



OSPEDALI RIUNITI DI ROMA
REPARTO OTORINOLARINGOIATRICO DELL'OSPEDALE DEL LITTORIO
E R. CLINICA OTORINOLARINGOLOGICA DELLA R. UNIVERSITA' DI PERUGIA
DIRETTI DAL PROF. GIORGIO FERRERI

Prof. GIORGIO FERRERI

Direttore

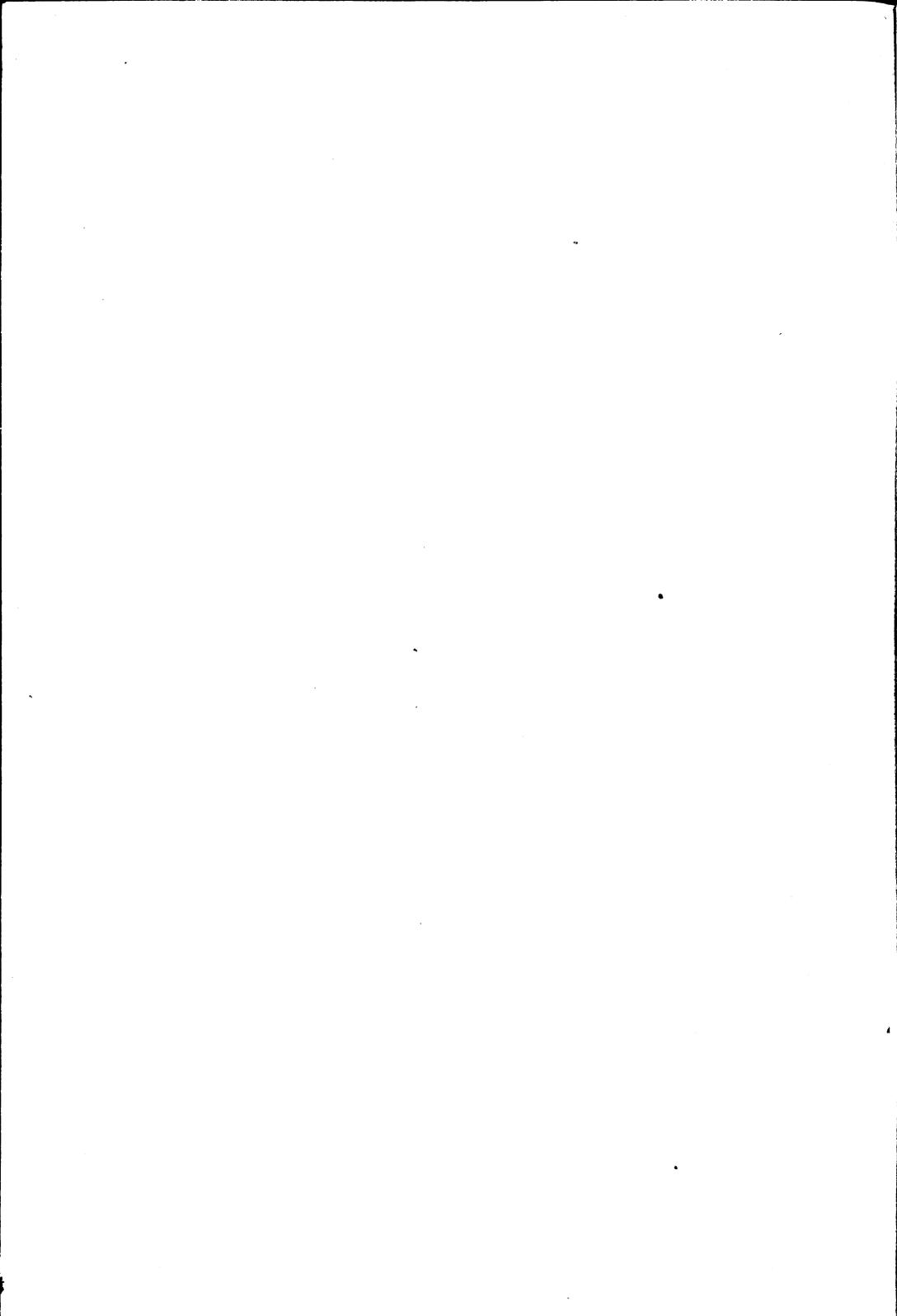
Dott. EDMONDO COPPO

Aiuto

La sulfamide per via endorachidea nella cura delle meningiti e meningoencefaliti suppurate otogene

Estratto da "Le Forze Sanitarie", - Anno IX - N. 3, del 15 febbraio 1940-XVIII





OSPEDALI RIUNITI DI ROMA
REPARTO OTORINOLARINGOIATRICO DELL'OSPEDALE DEL LITTORIO
E R. CLINICA OTORINOLARINGOLOGICA DELLA R. UNIVERSITA' DI PERUGIA
DIRETTI DAL PROF. GIORGIO FERRERI

