in cui risiedono i soggetti sottoposti alle prove allergiche, sono ulteriori elementi che ci inducono a ritenere probabile il nesso eziologico tra l'affezione e il micobatterio in causa.

E' evidente l'interesse di indagare su altri casi clinici analoghi per meglio valutare la reale importanza eziologica del *M. aquae var. scrofulaceum* e con quale frequenza esso ricorra in patologia umana.

(*) I dati analitici su questo argomento saranno esposti in altra nota in collaborazione con Caroli e d'Ambrosio.

Bibliografia

- BONICKE R.: *BULL. UN. INT. TBC*, Paris, 1962, 33, 13.
BONICKE R.: in *ANDBUCH DER KINDERHEILKUNDE*, Berlin, 1963.
MAZZARONE R.: *ATTI SOC. LUC. MED. CHIR.* 1692, 2, 1.
PARVIS D., MAZZARONE R., CAROLI G.: *ANN. SELAVO*, 1963, 5, 793.

OSPEDALE PROVINCIALE S. CARLO - POTENZA
Direzione Sanitaria

Compiti e latitudine dell'educazione sanitaria

dei

Prof. PASQUALE PONTRANDOLFI

L'interessamento con il quale in seno alla nostra Società è seguito e dibattuto quale che sia movimento medico sempre che venga a rivestire qualche particolare carattere od a presentare qualche speciale aspetto, mi ha sollecitato a portare in questa Seduta alla Vostra attenzione l'istanza sociale della Educazione Sanitaria. Sorge questa in uno con i numerosi altri problemi relativi alla Medicina Sociale, da quei movimenti originati da esigenze nuove comparse, specie nel corso di questi ultimi anni, a seguito della evoluzione sociale, la quale gradualmente anche alla Medicina ha impresso, come in altri settori, spinte rinnovatrici come quella che la sta portando ad assumere la veste di vero e proprio servizio sociale.

Scopo della nostra comunicazione è di portare a conoscere più da vicino gli aspetti della medicina educativa ed a stimolare la volontà di ciascuno a propugnarne l'interesse con il richiamare su di essa in ogni possibile opportuna occasione, l'opinione pubblica.

Agli interventi statali diretti alla tutela sanitaria della Nazione, la collettività ed il singolo, devono ormai anche essi direttamente partecipare, ed a tal fine si rende necessario far conoscere e comprendere, mediante adeguato insegnamento, come si possa in maniera attiva e come si debba in maniera cosciente ed intelligente, appoggiare l'operato medico che intende promuovere lo stato di buona salute, quello indicato dall'O.M.S.

quale completo benessere fisico, mentale e sociale delle Nazioni. A tale scopo, nella lotta, anche il singolo individuo deve essere combattente con il rango di corresponsabile, stante che egli sarà chiamato a dover applicare poi da sè, per sè e su di sè, tutte quelle provvidenze e previdenze che l'educazione sanitaria gli avrà indicato e che, di buon grado accettando e seguendo, lo aiuteranno a salvaguardare il suo stato di salute.

L'intervento medico nell'educazione non sarà di ordine curativo ma di ordine squisitamente profilattico, aspirando a divulgare, in maniera a tutti comprensibile, quel che in tema di salute, riflette: la profilassi, la diagnosi precoce, la reintegrazione sociale, l'igiene, l'alimentazione, il lavoro, l'impiego del tempo libero; in effetti far conoscere il più largamente possibile ed in definitiva pratica analisi, quali i pericoli da evitarsi. In tal modo la collettività potrà venire a prendere coscienza e conoscenza delle possibilità molteplici offerte dalla Scienza Medica al diritto alla salute tal come è sancito da ogni moderna Costituzione.

L'educazione sanitaria, svolgendo nella moderna Società azione tendente a promuovere lo stato di buona salute fisica e psichica dell'uomo, da un lato studia i complessi fattori alla di lui vita legati, e dall'altro postula, attraverso opera di informazione e divulgazione continua, una partecipazione diretta, un impegno responsabile, un interessamento cosciente e convinto da parte di tutti. Ma perchè sia dato al cittadino la possibilità di intelligentemente collaborare, è necessario che sia portato alla sua conoscenza, con sufficiente chiarezza, quanto in determinati momenti della sua vita gli possa, l'ambiente esterno, riuscire dannoso, e di quanto negativo possa ridondare su di lui e sulla sua famiglia, sul suo lavoro e sul lavoro della collettività, ogni comportamento che si allontani da quello che la Medicina, nella sua azione persuasiva di educazione sanitaria sociale e popolare, indica come indispensabile a seguirsi e come più utile ad applicarsi, nel conseguimento e nel mantenimento razionale del benessere personale e sociale.

Dovrà il cittadino, nella presa della nuova coscienza, aderire a necessità e doveri, comprendendo di essi finalità e scopi, cosciente che se la Medicina, nella protezione medico-sociale delle popolazioni, chiede la partecipazione del singolo al servizio

pubblico e se insegna un nuovo modo di essere, è solo a scopo ed a interesse pubblico e privato, e che non si tratta di ingerenza quando, ritenendole dannose od errate, cerca di influenzare credenze, comportamenti, tradizioni, abitudini, preferenze. Deve il singolo, nell'opera e nell'azione educativa capillare che la Medicina persegue, prestarsi per vincere resistenze che si opponessero a cambiamenti resi di volta in volta necessari dalle possibili evoluzioni dell'ambiente e dalle necessità imposte dal progresso. Dovrà ancora capire che l'attenzione particolare di cui la Medicina lo circonda, non è un postulare doveri, tal come da parte del singolo chiamato da essa alla collaborazione, non è acquisizione di diritti, ma che il tutto è unicamente in funzione di richiamo e di stimolo per la sanità del corpo e della mente.

Fin qui, per sommi capi, il ruolo dell'educazione sanitaria sociale; quale poi la sua sfera di azione?

L'attività educativa, nella sua pratica applicazione, può esplicarsi nell'ambito delle malattie sociali, nell'ambito della scuola ed in quello del lavoro, in seno alla famiglia, nel settore alimentare, in quello dell'emigrazione e delle migrazioni, nello sport, nelle associazioni religiose ed in quelle politiche. In una parola in ogni ambiente, individuale e di gruppo, dove è possibile fare acquisire all'uomo quelle nozioni e cognizioni, l'apprendimento e l'applicazione delle quali, lo porteranno non solo alla salute, sia individuale che collettiva, ma anche al mantenimento ed alla efficienza di essa, scopo per l'appunto perseguito dall'educazione sanitaria, alla quale purtroppo non si è provveduto a dare ancora concreta ed unitaria organizzazione, che auspichiamo possa avvenire quanto prima a seguito della completa trasformazione della struttura sanitaria del nostro Paese, tuttora in discussione, sperabile di ancora breve momento.

Avendo desiderato con questa rapida comunicazione unicamente sottolineare alcuni degli aspetti dell'Educazione Sanitaria, e sull'importanza che essa riveste attirarne l'attenzione, termino quindi, ed auguro che essa possa trovare al più presto quel posto di preminenza che le compete come efficacissimo ed insostituibile mezzo per raggiungere la integrale protezione medico-sociale dell'individuo e delle popolazioni di tutto il mondo.

**I problemi nella lotta alle malattie sociali
ed i Centri di Medicina Sociale**

del

Prof. PASQUALE PONTRANDOLFI

I fatti nuovi che sono venuti a verificarsi nella Medicina ed ai quali nell'odierno momento stiamo assistendo, se hanno da una parte consentito il raggiungimento di progressi notevoli riguardanti le conoscenze biologiche e cliniche, la cui evoluzione ha altrimenti orientato le dottrine sugli stati morbosi, consentendo parimenti nuove possibilità per la terapia, hanno altresì determinato dall'altra nuove concezioni, le quali a loro volta hanno portato a trasformazioni di alcuni degli aspetti della Medicina e, tra i tanti, quelli concernenti la concezione dell'individuo il quale ormai non può più essere visto solamente come esclusivo obiettivo, bensì ora, anche come unità sociale della collettività, immerso nel seno della moderna Società.

