

Mon 7/2/ 95.

35
5

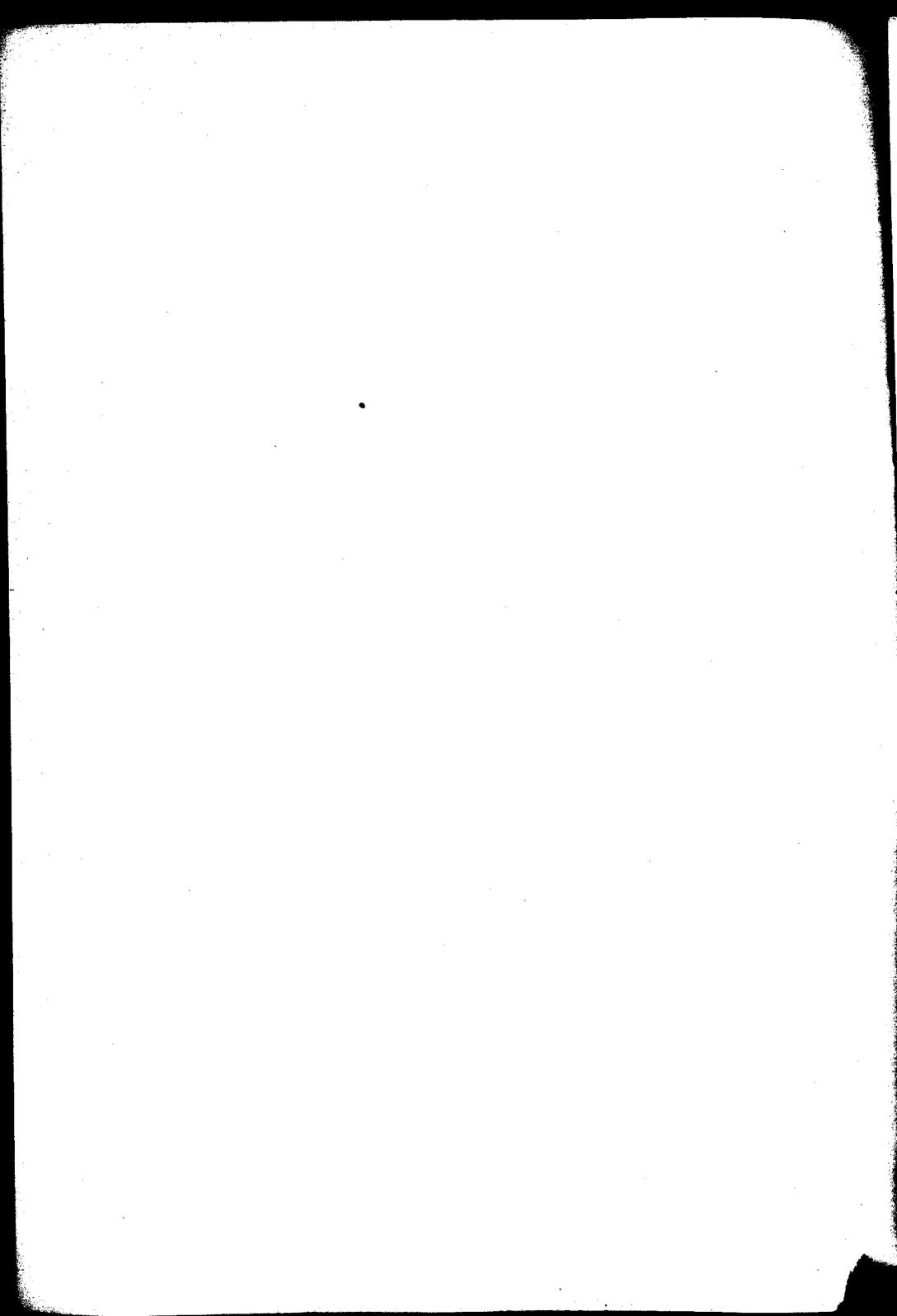
Dott. F. RUSPA

La terapia coi sulfamidici in stomatologia

Estratto dalla Rivista "LA STOMATOLOGIA ITALIANA,"



