

A.
1966

ATTI DELLA SOCIETA' LUCANA DI MEDICINA E CHIRURGIA

Vol. VI

ATTI
DELLA
SOCIETA' LUCANA
DI
MEDICINA E CHIRURGIA

9

TIPOGRAFIA ZAFARONE & DI BELLO • POTENZA

A T T I
DELLA
SOCIETA' LUCANA DI MEDICINA E CHIRURGIA

Vol. VI

VIII e IX Convegno Scientifico Regionale

Matera, 20 Giugno 1965

Potenza, 5 Dicembre 1965

A. 1966

A cura del

CONSIGLIO DIRETTIVO

DELLA

SOCIETA' LUCANA DI MEDICINA E CHIRURGIA

SOCIETA' LUCANA DI MEDICINA E CHIRURGIA

CONSIGLIO DIRETTIVO

per il biennio 1964-66

PETRONE prof. POTITO	Presidente
BOLETTIERI 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: già Primario Ostetrico-Ginecologo Ospedale Prov.
S. Carlo di Potenza
Guerricchio dott. Antonio: Primario Medico Emerito Ospedale Riuniti di
Matera
Ruggieri prof. Ettore: Direttore della Clinica Chirurgica dell'Università
di Napoli.

Redattore : Prof. VINCENZO MARSICO

Discorso del Presidente : Dott. Petrone Potito

COMUNICAZIONI

Barbieri prof. Guido e Gobbi dott. G.

L'intervento di anastomosi vena cava superiore arteria polmonare nel trattamento di vizi tricuspидali congeniti.

Casella dott. Lucio

Sull'etio-patogenesi e sulla terapia medica della colite ulcerosa criptogenetica.

D'Andrea dott. Salvatore Aldo

Diabete e gravidanza: risultanze di nostra esperienza

Lascaro dott. Michele

Diabete e malattie infettive (Rassegna sintetica).

Lo Nigro dott. Mario

Prime esperienze su di un nuovo antibiotico « Ampicillina », usato per broncoinstillazioni.

Loscialpo Ramundo prof. Domenico

Considerazioni sull'impiego della associazione Acetilcisteina-tiamfenicolo glicinato (Fluimucil antibiotico) in alcune forme di patologia pediatrica polmonare.

Loscialpo Ramundo prof. Domenico

Considerazioni sul trattamento della pertosse con tiamfenicolo glicinato (Glitisol Zambon).

Luccioni dott. Luigi

Alcune considerazioni su di un caso di ematemesi e melena di difficile interpretazione clinica (Rottura in esofago di aneurisma dell'aorta toracica).

Perrini prof. Marlo

Alcuni aspetti della patogenesi del diabete.

Petrone dott. Potito

Sulla terapia del coma diabetico.

Petrone dott. Potito

Indagine statistica ed epidemiologica sul diabete mellito nella provincia di Potenza e proposte di ordine tecnico-organizzativo per la profilassi, gli accertamenti e le cure ambulatoriali.

Petrone dott. Potito

Chemioterapia del diabete

Sacco-Vinci dott.ssa Violante

Sugli stati diabetici da disendocrinie extra insulari

Violante dott. Ettore e Orio dott. F.

Modificazioni glicemiche e turbe labirintiche (Nota preventiva).

Vitellio dott. Enzo

Alcuni aspetti del metabolismo dei carboidrati negli atleti.

Zaccardo dott. G. e Padula dott. R.

La cura di Girolami nella cirrosi epatica: suo probabile meccanismo di azione e schema terapeutico.

Zaccardo dott. G. e Padula dott. R.

Sulla terapia della cirrosi epatica, con particolare riferimento alla cura di Girolami, e conseguenti considerazioni sul decorso e sulla prognosi attuali.

Discorso del Presidente

Dott. POTITO PETRONE

Gentili Signore, Ch.mo Maestro, Signori, Colleghi carissimi,

E' sempre con profonda emozione che chi si trova a presiedere, per carica elettiva biennale, la Società Medico-Chirurgica Lucana, debba fare il punto sull'attività finora svolta e su quella che s'intenda di svolgere per il futuro, perchè la nostra Società, costituita circa cinque anni orsono, buon'ultima fra tutte le consorelle regionali d'Italia, non abbia ad attenuare, ma a vivificare sempre più e sempre meglio, nei sereni incontri, non senza vivaci stimoli, l'aspirazione di coloro che ne furono i promotori ed i sostenitori convinti.

Nel settimo Convegno Regionale di Potenza del 15 Novembre 1964, sostituendo il Presidente assente per malattia, ed a conclusione di 2 bienni di attività - con la saggia ed illuminata guida dei due Presidenti che mi hanno preceduto, il Prof. Vincenzo Marsico ed il Dott. Antonio Guerricchio, ai quali, anche a nome dell'attuale Consiglio Direttivo e di tutti i Soci, esprimo le più sentite e sincere azioni di grazie per l'opera svolta, misi in risalto il numero veramente considerevole delle comunicazioni scientifiche e pratiche presentate e discusse nei nostri Convegni, 101 per la precisione, tutte pregevoli per acutezza di osservazione, serietà di contenuto e finalità pratica degli argomenti trattati, e **prospettai** per l'avvenire un ulteriore volenteroso impulso alla produzione scientifico-pratica dei nostri Convegni.

E' così che il nuovo Consiglio Direttivo ha deciso di portare a **due** i convegni annuali, quello primaverile, con la conferenza di un Cattedratico Universitario di chiara fama e con le

comunicazioni a tema libero, e l'altro autunnale a tipo di Symposium o di Tavola rotonda su determinati importanti argomenti, che potessero interessare ad un tempo medici, chirurghi e specialisti delle varie branche di derivazione.

Nell'Ottobre prossimo, come già preannunciato, si terrà a Potenza un Symposium su « il diabete mellito » negli aspetti medico, chirurgico e specialistici ».

E' così che il nuovo Consiglio Direttivo fa voti perchè lodevoli iniziative di colleghi Soci, quali quella del Dott. Gildo Spaziante - già Direttore dell'Ospedale Provinciale S. Carlo ed attualmente Direttore Sanitario dell'Ospedale Civile di Ivrea, promotore dei « giovedì » dell'Ospedale S. Carlo e l'altra recente del Dott. Rocco Mazzarone - Direttore Sanitario del Consorzio Antitubercolare di Matera, con l'invito all'illustre Prof. Fornara - Primario Pediatria dell'Ospedale Maggiore di Novara, di tenere nell'Ospedale Civile di Matera una conferenza su « malattie infettive - oggi - » tanto ben riuscita per l'alto valore del conferenziere ed il largo concorso di Medici, tali lodevoli iniziative dicevo non debbono cadere nel vuoto o finire sul nascere ma essere incrementate a livello provinciale, fra tutti gli Ospedali delle rispettive Provincie, di quelli esistenti e degli altri di prossima apertura, soprattutto per mantenere quell'indispensabile e necessario collegamento, che rafforza i rapporti collegiali e di reciproca stima e comprensione fra i Sanitari dei vari Ospedali, e fra questi e tutti i Colleghi Condotti, Ufficiali Sanitari e liberi professionisti delle 2 Provincie.

E' così, infine, che la nostra Società, eminentemente culturale, sente di contribuire efficacemente a più scopi:

1. quello di elevare il livello culturale dei Medici in vista della prossima riforma, che attribuisce agli Ospedali i compiti più moderni della Medicina, e cioè la diagnosi e la terapia delle malattie mediante ricovero o con cure ambulatoriali, il servizio di pronto soccorso, la medicina preventiva, l'assistenza ai convalescenti, la riabilitazione funzionale, la funzione didattica e di ricerca, sempre complementare e secondaria a quella delle Università, ed infine l'assistenza sociale e spirituale dei malati, elevazione culturale che deve arginare e superare, se esista, il così

detto declassamento della nostra professione, contribuendo attivamente alla riforma dell'attuale regime assistenziale, che dovrà essere adeguato ai bisogni, alle esigenze ed alle necessità della epoca che viviamo.

Si concorrerà, così, anche alla riforma del « costume », che, afferma il Prof. Palmieri, nessuna legge scritta può dare, ma solo un imperativo categorico morale, che impedisca a chiunque, assistito o medico, di abusare delle strutture che la comunità mette a disposizione con rilevante sforzo finanziario, e che incide in definitiva su tutti i cittadini.

2. Essere di sprone ai più giovani per lusinghiere affermazioni nel campo medico, chirurgico o specialistico.

E' recente la notizia della conseguita libera docenza da parte di due nostri Soci:

il Prof. Giuseppe Mancusi Materi, Primario Chirurgo Ospedale di Maratea

il Prof. Francesco Trippitelli, Aiuto Chirurgo dell'Ospedale Civile di Matera

Ad essi ho il piacere di porgere, anche a nome del Consiglio direttivo, le congratulazioni e gli auguri più fervidi.

3. Creare le premesse per l'istituzione nella nostra Regione, l'unica d'Italia esclusa dai benefici del piano Guy per la Scuola, di Istituti d'Istruzione superiore Universitaria. L'emerito Prof. Pietro Verga, Preside della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Napoli, che ci onorò di Sua presenza nel V° Convegno regionale di Potenza nell'Ottobre 1962, ebbe ad affermare che « non si comprendono gli affioramenti di Studi in settori del Paese dove non se ne sente l'espressa necessità, mentre mancano nelle Regioni dove le necessità sono più pressanti, e dove si ha il richiamo di motivazioni geografiche, storiche, sociali, politiche ben manifeste.

I Lucani, aggiunse, in attesa del futuro, si orientano ad occidente e ad Oriente, all'Università Tirrenica ed a quella Adriatica, ovunque mantenendo l'impronta caratteristica della loro terra.

Noi non chiediamo l'istituzione di Facoltà particolarmente impegnative: saremmo veramente dei superficiali e degli irresponsabili.

Ma quali sostanziali ed insormontabili difficoltà, di grazia, per una Cattedra di Agraria o di Scienze Forestali, di Magistero, di Lettere o di Economia e Commercio?

Queste in sintesi l'attività e le prospettive della nostra Società.

In essa convergono e convergeranno tutti i nostri sforzi, per un sempre più radioso avvenire, confortati dal giudizio di Autorità, di Enti, di Maestri Universitari, aiutati dall'impulso animatore dei Presidenti degli Ospedali di Matera e di Potenza, che a turno hanno la benevolenza di ospitarci nelle rispettive Sedi, e che noi oggi ringraziamo pubblicamente, sicuri sempre del loro spontaneo, incondizionato e generoso appoggio.

Un grazie anche sincero ai Presidenti degli Ordini dei Medici delle 2 Province Lucane, Dott. Fulcoli e Prof. Guazzieri, che danno sempre il loro tangibile aiuto, anche finanziario, per la buona riuscita dei nostri Convegni.

Ed ora alla mia iniziale emozione si aggiunge un senso di profonda commozione e di riverenza ad un tempo perchè ho l'altissimo onore, a nome della Società Medico-Chirurgica Lucana e di tutti i Medici delle due Province, di dare il benvenuto nella terra Lucana, nella Città di Matera, e nell'Ospedale Civile Vittorio Emanuele III^o di essa, ad un insigne Maestro della Chirurgia Italiana, al Ch.mo Professore Ettore Ruggieri, Direttore della Clinica Chirurgica dell'Università di Napoli, valoroso continuatore della nobilissima Scuola chirurgica Partenopea, già luminosa delle glorie del D'Antona, del Pascale e del Torraca, tanto apprezzato in tutta Italia ed all'Estero per la dotta cultura scientifica, la magistrale competenza chirurgica, nonchè per la gentilezza d'animo e la nobiltà dei Suoi sentimenti.

Il Prof. Ruggieri, chirurgo della buona **chirurgia** del torace, quella dei bronchi, del polmone, del cuore, del pericardio, dello esofago, chirurgo della grande **chirurgia** del collo, dell'addome, del simpatico, delle arterie, di tutta la **chirurgia** con la « C » maiuscola, ci parlerà, da par Suo, delle « sindromi iniziali del cancro del polmone ».

L'importanza dell'argomento nei riflessi pratici per il Medico e per il Chirurgo è pari alla dottrina ed all'esperienza del Maestro.

Egli sarà da noi ascoltato con religiosa attenzione.

Noi La ringraziamo di cuore, Ch.mo Prof. Ruggieri, per essere venuto tra noi, e Le diamo assicurazione che faremo tesoro della Sua Lezione per il bene dell'umanità sofferente.

Con questo doveroso ringraziamento e con tale certezza, sono lieto di dichiarare aperto l'VIII^o Convegno regionale della Società Medico Chirurgica Lucana.

CLINICA CHIRURGICA GENERALE DELL' UNIVERSITA' DI TORINO
Centro Cardiochirurgico « A. Blalock »
Direttore: Prof. A. M. DOGLIOTTI

L'intervento di anastomosi vena cava superiore
arteria polmonare
nel trattamento di vizi tricuspидali congeniti.

G. BARBIERI (*)

G. GOBBI (**)

I - INTRODUZIONE

I vizi tricuspидali congeniti sono rimasti per lungo tempo argomento di studio teorico e di discussioni accademiche. Queste remore erano dovute alla difficoltà di giungere a una diagnosi esatta con i mezzi a disposizione, alla conoscenza incompleta dei quadri anatomico-patologici e alla mancanza di metodiche chirurgiche atte a correggerle, che esercitassero uno stimolo alla migliore conoscenza della malformazione stessa.

In questi ultimi anni i contributi clinico-patologici sono stati numerosi e il fecondo stimolo esercitato dalla recente utilizzazione dei mezzi di contrasto, permettenti la visualizzazione radiologica delle singole sezioni cardiache e dei grossi vasi, ha ulteriormente aumentato la precisione diagnostica.

Nello stesso tempo si è raggiunto un sorprendente progresso nel trattamento chirurgico di tali malformazioni congenite, generalmente cianogene, alla cui base sta costantemente

(*) L. D. e Primario Chirurgo Osp. Civ. di Tricarico (Matera).

(**) Assistente vol. Clinica Chirurgica Univ. di Torino.

un ipoafflusso polmonare conseguente all'ostacolato deflusso di sangue dalle cavità cardiache di destra all'arteria polmonare. Detto ostacolo è localizzato a livello della tricuspide e spesso anche dell'infundibolo e del tronco dell'arteria polmonare, talora ipoplasici o stenotici.

Gli sforzi concordi di tutti gli sperimentatori si sono concentrati nel tentativo di trovare una soluzione alle malformazioni cardiache congenite, mediante metodi di correzione radicale, a cuore esangue. Mentre molti problemi sono stati brillantemente risolti per quanto riguarda i vizi tricuspидali congeniti, i problemi da risolvere restano tuttavia numerosi, tenendo soprattutto presente che ogni paziente forma un caso a sé a seconda delle malformazioni associate e delle condizioni generali.

Per queste ragioni riteniamo che alcuni interventi palliativi extracardiaci, intesi a migliorare la circolazione polmonare, conservano tutta la loro validità. In particolare crediamo che trovi largo impiego l'intervento di anastomosi cava-polmonare, che ha già dato brillanti risultati nel trattamento di altre cardiopatie con ipoafflusso polmonare.

E nostro intendimento riferire in questa sede i risultati ottenuti in 7 casi di atresia tricuspидale e in un caso di sindrome di Ebstein, trattati con questo intervento.

II - ANATOMIA PATOLOGICA E CLASSIFICAZIONE

I vizi valvolari tricuspидali congeniti rappresentano un gruppo di malformazioni variamente raggruppate, nelle quali le lesioni fondamentali sono la ipoplasia o l'atresia della valvola tricuspide, la sua anormale inserzione sulle pareti ventricolari, l'ipoplasia del ventricolo destro e la pervietà dei setti interatriale e interventricolare.

In questo gruppo sono comprese diverse varietà che si differenziano per il grado dell'anomalia tricuspидale, per il grado dell'anomalia ventricolare, per la presenza di un solo dei difetti settali (o atriale o ventricolare) o di entrambi, per la coesistenza di stenosi infundibolare dell'arteria polmonare o della sua atresia, per la coesistenza di dotto di Botallo pervio,

per la coesistenza di destroposizione dell'aorta, per la coesistenza di trasposizione completa dei grossi vasi.

Questo gruppo di malformazioni può essere ricondotto a due forme anatomo-patologiche e cliniche ben definite, cioè alla atresia tricuspидale e alla sindrome di Ebstein, le cui caratteristiche funzionali ed emodinamiche sono comuni, ma che pur tuttavia presentano aspetti particolari dipendenti dalle differenze anatomo-patologiche.

Atresia tricuspидale

Questa cardiopatia è caratterizzata da atresia e ipoplasia della valvola tricuspide, ipoplasia del ventricolo destro, associata di regola a una comunicazione interatriale. Esiste quindi un ostacolo al deflusso di sangue dalle cavità cardiache di destra all'arteria polmonare, ostacolo localizzato a livello della tricuspide, a cui spesso si aggiunge un'ipoplasia del ventricolo destro e dell'arteria polmonare. Questa in casi estremi può essere ridotta a un cordone fibroso o essere trasposta e nascere quindi dal ventricolo sinistro. Non rara la presenza di una vena cava superiore sinistra accessoria.

Restando costanti le caratteristiche fondamentali della malformazione tricuspидale ma sovrapponendosi ad esse altre malformazioni e diversamente combinandosi tra loro, ne deriva un quadro anatomo-patologico ed emodinamico assai variabile da caso a caso.

L'atresia della tricuspide, l'ipoplasia del ventricolo destro e dell'arteria polmonare creano un ostacolo al deflusso del sangue venoso dalle cavità cardiache di destra al polmone, una riduzione dell'apporto di sangue ossigenato all'atrio e ventricolo di sinistra e quindi al circolo sistemico e ai tessuti.

La comunicazione interatriale, che molto spesso è presente, consente peraltro il passaggio di una notevole quota del sangue venoso dall'atrio destro all'atrio sinistro e quindi al circolo sistemico.

Ne deriva che questi pazienti presentano cianosi, oltre che per la scarsa irrorazione polmonare e conseguente scarsa os-

sigenazione, anche per il rimescolamento fra sangue venoso e sangue arterioso che avviene a livello atriale a causa dello shunt destro-sinistro.

Edwards e Burchell (1959) proposero una classificazione puramente anatomica della malformazione in esame, suddividendola nel modo seguente:

tipo 1° - atresia della tricuspidè senza trasposizione dei grossi vasi:

- a) - con atresia arteriosa polmonare;
- b) - con stenosi arteriosa polmonare.

tipo 2° - atresia della tricupide con trasposizione dei grossi vasi:

- a) - con stenosi arteriosa polmonare o sub-polmonare;
- b) - senza stenosi arteriosa polmonare o sub-polmonare.

Actis-Dato e Angelino (1952) proposero una classificazione basata principalmente su basi fisiopatologiche ed emodinamiche utili ai fini della discriminazione chirurgica di questi pazienti (forme operabili e forme inoperabili). Tale classificazione distingue:

tipo 1° - forme con ipoafflusso polmonare:

- a) - con arteria polmonare presente;
- b) - con arteria polmonare assente o ridotta a un cordone fibroso.

tipo 2° - forme con normo o iperafflusso polmonare:

- a) - con art. polmonare originatasi dal ventricolo sinistro;
- b) - con art. polmonare assente. La circolazione polmonare funzionale è allora fornita dalle arterie bronchiali o da un dotto di Botallo persistente.

L'applicazione pratica di questa classificazione è relativamente facile, essendo possibile rilevarne gli elementi costitutivi mediante gli esami di consueto impiego.

Sindrome di Ebstein

E' una anomalia complessa della valvola tricuspidè, caratterizzata nelle sue linee generali da una inserzione bassa dei lembi valvolari sulle pareti del ventricolo destro, con ipoplasia e alterazione dei lembi stessi. Ne deriva una « ventricularizzazione » dell'atrio destro, che appare notevolmente ampio, dilatato, con contrazioni sincrone al ventricolo destro, cui si oppone una spiccata riduzione della sottostante cavità ventricolare. Coesiste spesso una comunicazione interatriale.

L'anomalia valvolare e ventricolare destra rende difficile il passaggio del sangue dall'atrio al ventricolo, cui consegue ipertensione atriale destra.

Esiste anche in tale forma un ostacolo al deflusso di sangue dalle cavità cardiache di destra all'arteria polmonare e di conseguenza scarsa irrorazione polmonare.

Può esistere una comunicazione interatriale e, in tal caso, si stabilisce uno shunt veno-arterioso e quindi cianosi.

III - FISIOPATOLOGIA - EMODINAMICA

In tutte le forme descritte viene a crearsi un ostacolo al flusso sanguigno, cioè al deflusso del sangue dalle cavità cardiache di destra all'arteria polmonare, ostacolo localizzato a livello tricuspidale, del ventricolo destro e spesso anche a livello dell'infundibolo o del tronco dell'arteria polmonare, che è in genere ipoplasica.

E' pertanto costante un ipoafflusso polmonare; inoltre una importante quota del sangue venoso dell'atrio destro viene convogliato, attraverso la comunicazione interatriale, alle cavità di sinistra e al circolo sistemico. Ne deriva che questi pazienti presentano cianosi più o meno intensa, non soltanto per la scarsa irrorazione polmonare e conseguente ipossia, ma anche per la circolazione sistemica che diviene mista, a causa del costante shunt veno-arterioso a livello atriale.

La cianosi si accompagna a dispnea, poliglobulia, ipocratismo digitale. Può inoltre osservarsi epatomegalia, ingorgo venoso sistemico e segni di insufficienza ventricolare destra.

La caratteristica fondamentale emodinamica rimane tuttavia la scarsa irrorazione polmonare. Questo ipoafflusso è costante in tutte le variazioni delle malformazioni congenite tricuspidali ed è proprio questo ipoafflusso che, determinando ipossia arteriosa, genera i sintomi clinici della malattia.

Le conseguenze di questo disturbo emodinamico sulle diverse sezioni del cuore sono le seguenti:

Dilatazione e ipertrofia dell'atrio destro: venendo a mancare la normale comunicazione tra atrio e ventricolo - e con essa gli altri fattori che rendono facile il passaggio del sangue dall'atrio al sottostante ventricolo - si stabilisce una stasi nell'atrio destro, il quale riesce a spingere con difficoltà solo una parte di sangue nel ventricolo. Ne deriva una dilatazione considerevole dell'atrio destro e una ipertrofia delle sue pareti.

Atrofia del ventricolo destro: già congenitamente ipoplasico o ridotto, come nella sindrome di Ebstein, a semplice appendice atriale, non può svolgere la sua normale funzione di aspirazione diastolica di tutto il sangue contenuto nell'atrio sovrastante, ma quasi passivamente ne riceve solo una parte. Anche la sua attività sistolica è notevolmente inferiore a quella normale. Talvolta il ventricolo destro può ricevere sangue dal ventricolo sinistro, attraverso una comunicazione interventricolare.

Dilatazione dell'atrio sinistro e dilatazione e ipertrofia del ventricolo sinistro: questo ingrandimento della metà sinistra del cuore si spiega facilmente tenendo presente che in essa arriva, oltre alla quantità di sangue normalmente proveniente dalle vene polmonari, anche quella parte di sangue che l'atrio destro spinge nell'atrio sinistro attraverso una comunicazione interatriale e che al ventricolo sinistro incombe il lavoro di mantenere la circolazione non solo nel grande ma anche nel piccolo circolo.

Ipoafflusso polmonare: è costante, sia con una arteria polmonare presente, sia con una arteria polmonare ipoplasica e atresica, con o senza persistenza del dotto di Botallo.

IV - SINTOMATOLOGIA

Il quadro clinico, nei vizi tricuspidali congeniti, è caratterizzato dalla scarsità dei sintomi centrali e dalla costanza e imponenza dei sintomi periferici.

SINTOMI DIRETTI: l'unica manifestazione diretta delle lesioni fondamentali è un soffio, che si ascolta in fase sistolica e in sede mesocardica, dovuto al passaggio del sangue attraverso una comunicazione intercavitaria, ma non è un sintomo costante. Talvolta il soffio sistolico si ascolta su tutti i focolai, con massimo di intensità nel 2° e 3° spazio intercostale, sulla marginosternale sinistra.

SINTOMI DELL'INGRANDIMENTO E IPERTROFIA CARDIACA: si mettono in evidenza con:

l'**ispezione**, con la quale si rileva un notevole spostamento a sinistra e in basso dell'itto della punta, che è diffuso e talvolta scuotente;

la **percussione**, che dimostra un'area di ottusità allungata e un ingrandimento dell'atrio destro;

l'**esame radiologico**, che dimostra un'ombra cardiaca allungata e con fortissimo ingrandimento dell'atrio destro e del ventricolo sinistro, con la punta del cuore notevolmente spostata a sinistra;

il **cardiogramma**, l'**epatogramma** e il **flebogramma**, che dimostrano un fortissimo sviluppo dell'onda a;

l'**elettrocardiogramma**, che dimostra una prevalenza ventricolare sinistra a differenza di quanto si osserva nella maggioran-

za delle cardiopatie congenite cianogene, nelle quali si ha una deviazione a destra dell'asse elettrico del cuore (segno quindi di grande valore diagnostico).

SINTOMI PERIFERICI: sono le manifestazioni cliniche più importanti di queste forme, per la loro costanza e per l'intensità che raggiungono.

Essi sono:

Cianosi, dovuta alla commistione di sangue venoso di e sangue arterioso, che si verifica a livello delle cavità sinistre, dove arriva sangue venoso all'atrio attraverso la comunicazione interatriale (shunt destro-sinistro). Tale cianosi è costante in tutti i casi e in tutte le fasi della malattia, perchè è presente fin dalla nascita ed è persistente per tutta la vita. Essa inoltre è assai intensa e molto estesa, da potersi considerare generale.

Dita ippocratiche, con il caratteristico rigonfiamento a clava che fa assumere alle dita l'aspetto a bacchetta di tamburo.

Ipoevolutismo somatico, che in genere raggiunge proporzioni molto cospicue.

SINTOMI FUNZIONALI: sono sempre presenti, per quanto variabili di intensità:

Dispnea da sforzo, ma anche a riposo e durante la digestione o in rapporto a variazioni metereologiche.

Accoccolamento, come posizione di riposo preferita nei momenti di più accentuata anossia, perchè consente un minor consumo di O_2 .

Si possono avere manifestazioni gravi di anossia cerebrale, sotto forma di sincopi e di convulsioni.

Riduzione dell'attività fisica, più o meno cospicua e che può arrivare fino all'immobilità quasi completa, per l'intensa dispnea che colpisce gli ammalati appena si muovono.

V - DIAGNOSI

Il sospetto diagnostico di vizio tricuspidale può affiorare dalla indagine clinica e radiologica semplice. In modo particolare la diagnosi corretta è affidata all'esame elettrocardiografico, all'indagine contrastografica e al cateterismo cardiaco.

L'elettrocardiogramma rileva con costanza la deviazione a sinistra dell'asse elettrico, con ipertrofia del ventricolo sinistro. Questo riscontro costituisce un elemento differenziale di particolare importanza e in presenza di cianosi marcata può essere considerato patognomonico di atresia tricuspidale. L'onda P è di voltaggio molto elevato, con morfologia di tipo polmonare.

L'esame contrastografico eseguito con riprese seriate, dopo iniezione endovenosa di mezzo radiopaco, mette in evidenza un atrio destro di dimensioni aumentate, con ristagno del mezzo di contrasto e frequente reflusso nella vena cava inferiore e nelle vene sovraepatiche. Frequentemente è evidente uno sbarramento a livello del piano atrio-ventricolare. Il ventricolo destro e l'arteria polmonare si opacizzano scarsamente e, quando è apprezzabile, è significativo un deficit cuneiforme sul margine inferiore del cuore per mancata opacizzazione del ventricolo destro. Attraverso la comunicazione interatriale il mezzo di contrasto inonda massivamente l'atrio e il ventricolo di sinistra ed opacizza precocemente l'aorta.

Il **cateterismo cardiaco** può pure fornire elementi utili alla diagnosi: nell'atrio destro si registrano pressioni superiori alla norma, con valori elevati dell'onda A nell'arteria polmonare. Nella sindrome di Ebstein la morfologia della curva pressoria è caratterizzata dalle onde A e C, eccezionalmente elevate. La cateterizzazione del ventricolo destro presenta molte volte difficoltà insormontabili anche per la facile insorgenza di turbe del ritmo, particolarmente gravi, nei tentativi di superare il piano tricuspidale. Riesce invece abbastanza facile penetrare attraverso la comunicazione interatriale nel settore sinistro, in cui si registrano pressioni di tipo sistemico senza particolari modi-

ficazioni morfologiche. Il prelievo di campioni di sangue nel settore sinistro permette di rilevare una scarsa saturazione di O₂, dovuta allo shunt destro-sinistro, costantemente presente.

Una valutazione critica dei dati forniti da questi esami permette, nella gran maggioranza dei casi, di porre una corretta diagnosi.

VI - CASISTICA

Presso il Centro Cardiochirurgico della Clinica Chirurgica della Università sono stati ricoverati 8 pazienti affetti da malformazione congenita tricuspide, di cui 7 per atresia valvolare e 1 per sindrome di Ebstein. (tab. n. 1).

L'età era compresa tra i 3 e i 13 anni, mentre nei confronti del sesso, 5 erano appartenenti al sesso maschile e 3 a quello femminile.

In uno dei parienti (caso n. 8) è stata eseguita l'anastomosi tra succlavia di sinistra e il ramo sinistro dell'arteria polmanare, secondo la tecnica di Blalock, mentre negli altri 7 casi è stata praticata l'anastomosi tra vena cava superiore e arteria polmonare. In 6 casi l'anastomosi è stata eseguita secondo la tecnica descritta da Carlon e Mondini, modificata da Bakulev, Glenn e Dogliotti, cioè anastomosi termino-laterale tra ramo destro dell'arteria polmonare e vena cava superiore.

In un caso è stata eseguita anastomosi termino-terminale tra vena cava superiore e ramo destro dell'arteria polmonare previo by-pass temporaneo tra moncone prossimale dell'azygos sezionata ed atrio destro.

In un caso era stata eseguita toracotomia sinistra con l'intento di effettuare l'anastomosi succlavia-polmonare secondo Blalock. Il reperto occasionale di una cava superiore sinistra ci ha indotti a modificare il piano operatorio, per cui venne praticata anastomosi termino-terminale tra vena cava superiore sinistra e ramo sinistro dell'arteria polmonare.

Sette dei pazienti operati hanno avuto esito buono e sono stati dimessi dopo 10-22 giorni dall'intervento. In un caso si è

T A B E L L A I

C a s o	Età	Elementi clinici	Diagnosi	Intervento	E s i t o
1) Eugenio A.	3	Cianosi intensa. Ipoevoluto-smo somatico.	Atresia tricuspide.	Anastomosi termino terminale cava sup. S-r. S a. P.	Ottimo Dimesso in 20 ^a giornata
2) Agnese T	3	Cianosi e ippocratismo digitale fin dalla nascita. Non cammina.	Atresia tricuspide.	Anastomosi termino-terminale v. cava sup-r. D a. polmonare.	Deceduto in 27 ^o giorno.
3) Giovanna A.	12	Cianosi e ippocratismo digitale	Atresia tricuspide.	Valvulotomia polmonare. Anastomosi laterm. v. cava sup. - r. D. a. P.	Buono Dimessa in 22 ^a giornata
4) Antonio U.	7	Cianosi e ippocratismo digitale. Ipoevolutoismo psico-somatico.	Atresia tricuspide.	Anastomosi laterm. v. cava sup. - r. D. a. P.	Buono Dimesso in 15 ^a giornata
5) Annunz. L.	13	Cianosi scarsa. Ippoeratismo digitale scarso. Shunt destro-sin. scarso.	Sindrome di Ebstein.	Anastomosi laterm. v. cava sup. - r. D. a. P.	Ottimo Dimessa in 23 ^a giornata
6) Savino B.	6	Cianosi intensa. Sviluppo fisico deficitario.	Atresia tricuspide.	Anastomosi laterm. v. cava sup. - r. D. a. P.	Ottimo Dimesso in 10 ^a giornata
7) Luigi C.	4	Cianosi e ippocratismo digitale verso il 18 ^o mese.	Atresia tricuspide.	Anastomosi laterm. v. cava sup. - r. D. a. P.	Ottimo Dimesso in 11 ^a giornata
8) M. Luisa S.	13	Spiccata cianosi. Notevole ippocratismo digitale. Sviluppo fisico lievemente deficitario.	Atresia tricuspide.	Anastomosi succlavia S. - r. S. a. P. (Operazione di Blalock)	Buono Dimessa in 15 ^a giornata

instaurata tachicardia ventricolare durante l'intervento, per cui venne eseguita defibrillazione elettrica a più riprese, con esito favorevole.

In un caso, infine, in 8ª giornata si è improvvisamente manifestato un quadro clinico con dispnea, cianosi, febbre, leucocitosi, edema della faccia. E' stata instaurata terapia antibiotica ed eparinica, dopo un transitorio miglioramento il paziente è deceduto, a 27 giorni dall'intervento.

VII - INDICAZIONI ALL'INTERVENTO E TECNICA OPERATORIA

Tra le cardiopatie congenite cianogene, l'atresia tricuspide e la sindrome di Ebstein meritato una menzione particolare. La lesione fondamentale non è costituita soltanto da un'alterazione anatomica grave della tricuspide, ma bensì ad essa si associa costantemente la notevole riduzione del ventricolo destro, ipoplasico o talora ridotta ad una cavità insignificante; in ogni caso non funzionante. Per queste ragioni tali affezioni sono state diversamente denominate da vari AA. (*droit non fonctionnel*, *non functioning right ventricle*, *ventricular droit aveugle*, ecc.).

