

DOTT. CAMILLO BENSO BALLABIO

Contributo al problema terapeutico delle meningiti pneumococciche

Estratto dal POLICLINICO (Sezione Pratica), Volume XLVII (1940)

inc B
6 R
44

R O M A

AMMINISTRAZIONE DEL GIORNALE « IL POLICLINICO »

N. 14 - - Via Sistina - - N. 14

—
1940



ISTITUTO DI PATOLOGIA SPECIALE MEDICA E METODOLOGIA CLINICA DELLA R. UNIVERSITÀ
DI MILANO.

Direttore: prof. LUIGI VILLA.

Contributo al problema terapeutico delle meningiti pneumococciche.

Dott. CAMILLO BENSO BALLABIO, assist. volont.

La scoperta della sulfanilamide ha arricchito la medicina di un importante mezzo terapeutico; sono ormai noti, per una lunga serie di pubblicazioni, i successi ottenuti con questo composto chimico nella terapia delle infezioni strepto e stafilococciche. È ormai raggiunto l'accordo fra i diversi autori per quanto riguarda il limite di impiego e la posologia di questo medicamento.

Accanto alla sulfanilamide, da poco più di un anno all'estero e da poco tempo presso di noi, si è andato affermando un suo derivato: la sulfamidopiridina. Questo prodotto è conosciuto all'estero sotto diversi nomi, due principalmente: M. e B 693, Dagénan; chimicamente esso corrisponde alla 2 (paraminobenzenzolfonamido) piridina; presso di noi i prodotti corrispondenti del commercio sono: tioseptale, piridene, piridin derganil, streptosil piridina, rubraseptil.

L'introduzione del radicale piridinico ha da una parte rafforzato l'azione chemioterapica della sulfamide, dall'altra le ha conferito una speciale elettività verso alcuni germi: e cioè, se la sulfanilamide esplicava già una intensa attività sul gonococco, sul meningococco e sul pneumococco, il nuovo prodotto oltre che dimostrarsi più attivo, ha assunto nei riguardi di questi germi il carattere di un medicamento quasi specifico.

L'evolversi degli studi su questa branca della chemioterapia, ha diviso in tre gruppi i germi sensibili all'azione dei preparati sulfamidici; un primo gruppo, sensibile all'azione della semplice sulfanilamide (strepto e stafilococco); un secondo gruppo, contenente i diversi gruppi del gonococco più sensibili ai preparati del tipo uliron (4 amidobenzenzolfon-ammide-benzensolfondimetilamide); un terzo gruppo che comprende il meningococco e sopra tutto il pneumococco, sul quale ha dimostrato una grandissima attività la sulfamido-piridina.

Le pubblicazioni di questi ultimi tempi si sono dedicate allo studio della attività chemioterapica, clinica e sperimentale del M e B 693 nella polmonite e ancor più recentemente nelle meningiti.

Non è nostro compito trattare dei brillanti risultati ottenuti nella cura della polmonite e della broncopolmonite dopo l'introduzione della piridinsulfamide, risultati ormai consacrati da una larghissima serie di pubblicazioni.

Intendiamo occuparci invece, relativamente al nostro caso, dei risultati ottenuti nelle meningiti, segnatamente nella meningite pneumococcica; una ricca casistica ha già permesso delle deduzioni positive per quanto riguarda la meningite cerebrospinale epidemica, essendosi il meningococco dimostrato sensibilissimo all'azione della piridinsulfamide.

Venendo a parlare della meningite pneumococcica crediamo utile premettere alcune notizie di ordine statistico e clinico.

Secondaria a processi pneumonici, più spesso complicanza di otiti e mastoiditi pneumococciche, più raramente di endocarditi ed in casi sporadici primitiva, la meningite pneumococcica ben poco si differenzia nella sua sintomatologia dalla meningite cerebro-spinale epidemica con la quale va spesso confusa. Meningite a liquor più spesso torbido, talora francamente purulento, ma talvolta anche appena corpuscolato, sub-limpido e persino limpido.

Raramente il liquido è xantocromico, rarisimamente francamente ematico (Smith). Il germe può appartenere a tutti i tipi con una certa predilezione ai tipi III e XX.

La sintomatologia comprende tutti i segni delle meningiti purulente in genere (Kernig, Brudzinsky, I e II, Binda, Sertorelli); tachicardia, stato generale grave e confusionale, contrattura, più violenta nella forma da meningococco. Come dato ematico è caratteristico la forte leucocitosi (da 10.000 a 12.000 globuli bianchi fino a 30.000, con prevalenza dei neutrofili).

Ad una insorgenza brusca segue un decorso rapido e l'exitus è a breve scadenza. Ci pare il caso di ricordare che la prognosi della meningite pneumococcica è assolutamente infausta; praticamente mortalità del 100 % dei casi come si può dedurre dalle statistiche di numerosi autori (Schottmuller, Smeal, Kolmer, Neal, Lubarsch, Fraenkel, Verney, Applebaum, Mitchel, Wart, Allan, Sidney, ecc.). Casi isolati di guarigione vengono accertati da alcuni autori; così il Viglietta da noi ammette una mortalità del 98 %; Schiappoli, trattando della sieroterapia specifica, accenna ai casi isolati di guarigione ottenuti da Parkinson, Culper, Cruveilhier, Campbell, Simpson, Sala, Harkavy, Mignot, Mino, Arione e di altri ancora, che aggiunti a qualche altro arrivano ad una cinquantina. Al di fuori di questi casi sporadici possiamo ripetere sulla casistica di alcune migliaia di casi citati da vari autori che la prognosi della meningite pneumococcica è rapidamente mortale.

