

CLINICA DELLE MALATTIE TROPICALI E SUBTROPICALI DELLA R. UNIVERSITÀ DI NAPOLI
Direttore: Prof. IGINO JACONO

MEDULLA CANDIDO
SULLA CHEMIOTERAPIA SULFAMIDICA DELLA DISSENTERIA BACILLARE
(Contributo clinico)

Estratto dall'« Archivio Italiano di Scienze Mediche Coloniali e di Parassitol. »
Vol. XXIII (VIII della Nuova Serie) - 1942-XX



« EDIZIONI UNIVERSITARIE »

VIA V. VENETO N. 34-B - ROMA

Sulla chemioterapia sulfamidica della dissenteria bacillare

(Contributo clinico)

MEDULLA CANDIDO

In questi ultimi anni il problema di un'efficace terapia della dissenteria bacillare e delle sue comuni complicanze a carico dell'intestino si è imposto all'attenzione della classe medica, in considerazione del fatto che i vari rimedi più o meno specifici usati fino ad oggi, quali il vaccino, il batteriofago ed il siero, non si sono dimostrati di costante azione sicura ed efficace. Di trascurabile importanza pratica la vaccino e la batteriofagoterapia diggià cadute in disuso, la sieroterapia specifica, per la prima volta introdotta da SHIGA e KRUSE nella cura della dissenteria bacillare ed in seguito largamente sperimentata in tutte le parti del mondo, ha trovato fino ad oggi dei sostenitori ferventi accanto ad altri, non pochi, i quali mettono in dubbio la sua efficacia perchè praticamente si è visto che in alcuni casi il siero, anche se usato tempestivamente ed a dosi terapeutiche, non riesce ad avere ragione dell'infezione.

Da qui è originata la tendenza, manifestatasi nel campo medico da circa due anni, a sperimentare nella cura della dissenteria bacillare e delle coliti ulcerose croniche, etiologicamente definite o no, i nuovi preparati sulfamidici che tanto successo terapeutico hanno avuto nel campo delle infezioni cocciche.

A giudicare dai risultati piuttosto buoni ottenuti fino al presente dai vari Autori che ne hanno fatto l'esperimento, il parere spassionato circa tale impiego non può essere che favorevole; ed è doveroso esortare i cultori di medicina tropicale e gli internisti a continuare l'esperimento onde raccogliere una più estesa letteratura sull'argomento che permetta di pronunziarsi in modo definitivo sulla specificità o meno dei sulfamidici contro le infezioni intestinali sostenute eziologicamente dai bacilli dissenterici in «sensu lato».

È sotto questo punto di vista che ha ragione di essere la presente nota clinica colla quale mi propongo di far conoscere i risultati ottenuti da me con l'uso dei sulfamidici in alcuni casi di dissenteria bacillare venuti alla mia osservazione nei primi del c. a.

*
* * *

In una recentissima ed interessante nota di T. PONTANO (1) si legge che i sulfamidici sono stati adoperati nelle coliti ulcerose non appena l'esperienza clinica dimostrò che il loro uso poteva essere esteso oltre i limiti indicati dal DOMAGK nel 1935, e che risultati promettenti sono stati ottenuti in tre forme di colite ulcerosa: nella criptogenetica, nella dissenterica bacillare, e nella «Nicolas e Favre». Secondo l'A. i primi tentativi riguardanti la colite cronica ulcerosa criptogenetica rimontano al 1938 e sono quelli di BANNIK, BROWN e FORSTER (2) i quali in 9 casi trattati con la sulfanamide ottennero risultati incoraggianti, che fecero pensare ad un reale beneficio del rimedio, anche tenendo conto delle frequenti remissioni spontanee della malattia.

Altri nove casi di colite ulcerosa cronica vennero successivamente curati con la sulfanamide da COLLINS, il quale ottenne risultati eccellenti in otto, come ricordano RUSSEL e HADEN; e lo stesso COLLINS (3), nel 1940, riferì su 44 casi di colite cronica ulcerosa curati con sulfanilamide, azosulfamide e sulfanil più azosulfanil. In 40 casi egli ottenne la remissione continua e completa, e solo in 4 casi morte per perforazione o per grave diffusione del processo a tutto il colon. In base a tale risultato l'A. venne alla conclusione che «la sulfamide deve essere considerata una aggiunta alle usuali forme di cura e non rimedio specifico», e che essa ha «grande valore nelle forme tossiche».

Ma fin d'allora non mancarono i dissidenti a tale metodo di cura: così BARGEN (4) e SCHLICHE nel 1940 affermavano «che la sulfanilamide e l'azosulfamide nella cura della colite cronica ulcerativa era in un periodo di prova e che il suo uso non era senza conseguenze, specialmente nei casi delle varietà fulminanti»; ed in omaggio a tale principio essi non mettevano i sulfamidici neppure nel novero dei mezzi curativi, cosa che del resto, avevano pure fatto nello stesso anno WILLARD, PESSSEL, ecc. a proposito di 100 casi di colite ulcerosa. Sempre nel 1940, in America numerose riviste chirurgiche non tengono in

conto alcuno i tentativi di cura coi sulfamidici nelle coliti ulcerose croniche.

In Italia il primo a richiamare l'attenzione della classe medica sull'utilità dell'uso dei sulfamidici nella cura della colite ulcerosa cronica fu I. JACONO (5), il quale, illustrandone un caso, tra i mezzi curativi indicava i sulfamidici che secondo la sua «esperienza personale possono rappresentare un'arma preziosa in quei casi soprattutto in cui le manifestazioni principali sono rappresentate da febbre elevata e da evacuazioni di pus e sangue con stato generale a tipo settico». Questo indirizzo terapeutico ha trovato la conferma negli esperimenti clinici del PONTANO, il quale in 6 casi di colite ulcerosa cronica aspecifica ottenne risultati veramente soddisfacenti coll'uso dei sulfamidici, arrivando alla conclusione che «la cura sulfamidica nella colite ulcerosa cronica deve entrare trionfalmente nella pratica, con tutti gli onori di una cura che ha caratteristiche di specificità».