Sul piano chirurgico è evidente che l'alterazione valvolare della tricuspide non costituisce l'elemento essenziale da correggere, mentre va presa in considerazione sia l'ipoplasia del ventricolo destro che l'atresia dell'arteria polmonare, sovente ridotta a un semplice cordone fibroso.

Agli albori della chirurgia cardiaca la geniale intuizione di Blalock e della Taussig ha permesso, mediante l'intervento di anastomosi succlavia-polmonare, di apportare notevole sollievo ai pazienti affetti da cardiopatie congenite cianogene con ipoaflusso polmonare. Questa tecnica applicata, all'inizio, ai portatori di tetrade di Fallot, fu sfruttata, in seguito, anche per alleviare il danno provocato dalle malformazioni tricuspидali. Il risultato, tuttavia, non è stato così soddisfacente (e noi l'abbiamo potuto constatare in un caso), poichè il ventricolo si-

nistro, notevolmente sovraccaricato dallo shunt interatriale, finiva per essere gravato da un ulteriore apporto di sangue con la anastomosi succlavia-polmonare.

L'introduzione della circolazione extracorporea e la conseguente possibilità di operare sul cuore esangue ha aperto nuove vie alla chirurgia di questi vizi. Si è tentato l'ampliamento del ventricolo destro e dell'arteria polmonare mediante l'applicazione di protesi di materiale plastico e così pure la aggressione diretta della tricuspide.

Recentemente si è anche giunti alla sostituzione della tricuspide atresica mediante l'applicazione di valvola artificiale tipo Starr.

Quest'ultima tecnica, associata all'ampliamento del ventricolo destro e dell'arteria polmonare può considerarsi l'intervento radicale di elezione delle malformazioni tricuspидali. Ma tuttora il rischio operatorio per il rapido instaurarsi di una insufficienza ventricolare destra non consente, attualmente, una prognosi ottimistica.

Per tali motivi, nel trattamento di dette malformazioni, abbiamo adottato una tecnica operatoria che, se pur non corregge direttamente la malformazione, di certo apporta un notevole miglioramento emodinamico, senza aggravare ulteriormente le già precarie condizioni cardiache.

L'intervento di anastomosi tra vena cava superiore e ramo destro dell'arteria polmonare fu proposto da Carlon e Mondini nel 1950 e in seguito da Glenne e Patino (1954), e applicato sull'uomo da Bakulev (1958), da Dogliotti (1960) e in seguito da altri.

L'intervento viene eseguito in anestesia generale con intubazione oro-tracheale. In decubito dorsale si esegue una toracotomia anteriore destra, nel IV spazio intercostale, dalla margino-sternale all'ascellare media. Aperto il pericardio, anteriormente al n. frenico, si isola la cava superiore nel tratto compreso tra il suo sbocco nell'atrio destro e lo sbocco della vena azygos (fig. 1). Il vaso viene poi circondato con un laccio. Si provvede quindi all'isolamento del ramo destro dell'arteria pol-

monare e alla legatura di questa in un punto il più proximale possibile alla sua origine. Applicato un compressore nel ramo destro della polmonare, lo si recide nelle vicinanze della legatura; si applica quindi un angiostato a tre branche di Dogliotti su una plica della cava (fig. 2) in sede postero-laterale, senza occluderne completamente il lume e sul moncone distale del ramo polmonare. Mediante filo di seta 0000, montato su ago atraumatico, si esegue anastomosi termino-laterale tra i due vasi.

Particolare cura deve essere posta affinché l'anastomosi sia ampia e comunque di diametro non inferiore ai $\frac{2}{3}$ di quello della cava superiore.

Rimosso il compressore il sangue della vena cava può defluire liberamente nel ramo destro dell'arteria polmonare e nell'atrio destro.

Prossimalmente l'anastomosi la cava viene circondata da un robusto laccio di seta e dopo legatura temporanea si controlla per almeno 10' la pressione in essa esistente. Se questa non aumenta oltre i 30-35 cm. di H₂O si provvede alla legatura definitiva. (fig. 3).

Si procede quindi alla legatura della azygos, alla sutura del pericardio, al drenaggio del cavo pleurico e alla sutura della parete toracica.

Varianti a questo schema di intervento possono essere adottate quando se ne presenti la necessità, come è stato riportato nella descrizione dei nostri casi.

E' importante che la cannula di infusione di liquidi o medicinali sia posta in una vena del piede e non del braccio, onde evitare un rallentamento dell'arrivo in circolo dei farmaci durante l'esecuzione dell'anastomosi e l'esclusione parziale della vena cava superiore.

Appena terminato l'intervento il paziente deve essere posto e mantenuto in posizione semi-seduta per tutto il periodo post-operatorio, onde favorire per gravità il deflusso del sangue dalla cava all'arteria polmonare. E' molto importante che nei primi giorni del post-operatorio il cavo pleurico sia drenato mediante aspirazione continua, al fine di evitare il ristagno di sangue.

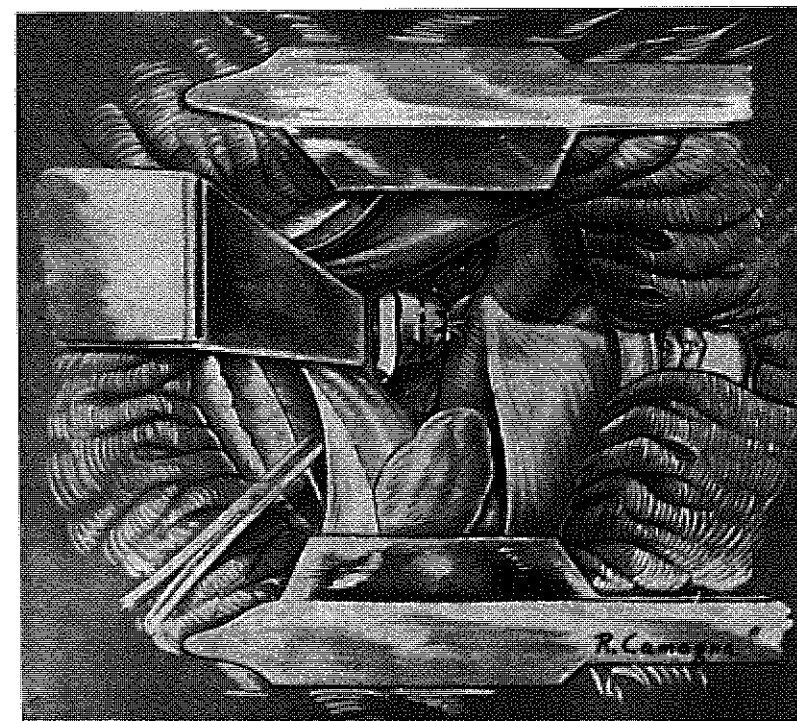


Fig. 1 - Anastomosi tra vena cava superiore e r. D. dell'a. polmonare. I tempo: aperto il pericardio, la v. cava superiore viene isolata e spostata lateralmente. Il ramo D. dell'a. polmonare è isolato e legato alla sua origine. La linea tratteggiata indica la linea di incisione.



Fig. 2 - Anastomosi tra vena cava superiore e r. D. dell'a. polmonare.
II tempo: è stato applicato il compressore a 3 branche di Dogliotti tra moncone periferico dell'art. polmonare e una plica di v. cava superiore. La cava rimane in tal modo in gran parte pervia e permette il deflusso di sangue nell'atrio d. Si sconsiglia così il pericolo di una eccessiva ipertensione venosa a monte.

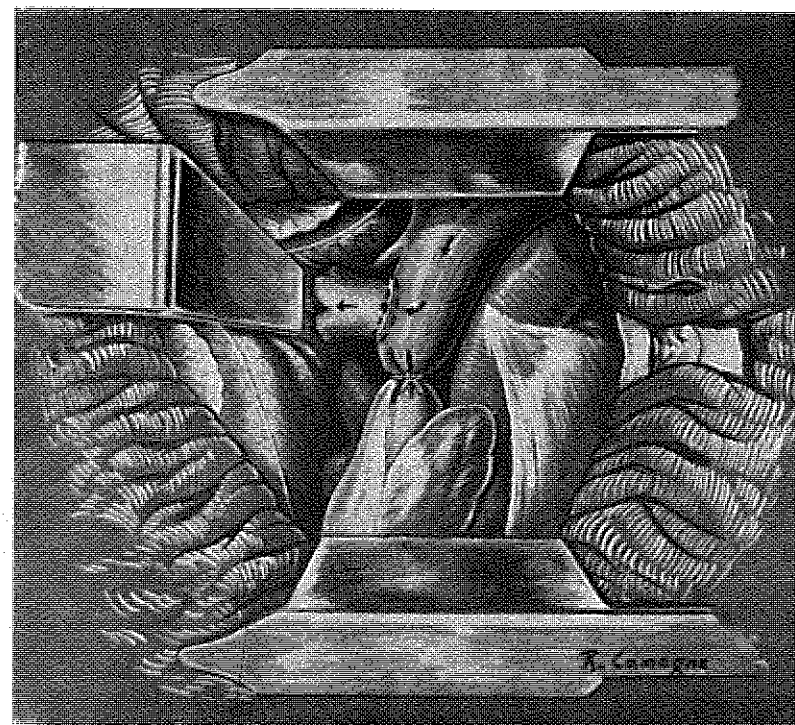


Fig. 3 - Anastomosi tra vena cava superiore e r. D. dell'a. polmonare.
III tempo: eseguita l'anastomosi termino-laterale tra i due vasi, viene rimosso il compressore e legata la cava a valle dell'anastomosi. Tutto il sangue tributario della v. cava superiore viene così convogliato nel ramo D. dell'a. polmonare.

VIII - RISULTATI

I nostri pazienti sono stati controllati prima della dimissione e in un periodo variabile da 6 mesi a 3 anni dopo l'intervento.

All'atto del controllo è stato effettuato il prelievo di sangue arterioso dalla femorale, per controllare la saturazione percentuale di O_2 : questa è risultata aumentata, rispetto ai dati preoperatori, in tutti i casi. L'aumento della saturazione arteriosa dell' O_2 variava fra il 5 e il 22%. Abbiamo considerato come ottimo l'aumento della saturazione di O_2 superiore al 10% e come buono compreso tra 5 e 10%.

Nei pazienti in cui è stata eseguita l'anastomosi cava-polmonare abbiamo anche controllato il buon funzionamento della anastomosi mediante flebografia.

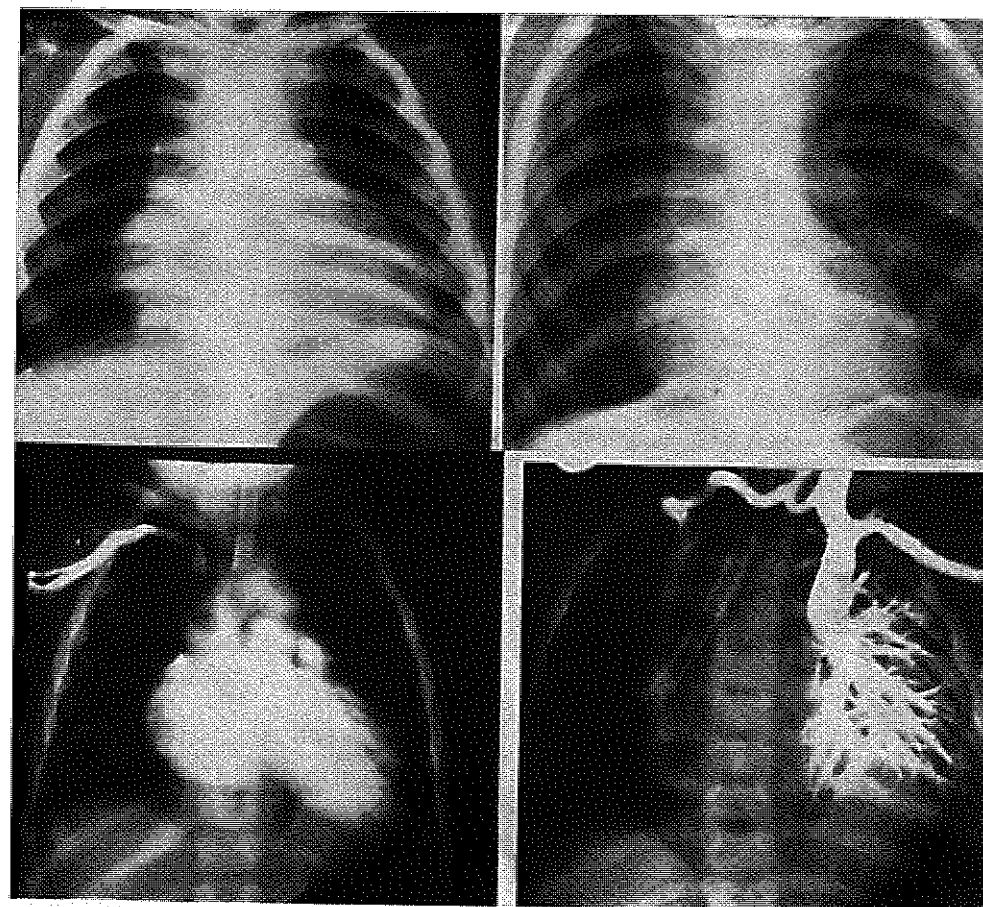
I casi controllati dimostravano un miglioramento delle condizioni fisiche generali: riduzione della cianosi, aumento del grado di attività fisica e della resistenza alle fatiche. Un paziente (n. 1) che prima dell'intervento non riusciva a fare che pochi passi, era in grado di camminare speditamente senza difficoltà. Al miglioramento clinico faceva riscontro un evidente miglioramento dal punto di vista radiologico ed elettrocardiografico (fig. 4). Un altro paziente (n. 5) ad un anno dall'intervento dimostrava, all'esame radiologico, una evidente diminuzione dell'atrio destro (fig. 5). In un altro paziente ancora n. 6) il buon risultato clinico è documentato da una notevole riduzione del voltaggio dell'onda P. (fig. 6).

In tutti gli altri casi i diametri cardiaci non apparivano ingranditi rispetto al preoperatorio, come in genere appare negli operati secondo le tecniche di Blalock e di Potts.

In nessun caso l'indagine elettrocardiografica ha dimostrato un aumento del sovraccarico ventricolare sinistro.

Prima

Dopo



78%

Sat. 0%

88,5%

Fig. 4 - caso n. 1 - in alto a Sin. si osserva un quadro radiologico di atresia tricuspideale e a Dx. è evidente la riduzione dei diametri cardiaci a 1 anno dall'intervento.

L'angiocardigrafia in basso dimostra un quadro tipico di atresia tricuspideale, mentre a dx. il liquido radiopaco passa direttamente nel r. S. dell'a. polmonare. In questo caso infatti l'intervento venne eseguito mediante anastomosi tra v. cava superiore sin. e r. S. dell'a. polmonare. La saturazione in O_2 è aumentata del 10,5%.

Prima

Dopo

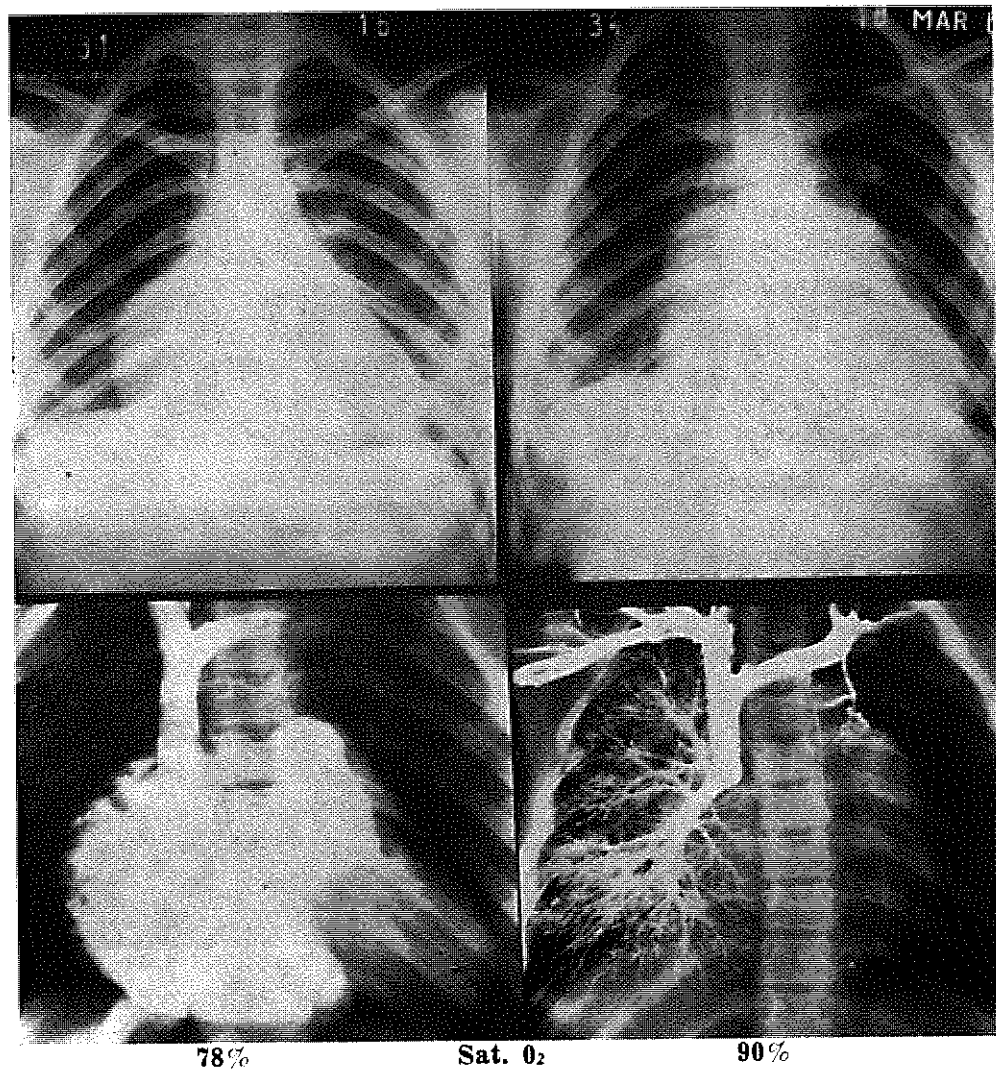


Fig. 5 - caso n. 5

Rx prima: quadro radiologico di atresia tricuspideale.

Rx dopo: si noti la riduzione dell'atrio destro.

A sin. angiocardigrafia: il liquido di contrasto penetra nell'atrio D. ed evidenzia uno sbarramento a livello del piano atrio-ventricolare. A dx. il liquido inonda il polmone D. fino alle più fini diramazioni. La saturazione in O_2 del sangue arterioso, dopo l'intervento è aumentata dal 78 al 90%, cioè del 12%.

Prima

Dopo

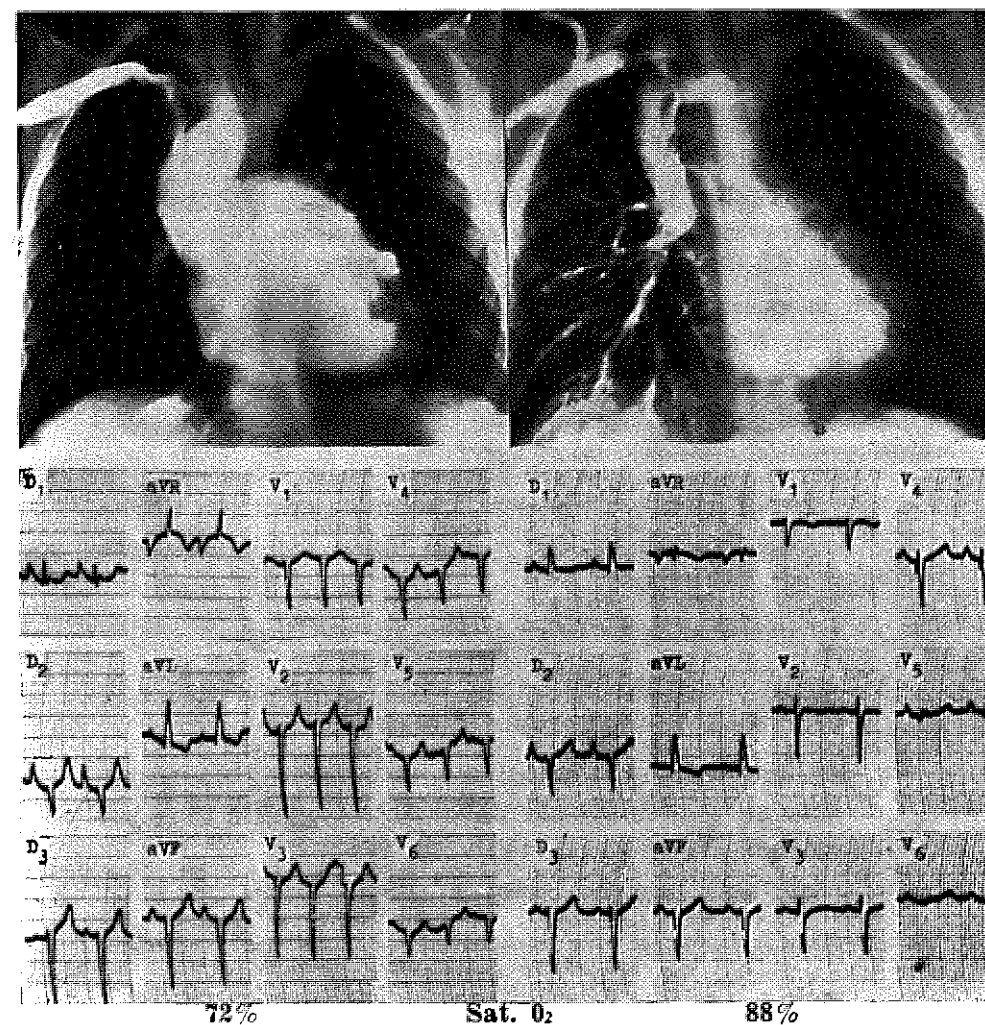


Fig. 6 - caso n. 6 - in alto a sin.: quadro angiocardigrafico di atresia della tricuspide. A dx. si nota la buona funzionalità della anastomosi, con inondazione del liquido radiopaco nel polmone D.

in basso: nell'elettrocardiogramma eseguito dopo l'intervento si nota una riduzione del voltaggio dell'onda P.

La saturazione in O_2 è salita dal 72 all'88%.

IX - CONCLUSIONI

I buoni risultati immediati ottenuti con questa tecnica, nel trattamento delle malformazioni tricuspидali congenite, il persistere dei buoni risultati anche a distanza di anni e la mortalità molto contenuta (un caso su sette), confermano la validità di questa metodica in contrapposto ad altre che, seppure radicali, sono gravate da un elevato rischio operatorio.

L'intervento si è dimostrato poco traumatizzante, l'anastomosi di esecuzione relativamente facile e il tempo totale dell'intervento è stato contenuto nello spazio di circa 1 ora e mezza.

I meccanismi attraverso i quali l'intervento può apportare i vantaggi emodinamici sono:

- 1 - convogliamento attraverso il polmone destro di sangue completamente venoso e non misto come nell'operazione di Blalock;
- 2 - alleggerimento del sovraccarico atriale destro;
- 3 - diminuzione notevole dello shunt destro-sinistro a livello della comunicazione interatriale;
- 4 aumento della quantità di sangue ossigenato che giunge all'atrio e al ventricolo sinistro attraverso le vene polmonari.

Bibliografia

- ACTIS-DATO, VENERE G., MILOCCO I., ANFOSSI G.: L'anastomosi vena cava-arteria polmonare nel trattamento chirurgico della trasposizione dei grossi vasi. « Minerva Cardioangiol. » 4, 1961.
- ARAVANIS C.: Opening snap in relative tricuspid stenosis « Am. J. Cardiol. » 12, 480, 1963.
- BAKULEV A.: Indicazioni per l'applicazione dell'anastomosi vena cava superiore e branca destra dell'art. polmonare. « Minerva Cardioangiol. VII » 2, 59, 1959.
- BIGARDI D., LAMPERTICO P.: L'atresia congenita della tricuspide. « Min. Ped. » 11, 1018, 1959.
- BIRKHEAD N. C. e Coll.: The diagnosis of tricuspid atresia « Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. » 18, 506, 1957.
- BLÖMER H. e Coll.: On an unusual systolic murmur sound in cases of severe tricuspid insufficiency « Cardiologia (Basel) » 44, 247, 1964.
- BOPP R. K. e Coll.: Surgical consideration for treatment of congenital tricuspid atresia and stenosis: with particular reference to vena cava-pulmonary artery anastomosis. « J. Thor. Cardio. Surg. » 43, 97, 1962.
- BOUSVAROS G.A. e Coll.: Some auscultatory and phonocardiographic features of tricuspid stenosis « Circulation » 29, 26, 1964.
- BROCK R.: Tricuspid atresia J. Thor. « Cardio. Surg. » 44, 17, 1964.
- BRUNNER E. e Coll.: on the pathogenesis of the so-called « tricuspid congestion type ». « Wien Klin. Wschr. » 75, 817, 1963.
- BUTEIKO K.P.: e Coll.: Jugular phlebography in diagnosis of tricuspid insufficiency. « Fed. Proc. » 23, 304, 1964.
- CAMPBELL M.: Tricuspid atresia and its prognosis with and without surgical treatment. « Brit. Heart J. » 23, 699, 1961.
- CAMPBELL M.: Indications or and results of surgical treatment of congenital heart disease. « Advanc. in Intern. Med. » X, 1963.
- CAREY L. S. e Coll.: Tricuspid atresia « Amer. J. Roentgen. » 91, 321, 1964.
- CARTWRIGHT R. S. e Coll.: Total correction of Ebstein's anomaly by means of tricuspid replacement. « J. Thor. Cardio. Surg. » 47, 755, 1964.
- CHICLÉ P.: Etude anatomique et clinique des atresies tricuspidiennes. « Arch. Mal. Coeur et Vais. » 11, 980, 1952.
- CORTIS B. e Coll.: Roentgen-kymographic findings in tricuspid defects associated with mitral valve disease. « Min. Radiol. » 9, 74, 1964.
- DE RABAGO P. e Coll.: Tricuspid atresia. (Presentation of 4 cases). « Rev. Clin. Espr. » 83, 133, 1961.
- DOGLIOTTI A. M., ACTIS-DATO A., VENERE G., TARQUINI A.: L'intervento di anastomosi vena cava-arteria polmonare nella tetra di Fallot e in altre cardiopatie. « Min. Cardioangiol. » 9, 10, 577, 1961.
- DOGLIOTTI A.M., ACTIS-DATO A.: Cardiopatie chirurgiche. « Ed. Min. Med. » 1962.
- PELL E. H. e Coll.: Surgical treatment of tricuspid atresia. « Arch. Surg. » 3, 445, 1949.
- FERRARI G.: Isolated calcification of tricuspid fibrous ring. « Giorn. Veneto Se. Med. » 18, 383, 1963.
- FERGUSON C.C. e Coll.: Superior vena cava to pulmonary artery anastomosis for selected congenital lesions of the heart. « Can. J. Surg. » 7, 120, 1964.

- FUCHS G. e Coll.: On bloodless determination of tricuspid opening time. « Z. Kreislan. » 53, 148, 1964.
- GANDHI M. J.: The value of electrophysiologic changes at the tricuspid in diagnosis of Ebstein's anomaly « Amer. J. Cardiol. » 12, 169, 1963.
- CWEE A.H. e Coll.: Tricuspid atresia. « Brit. Med. J. » 5056, 1283, 1957.
- KAUR H.: Tricuspid atresia. Autopsy report of two cases. « J. Indian Med. Ass. » 42, 535, 1964.
- KOSTINCHENOK B.M.: On the technic of closed tricuspid commissurotomy in patients with combined stenoses. « Eksp. Khir. Anest. » 8, 11, 1963.
- KRENTZER R. e Coll.: L'electrocardiogramme dan l'atresie tricuspidienne. Arch. Mal. Coeur Vaiss. » 47, 2, 11, 1954.
- KUNOS I. e Coll.: Diagnosis of tricuspid atresia and its therapeutic considerations. « Magyar Belor. Arch. » 16, 96, 1963.
- LUNA R.: The use of an intraluminal shunt during superior vena cava pulmonary artery anastomosis. « J. Thor. Cardio. Surg. » 46, 191, 1963.
- MACAFEE C.A. e PATTERSON G. C.: Congenital tricuspid atresia with transposition of the great vessels. « Brit. Heart J. » 23, 308, 1961.
- MAKLAKOV N.I.: Significance of jugular phlebography in the diagnosis of tricuspid stenosis. « Kardiologia » 4, 41, 1964.
- MALECKA D.J. e Coll.: Tricuspid atresia diagnosed intra vitam. « Kardiologia Pol. » 6, 51, 1963.
- MARDER S.N. e Coll.: Roentgenologic considerations in the diagnosis of congenital tricuspid atresia. « Radiology » 61, 2, 174, 1953.
- MESSE E.H. e Coll.: End-to-end superior vena cava-right pulmonary artery shunt in tricuspid atresia. « J. Thor. Cardio. Surg. » 47, 261, 1964.
- MICHAUD, P.: On the treatment of tricuspid atresia. « Lyon Chir. » 15, 611, 1959.
- MONCADA MONEU A. e Coll.: New concepts about tricuspid stenosis. « Rev. Esp. Cardiol. » 16, 280, 1963.
- OHANSE DER OHANSEIANN: Congenital tricuspid atresia. « A.M.A. Arch. Pathol. » 4, 439, 1959.
- PANNESCU C. e Coll.: Clinical considerations on 60 cases of acquired tricuspid lesions. « Stud. Med. Intern. » 4, 755, 1963.
- PETROSIAN I.: The importance of heart catheterization and angiography in diagnosis and hemodynamic study in patients with combined mitral-aortic-tricuspid stenosis. « Klin. Med. (Moskva) » 41, 56, 1963.
- PORTILLO B. e ANSELM G.: Tricuspid atresia: electrocardiographic study of 23 cases. « Arch. Inst. Cardiol. Mex. » 29, 341, 1959.
- SANTY P.: Succès d'anastomose cavo-polmonaire latéro-terminale dans un cas d'atresie tricuspidienne. « Lyon Chir. » 55, 4, 1959.
- SANTY P. e Coll.: Traitement de l'atresie tricuspidienne par anastomose latéro-terminale de la veine cave sup. e de l'art. pulmonaire droite. « Arch. Mal. Coeur. » 1, 23, 1960.
- SCHIROSA G.: Inquadramento su basi emodinamiche delle cardio-angiopatie congenite. « Rass. Clin. Scient. » XL 11, 297, 1964.
- SOAVE F. e Coll.: Anastomosi tra v. cava sup. e art. polmonare d. « Med. Sperim. » 1958.
- SOMLYO A.P. e HALLORAN K.H.: Tricuspid atresia: electroc. study. « Amer. Heart J. » 63, 171, 1962.
- SOULIE P. e Coll.: Isolated or predominant rheumatic tricuspid stenosis. Arch. Mal. Coeur. » 56, 1230, 1963.
- TREMOUROUX-WATTIEZ M. e Coll.: Tricuspid stenosis: appropos of 2 operated cases. « Acta Cardiol. » 18, 376, 1963.

- VANDECASTEELE J. e Coll.: Tricuspid atresia. Surgical correction. Presentation of patient. « Lille Chir. » 16, 88, 1961.
- VENRE G. MALARA D. e Coll.: Risultati dopo trattamento dell'atresia tricuspidale mediante anastomosi cava-polmonare. « Atti XXIII Congr. Soc. Ital. Cardiol. » 58, 1962.
- WILLIAMS T. H.: Mitral and tricuspid valve innervation. « Brit. Heart J. » 56, 105, 1964.
- ZEH E.: Auscultation of tricuspid stenosis. « Med. Klin. » 59, 16, 1964.
- ZUBIATE P. e Coll.: Tricuspid stenosis surgical treatment. « Circulation, Suppl. » 95, 101, 1964.

Sull'etio-patogenesi e sulla terapia medica della colite ulcerosa criptogenetica

Dott. LUCIO CASELLA

Conosciuta da circa un secolo ad opera di Samuel Wilks, che per primo la descrisse, la colite ulcerosa rappresenta una delle più gravi malattie dell'apparato digerente. Spesse volte ad esito infausto, decisamente capricciosa nel suo modo di insorgere e nel suo decorso (talvolta acuto fulminante, talvolta francamente cronico fin dall'inizio, più spesso cronico con frequenti ricadute) essa ben merita l'appellativo di « CRIPTOGENETICA » per due motivi: e per individuarla da altre forme ulcerose del colon ad etiologia nota quali la colite dissenterica, la colite amebica, la colite da balantidium, la colite da virus del linfogranuloma venereo di Nicolas e Favre, la colite tubercolare, e per l'enigma che ancora avvolge la sua etiologia e di riflesso la sua terapia.

E' una malattia dagli innumerevoli imprevisti e complicanze, malattia delle complicanze infatti è stata definita, costellata di incertezze dottrinarie.

La si può definire come una sindrome ad etiologia ignota, con caratteri francamente flogistici, interessante più frequentemente il retto ed il sigma, ma non esclusivamente questi tratti, non essendo rari i casi di interessamento di tutto il colon sino alla valvola ileo-cecale, con lesioni anatomiche a carico del co-

lon di tipo ulceroso, a decorso vario, ad inizio diverso da un soggetto all'altro, con sintomatologia di tipo prevalentemente dissenterico con frequenti emissioni di feci semisolide o liquide, talvolta costituite da solo muco, pus e sangue, febbre rare volte elevata, tenesmo, alterazioni delle condizioni generali con profonda prostrazione ed astenia, rapido dimagrimento, anemia, leucocitosi neutrofila, ipoproteinemia, aumento della velocità di eritrosedimentazione, infine a prognosi severa o riservata.