L'introduzione della terapia sulfamidica ha modificato grandemente la prognosi di questa malattia; pur restando notevolmente alta la percentuale di mortalità, i casi di guarigione vanno moltiplicandosi e le statistiche a riguardo danno già delle percentuali che si avvicinano al 50 % di successi.

Dai primi tentativi mediante la semplice terapia sulfamidica tipo Prontosil si è passati ai

trattamenti con sulfamide privata del radicale crisoidinico ottenendo, grazie all'impiego di quantità più elevate di medicamento, i primi successi.

In seguito si aggiunse alla chemioterapia la sieroterapia ed infine la somministrazione per via endorachidea ed i successi si andarono vieppiù moltiplicando; riassumiamo i nomi degli studiosi sull'argomento essendo nostra intenzione soffermarci più a lungo sul capitolo della terapia coi derivati piridinici.

Gli autori che si sono occupati del trattamento mediante semplice sulfamide non sono pochi: Latto, Landor, Galdwell, Appelbaum, Ferley, Allan, Mayer, Finland, Jonny, Gubner, Tixier, Eck, Grossiardi, Hubert, Hewe, Mitchel, Brown, Telling, Haxwell, Morton, Ewing, Hewell, Neal, ancora Finland; e recentissimamente ancora Neal, Déreux, Sappington, Favoorite. Presso di noi Deleonardi e Pellegrini (Prontosil: insuccesso).

Abbiamo creduto utile riassumere in una tabella i casi fino ad oggi pubblicati riguardanti la terapia piridinsulfamidica. I casi che vi sono esposti crediamo rappresentino una rassegna completa o quasi completa delle pubblicazioni sull'argomento.

Alla enumerazione dei casi sopra accennati abbiamo da aggiungere un recente caso di Fornara trattato con alte dosi con insuccesso; questo caso era però complicato a setticemia pneumococcica.

Un contributo di altri 17 casi è stato recentemente pubblicato da Gimbel e Burnett; di questi casi 7 sono stati coronati da successo e 10 seguiti da morte.

Un altro caso con successo viene citato da Sappington.

La raccolta di questi numerosi casi ci permette di riassumere una statistica su un totale di 39 soggetti trattati con sulfamidopiridina, con 20 guarigioni, una statistica quindi superiore al 50 % di guarigioni. Questi risultati aggiunti a quelli di poco inferiori ottenuti mediante la semplice terapia sulfamidica ci permettono di concludere che l'introduzione dei nuovi preparati chemioterapici ha abbassato quelle cifre di mortalità cui abbiamo in precedenza accennato dal 99-100 % dei casi intorno al 50 %. Della posologia e delle vie di somministrazione del medicamento parleremo trattando del nostro caso.

DESCRIZIONE DEL CASO. — Virginia C., età anni 27, professione casalinga, coniugata, nata e domiciliata a Milano.

Anamnesi famigliare: Padre vivente, gode buona salute. La madre pure vivente è sofferente di

AUTORE	ETA'	LIQUOR	DOSAGGIO	ESITO
Robertson	14 anni	99 elementi pneumococco su striscio e in coltura.	Primo giorno 2 gr. ogni 4 ore; secondo giorno gr. 1,5; il terzo gr. 1; dal quinto in poi 0,5 gr. ogni 4 ore	Guarigione
Reid G. C. K. Dyk S. C.	7 anni	Liquor verdastro pneumococco su striscio e in coltura	Prima dose 1 gr. poi 0,5 ogni 4 ore per i primi giorni, poi ogni 6 ore; 29 gr. totali	Guarigione
Cunningham	47 anni	Liquor torbido, 1460 elementi, pneumococco tipo I in coltura	Sulfamide 15 gr. in 30 ore, sulfamidopiridina gr. 50 in 7 giorni e mezzo.	Guarigione
Douglas Mc Alpine e Crewdson T.	24 anni	Liquor scarsamente torbido. 2800 elem. pneumococco su striscio e in coltura.	25 gr. in totale in 7 giorni, M. e B. 693.	Guarigione
Verney S. C.	7 anni	Liquido torbido a pressione aumentata, pneumococco tipo 10° in coltura	1 cc. intramuscolo ogni 4 ore per 7 giorni; poi gr. 6,25 per os., M. e B. 693 e suo sale sodico	Guarigione
Aitchinson J. D.	20 mesi	Liquor torbido pneumococco tipo 16° in coltura	0,25 gr. 4 volte al giorno; 29 gr. totali	Morte
Dowds J. H.	Adulto	Reperto di autopsia di meningite pneumococcica	1 gr. 4 volte al di	Morte
Dunlop H. e Laurie J.	9 anni	Liquor torbido; pneumococco su striscio	24,5 gr. totali	Guarigione
Oppenheimer C. Caso I.	28 anni	Liquor torbido; pneumococco su striscio ed in coltura tipo 4°; 5000 elem.	1 gr. ogni 6 ore; 12 gr. totali + 6 gr. di sulfanilamide	Guarigione
Id.: Caso II.	5 anni	Liquor torbido pneumococco su striscio ed in coltura 5400 elem.	1 gr. ogni 4 ore	Morte
Id.: Caso III	30 anni	Liquor torbido pneumococco su striscio ed in coltura 3° 14000 elem.	40 gr. totali	Guarigione
Id.: Caso IV.	53 anni	Liquor torbido pneumococco in coltura	11 gr. in 42 ore	Morte
Id.: Caso V.	6 anni	Liquor torbido pneumococco su striscio	Unica dose di un gr.	Morte
Kenneth May	2 a. e mezz	Liquor torbido pneumococco in coltura tipo 10°	0,25 gr. ogni 4 ore	Morte
Cable Verbey S.	7 anni	Liquor torbido pneumococco in coltura tipo 10°	1 cc. intramuscolo ogni 4 ore per 7 giorni, quindi gr. 6,25 per os	Guarigione

