

Moia 73/33.

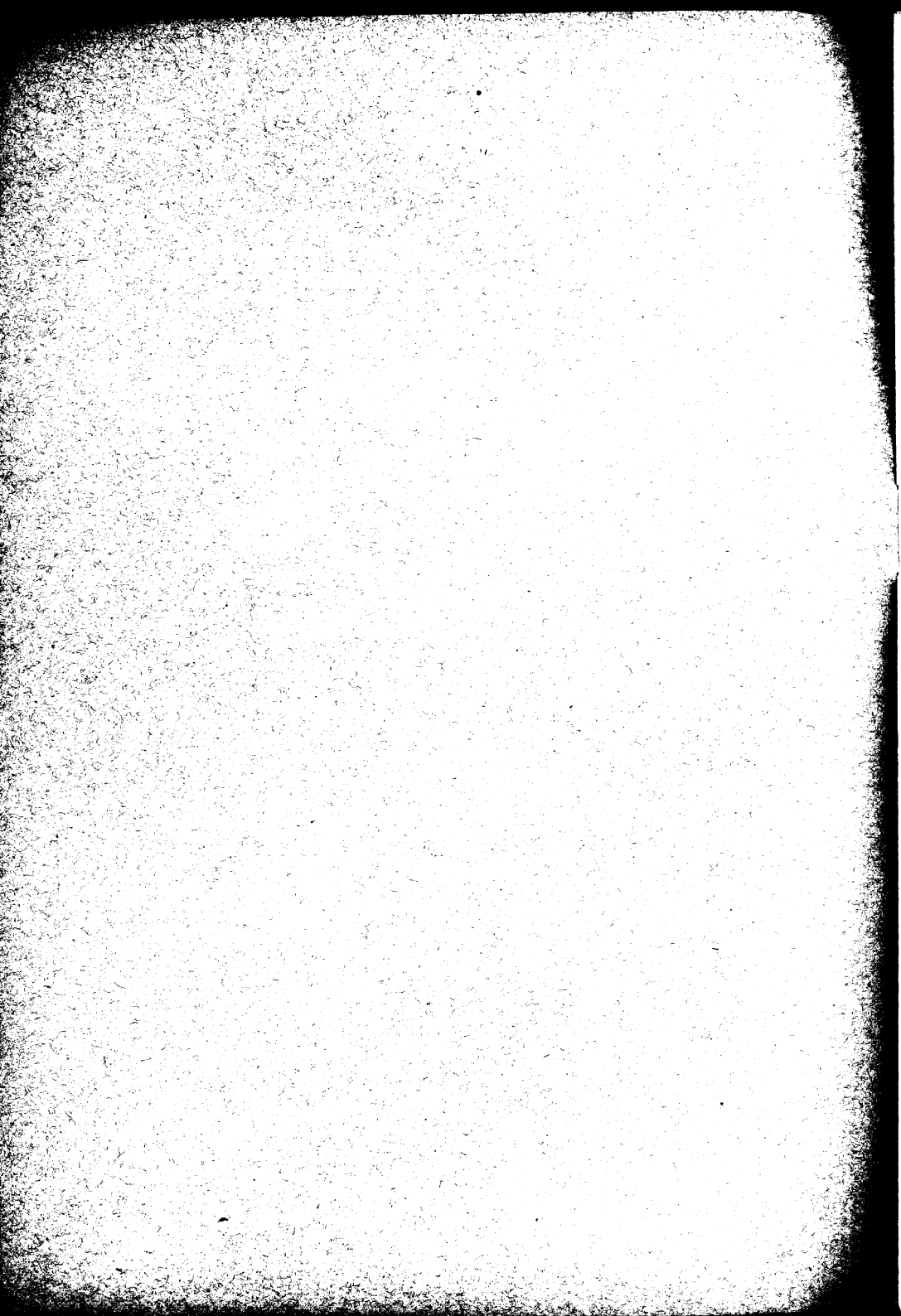
Dott. CLAUDIO CAMPANA

AZIONE DEI COMPOSTI SULFAMIDICI IN
DOSI TERAPEUTICHE SUGLI ELEMENTI
MORFOLOGICI DEL SANGUE E SUL RI-
CAMBIO EMOGLOBINICO.