La sua frequenza è notevolmente aumentata negli ultimi anni, specie negli S.U. e nei paesi a maggior tenore di vita, pur non essendo trascurabili le recenti statistiche italiane riguardanti l'incidenza della malattia nel nostro paese.

Ne vengono ugualmente colpiti i due sessi, prediligendo individui compresi tra i 20 e i 40 anni di età in piena attività lavorativa.

Secondo varie scuole gastroenterologiche americane e, tra le europee e quella tedesca, si tratta di soggetti con psiche ad impronta infantile, timidi ed eccessivamente riservati, con numerosi conflitti emozionali, stimate neurotiche specie nel campo sessuale, morboso attaccamento alla madre, di continuo bisogno di protezione ed affetto.

Dalla constatazione che di frequente nell'anamnesi di cotesti pazienti si scoprono intensi conflitti emozionali pregressi, Murray e Sullivan, Donich e Lindermann, Grace, Wolf e Groen hanno ammesso un rapporto cronologico e causale tra fattori psichici e lesioni del colon. (teoria psicosomatica della colite ulcerosa).

Pur negando ai fattori psichici il ruolo di primaria importanza causale nella malattia ulcerosa del colon, è indubbio che gli stress emotivi hanno larga parte nel mantenere in atto o nel facilitare le riacutizzazioni della malattia in soggetti particolarmente predisposti ad essa.

Ed in accordo a queste recenti vedute si è proposta ed effettuata, nei casi ribelli, la lobotomia prefrontale, specie ad opera di Levy e coll., sezionando la maggior parte delle fibre di connessione tra ipotalamotalamo e corteccia prefrontale, allo scopo di bloccare l'arrivo alla corteccia delle cariche emotive anormali.

Allo stesso scopo nel 1952 Bucaille e nel 1955 Hillemand proposero ed effettuarono rispettivamente la infiltrazione novocainica del lobo prefrontale e la elettrocoagulazione delle fibre talamo-corticali.

Una lobotomia farmacologica si otterrebbe, con buoni risultati secondo Laborit, Caviglia e Pavero, con l'uso della clorpromazina, farmaco capace di interrompere le connessioni sinaptiche tra corteccia cerebrale e diencefalo. In genere viene adoperato il Largactil secondo il seguente schema: 4 compresse da 25 mgr. al dì per 13 giorni; 3 compresse per 15 giorni; 2 compresse per altri 20 giorni. Ripetizione della cura in caso di ricadute.

Pur avendo accennato di sfuggita a qualche aspetto della terapia, conviene prospettare le varie ipotesi etiopatogenetiche, diretta premessa dei tentativi terapeutici.

TEORIA INFETTIVA : Nessun agente protozoiario, batterico o virale è stato possibile sino ad oggi documentare come specifico della malattia. L'estrema varietà dei germi isolati dalle feci di questi malati si spiega con un loro più facile attecchimento e moltiplicazione nel colon, le cui condizioni ambientali modificate dalla malattia, rappresentano un terreno favorevole al loro sviluppo.

TEORIA ALLERGICA : Esisterebbe una particolare condizione di iperreattività in senso allergico verso particolari sostanze alimentari: latte, vaccino, latticini in genere, uova, patate, pomodori (Andresen e Rowe).

Tali Autori avrebbero ottenuto discreti risultati, attuando restrizioni dietetiche con l'eliminazione delle sostanze incriminate dalla dieta.

Tali risultati sono stati contraddetti da altri (Paulson).

TEORIA DISVITAMINOSICA : fu avanzata da Makie sulla base di una condizione carenziale nei riguardi delle vitamine del Gruppo B, della vitamina C, A, D, K, riscontrata nel 65% dei pazienti. A questo punto è più logico ammettere la disvita-

minosi come effetto della malattia (diminuita capacità di assorbimento della mucosa, ipermotilità intestinale, ecc) anziché la causa.

TEORA ENZIMATICA: Mayer e Prudden, avendo dimostrato che nelle feci dei colitici ulcerosi è notevolmente aumentato il tasso del lisozima, specie nei periodi di acuzie della malattia, enzima presente in condizioni normali nel tubo digerente dalla bocca sino alla estremità del colon, ed ad attività proteolitica antibatterica ed antivirale, supposero che lo stesso intervenisse nella patogenesi della malattia, rimuovendo lo strato di muco che normalmente protegge la mucosa.

La mucosa, quindi, priva del suo strato protettivo sarebbe più facile preda da parte degli enzimi digestivi a carattere proteolitico originati dalle porzioni più alte del tubo digerente o dalla flora batterica ivi presente.

E' stato accertato che l'eccesso di lisozima riscontrato nelle feci proviene dal colon e non è di produzione della mucosa, ma liberato dalla lisi dei granulociti che ne contengono in abbondanza (Hiatt e coll., Sammons).

In accordo alla sua teoria, Prudden ha adoperato farmaci inibenti il lisozima (nisulfazolo, esadecilsolfato di sodio, quest'ultimo alla dose di 500 - 600 mgr. ogni 4 ore), ottenendo buoni risultati, però, non condivisi da Gray e coll., che pur avevano ottenuto una caduta massima e duratura del tasso lisozimico nelle feci.

Perduto molto del suo valore patogenetico, resta però, quello del tasso lisozimico delle feci un indice prezioso dal punto di vista diagnostico (in accordo agli altri reperti: rettosigmoidoscopici e radiologici) e prognostico onde valutare lo stato di attività della malattia allo stesso modo di quanto si usa fare con l'indice di Katz per la malattia reumatica.

TEORIA AUTOIMMUNE: come per altre malattie, così per la colite ulcerosa si ammette una genesi autoaggressiva da parte di anticorpi anti-mucosa colica venutisi ad originare nella matrice anticorpopoietica ad opera di stimoli autoantigeni da

parte di proteine abnormi della mucosa colica, liberatesi dalla stessa in seguito ad alterazioni indotte da cause varie.

Da questa reazione tra autoantigeni ed autoanticorpi antimucosa colica ne deriva un ulteriore danno cellulare con liberazione di altre proteine abnormi alla normale costituzione cellulare e pertanto aventi proprietà antigeni nei riguardi dell'organismo. Si avrebbe in tal modo una reazione a catena con sempre nuovo danno cellulare.

I casi in cui si associano alla malattia manifestazioni articolari multiple di tipo reumatoide, manifestazioni cutanee varie, epato-splenomegalia, fanno inquadrare la colite ulcerosa fra le malattie del collagene (Levine e coll., Kraft e coll.).

TEORIA ARIGENERATIVA: Secondo Baserga un blocco od una incapacità rigenerativa della mucosa, comunque indotti, starebbero alla base della malattia.

Non sono rari i casi di manifestazioni arigenerative a carico del midollo osseo e della mucosa del tubo digerente in soggetti trattati per altri motivi con farmaci antimitotici: colchicina, cloroetilamine, antifolici, antipurinici ed antipirimidimici, ecc.

La causa prima capace di interferire, bloccandoli o rallentandoli, nei processi ringenerativi della mucosa del colon nella colite ulcerosa, sfugge ancora oggi.

A mio parere questa della genesi arigenerativa sarebbe da considerare con un certo interesse, se si tien conto che a livello dell'epitelio intestinale i processi di rigenerazione e di rinnovamento cellulare avvengono con ritmo frequente come a carico degli elementi cellulari del midollo osseo. A questo punto, se mi è lecito, mi vien fatto di prospettare la seguente ipotesi sulla scorta di quanto avviene nel midollo osseo ad opera di determinati farmaci (ad esempio il piramidone, i barbiturici, i sali di bismuto, i sulfamidici, la chinina ecc.) capaci di determinare fenomeni arigenerativi di cui tipici esempi sono la agranulocitosi di Schultz e le sindromi agranulocitarie.

E' possibile, quindi, supporre che in soggetti predisposti l'uso di determinati farmaci, specie se somministrati per via rettale (supposte) del tipo del piramidone e suoi composti, a-

spirina, composti contenenti chinino, sulfamidici e sali di bismuto, possa determinare a livello del colon per fatti di anafilassi lesioni locali con conseguente incapacità dell'epitelio alla rigenerazione dei suoi elementi secondo il suo normale ritmo.

Su tali primitive lesioni potrebbero in seguito agire fattori diversi aggravanti quali l'attività lisozimica in eccesso, la permeabilità della mucosa a sostanze tipicamente allergizzanti come il latte vaccino e le uova, gli stessi motivi determinanti disturbi di circolo locale, fattori tutti questi capaci di portare al processo morboso conclamato con le sue tipiche ulcerazioni miliariche.

Questa ipotesi riuscirebbe anche a darci spiegazioni del denunciato aumento numerico della forma morbosa negli ultimi anni in rapporto al maggior uso che si fa della via rettale somministrazione di tali medicamenti specie nei paesi con maggior indice di civiltà (rarietà della malattia nella popolazione Maora della Nuova Zelanda, nelle popolazioni africane e del Sud America, in popolazioni in genere lontane dal progresso civile e dai suoi ritrovati). Ipotesi iatrogena della malattia).

Per quanto riguarda la terapia medica che più ci interessa da vicino bisogna precisare che non ancora esiste un trattamento specifico e che le varie terapie di volta in volta proposte riflettono le incertezze etiopatogenetiche di cui abbiamo parlato. Conviene altresì precisare che bisogna sempre accogliere con una certa riserva i lusinghieri risultati talvolta vantati per alcuni farmaci, potendo il miglioramento ottenuto non essere in rapporto alla terapia effettuata, bensì rappresentare una tappa di riposo nel decorso abituale della malattia. E' da aggiungere che ogni schematismo terapeutico è da bandire, perchè ogni caso rappresenta di per se un problema terapeutico a parte.

Inoltre per poter giudicare dei risultati della terapia non basta basarsi solo sul dato della scomparsa della sintomatologia, ma occorre obiettivamente valutare le condizioni del colon tanto all'esame endoscopico quanto all'esame radiografico ripetuto nel tempo.

Esiste una terapia medica più indicata nelle forme acute ed una terapia medica per le forme ad andamento cronico, una terapia medica topica ed una generale.

Nelle forme acute s'impone come primo presidio terapeutico il riposo assoluto ed una dieta a forte potere calorico, povera di scorie ed ad alto contenuto di protidi. Secondo Paulson nelle fasi acute è preferibile tenere a digiuno il paziente, somministrando per fleboclisi lente soluzioni cloruro-glucosate ed idrolisati proteici.

Sono utili le piccole e ripetute trasfusioni di sangue, e, nei casi con spiccata ipoproteinemia, di plasma.

Altrettanto utili risultano le somministrazioni di vitamine specie del gruppo B, vitamina K, vitamina C e vitamina A e di sedativi centrali del tipo dei tranquillanti o barbiturici a piccole dosi.

Per calmare i dolori addominali si farà uso di preparati antispastici (papaverina, belladonna, atropina, ecc.).

Gli antibiotici vengono di solito somministrati, non tanto per la supposta etiologia infettiva della malattia quanto per combattere le possibili infezioni sovrapposte alle primitive lesioni ulcerose.

I più attivi sono risultati le tetracicline, il cloramfenicolo e negli ultimi tempi la gabbromicina (Melli) ai comuni dosaggi per periodi di 2-3 settimane.

Buoni risultati secondo taluni Autori si ottengono con l'uso di sulfamidici a scarso assorbimento intestinale. Tra questi vengono preferiti il succinilsulfatiazolo (sulfasuxidina) e il ftalilsulfatiazolo (sulfatalidina), perchè a maggior potere terapeutico locale ed a minore tossicità, venendo essi quasi completamente eliminati con le feci. Si sono potute somministrare impunemente all'uomo dosi giornaliere di grammi 70 di succinilsulfatiazolo. (Hamking e Lawrence citati da Quattrin) e riportati da Cotruogo e Gambardella). Alcuni particolari composti sulfamidici, i cosiddetti preparati azo-salicilici quali la salazosulfamide e la salazosulfapiridina, prodotti di coniugazione dell'acido salicilico con la sulfapiridina, adoperati per la prima volta (1940) dalla Swartz con il 90% di risultati positivi, meritano ancora oggi grande attenzione perchè si fissano elettivamente nel tessuto connettivo ed elastico, più spiccatamente interessati in questa malattia, scindendosi in acido aminosalicilico e sulfapiridina e svolgendovi così la loro azione terapeutica.

In Italia il farmaco è posto in commercio dalla Importex di Trieste sotto il nome di Salazopyrin in compresse da grammi 0,50.

Esso però può dare intolleranza sotto forma di febbre ed esantemi nel 5% dei casi.

Secondo Bargen, Holst, Morrison ed altri i risultati con tale farmaco sono immediati. Si consigliano i seguenti dosaggi: 6 prodie fino a miglioramento, si dimezzano le dosi per altri 10-15 giorni, ripetendo a distanza di circa un mese il trattamento che nelle forme a persistente lieve sintomatologia può essere continuato per anni alla dose complessiva giornaliera di gr. 1½ (3 dosi refratte da gr. 0,50).

Secondo Autori più recenti tali composti andrebbero adoperati piuttosto nella forma cronica, risentendo quella acuta di risultati migliori, talvolta spettacolari, della terapia ormonale corticosteroidica.

Truelove, che ha largamente adoperato i cortisonici nella colite ulcerosa, ha ottenuto risultati veramente drammatici nelle forme acute fulminanti della malattia, ed è un assertore entusiastico di tali farmaci, consigliandone l'uso. Egli avrebbe visto risolversi in breve tempo casi sicuramente destinati ad esito infausto, se non trattati urgentemente dal chirurgo.

Viene preferito il prednisolone per via orale al dosaggio complessivo giornaliero di 50-60 mgr. nelle forme più gravi.

Matts avrebbe ottenuto uguali risultati mediante prednisolone solubile per via rettale alla dose di 20 mgr., associando ACTH per via intramuscolare alla dose di 80 mgr. al dì.

I clismi di corticosteroidi solubili vanno, però, adoperati con cautela nelle fasi acute secondo altri.

Messini preferisce adoperare soltanto ACTH a forti dosi: 25 mgr. intramuscolo 4 volte al dì oppure un preparato ritardo di ACTH una sola volta al dì alla dose di 40 mgr.. Nei casi più gravi è stato somministrato in soluzione glucosata al 5% alla dose di 25 mgr. per fleboclisi in 8 ore.

I cortisonici però faciliterebbero, se somministrati per lungo periodo di tempo, complicanze quali l'enterorragia e le perforazioni del colon, rendendo più ardua, se, richiesta, l'opera del chirurgo.

Convieni, quindi, se orientati verso tale terapia, effettuarla per pochi giorni (al massimo 10) se non si sono ottenuti miglioramenti apprezzabili nei primi giorni di cura.

E' consigliabile ed auspicabile che nelle gravi forme acute e nelle forme croniche ribelli con numerose ricadute, si chieda sempre l'ausilio del chirurgo, onde meglio e più coscienziosamente valutare i limiti della terapia medica e le possibilità, di certo migliori, di quella chirurgica.

Riassunto

L'Autore dopo aver accennato alle più recenti vedute etiopatogenetiche sulla malattia, postula una ipotesi iatrogena della stessa e compie una rapida disamina dell'orientamento terapeutico attuale.

Dott. LUCIO CASELLA

Medico Condotta

CORLETO PERTICARA (Potenza)

Bibliografia

- BARON J. H. e Coll.: Sulphasalazine and salicylazo-sulphadimidine in ulcerative colitis. *Lancet*: 1094, 1962.
- BIAGI M.: Cortisone e cortisonici. L'uso topico dei cortisonici nella colite ulcerosa. « *La Riforma Medica* » LXXIV, 25, 700-2, (1960).
- COTRUFO F. e GAMBARDELLA A.: I problemi della colite ulcerosa idiopatica. *Acta Medica Italica di Malattie Infettive e Parassitarie*. Vol. XI. Editore Agar - Napoli - 1956.
- GRACE W. J., WOLF S., WOLFF H. G.: *J.A.M.A.* 142, 1044, 1950.
- GROEN J.: *Psychosomatic Med.* 9, 151, 1947.
- GROSSI F.: Clinica e Terapia della colite ulcerosa. *Clin. ter.* 1963, 24, 1. 56-75.
- HAFTER ERNST: *Gastroenterologia pratica*. Editrice Vallardi Milano - 1960.
- INTROZZI P.: *Trattato italiano di medicina interna*. Vol. I Editore Abruzzini - Roma - 1959.
- LARIZZA P.: *Enciclopedia medica italiana*. Vol. I. agg. pgg. 759-778. Editrice Sansoni.
- MATTS S.G.F.: Combined steroid therapy of fulminating ulcerative colitis. *Brit. Med. J.* 5284, 1045, 1962.
- MELLI G.: La colite ulcerosa criptogenetica. *Rassegna clinico-scientifica*. I.B.I. anno XLI - n. 1 Gen. 1965, pgg. 1-14.
- MESSINI M.: *Terapia clinica con note di diagnostica*. Vol. III Ed. Cappelli - Bologna - 1959.
- TRUELOVE S. C.: Treatment of ulcerative colitis with local hydrocortisone. *Proc. Roy Soc. Med.* 51, 429, 1958.
- TRUELOVE S. C.: Local corticosteroid treatment in severe attacks of ulcerative colitis. *Brit. Med. J.* 5192, 102, 1960.
- TRUELOVE S. C.: The treatment of ulcerative colitis. *Practitioner* 189, 269, 1962.
- WEINSTEIN L.: Bacteriologic aspects of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 40, 323, 1961.

OSPEDALE PROVINCIALE S. CARLO - POTENZA

Divisione Ostetrica-Ginecologica

Primario: Prof. LUIGI DE BELLIS

Diabete e gravidanza: risultanze di nostra esperienza

Dott. SALVATORE ALDO D'ANDREA

Assistente Ostetrico-Ginecologo

La nostra esperienza in riguardo al diabete in gravidanza, per quanto necessariamente limitata, dato che da noi per lo più si ricorre alla Ospedalizzazione quasi solamente per casi complicati, ci sembra non di meno sufficiente abbastanza per permetterci di formulare sulla sua base alcune considerazioni riflettenti gli aspetti vari della malattia diabetica in gravidanza.

Le nostre riflessioni perchè suggerite direttamente da osservazioni squisitamente clinico-pratiche, basate per lo più come sono su criteri di uniformità quali quelli che può offrire un Istituto Ospedaliero ad indirizzo unitario, vengono a nostro modesto avviso a rivestire, appunto per questo fatto, una rappresentazione sintetica nel contributo ai numerosi problemi diabetologici nei quali giornalmente si imbattono diabetologi, pediatri ed ostetrici.

Nel corso di questi ultimi anni, l'occasione di aver potuto seguire sufficienti casi di donne gravide diabetiche, ci consente l'analisi di alcuni di essi tra i più significativi, e di questi per lo appunto è argomento la nostra breve comunicazione che ci offre l'onore di parlare qui a voi a nome del servizio Ostetrico dell'Ospedale San Carlo.

Abbiamo potuto rilevare che non sempre i fatti patologici ostetrici in diabetiche, si passano in uguale maniera, anzi a no-

stro avviso ci si viene più che frequentemente a trovare in presenza di categorie di casi, tant'è che abbiamo potuto dividerli in gruppi ben caratterizzabili.

In un primo gruppo, la gravidanza malgrado la presenza di un misconosciuto e per tanto non curato diabete, spesso anche di un certo grado come nel caso di F. Maria Antonietta, glicemia $2,5\text{‰}$, trascorre senza incidenti e la donna la porta a termine, partorendo un feto vivo e vitale di peso elevato, nel nostro caso era di gr. 5500 (di 4000 gr ed oltre sono valutati i feti delle donne diabetiche, i cosiddetti giganti dai piedi di argilla).

In un secondo gruppo, la gravidanza procede invece in tutt'altra maniera, è marcata da incidenti, tanto che abitualmente non arriva a termine e giunta ad un'epoca varia di gestazione si ha la morte del prodotto endouterino. In un caso da noi osservato, L. Michelina con glicemia di $1,60\text{‰}$, la gravidanza si interruppe al 7° mese e dette esito ad un feto morto del peso di gr. 1450. Dobbiamo però obiettivamente puntualizzare come in questo caso non ci fu dato rinvenire probativi elementi clinici che ci consentissero poter dire che la morte del feto fosse da attribuire al diabete e non piuttosto da mettersi in conto della tossiemia gravidica associata, pur preferendo pensare che essa possa più verosimilmente essere dipesa da entrambe le cause, stante che la paziente ignorava di essere diabetica e non aveva accusati sintomi soggettivi di questa malattia.

Tra questi due gruppi estremi di casi di diabete in gravidanza, con esito abbastanza felice il primo, feto gigante, e con incidenti precoci il secondo, morte endouterina del feto al 7° mese, sta un altro gruppo nel quale, solamente alla fine della gravidanza, viene partorito un feto morto e macerato da madre che, ignorando il suo diabete, non ha pertanto potuto portare a termine senza incidenti, la sua gravidanza. Tale il caso di N. Maria che con glicemia di 2‰ ebbe a partorire a termine di amenorrea un feto morto e macerato del peso di gr. 2700 e quello di L. Antonietta, glicemia $1,35\text{‰}$ e glicosuria $4,60\%$ che partorì un feto morto estrattolo a domicilio con forcipe e a noi inviata per complicazioni.

Ci è stato dato osservare però anche un caso come quello di D. Elvira che con glicemia di $1,90\text{‰}$, ignorata per tutto il periodo della gravidanza, ha potuto partorire eutocicamente un feto vivo e vitale del peso di gr. 3900.

Tutto ciò, stante per lo meno ai casi occorsi alla nostra osservazione, sta a comprovare che non tutte le donne diabetiche gravide corrono un medesimo rischio a parità di entità diabetica ed a parità di diabete misconosciuto, i disturbi del quale, quando presenti o rivelati da segni subiettivi e significativi, spesso vengono messi in conto di situazioni morbose diverse. La malattia diabetica della madre se per questa comporta rischi più o meno severi, spesso in vero ed in altissima percentuale incide con accidenti gravi sul prodotto del concepimento: aborto, morte e macerazione fetale in cavità uterina, morte post-natale del feto, malformazioni, polidramnios, distocia meccanica in travaglio di parto dovuta alla macrosomia fetale, così spesso presente nel feto di diabetica. Questa pesante percentuale di morbidità e di mortalità perinatale, pensiamo che presso di noi possa in massima parte dipendere dal fatto che le donne non sono state seguite durante la gravidanza; la maggior parte di esse non sospetta nemmeno di essere iperglicemiche, i sintomi spesso essendo messi in conto dei disturbi che si ritengono inevitabilmente connessi e legati allo stato gravidico.

Anche gli autori da noi consultati nelle loro recenti e aggiornate statistiche, quali quelle riferite durante la 5ª giornata di diabetologia tenutasi nello scorso Febbraio all'Hotel Dieu di Parigi, con le affermazioni dei quali concordiamo stante alle risultanze della nostra pratica Ospedaliera, lamentano mortalità fetale perinatale elevata, l'81,31% nelle donne che non si sono fatte seguire durante la loro gravidanza; mortalità del 9,7% in quelle che regolarmente hanno richiesto consultazione ed hanno aderito a sottoporsi a regolare trattamento insulinico e a regime dietetico; mortalità diciamo intermedia del 14,7% nelle donne che avevano deciso di curarsi correttamente solo negli ultimi mesi della gravidanza. Tutto questo sta a dire che quando si potrà ottenere una correzione quanto più perfetta possibile del diabete, le donne gravide affette da tale malattia, avranno la ventura 9 volte su 10 di avere un feto normale.

Scoprire un diabete in gravidanza, meglio se prima, convenientemente curandolo, significa diminuzione importante di complicazioni degenerative del prodotto del concepimento e notevole miglioramento della mortalità fetale.

Prendendo poi lo spunto dal caso di O. Maria, glicemia 2,30‰, glicosuria 3,5%, inviataci per distacco di placenta al 9° mese, e da noi cesarizzata con estrazione di feto vivo di gr 1800, vorremmo completare questa nostra breve comunicazione, con l'accennare al problema del cesareo con necessità nella donna diabetica gravida.

L'indicazione è determinata, dal punto di vista medico, dalla severità del diabete, e dal punto di vista ostetrico, da antecedenti di mortalità fetale. Queste due condizioni devono incitare a svuotare l'utero ad una data anteriore a quella delle morti precedenti, specie poi quando vi sia anche uno stato di tossemia gravidica che non ceda al trattamento medico ed al riposo. In queste situazioni s'impone che la paziente venga ospedalizzata in un periodo antecedente al termine della gestazione, onde potersi tener pronti a praticare un parto prematuro o con la provocazione del parto o con taglio cesareo. L'epoca migliore per interrompere la gravidanza va dalla 34ª alla 37ª settimana. La data per l'interruzione della gravidanza è difficile a stabilirsi perchè da una parte bisogna evitare un prodotto troppo prematuro e dall'altra è giuoco forza tener presente che il rischio per il feto aumenta col progredire della gravidanza.

Noi inoltre saremmo del parere di essere larghi nelle indicazioni per il parto precoce (15 gg. prima del termine) o per la provocazione del parto prematuro con candele onde evitare al feto di diventare macresoma o gigante e di ricorrere al taglio cesareo solo in casi particolari, come in casi di pregressa poli-mortalità fetale. Siamo d'accordo con la prudenza di quegli Autori che per evitare un certo numero di cesarei insufficientemente giustificati, sono dell'opinione che un Ostetrico responsabile della sorte del prodotto del concepimento, deve essere portato a considerare l'interruzione della gravidanza nelle diabetiche, al principio del 9° mese e solamente in quei casi nei quali sono presenti sicure stimate rivelatrici, altrimenti riten-

gono più conveniente lasciare procedere la gravidanza fino al parto spontaneo a termine, sempre che però le diabetiche siano dal diabetologo considerate come ben equilibrate.

Accennando infine a quanto, in merito alla necessità dell'Ospedalizzazione, hanno scritto recentemente (1965, 1, 14) Hasley e Montgomery nel British Medical Journal a proposito del trattamento della gravidanza complicata da diabete, vorremmo concludere con il porre l'accento sul problema della prevenzione e sulla istituzione, specialmente qui da noi che abbiamo una popolazione così eterogenea e sanitariamente poco educata, del centro diabetologico, attraverso il quale solamente, sarà data di ottenere, sia migliore garanzia per la madre con il controllarne il diabete durante la gravidanza e sia migliore sorte per il feto, conseguibile allorchè la madre diabetica sia e rimanga ricoverata in un reparto clinico specializzato, affidata alle cure del diabetologo e dell'ostetrico.

OSPEDALE CIVILE DI MATERA
Divisione Medica Infettivi
Primario: Dott. MARIO LO NIGRO

Diabete e malattie infettive (Rassegna sintetica)

Dott. MICHELE LASCARO

La continua evoluzione del concetto patogenetico e clinico del diabete pancreatico ha portato la sua impronta anche nel significato che hanno oggi le malattie infettive, quali sue complicanze.

Un tempo, insieme con il coma, queste costituivano la più comune causa di morte dei diabetici. Oggi la malattia infettiva ha ceduto il passo agli accidenti vascolari, senza tuttavia poter essere dimenticata quale fattore di morbilità e mortalità.

E' noto come qualsiasi forma di diabete pancreatico risenta della noxa infettiva, considerata essenzialmente come fattore aggravante, ma anche come fattore rivelante uno stato patologico, che sin dal concepimento accompagna il destino dell'individuo.

Una visione degli attuali aspetti delle complicanze infettive del diabete non può fare a meno di alcune considerazioni.

1) - il ruolo esercitato dalle terapie insulinica e antibiotica, che hanno del tutto cambiato la prognosi di questa grave malattia;

2) - la constatazione dell'aumento della popolazione diabetica;

3) - la più frequente partecipazione dei diabetici ai reparti ospedalieri, da quelli gerontologici a quelli chirurgici, con conseguente necessità di revisione della terapia.

Sulla patogenesi dell'aggravamento del diabete negli stati infettivi esistono numerose teorie, che, non essendo uniche o certe, vagano dalla produzione di sostanze anti insulina durante le infezioni, alle alterazioni dei processi enzimatici, alla comparsa di fattori locali favorenti l'impianto dei germi costituiti dalla microangiopatia e dall'alto contenuto di glucosio cellulare.

E' logico pensare che questi momenti siano diversi anelli di una stessa catena.

In questa breve rassegna però saranno considerati gli aspetti più propriamente clinici.

Innanzitutto sono diventate più rare, anche se non scomparse, le manifestazioni acute dovute all'azione di stafilococchi, enterococchi e coli, responsabili di gangrene infettive, bronco-polmoniti, setticemie. Inoltre c'è stato un netto miglioramento nel decorso con una tendenza minore alla cronicità.

Il fabbisogno insulinico è aumentato nelle infezioni da cocci e in quelle che decorrono con febbre e leucocitosi, mentre nelle virosi, micosi e infezioni tubercolari c'è un fabbisogno minore.

Tuttavia, in queste ultime forme l'impianto di piogeni riconduce all'aumento della richiesta di insulina.

Ancora frequenti sono le affezioni dermatologiche complicate: favi, foruncoli, balanopostiti, vulvovaginiti.

Queste sono spesso determinate da funghi del genere *Candida*, soprattutto nelle gravide in cui l'alto contenuto di glicogeno delle cellule vaginali costituisce un ottimo pabulum.

Altrettanto si può dire delle paradenziopatie di cui si discute ancora la origine, attribuendole a volte al fattore distrofico, a volte a quello focale o addirittura a un disepatismo non meglio definibile.

Nelle affezioni dell'apparato respiratorio troviamo innanzitutto la tubercolosi, che attualmente decorre con una frequenza

dall'1% al 5% e si manifesta di solito in diabetici tendenti alla chetoacidosi e con un quadro radiologico caratteristico detto « a farfalla » perchè si riferisce a lesioni dei campi medi polmonari.

Meno frequentemente troviamo le affezioni batteriche o virali che di solito hanno un andamento benigno. Per quanto riguarda la colecisti sono in causa forme infettive con o senza litiasi sostenute soprattutto da coli, ma anche da stafilococchi protei e salmonelle.

Negli ultimi tempi, accanto alle comuni cendidosi, sono stati descritti quadri meningeoencefalitici di solito mortali, che si accompagnano a oftalmoplegia e trombosi del senocavernoso, determinati da funghi del genere *Rhizopus oryzae* che probabilmente hanno il punto di partenza dai seni paranasali.

Maggiore importanza hanno oggi le infezioni delle vie urinarie, soprattutto se riferite alla microangiopatia che nel diabetico si manifesta precocemente a carico del rene, prima che negli altri distretti vascolari. Il problema medico e sociale si presenta però con maggiore gravità quando le infezioni decorrono asintomatiche, per una sicura evoluzione verso l'ipertensione arteriosa.

Pertanto si rende necessario il continuo controllo del paziente diabetico per mezzo di frequenti urinocolture e della determinazione quantitativa della batteriuria, dando significato patologico a quelle in cui il numero dei germi è superiore a 100.000/cc..

Tra le indagini, cui si è fatto ricorso negli ultimi anni, come si legge dalla letteratura medica, troviamo il test di Wundt, modificato da Simmons e Williams (TTC Test) che utilizza la riduzione da parte dei germi di un preparato incolore solubile il 2-3-5 trifenil tetrazolio cloruro in un preparato rosso insolubile: il trifenil formazano.

Questo metodo ha il vantaggio, rispetto a quelli tradizionali, di poter essere usato nella routine, perchè di facile esecuzione, pratico e poco costoso.

I germi più frequentemente responsabili delle infezioni urinarie sono del genere *Coli* ma anche *Proteus*, *Streptococcus faecalis* e a volte Gram+. Dal punto di vista clinico ha impor-

tanza la papillite necrotizzante ischemica che si manifesta nel corso di una pielonefrite sintomatica o asintomatica con ematuria macroscopica, febbre, coliche renali.

La terapia delle infezioni nei diabetici impone una revisione della situazione glicometabolica con riduzione della quota chetogenica e con il passaggio di qualsiasi terapia medica, condotta con sulfaniluree e insuline ritardo a quella con insulina pronta. A questa regola fa eccezione la carbutamide che, avendo una azione batteriostatica è stata usata con successo nella paradenziopatie e nelle colecistiti a decorso benigno.

Quindi la terapia antibiotica cui si giungerà dopo identificazione del germe responsabile e con antibiogramma.

A conclusione di questa rassegna si ribadisce l'assoluta importanza della profilassi che va dalla conoscenza da parte del diabetico delle comuni norme di igiene alla esatta regolazione del ricambio glicolipidico.

Riassunto

Si espongono brevemente le vedute più recenti sulla patogenesi, clinica e terapia delle malattie infettive in corso di diabete pancreatico.

Bibliografia

- ANTOGNETTI L., COPPO M., MONASTERIO G.: Malattie del Ricambio-CEA - Milano, 1965
Atti del I simposio internazionale sul diabete - Modena, 1963
ELLEMBERG M.: Concetto clinico del prediabete - Acta diabete. lat. - 1, 57, 1965
IACONO G.: Malattie infettive e ghiandole a secrezione interna.
IACONO G.: Malattie infettive e ghiandole a secrezione interna. Edizione « Omnia medica »
Pisa, 1962
JOSLIN E. P., ROOT H.F., WHITE P., MARBLE A.: La terapia del diabete mellito - ESI -
Napoli
LAGRUE G., MILLIEZ P.: La néphrologie en 1964 - La revue du Prat. 18, 2283, 1964
MOHNIKE G.: L'angiopatia diabetica - Acta diabete. Lat. 2, 139, 1965
ROBBA L.: Le complicanze infettive del diabete. Acta diabete. Lat. 3, 235, 1964
THOMPSON R.H.S., KING, E.J.: Biochimica patologica - Piccin Editore - Padova, 1960.

