



Dott. DANTE FERRARO

# Diagnostica e terapia pel medico pratico

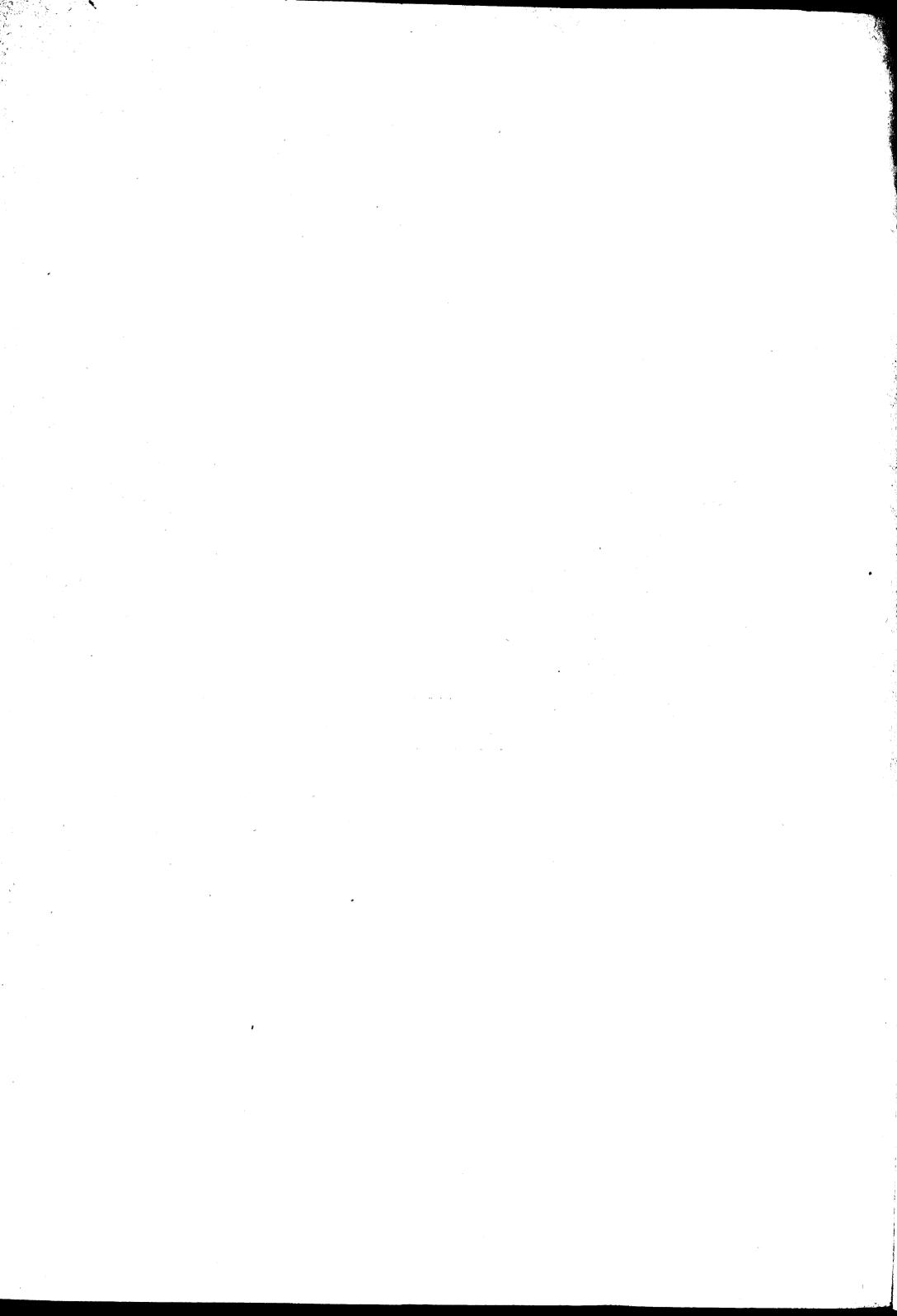
---

*Estratto da «Le Forze Sanitarie», Anno VIII, n. 1, del 15 gennaio 1939-XVII*

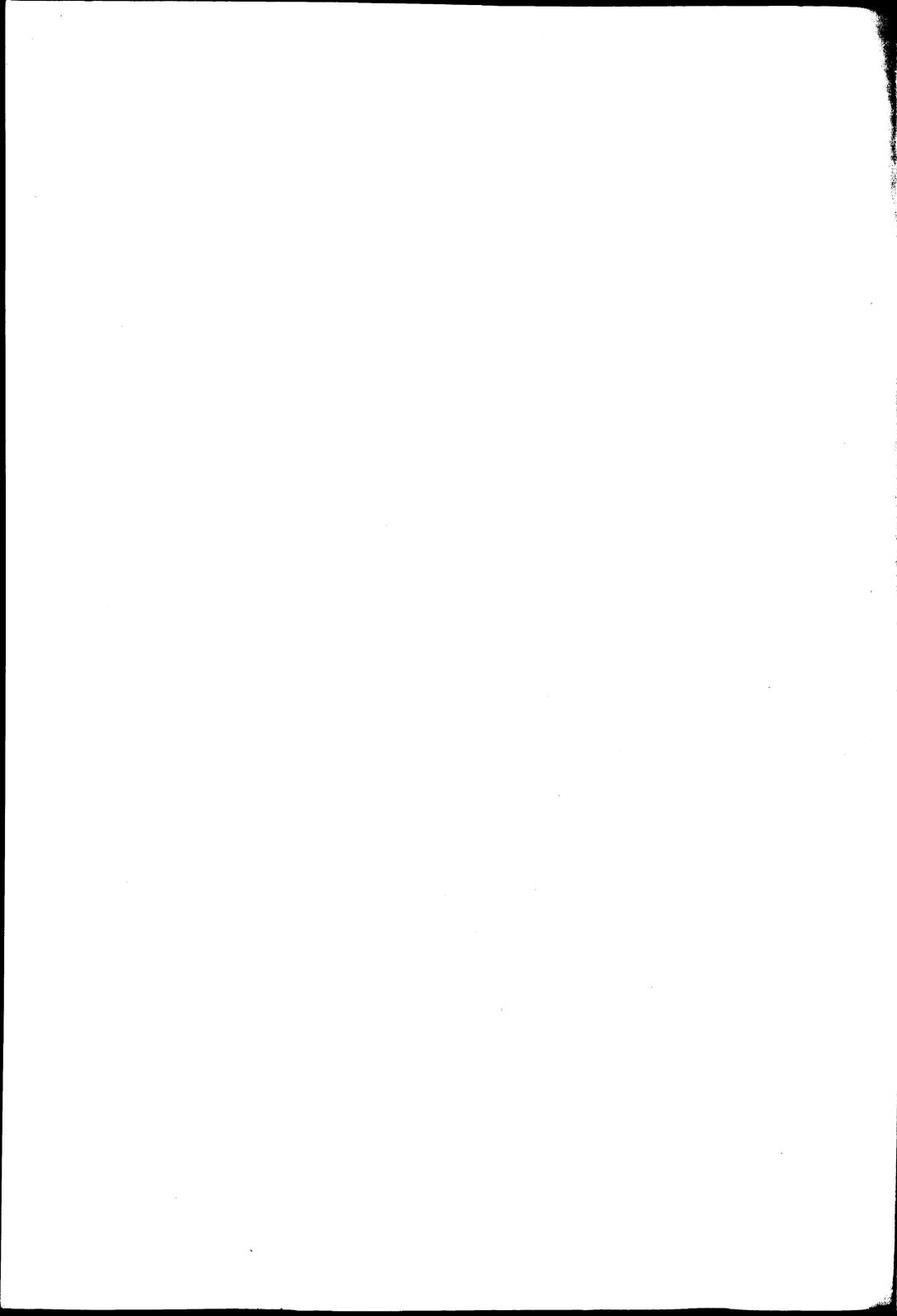
---



STABILIMENTO TIP. «EUROPA» — ROMA — VIA DELL'ANIMA, 45







Dott. DANTE FERRARO

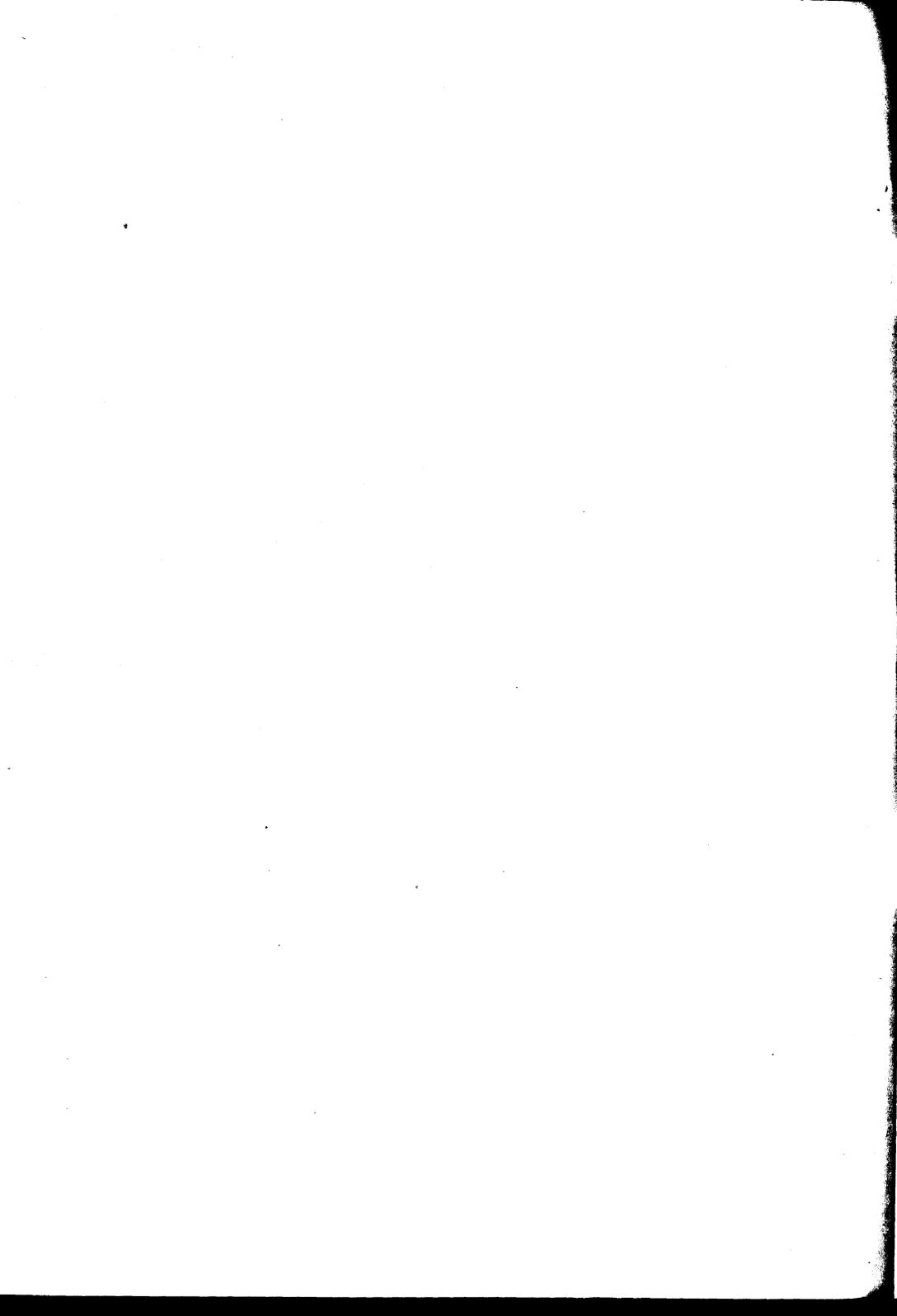
# Diagnostica e terapia pel medico pratico

---

*Estratto da «Le Forze Sanitarie», Anno VIII, n. 1, del 15 gennaio 1939-XVII*

---





### **Lo stato attuale della chemioterapia dei sulfanilamidici**

Nel biennio che ora si chiude sono state così diffuse e precisate le applicazioni dei differenti preparati della *serie sulfamidica* e la letteratura scientifica ne è ormai così estesa che è possibile riassumerne per l'uso pratico le *indicazioni generali*, il *dosaggio*, il *modo di azione*, gli *inconvenienti*, ed elencare le *malattie* nelle quali (più estesamente fra gli stranieri, inglesi ed americani) l'uso ne fu dimostrato efficiente e radicale.

I prodotti rivali delle varie ditte hanno complicato talora lo studio di tale chemioterapia, nè lo studio sperimentale può intervenire come arbitro, nelle infezioni corrispondenti degli animali.

Bisogna risolvere la cosa con un assestamento clinico, perchè nell'organismo non è possibile determinare il destino del radicale-benzene il quale non può essere dosato con la diazotizzazione come è ricordato in un articolo di fondo del *The Lancet* del 26 novembre 1938.

Le applicazioni si sono andate diffondendo non solo nel campo *medico*, ma anche in quello *chirurgico*, nella *urologia*, nella *venereologia*, e poi in *otioatria* e nelle complicanze mastoidee e meningitiche, in *oculistica*, e nella *ostetricia*.

Nel complesso possiamo ritenere che si tratta di prodotti che mantengono nell'organismo il loro potere antisettico sui cocchi in generale, ma anche sul pneumococco, sui meningococchi, sul colibacillo, sugli streptococchi dei vari ceppi, sul gonococco, sugli stafilococchi, sul bacillo coli e sue sottospecie, sulla brucella, ecc.

La sua penetrazione completa avviene non solo nel sangue, ma nel tessuto reticolo-istocitario, nella cavità peritoneale, in quella meningea, giungendo ad un tasso dosabile nel « liquor spinale » senza danneggiare l'organismo (se usato nei *limiti di tempo e di dosi* ormai consacrate non dannose) per cui si può dire che i detti preparati rappresentano veramente un *prezioso acquisto* per la terapia.

Fra gli inglesi si sta diffondendo l'idea che l'effetto di tali composti si esplichi sul metabolismo dei germi di cui arrestano e prevengono lo sviluppo.

Il Looockwood notò che *in vitro* l'azione battericida è ostacolata dal peptone, e ciò spiega i casi inconcludenti contro i germi *in vitro* quando il mezzo di cultura lo contengono; e mentre i germi soggiacciono nel vivo all'azione dei vari preparati, si moltiplicano invece

nel siero umano con peptone aggiunto, ma se il mezzo viene privato di peptone i germi muoiono anche *in vitro* a contatto del preparato, e ciò dimostra che esso impedisce ai germi di utilizzare i costituenti del siero come mezzo di nutrizione, inutilizzandone gli enzimi proteolitici.

Looockwood suggerisce che la sopravvivenza dei cocchi inoculati in tali mezzi culturali deve attribuire al *pabulum* loro offerto dai cocchi già disintegrati, mentre la caratteristica del rimedio è di causare la diminuzione dello sviluppo dei germi demolendo le proteine complesse.