Analoghi brillanti risultati vengono riferiti nella rettocolite ulcerosa di NICOLAS e FAVRE, e sull'argomento ha portato il suo personale contributo il PONTANO.

Nel campo della dissenteria bacillare esperimenti di chemioterapia sulfamidica sono stati condotti sia in Italia che all'estero, specie in clinica pediatrica, tra il 1939 ed il 1941.

Per quanto riguarda l'estero sono da ricordare gli esperimenti di IONES e ABSEE, di GONNELLE, di LACOMTE, di MARSHALL, BRATTON, ecc.

IONES e ABSEE (6), nel 1939, trattarono 21 casi di dissenteria bacillare di FLEXNER con preparati sulfamidici, ed i risultati furono eccellenti per costanza e rapidità di azione. Questi risultati favorevoli furono successivamente confermati da GONNELLE (7), ed in varie comunicazioni alla Soc. des Hôpitaux da LACOMTE, PELLERAT, BRULÉ, ecc. Risultati ottimi, quasi miracolosi, si ebbero anche nelle forme dissenteriche da SHIGA, che abitualmente sono le più gravi; i pazienti spesso apparivano clinicamente guariti dopo 36-48 ore dalla somministrazione del rimedio.

Nella pratica pediatrica degne di nota sono le ricerche di MARSHALL, BRATTON, EDWARD e WALKER (8) portate sulla terapia della dissenteria bacillare infantile con la sulfaguanadina. Questi Autori sottoposero 17 fanciulli dissenterici alla terapia sulfaguanadinica, mediante somministrazioni particolarmente

abbondanti (cg. 10-20/Kg. all'inizio, e cg. 10/Kg. ogni 12 ore oppure cg. 5/Kg. ogni 4 ore).

Mentre da un lato constatavano che si potevano ottenere fortissime concentrazioni della droga nel contenuto intestinale, ed una assai modesta nel sangue, dall'altra ottenevano: in 10 casi un rapido e netto miglioramento delle condizioni generali con discesa della temperatura sotto i 38° e diminuzione delle scariche diarroiche al disotto di quattro, per lo più in 24 ore; in 7 casi miglioramento più lento, la quale cosa venne attribuita al fatto che il trattamento terapeutico era stato fatto in fase non sufficientemente precoce della malattia. Le ricerche batteriologiche nei casi anzidetti accertarono l'eziologia da B. di Flexner o da B. di Sonne, e la scomparsa dei germi patogeni dalle feci di pari passo con il trattamento terapeutico in tutti i casi, meno uno nel quale l'eliminazione dei bacilli dissenterici continuò irregolarmente durante e dopo la cura.

Per quanto riguarda l'Italia sono da ricordare gli esperimenti fatti da FORNARA, CARTIA, LOFFREDO, SAGGESE, VAGLIO, CAZZOLA, BOCCIA e CHIEFFI, SPOLVERINI e SCAPATICCI, e BOSELLI.

FORNARA (9 e 10) in casi di enterocoliti infantili da bact. coli e da B. di Flexner non ottenne risultati tangibili con l'uso dei sulfamidici, salvo un certo abbassamento della temperatura. CARTIA (11) e LOFFREDO (12) invece hanno ottenuto buoni risultati dall'uso della sulfopiridina nelle comuni forme di coliti acute muco-emorragiche osservate in bambini della prima e seconda infanzia. Per quanto i casi descritti da questi AA. non furono sottoposti ad accertamenti batteriologici e culturali, essi sono, almeno in parte, da catalogare tra le forme dissenteriche bacillari in base alla sintomatologia presentata. Anche VAGLIO (13) e SAGGESE (14) ottennero risultati favorevoli adoperando preparati tiazolici nella cura di forme tossiche gastroenteriche ed enterocolitiche in bambini della prima infanzia eziologicamente però non definite in quanto non sottoposte ad indagini di laboratorio.

Analoghi risultati favorevoli ottenne CAZZOLA (15) sperimentando un preparato tiazolico in 12 bambini affetti da enterocolite dissenteriforme. In questi casi, nei quali non venne stabilito l'agente eziologico, la temperatura che, come è noto, di solito impiega più giorni a declinare per lisi, scomparve in 4-5 giorni completamente mentre si ebbe la regolarizzazione dell'alvo contemporaneamente.

Esperimenti più accurati dal punto di vista clinico-cziologico-terapeutico sono quelli riferiti da G. BOCCIA e S. CHIEFFI (16) in una nota apparsa sulla *Riforma Medica* del c.a. In essa i due AA. hanno comunicato l'ottimo risultato terapeutico ottenuto da loro in quindici infermi affetti da dissenteria bacillare (dei quali 9 da SHIGA, 4 da FLEXNER, e 2 da SHIGA e FLEXNER) con l'uso di preparati tiazolici.

BOCCIA e CHIEFFI, i quali nel 1940 avevano compiuto in questa Clinica una serie di ricerche in vitro sull'azione antibatterica dei preparati sulfamidici e sulfamidopiridinici verso i batteri del tifo, paratifo A., coli, Morgan n. 1, dissenteria (SHIGA), paradissenteria (FLEXNER), metadissenteria (madampense), presentandosi in Clinica l'occasione ultimamente di avere a disposizione i detti infermi, hanno voluto sperimentare l'azione dei preparati tiazolici, per vedere se, parallelamente all'azione inibitrice in vitro svolta dai sulfamidopiridinici, essi esplicassero azione in vivo sui bacilli della dissenteria «sensu lato».