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



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

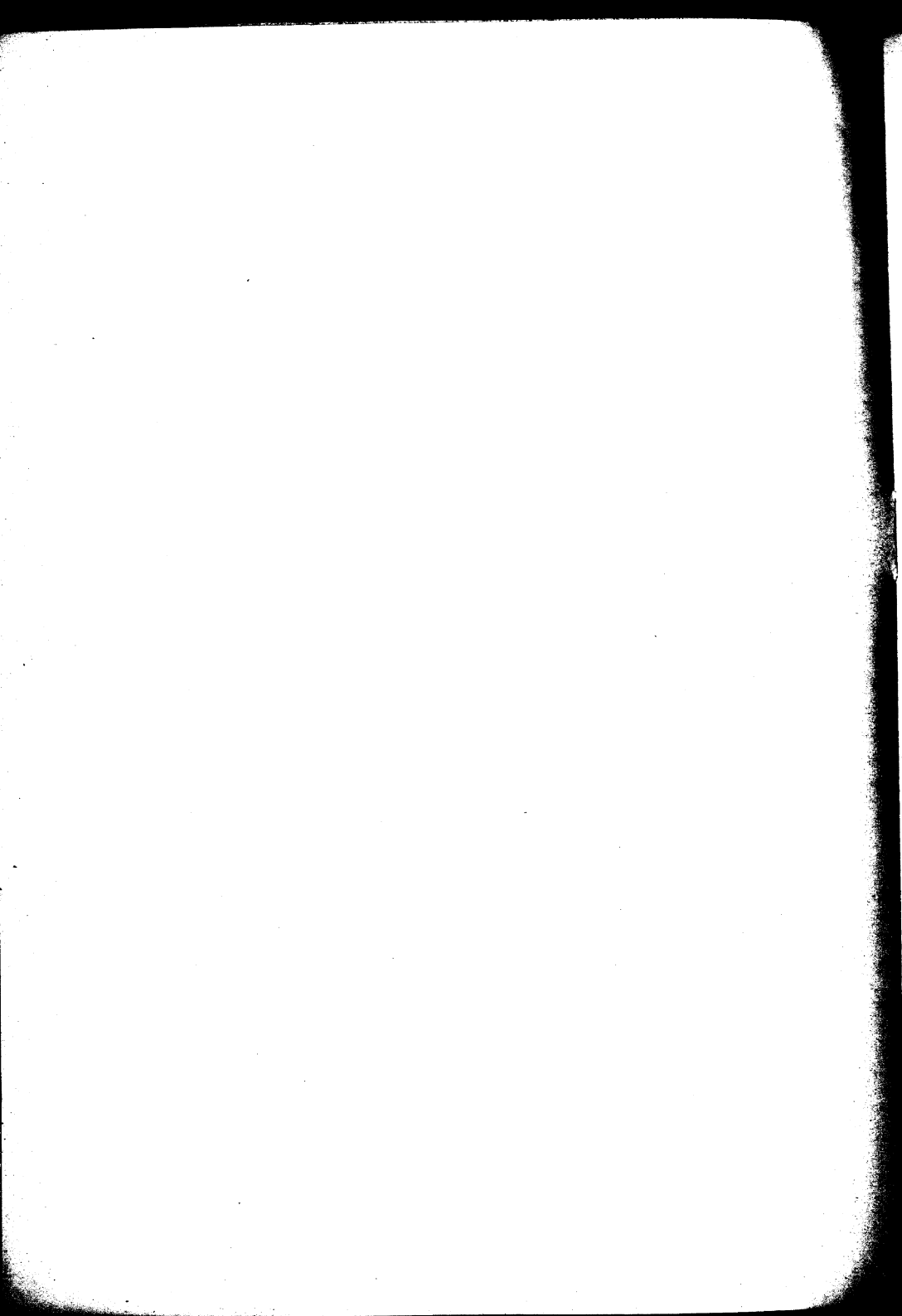


ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: PROF. CESARE FRUGONI

DOTT. CLAUDIO CAMPANA

Azione dei composti sulfamidici in dosi terapeutiche sugli
elementi morfologici del sangue e sul ricambio emoglo-
binico.

