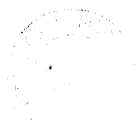




DOTT. CARLO FIVOLI

Le intolleranze ai sulfamidici

Estratto dal POLICLINICO (Sezione Pratica) anno XLVI (1939)



ROMA

AMMINISTRAZIONE DEL GIORNALE « IL POLICLINICO »

N. 14 — Via Sistina — N. 14

—
1939

DOTT. CARLO FIVOLI

Le intolleranze ai sulfamidici

Estratto dal POLICLINICO (Sezione Pratica) anno XLVI (1939)



ROMA

AMMINISTRAZIONE DEL GIORNALE « IL POLICLINICO »

N. 14 — Via Sistina — N. 14

1939

PROPRIETA LETTERARIA

Roma, 1939, Stab. Tipografico Armani di M. Courier

Le intolleranze ai sulfamidici.

Dott. CARLO FIVOLI, assistente.

Le intolleranze ai sulfamidici sono numerosissime nella letteratura mondiale. Noi in questo Ospedale abbiamo avuto occasione di osservarne parecchi casi, e su questi intendo riferire. È opportuno che mi soffermi su questo capitolo poichè quasi tutti gli autori hanno, chi più chi meno magnificato l'azione dei sulfamidici ed hanno accennato fugacemente ai fenomeni tossici, che possono insorgere anche secondo quanto da me è stato osservato, con dosi minime in taluni pazienti. Siccome tali fenomeni tossici possono essere in qualche caso gravi ed anche mortali, sarà bene fin da ora indagare e studiare quali sono le cause delle intolleranze, come si manifestano ed in quale modo è possibile eliminarle od impedirne la comparsa. Allo stato attuale probabilmente non sarà ancora possibile rispondere con sufficiente sicurezza e con profonda chiarezza a tali quesiti, ma in ogni modo è bene che questi siano posti, cosicchè non potrà essere difficile risolverli sia ora che in seguito.

Attualmente un gran numero di preparati sulfamidici più o meno equivalenti sono stati lanciati in commercio, cosicchè anche il medico non sa più quale preparato preferire od usare.

Riporto brevemente una nota dei preparati che sono attualmente in commercio in Italia: Prontosil rosso, Rubiazol, Streptosil De Angeli, Uliron, Septazina, Sulfanilamide Brunelli, Sulfamide Ravasini, Derganil Erba, Gombardol, Ambasid, Cocladina, Aseptil Wassermann, Elektyl ecc.

*
*

Gli accidenti da sulfamidici si possono distinguere in varie categorie:

1) Accidenti di ordine generale; 2) Accidenti cutanei; 3) Accidenti nervosi; 4) Accidenti sanguigni; 5) Accidenti epatobiliari; 6) Accidenti renali; 7) Accidenti testicolari.

1° ACCIDENTI DI ORDINE GENERALE

I disturbi di ordine generale sono i più frequenti ed i più comuni cioè: cefalea o nucale o frontale, sonnolenza, malessere generale con abbattimento, astenia lieve spesso intensa, sensazione di vertigini, dolori di stomaco, nausea, vomito, diarrea o stipsi, febbre.

Questi disturbi in gran parte del tubo digerente e nervosi scompaiono il più delle volte rapidamente con la soppressione del medicamento, però bisogna intervenire precocemente e da ciò la grande importanza della sorveglianza quotidiana di questi malati da parte del medico.

Dees e Colston, Barbeillon e Garibaldi, Bovet e Palazzoli, Tarantelli, Meineri, Beltramini, Boncinelli, Muscolino, hanno richiamato brevemente l'attenzione su questi disturbi che scompaiono più frequentemente usando piccole dosi. Si deve tener presente che questi disturbi possono essere sintomi premuntori d'intolleranze gravi e talvolta mortali, qualora si dovesse insistere sull'uso dei sulfamidici.

2° ACCIDENTI CUTANEI

Sui fenomeni d'intolleranza a carico della cute hanno richiamato dapprima l'attenzione Archinard e Menville che hanno notato in quattro casi un'eruzione vescicolare comparsa nelle parti scoperte. Doukan in 42 casi trattati ha notato in due esantemi, mentre Durel 6 casi su 103 malati; Meineri in circa 100 casi trattati ha notato due eritemi morbilliformi e Korh un esantema morbilliforme, Schomberg un esantema scarlattiforme e Neumann e Shorlit dermatiti localizzate nelle parti scoperte e Demoncy e Chauvillon hanno riscontrato anche delle forme di eritrodermia. Edgar Euler ha descritto recentemente un caso mortale di dermatite eritemato-bollosa con partecipazione delle mucose.

Meineri ha notato altresì un eritema orticato nelle regioni sotto orbitali comparso dopo la somministrazione di poche compresse di sulfamide e Muscolino due eruzioni eritemato-punfoide diffuse.

Secondo taluni autori le forme esantematiche sarebbero da riportare al tipo di eritema del 9° giorno; sarebbero quindi delle semplici eruzioni biotropiche.

3° ACCIDENTI NERVOSI.

Tra le forme a carico del sistema nervoso Annard e De Lille riportano un caso di stato comatoso, Garibaldi ha osservato un caso di allucinazioni uditive. Bucy ha riscontrato una neurite ottica in una ragazza affetta da osteomielite e così pure Truffi una ambliopia per neurite, mentre Flarer ha avuto due amaurosi durate 12 ore. Janet e Hullstrunge Kraus polineuriti motorie, Hogan B. e Mc. Namara P. una psicosi tossica e Boncinelli una nevrosi del tipo maniaco. Tra queste complicanze, a parte il caso comatoso, una forma che deve richiamare l'attenzione è la poli-neurite: questa forma nervosa tossica è molto seria e richiede cure lunghe che mettono a dura prova la pazienza del malato.

Hoffmann dopo circa 50 gr. di sulfamidici ha notato lesione del nervo tibiale e peroneo con paralisi delle gambe e lo stesso ha notato Schweuss, mentre Löche 4 casi di paralisi; Boncinelli forti dolori agli arti e al tronco. Tietze ha osservato paralisi periferiche dopo il trattamento sulfamidico e Hullstrung e Kraus in un caso paralisi della muscolatura innervata dal peroneo. Recentemente io ho notato in un paziente che aveva preso spontaneamente 7 tubi di Uiron una polineurite motoria (forma paraplegica), si trattava di un giovane di 18 anni.

Hullstrung e Kraus con esperienze sui piccioni hanno concluso che non si tratterebbe di una intossicazione in senso generico, ma di un'azione elettiva sull'apparato neuro-muscolare degli animali.

4° ACCIDENTI SANGUIGNI.

A questo gruppo appartengono gli accidenti più gravi e talora mortali e su cui gli autori hanno giustamente richiamato l'attenzione e ciò era da prevedersi data la presenza del nucleo benzenico dei sulfamidici e data la parentela di questi con le aniline.

Tra le prime manifestazioni tossiche si deve notare la cianosi delle labbra e delle unghie, dovuta a metemoglobinemia e sulfoemoglobinemia: però mentre la prima scompare dopo 24 ore la cessazione del medicamento, la seconda invece può persistere fino a 6 settimane. La sulfoemoglobinemia è solamente dovuta alla contemporanea ingestione di solfato di sodio e di magnesio e ne sono stati osservati numerosi casi: Garibaldi ecc.

Paton e Eaton ne hanno osservato un caso in cui il paziente non aveva ingerito solfati ed hanno interpretato il fatto come dovuto alla presenza di zolfo nell'intestino. Gley interpreta queste turbe molto frequenti negli anglosassoni, come dovute alla notevole quantità di zolfo fermentiscibile contenuto nei loro alimenti.

Inoltre i sulfamidici possono provocare l'acidosi e diminuzione della riserva alcalina del plasma come hanno riferito Southwitt, Dees e Colston, e Cokkins ecc.

A tale gruppo appartengono inoltre le alterazioni emocitologiche che spesso assumono una forma grave ed allarmante.

Tra le prime turbe che sono dovute come è logico supporre ad alterazioni degli organi emopoietici (Garibaldi, Barbeillon, Lavenante, Boncinelli, Muscolino, Gardenghi) dobbiamo menzionare la leucopenia con apparizione di forme immature; diminuzione di globuli rossi e del tasso emoglobinico. Taluni autori specie in Francia hanno ritenuto opportuno descrivere anche una speciale « facies sulfamidica » (pallore del volto, occhi infossati, naso affilato, ecc.).

Kohr ha descritto tre casi di anemia del tipo emolitico, mentre Harvey e Jannawaj un caso di anemia.

Tra gli accidenti molto gravi e più temibili e fortunatamente rari è da menzionare l'agranulocitosi. Berge S. e Holtzman M. O'Connell hanno pubblicato delle osservazioni di pazienti con agranulocitosi a decorso infuato e così pure Schwotz W. e Gavin C.: in questi casi si stabilì una leucopenia in 3 giorni con completa scomparsa dei polinucleari. Yonvey descrive un paziente che aveva preso per 18 giorni 3 grammi al giorno di sulfamidici ed aveva preso contemporaneamente barbiturici ed era in seguito morto.

Altri casi sono descritti da Borat e da Tourraine Durel e Boduin Modet, ecc. Non mi sembra inopportuno riferire che i 61 casi di morte avuti negli Stati Uniti nell'ottobre 1937 era-

no dovuti non ai preparati sulfamidici, ma ad un elixir di sulfamide, contenente il 15 % di acqua, il 10 % di sulfamide e il 75 % di dietilenglicocollo: questa sostanza era la causa dell'avvelenamento e quindi della morte.

Ritengo opportuno riportare alcuni casi di morte osservati in questi ultimi tempi in Francia e credo che questa cifra non sarà completa, perchè altri casi per varie ragioni non sono stati divulgati.

Restoneise M. nella seduta della Società francese di Urologia dell'11 luglio 1938 ha riportato un caso di morte improvvisa sopravvenuto dopo 8 giorni di trattamento con Septoplix in un giovane di 28 anni con antecedenti patologici negativi. Tale paziente aveva preso complessivamente circa 24 gr. di preparato e durante il trattamento aveva avuto cefalea modica intermittente e astenia e lieve cianosi: a tali disturbi non venne attribuita soverchia importanza.