I risultati furono brillanti e confermarono le aspettative riposte da essi in detti preparati: «Dopo uno o due giorni di cura la febbre alta o modica cadeva, finivano i dolori e il tenesmo, le scariche diminuivano considerevolmente di numero, il muco e il sangue scomparivano e le feci da diarroiche divenivano poltacee e in molti casi insorgeva addirittura stitichezza, spariscono i fenomeni di intossicazione e di disidratazione, gli infermi si riprendevano rapidamente, avevano appetito, dichiaravano di avvertire un senso di completo benessere».

Contemporaneamente agli esperimenti di BOCCIA e CHIEFFI, altri ne compivano SPOLVERINI e SCAFATICCI (17) nella R. Clinica Pediatrica di Roma. In 29 casi di coliti dissenteriche (gruppo Flexner Y) da essi osservati in bambini dai 4 ai 24 mesi ricoverati in Clinica, mediante l'uso di preparati tiazolici (Streptosil tiazolo e Derganil tiazolo) hanno ottenuto 28 guarigioni contro un solo decesso: ed i due AA. definiscono il risultato veramente soddisfacente, dato che in genere dopo 24-36 ore dall'inizio del trattamento le scariche incominciavano a diminuire, la febbre scompariva pressochè completamente, il muco ed il sangue diminuivano nelle feci ed in via ordinaria in 4-5 giorni si otteneva la guarigione.

In un dimostrativo confronto sulla mortalità tra dissenterici curati e non curati coi sulfamidici il bilancio è decisamente

favorevole per questo trattamento, riducendo la mortalità infantile da 9,5 % a 3,4 %.

Poco tempo dopo la comunicazione fatta da SPOLVERINI e SCAPATICCI ha visto la luce un accurato e molto interessante lavoro di A. BOSELLI (17) sull'efficacia della sulfaguanadina nelle varie forme d'infezioni intestinali batteriche. Per quanto la casistica non sia vasta ed i casi di enteriti ed enterocoliti acute infettive trattati dall'A. con la sulfaguanadina abbiano eziologia varia e spesso mal definita, l'esperimento è degno di rilievo poichè esso conseguì risultati nettamente favorevoli.

A questa non indifferente serie di risultati favorevoli ho voluto aggiungere quelli ottenuti da me, nei primi del c. a., coll'uso della sulfamidopiridina M + B 693 e della sulfaguanadina in otto casi di dissenteria bacillare venuti alla mia osservazione in un ospedale militare inglese della zona del Canale di Suez, dove fui addetto per la cura dei nostri prigionieri, durante il tempo della mia prigionia di guerra trascorsa in Egitto dal gennaio 1941 ai primi di aprile del c. a.

*
* *

Gli ammalati che formano oggetto della mia casistica sono una piccolissima aliquota dei tanti nostri prigionieri di guerra ricoverati nel predetto ospedale per dissenteria bacillare, e che provenivano dai campi di concentramento della zona del canale di Suez, compresa tra Ismailia e Porto Suez, nei quali l'infezione aveva fatto la sua apparizione nel febbraio del 1941 e, quasi ininterrottamente, era continuata fino al marzo del c. a., assumendo in alcuni momenti caratteri di vera e propria epidemia, come avvenne dalla metà di marzo alla fine di maggio e dalla metà di settembre alla metà di dicembre 1941.

Della malattia furono riscontrate forme tossiche di molta gravità (senza però raggiungere la forma fulminante), forme atossiche di media gravità e forme di lieve entità. In parecchi casi fu osservata la tendenza alla cronicità, la quale cosa era da imputare a duplice fattore, e cioè: al fatto che l'uso del siero specifico non era generalizzato, e che in parecchi casi il ricovero in ospedale avveniva a malattia in stadio avanzato.

Rispetto all'imponente numero di ricoverati per dissenteria bacillare, circa duemila in 12 mesi, i casi batteriologicamente accertati furono pochi, circa 300, cioè il 15 %; ed in ordine di

frequenza vennero isolati, con l'esame culturale delle feci, il B. di Shiga Kruse, il B. di Flexner, il B. di Sonne, il B. di Morgan ed il B. di Schmitz.

Il B. di Shiga-Kruse, in pochi casi, fu trovato associato col B. di Morgan o col B. di Schmitz; il B. di Flexner ed il B. di Sonne furono quasi sempre trovati soli.

Le forme più gravi osservate erano sostenute eziologicamente dallo Shiga-Kruse, solo od in unione col B. di Morgan o dello Schmitz; questa associazione batterica aggraverebbe il quadro dissenterico da Shiga. A dire dei medici del posto pare che in Egitto il B. di Morgan abbia spiccato potere patogeno e dia luogo a forme dissenteriche di una certa gravità.

In ogni caso di dissenteria si procedeva all'esame batteriologico e culturale delle feci, raccolte in recipienti sterili con i noti accorgimenti della tecnica. Se il risultato dell'esame batteriologico era positivo per essudato bacillare, veniva praticata la cultura su piastra di Mac Conkey strisciandovi un fiocchetto di muco-sangue previamente lavato un paio di volte in soluzione fisiologica.

A colonie batteriche sviluppate, l'identificazione di esse veniva fatta col metodo rapido dell'agglutinazione macroscopica, usando sieri titolari antishiga ed antiflexner; e, nei casi dubbi, col metodo biochimico, basato, come si sa, sul potere dei bacilli dissenterici di fermentare o meno gli zuccheri.