Le modificazioni conseguenziali inevitabilmente condizionatesi, determinano squilibri nei rapporti degli elementi per cui di pari passo sorgono inconvenienti e si prospettano difficoltà, dall'insieme emergendo problemi per il cui superamento necessitano impegni nuovi che, nel caso del nostro assunto, quello cioè delle malattie sociali, hanno da essere comunitari.

Se si desidera tenere il passo con le necessità moderne, o meglio attuali, e con gli obiettivi del momento, che tutti, non mai come adesso, richiedono alla Medicina valido apporto di contributo competente per il raggiungimento di un adeguato sviluppo socio-economico attraverso la sicurezza sociale, fa uo-

po studiare i problemi che vi hanno attinenza e che formano oggetto di nuovo vasto capitolo, quello che potrebbesi intitolare del mondo sanitario sociale.

Studiare i fenomeni della sociologia medico-sanitaria, significa indagare su tutto ciò che può condizionare ed entrare nel concorso di loro determinismo. In questo senso dev'essere investigare sulle cause patologiche e sugli agenti patogeni; esaminare sia i fattori biologici che quelli ambientali, demografici, economici e culturali, come quelli igienici, pubblici e privati individuali; valutare il tenore di vita e la vita stessa psichica e materiale individuale e di gruppo; vagliare l'alimentazione e le possibilità e risorse di essa; indirizzare ricerche sulle condizioni del lavoro, della civilizzazione e dell'ordinamento politico. L'operato e l'operabile della Medicina Sociale, applicabili, scaturiranno da tutti questi fattori e da tutti questi studi, i quali non potranno che portare nei fini pratici tecnico-assistenziali, se non al raggiungimento, mediante adeguato ordinamento sanitario organizzato, di quell'obiettivo finale rappresentato dall'uomo bisognoso di essere protetto sia come individuo che come unità collettiva, nell'interesse e suo e della Società.

Una malattia, per essere considerata sociale, deve interessare non solo profondamente la Società ma rivestire anche una particolare natura e forma morbosa epidemiologica per alta frequenza e notevole incidenza, per continuità di permanenza e gravità; presentare inizio subdolo, insidioso e decorso prevalentemente cronico spesso notevolmente invalidante; necessitare di una profilassi organizzata; essere passibile di modificazioni attraverso l'azione sociale sistematica; pesare sulla famiglia, sulla Società e sul Lavoro, con danno economico, e grave onere non sostenibile né sopportabile altrimenti che dalla collettività organizzata vale a dire principalmente dallo Stato.

Questi, tra i più importanti e salienti, i caratteri e gli aspetti che una entità morbosa deve possedere per acquisire qualificazione e diritto ad essere ammessa nel novero delle malattie sociali a termine di quanto stabilito nei Decreti 20 dicembre 1961 e 20 febbraio 1963 che determinano ed elencano le malattie sociali per le quali è applicabile il dispositivo del Decreto 11 febbraio 1961 n. 249 che contiene anche le norme secondo cui sono da istituirsi e costituirsi gli appositi Centri propri per le ma-

lattie sociali e per i quali lo stesso Decreto detta compiti e finalità.

E' utile subito richiamare l'attenzione su di un aspetto che di volta in volta potrà condizionare il fare o meno considerare sociale una malattia, quello cioè connesso al fattore territoriale. Restringere nel numero le malattie sociali, a seconda dei luoghi e delle regioni, alcune ammettendole quando si presentassero con i caratteri su detti, altre escludendole quando non colpissero in modo significativo popolazioni di talune zone, comporta automaticamente l'istituzione solamente di quei Centri veramente necessari per quella data Provincia, con l'esclusione degli altri elencati nel detto Decreto. Con ciò si otterrà non solo concentrazione di mezzi e di sforzi ma anche un conglobamento, specie organizzativo e finanziario, senza sperperi. Tutto questo vale specialmente per la nostra Provincia e fors'anche per la nostra Regione, stante le ben note situazioni ambientali ed economiche che presso di noi rivestono un carattere predominante condizionante molte attività e quindi quelle anche che dovranno svolgersi intorno alle malattie sociali. Da noi, come d'altronde in quasi tutto il Paese, la malaria non ha più ragione di essere considerata malattia sociale essendo stata ormai presso che completamente eradicata, per cui è venuto meno uno degli aspetti caratteriologici, quello cioè di colpire indiscriminativamente larghi strati di popolazione con azione continua e deleteria attraverso il tempo. Altrettanto può dirsi per altre malattie che non hanno più od hanno perso i caratteri precipui di malattia sociale, tale tra noi, il tracoma, in altri tempi, per quanto recenti, notevolmente e costantemente presente nella nostra Provincia e che attualmente può dirsi presso che scomparso; mentre che, come malattia sociale, deve esso ancora essere considerato in Province a noi limitrofe dove tuttora si presenta costante e di notevole incidenza.

Gli sforzi altra volta rivolti a certe malattie sotto l'aspetto sociale, possono invece adesso essere concentrati per la rilevazione di altre malattie, presso di noi ancora non del tutto indagate nella loro reale esistenza e conoscenza, tali le microcitemie e l'anemia microsferocitica. Così pure, mentre presso di noi possono attualmente non ancora essere prese in considerazione come malattie sociali, le tossicosi da stupefacenti e da sostanze psicoattive, è ben giunta invece l'ora che siano con-

siderate e con la massima urgenza, come malattie sociali, i traumi conseguenti ad accidenti del traffico, attualità del momento, sentita ormai anche qui da noi e necessitante per tanto del suo apposito Centro.

Potrebbero, in alcuni altri momenti, divenire sociali malattie attualmente non tali, o tali ridivenirne alcune già superate, sempre che alla caratteristica di incidenza venissero ad unirsi le caratteristiche di continuità, di permanenza nel tempo e nello spazio, in uno con la portata collettiva dell'onere economico. A tal proposito, avanza la proposta di non istituire qua e là Centri per singole malattie sociali, ma un Centro Regionale unico, che diagnostichi, studi, pubblicizzi e prevenga tutte quelle affezioni che, in quella Regione, rappresentano un problema sociale, così che all'immancabile contenimento conseguito per una malattia sociale, non abbia da sopravvivere il suo Centro, svuotato ormai di ogni finalità; solo un Centro Regionale potrà aprire o chiudere Centri senza proporre all'economia sociale nazionale particolari oneri attuariali.

I problemi pubblici, evidentemente non rinvergono sempre, nella istituzione e moltiplicazione dei servizi e nell'aprirsi di nuovi uffici, la loro soluzione, ma certo è che per rendere tangibile ed integrale la protezione medico-sociale della popolazione anche da noi, tanto quanto in altri Paesi è stato realmente dato realizzare, sarebbe ora, seguendo quel che le nostre leggi desiderano ed indicano, di porre mano all'opera, e siccome ho l'onore di parlare in seno alla nostra Società e quindi delle cose e problemi che riguardano la nostra Regione, iniziare con l'ovviare sperequazioni mediante l'adeguato concentrarsi delle poche forze da noi esistenti, tramite una vigilante economia ed una saggia amministrazione, sotto la guida e con l'esperienza di persone competenti, affiancate da personale precipuamente allo scopo da noi stessi istruito, e tutto ciò potremmo realizzarlo, con l'appoggio delle competenti Autorità Provinciali, nell'ambito dell'Ospedale Provinciale S. Carlo. In poche pratiche parole, l'onestà toglierà di mezzo uno stato di cose dovute a volte a situazioni scaturenti da divergenze di opinioni ed a volte dipendenti da spunti polemici personalistici; l'operosità correggerà gli squilibri; la serietà e la serenità degli intenti pianificherà ed unificherà i regolamenti.

Ma se con questa mia comunicazione ho desiderato unicamente prospettare e sottolineare alcuni aspetti concernenti taluni problemi nella lotta alle malattie sociali, è bene che venga ormai più partitamente alla trattazione pratica dell'argomento.

I problemi inerenti ai Centri per le malattie sociali, hanno da essere studiati sotto due aspetti; di ordine generale, uno, di ordine locale, l'altro, quello zonale-regionale.