Abrami di Parigi ha riportato due casi di morte (tesi di Bassir): si trattava di due fratelli che avevano fatto una cura di sulfamide e che avevano presentato una agranulocitosi con porpora intensa ed eritropenia notevole (un milione e mezzo di emazie).

Aclair ha riportato un caso di agranulocitosi. Janet in un suo studio recente sulle indicazioni e sui pericoli dei sulfamidici ha potuto elencare 16 casi di morte dovuti sicuramente ad ingestione di sulfamidi sia in Francia che all'estero; inoltre 3 casi di ictus, cosicchè sarebbero 19, una cifra veramente impressionante. Tali gravi risultati ci devono far riflettere come sia necessario essere cauti ed oculati nella somministrazione dei sulfamidici, ed ai primi sintomi d'intolleranza sia necessario effettuare subito le ricerche ematologiche per verificare lo stato del sangue e quindi la tolleranza al medicamento onde evitare irrimediabili conseguenze.

5° ACCIDENTI EPATOBILIARI.

Le intolleranze epatiche sono tra le più frequenti durante il trattamento sulfamidico e la letteratura ne registra un'infinità di casi, tanto è vero che taluni autori hanno in seguito a ciò consigliato di ricercare nelle urine quotidianamente l'urobilina durante tutto il trattamento sulfamidico. Janet, Bende e Palazzoli, Gouverner, Motz, Tommasi, Tarantelli, Gardenghi, ecc. hanno riscontrato numerosi casi d'ittero e urobilinuria: Meineri nell'ultimo congresso nazionale ha riferito su tre casi d'ittero da lui osservati in pazienti sottoposti a cure sulfamidiche.

Hawvey e Yeanway hanno inoltre riscontrato una diminuzione della permeabilità epatica durante il trattamento con sulfamidici.

Ben sapendo quale enorme importanza ha il fegato nell'economia dell'organismo è ne-

cessario ricercare sistematicamente i segni di una eventuale insufficienza epatica, onde sospendere subito all'inizio l'uso del medicamento.

6° ACCIDENTI RENALI.

I vari autori non sono completamente d'accordo sull'azione e sulla tolleranza dei preparati sulfamidici da parte dell'apparato renale.

Frequentissima ad osservarsi è la fosfaturia che compare subito all'inizio dell'ingestione del medicamento e non pare gli si debba attribuire una grande importanza. Secondo le ricerche di Andebert la fosfaturia è apparente e dovuta ad aumento del Ph. Durante l'ingestione dei sulfamidici la fosfaturia è normale e tende verso l'ipofosfaturia, questa secondo Labbé sarebbe legata alla fosfaturia apparente. De Maria in esperienze effettuate in pazienti affetti da glomerulonefrite acuta ha notato effetti terapeutici buoni. Lemerie, Laporte, Laudat, ecc. hanno riscontrato un'innocuità dei sulfamidici sull'apparato renale; come anche Meyer, Heine e Huguenine hanno visto in certi pazienti con erisipela scomparire l'albuminuria fin dall'inizio della cura.

Marshall ha osservato che nei renali la concentrazione sanguigna massima è raggiunta facilmente con dosi minime di sulfamidici, probabilmente per difetto di eliminazione. Infatti Löche, Witby, Barbeillon, Bouchard, Garibaldi, hanno notato un'azione lesiva a carico dell'epitelio renale. Bouchard ha inoltre segnalato un aumento della costante, una diminuzione della eliminazione della fenoltaleina e dei casi di cilinduria. Queste osservazioni sono state confermate in un accurato lavoro del Garibaldi. Motz stesso mi riferiva qualche mese fa di aver notato due casi di glomerulo-nefrite-emorragica.

Tali reperti così contrastanti mi fanno ritenere che l'apparato renale, non rimanga completamente indifferente all'uso del medicamento specie se prolungato, e sicuramente in quei pazienti che presentano lesioni minime o lievissime.

7° ACCIDENTI TESTICOLARI.

Di notevole importanza è l'azione inibitrice sulla spermatogenesi riscontrata da taluni autori in seguito all'uso di composti sulfamidici.

Motz Ch. e A. Jaubert eseguirono per primi esami sistematici dello sperma in 23 soggetti sottoposti a terapia a base di derivati organici dello zolfo e riscontrarono sempre una diminuzione sia nel numero che della motilità degli spermatozoi e in qualche caso anche azoospermia.

In seguito a questi risultati Palazzoli, Nitti, Bovet e Lewinson eseguirono delle ricerche sperimentali nel coniglio e non riscontrarono

rono alcuna differenza istologica nei testicoli di uno stesso animale asportato prima e dopo la somministrazione prolungata di forti dosi di paramino-fenilsulfamide. Ratti e conigli trattati intensamente con sulfamidici rimasero fecondi. Levaditi e Weissmann non hanno in alcuna esperienza rilevato azione azoospermica presso il coniglio ed il topo adulti però nel topo non ancora adulto, due dei tre preparati usati hanno prodotto arresto della secrezione spermatica coincidenti coll'arresto della crescita dell'animale.

Milian d'altronde ha considerato senza alcun valore reale le ricerche di Jaubert e Motz, poichè non erano state effettuate ricerche di controllo prima di iniziare il trattamento. Barbeillon P. e F. Torres in seguito a ciò iniziarono nuove ricerche comparative che hanno confermato in pieno le ricerche effettuate da Jaubert e Motz, e cioè hanno trovato nei soggetti sottoposti a cure sulfamidiche una diminuzione del numero degli spermatozoi (diminuzione di più della metà del numero totale) nel 60 % dei soggetti trattati, inoltre la motilità degli spermatozoi era sovente diminuita e il numero delle forme immobili notevolmente accresciuto e presenza di forme anormali.

Turbe sulla spermatogenesi era possibile riscontrarle altresì anche per lievi dosi di sulfamidici e che si attenuavano subito dopo l'eliminazione del medicamento. I disturbi della spermatogenesi permanevano in genere dalle 3 alle 5 settimane dopo la sospensione del medicamento.

In Italia sono state effettuate in questi ultimi tempi anche delle ricerche e Gardenghi l'ha effettuata in una quindicina di malati ed in 4 casi avrebbe riscontrato una diminuzione del numero e della motilità; e cioè la vitalità degli spermatozoi sarebbe inferiore alla norma.

Inoltre avrebbe notato che la spermatogenesi rimane immutata attenendosi a dosi moderate di sulfamidici. Egli ritiene che i sulfamidici possono esercitare un'azione tossica diretta ed una indiretta sulla ipofisi (dysfunzione dell'attività gonodotropa). Muscolino in alcune ricerche effettuate ha notato che i sulfamidici esercitano sulla spermatogenesi delle turbe (diminuzione del numero e della motilità) lievi e transitorie in taluni pazienti. Sebbene le ricerche effettuate abbiano messo in evidenza che non esistono lesioni istologiche a carico delle cellule germinali negli animali da esperimento, tuttavia rimane assodato il fatto che i sulfamidici in taluni pazienti possono esercitare un'azione inibitrice sulla spermatogenesi.

Questo argomento ha bisogno ancora di studio e di ricerche e ciò anche riguardo l'ovulazione femminile, sebbene taluni autori non abbiano notato alcun disturbo a carico della mestruazione.

È necessario quindi effettuare più ampie e profonde ricerche a fine di lumeggiare con sufficiente chiarezza questo capitolo che ha una grande importanza per il problema demografico, che sta tanto a cuore al Governo Fascista.

CASISTICA PERSONALE

Esposta così la letteratura nel modo più completo che mi è stato possibile, vengo ora a parlare dei casi d'intolleranza ai sulfamidici da me osservati in questo ospedale elencandoli in capitoli corrispondenti alla classificazione generale da noi fatta.

1° INTOLLERANZE CUTANEE.

Caso I. — *Eritema ortico*. B. R., di anni 23, impiegato, celibe, ha contratto infezione blenorragica da 15 giorni (esame m.: gono ++++) ha iniziato lavaggi di acical da 5 giorni; anamnesi remota negativa per malattie epatorenali. Si prescrive un preparato di parasuccinilaminofenilsulfamide sodica. Ne prende due tubi da 20 compresse. Durante il trattamento ha notato senso di pesantezza allo stomaco per cui è stato somministrato un purgante oleoso. Dopo 4 giorni di riposo nuovo ciclo di cura; al nono giorno improvvisamente di notte ha avvertito un senso di calore in tutto il corpo unito a prurito che gli impediva di dormire. Visitato all'ambulatorio la mattina seguente si notano parecchie chiazze di eritema ortico sia sugli arti sul collo e sul tronco. Quelle degli arti sono più estese in superficie e talune confluenti. Si sospende il preparato e si somministra un purgante oleoso, si dà calcio ed adrenalina per os; l'orticaria scompare in 48 ore.

Azotemia gr. 0.35. Colesterinemia gr. 2.28 per mille. Globuli bianchi 6600; globuli rossi 4 milioni 800.000. Poli-neutrofili 83, eosinofili 3 %, linfociti 4, monociti 7, metamielociti neutrofili 3 %.

Caso II. — *Eritema morbilliforme*. B. G. di anni 29 agente celibe. Ha contratto infezione blenorragica un mese fa e si è curato con lavaggi totali di permanganato alla Janet e con balsamici.

Presenta all'esame microscopico abbondante gonococco. Inizia cura di Paraminobenzosulfamide. All'ottava compressa comincia ad avvertire senso di malessere generale cefalea a tipo nucale. Alla 9ª compressa improvvisamente nelle ore pomeridiane viene colpito da brivido intenso seguito da febbre elevata che in poche ore ha raggiunto 40 gradi e subito dopo gli compare un esantema morbilliforme intenso al volto, collo, tronco e arti superiori. La febbre scompare con abbondante sudorazione dopo 36 ore. Si somministra cloruro di calcio ed adrenalina e l'esantema si attenua dopo 48 ore fino scomparire dopo 72 ore.

