

Prof. ATTILIO OMODEI-ZORINI

*MB 1373/54*

Direttore della Clinica Tisiologica dell'Università di Roma e dell'Ospedale Sanat.  
« Carlo Forlanini » - Roma

*15*  
*33 i*

Recenti acquisizioni nel campo  
della chemioterapia antitubercolare

*15*  
*33 i*

Estratto da «CLINICA NUOVA»

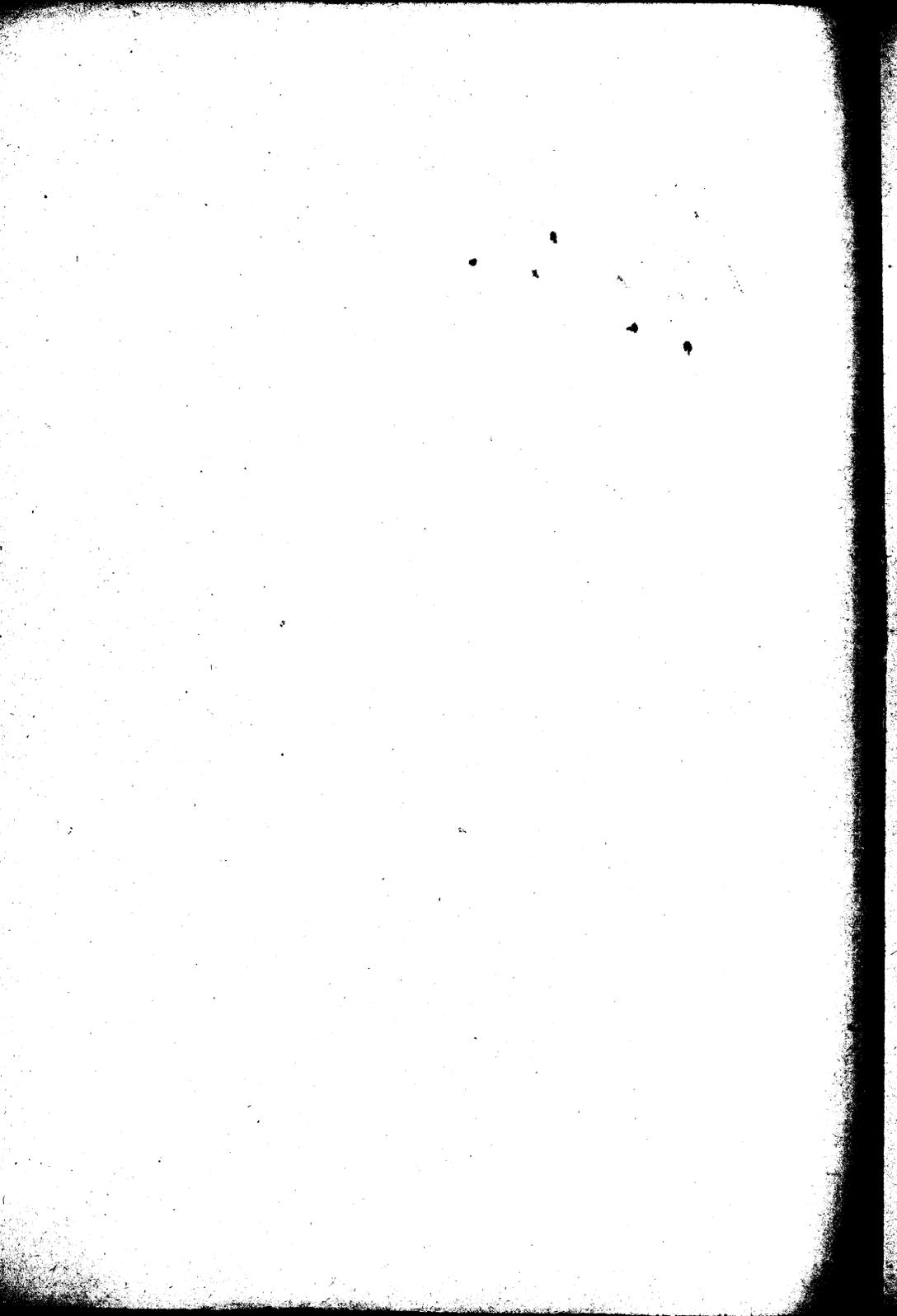
Gennaio-Febbraio 1947 A. III - N. 1-2

«CLINICA NUOVA»