1941-XX
NUOVE GRAFICHE S. A. - ROMA
VIA ADDA 129-A



CLINICA ODONTOIATRICA DELLA R. UNIVERSITA' DI TORINO
DIRETTORE INC. : PROF. B. ROCCIA

LA TERAPIA COI SULFAMIDICI IN STOMATOLOGIA

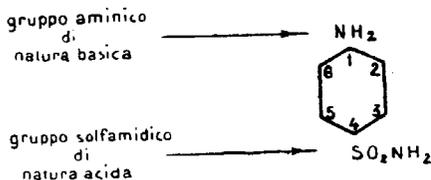
DOTT. F. RUSPA

Aiuto volontario

Con la introduzione nella pratica clinica dei « sulfamidici » avvenuta negli ultimi anni, si può dire che la lotta contro le infezioni è entrata in una fase di nuove e continue realizzazioni le quali hanno contribuito a portare questi preparati in primissimo piano nell'ambito delle chemioterapia.

Il primo sulfamidico, denominato « prontosil rosso » ed ottenuto per sintesi nel 1932 dai chimici MIETZSCH e KLARER, che lo avevano ricavato da una banale materia colorante, veniva lanciato solo nel 1935 da DOMAGK dopo numerosissime e fortunate ricerche sulla sua azione antibatterica. Il « prontosil rosso » (cloridrato di sulfamido-crisoidina) era preparato solo sotto forma di compresse, trattandosi di un prodotto insolubile.

In un primo tempo si riteneva che le proprietà antibatteriche del nuovo preparato chemioterapico fossero legate al radicale azoico colorante, ma ricerche di NITTI, BOVET, TRÉFOUËL del laboratorio Fournau dimostrano, nel 1935, che l'azione battericida era dovuta invece al composto para-amminico. Come conseguenza di tale scoperta ne derivò la introduzione in terapia della para-ammino-fenil-sulfonamide sotto forma di preparati quali il « 1162 Fournau » ed il « prontosil bianco », che, come è noto, ha la seguente formula :



Nella molecola del prontosil bianco, i due gruppi, quello negativo o basico (NH_2) e quello positivo o acido (SO_2NH_2) sono in equilibrio, per cui in soluzione acquosa detta molecola reagisce « neutralmente », fatto questo di grande importanza per la farmacoterapia. Ma oltre a non essere dannosi per

l'organismo i composti che contengono il gruppo del prontosil bianco hanno dimostrato di possedere spiccata azione chemioterapica in quanto, mentre sono scarsamente attivi (in vitro), manifestano negli animali da esperimento infettati da cocchi un'azione battericida che è prontissima, specialmente contro gli streptococchi in genere (AIAZZI-MANCINI).

Individuato nel prontosil un ottimo preparato chemioterapico la serie dei sulfamidici non ha tardato ad arricchirsi di nuovi derivati nei quali si è cercato di potenziare sempre più il potere antibatterico dei singoli composti fino a conferire loro un'azione elettiva di fronte a determinati stipiti di germi. Contro le infezioni stafilococciche sorse ad esempio l'« Uliron » Bayer, preparato chemioterapico incolore che agisce pure contro il gonococco. Nel maggio del 1938 WHITBY pubblicava i brillanti risultati da lui ottenuti nell'infezione pneumococcica sperimentale del topo, con un nuovo composto sulfamidico ottenuto dai chimici EWINS e PHILIPS mediante la sintesi della para-amino-benzensulfamide con la piridina, il cosiddetto « M. B. 693 ». Il successo incontrato in tutte le parti del mondo dal nuovo preparato chemioterapico sulfo-piridinico nella cura della polmonite lobare è dimostrato dalle statistiche di EVANS e GAISFORD, ANDERSON e DOWDESWELL, SMITH e NEEDLES, AGRANAT e RUBEGNI i quali, su di un migliaio di casi osservati, hanno visto scendere la mortalità per tale malattia da valori variabili di 14,7-37 % (con la comune terapia) al 0-8 % (con la sulfamido-piridina (GAMMA).

Anche i preparati di sulfamido-piridina, tuttavia, se da una parte posseggono una maggiore efficacia terapeutica e una attività polivalente contro i pneumococchi, i gonococchi ed i meningococchi, dall'altra presentano però lo svantaggio di provocare, almeno in qualche caso, intolleranze gastriche con nausea e vomito e inconvenienti vari a carico del sistema emopoietico e dell'apparato urinario.