AUTORE	ETA'	LIQUOR	DOSAGGIO	ESITO
Ramon P. S.	34 anni	Liquor limpido; pneumococco in cultura. 61 elementi	1 gr. ogni 3 ore per otto giorni poi 3 gr. al di; 80 gr. totali	Guarigione
Cutts M. e Gregory K. K.	14 anni	Liquor torbido pneumococco in cultura, tipo 20 ^a , 4000 elementi	Da 5 a 6 gr. al giorno per 15 giorni poi 3 grammi fino a guarigione	Guarigione
Célice J. E. Sealhat	63 anni	Liquor sublimpido pneumococco su striscio 275 elementi	3 gr. di piridina sulfamide semplice in sol. al 6%; Intram. al giorno	Morte
Bertrand Fontaine e Schneider M. J.	43 anni	Liquor torbido pneumococco su striscio ed in cultura 1162 elementi.	1 gr. endovena 2 gr. intram. 2 gr. per os al giorno	Morte
Canuy M	Adulto	Liquor purulento pneumococco su striscio	2 gr. al giorno	Guarigione

grave ipertensione tanto che ha dovuto ripetutamente ricorrere a sottrazioni sanguigne.

Anamnesi personale remota: Nata a termine da parto eutocico, allattamento materno, primi atti fisiologici normali; nella prima infanzia ebbe a soffrire di una grave forma scarlattinosa da cui residuò una endocardite mitralica: non pare abbia avuto complicazioni renali. Nulla di rilevante nella seconda infanzia. Mestruada a 10 anni, mestruazioni regolari per l'epoca, abbondanti per la quantità. Si sposò all'età di 21 anni. Dopo due anni ebbe la prima gravidanza complicata ad una affezione renale che rese necessario il ricovero in clinica, dove venne riscontrata ipertensione massima di 200 mm. Hg e grave albuminuria (11 per 1000). Questo stato di cose rese necessario il parto strumentale che venne espletato al compiersi dell'ottavo mese; puerperio normale, tanto che dopo 40 giorni l'A. venne rilasciata completamente ristabilita.

La madre riferisce che durante questo periodo la pressione arteriosa era notevolmente elevata si da raggiungere i 300 mm. di mercurio. Il bimbo venne allattato dalla madre, vive e gode buona salute. L'a. ha goduto buona salute fino all'anno scorso quando in seguito ad un aborto settico dovette essere nuovamente ricoverata in clinica ostetrica e sottoposta a raschiamento.

Anche questa volta venne riscontrata albuminuria e ipertensione. Uscita dalla clinica l'a. è ritornata in buone condizioni di salute: ebbe a lamentare solo qualche cefalea che cedeva però all'uso di comuni analgesici.

Anamnesi personale prossima. Nella sera del 14 settembre l'a. è stata improvvisamente colpita da una intensa cefalea accompagnata da vomito: i fenomeni si sono presentati improvvisamente tanto che l'a. che si trovava fuori casa, ha dovuto essere riaccompagnata a domicilio. Questo stato di cose dura da due giorni.

Cefalea intensa, vomito e sensorio gravemente

obnubilato per una profonda sonnolenza. Il perdurare di questo stato di cose, tendente ad aggravarsi, ha consigliato il ricovero d'urgenza. L'a. entra in Istituto il 18 settembre 1939.

Esame obiettivo generale: Al momento dell'ingresso l'a. è in uno stato che fa temere prossimo il coma; la coscienza è fortemente obnubilata tanto che la parola viene emessa solo dopo insistente interrogatorio e con frequenti contraddizioni.

Il decubito è preferibilmente sul fianco con flessione delle gambe sulle coscie e delle coscie sul bacino (atteggiamento « a cane di fucile »).

Cute normale, adipi sottocutaneo ben conservato, muscolatura trofica, con turbe del tono esposte più oltre. Apparato scheletrico ed articolare in condizioni normali.

Polso raro, piccolo, teso, ritmico. Temp. 37°.4. R. 16, pressione arteriosa 230 N/155.

Esame obiettivo particolare: Capo. I movimenti di lateralità e di flessione sono notevolmente ridotti e contrastati da vivo dolore e da rigidità muscolare alla nuca e dei trapezi.

Alla pressione sui nervi cranici il V si dimostra iperalgesico; è risvegliabile una dolorabilità abbastanza viva alla pressione sulla regione corrispondente al forame stilo-mastoideo (segno del Sertorelli).

L'esplorazione della dolorabilità alla pressione sui seni frontali e mascellare, sull'apofisi mastoidea è negativa.

Occhio. Rime palpebrali normalmente e simmetricamente ampie: riflesso congiuntivale e corneale presente.

Muscolatura estrinseca del globo oculare normalmente efficiente; solo a tratti l'a. accenna ad una visione diplopica nella visione forzata verso destra.

I riflessi alla luce sono un poco torpidi, sono normali i riflessi dell'accomodamento e della convergenza.

Presente pure il riflesso consensuale alla luce. A riposo le pupille sono isocoriche, lievemente miotiche.

L'intensa illuminazione provoca sofferenza; dolorosa è la pressione sui bulbi oculari. Visus conservato.