Il *dosaggio nei succhi organici* può farsi con una reazione di prova (1938), cioè col metodo di diazotizzazione e con campioni di coloramento.

Il COKKINIS (numero del 22 ottobre 1938 del *Brit. Med. Journ.*) ritiene che al massimo del loro uso intensivo *arrestano lo sviluppo batterico*, ma si presentano come un'arma a *doppio taglio* per le dosi elevate (che pure sono necessarie per un breve tempo), ma anche per le dosi normali se troppo a lungo prolungate.

In fondo rimane come base della guarigione la *difesa immunitaria del paziente* che non viene messa in giuoco o stimolata dalla immediata somministrazione dei rimedi stessi, ma che studi recenti confermano che *non viene inibita* dal preparato.

Per questo egli è del parere che *migliori risultati si ottengono* regolandone l'uso al momento che si può ritenere che l'iniziata immunità si sia stabilita; ed ancora aggiunge che i migliori effetti finali si hanno quando si associ alla chemioterapia una immunoterapia vaccinale, cosa in cui tutti gli A.A. non concordano.

*Selettività dell'azione*: su alcuni germi agiscono anche le piccole dosi, per altri occorrono le più massime; in genere i composti più attivi sono anche più diffusibili e di rapida eliminazione, per cui vanno dati a brevi intervalli di 4 ore per mantenere nel sangue la concentrazione necessaria.

Le dosi scarse e date per poco tempo rimangono di effetto inadeguato, perchè è necessario che il rimedio possa versarsi in pieno nel *torrente circolatorio*.

E' per questo che essi *possono non rispondere* se i germi sono impigliati in focolai di coagulazione (trombosi venose, vegetazioni cardiache, chiazze di necrosi,

accessi innicchiati fra masse di sclerosi parenchimatosa ed ossea). Difatti in tali casi riescono ad agire solo dopo ottenuto l'aumento della pressione vascolare per mezzo di cardiocinetici.

Così l'effetto tende ad essere sminuito quando è il limitata la sorgente di contaminazione, come nelle peritoniti diffuse da appendice perforata, o da ulcera perforata, ma si ha la completa ripresa dell'utilità dei rimedi appena sia esportato il focolaio lesivo.

#### Varietà dei preparati

Abbiamo: il *Prontosil rosso* o sulfamidocrisoidina (scoperta da DOMAGK nel 1932) che si trasforma in sulfanilamide nell'organismo. E' una 4 sulfonamide-2', 4' di ammino azobenzolo, solubile fino al 0,8 % nei succhi organici e si elimina entro 24-48 ore; questo titolo nel sangue è superiore a quello di 3 mmgr. per cento che si riscontra già efficiente nel liquido spinale contro il meningococco.

Il *Prontosil album* o *flavum* di Bayer o sulfanilamide che può usarsi per via orale o per iniezioni, al 2,5 per cento.

Il *Rubiazol* Maestretti che è una carbosil-sulfamidocrisoidina.

La *Sulfanilamide* (para-aminobenzene-sulfonamide, tavolette da gr. 0,50).

Lo *Streptosil* De Angelis che è un para-amido-fenil-solfamide (pari all'1162 F) in compresse da 0,30 ed iniettabile, fiale da 5 cc. all'1 %.

La *Septazina* (Montecatini o Farmaceutici Italia) che è meno tossica, ma anche un po' meno attiva = 46 R. P. E' una benzilamino-benzol-sulfamide.

La *Soluseptina* che si può usare per iniezioni endomuscolari alla dose di 5-10 cc. al titolo del 2-5 %.

Il *Derganil* Erba che è una para-succinil-amido-fenil-solfammina con indicazioni analoghe a tutti i preparati precedenti.

La *Sulfamide* Ravasini che è 1 (paramido-fenil-sulfamide).