I quadri direttivi, penso, devono venire da persone che abbiano appreso e conseguito la loro formazione, nelle Università, dove in tutte, con indirizzo unitario-standard, per le finalità didattiche e pratiche future, saranno addestrati Medici nella teoria e nella pratica riguardanti le malattie sociali considerate entità patologiche nazionali, e che potranno, progressivamente e sempre più marcatamente, fare inserire la Medicina nella sicurezza sociale del Paese. Durante il Corso d'insegnamento universitario d'Igiene, dev'essere impartito non superficiali e generiche nozioni ma profonde ed ampie cognizioni sulle cause patologiche e sulla patologia nelle e delle collettività umane, con speciale riguardo alla comparsa ed alla evoluzione di ogni fenomeno morboso riguardante le varie popolazioni. Modernizzare l'insegnamento dell'epidemiologia nel nuovo capitolo delle malattie sociali con concetti attuali, visti momento per momento dell'evoluzione della vita sociale dei tempi. Parallelamente, a livello degli Ospedali Provinciali, dovrebbero impartirsi l'insegnamento e la pratica per la formazione del personale adatto e specializzato che con competenza dovrà cooperare per il buon funzionamento dei Centri per le malattie sociali.

Un altro problema che pure è da vedersi sotto l'aspetto generale ed unitario è quello della istituzionalità dei Centri per le malattie sociali che dovrebbero godere di completa autonomia e di una ripartizione esclusiva, dal centro alla periferia, cioè dal Ministero della Sanità ai Centri regionali o provinciali. I Centri regionali e provinciali, ritengo, siano da affidare agli Ospedali, la loro vigilanza all'Organo sanitario statale provinciale, vale a dire all'Ufficio del Medico Provinciale.

Presso l'Ospedale e possibilmente in esso, la Direzione dei Centri per le malattie sociali, gode di autonoma struttura e coordina i vari Centri, come enti e come personale, nella sistematica teorica e pratica, come pure nei rapporti funzionali, organiz-

zativi ed amministrativi, unificando, con l'eliminazione di interferenze, anche tutti gli altri organi che svolgono, spesso parallelamente ed in doppiione con le finalità proprie dei Centri, funzioni di sanità pubblica assistenziale, vale a dire alcune organizzazioni sanitarie provinciali, qualche settore degli enti mutualistici ed assicurativi, alcune delle prerogative assistenziali volute dalle Amministrazioni degli stessi Ospedali presso i quali o nei quali, avrebbe sede ed uffici la Direzione dei Centri.

Questo assunto riguardante la struttura dei centri scaturisce per connessione diretta da quello riguardante la di loro funzione, rinvenendone riscontro nello stesso provvedimento legislativo in cui, finalismo e compiti, sono enunziati, e nel quale è altresì previsto l'Ospedale come Istituto per i Centri.

Nell'Ospedale, la Direzione Sanitaria dei Centri, ha compiti di coordinazione senza attività di carattere specificamente operativo, compito questo, di autonoma prerogativa dei singoli Centri, ognuno per la sua parte tecnica.

Alla Direzione Sanitaria dei Centri è devoluto: lo studio di tutti i problemi, le risultanze dei quali formeranno il campo di azione dei singoli vari Centri; la propaganda sanitaria e le direttive di essa; la ricezione, raccolta, elaborazione, classificazione, divulgazione dei dati e delle risultanze conseguiti dai Centri attraverso la loro attività.

La Direzione Sanitaria dei Centri inoltra all'Ufficio del Medico Provinciale le relazioni, le proposte, le necessità, globali e singole; coltiva le pubbliche relazioni e divulga le notizie sui risultati; indice riunioni delle équipes dei Centri.

Dalla Direzione Sanitaria dei Centri partono direttive ed indicazioni, ed in essa si immettono tutte le conclusioni operative dei vari Centri; l'una li sostiene nei loro interessi e gli altri l'alimentano con le loro conquiste e con i loro risultati teorici e pratici.

Tutto il personale di qual si voglia categoria, dipende dalla Direzione Sanitaria dei Centri e tutti i servizi operanti nei Centri fanno capo ad essa.

L'accordo, la collaborazione e la pratica funzione amministrativa, avvengono tra la Direzione Sanitaria dei Centri, la Direzione Sanitaria dell'Ospedale, e l'Amministrazione Ospedaliera.

Uno schema organizzativo a circuito che dal centro va alla periferia e da questa ritorna al centro, potrebbe essere così concepito ed attuato: 1) Direzione generale Regionale o Provinciale, con sede nell'Ospedale Principale, 2) Centro Regionale o Provinciale di... (singolo centro di ognuna delle classificate Malattie Sociali, per quelle ritenute presenti nella rispettiva zona-territoriale), 3) Centri (minori) in sede di Ospedali di categoria inferiore a quella dell'Ospedale del Capoluogo della Regione o della Provincia, 4) sottocentri Comunali.

Per quanto riflette compiti ed attività, i Centri Regionali o Provinciali rinvencono il loro mandato in quel che è sancito dal Provvedimento Legislativo, e propriamente ogni singolo Centro: promuove, effettua, provvede, eroga, cura, previene, indaga, riceve ed organizza. Nei Centri minori periferici, si procederà al dépiage, all'osservazione ambulatoriale, al controllo ambulatoriale; e tutte le risultanze e tutte le segnalazioni saranno dirette alla Direzione Sanitaria Regionale o Provinciale dei Centri che provvede alla classificazione ed allo smistamento al corrispettivo Centro Provinciale. Nei Sottocentri Comunali diretti dall'Ufficiale Sanitario: osservazione e controllo ambulatoriale; segnalazioni alla Direzione Generale.

Dai sottocentri, ai e dai centri ospedalieri periferici per le Malattie Sociali, in singoli casi anche direttamente ed autonomamente, avverrà lo smistamento al competente Centro Regionale o Provinciale, dove si procederà al controllo, agli ulteriori accertamenti, alla diagnostica speciale, alla terapia od alla indicazione di essa da praticarsi poi nel sottocentro di appartenenza del malato. Salvi particolari casi per i quali il Ricovero Ospedaliero potrà essere ordinato direttamente dal Direttore dei Centri Minori o dall'Ufficiale Sanitario in qualità di Dirigente il Centro Comunale, i ricoveri, quando necessari, nello Ospedale Principale o Provinciale, per degenza e cura, saranno unicamente ordinati dal Dirigente il Centro Regionale o Provinciale presso il quale è stato osservato il caso clinico.

Ogni controllo è di pertinenza dell'Ufficio del Medico Provinciale.

L'amministrazione, centrale e periferica, sarà affidata all'Ente Ospedaliero ospitante al quale, a tipo consorziale, affluiranno a scopo di mantenimento e funzionamento dei Centri, i

contributi ministeriali, quelli provinciali e comunali od inter-comunali, quelli degli Istituti mutualistici e previdenziali, gli incassi delle ospedalizzazioni, ecc.

Collaborazione tra tutti i piani, sia organizzativi che finanziari e sanitari, e tra le Amministrazioni: Statale, Provinciale, Comunale, Assistenziali, Ospedaliere; renderà integrale la protezione medico-sociale della popolazione.

Dunque, adatte strutture organizzative altamente qualificate che consentano di mettere a disposizione della comunità le più efficienti misure preventive, diagnostiche, curative, di assistenza e di recupero. Corpo sanitario specializzato nel proprio specifico campo ed in quello sociale. Personale ausiliario qualificato. Mezzi ed attrezzature adeguati ed aggiornati. Questi in linea generale i principali fattori per il successo nella lotta contro le malattie sociali.

Ad essi si deve aggiungere un'adeguata educazione sanitaria che valga ad ottenere la consapevole e fattiva collaborazione e partecipazione della popolazione. A proposito di questo, mi si consenta avanzare una proposta che potrebbe apparire singolare od essere giudicata ingenua. Onde stimolare, e la coscienza sociale e l'afflusso ai Centri per le Malattie Sociali, potrebbe riuscire utile erogare gratuitamente i mezzi di trasporto pubblici a tutti quelli che spontaneamente od attraverso i servizi sanitari di concentramento operanti nella circoscrizione, ai Centri si dirigono. Stante poi le nostre particolari situazioni locali e finanziarie, il servizio di trasporto gratuito allevierebbe ed allieterebbe i bisognosi di difesa della salute.

Ed ancora una proposta: il Ministero della Sanità potrebbe concordare con una Società Assicuratrice, una polizza per chi sia riconosciuto dai Centri affetto da una malattia sociale, così da essere preso in forza come individuo controllato e tutelato per tutto il tempo di durata della malattia e quando ne sia il caso per tutta la restante sua vita.