Nulla a carico dell'orecchio esterno e medio; nulla a carico del naso. La lingua è mobile e bene esposta; lievemente patinosa, umida; lieve arrossamento dell'oro-faringe.

Collo. Cilindrico. Per la accennata rigidità la motilità vi è difficoltà e dolorosa; presente il segno di Binda. Non vi sono turgori venosi, la tiroide è normale.

Torace. Di conformazione normale, piuttosto ampio. Alla ispezione vi è buona espansibilità e così pure alla palpazione che non risveglia punti particolarmente dolorosi.

F. V. T. ben trasmesso su tutto l'ambito. Alla percussione suono chiaro polmonare su tutto l'ambito; basi mobili in modo simmetrico; apici normalmente conformati secondo gli schemi di Krönig e Goldscheider. Alla ascoltazione murmure vescicolare normale su tutto l'ambito.

Cuore. Ito non visibile. Lo si apprezza alla palpazione in V spazio 1 cm. all'esterno della emiclavare.

Non si apprezzano fremiti alla palpazione. Alla percussione l'aia di ottusità relativa dimostra un accento alla conformazione a scarpa per aumento di volume del ventricolo sinistro.

I diametri principali sono i seguenti:

Fascio vascolare cm. 5.

Diametro mucro-aortico cm. 16.

Diametro trasverso massimo cm. 11,5.

Marginale sinistra in III spazio cm. 6 in IV spazio cm. 8 dalla medio sternale.

Marginale destra cm. 3 dalla medio sternale.

Angolo epato-cardiaco retto in 4° spazio, 5° costa. L'ito percussorio coincide coll'ito palpatório. Alla ascoltazione soffio sistolico dolce alla punta a scarsa diffusione; 2° tono vibrato sull'aorta con lieve impurità protodiastolica.

Addome. Pianeggiante. Cicatrice ombellicale normalmente intossata. Non reti venose. Dermografismo rosso intenso e pertinace.

Alla percussione lieve ingrandimento della milza e del fegato. Allo stomaco nulla di particolare. La grande curvatura giunge 2 dita trasverse al disopra della ombellicale trasversa.

Alla palpazione il fegato si apprezza all'acme della ispirazione.

All'acme dell'ispirazione è pure appena apprezzabile il polo inferiore della milza.

Esame neurologico: Abbiamo accennato alla presenza dello stato di rigidità nucale, alla positività dei sintomi di Sertorelli e di Binda. Aggiungiamo che i sintomi di irritazione meningea si completano nella presenza dei due segni di Brudzinsky, del segno di Kernig, espressione di uno stato di rigidità esteso ai muscoli del tronco e degli arti inferiori. I riflessi superficiali sono presenti e non deviati dalla norma. Per i riflessi profondi, lieve torpidità dei rotulei. La sensibilità dolorosa è esaltata da uno stato di iperestesia cutanea.

Normale la sensibilità tattile e termica.

Dermografismo, come si è già accennato, rosso, intenso e pertinace.

La deambulazione è resa difficile dalla posi-

tività del Kernig anche nella stazione eretta; assente il segno di Romberg.

I dati anamnestici, lo stato precomatoso dell'A., la notevole ipertensione, il vomito e la cefalea ci fanno primitivamente orientare verso un quadro uremico per quanto l'evidenza dei segni meningei ci lasci perplessi; riteniamo opportuna un'immediata puntura lombare dalla quale otteniamo reperti di carattere nettamente meningitico. Pressione iniziale cc. 62, pressione terminale cc. 45 dopo estrazione di 15 cc. di liquor.

Manovra di Queckenstedt positiva fino a 76 cc. I caratteri del liquor sono i seguenti: torbido, nettamente emorragico, dopo centrifugazione xantocromico.

Albumina 0,70 % (Nissl). Pandy +++; Noguchi +++; Weichbrodt ++; Nonne Appelt ++.

Reazione di Wassermann: negativa.

Esame citometrico. Leucociti 27 per mmc. Presenza di neutrofili e linfociti nel rapporto 2 a 1. Numerosissime emazie ben conservate.

Si semina il liquor in terreno di cultura.

L'esame del sangue periferico ci dà i seguenti risultati: Globuli rossi 4.100.000; globuli bianchi 12.400; emoglobina 84 %; valore globulare 1,05.

Formula leucocitaria N. 77 %, E. 1 %, B. 0 %, L. 18 %, M. 4 %.

Nulla è rilevabile a carico della serie rossa.

Facciamo praticare nello stesso giorno d'ingresso l'esame del fondo oculare che si traduce nel seguente reperto: intensa stasi venosa con papilla sfumata in entrambi gli occhi. Praticiamo un salasso e una flebotomia ipertonica clorurata. Il giorno seguente la temperatura si eleva fino a 38,2, ripetiamo la puntura lombare, la quale ci dà pressapoco gli stessi reperti della puntura praticata il giorno 18. Nel frattempo l'esame dell'urea sanguigna unitamente all'esame delle urine modificano l'indirizzo diagnostico; infatti l'urea ipobromitica è di gr. 0,45 per ‰ sul siero di sangue.

L'esame delle urine è il seguente: reazione acida ps. 1020 limpide.

Albumina presente (velo); zucchero assente; acetone assente; indacano tracce.

Sedimento: qualche globulo bianco scarse cellule di sfaldamento assenza di globuli rossi e di cilindri.