In nessun caso venne praticata la sierodiagnosi a complemento dell'indagine batteriologica, perchè essa godeva poco credito presso i medici inglesi.

Fra le complicanze più frequentemente riscontrate figurano: intense mialgie degli arti inferiori, a volte anche dei superiori, nel periodo d'invasione e dell'acme della malattia; artralgie al collo del piede, al ginocchio, alla spalla, nel periodo di declinazione della malattia, od all'inizio della convalescenza; vere e proprie artriti al collo del piede od alla spalla (sempre mono-laterali), con o senza versamento intrarticolare, manifestanti all'inizio della convalescenza e continuanti per dei mesi; congiuntiviti manifestanti nel periodo d'invasione, e che dalla semplice iperemia congiuntivale arrivavano alla flogosi purulenta; neuriti localizzate agli arti inferiori (radicoliti) con fatti di paralisi flaccida, osservati in due soli casi da Shiga, e che regredirono nel corso di due mesi con le cure fisiche.

La terapia della dissenteria bacillare da noi adottata fu, nella maggioranza dei casi, dietetico-medicamentosa (sintomatica), riservando l'uso del siero specifico antishiga od antiflexner (l'ospedale non disponeva di siero polivalente) ai soli casi eziologicamente accertati.

Con la sola terapia dietetico-medicamentosa (sintomatica) i casi lievi e di media gravità in genere guarivano; ma i casi gravi con fenomeni tossici molto accentuati resistevano a tale metodo curativo per cui si dovette intervenire quasi sempre con la sieroterapia, più precocemente possibile, nell'intento di giovare al paziente.

Debbo però soggiungere che non sempre il siero specifico antitossico ebbe ragione dell'infezione, anche se usato tempestivamente ed in dosi terapeutiche; per cui ha al suo attivo alcuni casi di decesso ed altri, non pochi, passati allo stato cronico.

Per l'incostante azione del siero specifico io pensai di sperimentare i preparati sulfamidici (la sulfamidopiridina M + B 693 e la sulfaguanadina) in 8 casi di dissenteria bacillare, 6 della forma acuta e 2 della forma cronica, eziologicamente sostenuti 4 da Shiga, 3 da Flexner e 1 da Sonne; e, come dirò più avanti, con risultati veramente incoraggianti.

I casi acuti vennero trattati con la sulfamidopiridina M + B 693 ed i casi cronici con la sulfaguanadina. L'uso dell'uno o dell'altro preparato non fu casuale, ma determinato dalla possibilità di procurarselo, non essendo l'impiego dei sulfamidici ammesso dal comando dell'ospedale nella dissenteria bacillare.

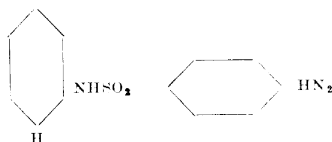
Per noi era più facile avere il M + B 693 perchè era di corrente prescrizione in ospedale nelle infezioni cocciche da streptococco, gonococco, pneumococco, meningococco, nelle complicanze broncopulmonari della tifoide, nella difterite quale coadiuvante della sieroterapia specifica antitossica, nella parotite epidemica, e nelle piaghe del deserto (usato localmente in pelvere); mentre la sulfaguanadina era quasi impossibile averla, essendone l'uso esclusivamente riservato alla sezione inglese dell'ospedale.

* * *

Dal punto di vista farmacologico questi due preparati sulfamidici hanno le seguenti caratteristiche:

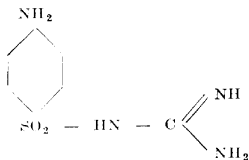
a) Il M + B 693 è una sulfamidopiridina preparata, come è noto, nel 1938 da MAY e BAKER sostituendo un H del

gruppo SO_2NH_2 della sulfanilamide col nucleo piridinico ed ottenendo la 2 (p. aminobenzensulfamide) piridina, conosciuta comunemente con la denominazione M + B 693 dal nome dei preparatori. Il prodotto si presenta sotto l'aspetto di una polvere bianca cristallina insapore, solubile in acqua alla diluizione di 1 : 1000, e che allo stato di purezza fonde a 192° . La sua formula di struttura è :



Rispetto alla sulfanilamide, la sulfamidopiridina MB 693 è molto meno tossica (WIEN) (19) ed in animali da esperimento si può somministrare una dose 16 volte maggiore della dose curativa senza produrre disturbi (WHITBY). Somministrata per via orale essa viene assorbita rapidamente e dopo 3-4 ore raggiunge nel sangue e nel liquido cefalorachidiano il massimo di concentrazione. La sua eliminazione si compie principalmente per le vie renali e dopo 48-72 ore dall'ultima somministrazione il 90-95 % del preparato è completamente eliminato con l'urina (DUREL, HALPERN, DUBOST e ALINE) (26). Secondo MORADI, invece, l'eliminazione del preparato sarebbe minore, e cioè del 60-70 %, e varierebbe da soggetto a soggetto, con un massimo che si avvicina alla totalità in quei casi in cui la sua efficacia terapeutica è nulla per motivi inerenti alla costituzione dell'individuo.

b) la Sulfaguanidina rappresenta invece la sintesi del nucleo sulfanilamidico con la guanadina, ed il nuovo composto, denominato per tanto sulfaguanadina, ha la seguente formula di struttura :



Il preparato è dotato di scarsa facoltà di assorbimento in circolo attraverso il tubo gastroenterico, e la sua eliminazione

attraverso i reni si è dimostrato sperimentalmente più rapido di quello della sulfopiridina. Secondo A. BOSELLI il 75-82 % della sulfaguanadina ingerita non oltrepassa la barriera intestinale; e gran parte della sostanza rintracciabile nelle urine si trova in quelle delle 24 ore, mentre pochi centigrammi si possono soltanto dosare al 2° giorno, e tracce trascurabili al terzo.