Dagli studi effettuati per creare nuovi composti che, all'elevato potere terapeutico dei preparati sulfamido-piridinici, non unissero gli inconvenienti lamentati, sono sorti da oltre due anni, negli Stati Uniti d'America, per opera di FCSBINDER, WALTER, LOTTE e BERGEN i derivati tiazolici della serie sulfamidica seguiti a distanza di un anno da prodotti similari francesi. Più precisamente sono state introdotte nella farmacopea due serie di derivati tiazolici della sulfamide: il derivato tiazolico semplice (dagli americani denominato «sulfathiazol») e dai francesi 2050 R. P.) ed il derivato tiazolico metilato («sulfametilthiazol») degli americani e 146 R. P. dei francesi (SIBIRANI). Il gruppo tiazolico, come è noto, costituisce parte della molecola della vitamina B. 1, la quale risulta composta della associazione di un gruppo tiazolico con un gruppo piridinico (CREAZZO).

I sulfamido-metil-tiazolici, (i soli della serie tiazolica prodotti in Italia) come risulta dalla numerosa letteratura sull'argomento, presentano in contrapposto ai preparati piridinici il vantaggio d'una maggiore tollerabilità a parità di concentrazione nel sangue. Inoltre la loro azione appare uguale a quella dei piridinici contro le infezioni gonococciche, pneumococciche e meningococciche e nettamente superiore contro le forme stafilococche e streptococche. Nei riguardi dei sulfamidici semplici, risultano molto più attivi contro gli stafilococchi.

In confronto a tutti i sulfamidici precedenti i composti tiazolici e metil-tiazolici, data la rapida eliminazione, la scarsa tossicità, la migliore tolleranza e la polivalenza terapeutica rappresentano, come afferma CREAZZO, un grandissimo progresso nella terapia sulfamidica.

Proprietà farmacologiche. — I sulfamidici godono di 3 proprietà farmacologiche importantissime che rappresentano la premessa atta a spiegare il loro clamoroso successo in farmacoterapia. Essi dimostrano infatti una bassissima tossicità, non precipitano le albumine e non hanno alcuna azione emolitica.

L'assorbimento dei sulfamidici, sia dei preparati semplici che dei composti piridinici e tiazolici si inizia già dopo 15' dalla ingestione ed è completa in 3 - 4 ore. L'eliminazione attraverso il rene raggiunge il 65% del sulfamidico somministrato nelle prime 24 ore ed il 93% in 48 ore; la somministrazione di abbondanti liquidi ne facilita l'eliminazione. Il sulfamidico si diffonde prestissimo ed in

concentrazione presso a poco uguale in tutti i liquidi ed in tutti i tessuti ad eccezione delle ossa e del grasso. La massima azione terapeutica si ottiene somministrando i sulfamidici a dosi refratte e ripetute in maniera da mantenere « costante » la concentrazione nel sangue (AIAZZI, MANCINI).

Varie sono le teorie tendenti a spiegare il meccanismo d'azione dei sulfamidici. DOMAGK ritiene che i sulfamidici agiscano nello stesso tempo per un'azione diretta sui germi nonché per un'azione dell'organismo e di tutte le sue forze difensive (leucociti, cellule istocitarie, sistema reticolo-endoteliale in genere). Ma di che natura è questa azione? I sulfamidici « in vitro » non sono bactericidi per cui la loro azione sarebbe bacteriostatica. Nel sangue invece i sulfamidici diventano fortemente bactericidi (CCLEBROOK) e ciò avverrebbe per opera dei leucociti la cui azione fagocitaria sommandosi all'azione bacteriostatica del sulfamidico porterebbe alla sterilizzazione completa. WHITBY formula invece l'ipotesi che il sulfamidico assorbito dal corpo batterico ne inibisca l'attività metabolica fino a renderne impossibile la riproduzione. SCHLOSSENBURGER, DOMAGK, e DONATELLI vanno oltre, ritenendo che questa inibizione si svolga attraverso un arresto di processi fermentativi (ossidasi) protoplasmatici (AIAZZI-MANCINI). Taluni autori francesi (MAYER) ritengono che l'azione farmacologica dei sulfamidici sia da attribuirsi ad una trasformazione chimica che detti prodotti subirebbero nell'organismo (il gruppo NH_2 verrebbe ossidato a gruppo idrossilamminico ($NH_2 OH$)), come pare succeda per l'anilina e questo prodotto di ossidazione così labile sarebbe estremamente tossico per i germi. LEVADITI sostiene che i sulfamidici sono capaci di legare e svelenare le tossine di germi come gli stafilococchi, gli streptococchi emolitici, ecc. Secondo una recentissima scoperta di WOODS, infine, i sulfamidici agirebbero legandosi all'acido paramminicobenzoico che sarebbe un componente indispensabile per la vita degli streptococchi (AIAZZI, MANCINI).

