

Mir B73/ 50
00

Dott. F. MARCONI, ass. e l. d. - Dott. S. CALAMARO, ass. v.

Curve sulfamidemiche da carico nei normali e negli epatopazienti

Estratto da «CLINICA NUOVA»
Settembre 1946 - A. II - N. 9

84

«CLINICA NUOVA»
RASSEGNA DEL PROGRESSO MEDICO INTERNAZIONALE
DIREZIONE, REDAZIONE, AMMINISTRAZIONE
ROMA - VIALE XXI APRILE, 13 - TEL. 82458

THE UNIVERSITY OF CHICAGO
LIBRARY

Abbiamo sottoposto un gruppo di individui sani (controlli) ed un gruppo di pp. affetti da varie epatopatie (ittero da occlusione, ittero catarrale, epatite epidemica, cirrosi epatica) al carico sulfamidico, allo scopo di studiare in essi il comportamento del tasso ematico della sulfamide libera (s. l.), totale (s. t.) e coniugata (s. c.).

E' ciò partendo dalle seguenti considerazioni:

- 1) ci si sarebbe offerta l'occasione di poter descrivere l'andamento delle curve sulfamidemiche negli epatopazienti, il che, almeno secondo quanto ci risulta dalla consultazione della letteratura, limitatamente alle contingenze attuali, non era stato ancora fatto;
- 2) l'andamento negli epatopazienti del tasso della s.l. e della s.c. poteva costituire fonte di osservazioni nei riguardi della controversa questione della «acetilizzazione» dei sulfamidici, ed avrebbe potuto portare un contributo allo studio del loro meccanismo d'azione;
- 3) si sarebbe potuto raccogliere qualche elemento per poter stabilire le indicazioni del trattamento sulfamidico in alcune epatopatie;
- 4) possibilità di riconoscere nei vari tipi di epatopatie un caratteristico andamento delle curve subamidemiche, e di dimostrare cioè un rapporto tra tipo ed entità delle lesioni epatiche e tipo delle curve sulfamidemiche così da poterle eventualmente utilizzare come mezzo di esplorazione delle condizioni epatiche.

* * *

Le esperienze sono state eseguite su quattro soggetti sani ed in un gruppo di venti pp. affetti da varie malattie epatiche (cinque casi di ittero catarrale, cinque casi di epatite epidemica, e cinque casi di cirrosi epatica), scelti nella casistica della nostra Clinica negli anni 1943-1944-1945.

Le esperienze sono state poco numerose in quanto che abbiamo voluto prendere in considerazione soltanto casi clinicamente, chirurgicamente o autopicamente sicuri nei riguardi della diagnosi.

Sono stati deliberatamente esclusi dalla nostra casistica quei pp. che alle prove funzionali epatiche dimostravano una troppo grave e conclamata insufficienza epatica e tutti quei casi in cui, per la presenza dei segni di compromissione renale, poteva apparire legittimo il sospetto di una interferenza di fattori renali nell'andamento delle esperienze, o il timore di ulteriormente portare nocimento al fegato o ai reni col carico sulfamidico.

Dobbiamo preliminarmente dichiarare che in un solo caso (di epatite epidemica) abbiamo dovuto riscontrare in seguito al carico sulfamidico un aggravamento delle condizioni generali che fu in breve tempo risolto col trattamento di insulina-glucosio

e di forti estratti epatici per iniezione; tutti gli altri pp. più o meno gravi, ed anche i cirrotici, in fase di scompenso portale ed alle soglie dell'insufficienza epatica, sopportarono benissimo il carico sulfamidico.

Tutti i pp., preliminarmente studiati dal punto di vista epatico e renale, tenuti alla stessa alimentazione (vitto bianco), ingerivano il giorno dell'esperimento alle ore 8 ed alle ore 11, insieme a qualche grammo di bicarbonato di sodio ed a qualche alimento, gr. 1,50 di Streptosil De Angeli (in tutto gr. 4,50 di para-amino-benzen-sulfamide nel periodo di tempo di 9 ore). I prelevamenti di sangue per i dosaggi venivano fatti alle ore 8, 11, 14, 17, 20, 23 del giorno dell'esperimento, ed alle ore 8 ed 11 del giorno successivo.