Lo *Streptocide* inglese è sinonimo di sulfanilamide.

Il *Girard 62* è un nitro-amino-difenil-sulfossido.

Il *M e B 693* (May e Baker) in cui un atomo di H del gruppo è sostituito dalla piridina e che si scioglie bene nel latte. Viene anche denominato *Danegan*.

L'*Uliron* Bayer che equivale al precedente ed ha un valore sulfamidico doppio essendo una 2 (paramido-fenil-sulfamide) piridina.

Il *1162 F* ed il *1399 F* (Fourneau) francesi sono gli equivalenti il primo allo streptosil, ed il secondo è un di (paracetilamino fenil) sulfone o Rodillone.

La *Sulfonamide* di B. Welcome; la *Sulfamydil* di Abbot e la *Consulamide* di Crookes, americane, ed in seguito la *Sulfacide* di Cosgrain, lo *Streptocide*, la *Prontilyn* del Wintrop Chemical, che è di basso prezzo e di rapida emissione. La *Proseptasina* che è una p-amido-benzene-sulfamide meno tossica e meno attiva.

#### Azione generale

Dopo i primi tempi si notò che il nucleo cromogeno negli animali li rende allergici cioè li sensibilizza, perciò furono preferiti i composti della serie azoica, non cromogeni.

VOLLUM nel 1938 provò che l'azione delle sulfanilamidi dell'*M e B 693* è già efficiente contro i germi nell'organismo alla dose di 1:60.000 (cioè di mmgr. 1,6 per 100 cc. di sangue), e che detta dose è ben tollerata dal soggetto curato.

Come interpretazione dell'effetto del rimedio l'azione che è piuttosto batteriostatica « in vitro », diviene battericida « nel vivo »; secondo WITNEY neutralizza le endotossine e stimola la leucocitosi, ed il composto si combina col protoplasma prontamente attaccando il ricettore batterico, ottenendo che il germe allora si nutre meno.

Con questi preparati, specialmente con le doppie sulfamidi, si può veramente dire che siamo entrati in una nuova strada della terapia efficiente, ed anzi il MILIAN assomiglia gli effetti che se ne traggono nelle forme gonocociche, a quelli che meravigliarono al primo momento dell'uso dei *salvarsanici* (606 e 914) nella sifilide per cui l'ERLICH accennava alla « sterilisatio magna ».

Alcuni autori, specialmente in Italia, ritengono che esso abbia una intensa azione batteriostatica (narcotizzatrice?) sui germi, dei quali intaccano la capsula rendendoli più aggredibili dai leucociti.

#### Applicazioni

Nel campo medico le applicazioni furono fatte su larga scala nelle polmoniti lobari, nelle meningiti da meningococco e da pneumococco, come pure in quelle da streptococco propagate da mastoidite suppurativa. Nelle angine e stomatofaringiti da streptococco A-B-C e da bacillo fusiforme di Vincent. Anche nella scarlattina, nella peliosi reumatica fu usato con divergenza di apprezzamento. Fu usato anche nelle colecistiti ed angiocoliti da bacillo coli e da streptococco.

Ha risposto bene negli ascessi del polmone e negli empiemi da strepto-, staffilo- e pneumococco; fu usato anche nella tosse convulsiva, e nella febbre ricorrente.

Pare non sia riuscito molto utile nell'influenza e complicanze della grippe e nel reumatismo articolare acuto; mentre avrebbe dato migliori risultati nelle forme di endocardite da streptococco *viridans*.

Per le malattie chirurgiche oltre che nell'eresipela e linfangiiti, in cui fu usato da principio e di cui demmo un resoconto nel n. 22 de *Le Forze Sanitarie*, venne esteso utilmente alle adeniti suppurate streptococciche. Rispose bene nelle appendicitis anche con ascesso consecutivo come pure nelle peritoniti saccate e diffuse purulente. Nelle tenosinoviti purulente della mano e ALEX MITCHELL, nel numero del 10 dicembre 1938 del *Brit. Med. Journ.*, comunica cinque casi di

osteomielite acuta stafilococcica trattati con ottimi risultati antisetticemici, insieme all'intervento.

Nella *traumatologia* e suppurazione delle ferite infette non è ancora stata fatta una larga applicazione, ma deve ritenersi benefico il suo effetto.

Nelle artriti suppurative, nelle osteomieliti acute anche stafilococciche, come pure nelle artriti gonococciche i sulfamidici risposero bene.

Per le *varie specialità*:

Nell'*urologia* gli effetti ne furono ottimi per quanto riguarda l'infezione delle vie genito-urinarie dipendenti da colibacilli e dai cocchi delle varie specie, nelle pielonefriti, nelle pielocistiti e nella ipertrofia prostatica con infezione vescicale.

In *venereologia* ebbero larga ed utile applicazione di cui riferiremo qualche dettaglio nelle infezioni gonococciche maschili e femminili ed in tutte le complicanze.

Nel bubbone climatico o poradenite linfogranulomata a risultati sono stati buoni.

In *otorinolaringoiatria* l'applicazione principale, anche preventiva, la si ebbe nelle otiti medie suppurative e nelle loro complicanze mastoidee e meningitiche. Così pure nelle sinusiti purulente.

In *oculistica* fu usato nel tracoma, specialmente nelle forme di ulcere e panno corneale e nella cheratite parenchimatosa.

In qualche clinica oculistica di Roma viene usato sistematicamente lo Streptosil per scopo profilattico e curativo.

\* \* \*

In *ostetricia* ottimi ne sono gli effetti nelle *infezioni puerperali* anche qui usato come preventivo ed all'inizio del puerperio, e nelle forme post-abortive.

In *stomatologia* nella piorrea alveolare, ascessi gengivali, ecc.

Sull'azione *post-partum* e dopo l'aborto, in 16 casi riferiscono nel n. 8 del 25 dicembre 1938 del *Bruxelles Medical*, LAMBILLON e A. LEJEUNE.

Gli A.A. usarono del Rubiazol e Prontosil rosso, ed anche dell'Astreptine, e Deseptyl, e ne segnalano degli effetti ottimi e rapidi, per cui il rimedio domina i fatti infettivi specialmente da streptococco.

Negli *aborti* fu usato subito come preventivo nelle forme sospette, ed in 827 *parti* ebbero soltanto un caso d'infezione puerperale con decesso.

Nelle mastiti iniziali riuscirono a prevenire gli accessi.

La dose fu di 8 compresse da 0,50 di Rubiazol, continuate sino a 2-3 giorni dopo il cessare della febbre.

Citando i dati di 9 casi *non trattati* di complicanze abortive, in cui la febbre a 38°-39° perdurava con alte leucocitosi medie di 14.300, ne presentano 16 *trattati* in cui la febbre ridotta a 38° scese ben presto alla media di 37,7 con leucocitosi 10.000 in terza giornata, ed alla norma subito dopo, anche se esistevano ascessi dello sfondo di Douglass, o localizzazioni ovariche.

GUY PICOT, riferendo della profilassi della *infezione puerperale* con la *septazione*, dice che su 1175 parti (di cui 479 profilassati, e 696 liberi) a cui si davano

5 compresse da gr. 0,50 per quattro giorni, e poi 3 per altri quattro [cioè in totale gr. 16], ebbe nelle profilassate solo 15 infezioni puerperali = 3,13 %.

Nelle non curate ebbe 97 infezioni puerperali = 12,10 %. Sopra 5, che si presentavano infette prima della cura, 3 ebbero poi decorso apiretico, e 2 infezioni assai benigna. Fra le non curate si ebbero 5 forme di infezione da parto febbrile, ed 1 caso di morte per peritonite purulenta. Conclude che se non si può dare la certezza dell'effetto profilattico, i risultati sono assai incoraggianti.

### Posologia

Ormai è venuta stabilendosi una posologia che deve essere alta nei primi 3-5 giorni, cioè di almeno 3 gr. al giorno, vari autori americani giungono nelle infezioni più gravi a quelle di 4 e anche 6 gr., diminuendo a 2 gr. ed 1,50 dal 5°-8° giorno in poi. Ciò naturalmente come media, avendo la precauzione di *sospendere il rimedio* se si palesino sintomi di *intolleranza*, che variano secondo i soggetti, perchè è indubitato che per tali composti amidici in genere può esistere anche con dosi medie di 2 gr., e dopo pochi giorni, una *idiosincrasia* che non li fa tollerare senza danno.

Il WITBY dice che la concentrazione del preparato nei liquidi organici è ben tollerata sino ai limiti di 10 mmgr. per ogni kg. di peso, cioè di 1 gr. ogni 10 kg. di peso nelle 24 ore. Ma piuttosto che dare delle dosi medie di 2-3 gr. per 10-20 giorni è più efficiente il metodo di dare le *dosi alte* per cinque o al massimo otto giorni.

### Inconvenienti

Sono in parte dovuti alla serie «aminica» della quale sono già noti gli effetti deleteri sul sangue, meta-emoglobinemia, neutropenia, agranulocitosi, quando fanno parte del piramidone, amidopirina, ecc., ma pare non superino il 4 per mille dei casi che ne fanno uso prolungato.

Invece, quando a tale effetto per idiosincrasia, si sommi anche quello dovuto alla solfo-emoglobinemia, più facile a manifestarsi se i soggetti fanno uso di preparati contenenti il radicale zolfo (come in chi, ad esempio, fa uso contemporaneo di purganti a base di solfato di soda e di magnesia) i fatti *tossici* sono più facili e pronti a prodursi.