Prof. GIORGIO FERRERI

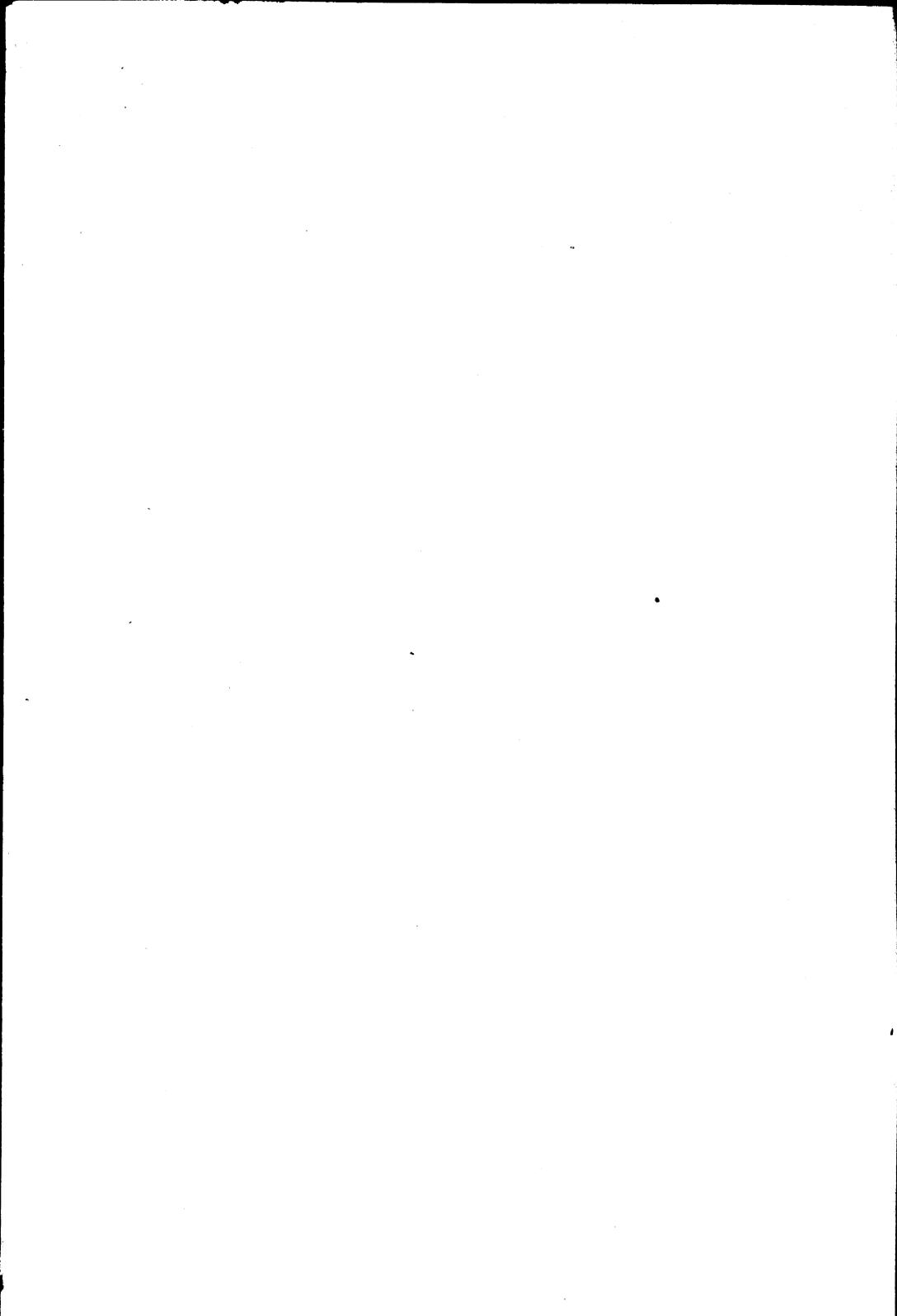
Direttore

Dott. EDMONDO COPPO

Aiuto

La sulfamide per via endorachidea nella cura delle meningiti e meningoencefaliti suppurate otogene

Estratto da "Le Forze Sanitarie", - Anno IX - N. 3, del 15 febbraio 1940-XVIII



Nella letteratura medica di questi ultimi anni, numerose sono le osservazioni sull'impiego della chemioterapia solfamidica nelle malattie infettive acute.

La terapia solfamidica è di recente acquisizione. Solo nel 1935 (DOMAGK) per la prima volta, un corpo azoico solfamidico fu adoperato con successo nella cura della erisipela, in certi flemmoni e nelle infezioni streptococciche in generale.