Un ultimo concetto desidero puntualizzare, cioè quello che l'azione di profilassi e di prevenzione deve essere parallela e di uguale intensità all'azione diagnostico-terapeutica.

Giunti così alla conclusione del nostro dire, si potrebbe mettere anche in forse la necessità dei Centri, perchè quando si potesse, secondo le ottime intenzioni di alcuni pensatori, ot-

tenere ed avere una totalitaria Assistenza Sanitaria sul piano della Sicurezza Sociale mediante ed attraverso l'istituzione di un Servizio Sanitario Nazionale Statalizzato, il che implica una completa trasformazione della struttura sanitaria del nostro Paese, scomparirebbero i Centri ma con essi anche tante altre strutture, sovrastrutture e sottostrutture, tutte assorbite, nella unificazione globale, dall'unico Ente Statale, sotto la disciplina e le direttive del quale e su tutto il territorio nazionale, verrebbero ad essere realizzati ed applicati, in forma unitaria ed ugualitaria, tutti i diversi aspetti della Medicina Sociale.

Augurandosi che possa realizzarsi un Ministero Unificato Generale di Salute Pubblica, nell'attesa ed allo stato attuale, anche i Centri per le Malattie Sociali hanno la loro ragione di essere e si ritroverebbero utili al momento opportuno.

OSPEDALE PROVINCIALE S. CARLO - POTENZA
Divisione Ortopedica-Traumatologica
Primario: Dott. PASQUALE STOLFI

**La nostra esperienza sulla vite di Goidanich
nel trattamento delle fratture del collo femorale**

del

Dott. PASQUALE STOLFI

La frattura del collo femorale nelle persone anziane può portare, se non curate, alla morte, non tanto per lo choc traumatico che può determinare, quanto per le inevitabili complicanze polmonari, cardio-circolatorie, renali e per la facile comparsa delle piaghe da decubito.

La cura non è facile specie se si pensa alle condizioni anatomiche e biologiche locali e alla sfavorevole fragilità di buona parte di questi infortunati.

Indubbio è stato il progresso nella cura della frattura del collo femorale quando si è realizzata e diffusa l'osteosintesi.

L'esperienza ha insegnato che tali fratture devono essere operate, perchè la riduzione e la contenzione con mezzi esterni ha determinato una notevole percentuale di insuccessi.

La fissazione della frattura con mezzi di sintesi, invece, consente di realizzare condizioni locali e generali favorevoli al processo di consolidazione della frattura, perchè, l'osteosintesi ottiene la immobilizzazione dei capi di frattura, cosa che non è possibile ottenere con i mezzi esterni, di immobilizzazione sia per la sproporzione esistente fra i due frammenti, sia per la forma del frammento prossimale libero nell'articolazione, sia per le forze muscolari che agiscono sul capo distale della frattura.

L'osteosintesi inoltre evitano che questi fratturati mantengano la immobilità che è la causa determinante le complicanze polmonari e cardio-circolatorie troppo spesso fatali.

Nè l'età avanzata dei pazienti, nè le precarie condizioni generali costituiscono motivo di controindicazione all'intervento, perchè se esso è eseguito con buona tecnica è poco traumatizzante.

Per tali motivi non è giustificato, nelle fratture del collo del femore, per il chirurgo ortopedico, assumere un atteggiamento rinunciatario perchè tale atteggiamento è imperdonabile soprattutto per il fatto che l'esperienza di quasi tutti gli Autori, che hanno scritto sull'argomento, insegna che queste fratture, se trattate con l'osteosintesi, consolidano in un'altissima percentuale di casi anche in individui molto vecchi e in non buone condizioni generali.

La rinuncia, non giustificata, non deve far dimenticare che condanna questi fratturati ad una invalidità gravissima, che quasi mai trova compensi funzionali, data la età avanzata di quasi tutti gli infortunati di tale lesione?

Inoltre l'astensione determina una mortalità altissima.

Noi nel nostro ospedale trattiamo chirurgicamente con la osteosintesi tutti gli ammalati fratturati di collo di femore, tranne quelli le cui condizioni generali sono tali da far escludere ogni possibilità di sopravvivenza, che, peraltro, per noi è la sola vera controindicazione.

Adoperiamo come mezzo di osteosintesi la vite con placca di Goidanich, al quale da questo convegno sento il dovere di rivolgere i sensi della mia più profonda gratitudine per gli insegnamenti ricevuti e le espressioni più vive della mia stima per il migliore dei maestri, il quale perfezionando la vite di Putti e lo strumentario chirurgico, ha permesso ai chirurghi ortopedici di eseguire l'intervento di avviamento in un tempo molto breve e con risultati molto interessanti.

TECNICA OPERATORIA

Previa preparazione dell'ammalato si sistema lo stesso sul letto operatorio con trazione longitudinale all'arto fratturato. L'anca è atteggiata in flessione di 20° circa con abduzione di 15°

circa e ginocchio flesso di circa 30°, la rotazione interna è mantenuta da uno degli assistenti.

Ricercato al triangolo di Scarpa, il battito della femorale, che, corrisponde al centro dell'epifisi, si congiunge questo punto al gran trocantere per mezzo di un'asta metallica centimetrata temporaneamente fissata alla cute.

Un controllo xgrafico nelle due proiezioni assicura il grado di riduzione.

L'asta metallica centimetrata costituisce il punto di repere sia per la direzione da conferire al perforatore che la indicazione della lunghezza della vite da adattare.

Quasi sempre operiamo in anestesia generale.

Preparazione del campo.

Incisione longitudinale latero-esterna iniziata poco al di sotto del gran trocantere parallela al massimo asse dell'arto. Dopo l'emostasi dei vasi superficiali si incidono il tensore della fascia lata e le carni del vasto esterno. Con scollaperiostio si staccano le inserzioni muscolari sia anteriormente che posteriormente sino a liberare completamente la fossetta sottotrocanterica. Due divaricatori di alluminio mantengono aperti i margini della ferita per tutti i tempi successivi dell'intervento.

Tenendo presente il repere stabilito precedentemente si introduce il perforatore montato su trapano elettrico provvisto di fresa e di limitatore graduabile di profondità, dirigendolo per qualche centimetro verso l'epifisi con opportune inclinazioni sui due piani ortogonali.

Lasciato il perforatore in sito si esegue controllo xgrafico nelle due proiezioni per accertare la esatta centrazione del collo e per modificare eventualmente l'orientamento successivo; quindi si completa la perforazione del collo e dell'epifisi e con la fresa si scava nella corticale esterna la tacca per la testa conica della vite.

Scelta la placca meglio adattabile alla fossetta, la vite viene montata su di essa e introdotta nel tunnel osseo preparato. Prima di procedere alla definitiva sistemazione e fissazione del mezzo di osteosintesi viene praticato con apposito perforatore, montato anch'esso su trapano elettrico, il tragitto per la vite della placca lunga 3,5-4 cm la cui punta deve raggiungere e non superare la corticale diafisaria interna.

Completa l'intervento l'avvitamento a forza dei mezzi metallici. Nuovo controllo xgrafico, prima della ricostruzione a strati dei piani, per giudicare la esatta lunghezza della vite la cui estremità deve distare dalla superficie articolare epifisaria almeno 1 centimetro.

* * *

Con questo metodo di cura chirurgica abbiamo operato 79 pazienti di età variabile da 59 a 89 anni.

Giudichiamo la tecnica semplice, di facile esecuzione, possibile in tempo molto breve, poco traumatizzante, e con risultati veramente soddisfacenti. Siamo sicuri perciò che il metodo sarà molto diffuso.

Possiamo dire con tutta franchezza che la nostra esperienza si è dimostrata positiva nettamente per due ordini di fattori, che per noi, data la fragilità di questo tipo di ammalati, hanno una importanza notevole per la ripresa funzionale e la restitutio ad integrum della alterazione osteo-articolare.

Il primo fattore è che nella vite con la placca abbiamo creduto di poter fidare eliminando, dopo l'intervento, ogni mezzo di immobilizzazione esterna, infatti non abbiamo mai eseguito l'apparecchio gessato, e non abbiamo mai notato alcun incidente che ci facesse desistere da tale tecnica. Abbiamo, anzi, permesso la levata degli ammalati e la deambulazione con staffa di scarico con appoggio pelvico, in decima giornata; cosa molto importante ed utile in questi soggetti facilmente colpiti da complicanze polmonari e cardio-vascolari da immobilità.