Diremo a parte altra volta della anemia e agranulocitosi; per ora citiamo tra gli *effetti tossici* più facili coi preparati più energici: la cefalea, la debolezza muscolare, la nausea, l'anorexia, la cianosi, in genere di grado modico e non lamentata dal paziente, le palpitazioni, la dispnea, ed anche i «rash» a forma di orticaria, morbilli o scarlattinoidi. In genere, però, a seconda del WITBY che cita 182 casi di bibliografia nel *The Lancet* del 5 novembre 1938, essi tendono a prodursi *per acidosi*, contro la quale giovano gli alcalini, ed il citrato di soda puro, come pure le bevande glucosate, e se *lievi* scompaiono anche da soli dopo i primi giorni.

I *disturbi moderati* (nel 10 % dei casi) consistono anche in vomito, diarrea, prostrazione mentale, febbre con esantemi più dichiarati, cianosi spiccata o pallore con dispnea e richiedono l'esame continuo del sangue e la cessazione del rimedio.

Quelli *forti* assai rari (3-4 per mille) se la cessazione del rimedio non è immediata, danno vera *anemia emolitica e agranulocitosi spiccata*, febbre alta con nefrite tossica e necessitano la trasfusione; sei casi su 1500 del COKKINIS si salvarono così, ma su otto del WITTEBY sei morirono.

#### APPLICAZIONI NELLE VARIE MALATTIE

##### Chemioterapia coi sulfamidici nella gonorrea e complicanze

LLOYD e ERSKINE, l'uno direttore e l'altro assistente del Dipartimento inglese delle malattie veneree (nel n. 21 del 1938 del *The Lancet*), trattarono 250 casi di blenorragia acuta col preparato solfamidico, detto *M e B 693*.

Iniziano la cura con 3 gr. al giorno per bocca per due settimane. Nella terza settimana ne davano invece gr. 1,5; di recente però hanno adottato il sistema di dare 3 gr. al giorno per *cinque giorni*, e un grammo e mezzo per *altri cinque giorni*.

Quando hanno usato le iniezioni intramuscolari iniettavano cc. 2,5 di soluzione al 2 % in olio di oliva, che però hanno qualche inconveniente doloroso.

In 108 casi (di cui 24 furono trattati con le sole iniezioni e 84 con le sole tavolette) ebbero i seguenti risultati.

68 casi per via orale furono favorevoli e 7 non buoni. Nel 23 % però si ebbero dei *contumaci* non seguiti fino al termine della cura, perchè non ripresentatisi.

Nel complesso essi (tolti i contumaci) riferiscono su 80 casi completamente controllati; di questi 68 guarirono = 85 %, e 12 non riuscirono nella cura = 15 per cento.

Furono *dichiarati guariti* i casi in cui eran scomparsi tutti i sintomi di malattia, nè si rinnovarono con tutte le *prove di riacutizzazione* usate durante un periodo successivo di osservazione di due settimane: cioè iniezione uretrale con soluzione di nitrato d'argento ad 1:8.000; esame microscopico del secreto uretro-prostatico; iniezione di vaccino a 200 milioni; reazione di fissazione del complemento per il cocco di Neisser; instillazione al 2 % di soluzione di nitrato d'argento nell'uretra antero-posteriore; passaggio di sonde metalliche; alcool per bocca.

Al massimo l'osservazione fu prolungata per 18 settimane; in media lo fu per due mesi dopo la guarigione.

Gli infermi trattati per *via orale* ricevettero inoltre delle irrigazioni di permanganato al 1:8.000 dal principio della malattia fino a che l'urina divenne chiara. Degli 84 trattati con tavolette ben 24 divennero *contumaci*.

Dei 60 rimasti ben 50 rimasero guariti con cessazione della secrezione dal quarto al settimo giorno; gli altri tardarono più di dieci giorni e le urine in media divennero chiare al 21° giorno.

Dei 25 trattati con le *iniezioni* (uno solo era cronico), quattro ricevettero una o due iniezioni di grammi 0,5, ed usarono poi venti tavolette in aggiunta appena terminate le iniezioni.

I confronti con le cure sulfamidiche fatti nei vari ospedali diedero: Guy Hospital (1-8 giorni) in casi 114 col 57 % guariti; al St. Marie Hospital (media 1-7 giorni), casi 154, guariti 47,8 %.

Nel complesso su 250 casi considerati gli *effetti tossici* furono piuttosto lievi e si manifestarono nel 22 % dei curati: presero la forma di rash morbillo-scarlatтинiforme, di disturbi gastro-intestinali, come nausea, vomito in nove casi (ed uniti a cefalea, torpore e depressione in soli dieci casi).

La *cianosi* si ebbe in 107, ma senza alterazione del quadro ematologico ed in pochissimi si delineò una neutropenia che cessò ben presto dopo sospeso il rimedio.

Con questo preparato, che in fondo ha la stessa formula dell'*uliron tedesco*, i risultati sarebbero abbastanza superiori a quelli delle altre sulfamidici. Rapido è il cessare della malattia e scarse sono le complicanze, nonchè meno frequente la cianosi e rarissima la sindrome agranulocitica.

ERNEST PREBBLE, dell'Ospedale-dispensario dei marittimi, osservò 75 casi di *infezione gonococcica* trattati con l'*MB 693*, e conclude:

Il rimedio accorcia il periodo acuto di secrezione in media ad *otto giorni*; se è combinato con le irrigazioni di ossicianuro di mercurio all'1:8.000, date alla temperatura di 32°, l'effetto del rimedio è assai più rapido, in modo da raggiungere il 72,5 % di guarigioni nel predetto termine.

I *guariti* (senza irrigazione) raggiungono il 48 % e le complicanze tossiche raggiunsero al massimo il 6 % dei casi. Però i casi di recidiva nel complesso furono 18.

Il confronto con 65 casi di tre anni fa, trattati coi vecchi sistemi delle irrigazioni di ossicianuro poi col permanganato e nitrato d'argento, dando l'examina e l'eulavina per bocca (i. e. gonacrina) dimostra che allora la cura media durava 43 giorni e le *recidive* raggiunsero il 21 %. Le *complicanze* nel 25 % dei casi, si avevano sotto forma di: prostatiti casi 10, epididimiti casi 6, litriti casi 7 e due casi ciascuno di vescicoliti e ascessi peri-uretrali.

In complesso l'A. conclude che la nuova terapia è la *più efficace sinora conosciuta* specialmente se si aggiunge alla cura interna quella delle irrigazioni; la guarigione è più comune e completa e le complicanze sono in molto minor numero. D'altra parte la cura è poco tossica ed equivale a quella che si ottiene col preparato di «Uliron» Bayer.

R. PEPIN (nel n. 2 del 1938 del *Journ. de l'Hôtel-Dieu* di Montreal) cita 100 casi di *blenorragia* trattati

dal J. P. LEGAULT con la *sulfamide*; di essi 66 erano guariti al secondo giorno e 19 al terzo, e 15 furono gli insuccessi. Aggiunge 47 casi di DEES e COLSTON degli Stati Uniti con 36 guariti alla prima cura e due alla ripresa con tre insuccessi.

L'A. su 28 casi suoi ne ebbe 22 guariti in 5-8 giorni di cui 14 furono controllati a distanza, avendo cioè un complesso del 70 % di guariti.

Gli *inconvenienti*: i soliti di porpora ed eritrodermia a rash scarlattiniforme, e neutropenia dovuta al radicale benzenico di alcuni preparati. Le dosi di 3 gr. per tre giorni e poi 2,40 per arrivare all'ottavo giorno furono stabili, perchè dopo tale epoca le urine si liberano dal gonococco.

O. MERCIER, urologo nello stesso Ospedale, la usò dopo vari saggi da 2-3 gr. in 24 ore per tre giorni e poi gr. 1,50 fino al 4<sup>o</sup>-6<sup>o</sup> giorno in 96 casi (di cui 65 di pielonefrite acuta o cronica ed in 31 cistiti varie anche dopo interventi prostatici). Ne ottenne 50 guariti, 16 migliori e 30 insuccessi. Ebbe inconvenienti in undici casi (dermiti vertigo-vomito e due ematurie). Dopo otto giorni sospendeva la cura.

Molto accurato è lo studio dei risultati del *M e B 693* nella *gonorrea* di R. CL. BETCHELOR, R. LEES, MAJORIE MURRELL della Infermeria di Edimburgo (*Brit. Med. Journ.*, 3 dicembre 1938).

In 102 casi di blenorragia uretrale acuta usando del *solo composto* (senza irrigazioni) ebbero la guarigione in una settimana nel 91 % dei casi; anche nelle donne la scomparsa dei gonococchi si ebbe in tre giorni. Gli effetti tossici assai lievi si ebbero nel 29 % dei casi.

Però fanno notare che escludendo le irrigazioni si evitano i *restringimenti* che tanti inconvenienti portano dal lato sessuale nel futuro; per di più si evitano i *pericoli del contagio sociale* accorciando il periodo d'infettività.

Il controllo anche posteriore alla cura fu esteso da uno a tre mesi, anche allo scopo di escludere la possibilità d'infezione sifilitica aggiunta.