Azotemia gr. 0.42 per mille. Colesterinemia gr. 1.90 per mille. Globuli bianchi 6000, globuli rossi 4.650.000. Hb. 82 %. Valore globulare 88 %; poli-nucleari neutrofili 57 %; eosinofili 5 %; monociti 11 %; linfociti 24 %; met. neutrofili 3 %.

COMMENTO. — Queste due osservazioni riguardano pazienti affetti da blenorragia che presentavano, ad onta delle cure locali, abbondante gonococco.

Nel 1° caso ho notato dopo 15 grammi di sulfamidici un eritema orticato; precedentemente aveva sofferto di lievi disturbi di stomaco, (senso di pesantezza) e non tali da consigliare una sospensione del trattamento.

Nel secondo caso invece è comparso dopo pochi grammi di sulfamide un tipico esantemorbilloforme con febbre reattiva intensa sui 40 gradi. Aveva accusato cefalea a tipo nucleale ed astenia. Tali disturbi non sembravano dovessero essere dei podromi d'un improvvisa intolleranza, che ha esploso improvvisamente. L'esantema è scomparso con le cure dianzi esposte, dopo 72 ore.

I casi d'intolleranza a carico dell'apparato cutaneo o tegumentario sono piuttosto numerosi; gli autori francesi citano una percentuale del 7 o 8 % dei casi trattati e pare che gli autori siano d'accordo su questa cifra.

Meineri ne ha osservato due casi con eruzioni prevalentemente nelle parti scoperte a tipo morbilloforme in soggetti che erano stati esposti per più ore al sole, cosicché si poteva attribuire ciò ad un'azione fotosensibilizzatrice. Altri casi ne hanno riscontrato Orr, Tarantelli, Löhe e Gultz e riportano una percentuale molto elevata.

Gli eritemi scarlattiniforme e morbilloforme da taluni autori sono stati riportati agli esantemi del 9 % giorno che si hanno nel trattamento degli arsenobenzoli (reazione biotropa); hanno in genere breve durata e scompaiono con la sospensione del medicamento, sono accompagnati spesso da febbre e fenomeni generali, vomito, ecc. e anche albuminuria. L'eruzione a tipo orticaria e ponfoide è stata descritta da Salvin, Orr e Truffi, ecc. Boncinelli riporta un caso insorto in una donna due giorni dopo la sospensione della cura e cioè un'eruzione eritematoponfoide figurata nel tronco e braccia con lieve edema della faccia.

Manganotti in una bimba di 3 anni in cui si erano prescritte due compresse di streptosil dopo il primo giorno, ha notato un'eruzione eritemato-ponfoide generalizzata, che è persistita per 4 giorni, e che è ricomparsa dopo 10 giorni coll'ingestione di mezza compressa di streptosil (15 centigr.).

Taluni autori (Schomberg, ecc.) hanno notato altresì fatti emorragici a tipo purpurico. Euler ha descritto un caso in cui in seguito ad una dermatite eritemato-bollosa una malata è venuta a morte, l'autore ha attribuito il decesso ad una particolare sensibilità al preparato sulfamidico (Uliron).

Tali intolleranze, sebbene di breve durata, esercitano sul malato una notevole impressione, e vanno bene vagliate e considerate, poiché rappresentano uno stato tossico dell'organismo che si manifesta come nelle nostre due osservazioni repentinamente.

È necessario quindi che il sanitario eser-

citi un'accurata vigilanza verso l'apparato cutaneo nei pazienti sottoposti a cure sulfamidiche.

2° INTOLLERANZE NERVOSE

Caso I. — *Poli-neurite, forma monoplegica.*
O. P., uscire, di anni 26. Ha contratto infezione blenorragica e si è curato saltuariamente con schizzetti di permanganato di potassio. Ha iniziato il trattamento con paraminofenilsulfamide ed ne ha preso complessivamente 5 tubi (gr. 30). Fin dal 3° tubo ha incominciato ad avvertire dolori accessionali agli arti inferiori prevalentemente nelle masse muscolari delle gambe. Tali dolori fugaci accentuandosi nelle ore notturne sono andati gradatamente aumentando e da una settimana ha avvertito una iperestesia cutanea. In seguito a ciò 9 giorni fa ha sospeso volontariamente lo Streptosil ed ha preso salicilato di sodio senza giovamento. Improvvisamente stamane alzandosi ha notato una difficoltà di deambulazione della gamba sinistra che era costretto a trascinarla.

Visitato all'ambulatorio è stata notata uretrite e modica prostatite (gonococco tuttora presente). I punti di emergenza dei nervi delle gambe e dei piedi dolenti alla palpazione e così pure la muscolatura delle gambe; paralisi del peroneo sinistro; riflesso achilleo sinistro indebolito.

Azotemia gr. 47 per mille; colesterinemia gr. 2.20 per mille; globuli bianchi 4400; globuli rossi 4.700.000; Hb. 76. Pol. neutrof. 74 %, eosinofili 1, monociti 10, linfociti 14, met. neutrof. 1. Esame delle urine qualitativo e quantitativo, nulla di notevole.

Si inizia la cura locale ed iniezioni di vaccino che non esercitano alcun miglioramento sui dolori e sulla paralisi. Si inizia allora la cura a base di vitamina B (Betaxin bi); tale trattamento fa scomparire i dolori e la paralisi dopo due mesi di cura.

COMMENTO. — Il caso dianzi riportato riguarda un paziente che aveva contratto infezione blenorragica e si era curato saltuariamente con schizzetti di permanganato, poi aveva iniziato una cura a base di paraminofenilsulfamide. In seguito a tale trattamento, preceduto da fenomeni dolorosi delle masse muscolari degli arti inferiori, era insorta una poli-neurite con paresi del peroneo sinistro (forma monoplegica). Data la presenza del gonococco nel secreto uretrale e di una lieve prostatite, unitamente alla cura locale viene attuata vaccino-terapia che ha una scarsa influenza sui fenomeni dolorosi.

La paralisi del peroneo sinistro ed i dolori sono scomparsi totalmente dopo due mesi in seguito ad iniezioni quotidiane di vitamina B.

Sarà bene aggiungere che questo caso fu da me osservato appena all'inizio delle cure sulfamidiche, infatti si era alla fine del dicembre 1937 tanto è vero che in un primo tempo si pensò ad una lesione da gonococcico, che venne in seguito esclusa sia per la non efficacia del vaccino e della cura locale, sia per la persi-

stenza della lesione dopo guarita la blenorragia.

La letteratura registra ora numerose osservazioni e tutti sono concordi nel raccomandare in queste speciali forme i preparati di vitamina B che veramente sono efficaci. A tal uopo sarà opportuno aggiungere le altre cure che comunemente vengono effettuate nelle forme di poli-neurite d'origine tossica (massaggi, preparati stricnici, applicazioni elettriche).

Riporto brevemente quanto la letteratura ci ha mostrato: Hoffmann ha notato un caso di paralisi del tibiale e del peroneo dopo 50 gr. di sulfamidi; altri casi sono stati notati da Lèhe, Schreuss, Janet, Tietze, Kraus-Stumph, ne ha osservati due casi dovuti a l'uliron; secondo questo autore è più seria nella donna che nell'uomo.

La polineurite è una complicazione nervosa dei sulfamidi la più insidiosa, perchè compare 10 o 15 o 20 giorni dopo la somministrazione del medicamento; in tale periodo il paziente avverte solamente dei dolori saltuari nelle regioni che verranno colpite. Può persistere parecchio tempo che in genere va da un minimo di un mese a un massimo di 6 mesi.

Caso II. — *Neurite ottica da paraminofenilsulfamide*. B. R., di anni 23, elettricista, coniugato, ha contratto infezione blenorragica per coito-estra, 15 giorni fa ed ha iniziato dopo tre giorni le cure locali con lavaggi uretro-vescicali di permanganato di potassio alla Janet. Dopo 12 lavaggi la secrezione persisteva abbondante e vi si notavano numerosi gruppi di diplococchi di Neisser. Le urine si presentavano torbide totali. Si ritiene opportuno di somministrare al paziente un preparato di para-amino-fenil-sulfamide. Il primo giorno il paziente prende 6 compresse, due dopo ogni pasto. Alla seconda somministrazione ha avvertito un senso di pesantezza di stomaco e la sera si è unito un senso di stanchezza e di malessere generale.

La mattina seguente si è svegliato con cefalea tipo nucale continua. Ha preso ancora 4 compresse, poi i disturbi dianzi menzionati si sono accentuati, cosicchè ha sospeso volontariamente il preparato, dopo aver preso complessivamente 10 compresse. La mattina del 3° giorno appena levatosi ha avvertito una notevole diminuzione della vista: egli era in grado di vedere solamente l'ombra delle persone. Presentatosi all'ambulatorio lo faccio visitare dall'oculista il quale riscontra:

Pupilla in lieve midriasi, con reazioni presenti ma alquanto torpide. Mezzi diottrici normalmente trasparenti. All'esame oftalmoscopico si nota in OD: pupille di colorito rosso fosco, edematose, con margini sfumati e non ben definiti; vene turgide, i vasi che fuoriescono dalla pupilla, specie le vene, sono avvolti in un alone sottile di perivasculite, di colorito grigiastro. Sul resto della retina nulla di particolare. La refrazione è miopica. Il visus in OD è 1/10 e con correzione con lente sferica 5 raggiunge gli 8/10 scarsi: col forame stenopeico peggiora.

Il punto prossimo è indeterminabile; perchè il

P. legge a stento i caratteri più grossi e non decifra quelli piccoli. L'O.S. è ambliopico per una pregressa folgorazione e non è quindi possibile determinare il visus. Non è stato possibile praticare l'esame del campo visivo.