OSPEDALE CIVILE DI MATERA
Divisione Medica Infettivi
Primario: Dott. MARIO LO NIGRO

Prime esperienze su di un nuovo antibiotico « Ampicillina », usato per broncoinstillazioni.

Dott. MARIO LO NIGRO

Della Ampicillina (Penbritin in Inghilterra, Amplital in Italia) è già stato detto e scritto molto sia all'Estero che in Italia per cui ricorderò solo che trattasi di una penicillina semi-sintetica ottenuta per coniugazione di catene laterali alifatiche al nucleo naturale dell'acido 6-aminopenicillanico.

Infatti essa è precisamente l'acido 6[D(-) alfa-aminopenilacetamido] - penicillanico.

E' attiva non solo su svariati microorganismi gram positivi, ma anche su molti Gram negativi.

Il suo potere non è solamente batteriostatico ma anche, per alcuni germi Gram negativi, battericida; questo a differenza delle tetraciline e del cloramfenicolo che posseggono solo la prima delle due proprietà.

L'Ampicillina ha una elevata stabilità in ambiente acido per cui può essere somministrata per via orale e viene rapidamente assorbita dalla mucosa intestinale dando tassi ematici terapeuticamente efficaci.

Dopo somministrazione orale si raggiungono livelli elevati di antibiotico sia nelle urine, ove esso si concentra per essere eliminato, sia nella bile.

Tali livelli giustificano l'impiego della sostanza nelle infezioni delle vie urinarie e delle vie biliari.

Si è dimostrata particolarmente atossica.

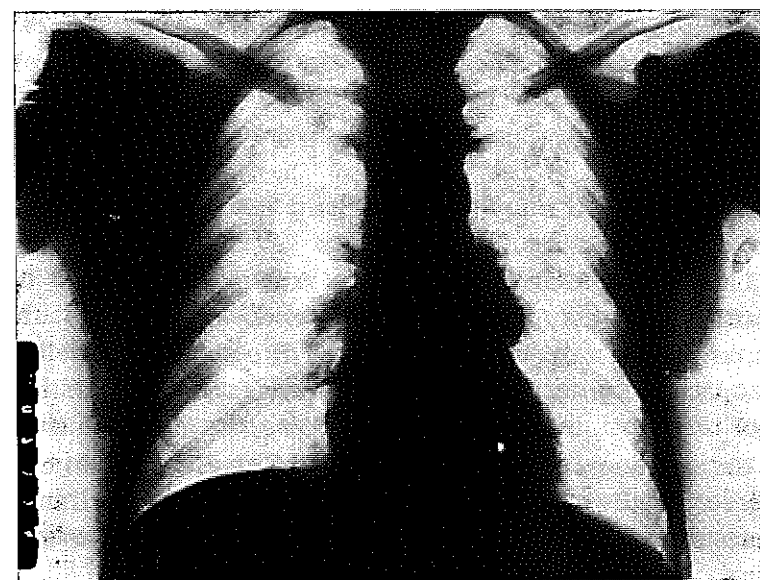
E' stata usata con successo, in base a tali premesse e come risulta dalla abbondante letteratura, nelle faringiti, tonsilliti, sinusiti, otiti, bronchiti, broncopolmoniti, pleuropolmoniti, complicanze infettive delle malattie influenzali; nelle colecistiti ed angioliti; nelle cistiti acute e croniche, uretriti, pieliti, cistopieliti, pielonefriti; nelle gastroenteriti, dissenterie bacillari e salmonellosi, nel tifo e nei paratifi; nelle infezioni da *H. influenzae*; nelle endocarditi e sepsi da germi sensibili; nella lue e nella gonorrea.

Le dosi medie giornaliere per os variano da 1 g, 1g e mezzo a 4,4g e mezzo e più.

Avendo recentemente avuto un discreto quantitativo di ampicillina in fiale, confezione non ancora in commercio in Italia, abbiamo voluto cimentare l'antibiotico usandolo per instillazioni bronchiali in un caso che di seguito descriviamo.



Prima radiografia - 1 Aprile 1965



Seconda radiografia - 18 Maggio 1965

Non ci risulta che tale metodo, per questo antibiotico, sia stato da altri adottato.

Il 31 marzo di quest'anno venne ricoverato nella nostra divisione un uomo di anni 46 da Palazzo S. Gervasio, lucidatore di mobili. Negativa l'anamnesi familiare e quella patologica remota. Dal luglio dello scorso anno aveva cominciato ad avvertire astenia e febbre serotina. Ricoverato in altro luogo di cura fu dimesso dopo quindici giorni apparentemente guarito.

Gli fu esclusa l'esistenza di una malattia tubercolare. Riprese il suo lavoro normale di lucidatore di mobili ma aveva sempre dispnea e tosse stizzosa che attribuiva alle esalazioni delle vernici usate per il suo mestiere. Quindici giorni prima di ricovero ebbe espettorato abbondantissimo e fetido e nettamente purulento. Di passaggio da Matera, in seguito ad una piccola emottisi, si vide costretto ad entrare in Ospedale.

L'esame obiettivo all'ingresso ci mostrò un soggetto longilineo in scadute condizioni generali con la caratteristica facies terrea del suppurante.

Nulla di particolare rivelò l'esame dell'apparato cardio-vascolare, mentre all'apparato respiratorio si notò un respiro aspro diffuso su tutto l'ambito.

Nessun interessamento degli organi ipocondriaci. Psiche integra.

Nulla di particolare rilievi ai vari esami di laboratorio di routine.

L'esame radiografico del torace mostrò una opacità da infiltrato parailare sinistro con discreta accentuazione di tutto il disegno bronco-vascolare (I radiogr.). Ripetuti esami dell'espettorato, anche con arricchimento, non evidenziarono bacilli acido-alcool resistenti, mentre mostravano una flora coccica mista.

Un antibiogramma dava una sensibilità altissima al cloramfenicolo, seguito dalla ampicillina, spiramicina e rifamicina. Scarsa o nulla la sensibilità alla penicillina ed alla streptomina.

Iniziammo pertanto terapia attiva con cloramfenicolo per os a dosi generose, oltre alla solita terapia collaterale a base di vitamine, analettici e cardiotonici.

Per circa un mese insistemmo in tale direttiva, e, mentre ottenemmo una scomparsa dello stato febbricolare, l'espettorato si manteneva sempre abbondante e a volte fetido e scarsa era la ripresa delle condizioni generali. Facemmo quindi eseguire una broncografia che non mostrò opacizzazioni di processi escavativi, nè lesioni dei bronchi.

Con la collaborazione dei Colleghi del Servizio di Anestesia dell'Ospedale iniziammo quindi il trattamento endobronchiale con ampicillina.

In anestesia generale barbiturica, con paziente rilasciato con succinilcolina, dopo broncoscopia, attraverso un sondino di Métras, guidato col broncoscopio, abbiamo iniettato in corrispondenza del bronco del lobo inferiore sinistro 1/2 g di ampicillina in soluzione di acqua bidistillata.

Già dalla prima introduzione abbiamo notato una netta diminuzione dello espettorato che nei giorni seguenti non dava più alcun odore. Vi fu una rapida ripresa dello appetito e delle condizioni generali.

Le broncoinstillazioni sono state ripetute ogni quattro, cinque giorni e sono state ottimamente tollerate dal paziente.

Una radiografia, eseguita a breve distanza dalla prima introduzione, ha mostrato una notevole riduzione dell'infiltrato. (II radiograf).

Con questa breve nota preventiva e trattandosi di un solo caso non possiamo certo trarre alcuna conclusione; abbiamo voluto soltanto richiamare la Vostra attenzione su questa nuova penicillina e attendiamo da Voi conferma sulla sua efficacia per via endobronchiale in quei casi, particolarmente come questo, resistenti alla terapia antibiotica usata attraverso le consuete vie di somministrazione.

E' noto che le broncoinstillazioni già da tempo entrate nel bagaglio terapeutico e specie in fisiologia per il trattamento delle caverne, permettono una medicazione topica efficace accanto alla terapia generale, essendo ammesso da molti il concetto di una elettiva fissazione nel polmone degli antibiotici immessi direttamente per le vie bronchiali e con una più efficace azione antibatterica.

Il nostro malato è ancora in trattamento e pratica ora settimanalmente la broncoinstillazione di ampicillina.

Ci ripromettiamo di estendere questa terapia topica in quanti altri casi simili dovessero occorrere alla nostra osservazione e particolarmente negli ascessi del polmone.

Bibliografia

CASSANO A., PFRUZZI G., GABRIELLI G.: *Ci. Terap.* 1963-27, n. 1, 24-38.

SCARZELLA M.: *Mnn. Ped.* 1963, 15, n. 16, 540-51.

TOSCANO F., COMINAZZINI C., BORGMA M.E., ZACCOLA M.: *Giorn. Malatt. Infett. e Parass.* 1964-16.

MUSOTTO F. e PAPAROPOLI G.: *La rif. Medica* 1948-62-93.

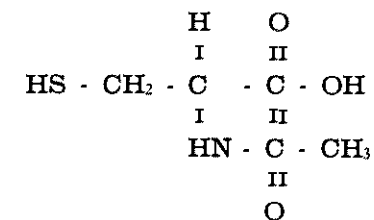
OSPEDALE PROVINCIALE S. CARLO - POTENZA
 Divisione Pediatrica
 Primario: Prof. DOMENICO LOSCIALPO RAMUNDO

Considerazioni sull'impiego della associazione Acetil-
 cisteina-tiamfenicolo glicinato (Fluimucil antibiotico)
 in alcune forme di patologia pediatrica polmonare.

Prof. DOMENICO LOSCIALPO RAMUNDO

Nella presente nota vogliamo riferire sui risultati da noi
 ottenuti con l'impiego di un nuovo preparato in alcune affe-
 zioni della infanzia riguardanti esclusivamente la patologia re-
 spiratoria. Si tratta della acetilcisteina associata al tiamfenicolo
 glicinato, messa in commercio dalla Zambon col termine di
Fluimucil-antibiotico.

Il fluimucil è una soluzione al 10% di N-acetil-L-cisteina e
 precisamente un aminoacido derivato dalla cisteina avente la
 formula di struttura :



La soluzione è quasi del tutto incolore ed insapore, mentre
 presenta un lieve odore di idrogeno solforato. Tale soluzione
 si mantiene stabile solo se non si trova a contatto dell'aria,
 perchè altrimenti si ossida facilmente: però può essere conser-

vata in frigorifero in fiale aperte per non oltre 24 ore, in quanto dopo tale periodo perde la sua attività (Reas).

La caratteristica fondamentale della acetilcisteina è costituita da una intensa e rapida azione fluidificante delle secrezioni sia mucose che purulente (Hurst e Coll.; Reas; Webb). L'azione sulle secrezioni mucose si esplica mediante una reazione di interscambio fra gruppi sulfidrilici liberi dell'aminoacido ed i legami disolfurici delle mucoproteine. L'azione sulle secrezioni purulente si esplica, invece, mediante l'effetto di « sale » sulle macromolecole degli acidi nucleici (Reas; Sfeffner; Webb). Nessuna azione viene esplicita dalla sostanza nei riguardi della fibrina e dei coaguli sanguigni (Webb; Webb e Degerli).

L'azione della acetilcisteina è stata studiata sia in vitro mediante l'utilizzazione di mucine e di secreto bronchiale umano, sia in vitro.

Per quel che concerne le ricerche in vitro è stata possibile dimostrare una azione fluidificante intensa e rapida (Hurst e Coll.; Kubica e Coll.; Porsio e Borgia; Reggiani e Coll.; Sfeffner; Webb; Webb e Degerli) e soprattutto superiore a quella ottenuta con l'uso dei vari enzimi, delle soluzioni saline e detergenti (Hurst e Coll.; Reggiani e Coll.; Webb; Webb e Degerli).

Per quel che concerne l'attività in vivo, valutata mediante viscosimetria (viscosimetro di Ostwald, etc.) su campioni di muco ricavato da pazienti prima, durante e dopo il trattamento, è stato possibile ottenere risultati rapidi, notevoli e duraturi (Porsio e Borgia; Reas).

E' stato possibile anche dimostrare che il massimo della riduzione della viscosità si ottiene entro 30-90 minuti dalla somministrazione del farmaco e persiste per oltre 24 ore (Reas).

Il farmaco ha trovato applicazione sia per aerosol, sia per nebulizzazione continua sotto tenda e sia per instillazione diretta in trachea in affezioni dell'albero respiratorio - tracheobronchiti, bronchiti acute e croniche, enfisema, bronchiectasie, ascessi, atelettasie, broncopolmoniti, polmoniti, tbc polmonare, etc. (Hurst e Coll.; Longo; Porsio e Borgia; Reggiani e Coll.; Spelta; Webb; Webb e Degerli; etc.); in interventi di chirurgia toracica, sull'addome e sull'apparato

cardiovascolare (Longo; Webb; Webb e Degerli), in casi di tracheostomia (Hurst e Coll.; Spelta; Webb; Webb e Degerli).

Particolarmente notevoli sono stati gli effetti ottenuti in campo pediatrico nella mucoviscidosi (Reas; Sfeffner e Coll.; Webb; Hennequet; Gilly e Coll.; Stephan e Sitzmann; Meeker e Kincannon).

Il tiamfenicolo glicinato è un antibiotico di sintesi simile al cloranfenicolo, ma da cui si differenzia per avere un gruppo metilsolfonico in posizione « para », al posto dell'anello benzenico del nitrogruppo.

Esso esplica un'azione elettiva nei processi infettivi delle vie respiratorie, sia se viene somministrato per via sistemica, sia soprattutto per impiego topico (aerool; broncoinstillazione), per effetto del suo vasto spettro antibatterico e per la mancanza di effetti irritanti e di sapore amaro che lo differenziano da tutti gli altri antibiotici a vasto spettro di azione (Attili e Coll.; Bonelli e Coll.; Courtieu e Coll.; Della Cella; Frana; Laplassotte e Brunaud; Martines; Serembe). A conferma della efficacia e della tollerabilità del tiamfenicolo glicinato esiste una vasta letteratura (Attili e Coll.; Benelli e Coll.; Della Cella; Frana; Martines; Serembe; Laplassotte e Brunaud; Dennis; Courtieu e Coll.; Schaffer e Coll.; Rice; Veggetti; Bellomo e Coll.; Muscolino e Coll.; Boffi e Pozzi; Vallarino; Vassena; Bonner e Lyons; Loscialpo Ramundo; Modica; etc.).

E' importante sottolineare, inoltre, che a differenza di altri antibiotici, quali la penicillina etc. (Reas) il tiamfenicolo glicinato conserva del tutto la sua attività antibatterica in presenza di N-acetil-L-cisteina, nè interferisce con l'attività mucolitica di quest'ultima (Laboratori ricerche Zambon; Longo; Porsio e Borgia; Spelta).

Sulla scorta delle esperienze consegnate alla letteratura, abbiamo adoperato il preparato (fluimucil-antibiotico) in alcune affezioni della patologia polmonare infantile. La nostra casistica si compone di :

- 9 casi di sindrome broncosinusale;
- 12 casi di tracheobronchite cronicizzata o in via di cronicizzazione;

5 casi di sinusite mascellare e frontomascellare;
1 caso di broncopolmonite;
16 casi di pertosse complicata da broncopolmonite.

I bambini erano di ambo i sessi e di età compresa fra 3 e 12 anni, e sono stati tutti seguiti per via ambulatoria.

Il preparato è stato adoperato per aerosol e in due sedute giornaliere per i primi 5 giorni; poi una seduta ogni mattina. La dose per i bambini di età superiore a 5 anni per i quali è stato possibile adoperare l'apparecchio (dopo iniziali tentativi infruttuosi) è stata fissata a cc 1½; per i bambini di età inferiore a 5 anni la dose per seduta è stata di 3 cc ed è stata adoperata con un flusso continuo davanti e il più vicino possibile al volto. Ogni seduta è stata protratta per un tempo variabile da 15 a 25 minuti primi.

Il trattamento è stato protratto per un periodo variabile da 15 a 25 giorni. Per 5 casi di sindrome broncosinusale in cui esisteva una evidente componente bronchiettasica abbiamo provveduto a ripetere la cura in vari cicli ed in particolare in autunno e primavera. Volta a volta la terapia è stata integrata con analettici sedativi della tosse, vitaminici e con aggiunta di tiamfenicolo glicinato per via intramuscolare alla dose di 25 mg/die/Kg.

In tutti i casi, prima del trattamento, sono stati praticati i seguenti esami: Xgrafia torace e cranio, che hanno confermato la diagnosi clinica; esame emocromocitometrico che ha messo in evidenza un lieve stato di anemia ipocromica in 6 casi, ma costantemente una leucocitosi (valori compresi fra 9.300 e 17.000 leucociti) neutrofila (fra 44% e 78%); esame delle urine che ha dato costantemente esito negativo.

Gli stessi esami sono stati ripetuti nel corso, dopo la sospensione dalla terapia e a distanza di un mese dalla guarigione clinica.

I risultati che abbiamo ottenuto sono stati brillanti e pertanto di grande interesse pratico.

Ci pare, a questo punto, doveroso sottolineare alcuni particolari che potrebbero apparire come fattori negativi. Specialmente nei bambini portatori di affezioni polmonari abbiamo

registrato un improvviso e rapido aggravarsi della tosse e della espettorazione, accompagnati nei bambini più piccoli ad ingestione dello stesso espettorato in quantità variabile. Questa circostanza segnalata da tutti gli AA che si sono occupati dell'argomento è legata essenzialmente alla rapida azione dell'acetilcisteina che si attua per contatto fluidificando rapidamente il secreto endobronchiale. In nessuno dei casi c'è stata necessità di aspirazione di secreto dalle vie respiratorie, giacché ogni soggetto è riuscito ad espellere spontaneamente dal proprio albero bronchiale il secreto fluidificato senza il pur minimo pericolo di soffocamento.

D'altro canto, superato il primo giorno, le singole sedute aerosoliche sono state meglio sopportate, dato che la quantità di secreto presente è andata sempre riducendosi fino a scomparire ed in conseguenza anche la tosse ha subito la stessa sorte. Miglioramenti sostanziali si sono verificati già in 4-8ª giornata, mentre potevamo registrare una sorprendente guarigione clinica in 17-26ª giornata. Comunque l'evoluzione clinica ha dimostrato la scomparsa della febbre già in 3ª-5ª giornata; una diminuzione progressiva della tosse e del quadro obiettivo dominato inizialmente da rantoli sia anche espiratori.

Per quel che concerne i casi di sinusite, abbiamo registrato fenomeni di rinorrea discreta solo in due casi. Il dolore frontale ed il senso di tensione mascellare oltre alla febbre esistente inizialmente in 3 casi, si sono attenuati già in 3-5ª giornata per scomparire alla fine della prima decade o al massimo entro la terza settimana di trattamento.

Nel corso della terapia, in 8ª giornata di trattamento, sono stati ripetuti gli esami di laboratorio praticati all'ingresso. In particolare è stato possibile notare nei vari radiogrammi un miglioramento notevole in quasi tutti i casi in accordo dell'andamento della evoluzione clinica.

Alla fine del trattamento gli esami radiografici davano in tutti i casi esito negativo.

Per quel che concerne gli altri esami di laboratorio, possiamo dire che l'esame delle urine ha denunziato esito costantemente negativo; l'esame emocromocitometrico ha rivelato una riduzione, ma di grado discreto, della leucocitosi.

Non abbiamo potuto eseguire prove funzionali respiratorie nei nostri soggetti. Abbiamo, però, valutato l'efficacia del trattamento attraverso l'evoluzione clinica e radiologica.

Giova, infine sottolineare la circostanza che noi abbiamo preferito associare alla terapia aerosolica anche il tiamfenicolo glicinato (Glitisol Zambon) per via iniettoria, allo scopo di favorire la risoluzione del processo patologico, anche per i risultati da noi stessi ottenuti con lo stesso preparato somministrato solo per via intramuscolare, come avremo modo di riferire in altra sede. Abbiamo, invece, voluto evitare l'associazione con altri antibiotici, quali l'eritrocina, l'ossitettraciclina, la tetraciclina, l'oleandomicina, dato che da un lato la stessa Casa Produttrice del farmaco ci aveva sottolineato la incompatibilità e dall'altro gli esperimenti di Lawson avevano dimostrato che l'applicazione per via aerosolica di acetilcisteina e tetraciclina comportava la formazione di sali di calcio donde la loro inefficacia.

Riteniamo, pertanto, di poter indicare l'uso della associazione acetilcisteina - tiamfenicolo glicinato come il migliore per risolvere rapidamente e radicalmente quelle forme cliniche croniche o in via di cronicizzazione, quali quelle da noi trattate, in cui esiste la formazione di secrezioni mucose o mucopurulente o purulente, che alla distanza possono seriamente compromettere l'integrità dell'organo interessato.

Riassunto

L'A. riferisce in questa breve nota introduttiva, i risultati brillanti ottenuti con l'impiego per aerosol della associazione acetilcisteina - tiamfenicolo glicinato in alcune affezioni di carattere prevalentemente cronico della patologia infantile.

Bibliografia

- ATTILI L. e Coll.: *Gaz. Med. Ital.*, 121, 53, 1962
 BELLOMO G. e Coll.: *La Clinica Pediatrica*, XLVII, 55, 1965
 BOFFI L. e POZZI R.: *Settimana Med.*, 44, 697, 1956
 BONELLI L. e Coll.: *Min. Med.*, 53, 2474, 1962
 BONNER C. D. e LYONS M. K.: *Bull. New England Med. Center.*, 16, 30, 1954
 COURTIEU A. L. e Coll.: *Ann. Inst. Pasteur*, 101, 47, 1961
 DELLA CELLA G.: *Oto-Rino-Laring. Ital.*, 31, 157, 1963
 FRANA A.: *Ann. Laring.*, 62, 52, 1963
 GILLY R. e Coll.: *Rev. Pédiatr.*, 1, 27, 1965
 HENNEQUET A.: *Pediatre Parisien*, 2, 65, 1965
 HURST G. A. e Coll.: *Abstr. in J.A.M.A.*, 180, 769, 1962
 KUBICA G. P. e Coll.: *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 87, 775, 1963
 LABORATORI-RICERCHE ZAMBON: *Dati della Divisione Farmacobiologica*, 1964
 LAPLASSOTTE J. e BRUNAUD M.: *Thérapie*, 16, 101, 1961
 LAWSON D.: *Vostr. 1. jahrestag. wissenschaftl. - arztl. Beirates Int. Gystischen Fibrose (Mucoviscidosis)*, Ges., Paris, 1965
 LONGO T.: *Comunicazione personale* 1964
 LGSCIALPO RAMUNDO D.: *La Clinica Pediatrica*, XLVII, 489, 1965
 MARTINE G.: *Oto-Rino-Laring. Ital.*, 32, 59, 1963
 MODICA L.: *Aggior. Pediatr.*, 16, 247, 1965
 PCRSIO A. e BORGIA M.: *Giorn. Pneumol.*, 8, 1964
 REAS H. W.: *J. Pediatr.*, 62, 31, 1963
 REAS H. W.: *J. Pediatr.*, 65, 542, 1964
 REGGIANI A. e Coll.: *Min. Med.*, 54, 3608, 1963
 RICE J. B.: *Summary of clinical experience - Sterling-Winthrop Research Institute (Dati non pubblicati, 1958)*.
 SEREMBE M.: *Chemiotherapia*, 5, 111, 1962
 SCHAEFFER M. F. e Coll.: *Ant. o. chemet.*, 4, 992, 1954
 SHEFFNER A. L.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 106, 298, 1963
 SPELTA O.: *Comunicazione personale*, 1964
 STEPHAN U. e STZMANN F. C.: *Med. tedesca*, vol. 2., 119, 1966
 VALLARINO G.: *La Clinica Pediatrica*, XLV, 836, 1963
 VASSEN A.: *Gazz. Med. It.*, 121, 218, 1962
 VEGGETTI I.: *Gazz. Med. It.*, 119, 399, 1960
 WEBB W. R.: *J. Thor. Cardiov.*, 44, 330, 1962
 WEBB W. R. e DEGERLI J. U.: *Clin. Med.*, 71, 1531, 1964

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

Considerazioni sul trattamento della pertosse
con tiamfenicolo glicinato
(Glitisol Zambon)

Prof. DOMENICO LOSCIALPO RAMUNDO

In una precedente comunicazione abbiamo già segnalato l'efficacia del tiamfenicolo glicinato nella pertosse dell'immaturo (Loscialpo Ramundo). Con la presente nota vogliamo riprendere l'argomento che riteniamo di notevole interesse pratico, spinti anche dalla circostanza che nell'immaturo, date le particolari caratteristiche dei soggetti, il dosaggio è in parte diverso e pertanto la terapia va seguita solo in ambiente ospedaliero.

Il tiamfenicolo glicinato (Glitisol Zambon) è un farmaco simile al CAF, da cui, però, si differenzia per avere sostituito il nitrogruppo ($-NO_2$) dell'anello benzenico in posizione para con un gruppo metilsolfonico.

Possiede uno spettro d'azione antibatterico, in linea di massima sovrapponibile a quello del CAF. Però, per alcuni germi (Haemophilus pertussis, alcuni tipi di diplococchi, Shigelle, Brucelle, Streptococchi, etc.) il tiamfenicolo glicinato ha dimostrato sia in vitro che in vivo, chiaramente di possedere una attività superiore a quella posseduta dal CAF (Attili e Coll.; Courtieu e Coll.; Dennis; Flensilver; Laplassotte e Brunaud; Schaffer e Coll.; Trivellato e Malesani; etc.).

Entrambi i farmaci hanno rivelato una notevole facilità nell'assorbimento sia per via orale che parenterale, anche in campo pediatrico (Della Cella; Martines; Vassena; Frana; etc.). Nei confronti del CAF, il tiamfenicolo glicinato ha dimostrato una più spiccata idrosolubilità, per cui si va facendo sempre più esteso il suo uso per via aerosolica in patologia pediatrica.

La notevole attività del tiamfenicolo glicinato è legata innanzitutto alla rapidità della complessa scissione idrolitica operata per via chimica e per via enzimatica (Concilio e Coll.; Lanza); in secondo luogo alla sua elevata diffusibilità (Attili e Coll.; Bonelli e Coll.; Bonelli e Coll.; Mc Chesney e Coll.). Ne conseguono una elevata concentrazione a livello tissutale e per un tempo relativamente lungo.

Di particolare interesse è stato l'uso del farmaco sia per via aerosolica che broncoinstillativa in affezioni dell'albero respiratorio (Attili e Coll.; Ancetti; Bonelli e Coll.; Canciullo; Frana; Serembe; Vago; Della Cella; Martines; Modica; etc.).

Per quel che concerne la tossicità è stato dimostrato in animali di laboratorio che il farmaco è meglio tollerato del CAF (Brunaud e Coll.; Dennis).

Noi abbiamo largamente adoperato il farmaco nella pertosse e poichè ci ha fornito risultati veramente brillanti, decisamente superiori ad ogni altro trattamento tradizionale, abbiamo ritenuto opportuno farne oggetto della seguente comunicazione.

La casistica comprende 54 bambini di ambo i sessi e di età compresa fra giorni 4 ed anni 12; in 11 la affezione era complicata da broncopolmonite. Il farmaco è stato adoperato in 12 casi sotto forma di sciroppo, in tutti gli altri sotto forma di fiale da iniettare per via intramuscolare.

Per quel che concerne il dosaggio abbiamo mantenuto costantemente 50 mg. Kg. die in tutti i casi ed indipendentemente dall'età. Nei casi di pertosse complicata da broncopolmonite abbiamo aggiunto il prednisolone iniettabile (endoprenovis Vister) alla dose di 1 mg/Kg/die. Tre bambini rispettivamente giorni 4, giorni 12 e mesi 2 di età, anno richiesto la somministrazione di ossigeno per i primi tre giorni di trattamento. La terapia antibiotica è stata, inoltre, coadiuvata da sedativi della tosse preferibilmente in gocce (Detigon Bayer), balsamici in gocce

(antibronchina Cesalfarma) in dosi variabili a seconda dell'età e distribuiti inizialmente in 4 somministrazioni giornaliere; vitaminici; analettici.

Per quel che concerne la durata del trattamento, noi non abbiamo osservato uno schema fisso, ma ci siamo regolati, volta a volta, dall'evoluzione del quadro clinico. In linea di massima la terapia con i dosaggi indicati è stata protratta per 10-16 giorni e solo in 6 casi per 22 giorni; quindi il dosaggio è stato dimezzato ma il farmaco è stato somministrato sotto forma di sciroppo in tutti quei casi in cui era stato adoperato inizialmente il tipo in fiale.

In tutti i casi abbiamo eseguito :

1) Xgrafia del torace: che ha messo in evidenza in 12 casi la presenza di focolai broncopneumonici a volte sparsi, a volte confluenti;

2) esame emocromocitometrico: che ha posto in evidenza nel 70% dei casi un lieve stato di anemia ipocromica, mentre il conteggio degli elementi nucleati ha dimostrato costantemente una leucocitosi variabile fra 11.000 e 24.000 elementi per mmc) neutrofila;

3) esame delle urine; che ha messo in evidenza solo un lieve velamento di albumina, qualche emazia, qualche leucocita.

Per quel che concerne gli effetti del trattamento, possiamo schematizzare i dati come segue:

1) la febbre esistente, all'inizio, nel 65% dei casi è regredita dopo 2-8 giorni nei casi complicati da broncopolmonite; dopo 2-4 giorni nei rimanenti;

2) la cianosi esistente solo in 6 casi presentanti grave compromissione dell'albero respiratorio per la presenza di focolai broncopneumonici disseminati su tutto l'ambito polmonare, si è ridotta due ore dopo la somministrazione di ossigeno nei bambini più piccoli, dopo 10-14 ore in quelli di età maggiore; è scomparsa del tutto in 2° giornata;

3) la dispnea presente in tutti i 12 casi di pertosse con broncopolmonite si è ridotta sensibilmente già dopo 6-12 ore per divenire appena apprezzabile in 3-6° giornata;

4) gli accessi di tosse, che inizialmente erano frequentissimi, tanto che impedivano persino la normale alimentazione e il sonno, hanno dimostrato di risentire molto rapidamente del trattamento: in 3-6 giornata già era rilevabile una sensibile riduzione sia della intensità e durata e sia della frequenza. In 10° giornata nel 25% dei casi esisteva solo qualche colpo di tosse, mentre nei rimanenti la tosse persisteva solo durante il giorno, peraltro priva del carattere accessuale. La persistenza della tosse era soprattutto evidente nei soggetti portatori di broncopolmonite.

Alla fine della seconda settimana di trattamento il 40% dei casi poteva ritenersi guarito: in questa percentuale rientravano anche 7 casi di pertosse e broncopolmonite.

In 20° giornata solo il 10% dei casi ancora presentava tosse senza il carattere pertussivo e soltanto durante il giorno. Questi ultimi casi guarivano completamente anche della tosse in 28° giornata.

5) l'alimentazione poteva essere ripresa alquanto rapidamente, per cui al calo di peso registrato nei primi giorni che faceva seguito a quello presente prima del trattamento, seguiva una rapida ascesa della curva ponderale.

6) Giova sottolineare la circostanza che la malattia, specie nei casi in cui era complicata da processo broncopneumonico, ha risentito molto più rapidamente e profondamente della terapia iniettoria rispetto a quella praticata per via orale e non soltanto per la presenza di frequente vomito.

7) I risultati migliori sono stati registrati nei casi in cui la malattia aveva avuto un esordio clinicamente recente (3-8 giorno) negli altri casi pur avendosi un netto miglioramento del quadro clinico, abbiamo registrato la persistenza della sola tosse senza caratteri particolari e solo nel corso del giorno. Dobbiamo però, sottolineare la necessità di non interrompere il trattamento se non dopo che la tosse sia scomparsa del tutto.

8) Gli esami di laboratorio praticati nel corso (12 giorno) e dopo il trattamento hanno dato risultati che non si sono discostati dalla evoluzione clinica. In particolare, gli esami radiografici sono stati di grande aiuto nel dare la dimostrazione della regressione del quadro polmonare in tutti i casi di broncopneumopatia pertossica. Nessuna variazione degna di nota sia all'esame delle urine che agli esami emocromocitometrici.

In conclusione, ci sembra di poter indicare nel tiamfenicolo glicinato e alle dosi indicate, almeno nei bambini, il farmaco di elezione nel trattamento della pertosse sia per la rapidità degli effetti, sia per l'ottima tollerabilità del preparato, sia per la mancanza di effetti tossici. Raccomandiamo soltanto di intervenire il più rapidamente possibile, anche nel semplice sospetto, perchè solo in tal modo si possono ottenere i risultati brillanti che ci hanno spinto alla attuale segnalazione.

Riassunto

L'A. riferisce in questa nota sui risultati ottenuti con l'impiego del tiamfenicolo glicinato (Glitisol Zambon) nella pertosse del bambino, sia nella sua forma pura che in quella complicata da broncopolmonite affermando di poter ritenere il preparato come il farmaco di elezione in questa malattia.