Per accertare la guarigione fu praticato l'esame batterioscopico di strisci del secreto dell'uretra della prostata, verificando che rimanessero sterili con varie *prove di ricattizzazione*: a) dopo 48 ore da una iniezione di vaccino gonococcico polivalente; b) la reazione della fissazione del complemento deve rimanere o divenire negativa durante l'osservazione; c) l'uretroscopia deve dimostrare il ritorno della mucosa al suo aspetto normale; d) anche la prova dell'assenza di ogni ripristino di secrezione dopo le bevute di birra, deve rimaner negativa.

Nelle donne nei tre mesi dopo cessato lo scolo veniva esaminato il secreto delle ghiandole del Bartolini, ed il secreto cervicale che entrambi dovevano restare liberi di germi patogeni; ciò in unione alle prove di riattivazione già indicate per gli uomini.

In 49 altre uretriti acute e 5 subacute (dando 3 gr. per tre-quattro giorni, e poi riducendo la dose sino ai 7-9 giorni), ebbero la guarigione nei 4/5 dei casi.

Lo stesso avvenne in 21 su 25 casi di *forme complicate* con epididimite, vescicolite, prostatite, ed uno anche con artrite ed irite, già al quinto giorno la guarigione poteva dichiararsi, ed anzi quasi la metà di essi aveva già fatto uso di altro sulfamidico con qualche inconveniente; tutti ricevettero delle dosi da 17-20 grammi; in 5-6 giorni.

Anche nelle vulvovaginiti infantili (quattro casi) variando le dosi da 1/2 ad 1 gr. per cinque giorni ebbero buoni effetti (in divergenza con altri osservatori) se pure con qualche fatto tossico lieve.

Insomma le conclusioni sono molto favorevoli ed ottimistiche per *M e B 693*:

1) Entro una settimana la gran maggioranza delle infezioni gonococciche nei due sessi ed in qualunque età.

2) Anche le complicanze rapidamente si dileguano.

3) Non si ebbero mai complicanze o diffusione di infezione dopo la cura.

4) Le irrigazioni non sono necessarie.

5) Gli effetti tossici si ebbero in 1/3 dei casi; però basta la riduzione della dose per farli sparire senza dannosi reliquati.

6) Anche nelle vulvovaginiti infantili gonococciche o simili rispose bene.

In *conclusione generale* credono di aver dimostrato che l'*M e B 693* (pari all'*«Uliron»* come composizione) è il *più potente antigonococco* per via interna (orale o parenterale) oggi usabile e noto sino ad ora.

Tra gli autori italiani di cui ho confrontato i risultati dei sulfamidici nella *gonorrea* ed altre affezioni veneree, precede il prof. BELTRAMINI (*Giorn. It. di Dermo- e Sifilografia*, aprile 1938).

Egli dà in genere gr. 4,80 nei primi due giorni, poi gr. 3,60 nel 3<sup>o</sup>-4<sup>o</sup> giorno, ed infine gr. 2,40 fino a guarigione. Sono citati 100 casi di uretriti acute *maschili* con 52 % di risultati eccellenti, il 29 % buoni, e poi 11 % mediocri ed 8 % nulli; sempre fu usato il composto prontosi, rubiazol solo per via orale.

In altri 220 casi in cui la cura fu la stessa, ma si aggiunsero le cure locali ebbe: guariti 70 % più 26 % di buoni risultati, con 2 % negativi.

In 75 uretriti totali ebbe 73 risultati tra ottimi e buoni.

Nel complesso dei casi suesposti risultano 88,4 % risultati ottimi-buoni, 2,7 % mediocri e 8,7 % nulli.

Nelle molte complicanze di cistiti e prostatiti tra acute e croniche ebbe 83,4 % tra ottimi e buoni esiti, e 16,6 % nulli.

In 397 casi di epididimite ebbe il 95 % di guariti.

Nelle artriti gonococciche e nelle vulvovaginiti infantili i risultati furono quasi nulli.

In 72 ulcere veneree senza adenite, in 181 con adenopatia ebbe completa guarigione.

Nel *totale di 1640 casi* trattati, in circa 85 % il risultato fu ottimo o buono e nel 15 % fu o mediocre o nullo.

Gli altri casi rilevati da italiani sono quelli del prof.

TARANTELLI, della Clinica Dermosifilopatica della Regia Università di Roma, che adoperò sia la sulfanilamide Ravasini che il Derganil Erba, lo Streptosil De Angelis e l'Uliron Bayer, ottenendo buoni risultati con una percentuale che però fu alquanto minore nelle cure col solo preparato, e migliore, se nella gonorrea maschile specialmente si usavano anche le irrigazioni col permanganato.

A questi dobbiamo aggiungere i contributi del capitano IANNARONE (*Giornale di Med. Militare* del settembre 1938), quelli del prof. TOMMASI, dell'Ospedale di S. Galliciano in Roma (*Policlinico*, Sez. pratica, numero 48) e quelli di PATRIARCA, di Milano, per la sezione genito-urinaria, il quale ne fa il confronto con la *triptaflavina* ed il *pyridium*, usati una volta.

Dei francesi furono assai numerose le comunicazioni e oltre quelle già citate vi sono le altre del BARBELLION, urologo dell'Ospedale Necker, che dichiara superlativi gli effetti dell'1162 F, seguono poi i referti del LEVADITI e WEISMANN, e quelli del DUREL, del MILIAN e del MICHON.

Fra gli inglesi ed americani, che usano specialmente l'M e B 693 oltre a LLOYD ERSKINE ed E. PREBBLE, citati in *extenso*, abbiamo il COKKINS ed ELLIGOT che li usarono anche nella meningite al pari di HOBSON e MAC QUAIRE, col MAC GRAITH e VOLLUM, e di EVANS e GAYSFORD di cui citeremo le constatazioni cliniche.

Nella *blenorragia* ELLIGOT, che ne trattò 600 casi, ottenne il 90% di casi guariti, in poche settimane. Egli usò le seguenti norme: inizio della cura dopo 8-10 giorni dall'inizio della secrezione, per lasciar sviluppare la difesa immunitaria; uso di una iniezione vaccinica precedente per esaltare la difesa umorale soggettiva; dosi di 4 gr. *pro die* divise ogni 4 ore (12-14 compresse da gr. 0,30, oppure otto compresse da gr. 0,50 continuate anche per quattro settimane); la cura non si deve interrompere, salvo attenuazioni di dosi se vi sono inconvenienti; la cura a dosi basse, cioè di sole tre compresse al giorno, è inutile. Nelle ricadute la seconda serie di cura deve esser fatta soltanto dopo varie settimane.

Bisogna attendere tre mesi e dopo aver fatto tutte le prove di riacutizzazione per dichiarare l'avvenuta guarigione.

Infine su 100 casi di gonorrea acuta riferiscono J. GORDONA, Mc GREGOR (*The Lancet*, n. XXIV del 24 dicembre 1938). Anche altri due gruppi, pure di 100, furono curati in reparti di altri ospedali di Glasgow, con gli stessi risultati.

Furono fatti durante la cura col «M e B 693» gli strisci giornalieri del secreto uretrale; chiesti sempre i sintomi subiettivi tossici; e fatte le irrigazioni anteriori con soluzione 1:10.000 di permanganato; fu sempre proibito l'uso di solfati purgativi, e vennero esclusi i casi cronici.

Dosi di 3 gr. al giorno suddivise in quattro dosi (di cui due tabloidi da gr. 0,50 alla prima colazione del mattino e due dopo l'ultimo pasto della sera, e poi uno al mezzogiorno ed uno alla merenda): tutto questo

per 5 giorni. Infine per altri due giorni fino ad una settimana si davano 2 gr. al giorno.

Il 62% dei casi si trovava dal 1° al 3° giorno di malattia, ed il 23% dal 4° al 7° giorno.

Gli AA. non ritennero necessario attendere qualche tempo che s'iniziasse la difesa individuale, anzi l'uso precoce fu ritenuto utile a prevenire l'impiantarsi dei gonococchi nei tessuti.

Come controllo di guarigione preferirono ai metodi di riacutizzazione, il ripetere gli esami batterioscopici per tre mesi; i gonococchi che spariscono già nel 75% dei casi al 2° giorno, ed in tutti entro 8 giorni, prima divengono extra-cellulari negli strisci, e poi agglomerati a masse, e si ha la guarigione.

Lievi effetti tossici li ebbero nel 45% dei curati (cefalea anche sola, e non in rapporto alla dose; nausea e brividi, rash nel 4% dei casi, e dispnea con cianosi in un solo caso della serie). Ebbero solo 3 complicanze, cioè 1 epididimite e 2 reumatismi; solo 3 ricadute per abuso di alcool.

### Inconvenienti

A proposito degli inconvenienti della chemioterapia antigonococcica coi sulfamidici, in Francia (*Siècle Médical* del 15 marzo e 1° aprile 1938) vennero dapprima riferiti alcuni inconvenienti di azoospermia riportati da GOUVERNEUR, JAUBERT e MORZ alla Società francese di urologia, molto più frequenti di quanto succeda nelle complicanze e forme di gonorrea acuta trattati con altri metodi.

In una seduta del Ministero di Sanità pubblica una prima relazione del prof. GOUGEROT era sfavorevole in tal senso alla terapia specifica coi solfamidi coniugati alle dosi degli americani DEES e COLSON e dei 3-4 gr. *pro die*.