Da allora l'uso si è generalizzato e, come sempre accade, in un primo momento i preparati solfamidici, rappresentarono la terapia di moda a cui vennero attribuiti tutti i successi.

Presentemente la chemioterapia solfamidica trova la sua massima applicazione nelle forme infettive streptococciche.

* * *

La chemioterapia come è noto, è quel particolare sistema di cura che si propone di raggiungere la guarigione delle malattie infettive, mercè l'impiego di sostanze capaci di svolgere una energica azione specifica sui microorganismi patogeni (EHRlich).

La chemioterapia si propone pertanto due scopi:

1) trovare delle sostanze medicamentose ad affinità elettiva batteriofila, dotate cioè di alto batteriotropismo e di scarso organotropismo; capaci quindi di uccidere i germi, lasciando intatta la vitalità dei tessuti (*chemioterapia batterica*);

2) trovare delle sostanze medicamentose ad affinità elettiva istofila, capaci di esaltare le difese istogene cellulari, di attivare la vitalità del tessuto reticolo endotelio, di quel tessuto universale capace di svolgere azioni difensive contro le infezioni (*chemioterapia di focolaio*).

Concludendo è allora possibile distinguere:

- 1) una chemioterapia batterica;
- 2) una chemioterapia di focolaio;
- 3) una chemioterapia mista (rimedi dotati delle due proprietà o preparati batterio-istofili).

Il primo scienziato che si cimentò nel difficilissimo campo della chemioterapia fu P. EHRlich. La fatica di questo grande fu coronata dal successo: dalle sue ricerche nacque l'arseno-benzolo o preparato 606. Era in nostro possesso finalmente un medicamento sinte-

tico dotato di attività specifica contro taluni parassiti e in particolare modo contro il treponema della sifilide.

Col preparato 606 s'inizia una serie di studi diretti alla ricerca di altri prodotti chemioterapici e naturalmente lo sforzo dei vari autori si rivolse alla conquista di un medicamento specifico contro lo streptococco e lo stafilococco, i due più comuni fattori patogeni delle malattie infettive.

Nel 1935, solo quattro anni or sono, GERARD DOMAGK annunciò nel «Deutsche Mediz. Wochenschrift» la scoperta di un medicamento sintetico: il 4 solfo-namide 2, 4 diammino azobenzolo (solfoamidocrisoidina) ottenuto in collaborazione coi chimici MIETZSH e KLARER.

L'efficacia di questo preparato venne dimostrata sperimentalmente sui ratti e conigli infettati mediante culture molto virulente di streptococchi.

I risultati veramente incoraggianti ottenuti dall'impiego di questo preparato determinarono un'interessante serie di ricerche e di studi la cui esposizione ci porterebbe assai lontano.

Giustamente i vari autori vollero rendersi conto esatto del meccanismo d'azione di questo complesso gruppo molecolare.

Dapprima si giudicò che l'azione antistreptococcica fosse dovuta al gruppo colorante azoico: è notorio infatti che molti coloranti azoici posseggono evidenti proprietà antimicrobiche.

Nel 1936 FOURNEAU, NITTI, BOVET, TREFOUËL hanno cercato di dimostrare che la parte attiva della solfoamido-crisoidina è il nucleo para-amino-fenil-solfamide o preparato 1162 Fourneau (F. 1162). S'inizia così l'era dei preparati solfamidici non colorati.

Secondo gli ultimissimi studi (LEVADITI), la funzione azoica regolerebbe e rallenterebbe la liberazione del nucleo attivo, evitando una troppo rapida penetrazione nel circolo generale.

* * *

I preparati solfamidici hanno naturalmente trovata estesa applicazione anche nel campo della otorinolaringologia e particolarmente nelle infezioni setticopiemiche e meningoencefaliche che così di frequente si presentano nella nostra branca quali complicanze origi-

nate da focolai primitivi che hanno sede nella faringe, nell'orecchio e nel sistema rino-sinusale.

Fra le varie vie di somministrazione della sulfamide, una delle più indicate nei processi meningoencefalici dovrebbe essere la via endorachidea che porta il me-

R. MARTIN in seguito a 3 guarigioni ottenute con inoculazione rachidea del preparato F. 1162, consigliò questa via di somministrazione e stabilì il dosaggio delle iniezioni.