Bibliografia

- ANCETTI A.: Comunicazione personale, 1961
ATTILI L. e Coll.: Gaz. Med. It., 121, 53, 1962
BONELLI L. e Coll.: Min. Med. 53, 2474, 1962
BRUNAUD M. e Coll.: Therapie, 17, 36, 1962
CANCIULLO D.: Otorinolaring. It., 30, 229, 1961
CONCILIO C. e Coll.: Farmaco Ed. Prat., 16, 371, 1961
COURTIEU A. L. e Coll.: Ann. Inst. Pasteur, 101, 47, 1961
DELLA CELLA G.: Otorinolaring. It., 32, 157, 1963
DENNIS E. W.: Laboratory dato, Sterling-Winthrop Research Instituto (Dati non pubblicati, 1957
FLENSILVER O.: Amer. Practit., 6, 34, 1955
FRANA A.: Ann. Laring., 62, 52, 1963
LANZA P.: Farmaco Ed. Prat., 16, 196, 1961
LAPLASSOTTE J e BRUNAUD M.: Therapie, 16, 101, 1961
LOSCIALPO RAMUNDO D.: La Clin. Ped., XLVII, 489, 1965
MARTINES G.: Otorinolaring. It., 32, 59, 1963
Mc CHESNEY E. W. e Coll.: J. Amer. Pharm. Ass., 42, 762, 1960
MODOCA L.: Aggior. Pediat., 16, 247, 1965
SCHAFFER M. F. e Coll.: Ant. o. Chemet., 4, 992, 1954
SEREMBE M.: Chemiotherapia, 5, 111, 1962
TRIVELLATO E. e MALESANI I.: Urologia, 25, 356, 1958
VAGO A.: Comunicazione personale, 1961
VASSENA E.: Gazz. Med. It., 121, 218, 1962

OSPEDALE CIVILE DI TRICARICO

Divisione Chirurgica

Primario: Prof. G. BARBIERI

Alcune considerazioni su di un caso di ematemesi e melena di difficile interpretazione clinica (Rottura in esofago di aneurisma dell'aorta toracica)

L. LUCCIONI

Il caso riportato è stato oggetto di una ricerca istopatologica e di una descrizione anatomo-clinica in una nostra precedente nota (Giornale Italiano di Patologia e Scienze Affini Vol. X, n. 3, Maggio-Giugno 1963), alla quale rimandiamo.

Intendiamo in questa sede sottolineare ora alcuni aspetti clinici che ci inducono a qualche considerazione sulla diagnostica generale e differenziale di alcune forme di ematemesi e melena di difficile interpretazione.

Le cause che determinano emorragia del tubo digerente sono numerose; limitandoci al tratto esofageo le più frequenti sono in rapporto alle varici del tratto distale, sia sintomatiche che primitive, alle lesioni traumatiche ed a quelle da decubito, ai tumori (in particolare al cancro ulcerato) ed infine alla rara ulcera peptica. Solo eccezionalmente si possono avere emorragie da altri stati morbosi esofagei e del giunto esofago-gastrico, quali le ernie jatali, l'esofago breve, l'acalasia cardiale, i diverticoli, le fistole bronco-esofagee; in questi casi, però, più che di vera emorragia deve parlarsi di stillicidio ematico da iperemia congestizia della parete esofagea in preda a flogosi secondaria.

Nella valutazione diagnostica delle varie cause possibili di emorragie dell'esofago molto difficilmente pertanto vengono prese in considerazione eventuali lesioni morbose di organi vicini, interessanti secondariamente la parete dell'organo in questione.

Il caso che riportiamo ci ha offerto perciò l'occasione per soffermarci su alcune particolari considerazioni di ordine clinico.

Si trattava di un uomo dell'età di 60 anni. Da molti anni il paziente lamentava saltuari dolori epigastrici a stomaco vuoto e pirosi. Trenta giorni prima del ricovero in Ospedale i dolori addominali si erano accentuati ed era comparso vomito alimentare. Alcuni giorni prima del ricovero emissione con vomito di sangue vivo indi comparsa di colorazione picea delle feci. Fu ricoverato d'urgenza con diagnosi di « ulcera duodenale sanguinante ».

L'esame clinico generale non dette elementi diagnostici di particolare rilievo. Essendosi ripetuti numerosi episodi emorragici di entità cospicua ed essendo rapidamente peggiorate le condizioni generali, il paziente giunse all'obitus dopo 24 ore dal ricovero.

All'esame autopsico, nell'esofago, ed esattamente in corrispondenza del suo terzo medio si mise in evidenza la presenza di un trombo procidente nel lume, tolto il quale appariva un foro che alla specillazione mostrò essere in comunicazione con il tratto contiguo della cavità aortica.

Lo stomaco, molto dilatato, conteneva circa tre litri di sangue parzialmente coagulato e risultò essere esente da lesioni ulcerative. Abbondante quantità di sangue misto a feci era contenuto anche nell'intestino. L'aorta, ectasica, con aspetto irregolare dell'intima « a scorza d'albero » mostrava nel suo tratto toracico l'imbocco, di circa 3 cm. di diametro, di un aneurisma sacciforme della grandezza di un mandarino.

Si spiegava così la natura, invero rara ed imprevedibile della emorragia mortale.

La perforazione di un aneurisma aortico in esofago che, secondo Lucke e Rea si osserverebbe nel 9,6% e secondo Boyd nel 9,4% di tutti gli aneurismi è stato considerato da vari pa-

tologi come un fenomeno caratterizzato prevalentemente da fatti erosivi e da atrofia da decubito della parete esofagea esercitati dalla pulsilità della massa aneurismatica e facilitati dall'azione traumatizzante del bolo alimentare.

Nel nostro caso lo studio istologico delle varie sezioni praticate a livello del colletto aneurismatico, della parete dell'aorta e dell'esofago, misero in evidenza un concomitante processo di esofagite di natura verosimilmente luetico, documentato dalla presenza di tessuto di granulazione ricco di estesi infiltrati linfomonocitari e plasmacellulari.

I due organi contigui contrassero, perciò, per un processo infiammatorio, intimi rapporti aderenziali che immobilizzarono la massa aneurismatica ed impedirono la comparsa della sindrome esofagea.

L'infermo non avvertì infatti disfagia e rigurgito alimentare poichè la canalizzazione dell'esofago si mantenne immutata; non scialorrea, nonostante i concomitanti fenomeni infiammatori, poichè probabilmente la zona interessata mostrò scarsa sensibilità riflessogena allo stimolo irritativo, nè sensazione di pulsilità retrosternale in quanto la parete della sacca, anch'essa interessata da fenomeni infiammatori reattivi si rivestì di stratificazioni trombotiche, alcune delle quali in fase di organizzazione fibrosa, che impedirono, tranne che per un sottile tramite, che l'urto sistolico della corrente sanguigna si trasmettesse all'intera superficie della cavità della sacca.

L'evoluzione dei fenomeni patologici seguì perciò nel nostro caso un andamento del tutto particolare. Mentre infatti la rottura di qualsiasi aneurisma dell'aorta conduce all'exitus nello spazio di pochi minuti, i particolari rapporti stabilitisi con un meccanismo di compartecipazione attiva dei due organi favorirono nel nostro caso una iniziale fistolizzazione responsabile della prima ematemesi comparsa alcuni giorni prima del ricovero, indi la completa rottura della sacca, causa dell'episodio terminale.

Per concludere, crediamo, quindi non sia del tutto superfluo soffermarsi a considerare che, accanto alle più comuni cause che possono determinare emorragia del tubo digerente e che trovano la loro genesi in lesioni proprie di questo appa-

rato, secondariamente divenute emorragiche, possono essere considerate possibili nella valutazione clinica di una ematemesi e melena anche le rare circostanze che, come quella verificatasi nel nostro caso, permettono per causa estrinseca l'abnorme comunicazione tra apparato circolatorio e quello digerente.

Riassunto :

Nella presente nota, l'a. pone l'accento sulle difficoltà diagnostiche occorrenti nella valutazione di emorragie del tubo digerente a genesi rara, quale appunto la perforazione di aneurisma dell'aorta toracica in esofago.

Bibliografia

- ACKERMAN M., BARNET G.: Fatal hematemesis from rupture of aortic aneurysm in carcinoma of esophagus. *Am. J. Clin. Path.* 18, 961, 1948.
- AUTELITANO F.: Sopra una rara complicanza degli aneurismi dell'aorta toracica: la rottura nell'esofago. *Giornale Italiano di Patologia e Scienze Affini*, Vol. VII, fascicolo 5, Sett. Ott. 1960.
- BOYD L. J.: A study of four thousand reported cases of aneurysms of the thoracic aorta. *Am. J. M. Sc.* 168, 654, 1924.
- CALENDA D. G., URICCHIO S. F.: Gastrointestinal hemorrhage due to rupture of aortic aneurysm into the esophagus. *J. A. M. A.* 153, 548, 1963.
- GARAMELLA J. J., SCHMIDT W. R., JENSEN N. K., LINCH M. F.: Traumatic aneurysm of the thoracic aorta: report of four cases, including one of spontaneous rupture into the esophagus. *New England J. Med.*, 226, 1541-8, 1962.
- GITTLEMAN S. E., LEICHTLING M.: Dissecting aneurysm of the aorta with perforation into the esophagus. *New York J. Med.*, 52, 2517, 1952.
- HUNT H. H., WELLER C. V.: The syndrome of abdominal aortic aneurysm rupturing into the gastrointestinal tract. *Am. Heart. J.*, 32, 571, 1946.
- LUTEMBARCHER R.: Aneurismes de l'aorte: infiltration et rupture dans la paroi de l'oesophage. *Presse Med.*, 33, 857, 1949.
- KAPLAN B.: Hematemesis due to rupture of an aortic aneurysm. Report of a case. *New England J. Med.* 226, 984, 1942.
- LUCCIONI L.: Fistola aorto-esofagea da aneurisma luetico dell'aorta. - *Giornale Italiano di Patologia e Scienze affini*, Vol. X, N. 3 - Maggio-Giugno 1963.
- KRUDY A. G., SMITH J. A.: Multiple saccular aneurysm of thoracic aorta with spontaneous rupture into esophagus. Report of a case. *Dis. Chest.* 27, 690, 1955.
- RAMSEYER M.: Perforation dans l'oesophage d'un anéurysme disquant de l'aorte. *Radiologia Clin.* pag. 257, 1956.
- SALMONS J. A.: Gastrointestinal hemorrhage due to rupture of aortic aneurysm into esophagus. *Gastroenterology*, 27, 474, 1954.
- SIMONETTA, BONO: *Patologia dell'esofago*. Ed. Vallecchi, Firenze, 1950.
- TERRACOL J.: *Les maladies de l'oesophage*. Paris, Masson et C., 1938.

OSPEDALE CIVILE DI MATERA
Divisione di Medicina
Primario Inc.: Prof. MARIO PERRINI

Alcuni aspetti della patogenesi del diabete

Prof. MARIO PERRINI

Fino a qualche anno fa il diabete mellito veniva definito come « una sindrome complessa determinata da una sproporzione tra la richiesta dell'insulina da parte dei tessuti e la capacità delle cellule beta del pancreas a produrla » (Campanacci).

L'insufficienza delle cellule beta - cioè il deficit di insulina - si riteneva appannaggio di tutti i casi di diabete e rappresentava il fulcro della malattia, anche quando il *primum movens* era extra - insulare.

I lavori moderni hanno fatto giustizia della equazione troppo rigida **iperglicemia carenza di insulina**.

In particolare sono stati messi in evidenza i seguenti tre ordini di fatti:

- 1) la frequente integrità delle isole di Langerhans al tavolo anatomico nei diabetici;
- 2) gli insuccessi non rari della terapia insulinica;
- 3) i valori dell'insulina nel sangue dei diabetici, spesso normali o elevati.

Pertanto la stessa definizione di diabete mellito va modificata. Se l'iperglicemia e la glicosuria rimangono i sintomi più eloquenti della malattia, il fulcro patogenetico non va più ricercato nel pancreas, ma a livello dei tessuti periferici.

Secondo Perrault e Klotz l'essenza del diabete mellito consiste in un « difetto di penetrazione del glucosio nell'interno di alcune cellule e soprattutto delle cellule muscolari, donde riduzione o totale soppressione delle combustioni energetiche assicurate dagli idrati di carbonio ».

Rivedendo il problema patogenetico sotto il profilo dell'insulinemia, oggi possiamo distinguere tre grandi sindromi diabetiche:

A) - Il diabete magro acidotico, caratterizzato dalla scomparsa più o meno completa della secrezione di insulina;

B) - Il diabete grasso non acidotico, caratterizzato dal difetto di utilizzazione di insulina circolante;

C) - Il diabete intermedio con acidosi episodica.

IL DIABETE MAGRO ACIDOSICO

Il diabete magro acidotico, indicato come diabete insulino - privo, pancreatico - privo, insulino - dipendente, o diabete grave, costituisce il 15 - 20% di tutti i casi di diabete. Si osserva soprattutto nel bambino, nell'adolescente o nell'adulto di meno di 40 anni, ma non è eccezionale anche dopo queste età.

P A T O G E N E S I

Il diabete magro acidotico è legato alla soppressione più o meno completa della secrezione di insulina, o da lesioni degenerative delle cellule beta del pancreas, o da deficit severi dei molteplici enzimi che condizionano la sintesi e la secrezione di insulina.

L'alterazione pancreatica è molto spesso di origine genetica, ereditaria, specie nelle forme ad inizio precoce.

Nell'adulto, invece, può essere secondaria ad una sclerosi del pancreas anche litiasica o infiammatoria, ad un esaurimento

del corredo enzimatico per senescenza, o ad infezioni virali, di fronte alle quali le isole di Langerhans sarebbero relativamente sensibili (Best).

Caratteristiche cliniche e biologiche di questo tipo di diabete sono: lo stato di nutrizione generalmente deficiente; l'acetonuria persistente; l'instabilità evolutiva; la variabilità del livello dei lipidi nel sangue; le complicazioni degenerative tra le quali la nefropatia intercapillare di Kimmelstiel-Wilson; l'insulina nel sangue (è questo è importante) troppo bassa o del tutto inapprezzabile.

DIABETE GRASSO NON ACIDOSICO

Il diabete grasso non acidotico, o diabete benigno, stabile, pletorico, non insulino-dipendente, rappresenta il 50-60% di tutti i casi di diabete.

E' per eccellenza il diabete dell'adulto, che compare dopo i 40-50 anni, ma può osservarsi anche prima di queste età.

P A T O G E N E S I

Il diabete grasso non è legato a un deficit di produzione ormonale delle cellule beta, ma a un difetto di utilizzazione dell'insulina il cui livello nel sangue di questi soggetti è del tutto normale o spesso aumentato.

Così l'insulinemia a digiuno, che è di 21 micro-unità per mola nel caso, raggiunge in media 27 micro-unità nel diabete grasso dell'adulto non trattato.

La somministrazione di glucosio determina una elevazione dell'insulinemia più intensa e prolungata che nell'individuo normale.

Poiché l'aumento del tasso di insulina non determina una parallela riduzione dell'iperglicemia è gioco-forza ammettere che l'insulina in questi diabetici viene in qualche modo resa inattiva.

Tra le numerose teorie che cercano di spiegare questo dato di fatto - l'inattività degli altri livelli di insulina - meritano di essere segnalate;

a) - la presenza di fattori antagonisti, come l'ormone somatotropo; la così detta « Synalbumin antagonist »; l'insulinasi; ecc.

b) - le alterazioni del transfert e della degradazione della insulina.

Antoniade e Coll. hanno dimostrato che l'ormone pancreatico circola nel sangue sotto due forme:

— l'una libera ed attiva;

— l'altra legata a dei complessi protidici ed inattiva.

Nell'uomo normale il sangue venoso periferico contiene sempre una miscela di insulina libera e di insulina legata, la cui percentuale varia in rapporto ai bisogni dell'organismo.

Durante il digiuno prevale l'insulina inattiva, mentre in corso di iperglicemia prevale l'insulina libera.

Il contrario avverrebbe nel diabete grasso, dove anche durante l'iperglicemia da carico di glucosio si avrebbe una predominanza di insulina bloccata.

(Esistono anche diabeti giovanili legati alla formazione di una anormale insulina, sostenuti quindi a una mutazione genica).

c) - le recenti ricerche di Vannotti dimostrano che se si somministra nel diabete grasso una certa quantità di acidi grassi, compare un rialzo della glicemia e della insulinemia. Gli stessi fenomeni si notano se, in luogo degli acidi grassi, si somministrano sostanze cioè che aumentano il livello degli acidi grassi nel sangue) come l'ACTH, l'ormone somatotropo e il glucagone.

E' presumibile pertanto un antagonismo, a livello cellulare, fra i due sistemi, grassi e zucchero. « Se alla cellula arrivano molti acidi grassi essa respinge lo zucchero, e le cellule beta

delle isole pancreatiche sono indotte a secernere una maggiore quantità di insulina donde iperinsulinemia » (Vannotti).

In questi casi l'insulina non viene utilizzata perchè la cellula preferisce il grasso allo zucchero.

L'inattività relativa dell'insulina al livello del tessuto muscolare richiede una ipersecrezione compensatoria da parte del pancreas.

La sofferenza metabolica è tuttavia limitata poichè l'iperglicemia, sostenuta dall'aumento del glucosio, che il fegato riversa in circolo, favorisce l'ingresso dello zucchero nella cellula. In tal modo vengono soddisfatti i bisogni energetici, senza ricorrere alla degradazione dei grassi, con i conseguenti rischi di acidosi.

D'altra parte la conservata attività insulinica a livello dei tessuti adiposi accentua la lipidogenesi e l'obesità, poichè l'insulina legata ai complessi protidici ed inattiva sul tessuto muscolare, conserva tutta la sua azione a livello del tessuto adiposo (presente anche nelle pareti arteriose) che sintetizza, così, una grande quantità di acidi grassi.

Pertanto a parte la glicemia e la glicosuria meno gravi che nel diabete magro, caratteristiche cliniche e biologiche di questo tipo di diabete sono:

— l'obesità, con masse muscolari piuttosto diminuite;

— l'assenza o la resistenza all'acetonuria;

— la stabilità evolutiva;

— l'aumento dei lipidi nel sangue (lipidi totali, fosfolipidi, colesterolo);

— le frequenti complicazioni aterosclerotiche (coronariti, atero-ma aortico, arteriti degli arti inferiori, retinopatie, nefrite cronica);

— l'insulinemia normale o aumentata a digiuno, che si eleva notevolmente dopo carico di glucosio.

IL DIABETE INTERMEDIO

Al di fuori degli schemi patogenetici, utili per comprendere almeno in parte il meccanismo delle alterazioni metaboliche del diabete e poter istituire una più adeguata terapia, esistono naturalmente casi di diabete che rappresentano stadi di passaggio tra le forme del diabete magro acidotico e la forma del diabete grasso non acidotico, con relativa sintomatologia, che riflette parte dell'una e dell'altra sindrome.

Questi casi di « diabete intermedio » rappresentano il 25-30% dei diabetici e al punto di vista della patogenesi comportano:

a) - un difetto di utilizzazione dell'insulina endogena che li avvicina al diabete grasso;

b) - una insufficienza pancreatica relativa che si accentua lentamente lungo il decorso della malattia.

La nozione di insufficienza relativa è importante poichè da un lato serve a stabilire i limiti con il diabete magro e dall'altro a spiegare come le cellule beta sono incapaci di fronteggiare il dispendio di energia, imposto all'organismo dalle occasioni di stress (traumi affettivi, accidentali, chirurgici, infezioni, etc.).

La nozione di una predisposizione congenita attenuata costituisce senza dubbio un elemento importante della patogenesi. In questi casi le lesioni pancreatiche sono molto simili a quelle della nefropatia intercapillare di Kimmelstiel-Wilson (Sadow).

E' stata anche sottolineata la frequenza della degenerazione grassa e ialina che compare gradualmente nel corso del diabete grasso, nelle isole di Langerhans e lungo le pareti dei capillari (Hartroft).

Le alterazioni arteriolari limitano la vascolarizzazione del pancreas.

Infine non vanno sottovalutate le influenze nocive sul pancreas dello stimolo iperglicemico a lungo protratto.

Le caratteristiche cliniche e biologiche di questo tipo di diabete riflettono l'intreccio dei fattori patogenetici. In particolare si notano:

- l'obesità, meno evidente che nel diabete grasso;
- l'assenza d'acetonuria meno assoluta;
- la stabilità evolutiva non costante;
- l'insulinemia variabile e dipendente dallo stadio evolutivo.

L'insulinemia un po' diminuita a digiuno, dopo somministrazione di glucosio presenta un netto incremento, analogo a quello del diabete grasso.

Conclusioni

Lo smembramento del diabete mellito nelle tre sindromi precedenti, operato da Perrault e Klotz, rappresenta una realtà clinica che trova la sua consacrazione sul terreno della terapia, alla quale tendono tutti i nostri sforzi.

Le tre sindromi, diabete grasso non acidotico, diabete intermedio e diabete magro acidotico, non costituiscono ovviamente delle malattie differenti, ma piuttosto tre istanti di un comune denominatore patogenetico, poichè si possono osservare anche in tre membri della stessa famiglia.

Nella maggioranza dei casi il fenomeno iniziale che caratterizza la patogenesi del diabete è la riduzione della sensibilità delle cellule muscolari all'insulina endogena.

L'elevata insulinemia che può essere osservata anche nel diabete magro del fanciullo, in un periodo prediabético che va da uno a cinque anni, è una convalida di questi orientamenti.

Quando l'iperinsulinemia non è più sufficiente per garantire l'ingresso del glucosio nella cellula muscolare, l'iperglicemia diventa persistente e alla fine irreversibile.

OSPEDALE PROVINCIALE S. CARLO - POTENZA

Divisione di Medicina Generale

Primario: Dott. POTITO PETRONE

Sulla terapia del coma diabetico

Dott. POTITO PETRONE

La terapia del coma diabetico, pur nella sua complessità e nella sua non completa uniformità di trattamento, (vi sono infatti diversità di giudizio sul dosaggio dell'insulina, sulla via di somministrazione della stessa, sulla quantità dei liquidi da iniettare in vena e sulla terapia dietetica), poggia fondamentalmente sulla **correzione dell'iperchetogenesi, sulla reidratazione dell'organismo, sul trattamento della disionia e sull'applicazione di alcuni provvedimenti complementari** atti a curare eventuali complicanze, quali le infezioni, il collasso ed il blocco renale.

Il **trattamento insulinico** è il mezzo terapeutico insostituibile della chetoacidosi e del coma diabetico, e l'insulina va somministrata più o meno generosamente, senza schemi prestabiliti circa la dose di attacco, di mantenimento ed il ritmo di somministrazione, e con costante controllo degli indici umorali inerenti allo stato dismetabolico, e della situazione cardiocircolatoria in rapporto allo stato tensivo e soprattutto al pericolo di miocardipatie ischemiche ed infartuali favorite da squilibri elettrolitici.

La **correzione degli squilibri idrico-salini** comporta la reidratazione immediata con somministrazione di soluzione fisiologica, l'eventuale alcalinizzazione con sostanze alcaline, preferibilmente con lattato di sodio, la somministrazione di zuccheri quali il

levulosio al 5 - 10% o la soluzione glucosata normale e la somministrazione dei sali di potassio.

La terapia complementare è rappresentata dalla somministrazione dell'estere fosforico della vitamina B₁, del complesso vitaminico B, degli estratti epatici ad azione antitossica, di antibiotici a largo spettro, a fine profilattico, (soprattutto clo-ramfenicolo e tetracicline), e, in caso di collasso grave, da infusioni di plasma o di sangue totale, in associazione a soluzioni polisalini, nonché dall'impiego di analettici, di cardiotonici e di cardiocinetici. A detta terapia complementare ho avuto modo di recente, e propriamente dal Maggio al Novembre 1965, di aggiungere in 5 casi di precoma e di coma diabetico capitati alla mia osservazione e cura nella Divisione Medica dell'Ospedale S. Carlo, l'uso endovenoso dell'inibitore di Frey e Werle, il Trasylol della Bayer che, usato per la prima volta da Frey nel 1953 su 3 pazienti con necrosi pancreatica, da pochi anni costituisce una privilegiata acquisizione terapeutica ed un valido sussidio per il trattamento delle affezioni acute del pancreas.

Il dosaggio impiegato è stato di 2 o 4 fiale al giorno da 25.000 U., per venam a distanza di 12 o di 6 ore l'una dall'altra, e l'uso di esso è stato protratto fino alla completa risoluzione dello stato precomatoso o del coma.

I casi trattati, con ottimi risultati, sono i seguenti:

1. T. Carmela, di a. 24, casalinga da Anzi (Potenza), ricoverata d'urgenza nella Divisione Medica il 14-5-1965 con diagnosi di « precoma in diabetica giovanile », con flemmone suppurato della natica D. e con violenti dolori addominali a prevalente localizzazione epi-mesogastrica, che s' irradiavano a tutto l'addome ed alla colonna vertebrale lombare alta, dolori resistenti alla morfina ed accompagnantisi con dispnea ansiosa in conseguenza del dolore, che paralizza il diaframma, e della liberazione di istamina, che contrae i bronchioli; l'ottusità epatica era presente, la pressione arteriosa normale. Glicemia di grado elevato, oltre 4%, amilasemia ed amilasuria nei limiti della normalità 160 mg./100 ml e meno di 600 mg. di enzima eliminato pro ora, tasso calcico normale; leucocitosi neutrofila spiccata nel sangue

periferico, certamente dovuta al flemmone suppurato della natica D.

Alla terapia solita dello stato precomatoso diabetico e della suppurazione glutea, in conseguenza dell'orientamento esclusivamente clinico-semiologico sull'origine pancreatica del dolore trafittivo addominale, e quindi sulla presenza di una probabile tossiemia enzimatica, aggiunsi l'uso endovenoso del Trasylol della Bayer in ragione di 4 fiale p.d. da 25.000 U., una ogni 6 ore, fino a completa remissione della sindrome dolorifica addominale.

La P. fu dimessa il 16-6-65 guarita dello stato precomatoso e del flemmone suppurato della natica D.

2. I. Vincenza, di a. 22, casalinga, da Forenza (Potenza), ricoverata d'urgenza il 29-7-1965 con diagnosi di « stato precomatoso in diabetica giovanile, con violenti e persistenti dolori addominali, con tutte le caratteristiche di un dolore di tipo pancreatico; in questo caso, oltre al dolore epimesogastrico con irradiazione all'ipocondrio S. ed alla colonna vertebrale lombare alta (1° e 2° vertebra lombare), v'era anche dolore irradiato al dorso ed alla spalla S. (interessamento del plesso celiaco, a tipo di nevralgia celiaca di Freidreich).

Ricordo che tra le radici del plesso celiaco, oltre ai nervi splanchnici grande e piccolo dei due lati, alla porzione superiore del simpatico lombare, ai due nervi vaghi, con grande prevalenza di quello di D., vi sono anche i nervi frenici, che vi arrivano con le estreme loro ramificazioni.

Uguali ricerche di laboratorio, uguali cure, remissione del dolore addominale dopo 4 giorni.

La P. fu dimessa il 18-9-1965 guarita dello stato precomatoso diabetico.

3. P. Giuseppina, di a. 13, scolara, da Potenza, ricoverata d'urgenza il 14-8-1965 con diagnosi di « coma diabetico », fu dimessa guarita del coma in data 15-9-1965 (uguale cura).

4. C. Paolo, di a. 34, Agente della Polizia Stradale, ricoverato d'urgenza il 5-11-1965, per « stato precomatoso di dubbia natura » con addome acuto e postumi di Herpes zoster lombo-iliaco S. e del terzo superiore ed interno della coscia omolaterale.

Nell'ambulatorio di pronto soccorso, da parte di colleghi Medici e Chirurghi altamente qualificati, furono prospettate le diagnosi più disparate: perforazione gastroduodenale, occlusione intestinale, appendicite acuta, colica epatica, infarto miocardico, flemmone perinefritico, sindrome acuta retroperitoneale; infine fu deciso il ricovero nella mia Divisione. Fatta diagnosi di « probabile pancreatite acuta da Herpes zoster in diabetico » furono eseguite le varie indagini del caso.

Glicemia oltre $4^0/_{00}$, amilasemia oltre 160 mg./ ml, amilasuria oltre 600 mg. di enzima eliminato pro-ora, tasso calcico normale, discreta leucocitosi neutrofila nel sangue periferico.

Nonostante la pronta ed intensa terapia antidiabetica, antibiotica e di infusione lenta di Trasylol con aggiunta di cloruro di sodio, rafforzante l'azione degli antienzimi, il P. cadde in coma, dal quale fu ripreso dopo 72 ore.

La degenza ospedaliera continua tuttora, ma le condizioni sono notevolmente migliorate, tanto da poterlo dichiarare fuori pericolo.

5. D' Ercole Franco, di a. 17, da Vietri di Potenza, studente. Ricoverato d' urgenza il 5-11-1965 per « precoma diabetico e violenti dolori addominali », sottoposto alle solite cure, è stato dimesso guarito dello stato precomatoso con la data del 28-11-1965.

Naturalmente sorge spontanea la domanda sul perchè si sia ricorso all' uso del Trasylol nella cura, sia pure complementare, di stati precomatosi e comatosi da diabete mellito.

Si sa bene che il Trasylol, polipeptide estratto dalla parotide di bovini con azione inibitoria prevalente sull'ormone vasodilatatore di origine pancreatica, la callicreina, e sugli enzimi proteolitici tripsina, chimotripsina e fibrinolisinasi, viene impiegato da pochi anni, con buoni risultati, nella cura della pancreatite acuta nell' intento di interrompere il processo di autodigestione intravitale ch'è alla base della malattia, e di neutralizzare la cosiddetta tossiemia enzimatica.

Ma esiste un processo pancreatitico acuto nel diabete mellito allo stato di precoma o di coma?

La sintomatologia dolorifica acuta addominale presentata dai casi 1 - 2 - 4 e 5 farebbero ammettere in via ipotetica una compromissione perlomeno edematosa del pancreas.

Il dolore nei 4 casi era localizzato all'epi-mesogastrio - intenso - trafittivo - terebrante con irradiazione all' ipocondrio S. ed alla colonna vertebrale dorso-lombare nei casi 1,4 e 5, e con irradiazione di tipo frenico S. nel secondo caso.

Clinicamente quindi e semiologicamente si doveva pensare ad una sofferenza pancreatica; e l' indagine clinica deve sempre costituire il caposaldo diagnostico, in quanto credo che non esista un elemento umorale assolutamente patognomonico della pancreatite acuta.

Dalla ricerca accurata e dall'esatta valutazione dei dati anamnestici e dei reperti della semeiotica fisica deve nascere il sospetto di una pancreatite acuta o quanto meno di uno stato edematoso dell'organo, e di conseguenza scaturire l' indicazione dell' indagine umorale alla quale si chiede soltanto un aiuto o una integrazione nel giudizio diagnostico discriminativo.

Ho usato, pertanto, il Trasylol perchè clinicamente e semiologicamente vi erano in quei casi i segni di una sofferenza pancreatica.

Ma esiste nel diabete e per il diabete una sofferenza pancreatica, un edema pancreatico, se non proprio una pancreatite?

Nel 1958 Thal e collaboratori hanno sostenuto, sulla base di prove cliniche e sperimentali, l'origine autoimmune delle pancreopatie, piuttosto che ritenerle quale azione diretta dei germi sul parenchima pancreatico.

In molti diabetici ($1/4 - 1/2$ dei soggetti esaminati), all'esame biptico e necroscopico le alterazioni anatomo-istologiche delle isole di Langerhans sono modeste e comunque non rapportabili alla gravità della malattia.

Ciò confermerebbe le attuali vedute sulla fisiopatogenesi della malattia diabetica primaria, che conferiscono una importanza preminente, almeno in una fase iniziale della malattia, a fattori diversi, molti dei quali extra insulari, umorali o non, comportanti fenomeni di difetto funzionale pancreatico non necessariamente corrispondenti a sofferenze istologiche.

Ciò nonostante vari anatomo-patologi hanno voluto ricercare un substrato morfologico al difetto funzionale del pancreas endocrino.

Ferner (1952), Mac-Lean ed Ogilvie (1955 - 1959), Gepts (1963) e Cavallero (1959) - 1963 - 1964) hanno rivalutato la lesione **pancreatica** nella patogenesi della malattia diabetica, specialmente sotto l'aspetto citomorfologico e citochimico.

Nella malattia diabetica raramente si osservano lesioni macroscopiche rilevanti; in qualche caso è accertabile una netta ipotrofia dell'organo (Anderson 1956); comunque il pancreas dei diabetici tende ad essere più piccolo del normale e può non eccezionalmente presentare alterazioni fibrotiche ed infiltrazione grassa della pars esocrina (Chey e coll. 1963).

Le lesioni riscontrabili possono assumere 2 aspetti:

1. fenomeni regressivi:

ialinosi intercellulare (riscontro anatomico noto e frequente nella malattia diabetica)
rigonfiamento torbido e degenerazione vacuolare
atrofia primaria
sclerosi
infiltrazione microcellulare
infiltrazione grassa
necrosi

2. alterazioni quantitative delle cellule insulari:

ipoplasia delle insule e diminuzione delle cellule beta
ipertrofia e rigenerazione del tessuto insulare
alterazione del rapporto beta/alfa

Un rigonfiamento torbido ed una degenerazione vacuolare (idropica) si possono riscontrare già nella fase clinica di esordio dello stato diabetico, soprattutto in soggetti giovani con diabete non ancora adeguatamente trattato.

L'atrofia insulare semplice, cosiddetta primaria - non frequente - si osserva specialmente in soggetti giovani con diabete di lunga durata.

La sclerosi, evidenziabile nel 20 - 30% dei casi di diabete, può associarsi al rigonfiamento torbido, alla necrosi o alla ialinosi insulare.

Un'infiltrazione grassa del pancreas (cosiddetta steatosi o lipomatosi pancreatica) è segnalata nel 30% dei diabetici da Warren e Le Compta (1952).

