

Mia 1373/6

Prof. TOMMASO PONTANO

LA MALATTIA DI NICOLAS E FAVRE
NEL CAMPO DELLA MEDICINA INTERNA.

(A proposito di un caso cronico con sindrome tardiva, rettocolica, ulcerosa, stenossante, con epatosplenomegalia a tipo cirrotico).

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



DITTA TIPOGRAFIA CUGGANI
ROMA - VIA DELLA PACE, 35
1941-XIX

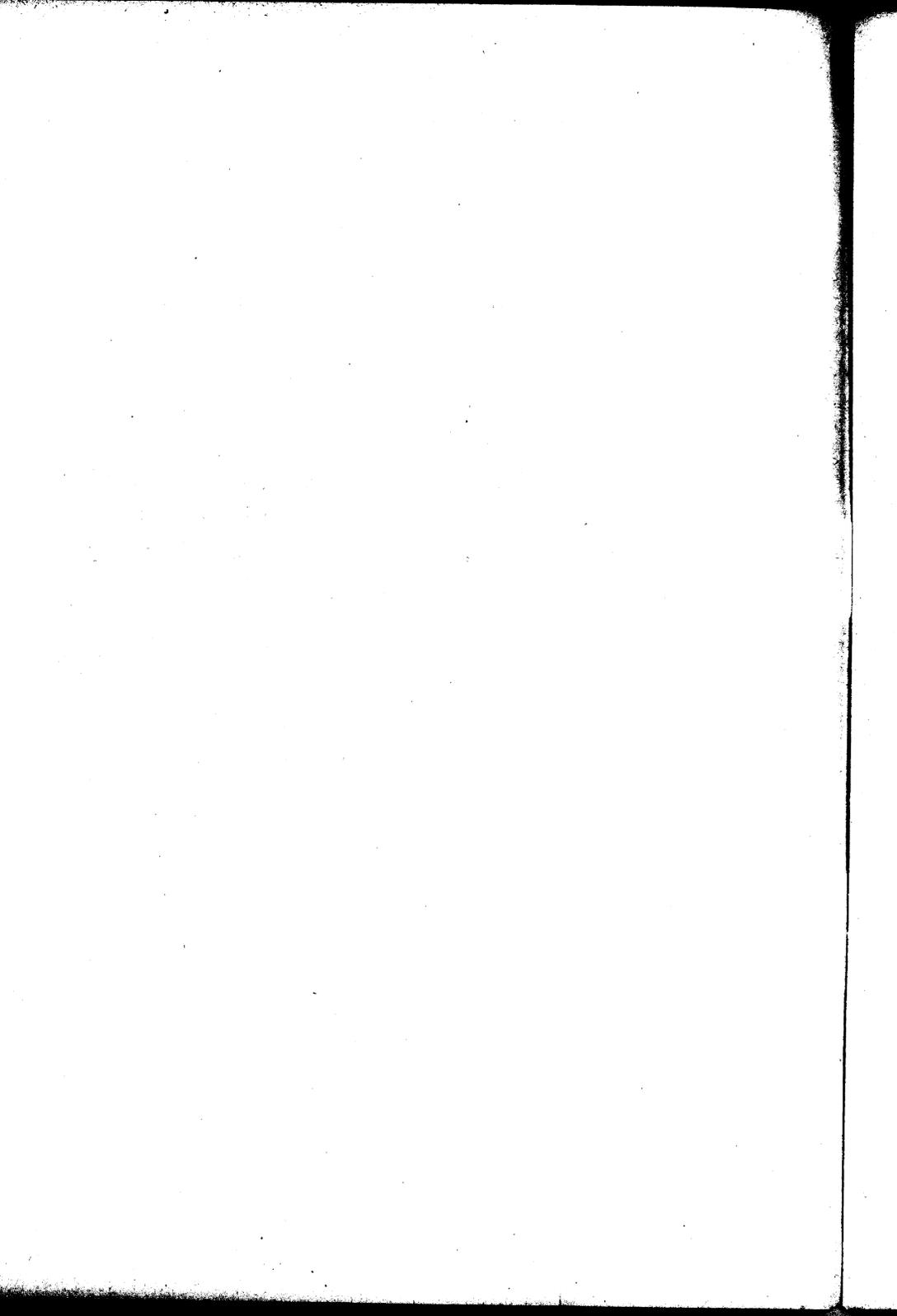


POLICLINICO UMBERTO I — ROMA — VI PADIGLIONE
Direttore: PROF. T. PONTANO

PROF. TOMMASO PONTANO, PRIMARIO E DOCENTE

La malattia di Nicolas e Favre nel campo della medicina interna. (A proposito di un caso cronico con sindrome tardiva, rettocolica, ulcerosa, stenosante, con epatosplenomegalia a tipo cirrotico).

*Comunicazione alla Sedula del 31 maggio 1941-XIX
della Reale Accademia Medica di Roma*



Dal 1913 ad oggi la letteratura medica si è arricchita di circa 2000 contributi riguardanti la *granulomatosi inguinale benigna*. Le denominazioni più svariate sono state attribuite alla malattia dagli studiosi, specializzati quasi tutti nello studio delle malattie veneree.

L'uso più comune accetta la denominazione, che circoscrive la malattia alle manifestazioni inguinali (*poroadenite inguinale, granulomatosi inguinale subacuta, linfogranuloma inguinale benigno*); anche il titolo di monografie recenti, il tema di relazione del recente congresso della specialità intitolano la malattia alla localizzazione inguinale; se si vuole trovare una larga esposizione dell'argomento bisogna ricorrere ai giornali della specialità, nei quali si parla di *quarta malattia venerea*.

Rara la trattazione clinica dell'argomento nei giornali di medicina interna, in qualche giornale di bacteriologia è sviscerato il problema etologico; i clinici generali mostrano di disinteressarsi del problema, se si deve giudicare dalla produzione scientifica di questi ultimi anni.

Ma proprio in questi ultimi anni i più competenti studiosi specializzati hanno allargato la visione del problema, hanno preferito al ristretto concetto di poroadenite inguinale quello più vasto di *malattia di Nicolas e Favre*, ed hanno spianato la via ai clinici, quando hanno dimostrato che nella etiologia di alcuni quadri morbosi e di alcune malattie a patogenesi oscura, è in causa o può essere sospettata l'azione del virus poroadenitico.

Timidamente giornali di specialità gastrointestinale e di ostetricia cominciano ad occuparsi del problema, che risulta così avere confini assai più larghi.

Noi dobbiamo riconoscere il grande merito agli studiosi specializzati per aver identificato un capitolo nuovo di patologia, e per averlo anche sviscerato, dobbiamo accettare l'invito a collaborare; per la malattia di N. e F. si sta avverando quanto si verificò per un'altra malattia, con la quale essa ha tante analogie, per la sifilide, la cui conoscenza ha illuminato tutti i campi della patologia e della clinica medica.