Avendo avuto occasione di trattare alcune compli-

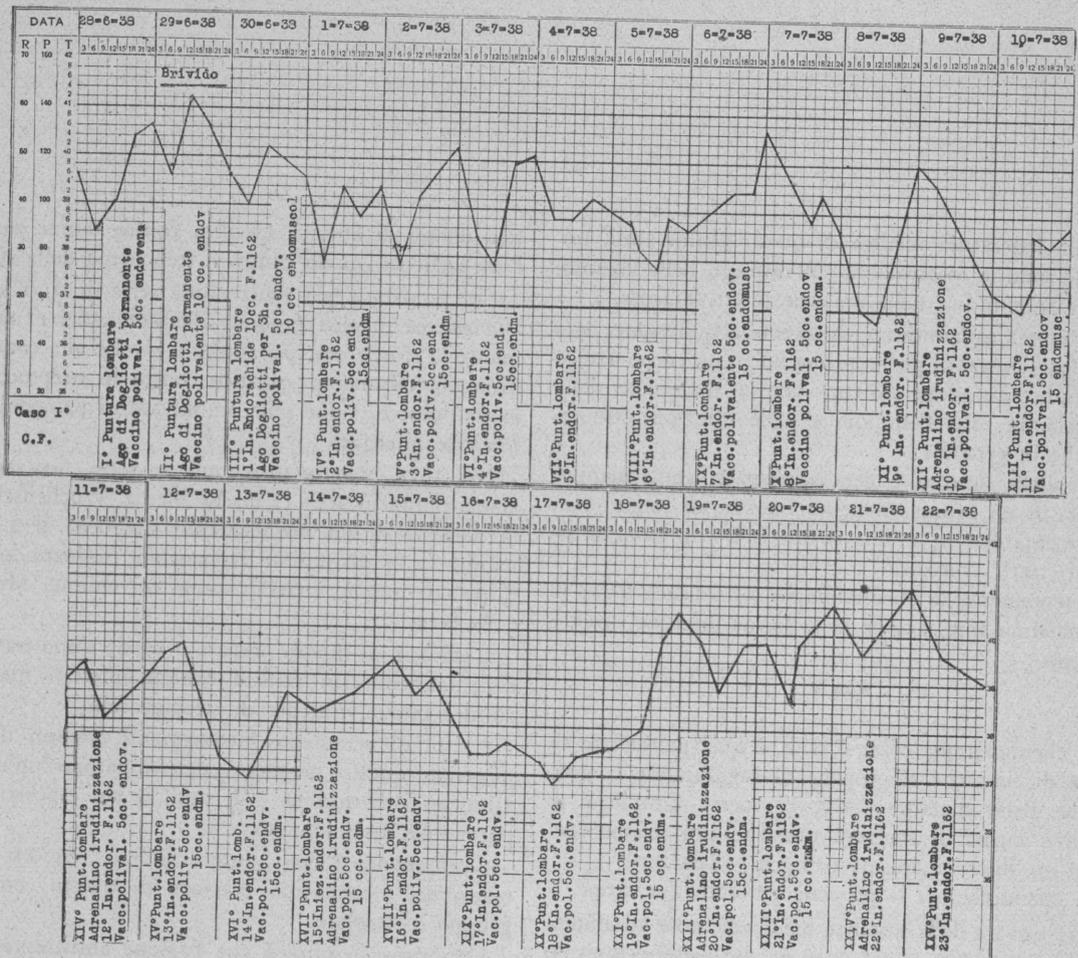


FIG. I.

dicamento direttamente a contatto con le meningi ammalate.

La via endorachidea non è però consigliata da tutti gli autori.

Secondo TIXIER il trattamento rachidiano dovrebbe essere eccezionale e riservato esclusivamente alle forme di estrema gravità. Anche altri autori: TIFFENEAU, J. J. MEYER, WEILL-HALLÉ, COCHEMÉ, ecc., sono partigiani della somministrazione per via orale.

Naturalmente la benefica azione della sulfamide è specialmente evidente nelle meningiti streptococciche. Le meningiti non streptococciche sono invece meno attivamente influenzate dal preparato il quale, in queste ultime forme, anche se portato direttamente a contatto con le meningi flogosate, non potrà sviluppare a pieno la sua azione batteriofila specifica.

Dalla diversa etiologia dipende quindi la disparità di vedute degli autori.

canze meningoencefaliche ottiche con sulfamidoterapia endorachidea, dati i brillanti risultati ottenuti, abbiamo creduto opportuno riportare le storie cliniche cadute sotto la nostra diretta osservazione.

Caso I. - C. Furio, anni 22, bidello. Entrato il 23 maggio 1938.

Diagnosi: Otomastoidite suppurativa acuta destra. Leptomeningite purulenta settica da streptococco emolitico.

Anamnesi: 5 mesi or sono (gennaio 1938) ebbe otite media purulenta destra. L'otorrea non è mai cessata e di frequente il p. va soggetto a periodi di riacutizzazione. Da 4 giorni febbre, dolore ed edema mastoideo.

Esame obiettivo: Temperatura 37^o,9. A destra abbondante secrezione auricolare purulenta inodora. Notevole edema del condotto che impedisce la visione della membrana. Mastoide tumefatta, arrossata.