I dosaggi della s.l. e della s.t. nel sangue sono stati eseguiti secondo il metodo proposto da Marshall (1-2-3) e dallo stesso successivamente modificato (4). Dobbiamo far notare che sia per la somministrazione ai vari pp., sia per l'allestimento delle soluzioni campione del metodo di dosaggio, abbiamo adoperato lo stesso sulfamidico (la para-amino-benzen-sulfamide) e ciò a vantaggio della precisione del metodo che, del resto, nelle prove preliminari di aggiustamento e di controllo, ha pienamente corrisposto all'esattezza desiderata.

Le tabelle dei protocolli di tutte le esperienze eseguite, come anche quelle dei valori medi della s.l., della s.t. e della s.c. dei valori percentuali di quest'ultima rispetto alla s.t. ed i grafici relativi saranno riportati nel lavoro in extenso.

* * *

Le nostre esperienze hanno in primo luogo confermato il comportamento, del resto già noto [(Marshall e Coll (2-5), Long e Bliss (6)], della curva della s.l. dopo carico per via orale.

E' necessario far subito notare che la curva della s.l. alla 9^a ora dall'inizio dell'esperienza, e cioè dopo le tre somministrazioni di gr. 1,50 di para-amino-benzen-sulfamide, ha raggiunto il più alto livello nell'ittero catarrale (mgr. 7,46 %) accanto a quello dell'ittero da occlusione (mgr. 7,27 %) e dell'epatite epidemica (mgr. 6,93 %), mentre nel gruppo dei cirrotici si sono ottenuti valori sensibilmente più bassi (mgr. 4,46 %), rispetto ai valori normali (mgr. 4,93 %). Del resto anche all'inizio dell'esperienza (dopo 3 ore cioè dalla prima somministrazione di gr. 1,50 di sulfamidico) il tasso della s.l. si è dimostrato più alto nei gruppi dell'ittero da occlusione, ittero catarrale ed epatite epidemica (valori rispettivi di mgr. 4,33 %, 3,46 %, 3,93 %), in confronto a quelli dei normali (mgr. 2,01 %), mentre il valore ottenuto nei cirrotici è stato sensibilmente più basso (mgr. 1,64 %).

Importanti considerazioni si possono trarre dall'esame dai valori ematici della s.t. e particolarmente della s. c. Per i primi è sufficiente far notare che generalmente hanno seguito il comportamento della s.l. e poichè essi rappresentano la somma della s.l. più la s.c. è evidente che la loro altezza rispetto alla s.l. varia col variare del contenuto in s.c. In taluni casi patologici infatti, quando non può verificarsi l'acetilizzazione del farmaco, tutta la sostanza può circolare nel sangue ed essere eliminata nelle urine sotto forma di composto libero, risultando nulla la frazione acetilata [(Jasonni (7)], ed in questo caso evidentemente la cifra della s.t. corrisponderà a quella della s.l.

Ben più importante appare nelle nostre esperienze il comportamento della s.c. Mentre nei soggetti normali la s.c. ha presentato un massimo di concentrazione alla 9^a ora dall'inizio dell'esperienza e successivamente un livello di valori presso a poco costante, il che era in accordo con quanto era stato osservato da Marshall e coll. (2-5), e nel gruppo degli itteri da occlusione la curva ha mostrato un andamento progressivamente crescente; nel gruppo dell'ittero catarrale si è sempre os-

servata una cuspide di improvviso e netto aumento alla 15ª ora dall'inizio dell'epidemia, tendendo la curva precedentemente e successivamente a lentamente salire; nella epatite epidemica si sono sempre avuti due innalzamenti (alla 6ª ed alla 15ª ora) come se vi fossero state in corrispondenza due gettate in circolo di s.c.; nel gruppo della cirrosi epatica infine i valori della s.c. sono apparsi praticamente trascurabili ed hanno decorso ad un livello estremamente basso.