Però il prof. LEVADITI, alla Società di Medicina, riconosceva che le amidofenilsulfamidici derivate dagli azoici nel 70% dei casi (pur siorando le dosi tossiche) erano di sicuro effetto terapeutico specialmente nella donna (e qui l'azoospermia non era in campo!). Concludeva che: salvo gli inconvenienti di cianosi, ematuria, con le dosi diminuite in confronto di quelle sino allora correnti, erano evitabili, ma era bene associarvi anche le vecchie cure con irrigazioni, ecc.

Ancora non erano divenuti di uso comune il 1162 F e in meno il 1399 F, cioè i preparati francesi.

Gli inconvenienti accusati col «1399 F» dal JANET furono quelli dell'ematuria, dell'ittero generalizzato, la cianosi marcata, e qualche neurite brachioracica; l'A. stesso proponeva d'impedire come è logico la libera vendita e d'includere tali preparati tra quelli per cui è necessaria la ricetta ed il controllo medico nell'uso.

Ciò anche per i casi di azoospermia a distanza e per i casi di intolleranza epato-renale.

In seguito BARBELLION e THORES (nel *Journ. des Praticiens* del 16 luglio 1938), citano un processo di diluizione e fissazione in solvente bicarbonato e formolato, per osservare i nemaspermii all'ematimetro di Ma-

lasez. Mentre nei sani se ne trovano 43 vitali, dopo assorbimento di 15 gr. di sulfamidici (con 2,5 gr. al giorno) se ne trovano 34.

In media nel 69% dei casi trattati la diminuzione giunge anche al 50% dei sani con attenuazione di motilità e forme anormali. Concludono: consigliando la cura nelle infezioni serie e nelle dosi abituali.

Un contributo recente non pessimista — sulle alterazioni e deficienze nella *spermatogenesi* che si possono presentare durante cure sulfamidiche — porta J. SEGVY (*Rev. Méd. Française* del dicembre 1938).

Dopo aver messi in evidenza i sistemi di osservazione microscopica dei nemaspermii nei soggetti normali con omogeneizzazione in termostato, accenna che in tutte le cure chimiche, e specialmente nei soggetti che presentano piospermia flogistica si hanno alterazioni di forma, numero e mobilità dei nemaspermii.

Ma tali danni che riguardano il 30-45% dei casi sono di breve durata, e solo si manifestano permanenti nei rari soggetti già colpiti da deficienze nella spermatogenesi, come eccezionale azoospermia definitiva.

Invece usando subito dei sulfamidici nei gonorroidi acuti si ottiene la guarigione di eventuali prostatovesiculiti, ed epididimiti, e quindi la diminuzione e prevenzione di alterazioni negli spermatozoi, e il ristabilirsi del numero e della vitalità di essi.

Allo stesso proposito anche H. HARKNESS (*The Lancet*, n. XXIV del 24 dicembre 1938), dopo le notizie avute dal JANET sui dannosi effetti dei sulfamidici nella spermatogenesi dei gonorroidi curati, ne esaminò 70 casi a scopo di controllo: solo in un soggetto già noto per azoospermia, non riscontrò alterazioni di notevole rilievo o di durata dopo cessate le cure.

*Dati sperimentali:* ancora PALAZZOLI, NITTI, BOVET in 30 conigli a cui avevano somministrato dosi di sulfamide corrispondenti a 30 gr. per l'uomo, fecero delle biopsie del tessuto dei testicoli, prima e dopo la cura, e non riscontrarono differenze nei segni di vitalità dei nemaspermii.

Lo stesso confermano per i cani trattati ad alte dosi da 3 a 7, a 15 gr., GORET e BORDET della Scuola veterinaria di Alford: si tratta di disturbi passeggeri che cessano poco dopo interrotta la medicazione (*Siccle Méd.*, 10 dicembre 1938).

Se riassumiamo i risultati di 4340 casi d'infezione gonococcica, acuta, subacuta e cronica, con relative complicanze, che furono trattati nelle varie Nazioni con preparati sulfonamidici, che pur sotto nomi brevettati diversi presentavano una molto prossima composizione chimica troviamo: *guariti*, in media generale, 68%; assai migliorati, 18% = totale 86%; casi nulli o mancati 14%. I termini della guarigione sono citati dai 5 ai 15 giorni. La metà degli autori usa la *cura doppia*, cioè *interna* coi sulfamidi ed *esterna* con le irrigazioni al permanganato: dose 1:8.000-

10.000. Le dosi variano dai 3 ai 4 gr. per giorno per una settimana decrescendo dal quarto giorno.

Dei casi citati n. 1968 sono riportati da autori italiani, 1316 dai inglesi e in prevalenza americani del nord, e 356 dai francesi.

#### Nel campo dermosifilopatico

La sulfanilamide fu usata anche nel *bubbone climatico* o *poradenite venerea* o linfogranulomatosi inguinale.

Essa è una malattia rara nei nostri paesi ed è più facile a vedersi nei grandi porti ove si trova personale che traffica con l'Oriente ed è facile il controllo negli ambulatori appositi.

In passato veniva trattata senza favorevoli effetti con le cure antimoniali ed anche col vaccino, le quali spesso giungevano troppo in ritardo e non impedivano l'estendersi dell'ulcerazione alle ghiandole e la formazione di adeniti con tragiti purulenti che si estendevano al disotto del legamento di Poupazio fino all'addome.

Ora il SYDNEY e M. LAIRD, ufficiali di porto a Liverpool, riferiscono dei casi di *poradenite guariti* anche con manifestazioni avanzate dopo 35 giorni di cura; essi erano riusciti positivi alla reazione di Frei ed in fondo rassomigliano a quelli di FRITZ, BÄR e GIURIC, tedeschi, e di KUBINSK, tutti pubblicati nel 1938 in cui si ebbe caduta della temperatura e rapido miglioramento locale.

Si trattava, come nel loro, di casi in cui la Wassermann era negativa e in cui spesso erano trascorsi vari mesi senza avviamento alla guarigione.

#### Trattamento della pneumonite lobare per mezzo dei sulfamidici

Il MAXWELLE, nel *The Lancet* del 26 novembre 1938, riporta un caso di pneumonite lobare del lobo superiore guarita (sebbene si fosse iniziata la cura in periodo quasi pre-agonico, con dosi di 6 gr. = 1 gr. ogni due ore), in nona giornata, ed in cui al 19° giorno fu controllata ai raggi X la completa risoluzione del focolaio. Due casi con ottimo risultato con alte dosi furono riportati anche da FLIPPIN e PEPPER nel *J. A. M. A.* dell'ottobre 1938 con il *M e B 693*. Ma la serie più importante viene comunicata dal DYKE, clinico patologo dell'Ospedale Walsall e K. REID, assistente al Royal Hosp. di Londra, nel numero del 19 novembre 1938 del *The Lancet*.

E' una serie di otto casi di polmonite trattati per mezzo del *M e B 693* (2-P-amido-benzene-solfonamide-piridina).

Dopo i risultati di WITTBY, OLIVER, EVANS e GAIN-

FORD, tutti del 1938 (1), nelle *polmoniti lobari*, che ebbero il pregio di dimostrare come anche col tipo III di pneumococco riuscissero utili le applicazioni di tali rimedi, gli autori hanno eseguito nei loro curati anche una serie di controlli batterioscopici, con inoculazione nei topini e col controllo antisiero nei tipi I, II, III e VII del pneumococco. Essi concludono: la cura col *M e B 693*, iniziata subito, cioè da 12 ore a 4 giorni dal principio della malattia per i loro malati, produce un rapido miglioramento nelle condizioni generali, la caduta della febbre entro 12-24 ore e la risoluzione critica del processo. La cura però dovrà essere continuata per evitare qualche ricaduta, come appunto giovò in un caso di polmonite controlaterale guarita dagli autori.

Dosi: negli adulti si iniziano subito con quattro tavolette (= 2 gr.), poi con due tavolette ogni quattro ore, nelle prime venti ore di cura; seguitano poi con la stessa dose ogni sei ore continuandola per cinque giorni, anche se le condizioni cliniche non si presentano completamente favorevoli.

In tutto essi somministrano 58 tavolette da gr. 0,50 (in tutto 28 gr.) durante i cinque giorni della cura; le dosi per i bambini vengono ridotte ed anche in caso di localizzazione meningococcica essi diedero ad un bimbo sopra ad un anno una tavoletta ogni quattro ore (cioè 3 gr. in 24 ore).

In genere il rimedio è ben tollerato, salvo lievi cianosi di cui il paziente non si lamenta. Viene somministrato nel latte, spezzettando le pastiglie il che facilita la tolleranza.

Tutte le emocolture rimangono negative, salvo in un caso in cui la setticemia rimase probabile. La gravità delle forme lobari che sorgono improvvisamente e l'alta mortalità della malattia sono uno dei lati più temuti che giustificano l'intensità delle cure. Gli autori citano la denominazione che OSLER diede alla *tubercolosi*, cioè: « Il capitano degli uomini della morte » e trovano giusto che il BUNYAN se ne sia servito per la *pneumonite lobare*.

Concludono che al quarto giorno dall'inizio della polmonite coll'«Uliron» di Bayer, che corrisponde precisamente al *M e B 693*, cioè ad una doppia sulfonamide, il processo infettivo incontra una rapida guarigione.

Essi hanno sospeso durante la cura ogni applica-

(1) *1 cento casi di guarigione della polmonite lobare con sulfamidici*, riportati da EVANS e GAINSFORD nel «The Lancet» del 2 luglio 1938, comportarono un dosaggio da 3 gr. sino a 6 gr. in 24 ore per 4-6 giorni, col solo inconveniente della cianosi in un quarto dei casi. La mortalità fu assai bassa, mentre in una serie di altri casi trattati nell'ospedale di Birmingham coi mezzi comuni, essa raggiunse nello stesso periodo il 27%.