* * *

Le tappe seguite dalle conoscenze sulla malattia di N. e F. si possono brevemente riassumere: DURAND, NICOLAS e FAVRE nel 1913 fissarono dati clinici ed anatomopatologici, in base ai quali una particolare adenite inguinale poteva essere distinta dalle numerose adeniti inguinali secondarie (tubercolari, da ulcera molle etc.): come in tutte le scoperte scientifiche non mancano i precursori, ma il merito di avere intuito l'esistenza di una malattia a sè spetta indiscutibilmente agli studiosi lionesi. La malattia è caratterizzata da adeniti inguinali a piccoli focolai colliquativi, a struttura granulomatosa, da infezione, con punto di ingresso nei genitali, con risentimento generale dell'organismo, differenziabile dall'analogha adenite dell'ulcera molle per ragioni anatomopatologiche, batteriologiche e di evoluzione.

Una seconda tappa è segnata dalla scoperta di Frei: nel 1935 FREI stabilì che nei malati di granulomatosi inguinale si può provocare una reazione cutanea con un antigene preparato con pus, estratto dalla ghiandola colpita, diluito e attenuato a 60°. L'inrademoreazione di Frei ha avuto, per gli sviluppi che ha percorso la clinica della malattia di N. e F. una incalcolabile importanza, e probabilmente ne avrà una più larga, se ai medici sarà data la possibilità di allargare le indagini. La reazione di Frei, oltre a dimostrare che una specifica allergia cutanea si istituisce nei poroadenitici, ha assunto un valore clinico, oramai universalmente accettato attraverso controlli numerosi e concordi, *di specifica ragione della malattia*, utile quindi non solo a distinguere con facilità il poroadenitico dagli altri glandulari, ma a scovare tra insospettite manifestazioni ed entità cliniche, la diffusione o la lontana localizzazione del virus della malattia di N. e F. Così l'elefantiasi genito anorettale, alcune stenosi rettali, l'estiomeno, alcune salpingiti, alcune rettiti e rettocoliti ulcerose sono entrate nel dominio della malattia di N. e F., mentre dermatosi a tipo di eritema nodoso, polimorfo, esantemi scarlattiniformi, hanno potuto caso per caso avere adeguata interpretazione; sono state descritte peritoniti, artriti, poliadeniti sistemiche, epatosplenomegalie in rapporto col virus granulomatoso, sebbene i dubbi e le incredulità, che avevano circondato la prima comunicazione di DURAND, NICOLAS e FAVRE, contrastino ora questa estensione clinica. A tale proposito CERRUTI e PAVANATI scrivono: « la malattia di N. e F. non rimane localizzata a questo o a quel gruppo glandulare, ma interessa l'organismo tutto intero »; però essi stessi sono meno decisi di COUTTS HAAME e D'AUNOY ed esprimono ogni riserva se non si deve

pensare che, invece di una « propria generalizzazione del virus », si tratti di « fenomeni allergici reattivi, di fronte allo stato di malattia ».

Questa tendenza ancora contrastata ad estendere la malattia localizzata e semplice (la adenite inguinale cioè) non solo ad un complesso di sindromi regionali genito-ano-rettali, ma più ancora ad una eventuale diffusione e localizzazione in tutti gli organi e *sistemi*, se può essere pericolosa, quando non abbia freni e controlli adeguati, deve essere considerata una via aperta alla considerazione dei clinici. Così, se è prematuro parlare di una *tabe granulomatosa* e di vedere in ogni rettite ulcerosa o in ogni ipertrofia prostatica una malattia di N. e F., è utile indagare se in molte malattie oscure od anche in alcune apparentemente chiare, nella totalità dei casi o in gruppi determinati, non sia in causa una eventuale azione del virus della malattia di N. e F.

Una *terza tappa* è segnata dalle *ricerche etiopatogenetiche*, che hanno escluso un agente microbico coltivabile e visibile, ed hanno accertato invece *la presenza di un virus ultrafiltrabile*, col quale è dato di *trasmettere in serie la malattia negli animali* da esperimento, e particolarmente con inoculazione intracerebrale nelle scimmie (HELLESTRÖM e WASSEN, LEVADITI). Tali conoscenze hanno suggellato le indagini cliniche e allergiche ed hanno potuto portare alla dimostrazione della natura poroadenitica di alcune manifestazioni ancora clinicamente contrastate: così estratti, filtrati di tessuti in manifestazioni sospette, hanno potuto provocare la caratteristica malattia nelle scimmie, trasmissibile in serie; così l'estratto di cervello di scimmie infettate ha servito come utile antigene specifico, a conferma della malattia provocata e gli antigeni animali hanno potuto talora sostituire gli antigeni umani per l'esecuzione della reazione di Frei.

La *quarta tappa* è la tappa conclusiva, segnata dalla trionfale applicazione dei sulfamidici nella terapia medica dei poroadenitici. Sebbene l'etiologia da ultravirus non facesse prevedere un utile impiego di questo tipo di rimedi, la larga esperienza, che ha seguito ai primi tentativi di GYURIC, ha dimostrato che i sulfamidici portano *alla rapida guarigione delle manifestazioni specialmente se precoci*.

Se il già difficile problema dell'azione di questi preparati è divenuto anche più oscuro per l'estensione nel campo degli ultravirus, l'uso, penetrato nella pratica medica trionfalmente, fa dimenticare la desolata povertà del passato e permette di trasformare una malattia cronica in una malattia curabile.

In questa nuova malattia adunque, rischiarata nella diagnosi per lo studio allergico, e per le conoscenze etiologiche, i benefizi curativi, nello spazio breve di un trentennio, si aggiungono come premio al progresso

faticosamente raggiunto; una lacuna resiste e riguarda *la vera estensione della malattia di Nicolas e Favre nella medicina interna*; questa lacuna deve essere colmata dall'interessamento degli studiosi di medicina interna.

* * *

Una malata capitata alla mia osservazione come un volgare caso di enterocolite, attraverso uno studio documentato familiare e personale, ha assunto l'importanza eccezionale di una malattia di N. e F. cronica, in atto ancora dopo almeno tredici anni dall'inizio, e, sconfinando dai limiti di una elegante diagnosi, ha permesso una visione assai più ampia del processo morboso, come entità nosografica e clinica.

Si tratta di una giovanetta di anni 18 (S... LUCIA), nata a Roma e non allontanatasi mai dalla periferia della città (Tor Pignattara), dove abita. Il padre è vivo e attualmente sano; la madre, morta a 32 anni per malattia non precisata, ha avuto tre gravidanze a termine, nessun aborto.

Nata da parto eutocico, ha avuto allattamento materno, *non è ancora mestruada*. Ha avuto pertosse nell'infanzia; all'età di 5 anni subì atto operativo nelle regioni inguinali pare per « *glandule ingrossate* ».