Posta diagnosi di otomastoidite acuta destra con ascesso sottoparietale, si decide per l'intervento.

Antromastoidectomia destra (24 maggio 1938): Empiema mastoideo fistolizzato in corrispondenza della corticale esterna.

Il decorso post-operatorio fu normale fino al giorno 21 giu-

endorachidea (F. 1162) con le modalità più sopra esposte. Già dopo due iniezioni endorachidee notiamo sensibile miglioramento mentre il liquor, nelle successive punture, va diventando sempre più chiaro. Nella notte fra il 12 e il 13 luglio la febbre cade completamente e il p. ristabilito può lasciare il letto dopo una settimana e venire dimesso il giorno 8 aprile completamente guarito.

CASO III. - D. *Guglielmo*, anni 24, verniciatore. Entrato il 6 marzo 1939. Dimesso l'8 aprile 1939.

Diagnosi: Otomastoidite suppurata acuta sinistra. Meningite purulenta asettica.

Anamnesi: 5 giorni or sono otalgia sinistra, febbre elevata, cefalea e secrezione auricolare. Da 24 ore segni meningei.

Operazione (1° luglio 1939): Svuotamento petromastoideo che rivela diffuso colesteatoma suppurato.

S'inizia sulfamidoterapia rachidea con preparato azoico (vedi tabella termometrica fig. 4). Le iniezioni si proseguono per 5 giorni continuati. Alla 3ª iniezione s'inizia miglioramento che prosegue ininterrotto. Alla 5ª iniezione il liquor è perfettamente limpido. Il giorno 11 settembre il p. viene dimesso guarito.

CASO V. - Z. *Luigi*, anni 18, tipografo. Entrato il 27 luglio 1939, tuttora degente.

Diagnosi: Otite media purulenta cronica riacutizzata sinistra. Tromboflebite del seno laterale. Meningite purulenta asettica.

Anamnesi: L'otorrea sinistra risale a un anno fa. Da 15 giorni fenomeni di riacutizzazione con febbre elevata.

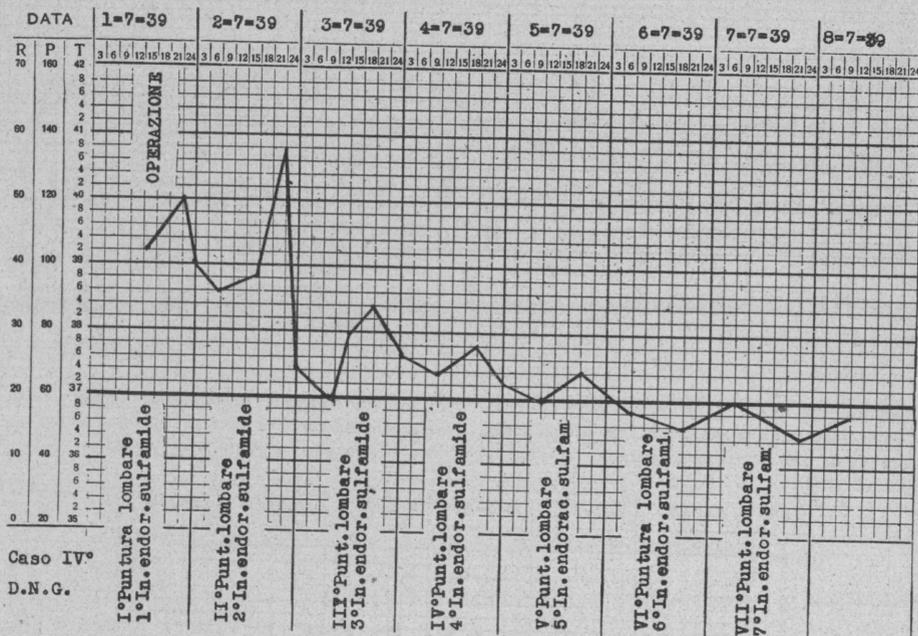


FIG. 4.

Esame obiettivo: Temperatura 39°5, evidenti sintomi meningei. Abbondantissima secrezione purulento-ematica inodore dal condotto uditivo sinistro. La membrana mostra segni di flogosi acuta. Vivamente dolente è la pressione della mastoide sinistra.

La puntura lombare dà esito a liquor torbido sotto forte pressione.

Viene deciso pronto intervento.

Operazione: Antromastoidectomia sinistra (6 marzo 1939).

Viene subito iniziata sulfamidoterapia endorachidea (vedi tabella termometrica fig. 3) con il preparato F. 1162 con le dosi già esposte. Il miglioramento del p. è rapido e evidente. Essendo il liquor tornato limpido, dopo 5 giorni si sospende la terapia rachidea e il giorno 8 aprile il p. viene dimesso completamente guarito.