*Comunicazione alla Seduta del 26 aprile 1941-XIX
della R. Accademia Medica di Roma*



L'argomento degli inconvenienti da sulfamidici è oggi di grande attualità ed esiste una lunga serie di osservazioni cliniche e sperimentali, di giudizi, di polemiche, che ne dimostrano l'importanza; molte questioni particolari in tema di terapia sulfamidica non hanno ancora trovato una risposta definitiva.

Tra i più temuti incidenti che possono intervenire durante il trattamento sulfamidico sono ricordati quelli a carico del sangue: si tratta da un lato di modificazione dell'emoglobina nella sua struttura chimica, dall'altro di alterazioni qualitative e quantitative dei globuli rossi e bianchi. Si sono osservati, a proposito di queste ultime alterazioni, casi di leucopenia, di granulocitopenia, di agranulocitosi, di anemia emolitica acuta o lenta, lieve o grave, eccezionali casi di porpora trombopenica, aumento del valore globulare, dei reticolociti, comparsa di forme immature in circolo, ecc.

Per quanto riguarda la letteratura su questo argomento, rimando ai lavori di PERRONCITO, GIAMMARINARO, MASSARA, PENATI e BELLOMO, CEPPELLINI, BICKEL, BARASCIUTTI e TONDI, SANARELLI, DONATELLI e PAPINI, ed altri.

Vi è tuttavia a questo proposito, una grande discordanza di risultati e di opinioni fra i diversi AA. Una delle cause più importanti nel determinare tale varietà di giudizi consiste nel fatto che alcune casistiche sono condotte su soggetti colpiti da malattie più o meno gravi (setticemia, ascesso polmonare o di altri organi, meningite, polmonite e broncopolmonite anche gravi, empiema, endocardite lenta o maligna, reumatismo articolare acuto, nefriti ed anche leucemia, anemia perniciosa, porpora trombopenica) che per sé stesse, indipendentemente da una eventuale azione emotossica diretta dei sulfamidici, possono agire in diverso modo sulla crasi sanguigna o almeno concorrere in maggiore o minore misura all'eventuale effetto tossico del farmaco somministrato.

D'altro lato altre statistiche ed osservazioni sono raccolte su materiale umano totalmente diverso e cioè o soggetti sani oppure affetti da malattie veneree, circoscritte, a scarso risentimento generale o da modeste

infezioni locali da piogeni e del tutto apiretici. È evidente che le conclusioni ottenute sul primo tipo di soggetti non possono essere estese al secondo gruppo. Ad es. anche il semplice fatto che il malato sia febbrile o no può avere importanza nel determinare diversità d'azione dei sulfamidici, poichè questi, secondo WHITE e PARKER eserciterebbero a 40° azione alquanto più intensa che a 37°.

Un altro fattore di divergenza è la varietà delle dosi somministrate (BOERI G., GAMNA C., FERRANNINI L. ed altri).

È noto ormai che i casi mortali o gravi di agranulocitosi o di altri inconvenienti si sono avuti spesso in pazienti che avevano ricevuto grandi dosi di sulfamidici, a volte dosi eccezionali.

La durata del trattamento è anch'essa un fattore importante di varietà dei risultati ottenuti; anche piccole dosi ripetute molto a lungo hanno dato nelle mani di alcuni AA. lesioni importanti. Ricordiamo però che secondo le attuali vedute, un trattamento molto prolungato non avrebbe effetto utile, nè giustificazione dottrinale (GAMNA, MAROTTA, ecc.).

In Italia le dosi somministrate ordinariamente sono di 15-25 gr. in media in cinque o dieci giorni ed è praticamente utile sapere se queste dosi somministrate a soggetti sani nel corso del tempo indicato, determinano — per loro diretta azione tossica — effetti dannosi sulla composizione del sangue, prescindendo dal problema generale dell'azione della sulfamide sul sangue stesso.