Da molti anni soffre di dolori addominali diffusi, più particolarmente intensi nella metà sinistra. L'alvo anche da molto tempo è irregolare con alternative di stitichezza e di diarrea; spesso nelle crisi diarroiche le feci sono miste a muco sanguinolento e in questi ultimi anni ha difficoltà di defecazione e premiti assai dolori. Sebbene non misuri costantemente la temperatura, da tempo lontano non precisabile, va soggetta ad elevazioni di temperatura frequenti, spesso considerevoli, precedute da brividi. Pare che la febbre si estingue spontaneamente e che capricciosamente si riaccenda senza causa apprezzabile.

È deperita, astenica, tanto da non potere accudire alle faccende domestiche, è impallidita; per tali condizioni, per la febbre, per la diarrea con premiti soprattutto, chiede ricovero in ospedale ed è ricoverata al Policlinico nel 6° Padiglione, da me diretto, il 25 luglio 1940.

L'esame clinico offre in succinto i seguenti dati:

Facies infantile, sviluppo scheletrico discreto, altezza m. 1,54; nutrizione scaduta, peso kg. 40,100; cute e mucose pallide, sottocutaneo scarso, deficiente sviluppo di peli sul pube e sulle ascelle, seno discretamente sviluppato.

Linfoglandule nelle varie stazioni normali, nelle regioni inguinali vecchie cicatrici lineari, esito di intervento chirurgico, con guarigione per prima intenzione.

Muscoli, ossa, articolazioni normali.

Polo 120; temp. 38,3; respiro 24.

All'esame del torace nulla di patologico; polmoni sani.

Sul cuore, che è nei limiti, si ascolta l'ève soffio sistolico su tutti i focolai, i toni netti.

Addome normale per forma e per volume, trattabile, dolente nella metà sinistra; si palpa il colon discendente cordoniforme, e il sigma duro nodoso; in tale sede la palpazione è particolarmente dolente.

La milza deborda di due dita dall'arco costale, dura, liscia, indolente.

Il fegato si palpa a tre dita dall'arco costale, liscio, duro, a margine arrotondato, indolente.

L'esame dei genitali esterni è negativo, l'imene è integro.

Esame rettale: sfintere completamente rilasciato; l'introduzione del dito non incontra ostacolo alcuno; a 5 cm. dall'orifizio esiste una stenosi serrata, impervia anche alla punta dell'indice esplorante. L'orifizio stenotico è circondato da un cercine duro, da cui si dipartono grosse pliche, divise da solcature anche esse dure fibrose; scarso materiale sanioso, sanguinuento, non fetido, imbratta il dito esplorante.

Esame rettoscopico: introduzione del rettoscopio facilissima; mucosa del tratto soprasfinterico con numerosissime ulcerazioni a fondo sanioso, a margini non netti, con gemizio di liquido sanguinolento, fluido. A 5 cm. dallo sfintere si vede una stenosi anulare con pliche indistinte, con qualche solco profondo. Il tratto stenotico è duro alla palpazione mediata. Il diametro dell'anello stenotico è di mezzo cm. e non permette il passaggio dello strumento; si prelevano due frammenti uno dal bordo ed uno ad un cm. al di sotto.

* * *

Mentre la storia e l'esame clinico generale orientavano verso una semplice diagnosi di colite ulcerosa cronica, in una giovanetta di 18 anni, che aveva nel lontano passato (13 anni prima) sofferto di linfadenite inguinale bilaterale, rapidamente guarita con asportazione delle glandule (le cicatrici erano lineari e la paziente era rapidamente guarita), e imponevano le adeguate ricerche per una diagnosi di natura della colite stessa, l'esplorazione rettale e la rettoscopia aggiungevano la presenza di una stenosi rettale serrata alla enterocolite ulcerosa, complicando il problema diagnostico e allargando la cerchia delle ipotesi diagnostiche.

Il nuovo dato assumeva anzi importanza fondamentale; da esso doveva prendere le mosse il ragionamento clinico: esisteva cioè *una stenosi serrata del retto, a 5 cm. dall'orifizio anale, accompagnata da rilasciamento dello sfintere e tale reperto in una giovanetta di 18 anni, puella intacta.*

Passava naturalmente in seconda linea il dato anamnestico, la diarrea dolorosa, che sembrava il perno fondamentale diagnostico della sindrome colitica: essa poteva essere la conseguenza, e ad ogni modo, se anche esponente della stessa malattia, non poteva appartenere alla categoria delle comuni coliti ulcerose. *Stenosi intrinseca, serrata, dura, fibrosa* è indizio di una causa che aveva agito da molti anni, ed, esclusa quindi anche per i

caratteri anatomici, la natura neoplastica, la stenosi non poteva che essere infiammatoria, e quindi, procedendo dalle più frequenti alle più rare, *dissenterica, sifilitica, gonococcica, tubercolare*, o infine *una di quelle stenosi da causa oscura*, che hanno costituito sempre ipotesi di lavoro nella clinica.

Le caratteristiche della mucosa sottostante e della parete intestinale a monte della stenosi avrebbero per un momento potuto fermare l'attenzione sulla forma dissenterica, tanto più che le diarree duravano da tempo immemorabile, avevano avuto carattere cronico intermittente, quale si può verificare nelle coliti croniche regionali parassitarie (specialmente amebiche): infatti la mucosa sottostante alla stenosi era ulcerata, il sigma aveva le apparenze cliniche esteriori di intestino con parete ispessita ed ulcerata.

Ma la stenosi serrata anulare a diaframma non è la caratteristica della stenosi amebica, e d'altra parte le ulcerazioni nell'amebiasi sono a margini netti scollati e non a margini sfumati e a contenuto sanioso. Un esame delle feci e del materiale rettoscopicamente prelevato poteva infatti escludere una rettite amebica; la sierodiagnosi per i dissenterici risultava negativa e nel reperto microscopico delle feci si trovavano epiteli, leucociti numerosissimi in gran parte disfatti, emazie numerose ben conservate, non protozoi nè flagellati; l'esame culturale delle feci negativo per i bacilli dissenterici.

Sebbene la cutireazione fosse leggermente positiva, la malata risultava indenne da qualunque malattia tubercolare del polmone, il peritoneo era indenne, l'esame delle feci negativo per il bac. di Koch e il tipo delle ulcerazioni soprasfinteriche facevano facilmente escludere la rarissima localizzazione primitiva della malattia nell'ultima parte del colon.

Più difficile era emettere una opinione decisiva sulla natura blenoragica o luetica dell'affezione: lo stato dello sfintere poteva far sospettare la possibilità di inoculazioni dirette per via rettale. La mancanza di contemporanee lesioni dei genitali, la integrità vescicale rendevano poco probabile l'agente neisseriano; l'esame batteriologico del secreto era negativo, per i gonococchi; la gonoreazione non dava risposta utile perchè il siero dimostrava alto potere anticomplementare.