Le condizioni generali dell'A. si aggravano ulteriormente, la coscienza è profondamente obnubilata, la rigidità nucale e dei muscoli delle doccie paravertebrali è divenuta violenta tanto che l'ammalata mantiene quasi costantemente una posizione in opistolono.

Non viene modificata la terapia in considerazione del fatto che l'emocultura praticata sul liquor estratto il giorno 18 è rimasta negativa.

Nei giorni 20, 21, 22 la febbre va elevandosi ed avvicinandosi a 39°. Il giorno 23 vedendo che la terapia fino ad ora praticata non ha arrecato nessun vantaggio si ripete la puntura lombare e dopo aver sottratto una corrispondente quantità di liquor si introducono 30 cc. di siero antime-ningococcico.

L'esame del liquor nuovamente praticato ci dà il seguente risultato: liquor nettamente xantocromico, ancora ematico (prevale ora la xantocromia). P. I. 42. P. T. 22, 114 elementi per mmc. Il risultato più interessante ci è dato dall'esame microscopico del centrifugato.

Vi si osservano emazie più o meno ben conservate, dei gruppetti di polinucleari talora frammentati a qualche elemento endoteliale in degenerazione idropica. Netta prevalenza dei polinucleari nei confronti dei linfociti.

La colorazione col metodo di Gram ci permette di porre in rilievo la presenza di diplococchi grampositivi morfologicamente identici al diplococco di Fraenkel per la forma a fiamma di candela e per la presenza di una capsula.

Completiamo gli esami di laboratorio, coi seguenti risultati: la glicorrachia sul liquor praticata sul liquido estratto nella giornata di ieri ci dà su due differenti ricerche i valori di 0,43 e di 0,48 %. La cultura del liquor rinnovata riesce ancora negativa.

Emocultura: negativa; reazione di Wassermann: negativa; reazione di Sachs: negativa; reazione di Kahn: negativa; Cutireazione alla tubercolina: negativa.

Cultura del secreto faringeo: positiva per presenza di diplostreptococchi grampositivi.

Sebbene le culture del liquor siano risultate negative il reperto batterioscopico della presenza di diplococchi nel liquor confermato da una nuova puntura lombare, orienta la diagnosi nel senso di una meningite da pneumococco e di conseguenza si attua una terapia piridinsulfamidica che indichiamo giorno per giorno unitamente al decorso della malattia.

Giorno 23: vengono somministrate 12 compresse da gr. 0,50 di piridinsulfamide (Tioseptale) alla dose di due compresse ogni 4 ore con un totale di 6 grammi nelle 24 ore.

Si aggiunge una terapia sintomatica diretta a sostenere le forze del cuore, essendo la pressione scesa a 190 ed il polso salito a 112 battiti al minuto. Leucocitosi: 13400.

Giorno 24: dopo aver ripetuto la puntura lombare con la somministrazione endorachidea di cc. 30 di siero antimeningococcico si continua la terapia sulfamidica portando la dose totale nelle 24 ore a 5 grammi secondo lo schema seguente: 2 + 1 + 2 + 1 + 2 + 2 compresse sempre s'intende lasciando tra l'una e l'altra dose l'intervallo di 4 ore.

L'esame microscopico del centrifugato del liquor ha confermato la presenza di diplococchi grampositivi e coi caratteri morfologici dei pneumococchi. Le condizioni generali dell'ammalata sono sempre gravi e lo stato di rigidità ci pare anzi accentuato, si nota solo una lieve diminuzione della temperatura.

Giorno 25: il dosaggio del medicamento è lo stesso di quello del giorno precedente. Pur permanendo gravi le condizioni dell'ammalata, è evidente una forte diminuzione della temperatura.

Giorno 26: il miglioramento è ora evidente; nella giornata la dose di piridinsulfamide viene ridotta a gr. 3 somministrando una compressa ogni 4 ore; il massimo della temperatura è di 37°,5; diminuzione della rigidità nucale, sensorio più libero, miglioramento anche soggettivo. Globuli bianchi 10.400.

Giorno 27: la dose di tioseptale è quella del giorno precedente (gr. 3). Pur essendo evidente il miglioramento dell'ammalata, verso sera abbiamo un aumento della temperatura.

Giorno 28: ancora 3 gr. di piridinsulfamide.

Nella giornata l'a. ha un ulteriore aumento di temperatura fino a 38°,6; la ragione di questo rialzo di temperatura viene chiarita dalla presenza di elementi di urticaria sparsi per tutto il corpo e si ritiene trattarsi di una reazione febbrile alle introduzioni di siero dei giorni 23 e 24, perciò si fa una terapia calcica endovenosa.

Giorno 29 settembre: la forma da siero è in regressione; la temperatura nella giornata supera di poco 37°. Viene sospesa la terapia sulfamidopiridinica.

Giorni 30 settembre e 1-2 ottobre: durante questi giorni la sindrome meningea va progressivamente attenuandosi, vi è solo una modica rigidità nucale; i movimenti spontanei di lateralità e di flessione del capo sono ritornati quasi normali; permangono solo una modica cefalea, un accenno al Kernig e vivacità del dermatografismo. La coscienza dell'a. va chiaramente riprendendo, lasciando il posto ad una tendenza melanconica espressa da facilità al pianto. La pressione arteriosa in questi giorni si è mantenuta su un livello medio di 195/150. I globuli bianchi nel sangue scendono progressivamente sino alla cifra di 8400.

Giorni 3, 4, 5, 6 e 7 ottobre: riprendiamo la terapia sulfamidica alla dose di 3 grammi al giorno sempre per via orale mediante una compressa ogni 4 ore. Durante questi giorni la temperatura subisce una ulteriore diminuzione riducendosi ad una temperatura intermittente con massimi a 37° e qualche decimo.