Mentre sul terreno delle ipotesi WHITBY diede valore dapprima all'osservazione di alterazioni rilevate nei pneumococchi estratti poche ore dopo l'infezione del peritoneo di topi trattati con sulfo-piridina, riportandosi al concetto di LEVADITI che i germi capsulogeni privati dalla loro difesa per opera del sulfamidico diventerebbero facile preda dei leucociti e delle difese organiche in genere, ben presto insorsero critiche a tali vedute da parte di LONG e altri e più tardi lo stesso

WHITBY riconosceva la mancanza di un rapporto diretto fra l'azione della sulfapiridina, le degenerazioni capsulari e l'effetto chemioterapico. Recentemente però, numerosi studi sperimentali hanno concordemente stabilito che l'azione dei sulfamidici (in particolare della sulfapiridina) è essenzialmente « batteriostatica », *rallentatrice cioè dello sviluppo dei germi*. L'aggiunta di sulfamide ai terreni di cultura infatti non inibisce completamente la crescita dei germi, ma ne ritarda sensibilmente lo sviluppo (GAMNA). Secondo GAMNA se si ammette a base dell'attività antibatterica del medicamento un'azione batteriostatica, altre forze dovranno intervenire nel raggiungimento della vittoria definitiva dell'organismo sul germe patogeno, e queste sono le complesse reazioni tissurali e umorali che noi riuniamo sotto il nome di difese naturali dell'organismo.

Vie di somministrazione ed applicazioni cliniche. — Circa la via d'introduzione dei preparati sulfamidici ormai tutti gli autori sono d'accordo nel ritenere la via orale come la più semplice e consigliabile, data specialmente la necessità di somministrare questa sostanza a dosi frazionati (6 volte nelle 24 ore). Ogni singola somministrazione infatti, è in grado, purchè la dose sia giusta ed appropriata, di mantenere una concentrazione sanguigna sufficiente per una efficace azione terapeutica della durata di circa 6 ore. Se si ripete la somministrazione del preparato fra la quarta e la sesta ora la concentrazione nel sangue e nel liquor (nel caso della meningite) saranno ulteriormente mantenute e conservate, come è necessario per una attiva azione terapeutica (BOCCHINI).

Non mancano tuttavia autori quali il GOLIA che consigliano di associare la via parenterale (ritenuta più attiva di quella orale) in dosi proporzionali (1:3; 1:5), a quella per via boccale. Come dose media da somministrare agli adulti si deve considerare quella rappresentata da gr. 3 al giorno in compresse da gr. 0,50 somministrate ogni 4 ore con lo scopo di mantenere una concentrazione di sulfamide da 4 a 6 mgr. per cc. di sangue che costituisce l'« optimum » per un buon effetto terapeutico. Le compresse vengono meglio tollerate dopo il cibo e quelle di sulfamido-piridina con acqua carbonica o con bicarbonato di sodio. La posologia con i preparati sulfamido-metil-tiazolici data la loro maggior tolleranza può oscillare entro limiti più ampi (CREAZZO).

Nell'infanzia (in gravi infezioni quali la me-

ningite) EVANS e GAISFORD consigliano, tenendo conto dell'età più che del peso, le dosi seguenti: sino a tre mesi gr. 0,15 ogni 4 ore; da 6 mesi ad un anno gr. 0,30 ogni 4 ore; da un anno a 2 gr. 0,30 ogni 3 ore; da 2 anni a 5 gr. 0,60 ogni 4 ore ed infine da 5 a 12 anni gr. 0,90 sempre ogni 4 ore (BOCCHINI). Secondo BOCCHINI nei bimbi e specie nei lattanti a rene integro le dosi devono essere proporzionalmente molto più elevate che nell'adulto. Si comministrano in genere 20 centgr. « pro Kilo » e « pro die » mentre negli adulti la dose massima è di 10 centigr.