La scarsa facoltà di assorbimento e la rapida eliminazione dall'organismo fanno della sulfaguanadina un preparato prezioso per la terapia delle infezioni intestinali, perchè con essa è possibile ottenere forti concentrazioni nell'organo che è sede della malattia, senza che si abbia a manifestare un eccesso pericoloso di sostanza nel sangue.

Circa l'azione antibatterica dei due preparati possediamo importanti esperimenti in vitro condotti da G. BOCCIA e S. CHIEFFI (21) nella R. Clinica Tropicale di Napoli e da A. Boselli nella R. Clinica Medica Generale di Torino.

G. BOCCIA e S. CHIEFFI, nel 1940, prendendo lo spunto dai risultati ottenuti con i preparati sulfamidici in alcuni casi clinici di colite ulcerosa e di coliti croniche non ulcerate capitati alla osservazione del Direttore della Clinica Prof. I. JACONO, iniziarono una serie di ricerche sull'azione dei preparati sulfamidici e sulfamidopiridinici verso i batteri del tifo, paratifo A., coli, morgan, dissenteria, paradissenteria, e metadissenteria.

Mentre i semplici preparati sulfamidici esplicarono nessuna azione sui germi anzidetti, i sulfamidopiridinici diedero i seguenti risultati:

B. del tifo: assenza di sviluppo di batteri del tifo in terreno di cultura contenente mg. 5,07 di sulfamidopiridina % cc. L'azione antibatterica fu sempre netta anche con diluizioni maggiori del preparato fino al 0,7 mg. % cc.

B. del paratifo A.: diluizione del preparato da mg. 7 % cc. di terreno di cultura fino al 0,7 mg. %: assenza di sviluppo di bacilli del paratifo A.

B. dissenteria Shiga: diluizione del preparato da mg. 5,07 % cc. di terreno di cultura fino a mg. 0,7 % cc.: assenza di sviluppo di B. Shiga.

B. paradissenterico Flexner: diluizione del preparato da mg. 7 % cc. di terreno di cultura fino a 0,7 % cc.: assenza di sviluppo di B. di Flexner.

B. metadissenterico madampense : diluizione del preparato da mg. 6,04 % cc. di terreno di cultura a mg. 0,7 % cc. : assenza di sviluppo di *B. madampense*.

B. morgani n. 1 : diluizione del preparato da mg. 6,04 % cc. di terreno di cultura fino a mg. 0,7 % cc. : assenza di sviluppo di *B. morgani*.

B. coli : si svilupparono colonie, sebbene in numero inferiore a quelle del controllo, in tutte le diluizioni.

Parallelamente allo studio in vitro dianzi esposto, i due AA. indagarono sulla curva di presenza nel sangue dei sulfamidopiridinici dopo ingestione orale. Adottando il metodo indicato da E. K. MARSHALL, basato sul principio di rilevare nei vari liquidi organici la sulfamidopiridina provocando la formazione di un prodotto di copulazione di colore rosso, la cui intensità è proporzionale alla sulfamidopiridina contenuta e che viene poi confrontata con soluzioni campioni, essi poterono stabilire che, somministrando in una sola volta solo 2 gr. di preparato per os, si raggiungono nel sangue circolante concentrazioni pari a circa mg. 7 % di sulfamidopiridina libera, e che la presenza del preparato nel sangue circolante dura oltre le 24 ore dopo la somministrazione.

Analogamente A. BOSELLI, indagando sull'attività batteriologica dei sulfamidici verso il *B. coli* e l'enterococco, ospiti abituali dell'intestino ed agenti patogeni di varie infezioni ivi localizzate, o che qui traggono il loro punto d'origine, ha constatato che i preparati sulfamidici (la sulfaguanadina, il sulfametiltiazolo, la sulfapiridina), alla diluizione di 10 mg. % nei terreni di cultura, esercitano netta azione inibitrice sullo sviluppo dei due batteri anzidetti.

I risultati favorevoli degli esperimenti di questi tre Autori sono importanti perchè, senza ricorrere ad ipotesi di azioni leucocitarie o comunque immunitarie, spiegano logicamente l'azione del medicamento anche in vivo.

Prima di chiudere questi brevi accenni sulle proprietà biofarmacologiche del M + B 693 e della Sulfaguanadina, allo scopo di non ripetermi nella descrizione dei vari casi clinici, dirò che i due preparati sono stati somministrati da noi esclusivamente per via gastrica alla dose media di gr. 16 ripartita in 5 giorni consecutivi secondo il metodo scalare, e cioè: gr. 5 il 1° giorno, gr. 4 il 2°, gr. 3 il 3°, gr. 2 il 4° e gr. 2 il 5°; e che

non si ebbero a lamentare fenomeni d'intolleranza, ove si eccetti transitoria nausea in due casi tra il 2° ed il 3° giorno di somministrazione.

OSSERVAZIONI CLINICHE

CASO I. — Sold. C. G., di a. 23, p.d.g. (prigioniero di guerra) in Egitto dal dicembre 1941. Ai primi di gennaio del c.a. si ammalò al campo di concentramento con febbre e diarrea muco-sangue. Ricoverato in ospedale in 3ª giornata di malattia, gli viene diagnosticata una dissenteria bacillare acuta con sintomi tossiemici, che l'esame batteriologico delle feci riconosce da Shiga-Kruse. Temperatura tra i 38°,5 ed i 39°, scariche alvine muco-sangue dalle 25 alle 30 nelle 24 ore, intenso tenesmo rettale, stato tossiemico generale, sono i sintomi che dominano il quadro clinico presentato dal paziente. Prescrivo il M + B 693 alla dose di gr. 16 da somministrare secondo le modalità dianzi indicate. In terza giornata di somministrazione del preparato la febbre è caduta, il numero delle scariche ridotto a 3-4 nelle 24 ore, il tenesmo cessato, scomparso lo stato tossiemico, e le feci hanno assunto carattere poltaceo con presenza di poco muco striato di sangue. Al termine del trattamento le scariche sono ridotte a 2 e le feci sono formate, senza muco.