Un esame emocromocitometrico dà un esito pressochè normale; e cioè globuli rossi 4.800.000; globuli bianchi 7600. Pol. neutr. 85 %; Eosinofili 1 %; linfociti 4 %; monociti 7 %; mielociti 3 %. Azotemia gr. 0,35 %. Colesterinemia gr. 1,28 per mille. Il paziente ha trovato un notevole miglioramento dall'applicazione di un paio di lenti che gli hanno permesso di distinguere le persone. L'ambliopia è persistita imm modificata per 5 giorni. Al 6° giorno ha notato un lieve miglioramento. Il visus è tornato normale dopo 8 giorni. Un nuovo esame praticato dall'oculista dopo 15 giorni dà il seguente risultato: la pupilla si presenta rotonda di media ampiezza e reagisce prontamente ai diversi stimoli. Il fondo è normale: è completamente scomparso il quadro della neurite ottica e la pupilla ha riacquisito il suo aspetto fisiologico. I margini sono netti e ben distinti ed i vasi hanno calibri e decorsi normali; è scomparso pure l'alone di perivasculite. La refrazione emmetropica. Il visus è uguale 10/10 in OD. ed il punto prossimo è a 30 cm. per la lettura dei caratteri più piccoli degli ottotipi.

COMMENTO. — Il caso dianzi descritto riguarda un paziente affetto da blenorragia il quale dopo pochi grammi di paraminofenilsulfamide (5 gr.) è stato colpito da una forma di neurite. Subito dopo la somministrazione del preparato sulfamidico ha notato disturbi di carattere generale e cefalea nucale continua, ma non tali da consigliare una sospensione pronta del medicamento. A dir vero l'intolleranza è stata talmente repentina che il paziente non ha ritenuto opportuno interpellare il sanitario e lo ha fatto solo con la comparsa della impressionante ambliopia di grado elevato.

Devo anzitutto escludere che tale neurite possa essere di natura gonococcica sia per l'assenza d'una gonococcemia e di altri fenomeni generali, e poi perchè è sopravvenuta in seguito a somministrazione d'un preparato di paraminofenilsulfamide. Il primo autore che ne ha riferito un caso è stato Bucy: si trattava di una ragazza che unitamente ai preparati sulfamidici aveva preso anche del solfato di ferro ed era inoltre affetta da osteomielite. In Italia altre intolleranze a carico del nervo ottico sono state notate da Flarer che ha riscontrato in due pazienti amaurosi durata 12 ore; e lo stesso Truffi in un suo caso.

Nella mia osservazione il paziente si era attenuto scrupolosamente alle prescrizioni ricevute, cosicchè devo ascrivere questa intolleranza del nervo ottico ad una particolare sensibilità dell'individuo.

Infatti sono bastati pochi grammi di sulfamide per provocare una tipica neurite fortunatamente risolta senza lasciare tracce dopo 8 giorni.

3° INTOLLERANZE EPATOBILIARI.

CASO I. — *Ittero*. S. R., di anni 36, manovale, coniugato; ha avuto blenorragie ripetute da 21 anni. Non precedenti epatorenali, ha contratto infezione blenorragica da un mese. (Es. m. secrezione uretrale, gono ++++).

Ricoverato in ospedale per epididimite acuta destra ha praticato 11 endovenose di streptolisil, ed ha preso contemporaneamente 6 compresse di para-mino-fenil-sulfamide al giorno. Dimesso dopo 22 giorni ha seguito a prendere per suo conto 8 compresse al giorno. Dopo 20 giorni si presenta all'ambulatorio dichiarando di aver preso 108 compresse di para-mino-fenil-sulfamide ed accusando mal di stomaco, nausea, inappetenza, cefalea intensa ed abbattimento. Le urine emesse erano intensamente colorate; l'esame qualitativo ha messo in evidenza la presenza di pigmenti biliari, notevole quantità di urobilina, e combinazioni glucuroniche. I pigmenti biliari sono scomparsi dopo una settimana; l'urobilina è persistita per ben 45 giorni. I disturbi subiettivi sono scomparsi dopo 15 giorni, mentre la cefalea e sensazione di testa vuota è persistita per due mesi.

Azotemia, gr. 0,56 per mille; colesterinemia, gr. 1,60 per mille; globuli bianchi 4200; formula leucocitaria neutropenia.

CASO II. — *Ittero*. A. R., di anni 25, muratore, celibe, non precedenti epato-renali. Ha contratto infezione blenorragica da 10 giorni. (Es. m. secrezione uretrale gono +++). Spontaneamente ha preso 30 compresse di paraminofenilsulfamide, 6 al giorno. Si presenta all'ambulatorio accusando astenia, abbattimento, pesantezza di stomaco, ripugnanza per i cibi carnei; le urine appaiono intensamente colorate. All'esame qualitativo si riscontra piccola quantità di pigmenti biliari, notevole quantità di urobilina e combinazioni glucuroniche. I pigmenti biliari sono scomparsi dopo qualche giorno, l'urobilina dopo 20 giorni.

Azotemia, gr. 0,46 per mille; colesterinemia 1,90 per mille; globuli bianchi 4800; globuli rossi 4.800.000; poli-nucleari neutrofili 59%; eosinofili 1%; linfociti 27%; monociti 13%.

CASO III. — *Ittero*. F. R., di anni 26, celibe, impiegato; non precedenti epato-renali. Ha contratto infezione blenorragica per la prima volta da 3 settimane e si è curato quotidianamente con lavaggi totali di permanganato di potassio alla Janet. Ha preso per 10 giorni con intervallo di 4 giorni 2 compresse due volte al giorno di 4 (4' aminobenzolsulfonamide) — benzolsulfon-dimetilamide. Complessivamente ha preso 20 gr. Subito dopo cessata la cura ha notato notevole astenia e nausea e inappetenza ostinata. Visitato all'ambulatorio gli si riscontra subitaneamente delle scure, le urine emesse appaiono intensamente colorate; l'esame qualitativo delle urine ha messo in evidenza la presenza di pigmenti biliari e notevole quantità di urobilina. Nulla di notevole all'esame quantitativo.

Azotemia, 0,48 per mille; colesterinemia gr. 3,20 per mille; globuli bianchi 5100; globuli rossi 4.900.000; Hb 79; poli-nucleari neutrofili 78; eosinofili 1; monociti 6; linfociti 13; metamielociti neutrofili 2.

CASO IV. — *Urobilinuria*. C. M., di anni 32, meccanico, non precedenti epatorenali. Ha contratto uretrite da 15 giorni. Esame essudato uretrale: poli nucleari +++, epitelii rotondi +, flora banale (++++).

Ha praticato lavaggi totali di ossicianuro. Da 3 giorni ha preso 4 compresse di benzilamminobenzol-sulfamide.

Fin dal secondo giorno ha accusato astenia, abbattimento e perdita della memoria (testa vuota). Questi disturbi si sono notevolmente accresciuti fin dal 5° giorno, cosicché ha sospeso spontaneamente il preparato. Visitato all'ambulatorio le urine si presentavano di colore giallo scuro. Praticato un esame qualitativo si mette in evidenza notevole quantità di urobilina. L'urobilina persiste per 15 giorni, mentre i disturbi subiettivi durano complessivamente 4 settimane.

Azotemia, gr. 42 per mille; colesterinemia, gr. 2,50 per mille; globuli bianchi 6200; globuli rossi 5.000.000; poli-nucleari neutrofili 75; linfociti 15; monociti 10.

CASO V. — *Urobilinuria*. C. M., di anni 21, studente, celibe; non precedenti epatorenali. Ha contratto infezione blenorragica 4 settimane fa e si è curato con schizzetti di Targisin e balsamici fino a 3 giorni fa. (Es. m. della secrezione uretrale gono ++++). Inizia lavaggi totali di permanganato alla Janet e prende 4 compresse di paramino-benzolsulfamide per i primi 4 giorni, poi passa a 3 al 5° giorno. Dopo aver preso 30 compresse di tale preparato si presenta all'ambulatorio accusando pesantezza di stomaco, inappetenza e notevole grado di astenia (dice di non reggersi in piedi).

Le urine emesse si presentano di colorito giallo scuro; ad un esame qualitativo si mette in evidenza notevole quantità di urobilina. L'urobilinuria persiste intensa per una settimana e così pure l'astenia. Controllata quotidianamente l'urobilina è scomparsa dopo 4 settimane dalle urine. Globuli bianchi 4100, globuli rossi 5.120.000; Hb 85%; poli nucleari neutrofili 62%; eosinofili 2%; linfociti 23%; monociti 10%; metamielociti neutrofili 3.

COMMENTO. — I casi dianzi esposti riguardano 4 pazienti affetti da blenorragia con gonococco abbondante, ed un'altro da uretrite microbica, ad ognuno era stato somministrato un preparato sulfamidico (prodotto da varie case).

I primi due casi riguardano pazienti osservati nel gennaio 1938 che avevano preso preparati sulfamidici dotati in una potente tossicità superiore ai preparati attualmente in commercio, e da ciò la presenza riscontrata nell'urina di composti glucuronici, che denotavano una grave forma d'intossicazione dell'organismo.

Devo subito affermare che le intolleranze epatiche riscontrate si sono avute sia con modiche dosi di preparati sulfamidici, sia con dosi elevate. Ciò dimostra che questi preparati possono essere tossici a dosi lievi in soggetti particolarmente sensibili; da ciò la grande importanza di un controllo quotidiano di

questi malati da parte di persona competente. Inoltre questi pazienti non avevano precedenti epatici e renali che potessero spiegare un preesistente locus minoris resistentiae e dobbiamo ancora escludere come causa coadiuvante l'ingestione contemporanea di altri medicinali.

Ho dovuto poi notare come l'urobilinuria fosse persistente; infatti in un caso (5ª osservazione) è persistita per 4 settimane e nella prima per 45 giorni, mentre i pigmenti biliari sono scomparsi in genere in pochi giorni. Un dato di notevole interesse che deve mettere in guardia è la profonda astenia che ha colpito fin dall'inizio tali pazienti: ognuno si lamentava di un senso di profondo sfinimento. Tale disturbo allorché è unito a disturbi gastrici (inappetenza, senso di pesantezza allo stomaco, dolore, ecc.) deve mettere subito in istato di allarme. In questi casi bisogna sorvegliare attentamente il malato e ricercare sistematicamente l'urobilina, onde evitare l'insorgenza di inconvenienti a carico del grande emuntorio epatico.

Ad ognuno ho praticato azotemia, colesterinemia ed un esame emocromocitometrico.