Un'importante causa di diversità d'effetto è anche la diversa natura chimica del preparato usato. Spesso non ne viene riferita la formula esatta e di fronte a tanta molteplicità di nuovi composti è da chiedersi se i risultati ottenuti da qualche A. non siano da attribuirsi più al singolo prodotto che non all'azione propria della sulfamide in genere.

È interessante a questo proposito ricordare che i 61 casi mortali avuti in America nell'ottobre 1937 furono dovuti non al sulfamide ma al solvente, il glicole dietilenico (citato da MESSINI). Anche la via di introduzione ha la sua importanza; la via endovenosa è più tossica, tanto che oggi è consigliato di ricorrere sempre, purchè possibile, alla via orale.

Alcuni AA. (SCIMONE V. ed altri) ricordano che vi possono essere incompatibilità ancora non conosciute, oltre quella nota con lo zolfo, con altri medicamenti contemporaneamente somministrati; di conseguenza possono verificarsi effetti tossici di un'associazione di farmaci più che della sulfamide. Infine, non si può trascurare il fattore individuale che gioca una parte nota nel determinare le sensibilità e le reazioni anche a farmaci (As, J, Bi, Hg, chinina, ecc.) entrati senza riserve nella pratica comune.

Il singolo caso studiato può essere tarato e meiopragico precedentemente al trattamento sulfamidico e questo essere stato la causa non determinante, ma semplicemente rivelatrice.

Ecco dunque che tutta una serie di fattori rende conto della varietà dei risultati, che non può non sorprendere chi si accinge allo studio della letteratura sull'azione emotossica della sulfamide.

In queste ricerche io ho perciò voluto mettermi in condizioni possibilmente ben definite e costanti ed ho perciò sperimentato sull'uomo sano. Ho voluto infatti considerare una eventuale azione emotossica della sulfamide in sè e per sè, evitando per quanto possibile la concorrenza di altri fattori di danno. Per quanto riguarda le dosi giornaliere, la via di somministrazione e la durata del trattamento, ho ritenuto utile di studiare l'azione del farmaco ponendomi nelle condizioni più comunemente realizzate, almeno in Italia, nella maggioranza delle malattie, in cui la sulfamide agisce potentemente e risolutivamente.

Fra i lavori che precedono il mio, ricordo particolarmente quello di PENATI e BELLOMO, perchè anch'esso eseguito su soggetti sani. I citati autori, nei cinque casi studiati, hanno osservato, somministrando per 15 giorni un grammo al giorno di sulfamido-piridina, un aumento netto e costante del ricambio emoglobinico, in media del 50 % dei valori iniziali, accompagnato ad una costante caduta dei valori della serie rossa (400.000-700.000), con orientamento macrocitico ipercromico, spesso associato a lieve aumento reticolocitario, e talora a lieve innalzamento della bilirubinemia.

Nel campo delle malattie veneree, a scarso risentimento generale, la maggioranza degli AA. non ha osservato, con dosi ordinarie di sulfamidici, alterazioni ematiche degne di rilievo (TRUFFI, SIRIBANI, BELTRAMINI, CIARROCCHI, SANTORI, REGINATO, FERRARI, MIDANA e RANIERI, ecc. per non citare che alcuni).

Ho eseguito le mie ricerche in 16 adulti, convalescenti di malattie lievi e non incidenti sulle condizioni generali e sulla crasi sanguigna (neuralgie reumatiche, eritema nodoso, colecistite cronica, tonsillite cronica afebbrile, ecc.).

Ho somministrato, dopo sospensione di ogni altra terapia, per la durata di 5-7 giorni, tre gr. al giorno di sulfamide, sulfamido-piridina, sulfamido-metiltiazolo, frazionati in 3 dosi di 1 gr. l'una per via orale. Durante il trattamento i p. hanno evitato i purganti salini, le uova, e in genere le sostanze a forte contenuto di solfo.

Prima di iniziare il trattamento sulfamidico veniva determinato il ricambio emoglobinico, l'urobilinuria, la resistenza globulare, l'esame emocromocitometrico del sangue, con formula di ARNETH, i reticolociti. Alla

fine del trattamento furono ripetuti gli stessi esami nelle medesime condizioni.