CASO IV. - D. N. *Giuseppe*, anni 25, religioso. Entrato il 1° luglio 1939. Dimesso l'11 settembre 1939.

Diagnosi: Otomastoidite purulenta cronica riacutizzata destra. Meningite purulenta settica.

Anamnesi: Otorroico a sinistra dall'età di 15 anni. Riacutizzazione otitica il 22 giugno con febbre elevata e dolori.

Esame obiettivo: Lieve rigidità nucale. Dall'orecchio destro secrezione purulenta fetida. La visione della membrana è impossibile per caduta della parete posteriore del condotto. Mastoide fortemente dolente. La puntura lombare dà esito a liquor torbido culturalmente negativo.

Esame obiettivo: Lieve rigidità nucale. Scarsa secrezione cremosa fetida dall'orecchio sinistro. Il condotto è stenotato per edema della sua parete posteriore. Mastoide indolente. La puntura lombare dà liquor torbido sotto forte pressione.

Operazione (27 luglio 1939): Svuotamento petromastoideo con scopertura del seno laterale a sinistra.

S'inizia sulfamidoterapia rachidea con preparato azoico (vedi tabella termometrica fig. 5). Il giorno seguente l'operazione si ha forte rialzo febbrile (41°4) preceduto da brivido per cui si ritiene opportuno ricorrere alla legatura della giugulare interna sinistra. Il seno laterale appare trombizzato e pus fuoriesce dalla doccia del seno. Gli esami del liquor dimostrarono caratteri meningitici e assenza di germi direttamente e alla cultura.

Il miglioramento apparve molto presto, anche il liquor andò mano a mano schiarendosi e il p. è completamente guarito.

CASO VI. - F. M., anni 21, studentessa.

Diagnosi: Otite media purulenta cronica riacutizzata destra. Meningo-encefalite. Ascesso del lobo temporosfenoidale.

Anamnesi: La p. da vari anni era portatrice di un colesteatoma attico antrale di modeste proporzioni: la malattia decorreva in modo subdolo senza particolari sofferenze.

Un paio di mesi prima che cadesse sotto la nostra osservazione, la malata fu colpita da riacutizzazione del processo auricolare con dolori e febbre. Dieci giorni prima dell'entrata in clinica, la p. accusò improvvisamente cefalea violenta, febbre elevata preceduta da brivido e un quadro meningeo completo che si stabilì rapidamente in poche ore.

La puntura lombare dette liquor torbido nella cui cultura si svilupparono scarsi pneumococchi.

Operazione: Svuotamento petromastoideo con esplorazione della fossa cranica media e apertura di un grosso ascesso del lobo temporosfenoidale in corrispondenza dell'epianto e dell'epitimpano.

Decorso post-operatorio: Per vincere la grave sepsi meningea otogena venne stabilito il seguente sistema di cura che fu protratta per lungo tempo nel decorso post-operatorio: punture lombari quotidiane o a giorni alterni e sulfamidoterapia rachidea eseguita con preparato azoico con la usuale tecnica. La terapia fu completata con iniezioni di Vaccino polivalente Bru-

primi in Francia nel 1938 hanno iniziata la cura sulfamidica endorachidea nelle meningiti, abbiamo iniettata nei nostri casi una soluzione di sulfamide al 0,8 % in acqua distillata.

Il preparato sulfamidico adoperato fu in alcuni casi la solfoamicrisoidina (elemento con gruppo azoico), in altri casi la para-amino-fenil-solfamide o preparato F. 1162, priva di gruppo azoico.

La nostra limitata esperienza non ci permette di toccare lo scottante argomento della rivalità esistente

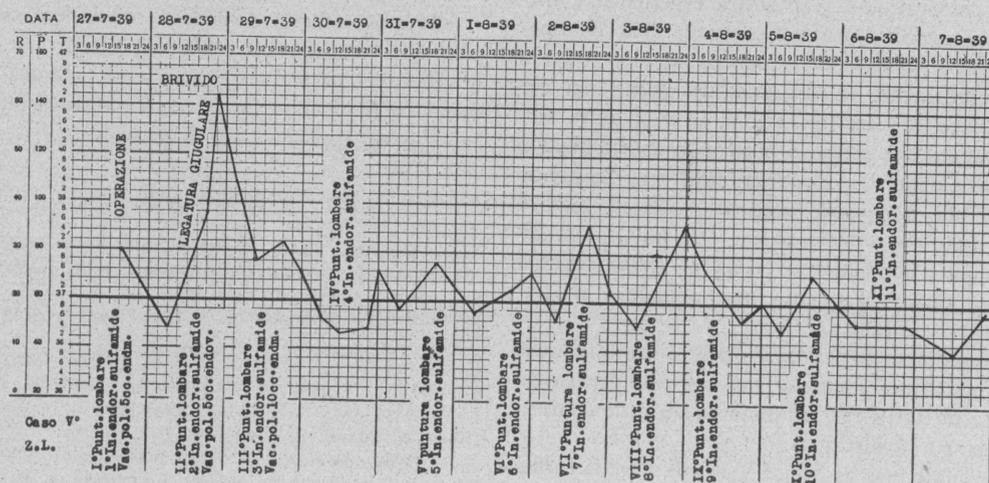


Fig. 5.

schettini nelle dosi quotidiane di cc. 5 o 7 per via endovenosa e 10 o 15 per via endomuscolare, medicature quotidiane con accurato svuotamento della raccolta cerebrale.