RASSEGNA DEL PROGRESSO MEDICO INTERNAZIONALE

DIREZIONE, REDAZIONE, AMMINISTRAZIONE

ROMA - VIALE XXI APRILE, 13 - TEL. 82458



NON È FORSE inesatta l'osservazione che dopo ogni grande guerra mondiale viene stimolata la ricerca di un efficace rimedio chemioterapico della tubercolosi, probabilmente in conseguenza della inevitabile recrudescenza dell'endemia tubercolare proveniente da questi flagelli che scuotono dalle fondamenta l'edificio della civiltà umana. Dopo il primo conflitto mondiale nacque la « Sanocrisina » ; dopo quest'ultimo sembra sorgere all'orizzonte scientifico la « streptomicina » e qualche altro preparato analogo.

Un grande fervore di ricerche ha pervaso i laboratori di tutte le nazioni, ma specialmente dei Paesi anglosassoni, di gran lunga più ricchi di uomini e di mezzi scientifici, ed una nobile gara si è accesa, specie dopo la scoperta della penicillina, allo scopo di trovare una sostanza che agisca anche sul micobatterio della tubercolosi incistato nell'organismo umano.

Infatti, questa sembra essere la via più feconda, dopo i trionfi della collassoterapia di Forlanini e della cura sanatoriale climatica, che hanno raggiunto uno sviluppo massimo, e non sembrano suscettibili di ulteriore progresso, se non in dettagli tecnico-organizzativi, avendo d'altra parte un campo d'azione relativamente limitato.

La sanocrisina, o meglio, l'auroterapia ha fatto il suo ciclo e non ha corrisposto alle speranze iniziali; essa è ben lungi, non diciamo dall'essere una « terapia magna sterilisans » — come con volo pindarico pretendeva il danese Möllgard — ma persino dall'esercitare una sensibile azione benefica nella maggioranza dei casi di tubercolosi polmonare ed ha al suo passivo numerose controindicazioni.

Rimane di gran moda la terapia calcica, per quanto un gran numero di Autori, a cominciare da Mauver e Wells fino dal 1923, hanno dimostrato che essa non ha alcuna azione specifica sul bacillo di Koch. Scoz e Cattaneo hanno, tra gli altri, dimostrato che certi preparati di calcio sensibilizzano maggiormente l'organismo verso le tossine tubercolari. Tuttavia ad alcuni non si può disconoscere una certa azione, anche se indiretta, attraverso la regolazione del sistema neurovegetativo, che ne giusti-

fica l'uso. E' certo però che, volendo usare il calcio nella tubercolosi, è opportuno associare al calcio la vitamina C, in forti dosi, la quale mediante la sua elevata proprietà riducente è capace di influenzare i potenziali ossido-riduttivi cito-umoral, alterati dall'infezione tbc., riportandoli verso la norma. Analogamente alla vitamina C si comportano anche altre sostanze, aventi carattere riducente, e fra queste l'iposolfito, la cisteina, il glutatione ridotto (Cattaneo).

Per queste considerazioni la combinazione del calcio con l'iposolfito sotto forma di iposolfito di calcio, oppure l'associazione del calcio con la vitamina C rappresentano al presente la terapia calcica più razionale.

Esse possono essere raccomandate, se non a scopo chemioterapico e ricalificante sui focolai tubercolari (il che effettivamente non si verifica), a scopo di regolatore dei sistemi ossidoriducenti per il loro benefico influo sulle condizioni di nutrizione e crasi sanguigna.

#### LA SULFAMIDOTERAPIA

Nel 1935 iniziano le ricerche sui sulfamidici.

Rich e Follis per primi nel 1938 annunziano l'effetto inibente dei sulfamidici nella tubercolosi sperimentale delle cavie, ma i risultati non furono confermati da altri ricercatori.