A. CAIN, CATTAN e SIKORAV («Presse Méd.»), n. 93, del 19 novembre 1938) sopra 37 casi di polmonite, ottennero con gli stessi preparati la defervescenza dopo 24 ore in 23 di essi e la risoluzione critica. La mortalità fu di 8%. Gli inconvenienti i soliti, e in pochi casi si ebbe una ripresa di temperatura dopo qualche giorno dalla apiressia.

zione di siero o di altri rimedi che non siano quelli abituali sintomatici.

Casi di *endocardite iniettiva batterica guariti* vengono citati da HUSSEY (della Med. Ass. del Columbia District nel settembre 1937), ed uno assai interessante di RALPH MAYER e LEE. Si trattò di una endocardite con setticemia da *streptococcus viridans*, comprovata alla emocoltura, verificatosi in donna negra in puerperio, essendo il soggetto colpito da endocardite aortico-mitralica; trattato col prontossil per bocca e endovena, sparì la setticemia, la febbre e le colture dal sangue divennero negative.

Un mese dopo però la donna, uscita dall'ospedale, morì coi segni di aggravamento della sua cardiopatia.

#### Applicazioni nelle meningiti meningococciche

Lo studio più interessante è uscito in un articolo di fondo del *The Lancet* del 26 novembre 1938.

HOBSON e MAC QUARE trattarono sei casi di meningite meningococcica con l'*M e B 693*, facendo notare che in tale malattia se ne può giudicare l'effetto con maggior precisione che in altre malattie ad alta mortalità, perchè l'esame chimico, citologico e batterioscopico del liquido spinale permette di mettere in maggior evidenza il progresso o l'arrestarsi della malattia.

Con le prove di coloramento della reazione di Marshall o di « diazotizzazione », mentre la *concentrazione nel sangue* non giungeva in dieci osservazioni ripetute che a 3 mmgr., nel *liquor dei casi guariti* giunse alla concentrazione di 48 mmgr. per cento, ed in certi casi sino a 62 mmgr.

In nessun caso essi usarono l'introduzione di siero antimeningitico durante la rachicentesi.

In cinque casi fu positiva la ricerca dei germi del tipo I ed in uno solo si trovò il ceppo II. Ed in quattro casi riuscì positiva la coltura del meningococco intracellulare. In tutti i casi fu positivo il saggio della *precipitina* nel liquor; le *proteine* (dosaggio con l'albunimetro) variarono da 60 a 90 a 360 mmgr. per cento; i cloruri nella dose da 630 a 690; le cellule da 490 a 823, ed oltre 1000 e 2000 anzi in un caso sino a 13.000 per cc.

HOWKIN, anch'egli, trovò che un tasso di 5 mmgr. per cento nel liquor è ottimo per i risultati. In alcuni casi fu usato il rimedio anche *intra-tecam* (ELDHAL, *The Lancet*, n. 1 del 1938, e SOWETTER LONG, *J. A. M. A.*, n. 108 del 1937), ma, secondo BANKS, non è necessario ricorrere a tali estremi, come neppure alle iniezioni di siero intraspinale per la facile concentrazione che si può ottenere del rimedio con altre vie di somministrazione sia parenterale che orale.

#### Nelle otomastoiditi

Una applicazione anche seguita da ottimi risultati fu dimostrata nelle oto-mastoiditi suppurative da otite media e nelle loro complicanze da cocchi della suppurazione. Dopo le citazioni che ne fa COKKINS nei nu-

mero del 22 ottobre del *Brit. Med. Journ.*, ne pubblicò vari casi MAX WEINBER di Pittsburg nel *J. A. M. A.*

Ed un più dettagliato referto ne fa ancora V. G. HARRAN, del Naval Hospital di Chatam, nel *J. A. M. A.* del 5 novembre 1938. Egli usò le dosi di gr. 3,8 *pro die*, ed ottenne che dalla media del triennio 1934-36 di 22,7% di mastoiditi complicanti le otiti medie suppurative con 2,38% di morti, si scendesse nel 1937 a solo il 4,5% senza decessi.

Anche ETIENNE e ROUGET citano ottimi effetti in tali casi col 1162 F.

Si ha l'impressione realmente che in vari casi la cura fatta all'inizio dei fatti febbrili e dolorifici a carico della mastoide, ed anche nelle forme di risentimento meningo la somministrazione in dosi sufficienti dei sulfamidici abbia servito a prevenire la necessità di una operazione. Ciò anche nelle forme postiftiche e scarlattinose. Senza dubbio poi tale sussidio terapeutico ha giovato anche meglio in concorso dell'intervento chirurgico tempestivamente praticato.

La *Vie Médicale* (nn. 20-21 del 25 ottobre e 10 novembre 1938), in una inchiesta sulla cura delle otomastoiditi con complicanze meningitiche da streptococco e pneumococco chiariva (ALOIN) che scarsi sono i benefici con siero antistreptococcico, che qualche caso si giovò delle iniezioni endovenose col mercurocromo soluzione 2%, ma meglio invece rispose il *rubiazol* unito al drenaggio o exeresi chirurgica del focolaio suppurante.

Secondo A. BLOCK, oto-rino-laringoiatra, i casi trattati con la sulfonamide *pareggiano come buoni esiti quelli trapanati*. DERENOUX cita cinque casi di meningite otitica guariti coi sulfamidici. GIRAUX, oto-rino-laringoiatra, ebbe, dopo l'intervento, buoni effetti con iniezione di soluzione al 0,85%. E. ESCAT e J. ROUGET ottennero buoni effetti dalle sulfamidici 1162 F.

#### Osteomieliti acute

Il tema fu trattato nell'ultimo Congresso della Società Italiana di Medicina e Chirurgia tenutosi a Roma, ma non fu fatto cenno di questa nuova terapia in tali forme sempre gravi e con tendenze setticemiche e di lunga durata.

ALEX MITCHELL, nel numero del 10 dicembre 1938 del *Brit. Med. Journ.*, in una lettura alla Università di Aberdeen, per la Sezione delle malattie dei fanciulli e ortopedia, ne comunicò cinque casi.

L'A. dice che sebbene siano pochi li ha comunicati perchè altri ne possano confermare l'utilità. Oltre alle cure chirurgiche dei focolai presenti, da scegliersi tra quelle più o meno radicali, bisogna tener presente lo stato setticemico di tali giovinetti, che ne mette in pericolo la vita, o espone con facilità a recidive di aggravamento.

Poco valgono i sieri e le trasfusioni sanguigne.

Egli usò dell'«Uliron» in tavolette da 50 cgr.; nei piccoli ne dava sei in 24 ore, cioè una ogni 4 ore e

per quattro di essi si trattò di già operati, ed uno no.

Nella serie i risultati si sono dimostrati migliori che con tutte le altre cure, con rapida attenuazione dei sintomi e cessazione dei focolai di osteomielite.

Anche nelle *artriti suppurative* stafilococciche e *gonococciche* i risultati sono buoni.

#### Altre applicazioni

Nelle *tonsilliti lacunari*, e del *Vincent*, alla dose di gr. 1 al giorno furono usati sino dal principio per analogia coi preparati di tripaflavina e panflavina, e sono di un effetto magnifico.

Nelle *piorree* e *stomatiti*, anche da streptococco emolitico e *viridans*, l'effetto si ottiene entro 14-21 giorni (cioè in tempo più breve che con altri sistemi); ma bisogna aiutarne il risultato con iniezione nel paradente di vaccino antistreptococcico; la dose utile è di 2-4 gr. al giorno.

Nelle *sinusiti* mascellari ed etmoidee giova se agguito alla cura chirurgica che dà esito alle raccolte di pus.

Nelle infezioni suppurative della mano (tenosinoviti purulente) ed in quelle che seguono i linfatici, se dipendenti anche da stafilococchi (infezione che sino ad oggi era meno sensibile alle cure sieroterapiche) rispondono bene.

Agisce bene nei *favi* e *flemmoni*, come in genere nelle linfangiti da punture ed escoriazioni che tendono a suppurare ed in genere nelle infezioni del cellulare sottocutaneo.

Nella *erisipela* ne abbiamo già ricordato i benefici effetti in un'ampia recensione su 829 casi trattati da SNOGROSS e ANDERSON (pag. 1850 del n. 22 de *Le Forze Sanitarie*).

Nelle *cheratiti ulcerose* e *panno da tracoma* R. KINK, batteriologo, e Mc KELVY, ottalmoiatra di Karthoum, usando del prontosil alla dose di gr. 1 1/2 al giorno (tre tavolette) e continuando la cura per 15 giorni, ottennero uno schiarimento notevole delle cheratiti anche parenchimatose e dei panni corneali; osservano che la cura è assai più semplice delle altre che spesso sono locali e dolorose.

Nel campo medico ancora GREENFIELD e THOMPSON, degli Ospedali Grove e Western di Londra, riportano la loro esperienza in 1919 casi di *morbilli* (400 curati e 819 di controllo), e sopra 244 casi di *tosse convulsiva* (57 curati e 187 di controllo). Le dosi somministrate furono di gr. 0,50 e gr. 2 secondo l'età dei fanciulli da 1 a 15 anni; fra i più gravi 394 ebbero il prontosil e 76 la benzilsulfonamide fino dall'inizio della malattia. I composti si dimostrarono di notevole efficacia sulle *complicanze polmonari* di entrambe le malattie, abbreviandone la degenza ospedaliera, anche per la diminuzione delle tonsilliti e otiti medie complicate.