Rimaneva a considerare *l'origine luetica della stenosi*. La sede, la altezza, la forma coincidevano esattamente con le caratteristiche segnate da RICORD e da tutti accettata *del sifiloma anorettale o del restringimento sifilitico* del retto. Senonchè nella nostra malata mancava ogni segno di sifilide e congenita e acquisita e nell'esame delle glandule e nell'esame di tutti gli apparati ed organi, e particolarmente mancavano quei segni di sifilide ereditaria o della malattia contratta nella prima infanzia. Non ci

soccorreva il risultato della Reazione di Wassermann poichè il siero aveva alto potere anticomplementare, ma le reazioni di Meinicke, la Sachs, la Citochol erano concordemente negative; la paziente apparteneva ad una famiglia con prole sana, il padre ed un fratello avevano reazione di Wassermann e di Meinicke concordemente negative, la malattia si era iniziata con una affezione glandulare a 5 anni ed aveva continuato con sindrome colitica. Nella nostra malata cioè erano assenti tutti quei segni personali, collaterali, ereditari, obbiettivi, serologici, la cui mancanza nelle stenosi rettali aveva messo in dubbio la concezione etiopatogenetica di Ricord, per detronizzarla poi quando esami istologici, ricerche allergiche, studio clinico, illuminato dalle ricerche sperimentali, rivelarono che la maggior parte di queste stenosi non era di natura sifilitica ma apparteneva al gruppo delle più frequenti manifestazioni tardive della malattia di Nicolas e Favre.

Verso tale possibilità diagnostica volse il nostro orientamento, in base alla valutazione dei precedenti anamnestici e delle note obbiettive: pregressa adenopatia bilaterale inguinale, stenosi serrata a 5 cm. dello sfintere, rilasciamento dello sfintere stesso, colite ulcerosa a monte e a valle della stenosi (rettoclite ulcerosa con stenosi anulare), infiltrazione dura della parete del retto; non portò la sperata luce l'esame istologico, che diede una prima volta il seguente reperto « tessuto di granulazione senza caratteri specifici » ed una seconda volta « frammento di tessuto connettivo con scarsa infiltrazione parvicellulare, rivestito in parte da epitelio pavimentoso (BIGNAMI).

Il sospetto clinico ebbe invece rapida e sicura conferma dai risultati delle ricerche allergiche, dai dati familiari, che, con ogni diligenza e con vera fortuna, furono accumulati.

La reazione di Frei, eseguita con due antigeni (uno dell'Istituto Pasteur, l'altro fornito dalla Clinica del Prof. BOSELLINI per cortesia del Prof. TARANTELLI) diede risultato nettamente positivo; evidente al 2° giorno, persistette positiva per 7 giorni. Con gli stessi antigeni furono contemporaneamente saggiate altri tre malati degenti per malattie comuni e con risultato negativo. Ma il suggello della reazione di Frei trovava una perfetta concordanza nei dati familiari, da noi allo scopo con ogni diligenza ricercati.

Poichè la malattia aveva avuto la prima evidente manifestazione, la linfoadenite inguinale bilaterale, all'età di 5 anni, ricercammo nell'ambiente familiare l'origine del contagio. La madre era morta di malattia imprecisata nell'ospedale di S. Giovanni di Roma, dopo aver subito un atto operativo nel 1933, quando cioè la nostra paziente aveva 10 anni di età. Potemmo rintracciare la cartella clinica della malattia della madre,

che era stata degente nella sala medica (Maggiorani) e poi nella corsia chirurgica Mazzoni, allora diretta dal Prof. MATRONOLA.

La storia della malata era in succinto la seguente:

Il 27 gennaio 1933 M. L. è ricoverata all'Ospedale di S. Giovanni. Ha 32 anni; ebbe le prime mestruazioni a 12 anni; a 15 sposò; fu contagiata; presentò secrezione gialla dai genitali ed ulcerazioni vulvari, interpretate per blenorragia, associata a sifilide; curata appena, ebbe tre gravidanze a termine e nessun aborto. Da tempo imprecisato presentò dolore nella emissione delle feci, spesso liquide e sanguinolente. Dal maggio 32 amenorroica, secrezione saniosa dai genitali e dal retto, dolori ipogastrici, febbri alte insorgenti con brivido.

Un sommario esame diede: cute e mucose pallide, torace, cuore, polmoni sani. Addome spianato, trattabile, dolente all'ipogastrio e nella fossa iliaca. Fegato si palpa un dito sotto l'arco costale, indolente; milza non si palpa.

Genitali: edema delle piccole labbra, ulcerazioni multiple superficiali della vulva; secrezione gialla dai genitali; non si palpavano gli annessi.

Esame anrettale: emorroidi precidenti, ragade lungo il rafe, mucosa ispessita, irregolare alla esplorazione; a 3 cm. dall'orifizio stenosi rettale serrata.

Meinicke e Wassermann negative.

Reazione di Frei debolmente positiva.

Praticato un ano cecale, la paziente muore dopo circa due mesi, per progressivo aggravamento, con decorso, prima e dopo l'atto operativo, febbrile.

Non è necessaria una lunga discussione per assodare la vera diagnosi: nel 1925 a 15 anni, quando essa presentò i primi segni della malattia venerea fu ritenuta affetta da blenorragia e da sifilide; in quel tempo era pressochè ignorata dai medici la localizzazione vulvo-vaginale della malattia di N. e F. Quantunque insufficientemente curata della sospettata sifilide, ebbe tre gravidanze e tre figli vivi e sani. Si manifestarono dopo qualche anno i primi segni della rettocolite ulcerosa con stenosi rettale. Quando la sospettata sifilide determina il quadro della malattia genitoanrettale, la reazione di Wassermann e quella di Meinicke sono negative e positiva è invece la reazione di Frei.

La madre della nostra paziente adunque, ammalatasi all'età di 15 anni per contagio coniugale, era stata a torto ritenuta affetta da sifilide; curata incompletamente aveva generato tre figli sani; la malattia con cronica evoluzione aveva determinato il quadro genitoanrettale con stenosi serrata, e mentre negative erano le reazioni per la sifilide, positiva era invece la reazione per la malattia di N. e F., anche il marito e un figlio avevano la reazione di Wassermann negativa, non dunque sifilide ma malattia di Nicolas e Favre, che, misconosciuta all'inizio, continuava ad avere errata interpretazione fino al 1933 dai medici che la inviarono al chirurgo.

La nostra paziente ripeteva la stessa sindrome rettocolica con stenosi serrata, preceduta in più da adenite inguinale bilaterale, che diveniva la spia a distanza di anni della vera natura del processo morboso, ma che era stata interpretata forse come linfadenite tubercolare e trattata con asportazione in massa, bilateralmente.