La malata, che nei primi giorni del decorso post-operatorio diede motivo a vive preoccupazioni per l'alta febbre, il lento esaurirsi della collezione cerebrale suppurata e per lo stato settico meningeo, cominciò lentamente a migliorare in 7^a-8^a giornata e guarì dipoi perfettamente.

L'esame delle storie cliniche riportate permette di trarre utili osservazioni.

I sei casi trattati con terapia sulfamidica endorachidea, possono essere raggruppati come segue:

due leptomeningiti purulente settiche (liquor-cultura positiva per uno streptococco emolitico);

tre leptomeningiti purulente asettiche (liquor-cultura sterile);

una meningoencefalite con ascesso cerebrale (liquor-cultura positiva per un pneumococco).

I risultati da noi ottenuti con le iniezioni sulfamidiche rachidiane sono veramente incoraggianti; infatti, sebbene non possiamo ancora trarre dai nostri casi una conclusione statistica per il loro numero esiguo rileviamo come sopra 6 casi di complicanze settiche meningo-encefaliche otogene, si ebbe un solo caso di morte.

Abbiamo cercato di semplificare il più possibile la tecnica delle iniezioni endorachidee. Riferendoci ai lavori e alla esperienza di MARTIN e HUBERT che per

fra i preparati colorati e quelli non colorati, possiamo solo riferire che non abbiamo notate differenze degne di nota fra i due trattamenti.

Praticamente ci siamo serviti di una soluzione già preparata di sulfamide all'1 %. Al momento della iniezione, in una siringa da 10 cc., vennero aspirati 2 cc. della soluzione all'1 % e 8 cc. di acqua distillata sterile. Avevamo in tal modo a nostra disposizione 10 cc. di soluzione al 0,8 % che venivano iniettati nel rachide con la comune tecnica, previa aspirazione di altrettanti cc. di liquor.

Seguendo queste modalità, e avendo l'accortezza di eseguire periodicamente esami del sangue e delle urine dei pazienti sottoposti al trattamento, non abbiamo mai avuto a lamentare casi di intolleranza, nemmeno quando fu necessario protrarre la cura arrivando a dosi elevate. (Nel caso 1^o in 23 giorni vennero iniettati nel rachide ben gr. 1,84 di sostanza).

La guarigione più rapida l'abbiamo riscontrata nei casi di *meningite purulenta asettica* che hanno tutti e tre prontamente beneficiato della terapia.

Le meningiti purulente asettiche rappresentano un gruppo particolare di complicanze meningee otitiche. In altre parole la meningite abatterica corrisponderebbe, nel maggior numero dei casi, al primo stadio dell'invasione meningea da parte delle tossine liberatesi dal focolaio otitico (flogosi collaterale).

E' questo lo stadio in cui con ogni energia dobbiamo

combattere onde evitare la diffusione meningea e la vera invasione batterica.

E' notorio d'altro canto come le reazioni meningee puriformi asettiche guariscono spesso solo in seguito a intervento operatorio mastoideo ampio, accurato e soprattutto tempestivo. E' logico allora domandarsi se per queste forme non basti il solo intervento per la guarigione all'infuori del trattamento solfamidico.

A questa domanda è facile rispondere: nessuno mette in dubbio la possibilità di guarigione col solo intervento chirurgico, ma la nostra esperienza c'insegna come le reazioni purulente asettiche delle meningi debbono essere prese in seria considerazione potendo avvenire rapidamente il passaggio dei germi nel circolo rachidiano con trasformazione in meningite batterica, passaggio che spesso è purtroppo determinato o favorito anche dallo stesso trauma operatorio. Esistendo tali probabilità riteniamo necessario che il medico debba dar fondo a tutte le risorse che sono a sua disposizione onde combattere e vincere questo capitolo di patologia otologica quanto mai difficile e di frequente prognosi infausta.

La sulfamidoterapia endorachidea è quindi nelle meningiti purulente asettiche una misura preventiva e curativa e in tutti i casi rappresenta un utile complemento della cura chirurgica.

Particolare interesse ha il caso V in cui, oltre la forma meningea, era presente anche una tromboflebite del seno laterale che obbligò alla legatura delle giugulari. Anche in questo p. la guarigione fu rapida e totale e la sulfamidoterapia ottimamente tollerata.