Successivamente Feldman e Hinshaw e Mose proposero un nuovo preparato sulfamidico, il « promin » P-P'-diaminodifenilsulfone-N-N1-didestrosio sulfonatosodico) che in via sperimentale ha dato dei buoni risultati (somministrato a cavie infettate, alla dose di 300-400 milligrammi al giorno, per un lungo periodo, ha dato una regressione spesso completa delle alterazioni tubercolari), ma nell'uomo anche in piccole dosi si è dimostrato pericoloso, potendo provocare gravi forme di anemia emolitica. La caratteristica di questo preparato risiede nella presenza nelle sue molecole del gruppo  $SO_2$  che lo fa distinguere dai sulfamidici nelle cui molecole c'è il gruppo  $SO_2 \cdot NH_2$ .

Altri preparati sulfonici sono dati dal diazone e dal promizolo che hanno una minore azione tossica del precedente e sono stati provati abbastanza largamente anche sull'uomo. Un lavoro recente di Hinshaw, Feldman e Phuetze riporta le storie di 85 pazienti trattati, di cui circa il 75 % venne sottoposto a un lungo trattamento (anche di 300 giorni).

I risultati clinici sulle forme polmonari, meningee, miliari, sono stati poco convincenti e per lo più transitori. Più significativi i successi registrati nella terapia di forme di tubercolosi extra polmonare (tubercolosi cutanea, tuberculidi, linfoadeniti tubercolari ecc.).

Presso l'Istituto « Forlanini » Savarino e Lucchesi si sono pure interessati dell'argomento fin dal 1943 e hanno pubblicato varie memorie dalle

quali risulta confermata una notevole azione inibente dei sulfoni in vitro e nella tubercolosi sperimentale; sono in corso le esperienze su alcune forme di tubercolosi umana e specialmente sugli empiemi tubercolari.

Ma, in complesso, bisogna riconoscere che la terapia sulfamidica è fallita fino ad oggi nel campo della tubercolosi umana.

#### ALTRI TENTATIVI DI TERAPIA ANTITUBERCOLARE

Nel 1945 vennero resi noti dalla stampa quotidiana, anche prima che ricevessero il vaglio delle società scientifiche, i risultati ottenuti da Chorine all'Istituto « Pasteur » con la vitamina P.P. (amide nicotinic) nella tubercolosi sperimentale ed umana. Morelini che si è recato a Parigi lo stesso anno, ha già riferito in proposito all'Istituto Forlanini e su questa rivista. Tale rimedio veniva somministrato ad alte dosi (gr. 1 per ogni 10 Kg. di peso) per via orale o parenterale e sembrava determinare un miglioramento dei sintomi funzionali e subiettivi, mentre nella grande maggioranza dei pazienti non si sono osservate modificazioni sensibili del reperto obiettivo e radiologico. Anche le ricerche cliniche di controllo praticate all'Istituto Forlanini su casi gravi di tubercolosi polmonare non sono state finora soddisfacenti. Continuano le indagini sperimentali e nei casi di tubercolosi infantile, ove l'azione della vitamina P.P. sembra più marcata. Comunque, non si può riconoscere all'amide nicotinic alcuna azione specifica o chemioterapica contro la tubercolosi (Cattaneo), ma soltanto una azione favorente i processi metabolici dell'organismo tubercolotico, in collegamento con la funzione delle codeidrogenasi I e II, di cui la nicotinamide rappresenta il coenzima.