Durante il trattamento coi sulfamidici si raccomanda di sospendere l'uso dei farmaci e di cibi contenenti sostanze solforose (preparati salicilici, purganti salini, uova ecc.). Si consiglia anche l'uso di bleu di metilene, sostanza che introdotta per via intramuscolare o endovenosa trasforma la metemoglobina in emoglobina pura, determinando la rapida scomparsa della cianosi.

L'alimentazione deve essere ricca e abbondante quanto lo richiedono le condizioni generali del paziente; le bevande siano date in misura tale da mantenere una diuresi sufficiente; la somministrazione di forti dosi di vitamina C, oltre a proteggere l'organismo dalle conseguenze dell'infezione in atto, serve a neutralizzare gli effetti tossici dei sulfamidici. Il trattamento a base di sulfamidici non esclude alcuno degli altri medicamenti sintomatici a cui si deve spesso ricorrere durante una malattia infettiva. I sulfamidici non escludono affatto l'intervento chirurgico il quale, specialmente quando si tratta di grosse raccolte purulente, sarà altamente benefico (AIAZZI-MANCINI).

Il campo delle applicazioni cliniche dei sulfamidici è risultato quanto mai vario e comprendente si può dire tutte le specialità medico-chirurgiche. Nell'ambito della medicina generale ho già accennato ai risultati veramente sorprendenti ottenuti da eminenti clinici dei principali paesi del mondo nella cura della polmonite lobare con la sulfopiridina. Risultati altrettanto favorevoli comunicano, fra noi, per la stessa malattia, GAMNA, CLERICI, STORTI e CATTANEO (1940) sempre con lo stesso preparato e MAJOLI (1941) con l'uso di composti sulfamido-tiazolici. Anche nelle infezioni meningee ed extrameningee da meningococco, PATRIGNANI ha riscontrato l'efficacia dell'azione terapeutica dei sulfamidici che definisce « meravigliosa ».

In pediatria, risultati più che soddisfacenti sono riferiti da BOCCHINI che, su 29 casi di bimbi affetti da meningiti meningococciche, ha ottenuto la guarigione in 28, con una mor-

talità quindi del 3,45 %; percentuale addirittura sorprendente confrontata alla mortalità media per la stessa malattia nel periodo pre-sulfamidico che era del 45 %. Effetti favorevoli nella terapia sulfamidica delle polmoniti e broncopolmoniti, sempre nel campo pediatrico, vengono riferiti da GRAZIA MELI (1940), mentre buoni risultati in 30 casi di enterocoliti comunica CARTIA (1941).

In chirurgia la terapia sulfamidica venne impiegata con successo in numerosi casi di infezioni streptococciche prodottesi in seguito a foruncolosi, ferite o lesioni varie. Risultati particolarmente buoni ottennero GME-LIN e FASAL fin dal 1935 nella cura dell'erisipela, risultati confermati da LAMPERT e fra noi da MARZOLLO e PISACANE nel 1937 con l'uso dei sulfamidici semplici. In chirurgia di guerra, recentemente (agosto 1941), MARGOTTA riferisce su 200 casi di congelati gravi curati con aeroterapia e polverizzazioni di Tioseptale associate a somministrazione di sulfamidici per via orale. A conclusione degli ottimi risultati raggiunti detto Autore ritiene che l'uso locale dei tiosulfamidici aprirà una nuova era alla chirurgia di guerra.

In dermo-venereologia COMEL, dopo aver sperimentato i diversi tipi di sulfamidici in varie affezioni, conclude che nei casi di piodermidi streptococciche si deve dare la preferenza ai sulfamidici semplici; nelle infezioni stafilococciche sono da preferirsi i composti tiazolici, mentre nell'infezione gonococcica mantiene il suo primato la sulfamido-piridina. Una chiara superiorità dei composti metil-tiazolici sembra essere emersa solo nei riguardi delle infezioni stafilococciche. Buoni risultati nella cura dell'uretrite gonococcica maschile vengono riferiti recentemente (1941) da SIBIRANI con l'uso di preparati sulfamido-tiazolici di cui tale autore fa rilevare soprattutto la scarsa tossicità. GUZI, dopo aver usato i sulfamidici semplici e quelli piridinati nella cura della blenorragia fa notare come alla maggior efficacia della sulfamido-piridina si associi il massimo grado d'intolleranza. Sugli eccellenti risultati ottenuti con la sulfamido-terapia locale nelle affezioni della cute e delle mucose riferisce JAEGER ricordando che lo scopo della cura locale (applicazione di sulfamidici in soluzione o sotto forma di pomata) è quello di portare il chemioterapico direttamente nel focolaio d'infezione. E' caratteristico, conclude l'Autore l'effetto essiccativo nelle ferite secernenti: nelle suppurazioni è possibile chiudere la ferita operativa senza applicare il drenaggio.