Vari AA. hanno riscontrato isole giganti in casi di diabete; Mac-Lean e Ogilvie (1959) descrivono una ipertrofia insulare in giovani diabetici, riscontrando insule più voluminose nel diabete acuto che nel cronico e più grosse ancora nei diabetici morti una settimana dopo l'inizio clinico della malattia.

Secondo Gepts (1963) il numero delle isole di grande dimensione è maggiore nel diabete giovanile a rapida instaurazione che nei non diabetici di età corrispondente; in poche settimane si può avere la riduzione dell'ipertrofia insulare con reperti quali si trovano nel diabete cronico.

Non è raro il riscontro di aspetti istologici di « rigenerazione insulare » nel pancreas di diabetici.

In conclusione, alla luce delle più moderne vedute anatomicopatologiche, la risposta alla mia domanda potrebbe essere positiva.

Riassunto

L'A. attraverso la descrizione clinico-semiologica e terapeutica di n. 4 casi di precoma diabetico con **intensa sindrome dolorosa addominale di tipo pancreatitico** e di n. 1 caso di comma della stessa natura, capitati alla sua osservazione e cura nella Divisione Medica dell'Ospedale S. Carlo di Potenza dal Maggio al Novembre 1965, raccomanda l'uso endovenoso dell'inibitore di Frey e Werle, il Trasylol della Bayer, quale utile sussidio terapeutico complementare degli stati precomatosi e comatosi diabetici.

Ne indica il dosaggio e ne giustifica l'uso con una disamina soprattutto clinico-semiologica, ma anche anatomicopatologica recente sulla sofferenza pancreatica nel diabete mellito.

Bibliografia

- ANDERSON M. C. e COLL.: An evaluation of the use of bile, bile salts and trypsin in the production of experimental pancreatitis - Surg. Gyn. Obst., 107, 693 - 1958.
- ANDERSON M. C.: Pancreatic hemorrhage: Arch. Surg. 83, 467 - 1961.
- ANDERSON M.: Venous stasis in the transition of edematous pancreatitis to necrosis J. A. M. A., 183, 114 - 1963.
- BERNARD A.: Pancrèatite aigue: toxémie et métastases enzymatiques; conséquences thérapeutiques Société nationale française de Gastro-entérologie. Seduta del 5 Luglio 1965.
- CALDERAZZO A., PASQUALUCCI V., TRISTAINO B.: pancreatite acuta emorragica ed inattivatore degli enzimi proteolitici. Annali Fac. Med. Chir. Perugia 54, 1, 1962.
- *CASTIGLIONI G.: Basi fisiopatologiche del trattamento della pancreatite in fase acuta. Barcelona Quirurgical, 4, 325, 1963.
- CAVALLERO C., SOLCIA E.: Considerazioni sulla citologia insulo-pancreatica. Riv. Anat. Pat. 24, 1000, 1963 (Suppl.).
- CAVALLERO C., SOLCIA E.: Cytologic and Cytochemical Studies on the Pancreatic Islets Pergamon Press, Oxford 1964.
- CAVALLERO C., SOLCIA E.: Morfologia funzionale delle isole pancreatiche. Acta Diab. Latina 1, 5, 1964.
- CAVALLERO C., SOLCIA E.: Recenti acquisizioni in tema di morfologia delle isole pancreatiche. Clinica Terapeutica 30, 206, 1964.
- EMILIANI P.: Pancreatiti acute. Riv. di Gastroenter. 14, 4, 1962.
- FERRANTI F.: Le sindromi acute e dolose dello addome. (Da Bastai P.: trattato di Diagnostica Medica) F. Vallardi Editore Milano 1964.
- GEPTS W.: Istologia ed Istochimica patologica delle isole di Langerhans in stato diabetico. Clin. Ter. 30, 204, 1964.
- PLINSKEVIC A. P.: Trattamento delle pancreatiti accompagnate da diabete mellito con antibiotici. Klinicheskaia Meditsina, 2, 23, 1962.
- POILLEUX F.: Dévenir Clinique des lésions pancréatiques traitées par les inhibiteurs de protéinase. Mém. Acad. Chir., 88, 790; 1962.
- POILLEUX F. e COLL.: Conclusion au débat sur les pancrèatites aiguës traitées par les antiferments. Cloture de la discussion. Mém. Acad. Chir., 89, 460, 1963.
- SELLI M.: Sulla diagnosi e terapia della necrosi acuta pancreatica. Arch. Atti Soc. It. Chir. 54. Congr. Vol. II, 405, 1952.
- STEFANINI P., CARBONI M.: La terapia della pancreatite acuta. 66. Congresso della Società Italiana di Chirurgia - Roma - Ottobre 1964.
- THAL A.: Studies on pancreatitis: Surg. Forum, 5, 391, 1959.
- THAL A. P. e COOL.: Isoantibody formation in chronic pancreatic disease. Lancet, 1, 1128, 1959.

OSPEDALE PROVINCIALE S. CARLO - POTENZA

Divisione di Medicina Generale

Primario: Dott. POTITO PETRONE

Indagine statistica ed epidemiologica sul diabete mellito nella provincia di Potenza e proposte di ordine tecnico-organizzativo per la profilassi, gli accertamenti e le cure ambulatoriali.

Dott. POTITO PETRONE

Il diabete, una delle più diffuse tra le malattie croniche, è in aumento in tutto il mondo, da noi come in Inghilterra, in America e nei paesi più progrediti, dove esiste un certo grado di benessere sociale; si tratta quindi di una malattia legata alla civiltà, più diffusa tra le persone delle città rispetto a quelle della campagna, e tra coloro che esercitano funzioni di responsabilità, per l'intervento del sistema neurovegetativo, nonché tra le persone che lavorano nelle officine, sempre con la stessa macchina, e soprattutto tra le persone che fanno poco moto, in quanto il lavoro fisico è una delle condizioni, insieme con una giusta alimentazione, che ostacolano l'insorgenza del diabete, allorquando ne esista la predisposizione.

I valori della morbidità diabetica non sono, però, ancora oggi ben precisati, sia perché esiste una generale sottovalutazione della grande diffusione e dell'importanza di questa malattia sociale, sia perché, anche in Paesi più progrediti, manca un censimento attendibile, ed ogni cifra, al riguardo riferita, risulta perciò più o meno approssimativa.

Il diabete non è compreso fra le malattie di denuncia obbligatoria, per cui la morbidità è generalmente dedotta, nei vari Paesi, dalle cifre di mortalità, le quali non sono certamente sufficienti a darci un'idea, o meglio una rappresentazione concreta della diffusione della malattia.

E ciò specialmente nelle malattie in cui il numero dei morti è esiguo, mentre il numero dei casi è notevole.

Le statistiche, infatti, si riferiscono abitualmente alle cause più o meno immediate di morte, ma non tengono conto di svariate condizioni morbose in cui il diabete può esistere sia come malattia associata, talvolta ignorata o comunque di significato clinico non preminente, sia come malattia determinante altre condizioni morbose ritenute fondamentalmente responsabili del decesso, ed in particolare le vasculopatie degenerative.

Dati statistici di notevole importanza sono ottenibili da ricerche cliniche individuali e di massa, le prime effettuabili con le moderne organizzazioni medico-assistenziali a livello poliambulatoriale ed ospedaliero, che fanno rilevare gran numero di soggetti con diabete ignorato, diabete latente e prediabete, le seconde mediante indagini collettive con o senza selezione preliminare.

Dette indagini consentono accertamenti di una certa esattezza, ma la loro effettuazione viene circoscritta a popolazioni « campione », limitate a non più di qualche decina di migliaia di soggetti.

Queste metodiche di individuazione programmata, anche se forniscono elementi di grande interesse per l'accertamento del diabete ignorato, non sono, pur tuttavia, del tutto valide al fine di stabilire la vera morbidità diabetica.

Quest'ultima varia dal 0,7%, riscontrato in una popolazione di campagna della Germania, all'1,2% circa in una Città inglese, all'1,7% in una cittadina U.S.A., all'1,7 - 1,9% in una popolazione mista svedese.

Da queste e da altre indagini risulterebbe che, a percentuali aggirantisi tra 0,5 e 0,8% della popolazione affetta da diabete clinicamente accertato, va aggiunta una percentuale approssimativamente uguale di diabetici ignorati.

Riporto alcuni dati raccolti dal Cannavò prima della seconda guerra mondiale: negli U.S.A. oltre 1.400.000 diabetici, in Svezia l'1% della popolazione è diabetica, in Germania il 2,27%, in Danimarca l'1,3%; la mortalità per diabete ha raggiunto il 17,3 per centomila abitanti negli U.S.A., del 12,4 nel Canada, del 32,5 in Olanda, dell'8,1 in Giappone, del 17,5 in Spagna, del 3,3 in Italia.

Per quanto riguarda le regioni italiane si va da un massimo di 11 su 100.000 abitanti in Liguria, al 9,9 nel Lazio, al 7,3 in Toscana, al 6,2 in Lombardia, ad un minimo di 4,2 nelle Puglie e di 2,2 in Lucania (statistiche anteguerra).

Riporto altresì una tabella con dati approssimativi sulla incidenza del diabete nella popolazione di varie Nazioni, dati riferiti dall'O.M.S., dai quali si desume il maggior numero dei malati di diabete tra i popoli più economicamente solidi, e le cifre più basse di mortalità diabetica fra i popoli più poveri, soprattutto asiatici, la cui razione calorica è ai limiti inferiori o nettamente al disotto della media contemplata dalla O.M.S..

T A B E L L A

	Mortalità diabetica a confronto con la mortalità globale		Numero dei diabetici		Diabetici presunti
	M.%	F.%	M.	F.	Totale
Più dell'1% di media					
Belgio	1,1	3	48.000	134.000	182.000
Stati Uniti (tutte le razze)	1,16	2,41	936.000	1.969.000	2.905.000
Stati Uniti (razze bianche)	1,2	2,46	866.000	1.791.000	2.657.000
Paesi Bassi	0,93	2,3	49.200	122.500	171.700
Svizzera	0,9	1,85	21.400	47.100	68.500
Australia	0,81	2	37.000	89.000	126.000
Italia	0,87	1,48	199.400	358.000	557.400
Meno dell'1% di media					
Germania	0,64	1,3	148.000	341.000	489.000
Francia	0,6	1,17	130.000	259.000	389.000
Inghilterra e Scozia	0,4	0,81	85.100	186.200	271.300
Danimarca	0,5	0,8	10.900	17.700	28.600
Meno dello 0,50% di media					
Austria	0,36	0,83	11.600	30.600	42.200
Giappone	0,25	0,32	108.000	144.000	252.000

da Rocca F. 1960

DATI STATISTICI PER LA PROVINCIA DI POTENZA

Nella raccolta di essi ho voluto seguire un metodo d'indagine diverso da quelli abituali, ricorrendo, a mezzo dell'Ufficio Sanitario Provinciale, ai vari Medici residenti nei 98 Comuni della Provincia, e direttamente - anche con sopralluoghi - ai vari Enti Assistenziali, e prima fra questi all'INAM nelle Sedi di Potenza - Melfi - Lagonegro e Senise.

Ringrazio sentitamente il Medico Provinciale di Potenza - Dr. Nicola Chimienti - il Dirigente Sanitario dell'INAM di Potenza - Dott. Gerlando Castellano - i primi Medici di Sezione di Melfi, di Lagonegro e di Senise, nonché tutti i Dirigenti Sanitari dell'ENPAS, dell'INADEL, dell'ENPADEP, della Mutua CC. DD., della Mutua Commercianti e della Mutua Artigiani per la premurosa collaborazione prestatami e per i dati gentilmente fornitimi.

Preciso, però, che anche questi dati non possono avere il pregio dell'esattezza, e che quindi non si può trarre da essi un'adeguata valutazione della morbidità diabetica sia per l'ignoranza della malattia e dei suoi sintomi fondamentali da parte del malato, sia talvolta per la scarsa importanza che viene data da alcuni Medici alle statistiche ed ai primi sintomi rivelatori di uno stato prediabetico o diabetico, e sia perchè non tutti gli Enti sù riferiti impartiscono, per loro Regolamento interno, l'assistenza generica medica e farmaceutica.

DATI RICAVATI DALL'INCHIESTA DELL'UFFICIO SANITARIO PROVINCIALE

1. Numero dei Comuni della Provincia: 98 con una popolazione residente in essi di 444.166 abitanti.
2. Hanno risposto all'inchiesta: 89 Comuni con una popolazione di 403.333 abitanti.
3. Non hanno risposto all'inchiesta: 9 Comuni con una popolazione di 40.833 abitanti.

4. Numero dei casi di diabete: 980 nel Potentino: n. 5 (Corleto P., Guardia P., Laurenzana, Muro L., Tramutola).
5. Comuni con maggiore morbidità diabetica nel Melfese: n. 5 (Melfi, Barile, Lavello, Rapolla e Rionero in V.) nel Lagonegrese: N. 6 (Lagonegro, Lauria, Maratea, Carbone, Trecchina e Francavilla sul S.).

DATI RICAVATI DALL'INCHIESTA PRESSO L'INAM E PRESSO ALTRI ISTITUTI ASSISTENZIALI DELLA PROVINCIA.

1. INAM: Sede di Potenza: media annuale	casi 486
2. » Sede di Melfi. media annuale	» 52
3. » Sede di Lagonegro: media annuale	» 12
4. » Sede di Senise: media annuale	» 10
Totale casi 560	

5. ENPAS: Sede di Potenza media annuale	casi 72
6. INADEL: Sede di Potenza: media annuale	» 34
7. ENPADEP: Sede di Potenza: media annuale	» 10
8. Mutua CC. DD.: Sede di Potenza: media annuale Ricoveri Ospedalieri	» 15
9. Mutua Commercianti: Sede di Potenza: media annuale	» 60
10. Mutua Artigiani: Sede di Potenza: non accertati per mancanza di schedario adatto	
Totale casi 751	

I dati delle due inchieste non coincidono e non potevano coincidere, prima perchè non tutta la popolazione residente nei 98 Comuni è assistita da Enti mutualistici, secondo perchè non tutti gl'Istituti assicurativi concedono assistenza medica generi-

ca e farmaceutica, limitandosi alcuni tra essi soltanto alla specialistica ed ai ricoveri ospedalieri per casi di particolare gravità, ed infine perchè presso qualche Istituto - per esempio quello della Mutua Artigiani - non è stato possibile procedere allo spoglio di migliaia di schede nosologiche per rilevare i casi di diabete mellito.

Tenendo nel debito conto le osservazioni su riferite, dovrei ritenere più rispondente alla realtà il totale dei casi di diabete rilevato attraverso l'inchiesta diretta presso i Medici residenti nei vari Comuni della Provincia, aggiungendo al n. di 980 almeno altri 50 casi per i 9 Comuni che non hanno risposto all'inchiesta dell'Ufficio Sanitario Provinciale.

Si avrebbe così un totale di casi di diabete di 1.030 per 98 Comuni, con una popolazione residente di 444.166 abitanti, e cioè un indice di morbidità di 0,23%, che potrebbe diventare al massimo di 0,46%, aggiungendo ad esso una percentuale approssimativamente uguale di diabetici ignorati.

Con detta percentuale, meno dello 0,50%, confrontata con la tabella internazionale della mortalità diabetica a confronto con la mortalità globale - avanti riportata - la nostra Provincia si avvicina all'Austria per quanto riguarda l'Europa ed al Giappone per quanto riguarda gli Stati Asiatici.

A confronto con le tabelle nazionali si rileva che le regioni depresse sono in genere meno colpite dalla malattia (Lucania-Calabria).

In Italia, comunque, alcune recenti statistiche hanno dimostrato che il diabete diagnosticato è presente nel 0,50% della popolazione; tale cifra, però, è probabilmente molto al disotto della realtà, ed è più verosimile ammettere una frequenza media dello 1% di diabetici conosciuti ed una cifra uguale di diabetici ignorati.

Senza dire che i genetisti ritengono che per ogni diabetico noto vi siano nove soggetti che potenzialmente possono diventare diabetici, hanno cioè un « pre-diabete », che diviene malattia soltanto se intervengono cause diabetogene, quali l'ipertiroidismo, i traumi, gli stati emotivi, le malattie infettive o virali, la gravidanza e soprattutto gli eccessi alimentari e l'obesità.

Altri dati rilevati dalle nostre inchieste collimano con quelli ormai noti. La morbidità diabetica aumenta con il progredire dell'età; nella prima infanzia il diabete è piuttosto raro; i casi di diabete giovanile al disotto di 16 anni non superano il 5% di tutti i casi; il rapporto globale fra numero di diabetici di sesso maschile e quello di sesso femminile varia da 1 : 1,29 a 1 : 3; prima dei 25 anni prevale leggermente il sesso maschile; oltre il cinquantennio prevale sensibilmente il sesso femminile.

PROFILASSI E CURA MABULATORIALE DEL DIABETE MELLITO

Esiste una profilassi per il diabete mellito? Preciso che al termine « profilassi » va assegnato un significato particolare nella malattia diabetica, affezione cronica, la cui etiopatogenesi ha ancora oggi diversi punti oscuri, e che, nel suo fondo di eredo-familiarità, presenta espressioni fenotipiche non sempre prevedibili nella loro frequenza e gravità, posso affermare che il problema sociale del diabete dev'essere considerato proprio sotto l'aspetto profilattico, come medicina preventiva, onde evitare le più gravi conseguenze, e come cura idonea per le forme conclamate.

Il Bertolani, nel 1963, ha proposto la seguente impostazione schematica di profilassi antidiabetica:

1. profilassi propria della malattia diabetica comprendente:

a) provvedimento eugenici (consulenza prematrimoniale: il matrimonio tra diabetici o con eredofamiliarità diabetica dimostrata, da sconsigliare in via di principio, potrebbe, secondo Gunther (1958) essere autorizzato con il consiglio di evitare la procreazione o al massimo di avere un unico figlio.

Il diabetico può sposare, senza detto timore, un'appartenente a famiglia sicuramente non diabetica - dato il carattere recessivo della malattia.

I figli nati da questo matrimonio dovrebbero anch'essi sposare appartenenti a famiglie non diabetiche.

Comunque i membri di famiglie diabetiche dovrebbero limitare la loro prole ad 1 o 2 bambini.

b) interventi su fattori diabetogeni esogeni favorenti la manifestazione dello stato diabetico in soggetti ereditariamente tarati.

c) accertamento e trattamento terapeutico dello stato prediabetico.

2. prevenzione delle manifestazioni anatomico-cliniche tardive (cosiddette complicanze).

a) nel diabete clinicamente sintomatico

b) nel diabete clinicamente latente

Essa si fonda sull'accertamento precoce della malattia sul suo controllo terapeutico continuativo, richiamando particolarmente l'attenzione sulla utilità di rigorose misure igieniche e dietetiche rivolte al trattamento dell'obesità, alla sedentarietà, all'alimentazione inadeguata per quantità e per qualità, all'allontanamento dei fattori emotivi, al « surmenage » psichico, alla eliminazione di intossicazione voluttuarie quali l'alcool, il caffè ed il fumo.

3. profilassi propria di altri stati diabetici.

a) del diabete siderocromatosico - su base frequentemente ereditaria - con misure di carattere eugenico e trattamento precoce dei soggetti con accentuato dismetabolismo ferropigmentario individuati nell'ambito familiare di soggetti siderocromatosici, con desferrioxamina, salassi ripetuti, diete iperproteiche ricche in fosfati.

b) del diabete secondario a distruzione di tessuto insulare od insuloprivo, con la individuazione e cura dei casi di pancreatiti acute e croniche da infezioni varie (parotite epidemica, epatiti virali, scarlattina etc.), delle affezioni epato-biliari e specialmente della colelitiasi e con la dovuta attenzione per i danni insulari prodotti nella cura delle malattie infettive su riferite da diete fortemente iperglicidiche, o da rapida ripresa di normale attività fisica, ed in particolare modo da indiscriminato trattamento cortisonico nella epatite virale.

PROPOSTE DI ORDINE TECNICO-ORGANIZZATIVO PER LA PROFILASSI, GLI ACCERTAMENTI E LE CURE AMBULATORIALI.

Per espletare una efficace azione sociale contro la malattia diabetica occorrono e sono in funzione delle organizzazioni specializzate, dei Centri cosiddetti Antidiabetici.

Ma il Centro Antidiabetico, afferma il Mughini, Patologo Medico dell'Università di Catania, non significa ambulatorio per la cura del diabete; quest'ultimo può esprimere l'iniziativa di un qualsiasi medico pratico più o meno specializzato, ed è dalla confusione di questi due tipi di attività che è sorta nel nostro Paese, ed anche in altri, specie nell'America Latina, una miriade di Centri Antidiabetici, che per lo più altro non sono se non ambulatori di singoli individui che curano il diabete.

Al Centro Antidiabetico spetta il compito di accertare i casi ignorati di diabete, di evidenziare il prediabete, di collaborare alla soluzione di problemi individuali, sia di ordine economico sia di ordine professionale e familiare, di istituire ricerche in argomenti di diabetologia con particolare riferimento alla ereditarietà, alla fisiopatologia e clinica della malattia.

Un Centro Antidiabetico deve mettere a disposizione di tutti i diabetici della zona l'opera continuativa di un ambulatorio diretto da Medici opportunamente addestrati o meglio specializzati in Endocrinologia e malattie del ricambio, dove i costi delle analisi, dell'insulina e degli ipoglicemizzanti orali siano a carico di un Ente Sanitario Nazionale, Regionale o Provinciale.

L'istituzione e la gestione dei Centri può essere affidata (Art. 5 Legge 11.2.1961, N. 249, capo II° Centri per le malattie sociali) agli Enti Ospedalieri, ai Consorzi Provinciali Antitubercolari ed a qualsiasi altro Ente idoneo a svolgere azione di prevenzione e di assistenza di malattia.

Ma la costituzione dei Centri dev'essere limitata alla sola organizzazione del Capoluogo o dev'essere estesa all'intero territorio delle Provincie attraverso gli Ospedali, i Consorzi o le Sezioni INAM?

Secondo il mio modesto avviso, tenuto conto dei compiti di ciascun Centro Antidiabetico, compiti terapeutici, profilattici, di ricerca e di studio, i Centri antidiabetici dovrebbero essere affidati esclusivamente alle Cliniche Universitarie o ad Ospedali in cui vi sia particolare disponibilità di idonea attrezzatura scientifica, di **personale qualificato**, specializzato, e di consulenze di ogni tipo.

La lotta antidiabetica non può essere affidata al generico e nemmeno all'internista, sia pure Ospedaliero, anche se di lunga esperienza, il quale, per la generalità delle sue applicazioni, non può seguire l'incessante progresso della diabetologia e crearsi una mentalità diabetologica applicata sul piano pratico e sociale.

I Centri antidiabetici, infine, come tutti gli altri centri di Medicina preventiva e curativa ambulatoriale finora attuati in Italia, Centri che potrebbero assumere una sola unica denominazione quella di « Centro Provinciale di Medicina preventiva e d'Igiene Sociale », dovrebbero essere alloggiati in una stessa Sede ed aver una organizzazione armonica e giuridica ed una regolamentazione generale uguale per tutti, alle dipendenze del futuro Ente Ospedaliero e sotto la vigilanza continua e costante dei Medici Provinciali.

Per quanto riguarda la nostra Provincia, in attesa di nuove disposizioni legislative, formulo le seguenti proposte :

1. Istituzione di un Centro Antidiabetico Provinciale presso l'Ospedale S. Carlo, sufficiente per 500.000 abitanti, con due sezioni periferiche fisse o meglio con una Unità mobile che faccia capo, almeno una volta ogni 15 giorni, **negli Ospedali di Melfi e di Lagonegro**.

2. Locali : uno grande (m² 60 - 80) per tutti gli usi, uno medio (m² 30) per l'attesa, due servizi, uno per il personale del Centro e l'altro per i frequentatori.

3. Personale : un diabetologo - specializzato in « Endocrinologia e Malattie del ricambio »; un tecnico di laboratorio; un'assistente sanitaria; un impiegato; due o più inservienti.

4. Orario : ore 9-12 per il completo lavoro di routine; ore 15-18 per gli accertamenti particolari, l'educazione sanitaria specifica, il *dépistage* dei predisposti.

5. Attività giornaliera : visite mediche, controllo analitico, assegnazione e distribuzione di medicinali specifici, educazione sanitaria individuale.

6. Apparecchiatura ed arredamento confacenti.

OSPEDALE PROVINCIALE S. CARLO - POTENZA

Divisione di Medicina Generale

Primario: Dott. POTITO PETRONE

Chemioterapia del diabete

Dott. POTITO PETRONE

Tre sono gli indirizzi curativi fondamentali che, applicati isolatamente o variamente combinati, consentono di attuare la terapia del diabete mellito.

1. trattamento con insulina
2. trattamento con ipoglicemizzanti orali
3. trattamento dietetico

Gli ipoglicemizzanti orali, introdotti in terapia in questo ultimo decennio, si possono dividere in due gruppi principali:

1. le sulfaniluree ipoglicemizzanti
2. le biguanidine ipoglicemizzanti

SULFANILUREE IPOGLICEMIZZANTI

Fu casuale la scoperta di Janbon che, nel 1942, in Francia, sperimentando per via orale in pazienti affetti da tifo addominale un sulfamidico, poco tempo prima sintetizzato da Von Kennel e Kimmig, osservò, in qualche caso, fenomeni ipoglicemici regredibili dietro somministrazione endovenosa di soluzione glucosata, se questa veniva prontamente praticata. Tale prodotto era il para-amino-benzene-sulfamido-isopropil-tioldiazolo (VK 57).

Avendone Janbon intuìta l'utilità nella terapia del diabete, il preparato fu sottoposto negli anni successivi (1942-1946) ad accurata sperimentazione da parte di AA. francesi (Bovet e Dubost, Loubatières e coll., La Barre e Reuse), che ne evidenziarono le proprietà farmacodinamiche e tossicologiche ne studiarono i rapporti fra costituzione chimica ed azione farmacologica, ne prospettarono il meccanismo d'azione.

Janbon e coll., Loubatières e coll. lo studiarono anche in clinica; poi le ricerche furono inspiegabilmente abbandonate, pur essendo stati i risultati particolarmente promettenti.

La questione fu ripresa nel 1954, a opera di AA. tedeschi, anche questa volta in seguito ad un rilievo del tutto casuale. Haack e coll. nella ricerca sistematica di nuovi sulfamidici sempre meno tossici, fermarono la loro attenzione su di un nuovo derivato, da essi sintetizzato come sulfonamide deposito, il quale, oltre a presentare un buon effetto batteriostatico protratto, determinava anche fenomeni nervosi (stanchezza, pallore, tremore, senso di fame, sudore), che Fuchs, avendo sperimentato il preparato su se stesso, interpretò di natura ipoglicemica. Si trattava della N-1-sulfanilil-N-2-n-butilcarbamide (o Carbutamide o BZ55).

Mentre Achelis ed Hardebeck ne eseguivano un completo studio farmacologico, la sperimentazione clinica veniva condotta da Franke e Fuchs e da Bertram e coll.

Questi AA., oltre a riferire elevate percentuali di positività (rispettivamente l'80% e il 70%), indicavano nelle forme dell'età adulta quelle che meglio rispondevano al nuovo farmaco.

I risultati degli AA. tedeschi (i quali non riferirono sulle precedenti esperienze degli AA. francesi) invogliarono ad analoghe ricerche numerosissimi ricercatori. L'argomento fu ripreso in studio da alcuni AA. francesi per quanto concerne il VK57 e principalmente da Loubatières e coll. e, per quanto riguarda la Carbutamide, più volte da Bertram e coll. giunti ormai a un totale di 700 pazienti trattati con essa e da molti altri AA. sia in Europa che in America, si che la letteratura, specie clinica, si arricchì con sorprendente rapidità di numerosi dati sul nuovo sulfamidico.

Successivamente in varie parti del mondo vennero sintetizzate e studiate dal punto di vista sperimentale e clinico varie sulfaniluree ad attività ipoglicemizzante.

Circa il meccanismo d'azione delle sulfaniluree, esistono prove ormai largamente accettate che depongono per una stimolazione della insulinoipoiesi da parte di queste sostanze.

Dette prove possono essere così riassunte:

- le sulfoniluree non agiscono là dove non esista il pancreas e quando il sistema delle cellule beta non sia integro;
- dopo somministrazione di sulfoniluree scompaiono i granuli di preinsulina dalle cellule beta: ciò è indice di una rapida liberazione di insulina;
- dopo somministrazione di sulfoniluree è possibile mettere in evidenza una notevole quantità di insulina nella vena pancreatica;
- i due reperti menzionati si verificano costantemente anche in animali privi di ipofisi, dei surreni, della tiroide, delle gonadi. D'altra parte perfondendo con sulfoniluree il pancreas isolato si ha egualmente aumento di insulina nella vena pancreatica.

Questi dati depongono concordemente per uno stimolo specifico sull'insulinoipoiesi da parte delle sulfoniluree e spiegano perchè questi farmaci non agiscano nel diabete giovanile (insulinoprivo) mentre riescono utili nel diabete dell'adulto ove esiste ancora certa funzione insulinopoietica.

Affinchè le sulfoniluree possano esplicare l'azione ipoglicemizzante, la concentrazione delle sostanze nel sangue deve raggiungere un determinato livello attivo; al di sopra di esso l'effetto ipoglicemizzante diviene più spiccato, fino a un limite superiore oltre il quale ogni ulteriore aumento di concentrazione è inefficace.

Le sulfaniluree ipoglicemizzanti che hanno destato finora maggiore attenzione sono le seguenti:

- 1) Il p-aminobenzen-sulfonamido-isopropiltiodiazolo o VK 57 o I.P.D.T. o 2254 RP..

Altri derivati achilici del p-aminobenzen-sulfonamido-tiodiazolo presentano attività maggiore o uguale o minore a quella del VK 57. Janbon e coll., Bovet, e Dubost dimostrarono che tale attività è massima per i derivati butil terziario ed isobutilico e decresce progressivamente man mano che si passa ai seguenti derivati: butilico, amilico, isoamilico, propilico, isopropilico (VK57), mentre si perde del tutto nei derivati etilico, metilico, esilico ed eptilico. Di questi derivati, quello che è stato maggiormente sperimentato è stato l'isopropilico (VK57).

2) La N₁-sulfanilil-N₂-n-butilcarbamide o Carbutamide o BZ55 o U6987.

Come il precedente, anche la carbutamide presenta struttura sulfonamidica. All'estremità del gruppo solfonilamidico è attaccata una catena butilica, sulla importanza della quale ai fini dell'effetto ipoglicemizzante si è detto sopra. Lentamente eliminata può accumularsi nell'organismo.

3) La 1-butil-3-p-tolilsulfonilurea o D 860 o Orinase o U2043, presenta un radicale metilico al posto del radicale aminico in posizione para al nucleo benzenico. Pertanto la tolbutamide non è un sulfamidico nel senso stretto della parola ed è risultata infatti praticamente sfornita di azione batteriostatica, a differenza del VK57 e della Carbutamide che ne sono provvisti. Dopo somministrazione orale il massimo tasso ematico è raggiunto in 3-4 ore e ricade alla metà in 4-5 ore. Una parte è inattiva per legame con le proteine del sangue, ciò che spiega l'assenza di proporzionalità tra ipoglicemia e sulfamidemia. Diffonde nei visceri, soprattutto nel fegato; è trasformata (per ossidazione del gruppo CH₃ in COOH) in acido inattivo solubile in acqua, è eliminata per via renale, precipita a freddo per acidificazione dell'urina e può dare così luogo a confusione con una albuminuria.

La posologia è 1-1,5 g pro die in 3-4 volte. Un derivato della tolbutamide è il Diaborale che presenta un gruppo cicloesilico al posto del radicale n-butilico.

4) La Clorpropamide, 1(p-cloro-benzenesulfonil)-3propilurea, è una sulfonilurea antidiabetica che ha il vantaggio di essere più attiva della tolbutamide (talora reagiscono favorevolmente

al trattamento pazienti insensibili a questa o alla carbutamide) e di persistere molto più a lungo nell'organismo.

In particolare, la clorpropamide viene assorbita bene e facilmente dal tubo gastro-enterico, ma viene eliminata, attraverso le urine, più lentamente delle altre sulfoniluree; si calcola che il suo « tempo di dimezzamento » sia di 35 h. circa, contro le 3-5 ore della tolbutamide. Inoltre la clorpropamide viene escreta per la quasi totalità inmodificata. Le particolari caratteristiche farmacocinesiche della clorpropamide ora ricordate documentano chiaramente come « possa aversi, a seguito di una unica somministrazione del composto, una buona attività ipoglicemizzante della durata di 18 h circa.

Non è opportuno somministrare contemporaneamente alla clorpropamide alcool o barbiturici, perchè sembra che ne potenzi gli effetti neurosedativi.

Viene somministrata in dosi di 0,25-0,50 g pro die una sola volta.

5) La fenbutamide sintetizzata da Carrara e Bernini è chimicamente N-benzen-sulfonil-N'-n-butilurea. Presenta interessanti caratteristiche farmacocinesiche, vale a dire una persistenza nell'organismo sotto forma attiva superiore a quella della carbutamide, della tolbutamide e del 2-(p-amino-benzen-sulfamido)-5-isopropil-tiodiazolo. Va tenuto presente a tal riguardo che ancora dopo 36 h dalla somministrazione unica per via orale di 1 g di fenbutamide si riscontra nel sangue un tasso di prodotto pari a 3mg% e che ancora dopo 5 giorni dalla somministrazione ricordata si può dosare il prodotto nelle urine. In queste ultime si riesce a ritrovare complessivamente il 50-60% della quantità ingerita. La posologia è di 0,5 - 1 g pro die.