L'azotemia mi ha fornito un tasso relativamente aumentato e ciò in rapporto al grado d'intossicazione. Infatti nei casi in cui si era manifestata l'intolleranza con una dose minima di medicamento (4ª osservazione) il tasso è normale, mentre nell'osservazione n. 4 il tasso è aumentato, poichè il paziente era stato sottoposto ad un trattamento sulfamidico più intenso e più lungo.

La colesterinemia invece in tutte le osservazioni ha fornito dei valori pressochè normali. In tre casi l'esame dell'urina ha fornito la presenza di pigmenti biliari in discreta quantità, che però sono scomparsi in genere dopo pochi giorni con cure appropriate contrariamente a quanto avviene per l'urobilina. A carico dei reni non ho riscontrato alcunché di notevole, se si eccettua piccole tracce di albumina e qualche raro cilindro ialino.

L'esame emocromocitometrico mi ha fatto notare a carico della serie bianca costantemente una leucopenia e lievi alterazioni a carico della formula leucocitaria e cioè la presenza di forme immature (metamielociti).

Gardenghi e Tarantelli ritengono che l'organo epatico deve essere attentamente e assiduamente sorvegliato durante la cura sulfamidica. Gardenghi nelle sue osservazioni ha notato tre volte pigmenti biliari nelle urine ed una volta urobilina. Vonn ha riscontrato in tre casi presenza di pigmenti biliari. Motz ha notato in 8 casi sottoposti a cure sulfamidiche pigmenti biliari e urobilina. Per brevità mi astengo dal citare altri casi riportati dai vari autori. Debbo aggiungere che le intolleranze epatiche sono numerose e frequenti, cosicchè il medico deve escludere del trattamento sul-

famidico quei pazienti che presentino nelle note anamnestiche disturbi epatici per evitare di ledere la cellula epatica. Va tenuto presente che ancora non è possibile precisare se le lesioni indotte a carico della cellula epatica dai sulfamidici siano reversibili.

MECCANISMO DI AZIONE DEI SULFAMIDI.

Taluni autori hanno affermato che l'azione sarebbe essenzialmente antibatterica cui parteciperebbe in modo secondario anche l'organismo mobilitando i poteri naturali di difesa; in questi un'azione preminente spetterebbe al sistema reticolo-endoteliale. Altri autori come Colebrook, Longh e Bliss Bulth, O' Meara piuttosto che una attività battericida ammettono una attività batteriostatica cioè un arresto di produzione di germi.

Levaditi e Weismann ritengono che i sulfamidi agirebbero bloccando il potere assimilativo dei materiali nutritivi che l'organismo mette a disposizione dei germi permettendogli fra l'altro di mettere insieme una capsula. In seguito a ciò il germe non potendosi fabbricare una capsula e cioè la protezione, sarebbe votato ad una sicura fine ed i poteri di difesa dell'organismo avrebbero facilmente ragione dei germi. Queste esperienze fatte anche in collaborazione con Krassnoff sono state effettuate sul pneumococco che è provvisto di una capsula, mentre non tutti i batteriologi sono d'accordo sulla eventuale presenza di una capsula nel gonococco, sebbene lo Janet ne abbia descritto una che va sotto il suo nome. Si potrebbe ritenere che attorno al gonococco esista una sostanza intercellulare sulla quale il medicamento potrebbe agire come su una vera capsula.

Felcke con una serie di ricerche usando i medicamenti del gruppo sulfamidico in varie concentrazioni ha notato che questi esercitano una azione diretta sui gonococchi e sugli altri germi, poichè ne inceppano la cultura. Le concentrazioni necessarie per ottenere in vitro l'azione sui micro-organismi corrispondono alle concentrazioni per i diversi preparati, che anche in vivo e cioè nel siero del sangue sono necessari per ottenere clinicamente l'effetto: quindi l'azione di questi medicamenti in vitro e in vivo è identica e sarebbe confermata dalla presenza di gonococchi sulfamido-resistenti che si riscontrano sia in vitro che in vivo. L'esame delle qualità terapeutiche di taluni preparati sulfamidici sulle colture rileva una concordanza d'azione in vivo. L'autore ritiene che il meccanismo di azione sia basato su una alterazione diretta a carico dei germi e non in un aumento della forza di difesa. Il processo di guarigione avverrebbe in due fasi: il medicamento raggiungerebbe il germe patogeno a carico di una molecola albuminica dell'organismo e dalla quantità di questo

medicamento dipende la possibilità di aggredire direttamente i gonococchi.

Nella seconda fase questi verrebbero definitivamente distrutti dai poteri di difesa dell'organismo. A me sembra che allo stato attuale non sia possibile precisare con sicurezza il vero meccanismo di azione dei preparati sulfamidici; sicuramente vi deve essere una azione antibatterica, ma in tale azione l'organismo vi dovrebbe partecipare in una forma o in un'altra.

CRITERI GENERALI PER I PAZIENTI SOTTOPOSTI A CURE SULFAMIDICHE.

Ritengo opportuno parlare in generale dei precetti igienici per evitare l'insorgenza di intolleranza a carico dell'organismo. È necessario però fare una considerazione sul tipo dei malati trattati e cioè se questi sono degenti in ospedale o se trattati ambulatorialmente. Questa discriminazione è di notevole importanza poichè è noto come per gli ambulatoriali che continuano ad esercitare la loro attività, l'indice di tolleranza è inferiore e ciò dovrebbe essere tenuto in considerazione dai vari autori che si occupano dell'argomento.

È necessario effettuare un'anamnesi accurata per accertare l'eventuale preesistenza di disturbi a carico del fegato e dei reni poichè in questi è se consigliabile una cura sulfamidica o se va attuata si deve procedere con la massima cautela e prudenza.

In soggetti di costituzione debole oligoemici od anemici si farà prima d'iniziare il trattamento, un esame emocromocitometrico. Particolare attenzione si porterà su quei soggetti neuropatetici.

Non mi sembra superfluo ripetere che i malati che praticano cure sulfamidiche — tutti preparati in commercio possono dare fenomeni d'intolleranza — devono essere sottoposti ad un controllo quotidiano da parte del medico.

I preparati sulfamidici non devono essere consegnati se non dietro regolare prescrizione del medico in cui risulti anche scritto chiaramente la posologia.

Si deve raccomandare e ripetere più volte al malato di non prendere durante il trattamento altri medicamenti di qualsiasi natura; e non sarà inopportuno specificargli i gravi pericoli a cui può andare incontro non attenendosi ai consigli del medico.

Proscrivere totalmente i purganti salini (solfo di sodio e di magnesio) e anche le acque minerali specie le saline onde evitare la formazione di metemoglobina.

Bandire le acque arsenicali e tutte le sostanze solforose onde evitare la formazione di solfoemoglobina; tenere presente anche le acque solforose che sono abbastanza numerose in

Italia. Secondo Tarantelli vanno anche evitati i preparati di fosforo.

Per i pazienti che soffrono stitichezza prescrivere olio di paraffina che può essere dato liberamente secondo le necessità individuali e tra i purganti il più innocuo e il più utile, l'olio di ricino.

In molti soggetti che soffrono stitichezza si possono avere fermentazioni intestinali con sviluppo di gas a base d'indolo, fenolo, scatolo ed idrogeno solforato; bisogna tener presente questa eventualità poichè sono state notate intolleranze dovute a questa ultima gas intestinale.

Tra gli alimenti sono da bandire tutti quei cibi che contengono zolfo quindi niente uova, niente porri, niente aglio che contiene solfuro di allile. In taluni soggetti dispeptici e di difficile digestione per rendere più facilmente tollerato l'uso dei sulfamidici da parte del tubo digerente, si può somministrare del bicarbonato di sodio, se ne può dare fino a 10 grammi pro-die.

Durante il trattamento sulfamidico è necessario favorire la diuresi somministrando abbondanti bevande, poichè in tale maniera i sulfamidici sono meglio tollerati. Fischer sconsiglia l'uso dei sulfamidici contemporaneamente ai salvarsanici così pure in quei soggetti molto deperiti e deboli specie se bambini. Nella donna la posologia dei sulfamidici sarà più prudente così pure, durante la mestruazione, sarà opportuno ridurne la quantità o sospendere.

I sulfamidici possono essere somministrati secondo Müller alle gestanti poichè i neonati non ne risentono danno alcuno e così pure i bambini allattati durante il trattamento.

Attenendosi a questi criteri generali che ho brevemente riportato sarà più facile evitare in molti soggetti l'insorgenza dell'intolleranza.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE.

Dopo aver riportato i casi d'intolleranza più gravi e quindi meritevoli di menzione e di studio, mi sembra opportuno esporre la condotta che deve osservare il medico di fronte a tali casi.

Bosellini in un suo lavoro consiglia di sospendere i sulfamidici alla comparsa di disturbi minimi d'intolleranza; in genere la sospensione li fa subito dileguare a meno che non si tratti di forme gravi. Secondo questo autore talune di queste forme sarebbero dovute ad uso inconsulto dei preparati organici dello zolfo.

Anche Pasini ritiene che i gravi fatti tossici riportati dai vari autori sarebbero dovuti ad una somministrazione incongrua ed eseguiti senza una regolare sorveglianza medica. D'altronde, giustamente osserva il Meineri, questi

inconvenienti non sono tali da sconsigliare l'uso dei sulfamidici. Cappelli ritiene che i possibili inconvenienti sarebbero legati soprattutto alle alte dosi o ad eventuali suscettibilità individuali. Questo secondo concetto mi sembra sia bene fondato e collima con i risultati ottenuti dalle mie osservazioni poco numerose, però probative.

Come ho detto più sopra ad eccezione di un caso (poli-neurite tossica) tutti i malati sono stati curati all'ambulatorio di S. Gallicano, circa 300. Bisogna tener presente le numerose difficoltà che deve affrontare il sanitario per poter ottenere un trattamento terapeutico regolare ed un controllo quotidiano da parte di questi malati, i quali non sempre si attengono alle prescrizioni e che spesso purtroppo dimenticano. Si tenga presente inoltre che questi malati non rimangono a riposo, ma proseguono la normale occupazione o lavoro, quindi gli emuntori sono sottoposti ad un maggior carico di lavoro. Ad onta di ciò le gravi intolleranze non sono state numerose.