Il *contagio* si poteva facilmente ricostruire: mentre la malattia di N. e F. ha abituale trasmissione per contagio diretto venereo, nel nostro caso si doveva considerare *accidentale e indiretto*: sono noti i casi di bambini che furono contagiati per avere dormito nello stesso letto con poroadenitici (CHEVALLIER, MOROCARD e BERNARD, LUJAN e ROTTER) sono noti i casi (NICOLLE, SONK) di bambine con trasmissione per mezzo di oggetti di toletta lenzuoli etc., ma nel nostro caso l'assistenza materna può, più facilmente che nei casi pubblicati, data la condizione sociale della paziente, spiegare l'innesto con le mani non proprie, imbrattate di secrezione genitale o anorettale, nelle frequenti necessità di pulizia e della vagina e del retto. La mucosa integra o più facilmente la mucosa macerata e escoriata, come frequentemente avviene nelle bambine, deve essere stato il punto di innesto. Esso sfuggì, come spesso accade, al chirurgo che asportò le glandule inguinali: *tale atto operativo riparò all'episodio glandulare senza interrompere le maglie della catena che costituiscono la ragione della cronicità della malattia di N. e F.*

La nostra malata divenne infatti una *rettocolitica dissenteriforme* in epoca non ben precisabile, ma certamente 8-10 anni prima che capitasse alla nostra osservazione, forse 4-5 anni dopo la prima apparente manifestazione, la *inguinale*.

* * *

Ma al momento della nostra osservazione, i dati anamnestici ed obiettivi si prestavano non solo per un accertamento diagnostico, quanto mai importante, ma per una serie di rilievi, sui quali deve essere fermata l'attenzione dei clinici.

La malattia si era iniziata almeno 13 anni prima, aveva avuto manifestazioni glandulari ed ora attraversava lo stadio rettocolitico ben noto con stenosi. A prima vista si poteva ritenere che la paziente presentasse uno degli esiti più gravi della malattia di N. e F., che attraversasse cioè lo stadio fibroso, esito lontano di un cronico processo infiammatorio; la colite dissenteriforme in verità poteva ben essere la conseguenza della stenosi serrata.

L'analisi dei fatti portava a ben differente conclusione: al di sopra della stenosi esisteva una infiltrazione della parete del sigma-colon, con

ulcerazioni come la palpazione, l'esame delle feci e l'esame radiografico confermava (colite ulcerosa); ma le medesime ulcerazioni con mucosa ispessita, esistevano al disotto della stenosi, e i disturbi rettocolitici di dissenteriformi avevano segnato l'inizio della estensione della malattia, prima che i disturbi stenotici si facessero manifesti. Adunque malattia cronica del retto colon, malattia cronicissima, se dopo 13 anni conservava i caratteri evolutivi in attività.

La paziente aveva, come era avvenuto per la madre, ancora *febbre irregolare*, con brevi ondulazioni, da tempo indeterminato; su di essa si fermò la nostra attenzione fin dai primi giorni di degenza. Per mezzo della sierodiagnosi e di ripetute emocolture (essa presentava epatosplenomegalia) si potè escludere che la febbre fosse l'esponente di una malattia associata o conseguenza dello stato ulceroso del colon: e l'emocultura e le sierodiagnosi risultarono costantemente negative; l'esame del sangue diede leucocitosi normale. Non rimaneva che una sola ipotesi che la febbre fosse cioè segno della malattia di N. e F. o come esponente pirogeno della colite ulcerosa o come esponente della malattia generale, anche al di fuori della localizzazione rettocolica.

Studi accurati sono stati rivolti alla *conoscenza della febbre nella malattia di N. e F.*: febbre elevata, febbre moderata, temperatura subfebbrile, apiressia. Tutte queste possibilità, esposte in percentuali da SÉZARY, sono però riferite alle manifestazioni acute del primo periodo e del tipo suppurativo adenitico. La febbre secondo alcuni è ritenuta segno di generalizzazione della malattia, dai più è interpretata come segno di tossemia. Ma nelle manifestazioni tardive della malattia la temperatura non è più tenuta nella dovuta considerazione dai competenti. Invece decorso febbrile ebbe la malattia della madre della nostra paziente nell'episodio tardivo che la condusse a morte, decorso febbrile ha avuto la malattia della nostra paziente durante la fase rettocolitica stenossante.

Avrebbe potuto restare dubbia la interpretazione (tossica o da diffusione del virus) se l'osservazione completa non ci avesse rivelato note cliniche che allargavano la visione della malattia cronica, e se queste note cliniche non si fossero accumulate *in un giovanissimo soggetto, malato di una cronica malattia*, nel quale si potevano escludere quelle cause patogeniche, che è purtroppo difficile escludere in un soggetto di età avanzata.

La nostra malata presentava infatti un triplice ordine di segni che dovevano analiticamente e con visione unitaria essere considerati:

- 1) epatosplenomegalia;
- 2) segni umorali oltremodo significativi di una profonda alterazione del fegato;
- 3) segni di insufficienza ovarica (amenorroica ancora a 18 anni).

Il fegato si palpava a tre dita sotto l'arco costale, liscio, duro, indolente; la milza si palpava a due dita dall'arco costale, anche essa dura, liscia, indolente.

Sul fegato richiamavano l'attenzione i risultati della *Reazione di Wassermann*, della *reazione di Takata Ara Jetzler*, la prova della *urobilinuria*.

Mentre le reazioni di Meinicke, di Sachs e la citochol erano negative, l'esecuzione della *Reazione di Wassermann* metteva in rilievo *alto potere anticomplementare del siero di sangue fino a 0,01*. La reazione fu ripetuta col medesimo risultato il 26-7-40, il 2-8-40, il 22-8-40, il 6-9-40 e il 21-3-41).

La *reazione di Takata Ara-Jetzler* il 2-8 e il 6-9-40 e il 23-3-41 intesamente *positiva* (floculazione completa ed immediata da 1:2 a 1:512).

L'*urobilinuria* sempre presente, con reazione intensa nei numerosi saggi eseguiti durante tutta la degenza.

Delle altre ricerche cito: Rapporto globuline-albumina gradi della scala 71; indice refrattometrico 1,35425; proteinemia 10,62. Per l'alta viscosimetria del siero non si può determinare il rapporto albumina-globulina. Le globuline sono certamente in aumento. Lo stesso risultato si ottiene in due prove praticate a distanza.

Formologelificazione del siero positiva dopo 3 minuti.

Glicemia 1,55, azotemia 0,25; colesterinemia 1,87.

Normale l'esame del liquor e dal punto di vista chimico e colloidale e morfologico ripetuto due volte (5-8-40 e 3-12-40), normale la leucocitosi (8000).