Il secondo fattore è rappresentato da una abbreviazione del periodo di consolidazione della frattura, che nei casi da noi controllati e studiati; si è dimostrata possibile in un tempo che va da due a quattro mesi e perciò con una media di 90 giorni dalla data dell'intervento.

In solo due casi abbiamo constatato una pseudoartrosi, i due altri casi la necrosi della testa femorale.

In due altri casi di fratture pertrocanteriche abbiamo constatato varismo del collo con flessione della vite, ma in tutti e

due i casi abbiamo motivo di ritenere che abbiano abbandonato la staffa di scarico prima della consolidazione della frattura. I risultati ottenuti ci fanno ritenere il metodo di cura eccellente e significativo. Continueremo ad usare tale tecnica perchè la riteniamo più rispondente fra tutte le altre tecniche fin qui usate.

Anestesia nel taglio cesareo

del

Dott. CLELIA TOZZI

L'anestesia nel taglio cesareo è argomento più volte rimosso non però risolto in maniera decisiva sì da poter agire concordemente o suggerir direttive in merito.

E' per tal motivo che ogni anestetista risolve l'interrogativo e le perplessità con criteri suggeriti dal buon senso e dalla esperienza.

Si è concordi nel riconoscere vantaggi alla anestesia segmentaria lombo sacrale, in realtà poche volte e pochi la praticano e perchè richiede tempo che talora non è concesso dalla tempestività con cui s'impone l'atto operativo e per la irrequietezza delle donne in travaglio.

Dal più al meno, va praticata anestesia generale di più rapida attuazione e meglio accetta alle donne ansiose di sottrarsi alle sofferenze del parto. Ovviamente la narcosi è connessa all'anestetico generale che su definizione del « Prof. Dogliotti », è quella sostanza che somministrata a dosi crescenti prima di esercitare influenze pericolose sull'organismo agisce seguendo una ben determinata e costante successione dapprima sui centri associativi della coscienza, della motilità volontaria, delle rappresentazioni dolorifiche ed inibizioni cerebrali, poi sui centri della sensibilità somatica generale su tutti i processi psichici, quindi sui centri spinali e cerebrali della motilità riflessa, del tono muscolare ed infine con un margine dif-

ferenziale più o meno ampio « margine di sicurezza », sui centri bulbari della vita vegetativa.

Mentre questi fenomeni si succedono, si ha in misura diversa contemporanea compromissione di tutto l'organismo: le azioni secondarie, inutili e a volte dannose, che si svolgono principalmente nei parenchimi ghiandolari e sul ricambio cellulare, gravano al passivo della narcosi, queste azioni vanno prese in attenta considerazione nella indicazione e scelta delle sostanze anestetiche specie nel taglio cesareo che persegue la finalità di salvaguardare madre e feto costituiti in unità simbiotica.

All'atto operativo si sottopone la madre, ma di questo momento particolare risente il nascituro.

Si divide pertanto la narcosi del taglio cesareo in due tempi di cui il primo, che va dall'inizio della somministrazione degli anestetici alla estrazione del feto, è ben più impegnativo rispetto al secondo che interessa solo la donna madre.

Va comunque rilevato che la gestante ha metabolismo attivo con compartecipazione totale delle sue riserve, meno resistente ad insulti di qualsiasi natura, necessita di quantità minima di anestetici.

E' compito dell'anestetista somministrare dose limitata di anestetico ma capace di abolire la coscienza, la motilità volontaria, il dolore senza peraltro interferire sulla contrattilità, retrattilità dell'utero necessario per ottenere col sul plesso emostatico la legatura vivente dei vasi.

Favorire gli Operatori con silenzio addominale, in questo è alquanto provvida la natura per la distensione dei retti addominali e per la posizione del tutto superficiale dell'utero.

Salvaguardare l'integrità del feto soprattutto con generosa somministrazione di ossigeno perchè il centro respiratorio del feto oltre un certo limite, diventa rapidamente sensibile al deficit di ossigeno e contemporaneamente resta facilmente depressa da oscillazioni della tensione parziale di anidride carbonica, squilibrio che nel feto si appalesa con bradicardia contro i 130-160 battiti al minuto.

Generosa somministrazione di ossigeno anche perchè quando il sangue arterioso materno è completamente saturo di ossigeno, la tensione di ossigeno nel sangue placentare è di soli 40-50 mm. di mercurio.

Il sangue fetale compensa questo deficit per aumento degli eritrociti e per maggiore affinità dell'emoglobina di fissare ossigeno, ciò nonostante qualsiasi stato di carenza di ossigeno nella madre rappresenta per il feto insulto ipossiémico con pericolo per la vita specie se le condizioni cliniche di questo sono già precarie.

La vita, lo sviluppo del feto sono connessi alla placenta quindi alle sue funzioni.

Di queste quella che più interessa per l'anestesia è la funzione nutritiva distinta a sua volta in nutritiva vera e propria e respiratoria. Si comporta la placenta come membrana semipermeabile rispettando il principio dell'equilibrio di Donnan per un certo numero di sostanze, rispetto ad altre invece esplica funzione selettiva.

In particolare composti a peso molecolare inferiore a 1.000, salvo qualche eccezione, attraversano la barriera placentare per semplice diffusione finchè la loro concentrazione diviene uguale da due lati della barriera stessa rispettivamente tra sangue materno e sangue fetale (acqua, sodio, cloruri, fosforo organico e nel senso inverso prodotti di escrezione come urea, acido urico, creatina, creatinina).

Per altri composti la placenta esplica funzione selettiva ed essi si riscontrano in concentrazioni leggermente più elevate nel sangue fetale rispetto al materno (aminoacidi, nucleoproteidi, calcio, fosforo organico ossia le principali sostanze plastiche indispensabili per l'organismo fetale).

Le sostanze a peso molecolare superiore a mille, come le proteine plasmatiche, non oltrepassano la barriera del villo.

La funzione respiratoria si compie mediante scambi gassosi tra sangue materno e sangue fetale, tali scambi sono in rapporto con l'attività biologica del villo coriale cui è legata la liberazione dell'ossigeno dalla emoglobina, alla quale esso è legato sottoforma di ossiemoglobina. L'ossigeno sarebbe liberato per opera di uno speciale fermento ossidasico posseduto dagli elementi sinciziali del villo.

Tale fermento funzionerebbe da recettore permettendo l'assunzione dell'ossigeno da parte del sangue fetale, viceversa l'anidride carbonica prodotta dall'organismo fetale passerebbe nel sangue materno verosimilmente con meccanismo omologo a quello che ha luogo negli alveoli polmonari dell'adulto.

Diffondono anche rapidamente nel circolo fetale analgesici e narcotici: etere, fluotane, ciclopropano, gas inalanti ed i *barbiturici* somministrati per endovene, nonché curarici, ormoni steroidi: Viadril.

I barbiturici, contestati da molti per il taglio cesareo, si dividono in tre gruppi: ad azione brevissima e breve distrutti ed inattivati dal fegato e dai muscoli, eliminati solo in tracce con gli escreti, particolarmente adatti alla narcosi chirurgica.

Ad azione lunga distrutti solo in tracce, per il resto eliminati con le urine, usati principalmente come ipnotici « eliminazione lenta » ad azione intermedia in parte distrutti in parte escreti usati perciò ora come narcotici ora come ipnotici.

Per l'argomento interessano quelli ad azione breve che non ingenerano abitudini nè somnolenza, sono assorbiti agevolmente dall'organismo, la concentrazione ematica dipende dalla rapidità di distruzione operata dall'organismo, dalla eliminazione renale. Una volta in circolo si ripartiscono nei vari organi uniformemente, passano attraverso la placenta e si ritrovano nel feto.

Per la induzione rapida piacevole li uso anche nel taglio cesareo in dose minima, ben tenendo presente che nel tempo di 8-10 minuti oltrepassano il circolo placentare in valore della metà della concentrazione del sangue materno.