La benefica azione della terapia sulfamidica rachidiana risulta però con maggiore evidenza nei casi di *meningite batterica*.

In ambedue i nostri ammalati (caso I e II), fu isolato dal liquor uno streptococco emolitico. Nel caso I^o nonostante l'intensa e prolungata cura si ebbe esito infausto, mentre nel II si ebbe completa guarigione.

Nella letteratura straniera cominciano oramai a essere numerosi i casi di meningiti purulente streptococciche guarite col trattamento sulfamidico endorachideo (C. HUBERT, R. MARTINI, DELAUNY, A. THOMAS, C. G. FLAKE, ROE JACKSON, ecc.). Prima dell'avvento della terapia sulfamidica furono segnalati casi isolati di guarigione di meningiti otitiche streptococciche ed erano casi eccezionali.

GRAY, in una sua statistica di 36 anni (dal 1900 al 1935), rileva come la proporzione delle guarigioni sorpassi il 3%, mentre HUBERT (1938), riporta 4 casi di meningite post-otitica guariti con la chemioterapia sul-

famidica rachidea. Sembra, da quanto riferiscono i vari autori, che l'azione specifica della sulfamide sia maggiormente attiva verso lo streptococco beta.

Degno di nota è infine il caso VI nel quale alla gravissima infezione meningea otogena pneumococcica, associavasi una vasta collezione suppurata cerebrale. La terapia sulfamidica endorachidea ha agito in questa ammalata come una vera *sterilisation* locale della imponente forma encefalica meningea.

* * *

Allo stato attuale dobbiamo concludere come nelle meningiti otogene batteriche ed abatteriche, l'azione specifica del preparato per via endorachidea non può essere dubbia e come detta via, a preparato sulfamidico ben dosato, appaia scevra di pericoli.

BIBLIOGRAFIA

- ALAIN GASTON: « Les Annales d'Otolarng. », maggio 1938.
 APPELBAUM E.: « The Laryngoscope », n. 7, luglio 1938.
 BUCY P. C.: « The Journ. of the A. M. A. », CXI, 1639, 1938.
 BUTTLE GARY STEPHENSON: « The Lancet », n. 5884, 1288, 1936.
 CAWHORNE T.: « The Lancet », n. 134, 304, 1938.
 COLEBROCK e PURDIE: « The Lancet », n. 5661-62, 1937.
 DEAN E. GODWIN: « The Laryngoscope », n. 1, gennaio 1938.
 DERRÉ R., MARIE J., THIÉROLOI* P. e GRENET P.: « Soc. Méd. des Hôpit. de Paris », 8 luglio 1938.
 DOMAGK G.: « Deutsche Mediz. Wochenschr. », 1935.
 — « Klin. Wochenschr. », n. 41, 1937.
 DUVERNOY: « Thèse de Paris », 1938.
 FLAKE C. G. e CAREY B. W.: « New Engl. Journ. Med. », 217, 1938.
 FRAHL: « Klin. Wochenschr. », n. 22, 1938.
 GRAY A. J.: « Journ. Amer. Med. Assoc. », 92, 105, 1933.
 HILLEMAND, BRULÉ, M. me SCHIEFF-WERTHEIMER e E. WOLINETZ: « Soc. Médic. des Hôpit. de Paris », 10 giugno 1938.
 HUBERT C.: « Revue de Laryng., Otol., Rhin. », aprile 1938.
 — « Presse Médic. », 14 maggio 1938.
 — « Otorhin. laryng. intern. », giugno 1938.
 HUBERT C. e GIRARD L.: « Revue de Laryng., Otol., Rhin. », febbraio 1939.
 HUBERT C. e PERTUS: « Revue de Laryng., Otol., Rhin. », gennaio 1939.
 LEVADITI C.: « C. R. Soc. Biol. », Paris, 1937.
 — « Presse méd. », n. 30, aprile 1938.
 MARTIN R. e DELAUNAY: « Presse méd. », ottobre 1937.
 — « Ann. médic. chir. », marzo 1938.
 — « Soc. Méd. des Hôpit. de Paris », 10 giugno 1938.
 ROE JACKSON: « The Laryngoscope », n. 9, settembre 1938.
 RAVINA A.: « Presse méd. », n. 18, marzo 1938.
 SNOGRASS W. R. e ANDERSON T.: « Brit. medic. journ. », n. 4014, 1937.
 TIFFENAU R. e J. J. MEYER: « Paris médic. », n. 38, settembre 1937.
 TIXIER: « Arch. de méd. des enfants », n. 10, ottobre 1938.
 TREFOUL, NITTI, BOVET: « C. R. Soc. biol. », Paris, 1937.