In ginecologia, MATTEACE, a conclusione di

osservazioni personali su oltre cento casi di affezioni diverse (vulvo-vaginiti, metriti, annessiti, ecc.) ritiene di poter affermare che « se la chemioterapia sulfamidica non è quella ideale è quella più intensamente attiva che fino ad ora conosciamo ». Ricorda però che vanno tenuti d'occhio gli effetti secondari e che bisogna premunirsi contro di essi. Anche PISCIOTTA (1941) nel riferire i buoni risultati ottenuti in 18 casi di annessiti blenorragiche curate con i sulfamido-piridinici, conclude che in tali forme morbide la terapia sulfamidica per via orale è quella che offre la maggior garanzia di successo.

Anche in oculistica la terapia sulfamidica ha portato ad un progresso notevole nella cura del tracoma. Secondo CAVARA infatti, mediante la sulfonamide si ha in pochi giorni una scomparsa dei dolori, della fotofobia e della lacrimazione; si ha un assorbimento del panno e delle infiltrazioni corneali, l'epitelizzazione delle ulcere e l'accelerazione del processo cicatriziale. La cornea si rischiarava in modo evidente, come mai prima era avvenuto con altri mezzi terapeutici. Nelle lesioni congiuntivali, invece gli effetti sono più lenti (CREAZZO).

In otorinolaringoiatria furono descritti risultati favorevoli fin dal 1937 da PERKINE con l'uso di sulfamidici semplici, in numerosi casi di tonsillite follicolare. SCHRANZ, nello stesso anno, curò con buoni risultati ammalati di angina di PLAUT-VINCENT oltre che con la cura sulfamidica generale anche facendo praticare gargarismi con soluzioni di sulfamidici. Anche nelle varie forme infettive quali sinusiti, otiti medie, mastoiditi e flemmone amigdaleo i sulfamidici sia semplici che con piridina o taziolo (a seconda del tipo di germe infettante, trovano la loro indicazione di impiego (CREAZZO). Nelle forme di angina tonsillare acuta invece, secondo quest'ultimo autore, non è consigliabile di ricorrere ai preparati sulfamidici sia perchè in questi casi rispondono bene le iniezioni di bismuto sia anche per evitare pericoli, come il possibile insorgere di una angina necrotica agranulocitica.

Nel campo stomatologico, fin dal 1938, MARTIN dell'Istituto Pasteur, aveva richiamato l'attenzione sulla capacità terapeutica dei sulfamidici nelle forme infettive odontogene riferendo al X Congresso francese di Stomatologia gli ottimi risultati ottenuti nella lotta contro le più svariate infezioni orali dagli americani LANIER, FULGHUM, WARTIN e KLETTER (LEBOURG e KAMRAT).

LEBOURG e KAMRAT, nel 1939, riferiscono le loro osservazioni su 200 pazienti curati

all'Hotel Dieu, affetti da affezioni buccali diverse trattati con un preparato sulfamidico (Novamide 109 M.). Detti autori hanno usato il metodo di iniziare il trattamento con dosi molto forti (8 - 16 compresse da gr. 0,50 al giorno) al fine di evitare una eventuale sulfamido-resistenza, prolungando poi per qualche giorno la somministrazione del sulfamidico a dosi decrescenti. I risultati ottenuti sono stati oltremodo soddisfacenti specie in 36 casi di osteoflemmoni odontogeni nei quali hanno potuto osservare la guarigione in un periodo variante da 1 a 16 giorni con una media di soli 4 giorni e mezzo. In nessun caso inoltre hanno notato fenomeni d'intolleranza o complicazioni per cui, secondo questi Autori, non esisterebbero praticamente controindicazioni all'impiego di tale preparato sulfamidico.