Un dato di fatto che bisogna notare e tenere nella dovuta considerazione e cioè che tutti i preparati che sono in commercio possono produrre intolleranze sia a dosi elevate, che moderate, come è dimostrato dall'osservazione riguardante la neurite ottica (osservazione 2^a) l'uropilunuria (oss. 4^a) e l'eritema morbilliforme (oss. 2^a) quindi apparato nervoso, apparato epatico, apparato cutaneo.

Questo fatto è stato confermato anche da altri autori recentemente.

Questi dati sono abbastanza probativi perchè mi dilunghi ulteriormente ad enumerarli. Questa constatazione è bene sia conosciuta e tenuta nella dovuta considerazione in modo da essere vigili ed oculati fin dai primi giorni della somministrazione sulfamidica. Si possono cioè avere delle intolleranze in soggetti particolarmente sensibili sia con dosi minime che con dosi elevate.

I vari autori che ho dianzi riportato e che hanno parlato d'intolleranze hanno esposto delle cifre che in Italia sono un poco contrastanti. Beltrami parla del 4 % d'intolleranze riscontrate nei suoi malati. Gardenghi dell'8 %, mentre Muscolino di Catania parla del 17,30 %. Ballarini del 18,60 %. Oro del 25 %.

Per quanto posso affermare io e cioè in base alla mie esperienze su ammalati curati all'ambulatorio tra le intolleranze lievi, medie e gravi si raggiunge la 5^a parte e cioè il 20 %.

Sarà bene per evitare gravi complicazioni che il medico sospenda i sulfamidici alla minima intolleranza e non insista troppo in quei malati in cui purtroppo questi preparati non esercitano alcuna influenza benefica. Lo scopo di ogni buona terapia specie nella blenorragia — malattia prevalentemente a carattere locale — è di uccidere il germe senza ledere l'organismo. Si tenga presente inoltre che ancora

non sappiamo se le lesioni, per fortuna non frequenti, indotte nell'organismo dai sulfamidici in taluni organi siano reversibili specie quando gli organi colpiti siano il fegato, il rene, e il tessuto sanguigno.

*
**

I preparati sulfamidici come ha qui sopra esposto possono produrre sia a dosi elevate che a dosi minime fenomeni tossici, poichè il margine tra dose terapeutica e dose tossica è piccolo. Secondo quest'ultimo criterio parrebbe che per evitare fenomeni tossici sarebbe sufficiente attenersi ad una posologia prudente: taluni autori parlano di tre grammi pro-die; in genere i vari autori sono più o meno d'accordo su questa dose giornaliera. Io però devo fare le mie riserve su questa posologia, poichè le gravi intolleranze che ho riscontrato si sono avute con una dose inferiore a questa. In base alla mia esperienza la dose che può essere usata con una certa tranquillità è di due grammi giornalieri e somministrata con il metodo discontinuo e cioè cicli di cura intercalati a periodi di riposo. Vi sono taluni pazienti che tollerano bene i preparati organici dello zolfo; in questa speciale categoria può essere usata la dose di tre grammi pro-die. Del resto, come ho più volte constatato, in taluni soggetti sono sufficienti poche compresse di sulfamidici per ottenere un effetto terapeutico marcato, tale da far pensare al miracolo!

Questi criteri tuttavia hanno sempre un valore relativo, poichè anche attenendosi a questa posologia prudente, è possibile avere intolleranze come è stato dimostrato in taluni casi da me osservati; quindi è necessario da parte del medico un'accurata sorveglianza nei malati sottoposti a cure sulfamidiche.

Richiamerò brevemente i casi d'intolleranza di ordine generale che ho potuto osservare: cioè malessere generale, abbattimento, astenia lieve o intensa, cefalea nucale o frontale, sonnolenza, nausea, vomito, diarrea, stipsi, sensazione di vertigini, febbre. Di questi disturbi quelli che meritano una speciale menzione ed importanza ed impongono un'osservazione scrupolosa ed un'indagine clinica accurata e cioè i cosiddetti segni d'allarme sono: astenia intensa, cefalea continua, vomito, diarrea e febbre e dolori di stomaco. In questi casi bisogna subito sospendere il preparato sulfamidico e praticare l'esame delle urine ed un esame emocromocitometrico per escludere una lesione a carico degli organi interni. Talvolta in qualche caso se gli esami praticati hanno dato risultato negativo, si può proseguire la cura, però tenendo il malato sotto una continua sorveglianza, facendo esami delle urine e emocromocitometrici ogni giorno. Se non è possibile ciò sospendere subito i preparati.

Per quanto riguarda gli accidenti cutanei devo affermare che sono tra i più frequenti ad osservarsi; Oro riporta una percentuale del 10 %; infatti dividono il primato cogli accidenti epato-biliari. Per lo più esplodono improvvisamente e i sintomi premonitori sono lievi o assenti. Parrebbe secondo taluni autori che la lunga esposizione ai raggi attinici sia una causa predisponente, ma ciò non ha trovato conferma. In taluni malati la comparsa dell'eritema è preceduta da senso di prurito e allora sarebbe opportuno sospendere questi preparati in quei malati che presentano pruriti localizzati. Questi eritemi a tipo scarlattiniforme, morbilliforme, orticati, emorragici, dovuti ad una azione vasculotossica, guariscono in breve tempo con la somministrazione di preparati di calcio, cui può essere associata l'adrenalina.

Sarà opportuno sospendere definitivamente i preparati sulfamidici in quei pazienti che abbiano avuto intolleranze cutanee.

Gli accidenti nervosi sono tra i più insidiosi, poichè esplodono repentinamente cosicchè il medico viene a trovarsi di fronte ad una affezione già conclamata: tale il caso della polineurite. I vari autori che hanno illustrato questi casi sono d'accordo nell'affermare che l'insorgenza della polineurite si ha dopo 10-20 giorni dalla cessazione del medicamento. Secondo Schachtler la polineurite sulfamidica è caratterizzata da una diminuzione o abolizione dei riflessi achillei con conservazione dei rotulei senza disturbi — salvo rare eccezioni — della sensibilità, di amiotrofie, e compare dopo tre settimane dalla cessazione del medicamento e si produce dopo l'ingestione di 15-60 grammi di sulfamidici. Nel caso da me descritto ed in un altro caso da me osservato privatamente i disturbi motori erano stati preceduti di parecchi giorni da dolori degli arti inferiori a tipo trafittivo nelle masse muscolari delle gambe. Parrebbe quindi che questi dolori debbano essere i sintomi premonitori della comparsa delle poli-neuriti e perciò allorchè vengono osservati sarà prudente smettere subito l'uso dei sulfamidici per non vedere insorgere questa grave intolleranza nervosa. Secondo Schwere, per evitare l'insorgenza di questi incidenti, non si dovrebbe oltrepassare in ogni trattamento la dose complessiva di 15 grammi. Di fronte a tale intolleranza sarà opportuno istituire subito una alimentazione ricca di vitamine e praticare immediatamente iniezione di vitamina B poi attuare massaggi, elettroterapia e dare in seguito anche preparati stricnici. La prognosi è favorevole; però per ottenere la guarigione definitiva sono necessari vari mesi, da 1 a 6.

Sulla neurite ottica dal lato terapeutico vi è poco da fare. Anche in questo caso sono stati necessari pochi grammi di sulfamidici per provocare questa grave intolleranza. In questo

caso che è stato preceduto da disturbi di carattere generale, che avrebbero consigliato la subitanea sospensione del preparato non è stato possibile fare ciò, poichè il malato non ha ritenuto opportuno interpellare il medico. In ogni modo devo ascrivere questa intolleranza ad una particolare sensibilità del paziente. Anche l'altro caso ricordava un giovane che presentava un sistema nervoso labile, cosicchè devo ritenere che in questi soggetti i preparati sulfamidici debbono essere somministrati con molta cautela.

Accennerò brevemente i dati da me rilevati sui disturbi indotti dai sulfamidici nel sangue. Un dato che ho riscontrato in questi pazienti sottoposti a controllo è stata una pressochè costante leucopenia che era in rapporto con le dosi dei sulfamidici propinate e cioè lieve nei trattamenti di breve durata, discreta ed evidente in quelli di lunga durata in cui erano state concesse maggiori quantità di preparati. A ciò faceva inoltre riscontro la presenza costantemente notata di forme immature (metamielociti). Le forme immature sono state riscontrate anche da altri autori (Barbeillon, Lavenant, Garibaldi, Gardenghi, ecc.).

A carico della formula leucocitaria oltre la leucopenia ho osservato neutropenia con linfocitosi relativa. Tutti questi dati mi fanno ritenere che vi sia un'azione inibitrice su centri produttori dei granulociti. Tale azione negativa nei casi da me osservati non ha raggiunto fortunatamente dei valori allarmanti da ricordare il quadro della agranulocitosi.

A carico della serie rossa devo ricordare che ho notato lievi alterazioni e cioè modica anemia. In Francia ed in America sono stati citati numerosi casi di anemia gravi, di cui qualcuno a tipo emolitico e da ciò la grande importanza che viene attribuita da tutti gli autori ad un esame emocromocitometrico ad ogni minima comparsa di manifestazioni di intolleranza.

Non bisogna dimenticare altresì i casi di cianosi da metemoglobinemia o da solfomoglobinemia in genere dovuti a contemporanea ingestione di solfato di sodio e di magnesio. Nei due casi da me osservati e che non ho potuto, per ragioni ovvie, studiare, avevano preso altri preparati salini. Talune di queste forme possono essere dovute anche a liberazione di H_2S dell'intestino in soggetti affetti da stipsi.