Giorno 12 ottobre: puntura lombare; pressione iniziale 58 cc.; P. T. 38 cc.

Manovra di Queckenstedt positiva fino a 80 cc. Vengono estratti 40 cc. di liquor, limpido, xantocromico.

Albumina 0,50 %, Pandi ++, Noguchi ++, Weichbrodt ++, Nonne Appelt ++; 6 elementi per mmc. in prevalenza neutrofili, qualche emazia ben conservata. L'esame batterioscopico del sedimento non conferma la presenza di diplococchi grampositivi.

Nei giorni seguenti l'ammalata continua a migliorare.

La cefalea scompare definitivamente così come la rigidità e gli altri segni di irritazione meningea. Apiressia completa. In relazione al fatto che il trattamento sulfamidopiridinico ha una nota azione sulla mielopoiesi, manteniamo frequente il conteggio dei globuli bianchi, che scendono ad un minimo di 4600 elementi per mmc. Unitamente a questo fatto ricorderemo come l'unica manifestazione tossica riscontrata nell'a. durante il trattamento chemioterapico è stata una cianosi alle labbra unitamente a qualche accenno a disturbi di tipo nauseoso. La formula leucocitaria tardivamente ripetuta è la seguente: N. 70 %, L. 26 %, E. 1 %, M. 3 % (14 ottobre).

Prima di dimettere l'a. pratichiamo una nuova puntura lombare. Questa viene eseguita in data 3 novembre e ci dà il seguente reperto: P. I. cc. 56, P. T. cc. 32.

Vengono estratti cc. 40 di liquor limpido a trasparenza giallognola. Albumina 0,30 % Pandi +; Noguchi Weichbrodt: Nonne Appelt debolmente positive.

Un elemento per mmc.; assenti le emazie.

R. Wassermann: negativa.

L'a. esce dall'Istituto il giorno 5 novembre 1939.

Ci viene riferito dopo una ventina di giorni dalla paziente stessa di non aver avuto più alcun disturbo se non un certo disorientamento psichico ed una attenuazione della memoria, che si accompagnano però ad un lento ma progressivo miglioramento.

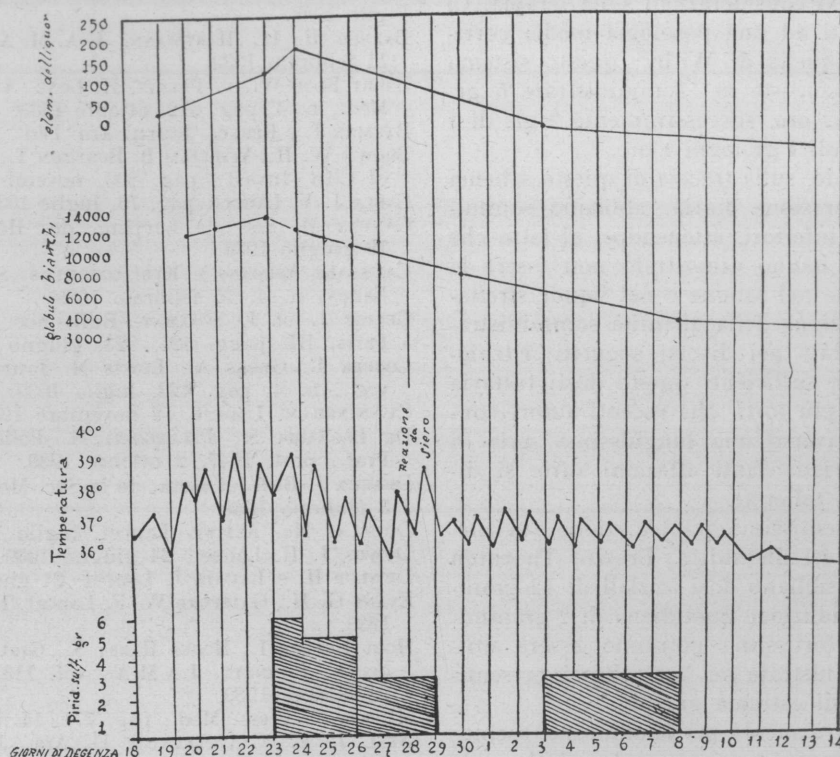
Rimarcheremo soltanto la permanenza dell'ipertensione arteriosa aggirantesi su un valore di 200/150.

Rivediamo ancora l'ammalata il 13 dicembre e constatiamo la permanenza dello stato

verso l'esame di una numerosa serie di casi una sola volta ho visto citato un liquor francamente ematico (Smith); mentre è meno raro un certo grado di xantocromia.

Nel caso studiato si può presumere che il raro carattere emorragico abbia una correlazione col fatto che la malata, già nefropatica in gravidanza era fortemente ipertesa: questa concordanza che si suole annoverare fra le possibili cause di emorragia meningea primitiva,

TAVOLA RIASSUNTIVA DEL CASO IN RELAZIONE AL TRATTAMENTO CURATIVO



ipertensivo; nessuna sintomatologia che ricordi la forma sofferta, anche le condizioni psichiche hanno ripreso la perfetta normalità.

Esposto cronologicamente il caso sono possibili alcune considerazioni. La natura meningitica della forma in esame poteva ammettersi in base alla sintomatologia ricca di un corredo di sintomi meningei, che vanno dall'atteggiamento dell'ammalata, ai segni di Kernig, di Brudzinsky, ecc. in un quadro di infezione acuta. E l'esame del liquor, colla pleiocitosi neutrofila e la positività evidente delle reazioni, potevano confortare tale diagnosi; tuttavia la presenza di sangue nel liquido cefalo-rachidiano era tale da potere anche far dipendere da essa la positività di quelle reazioni.