6) Ricordiamo ancora un omologo della carbutamide studiata da Gordonoff, Regamey Bickel e Koralnick. Il farmaco differisce dalla carbutamide per la presenza del gruppo aminico in posizione meta rispetto all'aggruppamento SO₂NHCO-NH-CH₂-CH₂-CH₃.

Il prodotto sembra dotato di attività ipoglicemizzante buona ed abbastanza prolungata nel tempo.

7) L'acetoesamide [N-(4acetil-benzensulfonil)-N-cicloesil urea] presenta un tempo di dimezzamento di 14 h, cioè intermedio tra quello della tolbutamide (3-6h) e quello della clorpropamide (34 - 36 h), che ne permette la somministrazione giornaliera in dose unica e ne evita allo stesso tempo il rischio di accumulo nello organismo. La posologia è di 0,75 g al giorno.

8) La tolazamide o ciclotoleptamide [N-1 esaidro-1-azepinil-N'-p-tolilsulfonil-urea] possiede una attività uguale o superiore a quella della tolbutamide e sarebbe efficace nei casi resistenti ad altre sulfoniluree. Uno dei suoi derivati è l'azepinamide [(1-p-clorofenil-sulfonil)-3-(esaidro-1-azepinil) urea] le cui caratteristiche sono assai simili a quella della tolbutamide. Il suo dimezzamento (10-15 h) sembra sufficientemente favorevole per giustificare un impiego terapeutico. Questo composto si è rivelato ben tollerato presso l'uomo e notevolmente attivo in dosi di 100 mg al giorno. Sembra sprovvista di epatotossicità.

Ricordiamo che, per quanto riguarda l'attività anti-batterica, soltanto la carbutamide possiede ancora un'azione batteriostatica contro i germi gramnegativi. Nei confronti della tolleranza gastro-intestinale la tolbutamide presenta particolari vantaggi poichè i disturbi (nausea, anoressia, stipsi, diarrea) che possono comparire con l'uso, alle dosi iniziali, di altre sulfoniluree (ad es. carbutamide e clorpropamide) solo raramente si manifestano con la tolbutamide.

Anche per quanto riguarda la tossicità su altri sistemi e apparati la tolbutamide appare la meglio tollerata tra le sulfoniluree ipoglicemizzanti più largamente utilizzate; in particolare essa non danneggia il tessuto emopoietico e la cellula epatica mentre con altre sulfoniluree sono stati descritti casi di leucopenia, agranulocitosi, piastrinopenia con porpora trombocitopenica, epatiti di tipo colostatico. Effetti « Antabus » (vasodilatazione del viso dopo assunzione di alcool) sono stati descritti con la tolbutamide e la clorpropamide.

Le sulfoniluree sono indicate per il trattamento delle forme di diabete dell'adulto di media gravità, senza segni di tendenza spontanea all'acidosi. Talune volte, però, anche queste forme

di diabete non rispondono alla terapia con sulfoniluree, e ciò si verifica in particolare in diabetici da lungo tempo ammalati e da lungo tempo in trattamento insulinico. La controindicazione principale della terapia con sulfoniluree ipoglicemizzanti è rappresentata dal diabete insulino-privo di tipo giovanile, eccezion fatta per quei rari casi in cui l'insorgenza del diabete non è stata brusca, non v'è tendenza spontanea all'acidosi ed esiste ancora una residua funzione insulinopoitica che può essere vantaggiosamente stimolata dalle sulfoniluree. In questi casi il trattamento con l'ipoglicemizzante orale può ritardare la fatale evoluzione verso la completa assenza di insulinopoesi. Per questo stesso motivo le sulfoniluree trovano una indicazione assai valida in tutte le forme di prediabete: la loro somministrazione a cicli distanziati può infatti allontanare l'insorgenza di un vero stato diabetico.

Altre controindicazioni sono rappresentate da tutti quegli stati che comportano situazioni metaboliche di emergenza, come ad esempio stati febbrili, stress, gravidanze, interventi chirurgici, stati di ipereccibilità, traumi psichici ecc..

E' importante prima di iniziare il trattamento, che il paziente sia sottoposto da almeno un paio di settimane al regime dietetico più appropriato per il suo caso, ciò allo scopo di assestare il quadro clinico e di evitare bruschi mutamenti metabolici. Altrettanto importante è che la terapia sia incominciata con dosi elevate prima di passare alle dosi di mantenimento: ciò per raggiungere rapidamente concentrazioni ematiche del farmaco sufficienti e risvegliare la funzione insulino-poietica.

I controlli clinici (praticare sempre sia la glicemia a digiuno che la glicosuria) andranno eseguiti frequentemente.

GUANIDINICI E GUANIL - GUANIDINE. Un primo tentativo di trattamento orale del diabete mellito coronato da qualche successo fu intrapreso tra il 1926 e il 1930 con alcuni derivati guanidinici. I più noti fra questi sono la Sintalina A o dodecametilen-diguanidina, l'esa-metilen-diguanidina, l'octo-metilen-diguanidina, la Agmatina o amino-butyl-guanidina, l'Acoina o di-para-anisil-mono-fenetilguanidina, il Glukhorment (associazione di Sintalina A e di estratto pancreatico) e il Guabeta

(albumina guanidinica); tali derivati, oltre all'azione ipoglicemizzante, sono anche provvisti di interessanti proprietà antiparassitarie (i diguanidinici sono tripanosomicidi e batteriostatici, la cloroguanide è un antimalarico, la sulfaguanidina è usata contro le infezioni intestinali).

L'impiego di questi composti nel trattamento del diabete fu ben presto abbandonato data la loro elevata e frequente tossicità: trattamenti protetti determinavano disturbi gastrointestinali, depressione del sistema nervoso centrale, alterazioni epatiche e renali di varia entità.

In questi ultimi anni, a partire del 1957, interessanti studi sperimentali e clinici sono stati condotti su vari derivati guanidinici, portando ad ottenere nuovi farmaci antidiabetici veramente molto efficaci (Duval e coll.; Duncan e coll.; Joslin e coll.; Krall, Krall e coll.; Sterne, Sterne e coll.; ecc.). Si tratta delle diguanidi o biguanidi o guanil-guanidine apparse nel 1957 e risultanti dalla condensazione di due molecole di guanidina con eliminazione di uno dei gruppi NH_2 e presentanti una o due sostituzioni a livello di un gruppo NH_2 terminale.

I rappresentanti, più importanti e degni di interesse clinico, di questa nuova serie di farmaci ipoglicemizzanti attivi per os, sono stati la fenil-etil-guanil-guanidina (DBI o W32), la butil-guanil-guanidina (W37), la fenetil-iso-amil-guanil-guanidina, la dimetil-guanil-guanidina (LA 6023) e la fenetil-emil-guanil-guanidina.

Dall'esame della letteratura non risulta ancora chiarito il meccanismo d'azione di tali derivati (Humbel e coll.; Krall e coll.; Daweke e coll.; Paul; ecc.).

Da quasi tutti gli AA. è ammesso che le diguanidi agiscono anche in assenza di produzione endogena d'insulina, determinando ipoglicemia come conseguenza di un miglioramento della utilizzazione periferica del glucosio per un probabile blocco di alcuni enzimi a livello mitocondriale; il fatto che il punto di attacco delle diguanidi sia extrapancreatico si basa su numerose ricerche condotte su animali allossanizzati, trattati con diguanidi (Azerad; Azerad e coll.; Balasse; ecc.).

Anche in tali condizioni, cioè in assenza di isole di Langerhans, si osserva, a seguito della somministrazione dei deri-

vati diguanidinici notevole diminuzione della glicemia, della glicosuria e dell'acetonuria. L'effetto ipoglicemizzante si presenta anche in animali ipofisectomizzati (Sterne; Kruger e coll.; ecc.).

Con le diguanidi si osserva, oltre ad un effetto ipoglicemizzante, una deplezione di glicogeno epatico e tissulare, che non rappresenta una reazione secondaria dell'organismo perchè precede la ipoglicemia e compare anche quando il fegato è stato depleto di glicogeno (Sterne, Meyer; Rosenkranz).

Ricordiamo che mentre le diguanidi agiscono esclusivamente alla periferia ed anche in assenza di insulina, al contrario le slufaniluree ipoglicemizzanti (carbutamide, tolbutamide, ecc.) agirebbero, secondo la maggior parte degli AA. stimolando la produzione endogena di insulina e, pertanto, risultano praticamente inattive in assenza di pancreas o con pancreas completamente incapace di secrezione interna. L'azione delle diguanidi è rapida; inizia 2-3 ore dopo l'ingestione e persiste 6-14 ore; non si accompagna a squilibri metabolici e non diminuisce in seguito a trattamenti protratti.

I recenti derivati diguanidinici sono inoltre risultati meno tossici delle sintaline e incapaci di dare importanti azioni collaterali indesiderate. Sugli animali di laboratorio, soltanto per trattamenti prolungati con dosi molto elevate, e prevalentemente con il fenil-etil-derivato e con il butil-derivato, compaiono alterazioni epatiche o renali (Creutzfeld e coll.; ecc.).

In clinica umana per dosaggi elevati e protratti e a volte anche per dosi terapeutiche possono aversi con l'uso di detti derivati disturbi a carico dell'apparato gastroenterico (gusto metallico, anoressia, senso di pesantezza, nausea, vomito e diarrea), senza che siano osservate azioni collaterali indesiderate a carico della cute, sui principali parenchimi (fegato, cuore, rene) o inibizione ipofisosurrenalica anche dopo trattamenti prolungati: i disturbi gastroenterici sono lievi e spesso trascurabili.

Allo scopo di eliminare gli effetti dannosi sull'apparato gastroenterico sono state anche allestite delle forme farmaceutiche a lenta disintegrazione nel lume intestinale (Azerad e coll.; Sauer).

Ricordiamo che per la fenil-etil-diguanide recentemente è stata osservata la capacità di bloccare gli effetti diuretici del

clortalidone (Stewart e coll.); tale fenomeno, non osservato con la dimetil-guanil-guanidina, può essere spiegato ammettendo una eliminazione competitiva dell'antidiabetico rispetto al diuretico da parte dei tubuli renali, ovvero un blocco, ad opera della fenil-etil-diguanide o dei suoi metaboliti, dell'azione tubulare del diuretico.

Tra le diguanidi la dimetil-guanil-guanidina è quella che offre maggior margine di sicurezza.

Le numerose ricerche cliniche condotte con le guanil-guanidine hanno permesso di rivelare che tali farmaci vanno consigliati:

a) nel diabete stabilizzato dell'adulto (Krall e coll.; Pomeranze e coll.; Skillman e coll.; Walker e coll.; ecc.);

b) nel diabete labile (Krall e coll.; Walker e coll.; Chimenes; Stratman; ecc.), per facilitarne la stabilizzazione;

c) in diabetici che debbono essere trattati con notevole quantità di insulina, per ridurre il dosaggio di quest'ultima (Delbue; Pometta; ecc.);

d) nelle forme di diabete nelle quali il trattamento con insulina e con sulfaniluree è risultato inefficace (Menhert; ecc.);

e) nel diabete giovanile notoriamente insensibile alle sulfaniluree: diversi AA. ne hanno proposto l'impiego in base ai risultati delle loro ricerche (Krall e coll.; Lestrade e coll.; Yu e coll.; Albeaux-Fernet e coll.; ecc.).

f) nel diabete da steroidi cortisurrenali (Sterne; Sterne e coll.); non molto soddisfacenti sono invece i risultati ottenuti nel diabete dell'emocromatosi.

La presenza di lesioni vascolari (retiniche, coronariche e cerebrali) non ne rappresenta una contro-indicazione.

L'effetto ipoglicemizzante, che da alcuni AA. (Sterne) è stato definito di tipo fisiologico, è pressochè costante e la sua entità è in rapporto alla dose somministrata (con le sulfaniluree ipoglicemizzanti non si osserva sempre una stretta relazione tra dose ed effetto).

La posologia consigliata va da 50-200 mg pro die per la fenetildiguanide a 1 - 3 g pro die per la dimetil-guanil-guanidina, da somministrare frazionatamente nella giornata, di preferenza durante o immediatamente dopo i pasti; si consiglia di cominciare con un dosaggio alto, da diminuire ad intervalli di 2-3 giorni, riducendo giornalmente e gradualmente anche la posologia dell'insulina nei casi in cui si ricorra all'associazione insulina-diguanide.

Tre sono le possibilità di somministrazione delle diguanidi: da sole, associate alle sulfaniluree ipoglicemizzanti ovvero associate alla insulina.

Il trattamento con le sole diguanidi deve essere tentato presso i malati in cui, in presenza di un insuccesso primario o secondario del trattamento con sulfaniluree, si cercano altre possibilità terapeutiche per via orale (Krall e coll.). Numerosi sono i casi descritti in letteratura in cui le diguanidi sono risultate più efficaci delle sulfaniluree ipoglicemizzanti.

Nei casi di diabete grasso con conservazione di una certa produzione endogena di insulina, in cui il solo trattamento sulfanilureico è insufficiente per riequilibrare il metabolismo, da molti AA. (Beaser; Krall e coll.; Mehnert e coll.; ecc.) è stato preferito utilizzare un trattamento combinato sulfaniluree più derivati diguanidinici. Con l'associazione sulfaniluree più diguanidi, a duplice punto d'attacco (l'uno, prevalentemente pancreatico, di stimolo con le sulfaniluree e l'altro, extrapancreatico periferico, con i derivati diguanidinici) si realizza un potenziamento degli effetti ipoglicemizzanti dei due tipi di composti; tra le sulfaniluree più utilizzate nella associazione sono la tolbutamide, la carbutamide e la clorpropamide (Deuil; Baulet e coll.; Mehnert e coll.; ecc.).

La somministrazione delle diguanidi a diabetici che ricevono insulina è consigliata da vari AA. (Joslin e coll.; Krall e coll.; ecc.), allorchè si tratta di pazienti particolarmente labili e che devono essere assolutamente stabilizzati.

SULFANILUREE, DERIVATI DIGUANIDINICI E GRAVIDANZA. Dato il gran numero di donne diabetiche che giungono alla gravidanza è attuale il problema dell'eventuale azione

teratogena sull'embrione e sul feto da parte degli ipoglicemizzanti che vengono largamente utilizzati nella terapia di talune forme di diabete pancreatico.

Nonostante l'interesse che questo problema risveglia negli ambienti medici e profani, tuttavia è da segnalare che mancano ricerche tendenti a stabilire se, e come, i farmaci antidiabetici orali abbiano azione nociva sul feto.

Il problema dell'eventuale azione teratogena degli ipoglicemizzanti in gravidanza è del resto assai complesso poichè l'eventuale azione di questi farmaci sul feto, difficilmente potrebbe essere distinta da quella che la malattia diabetica esercita di per sé sull'embrione e sul feto.

Nella sperimentazione dei vari farmaci antidiabetici sull'animale è stato osservato che dosi elevatissime di sulfamidi ipoglicemizzanti e di derivati diguanidinici possono realmente determinare delle lesioni teratogene nell'embrione: è peraltro da osservare che le dosi teratogene sia della carbutamide sia dei biguanidinici non sono mai state raggiunte nella terapia del diabete umano e che comunque ben difficilmente le condizioni sperimentali sull'animale si possono applicare, nel campo dell'embriogenesi, alla biologia umana. Le dosi teratogene per l'animale (topo) sono per la carbutamide mg 200/kg, somministrati nei primi 12 giorni di gravidanza: con tale dosaggio la probabilità di aborto varia dal 40 al 60% e quella di malformazione fetali, soprattutto a carico degli occhi, è del 17 - 39%. La tolbutamide, il glicobutiazolo, la clorpropamide alla stessa dose hanno una minore probabilità di effetti teratogeni (2-4%) sull'embrione. La dimetilbiguanidina alla dose di 500 mg/kg è risultata meno nociva degli altri farmaci in quanto più difficilmente attraversa la placenta. Ma è da considerare che i prodotti di un metabolismo glicidico alterato sono di per sé causa di malformazioni fetali, e che le sostanze che hanno rivelato il massimo effetto teratogeno nel topo non sono i sulfamidi antidiabetici ma il galattosio ed alcuni inibitori specifici del metabolismo dei carboidrati quali il 2-diossi-glicoso e il fluoroacetato. Pertanto è da ritenere che l'attività teratogena sperimentale degli ipoglicemizzanti di sintesi sia da collegare agli effetti da essi determinati sullo stesso metabolismo del glicoso.

E' stato indagato anche se i sulfamidi non ipoglicemizzanti possano determinare nell'animale la comparsa di malformazioni fetali, qualora questi farmaci vengano somministrati durante la gravidanza.

Si è osservato che i sulfamidi non ipoglicemizzanti non determinano la formazione di mostrosità e pertanto si deve ritenere che l'effetto teratogeno dei sulfamidi ipoglicemizzanti non è legato al radicale sulfamidico. Diversi AA. riferiscono che fra le donne diabetiche sottoposte in gravidanza a terapia con sulfamidi ipoglicemizzanti non si sono osservati casi di nascita di bambini affetti da malformazione, e che la percentuale di natimortalità non si discosta significativamente da quella osservata nei gruppi di controllo o nell'intera popolazione. Dalla letteratura si osserva del resto che la probabilità di nascite di bambini portatori di malformazioni congenite da donne diabetiche non trattate si aggira attorno al 6-7%, e pertanto si deve riconoscere al diabete in sé un certo effetto teratogeno sui feti che non è aggravato dalla terapia antidiabetica orale. E' da osservare infine che le dosi degli ipoglicemizzanti usate nella terapia umana sono di gran lunga inferiori a quelle teratogene usate nell'esperimento sullo animale. La maggior parte degli AA. ritiene pertanto che i sulfamidi ipoglicemizzanti non possono essere chiamati in causa come uno dei fattori delle malformazioni fetali in patologia umana anche se sia auspicabile un piano di ricerca più vasto per poter stabilire con sicurezza e definitivamente la loro innocuità per il feto.

VARIA. Riteniamo opportuno ricordare anche alcune sostanze che sono state sperimentate nella terapia del diabete.

1) **AC. TIOCTICO.** L'ac. tioctico non determina variazioni della glicemia nel ratto e nel consiglio normoglicemici; nell'animale alloxan-diabetico esplica invece un effetto ipoglicemizzante notevole; nell'uomo sia normoglicemico che diabetico, svolge un effetto ipoglicemizzante modesto sulla glicemia di base, potenzia l'effetto insulinico (intensità e durata) e quello della N-sulfanilil-N₂-n-butylcarbamide o BZ 55 (non confermato da vari

AA.), e modifica il profilo delle curve glicemiche da carico di glucosio nel senso di una migliore utilizzazione di questo (Cutolo e coll.; Schirosa e coll.).

2) **BAL**. In prove condotte sul coniglio, è stato documentato che il BAL è in grado di esplicare notevoli effetti ipoglicemizzanti, provocando una caduta del tasso glicemico al 72% dei valori basali dopo 3 h dall'iniezione endovenosa in conigli normali cui venga somministrato in dosi di 0,18 mM/Kg (Prout e coll.).

La somministrazione d'una dose doppia provoca iperglicemia, prevenuta dalla somministrazione di tartrato di ergotamina ovvero della demedullazione degli animali e di conseguenza da ascrivere a stimolazione della midollare surrenale.

Il meccanismo dell'effetto ipoglicemizzante delle piccole dosi di BAL non è ancora noto, in quanto il farmaco non agisce aumentando la captazione di glucosio da parte dei tessuti periferici o la sensibilità all'insulina ovvero prevenendo la distruzione dell'insulina in vitro.

3) **VINCAMINA**. La vincamina, per gli effetti ipotensivi assai simili ad alcuni costituenti della rauwolfia serpentina, provoca, soprattutto nel ratto, una ipoglicemia di circa il 30% che inizia dopo 30 min. circa della somministrazione endoperitoneale e dura circa 4h. La vincamina si oppone agli effetti iperglicemizzanti del destrosio, ma non dell'adrenalina, per cui pare da escludere che essa ostacoli la glicogenolisi epatica. Il meccanismo dell'effetto ipoglicemizzante è, secondo Kaldor e coll., che hanno effettuato le suddette ricerche, ancora da essere chiarito.

4) Sembra che esista un principio ipoglicemizzante nella radice di Coccinia indica: studi sono in corso per precisare le caratteristiche di tale principio.

5) Il 3,5-dimetilisossazolo presenterebbe un effetto ipoglicemizzante 108 volte più intenso di quello della tolbutamide presso il ratto normale e reso diabetico con l'allossana.

Il meccanismo di questo effetto ipoglicemizzante consisterebbe in uno stimolo dell'intestino e del fegato.

IPOGLICEMIZZANTI ORALI

Prospetto riassuntivo e prodotti commerciali

a) SOLFONILUREE

b) BIGUANIDINE

c) PREPARATI di ASSOCIAZIONE

a) SOLFONILUREE

1) CARBUTAMIDE

Prodotti commerciali:

« INVENOL »	- HOECHST
« NADISAN »	- BOEHRINGER
« BUTISULFINA »	- DE ANGELI
« INSORAL »	- VALEAS

2) TOLBUTAMIDE

Prodotti commerciali:

« RASTINON »	- HOECHST
« ARTOSIN »	- BOEHRINGER
« TOLUINA »	- DE ANGELI
« NEO INSORAL »	- VALEAS
« TOLUVAN »	- ZAMBELETTI
« TOLURASI »	- SMIT
« IPOGLICONE »	- FARMITALIA

3) CICLOESILUREA

Prodotti commerciali:

« DIABORALE »	- ERBA
---------------	--------

4) CLORPROPAMIDE

Prodotti commerciali:

« DIABINESE »	- PFIZER
« CATANIL »	- DE ANGELI
« DIABETAS »	- BIAGINI
« DIABENXAN »	- CROSARA

5) ACETOEXAMIDE

Prodotti commerciali:

« DIMELOR » - LILLY

6) TOLAZAMIDE

Prodotti commerciali:

« DIABEWAS » - WASSERMAN

b) BIGUANIDINE

1) FENILETILBIGUANIDE

Prodotti commerciali:

« CATAGLICINA » - MARXER
« DEBENIL » - ROGER-BELLON
« DIABENIDE » - BOUTY

2) DIMETILBIGUANIDE

Prodotti commerciali:

« DIABEFAGOS » - WELPHARM
« DIABETOSAN » - BROCCHERI
« GLUCOFAGE » - SPENSA

c) PREPARATI di ASSOCIAZIONE

Clorpropamide + Feniletilbiguanide

Prodotto commerciale:

« BIDIABE » - GUIDOTTI

Bibliografia

- AZERARD E., LASRY M. e LUBERTKI J.: in Med. et Hyg. 46: 577, 1963.
BEASER S. B.: New Engl. J. Med. 259: 1207, 1958.
BICKEL G. e KORALNIK O.: Schweiz. Med. Wschr. 89: 1186, 1959.
CAMPANACCI D.: Gazz. Sanitaria 31: 419, 1960.
CARRARA G. e BERNINI G.: Thèrapie 14: 864, 1959.
CREUTZFELDT W. e MOENCH A.: Endokrinologie 36: 167, 1958.
CUTOLO E., e REDUZZI F.: Boll. Soc. It. Biol. Sper. 31: 1532, 1955.
DAWEKE H., e BACH J.: Metabolism 12: 319, 1963.
DÖRCHÉ J., BEANI L., TRONIER G., MINAIRE Y. e M.me E. MINAIRE: Thèrapie 14: 867, 1959.
DUNCAN G.G.: Amer. J. Med. Sci. 239: 397, 1960.
DUVAL D.: Thèrapie 14: 70, 1959.
GORDONOFF T.: Schweiz. Med. Wschr. 89: 1180, 1959.
HUMBEL H. e MITCH M.: Schweiz. med. Wschr. 14: 381, 1959.
JACKSON D. e OAKLEY W.: Lancet 11: 752, 1959.
JOSLIN E.P., ROOT H., WHITE F. e MARBLE A.: Treatment of diabetes mellitus Ed. Lea and Febiger, 1958.
KALDOR A. e SZABO' Z.: Experientia 16: 547, 1960.
KRALL L. P. e BRANDLEY R. F.: Ann. Int. Med. 50: 586, 1959.
KRALL L. P. e MEHNERT H.: Med. et Hyg. 18: 792, 1960.
Mc KENDRY J.B.R., KUWAYTI K. e RADO P.P.: Canad. Med. Ass. J. 80: 773, 1959.
MEHNERT H. e KRALL L. P.: Dtsch. Med. Wschr. 85: 577, 1960.
MEHNERT H. e SEITZ W.: Munch. Med. Wschr. 100: 1056, 1958.
MEHNERT H. e SEITZ W.: Munch. Wschr. 100: 1849, 1958.
MEHNERT H. e SEITZ W.: Munch. med. Wschr. 47: 1849, 1959.
NABARRO J.D.N.: Brit. Med. J. 1: 1466, 1959.
ODELL W.D., TANNER D.C., STEINER D.F. e WILLIAMS R.H.: Arch. int. Med. 102: 520, 1958.
PICCININO F.: Aech. It. Sci. Farmacol. 9: 540, 1959.
POMERANZE J. e MOURALOFF G.T., Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 12: 193, 1957.
POMERANZE J., MOURALOFF G.T., GRADEK R.J. e KING E.J.: J.A.M.A. 171: 252, 1959.
PROUT T.E., WEAVER J.A., SCOTT G.W. e ASPER S.P.: Metabolism 7: 240, 1958.
RADDING e coll.: Metabolism 12: 311, 1963.
SCHILLING I.: Z. ges. inn. Med. 14: 705, 1959.
SCHILLING I.: Z. ges. inn. Med. 14: 753, 1959.
SCHIROSA G. e coll.: Boll. Soc. It. Biol. Sper. 32: 725, 1956.
SCHIROSA G. e PAGLIARO L.: Rif. Med. 71: 32, 1957.
SKILLIMAN T. G., KRUGER F.A. e HAMWI G.J.: Diabete 8: 274, 1959.
STERNE J.: Maroc Medical 36: 1295, 1957.
STERNE J.: Thèrapie 13: 650, 1958.
STERNE J.: Thèrapie 14: 625, 1959.
STERNE J.: Comun. 4. Congr. Fed. Int. Diabete Ginevra 1961 Ed. Méd. et Hyg. Ginevra 1961.
STERNE J. e DUVAL D.: Comun. 3. Congr. Fed. Int. Diabete Dusseldorf 1958- Ed. G. Thienne Verlag, Stuttgart 1959.
STEWART W. K. e LORNA W. CONSTABLE: Lancet 1, 523, 1961.
Symposium Int. sur les Biguanides. Ed. G. THIEME Verlag Stoccarda 1960.
TRANQUADA R. E., KLEEMAN Ch. R. e BROWN J.S.: Clin. Res. 7: 110, 1959.

TRANQUADA R.E., KLEEMAN C. A. e BROWN J.: *Annes J. Med. Sci.* 238: 187, 1959.
 TUCHMANN - DUPLESSIS H. e MERCIER - PAROT L.: *C.R. Soc. Biol. (Paris)* 1952: 460, 1958
 TUCHMANN - DUPLESSIS H. e MERCIER - PAROT L.: *J.: Physiol. (Paris)* 51: 65, 1959
 UNGAR G., FREEDMAN L. e SHAPIRO S.L.: *Proc. Soc. Exp. (N. Y.)* 95: 190, 1957.
 WALKER R.S.: *Brit. Med. J.* 2: 405, 1959.
 WALKER R.S. e LINTON A.L.: *Acta endocrin.* 32: 491, 1959.
 WOOD e coll.: *Acta endocrin.* 42: 432, 1963.
 YU T.F., BURNS J.J. e GRETMAN A.B.: *Arthr. Rheum.* 1: 523, 1958.

OSPEDALE PROVINCIALE S. CARLO - POTENZA

Divisione di Medicina Generale

Primario: Dott. POTITO PETRONE

Sugli stati diabetici da disendocrinie extra insulari

Dott.ssa VIOLANTE SACCO-VINCI

Aiuto della Sezione Donne

E' a tutti noto che, oltre alla forma classica di diabete mellito, negli ultimi anni si sono venute delineando altre forme di diabete. Sono forme in cui il dismetabolismo glicidico diabetico è correlabile in via patogenetica ad alterazioni endocrine extrainsulari. Esse perciò non sono condizionate da una mancanza assoluta di insulina ma dipendono da una alterazione dei meccanismi regolatori del metabolismo dei glicidi conseguenti ad una prevalenza dei fattori ad azione iperglicemizzante; e perciò Bartelheimer nel 1960 adottò il termine di « Diabete da iperfunzione ». Bisogna notare che l'affezione endocrina insorge prima o contemporaneamente alla comparsa dello squilibrio diabetico, e che la sua sintomatologia caratterizza il quadro clinico e metabolico della malattia.

Esempio classico vien fornito dal diabete che si manifesta nel corso di una chiara sindrome d'iperpituitarismo, dall'acromegaglia al gigantismo, alle forme attenuate di questi stati morbosi. L'alterazione metabolica glicidica generalmente compare parecchi anni dopo la comparsa delle manifestazioni scheletriche ed è piuttosto modesta in glicemia e con glicosuria variabile, scarsa tendenza all'acidosi e sua benignità, quando sia presente. Rare le complicanze renali e retiniche. Variabile la rispo-

sta all' insulina; spesso è presente insulino resistenza. La nostra esperienza Ospedaliera, purtroppo limitata in questo argomento, ci permette di presentare due casi:

1) Nel 1960 viene ricoverata nel nostro reparto la signora D. Carmela di a. 60 da Pietragalla (Pz). Nell'anamnesi non si rilevano tare ereditarie, malattie endocrine o dismetaboliche. Da due anni soffre di cefalea bitempolare di tipo continuo non molto intensa, parestesie e dolori reumatoidi alle estremità. Ha notato intanto un progressivo aumento di volume delle estremità e della faccia. All'esame obiettivo presenta un facies acromegalica, estremità degli arti superiori ed inferiori di volume notevole, voluminoso gozzo multinodulare. I tasso glicemico è gr. 0,80%.

Uscita dall'ospedale di sua volontà vi ritorna dopo due anni. Oltre ai sintomi dei due anni precedenti, da tre mesi ha poliuria, polidipsia, prurito ai genitali esterni. Le note acromegaliche sono più accentuate. La glicemia a digiuno è di gr. 1,50%. L'esame radiologico del cranio mostra una sella turcica slargata con sfondamento del tetto ed erosione delle apofisi clinoidi.

2) C. Maria Luigia da Savoia di Lucania di anni 77.

Nell'anamnesi assenza di malattie endocrine e dismetaboliche. Da dieci anni circa soffre di cefalea lieve, di parestesie soprattutto alle mani.

All'esame obiettivo, oltre alla facies acromegalica, spicca l'aumento notevole delle estremità degli arti.

La glicemia a digiuno è di gr. 1,20%. Sottoposta a terapia dietetica dopo il decimo giorno il tasso glicemico scendeva ai valori di gr. 0,95%.

Per comprendere la patogenesi di questo diabete bisogna riportarsi ai lavori di HOUSSAY-JOUNG-LING i quali misero in evidenza il ruolo essenziale della ipofisi nel diabete sperimentale.

L'ablazione dell'ipofisi in cani depancreati determinava una netta diminuzione dei sintomi diabetici, mentre l'iniezione di estratti ipofisari li faceva ricomparire spesso aumentati d'intensità. La produzione di STH derivante da ipofisi umana permise nel 1960 di poter studiare i suoi effetti sul metabolismo

degli idrati di carbonio, effetti che in apparenza sembravano in contraddizione fra loro (insulino simile e diabetogeno). Infatti da molti anni era stato osservato che la somministrazione di un'unica dose di STH nell'animale adulto digiuno determinava una caduta della glicemia, (effetto insulino-simile). Continuando a lungo la somministrazione si osservava ipoglicemia. L'effetto insulino simile dipende dall'azione diretta dello STH sulle cellule beta del pancreas con stimolazione delle stesse e aumento della secrezione dell'isulina. La seconda attività è una conseguenza della prima. La somministrazione prolungata di STH crea uno stimolo eccessivo e disordinato sulle cellule beta che vanno incontro a processi di degenerazione idropica da cui deriva lo stato diabetico. Oltre a questa sua azione stimolante sulle isole pancreatiche, numerosi dati sperimentali in vivo e in vitro indicano che lo STH presenta un'azione antagonista della insulina il cui meccanismo è tutt'altro che chiaro (aumento delle sostanze inibitrici dell'azione insulinica, diminuzione dell'attività dell'esochinasi a livello epatico e muscolare).

La glicosuria e l'iperglicemia sono reperti molto comuni nel Morbo e nella sindrome di Cushing. Secondo le varie statistiche un'alterazione del ricambio glicidico si osserva nel 50 - 90% dei malati.

PLOTZ e collaboratori in 33 pazienti hanno trovato 31 casi di diabete. SOFFE-R in 70 casi ha osservato sempre un disturbo metabolico di tipo diabetico. Non sempre si ha un quadro conclamato di diabete; in numerosi casi si può avere una bassa tolleranza per i glicidi, in altri compare solo glicosuria, in altri ancora iperglicemia e glicosuria. Talvolta il reperto di diabete mellito può precedere la comparsa dei segni di iperfunzione corticosurrenale. Quando questa si instaura, il diabete si aggrava e il fabbisogno di insulina aumenta. Comunque l'insulina-resistenza non deve essere interpretata come un sintomo frequente dell'ipercorticalismo. L'entità del fabbisogno di insulina dipende e dalla produzione endogena della stessa insulina e dalla quantità di glicorticoidi prodotti nell'organismo. Bastenie e Verberti hanno dimostrato solo inizialmente una diminuzione alla sensibilità della insulina; in seguito hanno notato una normalizzazione dell'effetto insulinico.

In caso di scompenso metabolico e chetosi la risposta all'insulina è abbastanza buona.