In epoca del tutto recente vanno segnalati altri tentativi terapeutici che sono stati giustamente messi in luce dal Cattaneo, nella sua brillante relazione tenuta al convegno Umbro-Laziale della Tubercolosi (29 ottobre 1946). Il primo si riferisce all'esperienza del Lehmann che ha ottenuto una forte inibizione nello sviluppo dei bacilli di Koch in vitro, aggiungendo ai terreni di coltura dell'acido *p*-aminosalicilico che ha un'azione antagonista dell'acido salicilico (fattore favorente il metabolismo batterico, nel caso specifico del b. K.). Il secondo è meritevole di maggiore considerazione, perchè fa intravedere la possibilità di trasformare anche un costituente cellulare batterico in un inibitore dello sviluppo del microrganismo. Esso è dovuto al Buu-Hoi che si è posto il quesito di modificare la formula chimica degli acidi grassi ramificati estraibili dal bacillo di Koch e specialmente dell'acido ftioico in modo da ottenere dei prodotti antagonisti dello sviluppo batterico. E' noto che l'acido ftioico è capace da solo di riprodurre un tipico tessuto tubercolare negli animali da esperimento e questa sua azione è dovuta alla sua struttura di acido triacilacetico, ossia di acido superiore ramificato in posizione  $\alpha$ , tanto è vero che altri

acidi grassi superiori triacilchetici, preparati per sintesi, hanno le stesse proprietà biologiche.

Su queste sostanze il Buu-Hoi ha praticato delle trasformazioni chimiche, modificando il gruppo funzionale e lasciando integra la struttura fondamentale, sostituendo cioè la funzione acida con quella aminica :



Cattaneo ha ripetuto le stesse esperienze su alcuni acidi grassi ramificati ottenuti per sintesi ed ha ottenuto egli pure dei composti capaci di inibire in vitro lo sviluppo del bacillo di Koch.

Tali ricerche sono in corso presso l'Istituto Forlanini, ma non si hanno ancora risultati sulla tubercolosi umana.

#### LA TERAPIA ANTIBIOTICA

Ma le maggiori speranze sono rivolte — come è naturale — al gruppo degli *antibiotici microbici*. L'interesse per queste ricerche è stato destato dalla scoperta della penicillina e di preparati analoghi. La penicillina non ha una azione batteriostatica sul bacillo di Koch e non può quindi avere applicazione diretta in tisiologia. Tuttavia, è stata largamente usata quest'anno anche nell'Istituto Forlanini nel campo degli empiemi tubercolari e associati metapneumonici e soprattutto nei casi sottoposti a collassoterapia chirurgica (toracoplastiche e pneumotoraci extrapleurici) allo scopo di prevenire o di migliorare le temute complicazioni suppurative e le broncopolmoniti da aspirazione. Una risposta definitiva al primo quesito non si può ancora dare; si può soltanto asserire che per lo più la sua azione è manifesta solo quando l'empiema è inquinato da germi comuni, ma sfortunatamente nel maggior numero dei casi è temporanea e legata al periodo di trattamento.

Invece l'impiego della penicillina si è rivelato utile nella chirurgia toracica, tanto che essa viene iniettata a dosi generose, sia nei cavi extrapleurici, sia nelle ferite da toracoplastica e per via parenterale, e viene di solito continuata nella prima settimana dopo gli interventi. Anche alcuni empiemi peripleurici da stafilococco vennero parimenti dominati da un trattamento penicillinico.

Altre sostanze ad azione antibatterica sono state estratte da batteri, actinomiceti, alghe, funghi, licheni e persino da piante superiori. Alcune di esse si sono dimostrate attive sul bacillo di Koch e possono quindi rap-

presentare degli obiettivi di ricerche per trovare un rimedio efficace contro la infezione tubercolare. Essi sono:

Actynomices lavendulae . . . . .	Streptotricina
Aspergillus flavus . . . . .	Acido aspergillico
Aspergillus fumigatus . . . . .	Fumigatina e Aspergillina
Aspergillus ustus . . . . .	Ustina
Bacillus licheniformis . . . . .	—
Bacillus subtilis . . . . .	Subtilina
Fusarium javanicum . . . . .	Javanicina
Streptomices griseus (Actynomices) . . . . .	Streptomicina
Clitocyba candida . . . . .	Clitocybina
Allium sativum . . . . .	Allicina
Ranunculus bulbosus . . . . .	—
Stephania cepharanta . . . . .	Cefarantina