A proposito di liquor emorragico nella meningite da pneumococco, ricordo che attra-

è verosimile abbia favorito l'azione del processo infiammatorio e precisamente in senso emorragico.

A ritenere che il processo fosse essenzialmente meningitico e subordinatamente emorragico, ci sembra importante il reperto batterioscopico di pneumococchi nel liquor, ripetutamente constatato.

Non ci è stato possibile ottenere in cultura il germe; ma un certo ritardo dalla presa del liquor alla semina, susseguentemente la iniezione di siero nel rachide, infine l'azione stessa dei sulfamidici, sono probabilmente la causa di questo mancato reperto.

Sul reperto batterioscopico si può obiettare che alcuni autori avrebbero riscontrato casi di germi nel liquor senza sintomatologia; ciò per altro è ammesso soltanto da pochi autori e i

casi da essi descritti non ammettono un avvicinamento colla forma sicuramente meningitica su esposta e d'altra parte non si trattava di rari germi ma di pneumococchi rilevati in buon numero e ripetutamente.

Nessun dubbio quindi sulla diagnosi eziologica. Non ultima considerazione infine quella del risultato terapeutico ottenuto a mezzo dei preparati sulfamidici e segnatamente dei loro derivati piridinici, ai quali si attribuisce una particolare attività precisamente per le infezioni pneumococciche.

Ancora brevi considerazioni sulla terapia. Ci siamo attenuti ad una posologia media corrispondente a quella di Witby: questo sistema di dosaggio consiste nel somministrare 5 gr. nelle prime 12 ore, successivamente 2 gr. di 4 in 4 ore, quindi 1 gr. ogni 4 ore.

Come si vede, sulla traccia di questo schema di somministrazione oraria, abbiamo somministrato dosi inferiori, attenendoci al fatto che recenti studi hanno dimostrato non essere la concentrazione nel sangue e nel liquor strettamente in funzione della quantità somministrata, ma variabile nei diversi soggetti; riteniamo in genere sufficienti queste dosi; tuttavia anche quelle più forti, che recenti autori consigliano, attraverso una lunghissima serie di osservazioni riguardanti affezioni varie si dimostrano ben tollerate.

In una recentissima pubblicazione sui metodi di terapia sulfamidica, Brown, Thornton e Wilson consigliano dosi iniziali di 12 grammi con una riduzione quotidiana di 2 grammi. Queste dosi fortissime potranno essere utilizzate somministrate nei casi che si presentano con note di estrema gravità.

In particolare ancora per la sindrome meningitica la somministrazione endorachidea, da noi non seguita per mancanza di preparati adatti, è raccomandata da numerosi autori, limitatamente ai preparati sulfamidici semplici; soltanto in vari casi sono stati sperimentati quelli piridinici: il loro uso attende in questo campo una ulteriore esperienza.

RIASSUNTO.

L'A. descrive un caso di meningite emorragica da pneumococco con caratteristiche par-

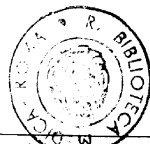
ticolari legate alla sintomatologia clinica del caso e ad uno stato di notevole ipertensione del soggetto.

Il caso stesso ha avuto esito favorevole e la guarigione è legata ad un trattamento chemioterapico espletato mediante la sulfamidopiridina.

BIBLIOGRAFIA.

- AITCHINSON J. D. *Lancet*, 24 giugno, pag. 1436, 1939.
 ALLAN B. WARD B. SIDNEY MAYER RUSSEL W. Am. Journ. of Med. Scien., vol. 196, pag. 99, luglio 1938.
 BARNED H. L., HARTMANN. J. A. M. A., pag. 518, 11 febbraio 1939.
 BARRY BOOD W., v. PERRIN, H. LONG. *Ann. of Inter. Med.*, n. 4, pag. 612, ottobre 1939.
 BASMAN J. e PERLEJ. *Journ. Am. Ped.*, n. 183, 1937.
 BROWN W. H., WILLIAM B. HORTON T., ecc. *Journ. of Clin. Invest.*, pag. 803, novembre 1939.
 CABLE J. V. *Lancet*, pag. 73, luglio 1939.
 CANUYT M. Soc. de Laryng. des Hôp de Paris, 19 giugno 1939.
 CAUSSADE NEIMANS e KYRIACOPOULOS. Soc. Med. de Nancy, n. 4, 15 febbraio 1939.
 CELICE J. et J. SOALHAT. *Bull. Soc. Med. Hôp.*, Paris, III, pagg. 521, 923, giugno 1939.
 COOPER J., GROSS A., LEWIS M. *Journ. Clin. Invest.*, n. 4, pag. 423, luglio 1939.
 GUNNINGHAM. *Lancet*, 12 novembre 1938.
 DE LEONARDI S., PELLEGRINI M. Policlinico, Sez. Prat., prat. 1747, 2 ottobre 1939.
 DEREUX J. *Bull. et Mem. de la Soc. Med. des Hôp.*, 3 febbraio 1939.
 DOUGLAS MC. ALPINE. *Lancet*, luglio 1938.
 DOWDS J. H. *Lancet*, 24 giugno 1939.
 DUNLOP H. e LAURIE J. *Lancet*, 24 giugno 1939.
 EVANS G. M., GAISFORD W. F. *Lancet*, II, pag. 1419, 1938.
 HODY HORACE I., HODES HARRY S., GIRUBEL e GEORGE W. BURNETT. J.A.M.A., vol. 113, pag. 1614, 28 ottobre 1939.
 HUBERT C. *Press. Med.*, pag. 771, 14 maggio 1938.
 NEAL J. B. e APPLEBAUM E. Am. Journ. Med. Scien., n. 195, pag. 175, 1938.
 NEAL J. J.A.M.A., pag. 1353, 28 ottobre 1938.
 REID G. C. K. e DYKE, *Lancet*, II, pag. 619, settembre 1938.
 ROBERTSON. *Lancet*, 24 settembre 1938.
 RONALD C. MC. KEITH. *Lancet*, 13 maggio 1939.
 SAPPINGTON S. W. e GRANT o FAVORITE. *Ann. of Intern. Med.*, n. 4, pag. 376, ottobre 1939.
 SCHIAPPOLI F. *Rif. Med.*, pag. 1439, 30 settembre.
 SMITH H. R. J.A.M.A., pag. 1845, 1935.
 TELLING MAXWELL. *Lancet*, I, pag. 1391, 1938.
 TIXIER L. ECK GROSSIARD. Soc. de Ped., 15 maggio 1938.
 WHITBY LIONEL E. *Lancet*, I, pag. 1210, 1938.