La nostra malata cioè aveva *organi ipocondriaci ingranditi, urobilinuria costante, e segni di grave disordine umorale (potere anticomplementare del siero, Takata Ara positiva, gelificazione del siero, proteinemia aumentata; era amenorroica ancora a 18 anni, con segni di infantilismo parziale: aspetto di una giovanetta di 12 anni, invece che di 18).*

* * *

Consideriamo partitamente i fenomeni osservati; solo dalla analisi di essi e dalla considerazione del loro significato si può passare ad una visione unitaria del problema clinico.

L'*epatosplenomegalia*, secondo alcuni autori (PARDO CASTILLO, RAVAUT, GIACARDY, BUTSCKE, GAY PRIETO, etc.) è manifestazione di comune osservazione nella proadenite inguinale; essa è interpretata come segno di generalizzazione del processo da alcuni, come indice dell'assorbi-

mento tossico e del danno tossico sul fegato e sulla milza da altri; ma osservatori di grande esperienza in argomento come DURAND, NICOLAS e FAVRE ed HELLESTRÖM negano qualunque rapporto tra epatosplenomegalia e poroadenite e pensano che, quando esiste, esso è un fatto contingente e non di causalità; CERUTTI e PAVANATI ritenevano nel 38 che il delicato problema, tra opinioni così discordi, rimanesse ancora non risoluto, quando un caso di TOMMASI (*Riforma medica*, 1940, n. 46) ripone sul tappeto l'importante discussione, risolvendola in senso positivo, attribuendo cioè, in base ad osservazione clinica e a reperto anatomico, gravi lesioni epatospleniche a tipo Bantiano al virus granulomatoso. Nello stesso soggetto l'infezione granulomatosa aveva provocato sistemiche lesioni glandulari, sindrome cronica Bantiana, lesioni ossee miocardiche ed encefalitiche, tutte con le note comuni di granuloma cronico benigno; ma il malato osservato e seguito dal TOMMASI dal 33 al 39 era sicuramente anche un luetico, o almeno, sebbene la cura antiluetica non avesse dato risultato probativo, aveva tutte le reazioni positive e costantemente positive per l'infezione luetica. Ad ogni modo il caso del TOMMASI è il primo caso in cui dalla ristretta cerchia della quarta malattia venerea il malato è portato alle assise della clinica medica generale.

Per contro esistono documenti clinici ed anatomici, e conseguenti convinzioni che mantengono ampie riserve sulla possibilità di generalizzazione clinica ventilata dal TOMMASI e che tendono a considerare il caso per lo meno come eccezionale. In 9 autopsie per es. riferite da E. PANCOTTO, riguardanti malati di malattia di N. e F. non è fatto nessun accenno ad alterazioni degli organi ipocondriaci, mentre si trovano le note complicitanze settiche (ascessi pelvici, perforazioni, fistolizzazioni, ascessi polmonari); alcuni dermosifilografi (es. il MARIANI) esprimono l'opinione che la malattia non ha natura reticolo istiocitario, perchè non colpisce organi tipicamente reticolo istiocitarii, al di fuori delle glandule e non tende a localizzazioni sistematiche.

Le opinioni tanto contraddittorie trovano forse adeguata spiegazione nel materiale d'esame considerato, e soprattutto nel breve tempo di osservazione clinica della malattia nelle sue manifestazioni precoci; le tardive manifestazioni non cadono più sotto l'occhio dello specialista.

Se pure la milza e il fegato subiscono l'influenza di molteplici fattori infettivi e tossici, per cui è difficile giudicare sui rapporti veri di dipendenza, se pure il fenomeno non è costante, non si può negare valore ad una *splenomegalia ed a una epatomegalia che insorgono in corso di malattia poroadenitica in giovane soggetto, indenne da altre malattie*. Quando poi esaurita la malattia locale (poroadenite inguinale) insorgono *febbri elevate e milza e fegato si ingrossano, la più elementare analogia porta a sospet-*

tare che essi siano l'esponente di una generalizzazione del processo e non un esponente tossico.

La nostra malata, giovanetta di 18 anni, presentava epatosplenomegalia, non aveva precedenti morbosi ai quali l'alterazione degli organi ipocondriaci si potesse legare, aveva reazione di Kahn e di Meiricke negative; l'epatosplenomegalia si associava invece a stenosi rettale e a rettocolite di sicura origine poroadenitica (reazione di Frei positiva, pregressa adenite bilaterale, madre poroadenitica con stenosi rettale); essa poteva essere considerata come *un caso puro di malattia di Nicoias e Favre, nel quale, escluse le comuni cause morbose, l'epatosplenomegalia, come la rettocolite ulcerosa assumeva il valore di localizzazione della malattia stessa.*

Ma esistevano *dati serologici*, che avevano importanza decisiva nell'orientamento del pensiero clinico. Nella malattia di N. e F. sono segnate profonde alterazioni chimico-colloidali del siero del sangue: aumento della viscosità, e dell'indice refrattometrico, aumento delle proteine seriche e specialmente della globulina con inversione del rapporto albumina globuline, positività della formolgelificazione del siero, colloido-labilità di Darany, diminuzione dei lipidi del siero, aumento di velocità di sedimentazione dei globuli rossi, Takata Ara positiva, anticomplementarità del siero.

Tutte queste alterazioni hanno avuto varia e non concorde interpretazione: secondo alcuni sarebbero la spia di processi immunitari, secondo altri indice dell'alterazione del reticolo endotelio; ma non v'ha chi non veda quanto arbitrarie sono tali interpretazioni quando si consideri che le reazioni possono presentarsi in malattie come le nefrosi lipoidee, le cirrosi epatiche ascitiche, nelle quali, allo stato attuale delle conoscenze, nessun processo immunitario è in marcia e il reticolo endotelio può essere minacciato e danneggiato solo in un organo.

Pur nella oscurità che circonda la genesi di tali squilibri colloidali, ricordiamo che nella realtà clinica segni siffatti si manifestano nel corso di svariate malattie, che offendono organi fondamentali della vita (egato, rene) o in malattie croniche che colpiscono lentamente e cronicamente l'organismo intiero nei suoi organi e tessuti (sifilide, leishmaniosi etc).

Ma è anche sicura nozione che tali sindromi colloidali possono essere complete, dissociate, monosintomatiche; in alcune malattie v'è predominio e frequenza di uno dei segni, che in altre mancano; così nella nefrosi lipoidea v'è inversione del rapporto proteinico ma la Takata Ara è negativa. La clinica anziché riversarle in un cestino comune, come segni generici della labilità del siero, tende ad utilizzarle nella diagnostica di laboratorio al servizio della clinica: la Takata Ara Jetzler per esempio, che

è positiva nelle alterazioni del fegato gravi, quali si ritrovano nella cirrosi del fegato e talora nei fegati cardiaci di alto grado, viene denominata la « reazione serica della cirrosi »; l'associazione anticomplementarità del siero, Takata Ara positiva ed urobilinuria costante è stata da me denominata « triade sintomatica della cirrosi di Laennec e ascitica e anascitica ».