Anche se il tasso glicemico in questa sindrome non è molto elevato e quasi mai compare acidosi le manifestazioni dell'angiopatia diabetica insorgono con molta facilità e con grande frequenza in pochi anni. Questa forma di diabete viene definita **STEROIDEA** perchè si ritiene che la sua patogenesi risiede nell'enorme produzione endogena di glicocorticoidi e quindi nella azione che essi esplicano sul ricambio glicidico. Essi determinano un effetto iperglicemizzante agendo attraverso due meccanismi: il primo consiste nella neoglicogenesi protidica, il secondo, meno importante, nell'inibizione dell'esochinasi. L'iperglicemia da corticoidi perciò non dipende da un antagonismo diretto con l'insulina ma dalla iperproduzione di glucosio che non può essere consumato in maggiore quantità del solito dall'attività metabolica dei tessuti periferici. La stessa patogenesi riconosce il diabete che compare nella sindrome di **ACHARDS TIERS** in cui si ha iperproduzione contemporanea di ormoni glicocorticoidi e androgeni.

Clinicamente è caratterizzata da virilismo e diabete steroideo ad insorgenza tardiva. Nel corso degli accessi parossistici d'ipertensione da feocromocitoma è facile rilevare la presenza di iperglicemia e glicosuria. Nei tipi che determinano uno stato ipertensivo permanente spesso si riscontrano disturbi della glicoregolazione: come glicosuria intermittente, glicemia elevata a digiuno, puntate iperglicemiche molto alte. Quando il tumore compare in soggetti con diabete, il disordine metabolico peggiora e il diabete si aggrava notevolmente durante le crisi ipertensive.

Queste alterazioni iperglicemiche dipendono dall'aumento notevole della produzione dell'adrenalina che agisce con meccanismo glicogenolitico, cioè favorendo una rapida immissione in circolo di glucosio per depolimerizzazione del glicogeno epatico. Infatti l'iperglicemia da adrenalina non si verifica nell'animale epotectomizzato.

Di minore importanza è l'effetto periferico dell'adrenalina ostacolante l'utilizzazione glicidica muscolare (attraverso un diminuito apporto di ossigeno).

Un'alterazione del ricambio glicidico talvolta può insorgere nel corso di tireotossicosi. Secondo **LENHARDT** sembra che statisticamente incide nel 3% e con prevalenza per il sesso femminile. Il disordine metabolico generalmente è modesto. Nonostante la modestia del tasso glicemico, la coesistenza dell'ipertiroidismo e del diabete rappresenta una somma di rischi notevoli. L'ipertiroidismo infatti può aggravare in modo acuto le normali complicazioni del diabete come l'acidosi, cui spesso compaiono crisi febbrili senza segni di infezioni e persistente tachicardia che non risponde alla normale terapia. Il diabete a sua volta attraverso la deplezione di glicogeno può scatenare una crisi tiroidea. La patogenesi di questa forma di diabete è legata all'azione diabetogena degli ormoni tiroidei. Già **HOUSSAY** nel 1944 riuscì a riprodurre nel cane depancreato un diabete con la somministrazione di estratti tiroidei. La tiroxina esercita un'azione aggravante sui vari tipi di diabete sperimentale. Questa sua azione si esplica attraverso un aumento della glicogenolisi epatica, una accelerazione della velocità di assorbimento intestinale del glucosio e un aumento della neoglicogenesi protidica. A questo bisogna aggiungere l'aumento del fabbisogno di insulina dipendente senz'altro dall'esaltato ricambio metabolico.

Riassunto

L'A. attraverso la descrizione clinica di due casi di diabete ipofisario, capitati all'osservazione e cura nella Divisione di Medicina Generale dell'Ospedale S. Carlo, passa in rassegna i vari stati diabetici da « disendocrinie extra-insulari », discutendo sulla loro patogenesi e su alcune loro manifestazioni clinico-semiologiche e di laboratorio.

Bibliografia

- DUNCAN C.: Le malattie del metabolismo, SEU Roma, 1965.
PATRONO V.: Endocrinologia per la clinica « Il Pensiero Scientifico » Edizione Roma 1964.
UCKO H.: La diagnosi Endocrina Minerva Medica Torino, 1951.
ZACCO M. e DALFINO G.: L'esplorazione funzionale delle ghiandole endocrine - SEU Roma, 1956

OSPEDALE PROVINCIALE S. CARLO - POTENZA

Divisione Otorinolaringoiatrica

Primario: Prof. ETTORE VIOLANTE

Modificazioni glicemiche e turbe labirintiche (Nota preventiva)

E. VIOLANTE

F. ORIO

E' noto che fatti vasomotori, alterazioni pressorie o delle pareti vasali possono essere causa di sindromi cloleo-vestibolari che si hanno in soggetti con organi vestibolari patologici o a volte indenni.

Esistono poi alcune sindromi vertiginose, che possiamo definire impure perchè non si ha vera vertigine, ma si evidenziano mediante instabilità, vacillamento, incertezza nell'andatura, le quali possono notarsi in soggetti che permangono a lungo in ambienti surriscaldati o poco ossigenati o durante la digestione o in cardiopatici ed epatici o cachettici per cause tossiche di natura esogena.

Accanto a queste forme già studiate, vi sono altre non ancora chiare nella loro eziologia. A proposito abbiamo avuto la possibilità di controllare un certo numero di pazienti giunti alla nostra osservazione con turbe labirintiche; in tali pazienti non siamo riusciti ad evidenziare elementi che potessero essere ricollegati a lesioni ben definite di organi interni. Abbiamo pertanto selezionato 40 pazienti i quali presentavano turbe labirintiche; di questi pazienti, 20 presentavano la sindrome vertiginosa fugace ed impura, ma erano soggetti diabetici sottoposti a terapia insulinica e con ipoglicemizzanti orali, i restanti 20 pazienti, invece, presentavano la stessa sindrome vertiginosa,

ma avevano un tasso glicemico, ripetutamente rilevato, sempre tra 0,60-0,80 gr.‰.

Riteniamo utile accennare ad alcuni concetti che recentemente riscuotono il maggior credito nella spiegazione etiopatogenetica della ipoglicemia. L'insulina endogena per eccessiva produzione o la insulina esogena, per eccessiva somministrazione terapeutica, conduce alla ipoglicemia. L'iperinsulinismo endogeno è causato dall'alterazione della cellula beta del pancreas (stimolo eccessivo, adenoma, carcinoma funzionante). L'introduzione di carboidrati in eccesso porta ad una ipoglicemia reattiva. In alcuni bambini per assorbimento di leucina, sostanza molto sensibile alla cellula beta, si può avere ipoglicemia.

L'iperplasia e le neoplasie possono provocare scariche di insulina in circolo senza che ricevano uno stimolo adeguato il che conduce ad attacchi ipoglicemici improvvisi.

In una fase iniziale l'iperinsulinismo porta ad assunzione di glucosio da parte delle cellule, in particolare quelle muscolari e nervose e quindi inibisce la immissione in circolo del glicogeno epatico con conseguente caduta glicemica che porta a scarico di adrenalina ed anche di glucagone. Questi fattori, attivando la fosforilasi epatica, determinano moderazione della ipoglicemia; controllo omeostatico di breve durata perchè il glicogeno epatico si esaurisce rapidamente, mentre persiste l'iperinsulinismo. La scarica adrenalinica comporta tachicardia, tremore e sudorazione. L'ipoglicemia interessa tessuti nobili, quali il cervello, organo che ha grande bisogno di glucosio. Si ha riduzione di ossigeno da parte del cervello e l'ipossia cerebrale irrita prima i neuroni, causando tremori, confusione mentale, vertigini, che poi deprime, determinando perdita della coscienza.

Col ripetersi di tali attacchi si possono ledere in modo irreversibile i neuroni.

Nei pazienti che si sono presentati alla nostra osservazione per vertigine, sono stati effettuati ripetuti controlli dei valori della glicemia, non meno di due volte la curva da carico di glucosio e l'esame labirintico. In un certo numero si è messo in evidenza diabete in atto o predisposizione al diabete, con curve da carico da glucosio piatte. In un altro gruppo di pazienti invece,

si sono rilevati valori glicemici inferiori all'1 gr.‰ con glicemia oscillante fra 0,60-0,80 gr.‰.

Solo in tre casi si è avuto valore glicemico di gr. 0,50‰.

A noi interessa studiare il meccanismo di azione secondo cui si verificano le turbe labirintiche.

E' suggestiva la ipotesi che l'alterazione può verificarsi sia all'altezza dei nuclei diencefalici, sede cerebrale, sia all'altezza del labirinto, sede periferica, o a carico di ambedue le sedi. Ed infatti è già ampiamente documentato che le alterazioni anatomiche cerebrali consecutive alla ipoglicemia, interessano elettivamente i gangli della base e l'ippocampo che appaiono edematosi e ricoperti di petecchie, come pure sono state osservate encefalomalacie e diffuse demielinizzazioni.

Quindi essendo accreditato il concetto che la turba labirintica può verificarsi allorché si stabilisce una ipossia per l'intervento di fattori prettamente tossici, o in seguito ad alterazioni idrodinamiche a carico del labirinto propriamente detto, nel caso di alterata osmosi, ed infine se l'insulto ipoglicemico si propaga attraverso le vie anatomiche sopra menzionate e raggiunge altri centri provocando la nota sintomatologia vertiginosa che cessa con l'esaurirsi della carica ipoglicemica, siamo invogliati a perseguire nella ricerca, anche perchè opportune sperimentazioni ci hanno fornito elementi incoraggianti e tali da indurci a comunicare questa nota preventiva.

UNIVERSITA' DI SASSARI
Cattedra di Medicina dello Sport
Direttore Inc.: Prof. P. POTENZA

Alcuni aspetti del metabolismo dei carboidrati negli atleti

Dott. ENZO VITELLIO
Aiuto

Il metabolismo dei carboidrati negli atleti offre molteplici aspetti in relazione al tipo di esercizio fisico e di affaticamento. Infatti quando si passa da un regime di riposo ad un regime di esercizio modico o protratto e infine di affaticamento si attua una utilizzazione di idrato di carbonio talvolta apprezzabile come una diminuzione più o meno spiccata della glicemia.

In generale si può dire che affinché un esercizio muscolare porti ad un abbassamento della glicemia occorre che esso sia impegnativo e protratto.

Infatti il lavoro muscolare leggero può anche portare a riduzione delle riserve glucidiche senza che si abbia una ipoglicemia. Tuttavia indipendentemente nei vari tipi e durata dell'esercizio muscolare la riduzione della glicemia non è un evento costante, e molteplici ricerche hanno dato risultati talvolta contrastanti. Boni ha esaminato 50 soggetti, che mantenendosi digiuni dovevano compiere un lavoro pesante della durata di circa tre ore e mezza. In 48 di questi rilevò una riduzione massima di mg. 41%, in un soggetto valori invariati e nell'altro, infine, un aumento di mg. 3%. Ancora più contrastanti i risultati di Martin-Dupan che concluse non potersi dare una risposta soddisfacente al problema.

Per Mitolo le variazioni glicemiche sono modeste e possono anche mancare negli sforzi muscolari dei soggetti allenati.

Infine Duglas e Cock avrebbero riscontrato un aumento della glicemia tanto più marcato e costante quanto più strenua è la fatica e quanto meno i soggetti sono allenati.

Marabini e collaboratori studiando atleti di lotta greco-romana in periodi di allenamento riscontrarono aumenti glicemici in media del 40% del valore iniziale.

Mauri in conigli sottoposti ad affaticamento sperimentale mediante corsa su tamburo rotante ha potuto rilevare che protrahendo la fatica si ha una diminuzione della glicemia. Ciò sarebbe dovuto ad influenze del sistema simpatico adrenalinico (tensione emotiva oltre allo sforzo fisico).

Infine Edwards facendo svolgere a dei calciatori prima una attività fisica sul campo di gioco e poi in laboratorio constatò valori iperglicemici nel primo caso e valori ipoglicemici nel secondo.

Anche più interessanti le ricerche compiute sull'acido lattico che, come è noto, si rinviene nel sangue come prodotto del metabolismo dei carboidrati. L'acido lattico si forma prevalentemente nei muscoli ed aumenta dopo lavoro muscolare intenso. L'intensità deve essere tale da esigere una quantità di energia superiore all'apporto di ossigeno e quindi indurre una più attiva glicolisi anaerobica. Gli studi compiuti in occasione della IX^a Olimpiade avevano fatto rilevare che la concentrazione dell'acido lattico nel sangue è maggiore - per lo stesso tipo di movimento - nella corsa di 400 metri rispetto a quella di 10 Km. talché nella maratona l'accumulo dell'acido lattico nel sangue è praticamente nullo. Ciò chiarisce un aspetto poco noto della morte di Filippide, il corridore di Maratona, che morì per asfissia e non per accumulo di acido lattico, come si usa ripetere e sovente sentire anche in ambienti qualificati.

Anche l'acido piruvico è un prodotto del metabolismo dei carboidrati che si svolge nei muscoli. Goldsmith ha documentato che mentre in soggetti in condizioni di riposo il tasso ematico di acido piruvico è in media di un milligrammo%, esso sale a mg. 1,09 dopo esercizio moderato ed a mg. 1,96 dopo esercizio intenso.

Contemporaneamente il rapporto lattato-piruvato, che è di 9,3 a riposo e che resta immutato dopo lieve esercizio, aumenta a 18,3 dopo esercizio intenso. In effetti si ha con l'esercizio intenso un aumento proporzionalmente assai minore di acido piruvico rispetto all'acido lattico. Questo fatto è dovuto alla molteplicità dei meccanismi esistenti per la rimozione del piruvato, mentre l'utilizzazione dell'acido lattico è legata all'unico meccanismo della sua ossidazione a piruvato.

Ma gli aspetti più interessanti del metabolismo dei carboidrati negli atleti ci è offerto dal comportamento del fosforo e questo perché la prima tappa del metabolismo del glucosio consiste nella sua fosforilizzazione che si attua con l'intervento del ATP. Con questo intervento conseguenzialmente si stabilisce un intimo legame tra il metabolismo del glucosio e del fosforo. Marabini e collaboratori hanno osservato aumento del fosforo inorganico ematico di circa il 60% in soggetti praticanti un esercizio muscolare.

Mauri ha interpretato tale aumento in conigli sottoposti ad affaticamento acuto sperimentale, come dovuto a scissione della fosfocreatina muscolare e ad alterazione dei processi di fosforilizzazione.

A portare un valido contributo nel complesso problema sono intervenute recenti ricerche di Mitolo e collaboratori compiute appunto sullo accumulo di acido lattico nel sangue dopo uno sforzo fisico. L'indagine è stata portata in soggetti in fase di allenamento. Si è osservato che i valori dell'acido lattico in condizioni basali non presentavano modificazioni in rapporto al procedere dello allenamento. Per quel che riguarda i valori della lattico-acidemia dopo sforzi si poté constatare che al 18° - 22° giorno erano presenti maggiori aumenti in rapporto probabilmente alla diminuita sudorazione (l'acido lattico si elimina anche con il sudore) ed all'aumento della quantità di lavoro che il soggetto è capace di eseguire nella unità di tempo allorché raggiunge un buon grado di allenamento. Quando però si mantiene fissa la quantità di lavoro si può dimostrare che l'aumento dell'acido lattico è tanto maggiore quanto meno il soggetto è allenato all'attività fisica.

Ciò potrebbe essere in rapporto anche al più facile installarsi di condizioni anaerobiotiche di lavoro muscolare derivanti da una insufficienza relativa di ventilazione.

Nel complesso quindi possiamo concludere che i particolari aspetti del ricambio dei carboidrati negli atleti vanno valutati in rapporto a fattori diversi quali: il tipo, la durata e la intensità dell'esercizio fisico, dello stato di allenamento e del tipo di fatica. Ed infine ad un aspetto sovente anche trascurato quale la tensione agonistica di gara.

OSPEDALE PROVINCIALE S. CARLO - POTENZA

Divisione di Medicina Generale

Primario: Dott. POTITO PETRONE

La cura Girolami nella cirrosi epatica:
suo probabile meccanismo di azione
e schema terapeutico.

Dott. G. ZACCARDO
Assistente

Dott. R. PADULA
Assistente

Precisiamo innanzitutto che, nella esposizione della cura Girolami della cirrosi epatica, noi intendiamo prevalentemente riferirci, secondo la classificazione di Cuba del 1956, alla cirrosi portale o settale e suoi sinonimi (di Morgagni Loënnec, atrofica, alcolica, nutrizionale, grassa, micronodulare), definita come processo a carattere cronico e diffuso caratterizzata da alterazioni regressive parenchimali, da fenomeni di fibrosi e di rigenerazione, capaci di indurre, nel loro complesso, una deformazione della normale architettura lobulare, considerata come lo stadio finale di stati patologici svariati.

E' ben noto che vi è stato, nell'ultimo trentennio, un notevole aumento della incidenza della cirrosi epatica, generalmente attribuito, sia alle frequenti epidemie ed anche pandemie di epatite virale (cirrosi pos-epatitica e post-necrotica della classificazione di Cuba, o cirrosi a noduli grossolani, plurilobulare, trabecolare, settale ecc.) verificatesi durante e dopo la seconda guerra mondiale, sia all'alcoolismo e sia infine a regimi dietetici carenti.

Girolami considera l'iperproduzione connettivale, uno degli aspetti fondamentali della cirrosi e la mette in rapporto con una

diminuita attività ialuronidasica, cioè diminuita attività dell'enzima che scinde l'acido ialuronico e l'acido condroitinsolfonico; i quali a loro volta, insieme con una sostanza proteica fino ad oggi non precisata, formano la sostanza fondamentale del tessuto connettivo.

Su tale base, egli ha studiato e messo in atto una terapia capace di « attaccare il connettivo sovrabbondante, e, poichè uno dei costituenti del connettivo è l'acido ialuronico, ha ritenuto che sostanze ad alto potere ialuronidasico, attraverso la loro azione scindente il connettivo, potessero determinare miglioramento od anche la guarigione clinica della cirrosi epatica.

In natura la ialuronidasi si trova abbondante nello sperma, oltre che, in altri liquidi, quali ad esempio il liquido sinoviale.

Partito così dalla iperproduzione connettivale e passando attraverso l'acido ialuronico, la ialuronidasi ed il liquido spermatico è giunto al testicolo e quindi al testosterone.

A detto meccanismo di azione sono state mosse delle serie obiezioni;

1.) « il testosterone aumenta forse la produzione, da parte degli spermatozoi, della ialuronidasi, che viene riversata nel liquido seminale, ma è molto dubbio che questo enzima possa essere dallo sperma riassorbito in modo da raggiungere il parenchima epatico ».

2.) « ammesso che la concentrazione di ialuronidasi aumenti con il testosterone ed ammesso anche che la ialuronidasi raggiunga il fegato, ne deriva che l'attività anticirrotica del testosterone dovrebbe essere massima nei maschi e nulla nelle femmine. ».

3.) se tutta l'azione del testosterone consiste nello stimolare la produzione di ialuronidasi, è lecito chiedersi per quale ragione la ialuronidasi, reperibile in commercio, non è entrata a far parte del bagaglio terapeutico della cirrosi epatica.

4.) « la sindrome cirrotica, come è noto, non si limita all'iperproduzione di connettivo, che anzi non ne rappresenta che un aspetto. E' poco presumibile allora che l'azione della

terapia testoteronica possa fondarsi solamente su ipotetiche e non accertate azioni a livello di uno degli aspetti, e certo non il principale, del processo morboso ».

In conclusione, secondo noi, sembra più giustificato ammettere che la terapia testoteronica, come degli androgeni in genere e dei loro derivati, produca, oltre ad una azione antifibroblastica, una spiccata attività anabolizzante e di risparmio, riferita in particolar modo al metabolismo protidico, il cui squilibrio rappresenta il punto di partenza di numerosi sintomi della malattia cirrotica e forse anche una esaltata sintesi di acido ribonucleico.

Riportiamo lo schema terapeutico della cirrosi epatica, secondo le indicazioni del Prof. Girolami, in uso da più anni nella nostra Divisione di Medicina Generale.

MODALITA' DI CURA E DOSAGGIO

Preparati : Pertestis fiale da 50 e da 100 mg.

Testovis fiale da 50 e da 100 mg.

Androlone (nelle donne) fiale da 50 mg.

1^a e 2^a SETTIMANA:

una iniezione endomuscolare di propionato di testosterone da 50 mg., un giorno sì ed un giorno no.

3^a e 4^a SETTIMANA:

una iniezione da 50 mg. ogni giorno.

5^a e 6^a SETTIMANA:

una iniezione da 100 mg. un giorno sì ed un giorno no.

7^a e 8^a SETTIMANA:

una iniezione da 100 mg. ogni giorno.

9^a e 10^a SETTIMANA:

una iniezione da 100 mg. un giorno sì ed un giorno no.

SUCCESSIVAMENTE :

Per due settimane una iniezione da 100 mg. tutti i giorni, per altre due settimane un giorno sì ed un giorno no e così di seguito, fino a tre-quattro mesi dopo la scomparsa dell'ascite.

NELLE PRIME QUATTRO SETTIMANE :

Si somministrano 100 mg. di Vit. B₁, per uso endomuscolare, due volte per settimana (lunedì e giovedì); ed in seguito, per tutto il periodo della cura testoteronica, 50 mg. di Vit. B₁ sempre per due volte nella settimana.

N.B. 1. Potrà essere attuato contemporaneamente qualsiasi altro trattamento terapeutico riferito al caso - secondo il giudizio del Sig. Medico curante.

2. Il paziente, durante la degenza in Ospedale, ha praticato terapia testoteromica con Vit. B₁ fino alla settimana.

Riassunto

Gli A.A. discutono brevemente sul probabile meccanismo di azione della cura Girolami nella cirrosi epatica, riportandone lo schema terapeutico in uso da più anni nella Divisione di Medicina Generale dell'Ospedale S. Carlo di Potenza.

Bibliografia

- GIROLAMI M.: Arch. It. Sc. Med. Trop. Parass. fasc. 1 Gennaio 1953.
GIROLAMI M.: Gazzetta Sanitaria dicembre 1955
GJORSJ P.: Progr. in Horm. Res. 1947, 2, 171.
LIPPI M.: Atti VI Congr. Int. Soc. Med. Lat. 1955 Roma.
MESSINI M.: La Clin. Terap. Suppl. n. 2 1955, 8, 49, 249.
MORRIONE T.le: Arch. Path. 1944-37-39.
SERVINO V.: Policlinico Sez. Pratica 1955.
ZIZINE L.: Compte Rendu Soc. Biol. 1950, 146, 910.

OSPEDALE PROVINCIALE S. CARLO - POTENZA

Divisione di Medicina Generale

Primario: Dott. POTTITO PETRONE

Sulla terapia della cirrosi epatica,
con particolare riferimento alla cura
Girolami e conseguenti considerazioni
sul decorso e sulla prognosi attuali

Dott. G. ZACCARDO

Assistente

Dott. R. PADULA

Assistente

Sulla moderna terapia delle affezioni epatiche ad andamento cronicizzante il Villa ha scritto che ogni terapia ha il compito di:

- 1.) rimuovere la causa morbosa o in via subordinata di limitarne l'azione.
- 2.) correggere le deviazioni e le deficienze funzionali.
- 3.) favorire il ripristino, oltre che funzionale, anche strutturale dell'organo o del tessuto leso.

Lo stesso Autore afferma che la terapia delle epatopatie croniche è da considerarsi ricca di orientamenti e di mezzi pratici, ma ancora fitta di lacune e di incertezze, tuttavia sicuramente aperta al progresso scientifico.

Il Dominici ha messo in evidenza che l'intervento terapeutico nella cirrosi epatica ha possibilità di effetti decisi solo nella prima fase del processo morboso, e cioè nella fase in cui può riuscire il riconoscimento della condizione patologica, che ha attitudine alla evoluzione cirrotica.

A processo cirrotico sviluppato, ogni nostro tentativo avrà puro significato di alleviamento sintomatico, perchè la cirrosi una volta avviata è irreversibile e di regola ha in sé una fatale tendenza alla progressione. Nella nostra Divisione abbiamo sottoposto sistematicamente e sottoponiamo i cirrotici ricoverati, oltre che ad una adeguata dietetica ed alle comuni terapie così dette epatoprotettive, lipotrope, vitaminiche, sostitutive proteiche, saluretiche, antialdosteroniche e diuretiche in genere e con steroidi glicoattivi, alla cura Girolami con testosterone propionato ad alte dosi, secondo lo schema dell'A. riportato in altro nostro lavoro.

Inoltre, secondo le ricerche sperimentali e cliniche che consentono oggi, nella terapia delle epatopatie, l'uso di farmaci che stimolano il potere autorigenerativo del fegato e che facilitano quindi la rigenerazione di nuove cellule, abbiamo aggiunto di recente all'abituale bagaglio terapeutico l'uso parenterale dei nucleosidi (guanosina, adenosina, uridina; citidina) i quali hanno un diretto intervento sulla riproduzione e l'accrescimento cellulare, sulla produzione e l'accumulo di radicali fosforici ad alta energia, sulla sintesi dell'emoglobina e sulla regolazione delle proprietà osmotiche cellulari.

I nucleosidi intervengono in questi processi biologici o come tali, o dando origine agli acidi ribonuclei (RNA) e desossiribonucleico (DNA), o attraverso i prodotti della loro degradazione metabolica. In particolare queste sostanze intervengono direttamente nella sintesi degli acidi nucleici, incrementando nel contempo, attraverso il ciclo dei pentoso-fosfati, le riserve energetiche che sono necessarie per la su riferita sintesi nucleica.

I casi finora trattati dal 1963 al 1966, in Ospedale, e seguiti, dopo la loro dimissione ambulatoriamente e mensilmente con controlli clinici e di laboratorio sono stati riportati nella tabella seguente:

CASISTICA - CIRROSI EPATICA

N.	Nome	Età	Sesso	Data inizio malat.	Precedenti morbosità di natura infettiva o tossica	Ricovero	Esito	Data
1)	B. Antonio	51	M.	1965	Epatite	23.3.66	Vivente	1966
2)	B. Antonio	59	M.	1964	Malaria-Etilismo	29.3.65	Vivente	1966
3)	B. Luigi	39	M.	1964	Etilismo	7.7.64	Deceduto	1966
4)	B. Giuseppe	54	M.	1965	Etilismo	4.3.66	Vivente	1966
5)	B. Gerardo	40	M.	1964	Etilismo	9.3.66	Deceduto	1966
6)	C. Felice	68	M.	1963	Negativa	30.11.64	Deceduto	1966
7)	C. Vito	67	M.	1964	Malaria	5.12.65	Vivente	1966
8)	C. Nicola	33	M.	1965	Epatite	8.1.66	Deceduto	1966
9)	C. Rocco	55	M.	1965	Etilismo	26.12.66	Deceduto	1966
10)	C. Luigi	65	M.	1963	Malaria	10.9.63	Deceduto	1966
11)	G. Carmine	35	M.	1964	Etilismo	25.5.64	Deceduto	1966
12)	G. Giuseppe	63	M.	1963	Etilismo-Malaria	14.1.64	Deceduto	1965
13)	M. Alfredo	72	M.	1965	Epatite	8.6.65	Deceduto	1966
14)	M. Giuseppe	46	M.	1965	Epatite-Etilismo	12.5.65	Deceduto	1966
15)	P. Francesco	60	M.	1964	Malaria-Etilismo	16.9.65	Vivente	1966
16)	S. Antonio	68	M.	1964	Etilismo	9.11.64	Deceduto	1965
17)	S. Giovanni	69	M.	1964	Malaria-Etilismo	1.1.65	Deceduto	1965
18)	T. Gerardo	73	M.	1964	Etilismo	11.4.64	Vivente	1966
19)	V. Raffaele	60	M.	1965	Etilismo	3.2.65	Vivente	1966
20)	V. Nicola	63	M.	1963	Etilismo	17.10.63	Vivente	1966

Dalla tabella avanti riportata ricaviamo i seguenti dati:

A) Età : da 30 a 40 a.: casi n. 4

» 41 a 50 a.: » » 1

» 51 a 60 a.: » » 6

» 61 a 70 a.: » » 7

» 71 a 80 a.: » » 2

Una maggiore frequenza, quindi, della cirrosi epatica da 50 a 70 anni.

B) Sesso : nella tabella sono rappresentati n. 20 casi di soggetti maschili, in quanto le osservazioni sono state praticate esclusivamente nella Sezione Uomini della Divisione Ospedaliera di Medicina Generale.

C) Processi morbosi di natura infettiva o tossica.

1) Epatite virale:	casi 3	- Incidenza percentuale	15%
2) Malaria:	casi 2	- Incidenza percentuale	10%
3) Alcool:	casi 9	- Incidenza percentuale	45%
4) Fattori misti (Infettivi e tossici)	{	Epatite ed alcool 1 caso	5%
		Malaria ed alcool 4 casi	20%
5) Nessun precedente morbo apprezzabile	1 caso		5%

D) Sopravvivenza:	malattia datante da 1 anno:	casi 3	15%
	» » » 2 »	casi 4	20%
	» » » 3 »	casi 1	5%

E) Deceduti :	nel I° anno di malattia	casi 8	40%
	dal I° anno al II° anno di malattia	casi 3	15%
	dopo 2 anni di malattia	casi 1	5%

Concludendo possiamo affermare che la prognosi resta sempre infausta nel tempo, anche se, con le molteplici e svariate cure antiche e moderne, ivi compresa la cura testosteronica ad alte dosi del Girolami, un migliorato e più prolungato decorso della malattia cirrotica attenui i segni subiettivi ed obiettivi del processo morboso facendo intravedere una qualche speranza di guarigione, sia pure clinica.

Riassunto

Gli autori accennano brevemente alla terapia medica della cirrosi epatica, con particolare riferimento alla cura Girolami; e dalla disanima di una casistica di n. 20 soggetti trattati dal 1963 al 1966 traggono alcune considerazioni di ordine statistico sul decorso e sulla prognosi attuale della cirrosi epatica.

Bibliografia

- BUFANO M.: La terapia della ascite nella cirrosi epatica Morgagnana - Asclepie o 123-125 1964.
 CONTE M.: Le traitement actuel de l'ascite edes cirrhoses Presse Médical, 72 1725-1728, 1964.
 COPPO M.: Considerazioni sulla cosiddetta terapia epatoprotettiva. Gazzetta Sanitaria 31, 507-511, 1960.
 COPPO M., TEDESCHI M. e MANFREDI G.: Epatopatie da autoaggressione Relaz. XV Congr. Soc. It. Gastro-Ent. Catania 1963.
 DOMINICI G.: Cirrosi epatica: Delimitazione del concetto biologico e diagnosi precoce Minerva Med. Giuliana 3, 187-192, 1963.
 GIROLAMI M.: Testosterone e patologia epatica Ediz. Ponte Academia Scientiarum. Roma 1961.
 GRASSI B. e CAGIANELLI M.A.: Gli anabolizzanti nella terapia della cirrosi epatica Atti X Congr. Soc. It. Endocrinologia Ed. A. Cordanì Pavia 1963.
 VILLA L.: Moderna terapia delle affezioni epatiche ad andamento cronicizzante Atti X gior. Med. Tristina Ed. Tipogr. Giuliana Trieste 1958

INDICE

VIII e IX CONVEGNO SCIENTIFICO REGIONALE

Discorso del Presidente: Dott. Petrone Potito Pag. 7

Comunicazioni Scientifiche:

Barbieri G. e Gobbi G.:

L'intervento di anastomosi vena cava superiore arteria polmonare nel trattamento di vizi tricuspидali congeniti. » 13

Casella L.:

Sull'etio-patogenesi e sulla terapia medica della colite ulcerosa criptogenetica. » 39

D'Andrea S. A.:

Diabete e gravidanza: risultanze di nostra esperienza » 49

Lascaro M.:

Diabete e malattie infettive (Rassegna sintetica). » 55

Lo Nigro M.:

Prime esperienze su di un nuovo antibiotico « Ampicillina », usato per broncoinstillazioni. » 61

Loscialpo Ramundo D.:

Considerazioni sull'impiego della associazione Acetilcisteina-tiamfenicolo glicinato (Fluimucil antibiotico) in alcune forme di patologia pediatrica polmonare. » 67

Loscialpo Ramundo D.:

Considerazioni sul trattamento della pertosse con tiamfenicolo glicinato (Glitisol Zambon). » 75

Luccioni L.:

Alcune considerazioni su di un caso di ematemesi e melena di difficile interpretazione clinica (Rottura in esofago di aneurisma dell'aorta toracica). » 81

Perrini M.:

Alcuni aspetti della patogenesi del diabete. » 87

<i>Petrone P.:</i> Sulla terapia del coma diabetico.	Pag. 95
<i>Petrone P.:</i> Indagine statistica ed epidemiologica sul diabete mellito nella provincia di Potenza e proposte di ordine tecnico-organizzativo per la profilassi, gli accertamenti e le cure ambulatoriali.	» 103
<i>Petrone P.:</i> Chemioterapia del diabete	» 115
<i>Sacco-Vinci V.:</i> Sugli stati diabetici da disendocrinie extra insulari	» 133
<i>Violante E. e Orio F.:</i> Modificazioni glicemiche e turbe labirintiche (Nota preventiva).	» 139
<i>Vitellio E.:</i> Alcuni aspetti del metabolismo dei carboidrati negli atleti.	» 143
<i>Zaccardo G. e Padula R.:</i> La cura di cirrosi epatiche: suo probabile meccanismo di azione e schema terapeutico.	» 147
<i>Zaccardo G. e Padula R.:</i> Sulla terapia della cirrosi epatica, con particolare riferimento alla cura di cirrosi, e conseguenti considerazioni sul decorso e sulla prognosi attuali.	» 153