Per l'emoglobina mi sono servito della scala di Sahli. Ho ricercato qualitativamente l'urobilina con il metodo di SCHLESINGER, dosandola in U.T. secondo TERWEN-MELLI, quando era possibile. Per la determinazione del ricambio emoglobinico ho preferito servirmi del metodo di Terwen-Melli: tale metodo non è, a detta dell'autore stesso, molto sensibile, ma noi lo usiamo da molti anni ed abbiamo visto che risponde egregiamente alle esigenze cliniche di rivelare alterazioni del ricambio emoglobinico di sicura importanza patologica; la stessa scarsa sensibilità del metodo maschera infatti l'intervento di fattori non specifici di variazione.

Secondo la nostra esperienza, variazioni dell'indice emolitico di una-tre unità, non hanno per lo più, almeno nelle nostre mani, valore patologico netto.

I valori ottenuti sono raccolti nella tabella unita.

Numero	Caso	Dose	Globuli bianchi	Globuli rossi	Emo- globina	Valore glo- bulare	Reti- colociti ‰	Resistenza globulare	Biliru- binemia in mgr. ‰	Urobilina	Urobilino- geni in mgr. ‰	
1	Guarita di peritonite t.b.c. essudativa.	S. gr. 15 (3 × 5)	60 64	466 422	90 84	0,92 1,00	2 5	3,4 - 4,6 3,4 - 4,4	— —	assente »	— —	0,81 0,91
2	Asma bronchiale.	S. gr. 15 (3 × 5)	85 72	479 451	90 90	0,95 1,00	< 1 6	3,0 - 4,4 3,0 - 4,0	< 0,5 »	pres. < 6 U. T. idem	96 384	0,46 1,80
3	Tonsillite cronica apirettica.	S. gr. 15 (3 × 5)	84 86	490 455	98 90	1,00 1,00	1 3	3,4 - 4,2 3,4 - 4,6	< 0,5 »	assente »	80 96	0,40 0,42
4	Esiti di annessite gonococ- cica.	S. gr. 21 (3 × 7)	80 60	403 469	79 70	0,98 0,76	2 5	3,2 - 4,4 3,2 - 4,4	< 0,5 »	assente »	192 220	0,92 0,95
5	Convalescente di paresi fac- ciale sin. da herpes zoster.	S. gr. 18 (3 × 6)	79 60	437 425	81 80	0,94 0,95	2 6	3,6 - 4,6 3,6 - 4,6	< 0,5 »	pres. < 6 U. T. idem	204 256	1,20 1,35
6	Pregressi reumatismo arti- colare sub-acuto.	Sp. gr. 15 (3 × 5)	74 70	410 415	75 73	0,91 0,87	— —	3,6 - 4,2 3,6 - 4,2	— —	assente »	117 135	0,60 0,70
7	Guarita da disturbi motori funzionali.	Sp. gr. 15 (3 × 5)	63 69	470 500	90 88	0,95 0,88	— —	3,8 - 4,6 3,8 - 4,6	— —	assente »	48 48	0,40 0,40
8	Rene ectopico.	Sp. gr. 15 (3 × 5)	80 78	467 450	87 85	0,95 0,94	1 3	3,6 - 4,6 3,6 - 4,6	< 0,5 »	assente »	160 185	0,87 0,95