CASO II. — Sold. K. E., di a. 28, p.d.g. in Egitto da alcuni mesi. Si ammalò al campo di concentramento ed in 3ª giornata di malattia viene ricoverato in ospedale, verso i primi del febbraio c.a. Presenta febbre sui 38°,5, intenso tenesmo rettale, frequenti scariche diarroidiche con feci muco-sangue, lieve stato tossiemico, modico grado di disidratazione e di deperimento. L'esame batteriologico delle feci ne stabilisce l'eziologia da B. di Flexner. Viene prescritto il M + B 693. Dopo due giorni cade la febbre, diminuisce il tenesmo ed il numero delle scariche alvine, le feci perdono il carattere muco-sangue e si fanno poltacee con poco muco. La guarigione, completa e definitiva, si ottiene al termine del trattamento.

CASO III. — Sold. M. S., di a. 22, p.d.g. in Egitto dalla metà di dicembre 1941. Verso la fine di gennaio c.a. gli si manifesta febbre e diarrea muco-sangue con scariche alvine frequenti (25-30 al giorno in media). Ricoverato subito in ospedale, gli viene diagnosticata una dissenteria di B. di Sonne. Prescrivo il M + B 693 come nei casi precedenti, che viene tollerato bene. La febbre cade in 3ª giornata di somministrazione e la sintomatologia scompare in 6ª giornata dall'inizio della cura sulfamidica.

CASO IV. — Capor. D. G., di a. 26, p.d.g. in Egitto dai primi di gennaio 1941. Verso la metà di gennaio c.a. si ammalò con febbre e diarrea muco-sangue. Chiesta visita, viene curato al campo ambulatoriamente mediante somministrazione di purgante oleoso, a dosi frazionate, per due giorni consecutivi, ed al terzo giorno la febbre cade e l'alvo sembra tornato normale. Ma, trascorsa una settimana, durante la quale erano tornati l'appetito e le forze, il paziente venne di nuovo assalito da febbre sui 39° e da intensa diarrea muco-sangue. Ricoverato in ospedale in condizioni piuttosto gravi per lo stato tossiemico generale, gli venne diagnosticata una dissenteria da Shiga. Esiste debolezza cardiaca e modico grado di disidratazione dei tessuti. Mentre si provvede a somministrare dei cardiocinetici e del siero glucosato per ipodermoclisi, viene

iniziata la cura con il M + B 693. Un netto miglioramento si constata al mattino del 3° giorno di somministrazione del rimedio: la temperatura è quasi sulla norma, è cessato il tenesmo, e le feci cominciano ad assumere consistenza poltacea, pur contenendo ancora muco e sangue. Lo stato tossiemico generale è molto attenuato. Terminato il ciclo di cura col M + B, le scariche alvine si riducono a 3-4 nelle 24 ore e le feci sono poltacee con tracce di muco. Un nuovo esame batteriologico delle feci dà risultato negativo per B. di Shiga.

Persistendo però la presenza di muco nelle feci, venne praticata una sigmoidoscopia previo clistere deterensivo con soluzione di bicarbonato di sodio. La sigmoidoscopia mise in evidenza numerose piccole ulcere della mucosa in via di guarigione. Si prescrisse per tanto un secondo ciclo di cura col M + B, al termine del quale si ottenne la guarigione definitiva e completa.

CASO V. — Sold. R. S., di a. 22, p.d.g. in Egitto dall'aprile 1941. Verso la fine del gennaio c.a., trovandosi al campo di concentramento, gli si manifesta diarrea muco-sangue e febbre. Ricoverato in ospedale in terza giornata di malattia, presenta febbre sui 38°,5, lieve stato tossiemico generale, lingua arida, addome dolente poco trattabile, intenso tenesmo, e numerose scariche alvine muco-sangue. Praticato l'esame batteriologico delle feci, viene isolato un bacillo dissenterico del tipo Flexner, non maggiormente identificato dal laboratorio. Anche in questo caso prescrive il M + B 693, ottenendo lo stesso risultato favorevole che nei casi precedenti.

CASO VI. — Serg. O. I., età a. 26, p.d.g. in Egitto dal dicembre 1941. Si ammala verso i primi di febbraio c.a. al campo di c. con una sindrome dissenteriforme e febbre. Ricoverato in ospedale in quarta giornata di malattia, presenta febbre sui 39°, intenso tenesmo, frequenti scariche alvine muco-sangue, modico stato di tossiemia generale. Con l'esame batteriologico delle feci viene isolato il B. di Shiga. Prescrive il M + B 693. La sintomatologia clinica migliora rapidamente, la febbre cade dopo 48 ore dall'inizio del trattamento, ed in 5ª giornata la frequenza e la qualità dell'alvo tornano normali.

CASO VII. — Ten. Med. B. G., di a. 30, in servizio presso l'ospedale di un campo di concentramento della zona del Canale di Suez dal gennaio 1941. Verso la metà di novembre 1941 si ammala con una forma dissenterica acuta febbrile che cedette nel corso di 4-5 giorni con la sola terapia sintomatica (purganti oleosi e salini, oppiacei, astringenti intestinali).