Il tempo di diffusione in rapporto alle abilità chirurgiche delle equipe ostetrica per ogni singolo soggetto da sottoporsi a taglio cesareo, va valutato attentamente: per feto che possa essere estratto in 6-7 minuti si avvia l'anestesia allorchè gli operatori sono pronti, per feto estraibile oltre 10 minuti si comincia l'anestesia con tutto comodo per favorire la eliminazione dei barbiturici ad opera della madre.

Con tali conoscenze e con questa tecnica non lamento incidenti in 273 tagli cesarei nè per le donne nè per i feti.

Come gli altri anestetici anche i barbiturici possono serenamente usarsi nel taglio cesareo.

Concludendo la netta differenza di necessità biologiche intercorrenti tra madre e feto, per il taglio cesareo rende ardua la somministrazione di farmaci alla madre e per la preparazione dell'intervento e per tutto il tempo della estrazione del feto; occorrono cautele e limitazioni per non danneggiare il

feto che se è in stato di sofferenza prima della estrazione presenta difficoltà alla rianimazione dopo.

La dose anestetizzante per la madre può a volte risultare tossica per il feto, ne può deprimere i centri nervosi con conseguente inibizione di funzioni essenziali alla vita soprattutto all'atto dell'estrazione, dell'attività respiratoria.

L'asfissia è dunque il pericolo immediato più grave cui va incontro il feto che nasce dal taglio cesareo, a questo deve ovviare l'anestetista.

In ogni caso va sottolineato che la nascita del feto da taglio cesareo, quale parto innaturale, si discosta molto da quella che è la nascita fisiologica.

Tutti i fenomeni che interessano madre e feto, durante adattamento ed impegno della parte presentata, la lenta progressione, la espulsione graduale con tutti gli stimoli sul feto che comporta il parto naturale, hanno una finalità fisiologica che concorre all'adattamento progressivo del feto a mutate condizioni di ambiente e funzionalità organica.

Nel taglio cesareo invece, il feto più o meno anestetizzato, talora sofferente, muta rapidamente ambiente ed in condizioni di assoluto svantaggio.

In questo persiste il rischio del taglio cesareo, può diminuire in virtù degli accorgimenti tecnico farmacologici, mai però e ridotto ai limiti di sicurezza del parto naturale.

Nè per la madre è assolutamente privo di danni o postumi.

Inconvenienti e vantaggi del taglio cesareo vanno pertanto soppesati caso per caso, senza facile entusiasmi, senza pericolosi negativismi che mettano a repentaglio la vita materna e fetale.

Autoriassunto

L'A. afferma che purchè si abbia una conoscenza sufficiente della fisiologia materno-fetale, della farmacologia degli anestetici, qualsiasi narcotico può essere usato con tranquillità.

Bibliografia

- AVANZINI, G. ZUANOZZI: *MIN. ANEST.* - *Un nuova miarilassante*, 1959.
- BEGHE' R.: *Modernie tecniche d'anestesia nel T. C. Associazione peritothai-curruo. RIV. OST. GIN. PRAT.*, 36, 261, 1954.
- BENZI G.: *T. C. come fattore risolutiva delle deviazioni dinamico-meccaniche del parto. MIN. GIN.* 20, 779, 1950.
- BERTOLETTI P. L., MORRA C.: *Tecniche e problemi di anestesia nel T. C. - MIN. AN.* 20, 181, 1954.
- BERTONE C., VOLPI I.: *Le condizioni emagasanetriche materno-fetali correlate al fattore anestetico. MIN. AN.* v. 26, 9, 1960.
- BARCROFT J., BAARRON D. H.: *J. PHYSIOL.* 97, 338, 1940.
- BARCROFT J., KENNEDJ A., MASON M. F.: *PHYSIOL.* 97, 347, 1940.
- BIANCHETTI, BERTOLETTI, MORRA: *Il flnothane in ostetricia e ginecol.* *MIN. AN.* v. 26, 3, 1960.
- BIANCHETTI, BERTOLETTI: *Analgesia ed anestesia in ostetricia*, 183, *MIN. AN.*, v. 26, 5, 1960.
- BORRI E.: *Problemi di fisiologia fetale durante l'anestesia per il T. C. MIN. GIN.* 23, 819, 1954.
- BORTOLUZZI E.: *Proposte per l'anestesia del T. C. RIV. OST. GIN. PRAT.* 38, 797, 1956.
- CATTANEO A. D., FAVA E.: *Uno sterante entovenoso con attività anestetiche « Viadril ». MIN. ANES.* 22, 11, 1956.
- CATTANEO A. D.: *Prime esperienze cliniche con succinil disolfocolina. MIN. ANES.*, 1957.
- CLIVIO I.: *Trattato di istericia. I vol.*, 44.
- CORNALBA V., POZZI P. G.: *L'impiego della succinildisolfocolina nell'anestesia per T. C. MIN. OST. GIN.* 28, 267, 1959.
- DOGLIOTTI A. M., CIOCATTO E.: *T. di anestesinologia - III Ed.* 1957.
- EASTMAN N. J.: *BULL. J. HOPKINS HOSP.*, 50, 39, 1932.
- LEONARDIS G.: *Accorgimenti anestesiolagici in asetricia operativa. MIN. ANES.* V. 26, 4, 1960.
- MANCINI, DONATELLI: *T. di farmacologia*, 1957.
- MARKOVITS S.: *Sulle proprietà d'una nuova derivata ad azione curarica succinildisolfocolina*, 1957.
- MORACCI E.: *Fisiologia della riproduzione.* 255 e s.
- MORACCI E.: *Ostetricia e ginecologia*, v. 1, 77.
- M6 CARTHY E. F.: *PHYSIOL.* 108, 55, 1943, *The oxygrn affinity of the human maternal and foetal hemoglobin.*
- PEZZOLI C., MAIORANA A.: *Narcosi con ciclopropano nel T.C. RIV. OST. GIN. PR.*
- PIGAUD e Coll.: *Riv. Ost. Gin.*, 48, 3, 1953.
- RIZZI R.: *Clarra di succinilcolina in anestesia. Fascic. I.*
- SABBIONI D.: *Modernie applicazioni d'anestesia in campo asetrico. MAN. OST. GIN.* 26, 353, 1955.
- VOLPI I.: *Anestesia nel parto operativo delle cardiopatiche. M. A.* 1960.
- TESAURO G.: *Influenza del parto spontaneo ed operativn sull'encefalo del neonati. ATTI VIII CONG. NAZ. NIPOL.* 1955.
- VALENTI F.: *L'anestesia del T. C. M. A.* 284, 1960.

OSPEDALE PROVINCIALE S. CARLO - POTENZA

Divisione Otorinolaringoiatrica

Primario: Dott. E. VIOLANTE

Effetti dei citostatici sulla mucosa nasale (*)

del

Dott. E. VIOLANTE

Scopo del presente lavoro è di riferire i risultati di ricerche personali relative agli effetti sulla mucosa nasale di vari trattamenti sperimentali con antiblastici e precisamente con citostatici a tipo radiomimetico.

In linea preliminare c'è da osservare che attualmente la chemioterapia antiblastica non ha ancora trovato una sistemazione definitiva; infatti una serie di nuovi composti (sia pure analoghi nella struttura chimica fondamentale) viene sottoposta a sperimentazione clinica spesso un po' caotica, senza chiare cognizioni sulle dosi ottimali, sulle modalità di distribuzione di dette dosi nel tempo, sugli effetti tossici collaterali e sui mezzi per prevenirli. Si finisce per non avere spesso alcuna utile indicazione da esperienze terapeutiche non di rado criticabili per i metodi di valutazione dei risultati e per le possibilità di confronto con i risultati forniti da altre sostanze.

I vari farmaci ad azione antitumorale finora studiati sono stati suddivisi in vari gruppi e sottogruppi. Seguendo la maggior parte degli AA. possiamo distinguere i seguenti 6 gruppi: gli agenti alchilanti, gli antimetaboliti, gli antibiotici, le sostanze derivate da vegetali, gli ormoni e le sostanze varie.

(*) Per la documentazione istologica e bibliografica si rimanda al lavoro dello stesso A. pubblicato sul 6. fascicolo 1964 della *Laringologia Italiana* « Aspetti istologici nella mucosa olfattoria in relazione a trattamenti con citostatici ».