S. = Sulfamide.
Sp. = Sulfamide-piridina.
Stm. = Sulfamide-metilazolo.

Numero	Caso	Dose 1	Globuli bianchi	Globuli rossi	Emo- globina	Valore glo- bulare	Reti- colociti ‰	Resistenza globulare	Biliru- binemia in mgr. %	Urobilina	V. T. nelle 24 ore	Indice emo- litico
9	Tonsillite cronica.	Sp. gr. 21 (3 × 7)	98 89	480 495	85 84	0,88 0,80	1 5	3,6 - 4,4 3,8 - 4,4	< 0,5 »	assente »	260 385	1,20 1,77
10	Paresi braccio sinistro in re- gressione.	Sp. gr. 18 (3 × 6)	46 72	420 437	85 100	1,00 1,10	3 6	3,6 - 4,6 3,6 - 4,6	< 0,5 »	assente »	60 46	0,30 0,20
11	Colecistite cronica.	Sp. gr. 18 (3 × 6)	90 76	416 350	64 68	0,77 0,90	8 7	3,8 - 4,6 3,8 - 4,6	< 0,5 »	assente »	— —	— —
12	Guarita di eritema essuda- tivo polim.	Sp. gr. 18 (3 × 6)	65 62	516 510	92 92	0,90 0,90	1 2	3,6 - 4,6 3,6 - 4,6	< 0,5 »	pres. < 6 U. T. idem	144 80	0,87 0,75
13	Ascariadiasi.	Smt. gr. 15 (3 × 5)	79 89	405 445	65 65	0,81 0,73	< 1 5	3,3 - 4,6 3,6 - 4,6	< 0,5 »	assente »	— —	1,10 1,17
14	Ptosi viscerale.	Smt. gr. 18 (3 × 6)	110 106	470 486	82 75	0,87 0,78	3 6	3,6 - 4,2 3,6 - 4,2	< 0,5 »	assente »	120 280	0,56 1,44
15	Nevrite sciatica in regres- sione.	Smt. gr. 15 (3 × 5)	93 56	530 517	70 76	0,66 0,74	< 1 4	3,2 - 4,4 3,2 - 4,4	0,7 < 0,5	assente »	211 288	1,11 1,40
16	Nevralgia reumatica del bra- ciale destro; guarita.	Smt. gr. 15 (3 × 5)	75 73	493 484	68 78	0,60 0,81	1 3	3,4 - 4,2 3,4 - 4,2	< 0,5 »	tracce minime »	134 319	0,60 1,20

1 S. = Sulfamide.
Sp. = Sulfamide-piridina.
Smt. = Sulfamide-nettilozolo.

RISULTATI

Globuli bianchi. — In nessun caso vi è stata una diminuzione sotto i valori normali. Vi è stata una netta caduta di 2000 e più, in 3 casi; nei rimanenti casi la caduta spesso riscontrata è talmente lieve da rientrare nel limite dell'errore o della normale oscillazione. Per quanto riguarda l'esame citologico, non riporto i risultati per brevità, ma li riassumo: la formula non ha subito particolari alterazioni a carico di nessuno dei componenti: in particolare non ho mai notato neutropenia; gli eosinofili sono aumentati in misura lieve in 7 casi, invariati o diminuiti nei rimanenti.

In rapporto allo schema di Arneth, non vi è stata alcuna tendenza ad un deciso spostamento verso sinistra.

Globuli rossi. — Per lo più indifferenti, con oscillazioni trascurabili. Solo in 3 casi vi è stata una caduta di 660.000, 440.000, 350.000, mentre in 2 casi vi è stato un aumento di 660.000 e 400.000. Mai ho notato alterazioni morfologiche dei globuli rossi o forme nucleate.

Emoglobina. — Per lo più indifferente, con lieve caduta, superiore al limite di errore, in 4 casi (6-9 unità Sahli).

Valore globulare. — In 8 casi vi è stato un aumento di modico grado. Una sola volta (caso 10) il valore globulare ha superato l'unità, essendo però il valore di partenza di 1.

Reticolociti. — Aumento pressochè costante di modicissimo grado e cioè da 1-3 ‰ a 3-6 ‰.

Resistenza globulare. — Assolutamente e costantemente indifferente.

Per quanto riguarda le indagini tendenti a studiare una aumentata attività emocateretica, l'urobilina non è mai comparsa dopo trattamento sulfamidico; nei casi in cui all'inizio era presente in piccole tracce, non è aumentata. La bilirubinemia non ha subito alcuna modificazione, risultando costantemente nei limiti fisiologici sia prima che dopo il trattamento sulfamidico.

Attualmente l'urobilina è ritenuta un segno di significato modesto nella valutazione del ricambio emoglobinico ed anche la bilirubina del sangue è un indice meno sensibile del dosaggio del bilinogeno fecale, perchè nelle sindromi emolitiche la eccedenza di bilirubina prende in massima parte la via della bile e solo in piccola parte si accumula nel sangue (GREPPI).