889537



"IL POLICLINICO,"

PERIODICO DI MEDICINA, CHIRURGIA E IGIENE

fondato nel 1893 da Guido Baccelli e Francesco Durante

diretto dai proff. CESARE FRUGONI e ROBERTO ALESSANDRI

Collaboratori: Clinici, Professori e Dottori Italiani e stranieri

Si pubblica a ROMA in tre sezioni distinte:

Medica - Chirurgica - Pratica

IL POLICLINICO

nella sua parte originale (Archivi) pubblica i lavori dei più distinti clinici e cultori delle scienze mediche, riccamente illustrati, sicchè i lettori vi troveranno il riflesso di tutta l'attività italiana nel campo della medicina, della chirurgia e dell'igiene.

LA SEZIONE PRATICA

che per sè stessa costituisce un periodico completo, contiene lavori originali d'indole pratica, note di medicina scientifica, note preventive, e tiene i lettori al corrente di tutto il movimento delle discipline mediche in Italia e all'estero. Pubblica accurate riviste in ogni ramo delle discipline suddette, occupandosi soprattutto di ciò che riguarda l'applicazione pratica. Tali riviste sono redatte da studiosi specializzati.

Non trascura di tenere informati i lettori sulle scoperte ed applicazioni nuove, sui rimedi nuovi e nuovi metodi di cura, sui nuovi strumenti, ecc. Contiene anche un ricettario con le migliori e più recenti formule.

Pubblica brevi ma sufficienti relazioni delle sedute di Accademie, Società e Congressi di Medicina, e di quanto si viene operando nei principali centri scientifici.

Contiene accurate recensioni dei libri editi recentemente in Italia e fuori. Fa posto alla legislazione e alla politica sanitaria e alle disposizioni sanitarie emanate dal Ministero dell'Interno, nonchè ad una scelta e accurata Giurisprudenza riguardante l'esercizio professionale.

Prospetta i problemi d'interesse corporativistico e professionale e tutela efficacemente la classe medica.

Reca tutte le notizie che possono interessare il ceto medico: Promozioni, Nomine, Concorsi, Esami, Cronaca varia, dell'Italia e dell'Estero.

Tiene corrispondenza con tutti quegli abbonati che si rivolgono al « Policlino » per questioni d'interesse scientifico, pratico e professionale.

A questo scopo dedica rubriche speciali e fornisce tutte quelle informazioni e notizie che gli vengono richieste.

LE TRE SEZIONI DEL POLICLINICO

per gl'importanti lavori originali, per le copiose e svariate riviste, per le numerose rubriche d'interesse pratico e professionale, sono i giornali di medicina e chirurgia più completi e meglio rispondenti alle esigenze dei tempi moderni.

PREZZI DI ABBONAMENTO ANNUO		Italia	Estero	
Singoli:				
1) Alla sola sezione pratica (settimanale)	L. 80	—	L. 125	Il Policlino si pubblica sei volte il mese. La Sezione medica e la Sezione chirurgica si pubblicano ciascuna in fascicoli mensili illustrati di 48-64 pagine ed oltre, che in fine d'anno formano due distinti volumi. La Sezione pratica si pubblica una volta la settimana in fascicoli di 32-36-40 pagine, oltre la copertina.
1-a) Alla sola sezione medica (mensile)	» 60	—	» 70	
1-b) Alla sola sezione chirurgica (mensile)	» 60	—	» 70	
Cumulativi:				
2) Alle due sezioni (pratica e medica)	» 125	—	» 180	
3) Alle due sezioni (pratica e chirurgica)	» 125	—	» 180	
4) Alle tre sezioni (pratica, medica e chirurgica)	» 165	—	» 220	
Un numero della sezione medica o chirurgica		L. 6,	della pratica L. 4	

► Gli abbonamenti hanno unica decorrenza dal 1° di gennaio di ogni anno —

L'abbonamento non disdetto prima del 1° Dicembre, si intende confermato per l'anno successivo

Indirizzare Vaglia postale, Chèques e Vaglia Bancari all'editore del "Policlino", LUIGI POZZI

Uffici di Redazione e Amministrazione: Via Sistina, 14 — Roma (Telefono 42-309)