Gli agenti alchilanti sono sostanze capaci di sostituire l'idrogeno di molte molecole o ioni con un gruppo alchilico. In generale questo gruppo di farmaci agisce alchilando gruppi reattivi degli acidi mononucleici (specie dell'ac. desossiribonucleico) e delle proteine ed influenza sia le cellule in riposo mitotico che quelle in mitosi, producendo blocco mitotico, lesioni cromosomiche, mutazioni. A seconda della struttura dei gruppi reattivi si possono distinguere 4 sottogruppi: Azoipriti, Etilenimine, Metansulfonilossialcani. Agiscono su tutti i tessuti normali attivamente proliferanti (midollo osseo, tessuti linfatici, gonadi, epitelio intestinale ecc.), oltre che sui tessuti patologici, donde gli effetti tossici, più o meno accentuati, ma praticamente inevitabili che si manifestano anche dopo somministrazione di dosi terapeutiche. Sono impiegati nel morbo di Hodgkin, in alcune emopatie maligne, in numerosissime altre affezioni maligne. I prodotti più noti sono il Cloramin, il Degranol, il Nitronin, la Cloronaftina, il Clorambucin, la Sarcolisina, la Ciclofosfamide, il TEM, il Tiotepa, il Mielucin, l'E-39, ecc.

Gli antimetaboliti o antagonisti metabolici costituiscono un gruppo di sostanze a struttura chimica affine a quella di alcuni metaboliti che entrano direttamente o per attività enzimatica, nella sintesi degli acidi nucleici e quindi nei processi di proliferazione cellulare. Possono essere suddivisi in vari sottogruppi Antifolici, Antipurine, Antipirimidine, Antiglutamine.

Gli antibiotici (actinomicina C, D, P₂, F₁; sarcomicina, puromicina, mitomicina, carcinofillina, mitramicina, streptonigrina, ovomicina, aurantina), costituiscono un gruppo di farmaci che agiscono con meccanismo non ben precisato: alcuni (sarcomicina ed actinomicina C) esplicherebbero la loro attività con meccanismo di tipo radiomimetico.

Tra le sostanze derivate da vegetali ricordiamo la colchicina e i suoi derivati (es. la desacetil-metil-colchicina) che agiscono bloccando la mitosi in metafase, vale a dire interferendo nel meccanismo responsabile della formazione del fuso durante il processo cariocinetico. Hanno effetto nella leucemia mieloide cronica, Incostanti ed effetti tossici notevoli a livello dei tessuti germinativi.

Per quanto riguarda gli ormoni (ACTH, cortisone, idrocortisone, prednisone; prednisolone, desametone ecc.; ormoni sessuali di tipo estrogeno, androgeno, progestinico, ormone tiroideo, steroidei anabolizzanti), è possibile che almeno in parte possano agire attraverso un meccanismo citostatico, ma in genere svolgono la loro azione antiblastica non di per sé, ma mediatamente, in un piano secondario e condizionato a diversi fattori. Secondo Dustin la cosiddetta linfocitolisi è una picnecrosi, espressione di un'attività citostatica di tipo radiomimetico.

Tra le sostanze varie che comprendono sostanze diverse sia per la struttura chimica che per meccanismo d'azione si possono ricordare: l'uretano etilico, impiegata nella leucemia cronica e recentemente nel plasmacitoma, agirebbe denaturando le proteine a livello citoplasmatico e nucleare (si avrebbe un blocco delle mitosi, secondo alcuni AA. a livello della metafase, secondo altri della telafase); notevoli gli effetti tossici gastrici, epatici, midollari e nervosi.

Una caratteristica costante di tutti gli agenti antiblastici è la progressiva diminuzione del loro effetto terapeutico dopo un certo periodo del loro impiego. La resistenza delle cellule ad un determinato agente, al quale esse sono sensibili, può manifestarsi dopo un breve trattamento di poche settimane o dopo mesi o dopo anni. Uno dei vantaggi della continua preparazione di nuove sostanze antiblastiche, sia pure ad effetto terapeutico limitato, è rappresentato appunto dalla possibilità di avere più composti da usare e quindi di poter trattare più a lungo il singolo paziente fino a quando egli diventerà resistente a tutti gli agenti disponibili.

In questi ultimi anni si è iniziato a parlare anche di una patologia e di una semeiologia dei disturbi tossici da antineoplastici ed in particolar modo da radiomimetici. Poiché questi farmaci agiscono non sulla malignità in sé ma sulla proliferazione cellulare, inibendola con meccanismo diretto o di antimetabolico, i cosiddetti effetti secondari o tossici di essi farmaci sono in realtà degli effetti legati allo stesso meccanismo antimitotico a cui è dovuta anche l'azione principale.

Il quadro di questi effetti secondari appare dovuto alla sospensione della normale rigenerazione fisiologica; anche quantitativamente è un fenomeno di enormi proporzioni (ogni giorno si rinnovano centinaia di grammi di materiale cellulare): la sua estensione nei vari tessuti è molto differente, in rapporto al diverso tempo intercinetico medio (da circa 2 giorni nelle cellule dell'epitelio intestinale, ad illimitato nelle cellule nervose). Pertanto l'ordine di comparsa dei sintomi da sospensione di tale rigenerazione fisiologica (cioè nella cosiddetta sindrome da blocco mitotico di Marinone) è in rapporto alla diversa durata di vita media degli elementi cellulari dei vari apparati. Si determina una serie di quadri clinici che da anni sono stati studiati e che vanno sotto la denominazione di patologia rigenerativa, cioè di sindromi dovute al venire meno della normale rigenerazione fisiologica.

Questi quadri sono ben riconoscibili soprattutto a carico degli organi a rinnovamento cellulare rapido. Le lesioni a carico dell'intestino sono state le più studiate e sono considerate le più caratteristiche e le più precoci in rapporto alla estrema rapidità di riproduzione dell'epitelio intestinale. A carico degli organi emopoietici il danno è globale per tutte le serie, ma si

estrinseca perifericamente in tempi diversi secondo la diversa durata di vita degli elementi periferici (in un primo momento reticolocitopenia, poi leucopenia e piastrinopenia e più tardi anemia).

Seguono gli effetti sulle gonadi (azospermia), sugli annessi cutanei, sulla cute ecc., sulle ghiandole endocrine (il surrene sembra più resistente).

L'uso prolungato degli antimitotici su organi a ritmo mitotico lento (fegato, cuore, rene) determina lesioni che si rendono evidenti a distanza di mesi. Per tutte queste ragioni si parla di una *semeiotica dei danni antimitotici*: così possono verificarsi diverse alterazioni come ad esempio: ipotrofia della mucosa labiale con maggiore evidenziazione della rete vasale sotto-mucosa; note di alopecia anche al sopracciglio, di assottigliamento della cute, alterazioni ungueali a volta a tipo di strie di oncomalacia ecc.

Allo scopo di apportare un contributo sperimentale anche nella nostra specialità, abbiamo studiato l'aspetto istologico ed istochimico della mucosa nasale del ratto dopo trattamento con vari radiomimetici (Mielucin, Amboclorin, Cloronaftina, Sarcoclorin, Endoxan) a dosi corrispondenti (0,16 mg/kg per il Mielucin e il Sarcoclorin; 0,05 mg/kg per l'Amboclorin; 3,33 mg/kg per la Cloronaftina; 1,66 mg/kg per l'Endoxan) e 10 volte superiori a quelle correntemente usate in clinica umana, impiegando la via di somministrazione più frequentemente utilizzata in campo umano (via orale per il Mielucin, l'Amboclorin, la Cloronaftina ed il Sarcoclorin; via intramuscolare per l'Endoxan) e per un periodo di trattamento di 3 gg.

MODALITA' SPERIMENTALI

Gruppi di animali (ratti albi adulti maschi, di peso compreso tra i 140-150 g), sono stati trattati secondo le seguenti modalità sperimentali:

- a) An. controlli tenuti in osservazione per 3 gg.
- b) An. trattati con Mielucin (0,16 mg/kg/die per 3 gg., per via orale, mediante sondaggio gastrico).