Nel tipo di *febbre ondulans* o ricorrente di Malta, o brucellosi, il RAVINA, in una rivista sintetica comparsa ne *La Presse Méd.* del 4 maggio 1938, pubblica vari

casi di guarigione del CARMAT, di Lione, con dieci compresse al giorno; GROUËS e BETHOUX ottennero la guarigione sia con quattro compresse per via orale che con iniezioni endovenose di 1162; KATO e LANE con tre iniezioni per settimana e tre compresse di prontosil, e SUCHER con sei compresse al giorno ottennero guarigioni.

RICHARDSON (*The Lancet* del febbraio 1938) con gr. 1,20 di sulfonamide *pro die* e iniezioni endomuscolari di 5 cc., ottenne la guarigione in quattro giorni, e la prova di agglutinazione del siero che all'inizio era positiva ad 1/500 passò al 14° giorno ad 1/5000. FRANCIS ne ebbe pure due casi guariti con 3 gr. al giorno in sesto giorno (in uno con lieve cianosi).

Nelle *colecistiti ed angioliti* con infezione da coli e da streptococchi si ebbero buoni effetti in sei casi, però le colecistiti dovettero essere operate.

Nelle *peritoniti* da ulcersi gastro-duodenali perforate rispose meno bene, salvo che se usato subito; si hanno effetti profilattici nelle peritoniti diffuse e suppurative usando di dosi piene si hanno effetti assai benefici.

Come dicemmo nel campo della *urologia*, cioè nelle infezioni miste da b. coli e streptococchi, cioè nelle *pielocistiti* anche con ipertrofia prostatica, nelle *pielonefriti*, giovano anche le piccole dosi di 2 gr. al giorno per averne buoni risultati dal punto di vista clinico e batteriologico.

Ma se si ha una *tendenza alle recidive* è opportuno usare il vaccino a dosi di 2-3 iniezioni al giorno prima della ripresa della cura o subito, facendo poi una cura regolare per dieci giorni. In tali casi fu usato l'«Ulliron»; ma nelle marcate ipertrofie di prostata bisogna poi operare per togliere l'ostacolo meccanico, e si deve poi dopo usare ancora di iniezioni al 5% di prontosil, dose da 10 ai 15 cc.

Un'ottima applicazione nel campo medico-chirurgico si è quella nell'*appendicite acuta*, la quale spesso è sostenuta da b. coli e streptococchi non emolitici.

Il COKKINS ne trattò 40 casi in nove mesi e perché non sia dannoso, ne esclude l'uso nelle prime 48 ore dall'attacco acuto per lasciar margine ad una risposta immunitaria spontanea.

Non va mai scelto il rimedio come alternativa dell'operazione, ma giova nelle forme avanzate in cui si presume che la perforazione o necrosi dell'appendice indichino di per sé una scarsa difesa umorale.

Risponde specialmente bene nelle *peritoniti plastiche* intorno ad una flogosi (appendice o colecisti) dove l'attesa può sfociare in *ascesso peritoneale*, o in manifestazioni di ileo infettivo. Le dosi di iniezioni da 10 a 30 cc. di soluzione al 5% di prontosil, e la somministrazione di 2-4 compresse *pro die* per la durata di dieci giorni in media è riescita a risolvere certe forme suppurative peri-appendicolari, e rispose bene anche in un caso di ascesso sottodiaframmatico.

### Applicazioni in pediatria

J. BOTTIN della Clinica chirurgica Delrez di Liegi (*Rev. Belge de Sc. Méd.*, n. 9 del 1938), parlando delle *cure sulfamidiche nei bambini*, le trovò giovevoli: nelle infezioni multiple disseminate della pelle (setticopioemia) e nelle forme osteo-articolari, tenosinoviali, ganglionari e anche del polmone e del rachide.

In 9 casi furono riscontrati strepto- e stafilococchi; e furono usate medicazioni locali al rubiazol; insieme ad applicazioni di raggi ultravioletti; in qualche caso servì di preventivo il proibire l'allattamento da seni in preda a mastite, e giovò ai piccoli infanti la somministrazione di vitamine A e C; in un caso assai grave venne in aiuto la trasfusione sanguigna.

J. BRASSEUR (*Th. de Paris*, 1938), nel contributo alle cure con *benzilsulfamide (1162 F)* nella *terapia infantile* indica che si servì delle dosi da 1 a 6 gr. secondo l'età. Trattò in tutto 17 casi: 3 di meningite (1 c. sp., 1 pneumococcica, 1 asettica), 4 casi di erisipela, 3 angine, 3 impetigo, e poi 1 bronchite, 2 vulviti, ed 1 colibacillosi urinaria.

L'effetto del rimedio si mostrò tanto più efficace, quanto precoce se le dosi erano sufficienti. Gli accidenti di cianosi furono minimi se controllati dal medico; non verificò albuminuria né agranulocitosi.

Ritiene tale terapia destinata al successo nella terapia infantile, in rapporto anche agli insuccessi della vaccino- e sieroterapia. Nelle gonococcie può essere usata intensivamente sino dall'inizio. (*Presse Méd.*, n. 103 del 24 dicembre 1938).

Sugli *inconvenienti* relativamente rari di anemie precoci o post-curative, e sui casi di *agranulocitosi* che pur non superando il 3-4 per mille sono spesso mortali (se non curati subito con la trasfusione del sangue) nel 75% dei colpiti, parleremo in altra nota a parte.

Ma nel complesso se ha luogo una sorveglianza della forma sanguigna ai primi cenni di *intolleranza* (cianosi intensa, ittero, diminuzione del tasso di emoglobina) tali inconvenienti non incrinano la massa dei buoni e spesso ottimi risultati che si possono ottenere nelle infezioni generali e locali sia da strepto- e stafilococco, che da pneumococco e meningococco, ed altre, nelle quali, nonostante qualche buon risultato con uso di sieri specifici sino ad oggi ci trovavamo sprovvisti di rimedi o composti chimici di intensa azione antivirulenta in genere, di facile e pronto effetto generale.

I. SIMON, in *Omnia Medica* del maggio 1938, afferma che vari inconvenienti si hanno nel 18% dei curati, e solo per 10% di essi esiste intolleranza per qualunque dose.

I fatti di *metaemoglobinemia* sono transitori e cessano sospendendo il rimedio; più rari ma prolungati sono quelli della *solfocemoglobinemia* che si manifesta in coloro che fanno uso nello stesso periodo di tempo dei preparati con radicale solfo (solfato di soda o di magnesio). Ancor più rare con le dosi abituali sono le *anemie emolitiche e l'agranulocitosi*.

### Conclusioni

A nostro giudizio possiamo senza tema di esagerare, aderire anche noi alle lodi ed attestazioni di piena efficienza che risultano dai numerosissimi casi riportati nel corso di questa rivista di terapia, con la testimonianza di molti professori e primari di ospedali, sia medici che chirurghi, o specialisti delle varie branche; deve raccomandare che in ogni caso la somministrazione sia sempre fatta sino dal principio nelle *dosi massime di 3-4 gr.* ben tollerate dai singoli pazienti, salvo diminuirle al 3<sup>o</sup>-5<sup>o</sup> giorno progressivamente fino al 10<sup>o</sup>.

Certo la diffusa esperienza e la pubblicazione sistematica di *tutti i casi* trattati sia con buon risultato, che con inconvenienti, in relazione anche ai singoli preparati, ci aiuterà a dare una esatta e piena valutazione dei pregi e degli inconvenienti della già numerosa serie dei sulfamidici, dei quali però l'azione è analoga e molto simile, nonostante i vantati e precipui pregi che ogni ditta e Nazione produttrice tende a riservare ai propri prodotti, con opportuna pubblicità.

Anche in questa serie, però, l'Italia può dire di esser giunta ad una « autarchia » che basta ai propri bisogni ed alle esigenze scientifiche.

### CHIARIMENTO

*A proposito delle cure con biossido di torio nella tubercolosi polmonare fatte dal prof. Nello Montanini (vedi pag. 1940 del n. 23, 1938, di « Forze Sanitarie »), dopo aver ricevuto dall'A. gli estratti della comunicazione fatta alla Società Lombarda di Medicina, vol. VI, n. 4 del 1938, va corretta la recensione.*

*Le iniezioni che sono fatte una volta sola alla dose di 15-20 cc. di soluzione di biossido di torio (del cui titolo l'A. non informa) debbono intendersi (non parenterali ma parenchimali) in sede di lesioni escavatorie del polmone e non a dose di 1-2 cc. Il titolo già da noi indicato al 25% (simile al Thorotrast e Toriofanina) con cui furono fatte esperienze in Italia e all'estero, fu da noi presunto per analogia.*

*L'effetto delle iniezioni in sede, agli scopi curativi, venne dimostrato in finale di natura sclerosante per reazione del tessuto reticolo istiocitario, nel quale il rimedio si arresta con stimolo alla riparazione; e l'effetto di alveolite desquamativa di cui è fatto cenno nella memoria dell'A. deve intendersi di natura contingente e non riparativo.*

*Gli effetti delle cure in 21 tubercolosi avanzati, furono buoni in 1/5 dei casi, e abbisognano di ulteriori conferme e dimostrazioni.*

57688