La quantità della s.c. dunque è risultata più abbondante nel gruppo dei soggetti normali minore e presso a poco uguale tra loro nell'ittero catarrale e nell'epatite epidemica, minore ancora nell'ittero da occlusione, quasi trascurabile nella cirrosi epatica. Appare quindi logico ritenere che il particolare comportamento delle curve della s.l. e della s.c. e della s.t. nei vari gruppi di epatopazienti sia riferibile alle particolari condizioni epatiche nelle quali si svolgevano gli esperimenti.

Sembra ormai accertato da numerose esperienze che il fenomeno della « acetilizzazione » della sulfamide e di tutti i prodotti simili e derivati avvenga nel fegato [Stewart e coll. (8-9)], mentre per la sulfopiridina sembra si possa ammettere, secondo le esperienze di Van Winkle e Cutting (10), anche una acetilizzazione extrapatrica. Secondo James (11), l'acetilizzazione della sulfamide rappresenterebbe una vera e propria sintesi protettiva allo scopo di rendere la sostanza meno tossica. Van Winkle e Cutting (10), studiando l'acetilizzazione della sulfamide e della sulfopiridina nel gatto e nel coniglio, hanno concluso che la sulfamide è facilmente acetilata nel gatto intero, nel fegato di gatto isolato e perfuso e nel gatto epatoectomizzato o eviscerato, cosa che indica che il fegato e la milza sono gli organi in cui avviene il processo di acetilizzazione; e che il coniglio epatoectomizzato non elabora mai s.c. mentre il coniglio normale ne elabora in quantità di circa il 60%. Liaci (12) studiando nel coniglio la diffusione e la distribuzione della para-amino-fenil-sulfamide nei vari organi, ha dimostrato, mediante la perfusione del fegato isolato, che il fegato modifica profondamente il sulfamidico, in modo tale da non poter più essere svelato col metodo colorimetrico usato dall'A.

Anche la bile ha importanza nell'assorbimento e nella escrezione dei sulfamidici; la colecisti sana possiede la capacità di concentrare il medicamento [Loutz (14), Paolantonio e Arduini (14), Bettmann e Spier (15)].

Ora, tornando alle nostre esperienze, nell'ittero catarrale in cui il danno epatico si verifica prevalentemente a carico del territorio parenchimale (così che molto precocemente, intensamente e quasi costantemente si rivelano le alterazioni della funzione glicoregolatrice epatica) e l'ittero è nettamente epatocellulare, le curve della s.l. e della s.t. hanno decorso ad un livello alto, e quelle della s.c. ad un molto basso livello rispetto ai normali, mentre la percentuale della s.c. presente nel sangue rappresentava meno della metà del valore nei soggetti normali.

Un comportamento molto analogo si è avuto nei casi di epatite epidemica in cui secondo le moderne vedute « la lesione epatica globale riguarda sia la componente parenchimale che quella mesenchimale e costituisce un quadro disfunzionale molto simile a quello noto dell'ittero catarrale » [Frugoni e Coppo (16)].

Ne l'ittero da occlusione la notevole altezza della curva della s.l. e della s.t. e la diminuita quantità della s.c. presente in circolo sono da riferirsi, oltre che all'ostacolato deflusso biliare, anche al danno epatocellulare che ne suole seguire quando la colostasi duri a lungo (si trattava nei nostri casi di ittero da occlusione perdurante da più di 5 settimane).

Riguardo infine al gruppo della cirrosi epatica la gravità e la sistematicità del processo cirrotico vero e proprio rendono sufficientemente conto della trascurabile quantità di s.c. trovata in circolo rispetto ai valori dei controlli.

Le nostre esperienze hanno messo dunque in evidenza che la quantità di s.c. presente in circolo si è comportata in maniera direttamente proporzionale alla maggiore

o minore efficienza funzionale del fegato, il che porta una conferma all'opinione che principalmente, se non esclusivamente, nel fegato avvenga l'acetilizzazione della sulfamide.