Bany Wood avrebbe riscontrato anemia acuta nel 4 % dei casi trattati e cioè su 522 casi ne avrebbe notati 22; questa sarebbe più frequente nei bambini 8,3 % e minore negli adulti 2,4 %. Come fattore predisponente avrebbe trovato la febbre che secondo questo autore dovrebbe mettere subito in guardia il medico, allorchè la febbre non può essere messa in rapporto con le infezioni in atto. In ogni modo la modica anemia che in qualche

caso può assumere la forma emolitica, se pure non vistosa ed incostante, mi fa ritenere che debba esistere un'azione anemizzante dovuta ai preparati sulfamidici. Taluni autori non hanno attribuito la comparsa di forma di anemia a tipo emolitico non ad una posologia imponente o ad una particolare idiosincrasia, ma al fatto che certi soggetti probabilmente fabbricano dal nucleo delle sulfamidi una piccola quantità di un composto tossico agente come la fenilidrazina e che nella formula chimica oltre al gruppo fenile presenta anche il gruppo N. 2 N-N H 2 che fa parte della formula del 1162 F. Per combattere queste forme di anemia da alcuni autori è stato raccomandato il nucleinato di sodio, le trasfusioni sanguigne, gli estratti epatici, i preparati di ferro. Durel consiglia, per prevenire gli accidenti sanguigni, la somministrazione di estratti epatici o di ossalato o carbonato di ferro. Siccome gli accidenti più gravi sono quelli che ci vengono forniti dall'apparato emopoietico, agranulocitosi, anemia emolitica, disgraziatamente casi gravi e mortali, sarà bene che questo apparato sia accuratamente sorvegliato con frequenti esami emocitometrici durante il trattamento sulfamidico.

Gli autori hanno costantemente richiamato l'attenzione sulla frequente compromissione tossica del fegato infatti i 5 casi da me osservati riguardano intolleranze a carico di questo importante emuntorio.

Un dato importante e che è bene mettere subito in evidenza è che le intolleranze epatiche si possono avere sia con dosi modiche di preparati sulfamidici sia con dosi elevate: da ciò la grande importanza di un controllo quotidiano di questi pazienti: sarà bene che spesso ed in qualche caso ogni giorno si faccia la ricerca dell'urobilina nelle urine e in caso positivo smettere subito il trattamento sulfamidico. Sintomi premonitori possono essere disturbi gastrici (inappetenza, dolori di stomaco, ripugnanza per i cibi) associati ad abbattimento o ad astenia. A tali soggetti potrà essere somministrato un colagogo per evitare l'insorgenza di accidenti epatici. Ai pazienti che soffrono di stipsi si somministrerà ogni sera un lassativo blando (olio di paraffina) per evitare ristagni fecali e fermentazioni intestinali con secondaria partecipazione del fegato al processo tossico. Tutti gli autori che hanno citato casi d'intolleranza hanno riportato numerose intolleranze epatiche che per ragioni di brevità mi astengo di elencare. Basti dire che sono le più frequenti e le più numerose. Il medico farà bene ad osservare assiduamente la funzionalità di questo importante organo dell'economia dell'organo e sospendere la somministrazione dei sulfamidici all'inizio della intolleranza in modo che gli effetti tossici sulla cellula epatica siano ridotti al minimo, poiché allo stato attuale non è ancora possibile

precisare se tali danni siano o no reversibili.

L'azione dell'apparato renale dei sulfamidici per quanto riguarda l'indice di funzionalità è controversa. Secondo gli studi di Emerson e Cutting il preparato somministrato per os passa rapidamente nel sangue e viene eliminato per via renale nella proporzione di circa 80 % e compare nelle urine combinato o immodificato; dopo 24 ore si rinvencono nell'organismo tracce indosabili di sulfamidi. Il coefficiente di eliminazione varia da individuo a individuo. L'eliminazione è rapida se il rene funziona bene, ma soprattutto se la diuresi è sufficiente, quindi l'eliminazione è direttamente proporzionale alla diuresi. Stewart G. e I. G. Allen hanno notato che nelle urine si può provocare a temperatura ambiente la precipitazione delle sulfamidi, quindi hanno dedotto che se nel corso del trattamento la diuresi è insufficiente, è possibile la formazione dei calcoli nelle vie urinarie. Barbeillon, Garibaldi, Bouchard e altri autori hanno notato un'azione lesiva a carico dell'epitelio renale. D'altronde altri autori, Lemerle, Laporte, Huguenine, ecc. hanno sperimentato le sulfamidi in talune forme di glomerulonefrite infettiva e ne hanno avuto risultati buoni.

In base alle mie osservazioni posso affermare che non ho riscontrato alcuna alterazione importante a carico dell'apparato renale ad eccezione di qualche lieve albuminuria, che è scomparsa con la cessazione del medicamento.

Durante il trattamento sulfamidico è facile riscontrare la fosfaturia sotto forma di un deposito più o meno abbondante di fosfato di calcio. Ad onta di ciò la fosfaturia è normale, anzi è stata riscontrata una tendenza all'ipofosfaturia, quindi si tratta di una fosfaturia apparente ed il deposito è dovuto ad un aumento del Ph che normalmente è di 5,6 e che raggiunge dei valori che vanno da 6,3 a 7,2. Parrebbe poi che la fosfaturia sia intermittente e manifestantesi in certi momenti della giornata.

A me non sembra che la fosfaturia possa avere un significato patologico per lo meno quando questa non si manifesti in soggetti molto deperiti.

Ho notato altresì in taluni casi d'intolleranza un aumento del tasso azotemico e ciò dimostra come la permeabilità renale in questi casi sia insufficiente, cosicché vengono trattenute nel sangue sostanze tossiche. Del resto Marzhall ha osservato che nei renali si raggiunge facilmente la concentrazione sanguigna massima con dosi minime di sulfamidi, e ciò probabilmente è dovuto ad un difetto di eliminazione.

Nei soggetti nefro-pazienti o che abbiano avuto lesioni renali in precedenza i sulfamidici verranno somministrati in modica quantità e

nello stesso tempo saranno tenuti sotto un'accurata sorveglianza facendo quotidianamente esami qualitativi e quantitativi dell'urina. Alorchè durante il trattamento compare un'aluminuria sarà prudente sospendere l'uso dei sulfamidici oppure ridurre le dosi e osservare assiduamente l'ulteriore decorso. Il sanitario deve tener presente che specie per cure prolungate l'apparato renale — organo principale di eliminazione — difficilmente potrà rimanere indifferente, perciò farà bene a tenere sotto una costante osservazione la perfetta funzionalità di questo importante emuntorio.

Aggiungerò poche parole circa gli accidenti testicolari poichè i vari autori che se ne sono occupati non sono completamente d'accordo per lo meno sull'ammissibilità delle lesioni anatomiche.

Gli autori francesi hanno notato turbe della spermatogenesi (diminuzione di più della metà degli spermatozoi e della motilità, presenza di forme anormali, forme immobili accresciute) cui ha fatto riscontro l'assenza di lesioni testicolari al lavoro anatomico. Secondo questi autori queste turbe persistevano per 4-5 settimane. In Italia alcuni autori se ne sono occupati e avrebbero riscontrato turbe della spermatogenesi transitorie e di modica intensità possibili anche con dosi lievi di sulfamidici. Io ritengo che questo capitolo abbia ancora bisogno di osservazioni più numerose e di ulteriori controlli, cosicchè allo stato attuale non è ancora possibile emettere un giudizio definitivo.

RIASSUNTO.

1) I preparati sulfamidici sono dotati di una indiscussa efficacia terapeutica che varia però da individuo a individuo.

2) I preparati sulfamidici sono dotati di una tossicità relativamente elevata poichè la soglia tra dose tossica e dose terapeutica è minima.

3) Le intolleranze possono essere: 1° di ordine generale, 2° cutanee, 3° nervose, 4° sanguigne 5°, epatobiliari, 6° testicolari. Non abbiamo potuto osservare le seguenti intolleranze: un'eritema morbilliforme, un'eritema orticario, una polineurite (forma monoplegica, una neurite ottica, tre casi d'ittero, due casi di urobilinuria.

4) Tutti i preparati sulfamidici possono dare intolleranze sia gravi che lievi, sia con dosi minime sia con dosi elevate, sebbene più frequentemente con le seconde e ciò in rapporto con una speciale sensibilità dell'individuo.

5) I preparati sulfamidici debbono essere somministrati sempre sotto il controllo quotidiano del sanitario e devono essere consegnati solo dietro esibizione di ricetta medica e con regolare posologia.

6) Sarà bene a fine di evitare l'insorgenza d'intolleranza, attenersi ad un'igiene scrupolosa proscrivendo — salvo rare eccezioni — ogni altro trattamento contemporaneo.

7) Somministrare i sulfamidici secondo il metodo discontinuo (cicli di cura di 5 o 6 giorni alternati con altrettanti giorni di periodo di riposo) e non superare mai i due al massimo tre grammi di sulfamide pro-die, ed effettuare almeno una volta, durante il trattamento, un esame emocromocitometrico e spesso esami delle urine.

8) Sospendere subito i preparati sulfamidici allorchè intervengano sintomi d'intolleranza.

BIBLIOGRAFIA.