Tra tutte le sostanze antibiotiche antitubercolari, la *streptomicina* sembra essere la più promettente ed è la più nota. A proposito di questa sostanza si va ripetendo lo stesso fenomeno già segnalato per la vitamina P.P. Le divulgazioni fatte sui giornali politici da giornalisti e da medici, del tutto inopportune e intempestive, non raggiungono altro scopo che quello di creare delle facili illusioni in molti poveri malati e di favorire uno stato di agitazione, se non di vera psicosi collettiva a tutto danno della tranquillità e dell'ordine dei Sanatori, già scossi per motivi di altro genere. E' facile, poi, immaginare come possono fiorire su questi prodotti delle ignobili speculazioni, tenuto conto dell'altissimo costo di produzione e di vendita delle sostanze (un ciclo completo di cura streptomycinica costa in America la bellezza di cinquemila dollari!). Perciò la Federazione Nazionale per la Lotta contro la Tuberculosis nei recenti convegni scientifici regionali, tenuti in Emilia, Lazio, Puglia, ecc., ha richiamato l'attenzione delle Autorità e specialmente della Direzione Generale di Sanità Pubblica e del gruppo Parlamentare Medico su questo doloroso fenomeno, ed ha votato vari ordini del giorno in cui si invita il Governo ad intervenire per impedire che vengano propalate nel pubblico notizie false o comunque premature su gravissimi problemi terapeutici, come quello della tubercolosi.

La streptomicina suscita senza dubbio delle speranze, ma lo stesso Comitato Americano per gli studi dei chemioterapici per incarico del quale è stato iniziato il 1° marzo 1946 un piano sistematico di ricerche proprio per stabilire il valore terapeutico della streptomicina nella tubercolosi umana, prevede che dati esaurienti e completi nei dettagli non si potranno avere prima di un periodo di almeno 5 anni. Dato l'interesse suscitato da questa sostanza in tutto il mondo scientifico, esporrò quelle cognizioni che ho potuto raccogliere al riguardo.

Essa è stata isolata da Waksman e coll. (Woodruff, Schatz, Bugie, ed altri) dallo *streptomices griseus*, coltivato su un terreno contenente glucosio, peptone, estratto di carne e cloruro di sodio in . . . . . Si

isola dal liquido di coltura mediante ripetute estrazioni con solventi organici; purificata si può ottenere allo stato cristallizzato sotto forma di cloridrato, solfato, ecc. e come tale alcune Case Americane lo mettono in commercio. Dallo studio dei suoi prodotti di demolizione pare che si sia arrivati a stabilirne la costituzione chimica; questa però non è stata ancora resa nota.

L'azione antibatterica della streptomina è già evidente anche a bassa concentrazione; essa è attiva su molti microbi sia Gram-positivi che Gram-negativi e tra questi l'*Eberthella typhosa*, *Pasteurella tularensis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Brucella abortus*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella scottmülleri*, *Hemophilus pertussis*, *Hemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* e molti altri oltre che sul micobatterio della tubercolosi, specialmente nella varietà umana (\*). La sensibilità dei microorganismi alla streptomina sembra dipendere più dal ceppo che dalla specie e pare che molti germi si abituino con una certa facilità ad essa, diventando streptomina-resistenti. La caratteristica, che le dà il maggior interesse, sta nel fatto che essa esplica azione antimicrobica su germi resistenti alla penicillina e come questa in molti casi sembra dare risultati veramente spettacolari.

Per quanto riguarda l'infezione tubercolare, dopo le prime esperienze sugli animali da laboratorio, si è passati allo studio dell'effetto nell'uomo. Nell'infezione sperimentale della cavia con ceppo umano Feldmann, Hinshaw e Mann trovarono che la streptomina dà risultati veramente soddisfacenti. Anche per la sua bassa tossicità essa si può effettivamente considerare come il rimedio più efficace fin qui trovato nel trattamento della tubercolosi sperimentale; tuttavia, i risultati non ci devono portare ad un troppo spinto ottimismo. E' noto che tra tubercolosi sperimentale e tubercolosi umana vi sono differenze sostanziali, pur essendo lo stesso l'agente eziologico; la tubercolosi nella cavia ha un decorso relativamente semplice e facilmente controllabile, mentre nell'uomo evolve in modo molto più complesso.