- c) An. trattati con Mielucin (1,66 mg/kg/die, per 3 giorni, per via orale, mediante sondaggio gastrico).
- d) An. trattati con Amboclorin (0,05 mg/kg/die per 3 gg., per via orale, mediante sondaggio gastrico).
- e) An. trattati con Amboclorin (0,5 mg/kg/die, per 3 gg., per via orale, mediante sondaggio gastrico).
- f) An. trattati con Cloronaftina (3,33 mg/kg/die, per 3 gg., per via orale mediante sondaggio gastrico).
- g) An. trattati con Cloronaftina (33,33 mg/kg/die, per 3 gg., per via orale, mediante sondaggio gastrico).
- h) An. trattati con Sarcoclorin (0,16 mg/kg/die, per 3 gg., per via orale mediante sondaggio gastrico).
- i) An. trattati con Sarcoclorin (1,66 mg/kg/die, per 3 gg., per via orale mediante sondaggio gastrico).
- l) An. trattati con Endoxan (1,66 mg/kg/die, per 3 gg., per via intramuscolare).
- m) An. trattati con Endoxan (16,6 mg/kg/die per 3 gg., per via intramuscolare).

Alla fine del periodo di trattamento gli animali sono stati sacrificati per decapitazione.

Indagini istologiche ed istochimiche furono condotte sulla mucosa nasale nella sua porzione respiratoria ed olfattoria; esse venivano rapidamente condotte per evitare modificazioni postmortalì su preparati allestiti, procedendo alla decalcificazione delle ossa nasali con ac. nitrico al 5% e successiva neutralizzazione in solfato di Sodio al 5%: le sezioni sono state colorate con ematossilina-eosina Van Gieson secondo la tecnica di Hotchkiss (per i mucopolisaccaridi) e sono state sottoposte a digestione salivare prima della colorazione con la tecnica di Hotchkiss.

RISULTATI

Le indagini istologico-istochimiche condotte sulla mucosa nella sua parte respiratoria ed olfattoria di ratti normali o trattati per 3 gg. con Mielucin, Amboclorin, Cloronaftina, Sar-

coclorin ed Endoxan (a dosi corrispondenti a 10 volte superiori a quelle correntemente utilizzate in clinica umana) hanno dato i seguenti risultati (*):

con tutti i citostatici alle dosi sperimentate si sono osservate lesioni che sono state qualitativamente simili ma non quantitativamente. Vale a dire le lesioni hanno presentato:

- a) intensità maggiore negli animali trattati con le dosi più alte che con quelle più basse di citostatico;
- b) intensità decrescente dall'Endoxan alla Cloronaftina, al Sarcoclorin, all'Amboclorin ed infine al Mielucin (cioè i citostatici più tossici sono stati il Mielucin e l'Amboclorin);
- c) intensità maggiore sulla mucosa nasale olfattoria rispetto a quella respiratoria.

In particolare si è osservato:

a) *Mucosa nasale respiratoria*: Epitelio di rivestimento discretamente alterato; in diversi animali si è osservato perdita delle ciglia, dell'orletto a spazzola, fenomeni degenerativi, a volta veri e propri fenomeni necrotici (particolarmente negli animali trattati con la dose più alta di citostatici) e fenomeni di sfaldamento progressivo fino alla completa disepitelizzazione. A carico dei nuclei si osservano chiare note di carioli e carioressi. Le cellule caliciformi mucipare hanno presentato ovunque chiari segni di iperattività secretiva ed intensa PAS-positività.

Le strutture ghiandolari denotano chiari segni di iperattività secretiva con marcato aumento del prodotto di secrezione che risulta fortemente PAS-positivo.

In tutti gli animali trattati si sono osservate alterazioni congestive negli strati sottostanti all'epitelio di rivestimento, che interessano i vari distretti dell'organo, ma con una più marcata diffusione ed intensità a livello dei turbinati medio ed inferiore. Iperemia delle strutture arteriose e venose, dei capillari, dei linfatici e delle diverse lacune venose che appaiono a lume dilatato e ripiene di sangue.

(*) In tutti gli animali controlli (10 animali), sono stati ottenuti reperti istologico-istochimici normali.

Il corion, sia quello a stretti rapporti col periostio che quello a contatto con il tessuto pericondrale, è interessato da stato di edema e da numerosi infiltrati cellulari, rappresentati da linfociti, da elementi polimorfo-nucleati neutrofili, da plasma-cellule, da diverse mastcellule, da rari eosinofili. Anche le lamine pericondrali e periostee sono interessate da fenomeni patologici (ispessimento, imbibizione edematosa, infiltrazione parvicellulare).

b) *Mucosa olfattoria*: La mucosa olfattoria è risultata marcatamente danneggiata (particolarmente negli animali trattati con Amboclorin e Mielucin e in quelli trattati con Cloronaftina, Endoxan, e Sarcoclorin soprattutto alla dose più alta sperimentata). In molti animali si è notata la scomparsa delle ciglia (peluzzi sensoriali) che si affacciano sulla superficie, nonché fatti degenerativi d'intensità varia e fatti di necrosi a carico delle cellule olfattive, delle cellule di sostegno, e di quelle basali.

E' stato osservato a volte una completa scomparsa dei vari elementi cellulari che caratterizzano il rivestimento olfattorio.

Le ghiandole di Bowman sono apparse in una condizione di marcato stato degenerativo, per fenomeni di carioressi e di carioli dei nuclei e di rigonfiamento idropico del citoplasma.

I tronchicini nervosi annessi alla mucosa olfattiva sono apparsi compromessi; si sono presentati rigonfiati ed infiltrati da linfociti, da elementi polimorfo-nucleati, da eosinofili e da mastcellule.

Gli strati sottostanti all'epitelio hanno presentato uno stato di congestione rappresentato da iperemia intensa delle strutture vascolari in genere, nonché infiltrati cellulari, tra i quali sono stati più numerosi gli elementi linfoidi.

CONSIDERAZIONI E CONCLUSIONI

Le nostre indagini istologiche-istochimiche vengono a sottolineare anche per la mucosa nasale sia nella parte respiratoria ma anche e soprattutto nella parte olfattoria stati di danneggiamento da parte di trattamenti con citostatici (Mielucin, Amboclorin, Sarcoclorin, Endoxan, Cloronaftina): *meno intensi quan-*

do si utilizzano dosi terapeutiche (soprattutto con Sarcoclorin, Endoxan e Cloronaftina), ma di una certa importanza quando si utilizzano dosi 10 volte superiori a quelle correntemente utilizzate in clinica umana, e particolarmente con il Mielucin e l'Amboclorin.

Autoriassunto

L'A. ha studiato gli aspetti istologico-istochimici della mucosa nasale respiratoria ed olfattoria in seguito a trattamento con citostatici.

I N D I C E

VII CONVEGNO SCIENTIFICO REGIONALE - POTENZA

Discorso del V. Presidente: Dott. Potito Petrone	Pag. 7
Relazione:	
<i>Loscialpo Ramundo D.</i> : La Sindrome broncosinusale dell'Infanzia	» 13
Comunicazioni Scientifiche:	
<i>Barbieri G.</i> : Trattamento chirurgico della Stenosi del Giunto Pielo - Ureterale	» 55
<i>Barbieri G.</i> : Un particolare aspetto della Patologia Tiroidea: il Gozzo endemico	» 65
<i>De Luca G.</i> : Prime esperienze in neuroleptoanalgesia	» 85
<i>Guerriecchio G.</i> : La Malattia di Takayasu. Rivista sintetica e commento di un caso	» 95
<i>Lo Nigro M.</i> : 129 casi di Meningite tbc. Considerazioni clinico statistiche e terapeutiche	» 109
<i>Mazzarone R.</i> : Ulteriori ricerche su un micobatterio atipico (<i>M. aquae</i> var. <i>scrofulaceum</i>) isolato da una affezione linfadenitica umana	» 115
<i>Pontrandolfi P.</i> : Compiti e latitudine dell'educazione sanitaria	» 119
<i>Pontrandolfi P.</i> : I problemi nella lotta alle malattie sociali ed i Centri di Medicina Sociale	» 123
<i>Sotlfi P.</i> : La nostra esperienza sulla vite di Goidanich nel trattamento delle fratture del collo femorale	» 133
<i>Tozzi C.</i> : Anestesia nel taglio cesareo	» 139
<i>Violante E.</i> : Effetti dei citostatici sulla mucosa nasale	» 145