Nella nostra malata esistevano i tre segni costantemente associati:

l'anticomplementarità del siero (saggiata 5 volte con risultato costante) raggiungeva i gradi più elevati fino a 0,01);

la Takata Ara Jetzler (eseguita 3 volte) era positiva da 1:2 a 1:512;

l'urobilinuria seguita molte volte nei mesi di osservazione è stata sempre intensa e costante.

L'alterazione degli organi ipocondriaci adunque, mentre non trovava altra adeguata spiegazione, al di fuori dell'infezione cronica poroadenitica, aveva le impronte seriche associate alla urobilinuria, *proprie di una alterazione sclerotica cirrotica nello stadio preascitico*; logica illazione era che la nostra paziente fosse affetta da *una cirrosi nello stadio preascitico e di origine poroadenitica*.

La constatazione ha una grande importanza e nel caso particolare e nella concezione generale della malattia di N. e F.; in essa è frequente la partecipazione epatosplenica; può essere transitoria e forse esaurirsi (epatiti acute?) sotto l'influenza della cura specifica, *può partecipare al corso cronico della malattia, assumendo quelle caratteristiche sclerosanti del periodo tardivo, comuni alle localizzazioni glandulari, intestinali e portare alla figura clinica della cirrosi o ascitica (caso del TOMMASI) o preascitica o anascitica (caso nostro)*.

La malattia di Nicolas e Favre entra così nel campo delle malattie interne, in un gruppo che ha etiologia ancora oscura a malgrado dei fiumi di inchiostro versati durante uno studio secolare.

Non intendo nè generalizzare, nè costruire ipotesi: nessuno può ancora segnare con sicurezza quale frequenza il fenomeno può assumere nell'osservazione clinica, o se il caso resti nei confini ristretti di una osservazione eccezionale; ma esso è spinto a ricercare, col controllo della reazione di Frei e con ogni accorgimento anamnestico e familiare, quanta parte la nuova malattia possa avere nelle croniche lesioni del fegato e specialmente nel capitolo delle cirrosi. Non svelarono ricerche similari la vera natura della paralisi progressiva, sulla cui origine le più diverse ipotesi erano sostenute con grande calore, e della tabe? eppure anche lì mancava spesso il ricordo dell'accidente primario, mancavano le più comuni manifestazioni dell'infezione luetica, talora era trascorso un trentennio

di perfetta salute tra l'accidente sospetto primario e le manifestazioni del processo degenerativo o infiammatorio cronico.

È un preciso dovere seguire la via segnata dalle prime constatazioni, ma con serenità e senza pericolosi entusiasmi per la novità.

La nostra malata sebbene presenti sviluppo completo (peli sul pube, sulle ascelle, sviluppo mammario discreto), non ha ancora (18 anni) le sue mestruazioni; la madre le perdette un anno prima della morte.

La sindrome indica senz'altro una grave insufficienza ovarica, e solo delle ovaie. Quali possano essere i rapporti della deficienza ovarica con la malattia esistente di N. e F.; che nel nostro soggetto ha determinato linfadenite bilaterale, rettocolite stenosante, epatosplenomegalia, a tipo cirrotico, è difficile affermare con sicurezza. Le conoscenze sulla possibile localizzazione nella sede pelvica, le descritte annessiti e le ooforiti sclerocistiche, attribuite al virus granulomatoso giustificano l'ipotesi che sulle ovaie per via diretta (localizzazione) e non per propagazione (mancanza di salpingite di cellulite pelvica), abbia il virus potuto agire nel periodo dello sviluppo, inficiandone lo stato anatomico e quindi funzionale.

Una osservazione prolungata del caso sarà utile per una affermazione precisa, ad ogni modo l'eventualità sarebbe assai importante, perchè sarebbe un utile contributo alla conoscenza delle vie che segue il virus: la nostra malata non ha avuto segni uterini e annessitici ma solo adenitici e rettocolitici.

Adenitica, rettocolitica con stenosi, epatosplenomegalica con le impronte seriche della cirrosi anascitica, febbrile con febbri periodiche, la nostra malata mostra le tappe di un processo cronicissimo, datante da 13 anni, con manifestazioni ad impronta differente, granulomatose e sclerotiche.

* * *

La nostra malata è stata assoggettata a *terapia*.

Essa presentava una serie di fenomeni morbosi che la terapia, se efficace, avrebbe potuto modificare (febbre elevata con brivido, periodica, diarrea muco-sanguinolente con premiti dolorosi, dolori addominali quasi continui); una serie di manifestazioni, che difficilmente oramai potevano essere influenzate dai mezzi terapeutici (epatosplenomegalia cronica, stenosi rettale, amenorrea).

La malata è rimasta in osservazione un mese, assoggettata, mentre le ricerche erano in corso, a sola *terapia sintomatica*.

Con il *passaggio di coni anali* graduali si è tentato di ridurre la stenosi serrata del retto: l'introduzione dolorosissima, praticata ogni 2-3 giorni,

non ha dato pratico risultato; qualche volta, in occasione dei passaggi dei conii, la temperatura si accendeva più alta e con brivido.

Una *terapia salvarsanica endovenosa*, fino alla dose complessiva di gr. 5,70, non ha influito nè sulla febbre, nè sulla diarrea, nè sui dolori, nè sugli altri segni morbosi, neppure si è avuto quel miglioramento nello stato generale, che è tanto comune alle terapie arsenicali.

Sono stati iniziati in Ottobre *Clisteri di tartaro stibiato* 1% mal tollerati; sono stati sostituiti con *iniezioni di Neostibosan* per via endovenosa (10 fiale a giorni alterni) senza alcun risultato apprezzabile.

È stato tentato *un trattamento per bocca e per via endovenosa di salicilato di sodio*, senza risultato, neppure sulla febbre.

La malata, in tutti questi tentativi, a malgrado di contemporanee cure ricostituenti (lecitina, epatosplenina, nucleogenina) perdeva 4 kg. di peso, nello spazio di circa 5 mesi, la febbre persisteva, persisteva la diarrea, ribelle alla somministrazione di bismutici, di oppiacei, di antispasmodici.

Nel dicembre 40, fu iniziata la cura con *sulfamidici*. Poichè la paziente in primo tempo non tollerava nessun preparato per bocca, fu somministrato un preparato di sulfamido piridina (il tioseptal) per via endovenosa; la temperatura mostrò tendenza ad esaurirsi; fu continuata la cura con Piridene (20 cmc. per via endovenosa al giorno) ne furono praticate 15; la temperatura non superò il 37 che in qualche giorno e di pochi decimi; la diarrea quasi immutata, i dolori sensibilmente diminuiti, la nutrizione della malata era più facile, i cibi meglio tollerati.