Un lavoro recente, comparso sul J.A.M.A. del 14 settembre 1946 riporta i risultati ottenuti da Hinshaw su 75 casi quasi tutti in gravi condizioni. Tra di essi figurano casi di meningiti, tubercolosi miliare, tubercolosi polmonare grave e senza collasso terapia, empiemi tubercolari; tra le forme extrapolmonari, casi di peritonite, tubercolosi renale, osteoarticolare e cutanea. I risultati sono riportati in sommario e mancano per lo più i dettagli clinici e radiologici dei singoli casi che potrebbero permettere una interpretazione migliore della eventuale efficacia terapeutica del rimedio. Hinshaw avrebbe osservato dei miglioramenti clinici e radiologici nelle forme produttivo-ematogene a tipo miliarico e in qualche altra forma clinica, miglioramento però temporaneo e strettamente legato al

(\*) Stefanini - *La streptomina* - Clinica Nuova - Vol. III, n. 9 - 1946.

periodo del trattamento. In linea generale, è degno di nota il fatto che, pur avendo somministrato individualmente nei malati di tubercolosi polmonare 3 gr. di streptomina al giorno, pari a 3.000.000 di unità per più mesi consecutivi non si è osservata, a detta dell'Autore, alcuna decisa modificazione del quadro morboso verso una guarigione. Da alcuni di questi soggetti si poterono ancora isolare ceppi di bacilli di Koch streptomicino-resistenti.

Si deve quindi rilevare, che i reperti sono troppo limitati e recenti perchè se ne possa dedurre una conclusione attendibile. La patogenesi e le varietà cliniche della tubercolosi polmonare sono tante da rendere molto lungo e indaginoso un controllo clinico-terapeutico sul valore del rimedio.

Ogni antibiotico, perchè possa essere usato come medicamento, deve soddisfare alle seguenti condizioni:

- 1) deve essere attivo in vitro sul germe patogeno, anche in presenza di peptone, pus, siero, sangue e prodotti dell'autolisi cellulare;
- 2) non deve essere tossico anche a forti dosi;
- 3) deve avere sicura efficacia nelle infezioni sperimentali.

Ma nel caso della tubercolosi noi dobbiamo anche tenere il massimo conto della resistenza propria del microbo e delle caratteristiche del tessuto caseoso.

Le difese naturali di cui dispone il bacillo di Koch lo rendono resistente all'attacco di qualsiasi agente esterno. L'alta percentuale di sostanza di natura grassa dà alla sua cellula un carattere liofobo, che ostacola l'imbibizione e la penetrazione del medicamento; per questo il rimedio deve raggiungere nel sangue e nei tessuti una forte concentrazione che va mantenuta per un periodo di tempo molto prolungato, onde il pericolo di fenomeni tossici.

La necrosi caseosa, la trombosi vascolare, lo stato ischemico dei tubercoli, la proliferazione di barriere cellulari, di capsule fibrose intorno ai focolai e alle caverne ostacolano notevolmente il contatto tra bacillo e medicamento e rendono ragione dei continui insuccessi finora ottenuti nella tubercolosi umana. Ma, oltre a ciò, il bacillo di Koch anche dopo morte, mediante la liberazione degli acidi grassi ramificati e specialmente dell'acido ftioico, è ancora in grado di produrre del tessuto tubercolare.

Tutte queste circostanze devono essere attentamente valutate da chi si accinge a tentativi di terapia antitubercolare e rappresentano un severo monito per chi sostiene di poter raggiungere gli stessi mirabili risultati che hanno coronato le ricerche in altre malattie infettive.

La tubercolosi anche da questo punto di vista è una malattia infettiva sui generis che si differenzia nettamente da tutte le altre.

Anche all'Istituto Forlanini da oltre un anno si sta lavorando intensamente su questo tema, per quanto il problema sia stato affrontato da altri punti di vista. Ma non siamo ancora in grado di annunciare risultati sperimentali, nè clinici.

351754