Ora, tenuto conto che il processo di acetilizzazione dei sulfamidici si ritiene sia compiuto dall'organismo per diminuirne la tossicità [(James (11), Jung (17)], e che alcune vitamine, particolarmente quelle del gruppo B₂ dimostrano una notevole influenza accelerante sui processi di acetilizzazione dei sulfamidici [(Jung (18)], e che infine alcuni disturbi che si osservano nel corso della terapia sulfamidica sono da attribuirsi ad una carenza vitaminica prodotta dai sulfamidici [Chiancone e Carrara (19)], si ritiene consigliabile associare ai sulfamidici, oltre ad una opportuna terapia vitaminica (vitamina B₂, ac. o amide nicotinic, ac. ascorbico) anche l'uso di estratti epatici particolarmente quando i sulfamidici debbono essere adoperati a lungo e a dosi generose, onde facilitare il loro meccanismo d'azione e limitarne la tossicità, e di raccomandare la terapia di protezione epatica (insulina-glucosio) in quegli epatopazienti in cui trova indicazione la terapia sulfamidica (epatocolangite, angiocolite suppurativa, ecc.).

Dobbiamo infine far notare che le curve dei valori medi della s.l., della s.t. e particolarmente della s.c. hanno dimostrato nei quattro gruppi di epatopazienti, in confronto al gruppo dei normali, un comportamento tale da far ritenere che un certo rapporto esista tra tipo ed entità della lesione epatica e tipo ed andamento delle suddette curve sulfamidemiche. Cosicché non appare fuor di luogo la proposta di introdurre anche la curva sulfamidemica da carico (particolarmente quella della s.c.) tra i mezzi di esplorazione delle condizioni epatiche. (Dall'Istituto di Clinica Medica Generale e Terapia Medica dell'Università di Roma - Direttore: Prof. C. Frugoni). (*)

BIBLIOGRAFIA

- (1) Marshall E. K. Jr, *Journ. Biol. Chem.*, 122, 263, 1937.
- (2) Marshall E. K. Jr, Cutting W. C., Emerson K. Jr, *J.A.M.A.*, 108, 953, 1937.
- (3) Marshall E. K. Jr, *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 36, 422, 1937.
- (4) Bratton C., Marshall E. K. Jr, *Journ. Biol. Chem.*, 128, 537, 1939.
- (5) Marshall E. K. Jr, Cutting W. C., Emerson K. Jr, *Science*, 65, 202, 1937.
- (6) Long P. H., Bliss E. A., The Mac Millan Company, New York, Ed. 1939.
- (7) Jasonni E., *Il Policl.*, *Sez. Med.*, 48, 421, 1942.
- (8) Stewart J. D., Rourke G. M., Allen J. G., *J.A.M.A.*, 110, 1885, 1938.
- (9) Stewart J. D., Rourke G. M., Allen J. G., *Surgery*, 5, 232, 1939.
- (10) Van Winkle W. Jr, Cutting W., *Journ. Pharm. and Exper. Ther.*, 69, 41, 1940.
- (11) James G. V., *Biochem. Journ.*, 33, 1688, 1939.
- (12) Liaci L., *Arch. Farmacol. Sper. e Sc. Aff.*, 67, 146, 1939.
- (13) Lutz W., *Klin. Woch.*, 18, 67, 1939.
- (14) Paolantonio U. e Arduini M., *Il Policl.*, *Sez. Med.*, 52, 22, 1945.
- (15) Bettmann R., Spier E., *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 41, 463, 1939.
- (16) Frugoni C., Coppo M., *Il Policl. Sez. Prat.*, 52, 65, 1945.
- (17) Jung E., *Berich.*, *Ztschr. Vitaminforsch.*, 1940.
- (18) Jung E., rec. in: *Saggiatore*, 96, 3, 1941.
- (19) Chiancone F. M., Carrara G., *Rass. Med.*, 22, 49, 1942.

353735

(*) Il presente lavoro spetta in parti uguali ai due AA.
Manoscritto pervenuto in Redazione nell'aprile 1946.