Ma d'allora il paziente andò spesso soggetto a dolori colici intermittenti e nelle feci notò, a volte, presenza di muco e sangue. Per quella incuria verso la propria salute particolare dei medici, egli si trascinò tale sintomatologia per circa un mese e mezzo continuando il suo servizio in ospedale; se non che il suo stato generale di nutrizione peggiorava ed i disturbi intestinali si accentuarono fino a dare una nuova manifestazione dissenterica acuta con muco-sangue nelle feci e modica febbre. Per tanto egli fu ricoverato presso il nostro ospedale, dove si poté stabilire l'eziologia da Shiga della forma dissenterica da lui presentata.

Appena posta la diagnosi eziologica, furono praticate delle iniezioni di siero antishiga (complessivamente 80.000 U.I.), e come risultato si ebbe la caduta della febbre ed il miglioramento dell'alvo. Il numero delle scariche, che prima del trattamento era dalle 15 alle 20 nelle 24 ore, diminuì sensibilmente fino a 4-5, e le feci divennero poltacee con tracce abbondanti di muco filettato di sangue. Protraendosi questa sintomato-

logia, fu deciso di praticare una sigmoidoscopia; ed essa fece rilevare la presenza di numerose piccole ulcere della mucosa che si presentava uniformemente arrossata. A titolo di esperimento si prescrisse la sulfaguanadina che, trattandosi di un medico, ci venne concessa dalla farmacia. Venne prescritta alla stessa dose del M + B 693 e secondo il metodo scalare.

Il paziente si sentì subito meglio e le feci divennero formate appena con tracce di muco nella porzione terminale. A distanza di qualche giorno dal termine del ciclo di cura sulfamidica, fu praticata una seconda sigmoidoscopia; e si poté stabilire che la maggior parte delle ulcere erano in stadio avanzato di cicatrizzazione e che l'arrossamento della mucosa era di molto diminuito.

Un secondo ciclo di cura con la sulfaguanadina ottenne la guarigione completa e definitiva delle lesioni ulcerative del crasso, come si poté constatare con un terzo controllo sigmoidoscopico.

CASO VIII. — Serg. E. I., di a. 28, p.d.g. in Egitto dalla seconda metà di dicembre 1941. Pochi giorni dopo la cattura, nelle retrovie del nemico gli si manifestava una forma acuta dissenterica con febbre e diarrea muco-sangue. Ricoverato in un ospedale da campo inglese, venne accertato che la forma dissenterica acuta era sostenuta eziologicamente da B. di Flexner, e gli furono praticate delle iniezioni presumibilmente di siero specifico. Perdurando però la sintomatologia intestinale, il paziente fu trasferito presso un ospedale militare inglese del Cairo, da dove verso la fine di gennaio c.a. ci venne trasferito. All'atto del ricovero, l'infermo si presentava molto denutrito ed astenico, con temperatura subfebbrile, lingua disepitelizzata, addome depresso e dolente un po' su tutti i quadranti ma trattabile, alvo diarroico con frequentissime scariche di materiale fecale costituito quasi esclusivamente di muco con tracce abbondanti di sangue.

Per alleviare le sofferenze del paziente e sollevare un po' le sue condizioni generali prescrissi dei cardiocinetici, delle fleboclisi di siero glucosato, e per bocca una misura fatta a base di caolino e oppio. Nel contempo richiesi un esame batteriologico delle feci. Mentre l'esame batterioscopico diede risultato positivo per essudato bacillare, quello culturale fu negativo per sviluppo di bacilli dissenterici.

Non migliorando la sintomatologia intestinale, decisi di prescrivere la sulfaguanadina, che, dato il caso grave, potei ottenere dalla farmacia. In considerazione dello stato di decadimento fisico del paziente la dose di gr. 16 preparato fu ripartita in 8 giorni, anziché in 5, secondo lo schema seguente: gr. 4 il 1° giorno, gr. 3 il 2°, gr. 2 il 3°, gr. 2 il 4°, gr. 2 il 5°, gr. 1 il 6°, gr. 1 il 7°, gr. 1 l'8°.

Di pari passo con la somministrazione del rimedio migliorò lo stato generale del paziente, si ridusse la frequenza dell'alvo fino a 4-5 scariche nelle 24 ore, le feci cominciarono ad assumere consistenza poltacea ed il muco in esse contenuto era in quantità trascurabile. Una sigmoidoscopia praticata al termine della cura sulfamidica fece rilevare una mucosa intestinale alquanto arrossata uniformemente con presenza di numerose ulcere in via di cicatrizzazione. Un secondo ciclo di cura con la sulfaguanadina portò a completa e definitiva guarigione il paziente.

CONCLUSIONI

Per quanto il materiale clinico su cui condussi l'esperimento con i due sulfamidici non sia numeroso, e per quanto non abbia avuto la scelta nell'impiego dell'uno o dell'altro preparato allo scopo di stabilire dei confronti sull'efficacia terapeutica dei due preparati e nelle forme acute e nelle forme dissenteriche bacillari avviate verso la cronicità, ciò non per tanto esso è ugualmente dimostrativo, e depone per la rapidità e la costanza di effetto benefico della sulfamidopiridina M + B 693 e della Sulfaguanadina, e per la perfetta tolleranza di essi.

Da quanto risulta dalla letteratura sull'argomento in nostro possesso a tutt'oggi, e da quanto emerge dalla mia casistica personale, non resta dubbio che i sulfamidici spiegano un'azione terapeutica del tutto favorevole nella dissenteria bacillare, sia nella forma acuta che in quella cronica; e che questa azione favorevole si esplica sia sullo stato generale che localmente nella sede di elezione dei bacilli dissenterici, riparando assai rapidamente le lesioni ulcerative della mucosa intestinale.