BALESTRA, nel 1940, riferisce i buoni risultati raggiunti con la terapia sulfamidica in 16 casi di complicanze infettive chirurgiche di origine dentaria, casi che secondo detto autore vengono a convalidare i successi ottenuti con la terapia sulfamidica da GOLDSCHMITH nelle celluliti perimandibolari da disodontiasi del dente del giudizio e da LEBOURG e KAMRAT. Durante la cura sulfamidica, tuttavia, non furono nel contempo trascurate od omesse le ordinarie cure chirurgiche, in quanto, come ricorda detto autore, si commetterebbe un grave errore se nelle infezioni di origine dentaria ci si affidasse esclusivamente all'azione della sulfamide trascurando di praticare quelle cure chirurgiche locali e quegli interventi che sono abitualmente indicati in ogni caso particolare, quali avulsioni dentarie, incisioni d'ascessi, ecc. Secondo BALESTRA la cura sulfamidica agevola quasi sempre e talvolta in modo spiccato tali pratiche chirurgiche in quanto attenua sensibilmente il processo infettivo e ne abbrevia il decorso, ma non è ne può essere considerata come una toccasana in tutti i casi.

Se pure la chemioterapia sulfamidica non riesce ad evitare, almeno nella maggioranza dei casi delle affezioni paradentarie (disodontiasi, ascessi, flemmoni, sinusiti, cisti suppurate ecc.), l'intervento chirurgico così come non riesce a soppiantare nè le cure locali nè gli altri farmaci finora usati nelle gengiviti, stomatiti, paradentiti, ecc., ad essa tuttavia viene riconosciuta dagli autori un'azione coadiuvante sia nella terapia delle più semplici affezioni della mucosa orale che nella cura delle più gravi e talvolta mortali infezioni odontogene.

In tal senso si esprime, tra gli altri, SHREUS trattando della chemioprofilassi e chemiote-

rapia della gangrena gassosa che sovente si estrinseca nel cavo orale e che finora è stata di spettanza del chirurgo. Con la conoscenza dei sulfamidici, afferma infatti tale Autore, è sorta la speranza di combattere questo male anche con questo farmaco istituendo, specie nella chirurgia di guerra, sia un trattamento abortivo (nelle prime ore dall'incubazione del materiale infettante, nel senso di ostacolare la trasformazione di esso da avirulento in virulento), che un trattamento terapeutico a quadro morboso sviluppato. Pur non conoscendo ancora i risultati dei vari tentativi fatti in tal senso, nell'attuale guerra, negli eserciti delle varie nazioni, è un dovere di tutti i medici, conclude tale A. di adoperare contro il pericolo della gangrena gassosa questa nuova arma chimica, che del resto non ostacola (anzi se mai aiuta) l'uso dei mezzi finora usati (intervento chirurgico, siero-antigangrenoso).

In presenza di forme setticemiche, le probabilità di guarigione, in seguito al trattamento con i sulfamidici, sono addirittura raddoppiate, secondo una recente statistica di HERREL e BROWN comprendente 103 casi di setticemie curate con tali farmaci e confrontati con altri capitati fra il 1934 ed il 1935 nel periodo presulfamidico. I sulfamidici, secondo detti autori, si sono dimostrati infatti validissimi contro lo streptococco emolitico e lo streptococco aureo i quali germi sono i più frequenti agenti etiologici dell'infezione setticemica.

Un nuovo metodo di chemioterapia sulfamidica locale è stato recentemente sperimentato con successo da TEMPESTINI e BIANCONI. Il metodo consiste nell'iniettare nell'interno del focolaio flogistico (ascessi, flemmoni, foruncoli, favi) o nella zona reattiva perifocale, soluzioni di sulfamidici. Poichè di solito tali iniezioni riescono dolorose, detti Autori pensarono di associare alla soluzione una sostanza anestetica, che oltre a far cessare il dolore, per la sua azione paralizzante, impedisce che il sulfamide sfugga rapidamente dal territorio flogistico.

Mentre TEMPESTINI e BIANCONI hanno proceduto a tali iniezioni endo e perifocali sterilizzanti con o senza aggiunta di anestetico, altri Autori hanno pensato invece di aggiungere della sulfonilamide ai vari anestetici locali, allo scopo di eliminare la controindicazione di iniettare soluzioni novocainiche o similari nelle regioni infiammate. Secondo RIBERIO BRANCO infatti la presenza della sulfonilamide nella soluzione anestetica elimina detta controindicazione. L'aggiunta si fa in parti uguali con il liquido anestetico. Il me-

todo, sempre secondo detto Autore, permette di conseguire buoni risultati, perchè oltre tutto facilita la guarigione dell'infiammazione.