Nei nostri casi non osservammo mai modificazioni decise dell'indice emolitico. In 7 casi vi fu un lieve aumento delle U.T. fecali, ma scompagnato da diminuzione del numero delle emazie.

Per quanto riguarda le condizioni generali, su 16 casi studiati non è stato avvertito nessun disturbo in 9 di essi; nei restanti 7 si sono avuti disturbi digestivi di scarsa importanza, astenia lieve, cefalea, che sono regrediti completamente in seguito alla sospensione del farmaco.

Concludendo, l'unica modificazione che ho osservata fu un modestissimo aumento dei reticolociti, che, unito al lieve aumento della bilina fecale, può far pensare ad una accelerazione compensata del ricambio emoglobinico di così lieve entità, da non produrre modificazioni apprezzabili della bilirubinemia.

Nulla di notevole all'esame del comportamento quali- e quantitativo dei leucociti.

Ritengo perciò che non si possa parlare senz'altro di una azione emotossica diretta dei composti sulfamidici somministrati nelle dosi abituali.

RIASSUNTO. — L'A. ha somministrato a 16 adulti normali 3 gr. al giorno per os di prodotti sulfamidici per una dose complessiva di 15-21 gr.

Non ha riscontrato alcuna alterazione apprezzabile a carico degli elementi figurati del sangue; ha notato un modicissimo aumento dei reticolociti e della bilina fecale.

In base a questi risultati l'A. pensa che i prodotti sulfamidici, somministrati in dosi ordinarie per 5-7 giorni a soggetti in condizioni generali non gravemente compromesse, non esercitino azioni emotossiche degne di rilievo e di preoccupazione.

BIBLIOGRAFIA

- BARASCIUTTI A. e TONDI I., « Giorn. di Clin. Med. », 21, 1007, 1940.
BELTRAMINI A., « Giorn. It. di Dermat. e Sifilologia », fasc. 11, 1938.
BICKEL, « Schweiz. med. Wochenschrift », 25 maggio 1940.
BOERI G., « Athena », 10, 8, 1941.
CEPPELLINI P., « Notiz. di diagnost. e ter. », 14, 2, 1940.
CIARROCCI L., « Il Policlin. - Sez. pratica », 48, 291, 1941.
DONATELLI L. e PAPINI A., « Il Policl. - Sez. medica », 47, 429, 1940.
FERRANNINI L., « La Med. Intern. », 48, 319, 1940.
FERRARI A. V., « Il dermosifilografo », n. 5, 1939.
GAMNA C., « Gazz. Med. Ital. », 99, 338, 1940.
GIAMMARINARO G., « Ospedale Magg. », 27, 501, 1939.
MAROTTA R., « Athena », 10, 21, 1941.
MASSARA M., « Rif. Med. », 56, 345, 1940.
MELLI G., « Riv. di Clin. Med. », 28, 530, 1927.
MESSINI M., *Terapia clinica*. U.T.E.T., vol. II.
MIDANA A. e RANIERI G., « La Med. Contemp. », 1940.
PENATI F. e BELLOMO E., « Giorn. R. Accad. Med. di Torino », 103, 95, 1940.
PERRONCITO G., « Boll. Soc. Med. Chir. di Pavia », fasc. VI, 1938.
REGINATO E., « La Rif. Med. », 55, 1418, 1939.
SANARELLI G., « L'attualità medica », n. 1-2, 1940.
SANTORI G., « Il Policl. - Sez. pratica », 46, n. 49, 1939.
SCIMONE V., « Boll. Acc. Med. Pistoiese », 12, 3, 1939.
SIRIBANI M., « La Med. Intern. », 48, 159, 1940.
TRUFFI M., « Gazz. Med. It. », 100, 1, 1941.
— « La Med. Intern. », 48, 57, 1940.
WHITE e PARKER, citati da BORGHI B. in « Rass. Clin. Scient. », 18, 373, 1940.

344290