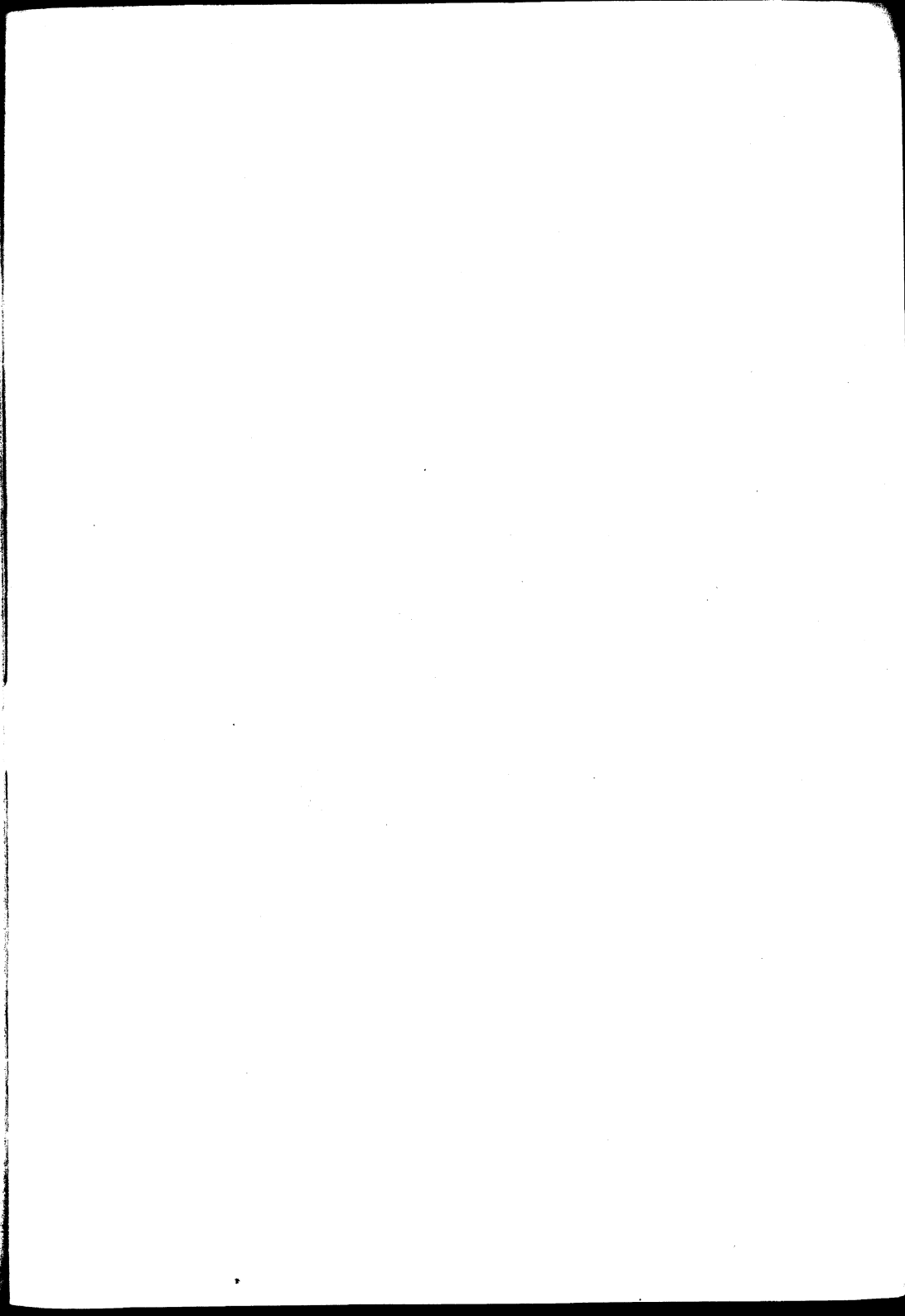
1. BARBEILLON e GARIBALDI. *La Presse Medicale*, n. 49, 18 giugno 1938.
2. BELTRAMINI. *Giornale It. Dermat.*, fasc. II, 1938.
3. BUCY. *The Journ. amer. medic. assoc.*, pag. 1007, 25 settembre 1937.
4. BUTTLER E. C. *Clin. J.* 67, 201, 204, maggio 1938.
5. BOSELLINI P. A. *Progressi di Terapia*, 1938.
6. DI GIORGIO A. *Giorn. It. Derm.*, vol. LXXIX, 1938.
7. COLEBROOK, BUTTLE, O' MEARA. « *Lancet* », 231, 1323, 1936.
8. COCKINS. *Brit. Med. Journ.*, 905, 1937.
9. CAPPELLI J. *Atti XXXI Riunione Soc. It. di Derm. e Sif.*, Roma, 1938.
10. BONCINELLI. *Giorn. It. di Derm. e Sif.*, f. 6, dicembre 1938.
11. ELDAHI A. *Ugesk. f. laeger*. 99, 1351, 1354, 16 dicembre 1937.
12. EULER H. E. *Münch. Med. Wchns.*, 85, 623, 625, 29 aprile 1938.
13. FERRARO D. *Le Forze Sanitarie*, n. 1, 1939.
14. Id. *Le Forze Sanitarie*, n. 3, 1939.
15. FRANCK. *The Journ. Amer. Med. Ass.*, 25 settembre 1937, pag. 1011.
16. DOGALI M. *Il Policlinico, Sez. pratica*, vol. XLV, 1938.
17. GOUVERNER, A. JAUBERT, CH. MOTZ. *Bulletin de la Soc. Fr. d'Urol. Sè.*, 21 febbraio 1938.
18. GOODMANN e LEVY. « *J.A.M.A.* », 109, 1009, 1937.
19. GARDENGHI G. *Il Dermosifilografo*, n. 1, gennaio 1939.
20. KOCK. *Dermat. Wchusech*, 106, 103, 105, gennaio 1922, 1938.
21. HOARE. « *Lancet* », 234, 665, 1938.
22. HÜLLSTRUNG e KRAUSE. *Deut. Med. Woch.*, n. 4, 1938.
23. HEITZ BOYER, NITTI e TRÉFOUËL. « *B.S.F.D.* », 1899, 1937.
24. JANET. « *A.M.V.* », 33, gennaio 1938.
25. HAIOS K. *Gyogyaszat*, II, 334, 23 maggio 1937.
26. HOGAN B. W. e NAMARA P. J. *Ns. Nav. m. Bull.*, 36, 60-61, gennaio 1938.
27. JONES C. C. J. *Iowa m. soc.*, 28, 144, 146, aprile 1938.
28. LÉVY L. *Gyogyaszat*, 77, 274, 276, 2 maggio 1937.
29. LANDINI. *Riforma Medica*, 44, 28, 1938.
30. LAVENANT. *Bull. Soc. Fr. Urologie*, 259, 1937.

31. MANGANOTTI G. Riv. It. di Ter., n. 1-2, 1938.
32. MEINER P. A. Il Policlinico, Sez. Prat., n. 16, 1938.
33. Id. Atti XXXI Riun. Soc. It. di Derm. e Sif. Roma, 1938.
34. MONTESANO V. Il Policlinico, Sez. Prat., n. 7, 1938.
35. MARSHALL, CUTTING, KENDALL e EMERSON. « J.A. M.A. », 110, 252, 1938.
36. MUSCOLINO M. La Riforma Medica, n. 5, 4 febbraio 1939.
37. MULLER. Deutsche Med. Woch., LXIV, 1798, a. 1938.
38. MATTIOLI M. *Riforma Med.*, 53, 1773-1774, 11 dicembre 1937.
39. MILIAN. « B.S.F.D. », 1887, 1937.
40. MENVILLE e ARCHIMARD. The Journ. of the Am. med. ass., 1108, 25 settembre 1937.
41. LOHE, SCHOLZKE, ZURN. Med. Klin., n. 1, 1938.
42. ORO. Atti XXXI Riun. Soc. It. di Derm. e Sif., Roma, 1938.
43. ORR. Canad. Med. Ass. Journ., 110, 349, 1938.
44. PALAZZOLI, BOVET. Press. Med., 99, 1, 1938.
45. PATON, EATON. Lancet, 1150, 232, 1937.
46. PASINI. Atti XXXI Riun. Soc. Ital. di Derm. e Sif., Roma, 1938.
47. RAVINA. Presse Med., 332, I, 1938.
48. ROTTER. Wien. Klin. Woch., 51, 1744, 1937.
49. SCHACHTTER. Gaz. des Hop., p. 1609, 14 dicembre 1938.
50. STEWART G. M. ROWRKE e I. G. ALLEN. Journ. Amer. Med. Ass. di Chicago, III, 23-6-1938.
51. SEZARY A. E. FRIEDMANN. Bull. e Mem. de la Soc. Med. des Hop. de Paris, 4 maggio 1936.
52. SCHREUSS. Med. Welt., n. 1, 1938.
53. P. SOULIE-M. MORET. Bull. et Mém. Som. Med. des Hop. de Paris, 54, 444, 446, 21 marzo 1938.
54. TARANTELLI. Atti XXXI Riunione Soc. It. di Derm. e Sif. Roma, 1938.
55. TOMMASI V. Policlinico, Sez. Prat., n. 18, 1938.
56. TREFOUËL J. e J. NITTI BOVET. Ann. Inst. Pasteur, 58, 30, 1937.
57. TOURAINE, DUREL, BADOUIN. « B.S.F.D. », 2072, 1937.
58. TIETZE A. Munch. Med. Wchschr., 85, 332-333, 4 marzo 1938.
59. WELCH. J. Ped. in Zbl., 58, 437, 1938.
60. WARING J. J. e W. A. RETTBERG. Rocky Mountain M. J., 35, 26, 33, gennaio 1938.

~~331260~~

58935





"IL POLICLINICO,"

PERIODICO DI MEDICINA, CHIRURGIA E IGIENE

fondato nel 1893 da Guido Baccelli e Francesco Durante
diretto dai proff. CESARE FRUGONI e ROBERTO ALESSANDRI

Collaboratori: Clinici, Professori e Dottori italiani e stranieri

Si pubblica a ROMA in tre sezioni distinte:

Medica - Chirurgica - Pratica

IL POLICLINICO

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

LA SEZIONE PRATICA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PREZZI DI ABBONAMENTO ANNUO		Italia	Estero	
Singoli:				
1) Alla sola sezione pratica (settimanale)	L. 70	—	L. 115	Il Policlinico si pubblica sei volte il mese. La Sezione medica e la Sezione chirurgica si pubblicano ciascuna in fascicoli mensili illustrati di 48-54 pagine ad oltre, che in fine d'anno formano due distinti volumi. La Sezione pratica si pubblica una volta la settimana in fascicoli di 32-36-40 pagine, oltre la copertina.
1-a) Alla sola sezione medica (mensile)	" 55	—	" 65	
1-b) Alla sola sezione chirurgica (mensile)	" 55	—	" 65	
Cumulativi:				
2) Alle due sezioni (pratica e medica)	" 110	—	" 165	
3) Alle due sezioni (pratica e chirurgica)	" 110	—	" 165	
4) Alle tre sezioni (pratica, medica e chirurgica)	" 140	—	" 195	
Un numero della sezione medica o chirurgica		L. 6,	della pratica L. 4	

→ Gli abbonamenti hanno unica decorrenza dal 1° di gennaio di ogni anno ←

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

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

Uffici di Redazione e Amministrazione: Via Sistina, 14 — Roma (Telefono 42-303)