Dopo tre giorni di apiressia completa, la febbre ricomparve: fu ripresa la terapia sulfamidica per via endovenosa (6 gr., un grammo al giorno); le condizioni miglioravano tutte, la temperatura scese al normale. Dopo undici giorni di tregua, si riprese la terapia più intensa; la malata sopportava il rimedio somministrato anche per via boccale e al grammo endovenoso di sulfamidopiridina si aggiunsero 6 compresse al giorno di sulfamidotiazolo (novoseptal); in apiressia completa, le scariche si riducono ad una due senza dolore, le feci cominciano ad assumere una forma solida. Dopo 17 giorni di tregua, durante i quali la diarrea riprende, si ricorre a clisteri con piccole quantità di Novoseptal (all'uno per mille), introdotto con piccola sonda nel retto colon (2 gr. al giorno). Le scariche diminuiscono di nuovo. Dopo 17 giorni si riprende la cura intensa di sulfamidici (piridene e novoseptal) che si continua per 18 giorni.

In cinque mesi sono stati somministrati centoundici gr. di sulfamidici, di cui trentotto per via endovenosa.

La malata da 4 mesi non ha più febbre; le scariche da più di un mese sono ridotte ad una o a due quasi completamente formate, con poco

muco senza più sangue; le ulcerazioni, al di sotto della stenosi, si sono deterse e poi cicatrizzate; i dolori addominali sono finiti; lo stato generale è migliorato; aumento di 7 kg. in 4 mesi; lo stato di sanguificazione è ottimo. Sebbene la malata appaia trasfigurata, persistono l'epatosplenomegalia, i segni di labilità serica, la Takata Ara, il potere anticomplementare del siero, l'urobilinuria sono immutati; persiste naturalmente la stenosi rettale.

Per lo stato di benessere, la malata vuole uscire ad ogni costo dall'ospedale il 16-5-41 e sarà tenuta in osservazione.

La cura sulfamidica, che GJURIC per primo trovò efficace nelle manifestazioni adenitiche, ha portato al successo anche nella nostra malata con andamento cronico, febbrile, con rettocolite ulcerosa. Il successo può essere affermato con sicurezza: la malata aveva disturbi cronici; aveva subito una diligente osservazione per un mese; durante 4 mesi tentativi di cura con Neosalvarsan, tartaro stibiato, salicilato di sodio, non avevano portato il menomo miglioramento, chè anzi la malata progressivamente peggiorava nello stato generale e in tutte le manifestazioni cliniche, a malgrado delle cure ricostituenti; l'uso dei sulfamidici provocò un immediato miglioramento; intensificato, eliminò la febbre e fece rapidamente scomparire i cronici segni della rettocolite ulcerosa, mentre lo stato generale migliorava e il peso aumentava di 7 kg.

È importante la constatazione: mentre nella letteratura è accennato qualche successo nelle rettocoliti acute, di origine poroadenitica, negli stadi precoci della malattia, assai riservati o negativi sono i giudizi sull'efficacia dei sulfamidici nelle rettocoliti croniche e specialmente nelle stenosi, spesso operate con risultati non incoraggianti. L'effetto progressivamente utile della cura medica con sulfamidici, seguito per 5 mesi, ha per ora eliminato l'indicazione operativa per la stenosi; tale indicazione potrà risorgere, ma in condizioni assai migliori.

Poche parole conclusive desidero aggiungere all'esposizione del caso e nei riguardi della clinica e nei riguardi della terapia.

La visione clinica del problema della malattia di Nicolas e Favre, dalle adenopatie è passata alla considerazione delle manifestazioni anoretto-coliche, ad alcune lesioni pelviche, peritoneali, perimetritiche, anesuali, forse prostatiche, ha esteso il dominio del virus poroadenitico a manifestazioni non più locali ma di sicura generalizzazione come articolari, nervose, cutanee diffuse, oculari; ha lanciato il sospetto su alcune malattie nervose su alcune malattie epatospleniche; ha mietuto in alcuni capitoli, che sembravano risolti (sifiloma anorettales), veri trionfi, dimostrando erronea la classica interpretazione; ha portato chiarezza nella stenosi rettale, che era ancora nell'ombra dell'incertezza, ha col caso di

TOMMASI e col nostro, dimostrato che v'è per i clinici una ampia messe da raccogliere: si tratta ormai di pensare all'*esistenza di questa malattia* con largo raggio d'azione, nelle affezioni degli organi. La malattia di N. e F., che nello stesso soggetto può provocare stadi precoci e tardivi, può, in casi determinati, provocare fenomeni morbosi isolati, che perdono il rapporto anamnestico con eventuali accidenti iniziali lontani e dimenticati, e i fenomeni tardivi possono assumere carattere sclerotico.

Quanta analogia con la sifilide, con le sue manifestazioni precoci e tardive e quanta analogia nelle differenze anatomopatologiche tra manifestazioni precoci e tardive: infiammatorie e granulomatose le une, sclerosanti ed indurative le altre.

Anche la *terapia*, per una imprevedibile azione dei sulfamidici, è ricca di promesse nelle forme acute e in parte anche nelle forme croniche. I sulfamidici hanno esteso il campo d'azione alle malattie a virus filtrabile: sono nozioni di dominio comune l'effetto utile dei sulfamidici sul cimurro del cane, e sulle ricketzia ruminantium, e sul tracoma umano, ma il meccanismo d'azione è lungi dall'essere rischiarato, anzi questa estensione ha ancora di più complicato e reso oscuro il già difficile problema.

Le attrattive cliniche e terapeutiche non potrebbero essere maggiori ed io vorrei che il mio richiamo inducesse i clinici a riflettere che esiste la malattia di N. e F.; e che è oramai doveroso ricercarla, poichè essa può nascondersi sotto la veste delle malattie mediche più comuni e generali e degli organi interni.

RIASSUNTO. — L'A. riassume gli studi di circa un trentennio sulla malattia di Nicolas e Favre, sia le ricerche cliniche ed anatomiche, sia quelle diagnostico-immunitarie che traggono origine dalla reazione di Frei, sia le ricerche etiologiche (virus filtrabile), infine i risultati curativi coi sulfamidici e nota che, dalla cerchia ristretta di una quarta malattia venerea o di una malattia glandulare, il campo di studio si è allargato, per penetrare per molte vie nel campo della medicina interna.

Illustra un caso di sua osservazione, nel quale l'A. trova riassunte le tappe di una malattia, che, dall'affezione glandulare passa alla malattia rettocolitica stenosante con febbri periodiche di lunga durata, per giungere alla cirrosi anascitica del fegato: malattia locale adunque, che, attraverso molti anni si trasforma lentamente in una malattia generale dell'organismo, passando dallo stadio infiammatorio acuto allo stadio sclerosante.

La terapia sulfamidica, anche nello stadio tardivo, ha dato risultati insperati e sulla rettocolite ulcerosa e sulla febbre e sullo stato generale.