Allo stato attuale delle nostre conoscenze, mentre da una parte registriamo questa netta azione favorevole dei sulfamidici nella dissenteria bacillare, dall'altra, in base alle ricerche di BOCCIA, di CHIEFFI e di BOSELLI, dobbiamo ammettere che tale azione favorevole è dovuta all'azione diretta dei sulfamidici sui bacilli dissenterici, oltre che sulla flora intestinale, la quale, come è noto, concorre ad aggravare le lesioni ulcero-necrotiche prodotte sulla mucosa intestinale dai bacilli dissenterici con le tossine elaborate.

Si sa infatti che una dissenteria grave e tossica trovasi, già dopo 24 ore, nello stadio dell'escara. Col distacco di questa viene aperto ai germi della suppurazione il libero accesso nella parete intestinale; in modo che le infezioni secondarie causate da questi germi prevalgono quindi nel quadro morboso aggravando e peggiorando la sintomatologia. Con tale meccanismo si spiega, in molti casi, l'azione nulla del siero antidissenterico che è impotente contro i germi della suppurazione (MUHLENS).

Alla luce di questi risultati appare quindi del tutto razionale l'impiego dei sulfamidici nella terapia della dissenteria bacillare, e delle sue complicanze ulcero-necrotiche a carico dell'intestino, a causa della duplice azione che essi spiegano contro i bacilli

dissenterici e contro la flora intestinale (bact. coli, enterococco, ecc.), che, come abbiamo detto, aggrava il quadro della malattia, e farebbe fallire l'azione specifica del siero antidissenterico il più delle volte.

Nei preparati sulfamidici, specie nella sulfaguanadina, il medico possiede un'arma sicura ed efficace per combattere le infezioni intestinali sostenute dai bacilli dissenterici in «sensu lato», ed è per tanto doveroso ricorrervi tutte le volte che il caso lo richieda.

RIASSUNTO

L'A., passati in rassegna gli esperimenti fatti sia in Italia che all'estero di chemioterapia sulfamidica della dissenteria bacillare e delle coliti ulcerose croniche, riferisce sopra otto casi di dissenteria bacillare (da Shiga, da Flexner e da Sonne) da lui trattati con la sulfamidopiridina M + B 693 e con la sulfaguanadina, ottenendo in tutti la guarigione completa e definitiva.

Sulla scorta dei risultati favorevoli ottenuti dai vari AA. che ne hanno fatto l'esperimento ed in base alla sua personale esperienza, l'A. viene alle conclusioni: *a)* che l'uso dei sulfamidici nella cura della dissenteria bacillare, e delle sue complicanze ulcero-necrotiche a carico dell'intestino, si deve considerare del tutto razionale, poichè le ricerche di BOCCIA, CHIEFFI e BOSELLI hanno sperimentalmente dimostrato che tali preparati (i sulfamidopiridinici ed i tiazolici) esercitano netta azione antibatterica sui bacilli dissenterici e su quelli della flora intestinale (bact. coli, enterococco, ecc.), che, come si sa, complicano il quadro della dissenteria bacillare; *b)* che per tanto si è autorizzati oggi a considerare tale azione favorevole quasi specifica, e che quindi è da raccomandarne l'uso su più larga scala nella pratica corrente, specie nel campo pediatrico, nel quale le infezioni intestinali da bacilli dissenterici sono particolarmente frequenti in determinate epoche dell'anno e sono causa di molti decessi.

BIBLIOGRAFIA

- 1) T. PONTANO. — « Riforma Medica », n. 1, pag. 3, 1942.
- 2) BANNIK, BROWN e FORSTER. — « The Journal Amer. Med. Ass. », 27 agosto 1938.
- 3) COLLINS. — « Ann. of Intern. Medicine », luglio 1940.
- 4) BARGEN. — « Ann. of Intern. Medicine », 1938.
- 5) I. JACONO. — « Rassegna Intern. Clin. e Terap. », vol. XXI, n. 13, 1940.
- 6) JONES e ABSEE. — « Journal of Med. Diseases », novembre 1939.
- 7) CONNELLE. — « Paris Méd. », giugno 1941.
- 8) MARSHALL, BRATTON, EDWARD e WALKER. — « Bull. Johns Hopk. Hosp. », 1941.
- 9) P. FORNARA. — « Gazzetta Med. Ital. », maggio 1940.
- 10) P. FORNARA. — « Gazzetta Med. Ital. », dicembre 1940.
- 11) CARTIA. — « Gazzetta Sanitaria », 1941.
- 12) LOFFREDO. — « Gazzetta Sanitaria », 1940.
- 13) VAGLIO. — « Il Lattante », 1941.
- 14) SAGGESE. — « Giornale del Medico Pratico », 1941.
- 15) CAZZOLA. — « Riforma Medica », 1942.
- 16) G. BOCCIA e S. CHIEFFI. — « Riforma Medica », 1942.
- 17) SPOLVERINI e SCAPATICCI. — « Forze Sanitarie », Fasc. n. 3, 1942.
- 18) A. BOSELLI. — « Policlinico. Sezione Pratica », n. 15, 1942.
- 19) WIEN. — « Journal Pharmacie and Pharmacology », vol. XI, 1938.
- 20) DUREL, HALPERN, DUBOST e ALLINE. — « Presse Médicale », pag. 920, 10 giugno 1939.
- 21) G. BOCCIA e S. CHIEFFI. — « Rendiconti della R. Accad. Sc. Med. e Chir. della Società Reale di Napoli », vol. XCIV, 1939-1940.

347662