Complicazioni. — Accanto alle crescenti indicazioni dei sulfamidici nella terapia delle più svariate malattie, sono sorte però delle voci d'allarme sulle possibili complicazioni legate all'uso di tali farmaci. Già nel marzo del 1938 RAVINA elenca infatti numerosi inconvenienti e incidenti vari dovuti all'uso della « para-amino-fenil-sulfamide », ricordando che fin dal maggio 1937 LONG e BLISS hanno reso noto come taluni dei loro malati trattati con sulfamidici avevano presentato anorexia, nausea, vomiti, segni d'irritazione a carico dell'apparato urinario, infine e soprattutto cianosi associata a metemoglobinemia: turbe che si accompagnavano a elevazioni termiche e che scomparivano rapidamente in seguito ad interruzione del medicamento. Nel settembre dello stesso anno numerosi Autori americani pubblicarono casi d'intossicazione assai varianti nel loro aspetto clinico e conclusivi generalmente con una rapida guarigione. Così KOHN descrive un caso di anemia emolitica, mentre altri autori riportarono incidenti vari quali una nevrite ottica (BUCY), torpori, vertigini, cefalee, disturbi di senso e soprattutto affezioni cutanee quali prurito intenso, seguito da eruzioni vescicolose (MINVILLE e ARCHINARD), eruzioni morbilliformi, orticaria (FRANK). L'influenza di una esposizione prolungata al sole favorisce l'insorgenza di tali affezioni cutanee. Altre complicazioni a seguito di somministrazione di sulfamidici sono state segnalate da HARVEY e JANNARWAY (3 casi di anemia emolitica) da YOUNG (agranulocitosi) da SOUTHWORTH (acidosi), da DAWIDOWICZ (metemoglobinemia) da COLIBROK, KENNY, DISCOMBE, FROST (10 casi di cianosi da solfoemoglobinemia). E' degno di nota ricordare che in questa ultima complicazione la causa venne ricercata nella contemporanea somministrazione di solfato di magnesio o di solfato di soda che sarebbero perciò controindicati nel periodo di somministrazione dei sulfamidici. RAVINA conclude che la para-amino-fenil-sulfamide accanto ad un potente effetto battericida presenta però l'inconveniente di essere tossica e capace, almeno in un certo numero di malati fortunatamente non alto, di dare inconvenienti d'intensità diversa, che possono venire così riassunti:

- 1) *effetti tossici leggeri*: malassere generale, cefalea, anorexia, vertigine, nausea.
- 2) *manifestazioni di gravità media*: cia-

nosi con metemoglobinemia o solfoemoglobinemia, lesioni cutanee, disturbi circolatori delle estremità con formicolii ecc., diarrea, febbre, acidosi.

3) *accidenti gravi* (complicanti i precedenti): colosso, febbre, tachicardia, agranulocitosi, anemia, ittero.

CREAZZO, in una recente monografia (1941), riafferma tali osservazioni, datanti fin dal 1937, costatando che la somministrazione di sulfamidici può provocare fenomeni d'intolleranza di natura tossica, non gravi (cefalea, diarrea, acidosi, nausea, vomito, sonnolenza, cianosi delle labbra e del letto ungueale) e, quale complicanza più grave, una cianosi diffusa che richiede la immediata sospensione del preparato. Inoltre, in seguito a somministrazione di dosi eccessive o troppo prolungate di sulfamidici o in rari casi di speciale intolleranza che furono anche sopravvalutati, sono stati segnalati prurito, esantemi, urobilinurie, ematurie, porfirinurie, poichilocitosi, anemie emolitiche, granulocitopenia che può giungere fino all'agranulocitosi, polineuriti anche tardive e persino qualche raro caso di morte. Si è parlato anche di una presunta azione dannosa dei sulfamidici sulla spermatogenesi, ma questa azione dannosa da altri è negata.

GAMNA, sempre a proposito del grado di tossicità e delle manifestazioni tossiche dei sulfamidici, fa notare come una notevole discordanza si osserva fra i rilievi che ci giungono dalla letteratura straniera, in particolare d'oltre oceano e quello che è frutto della nostra esperienza diretta in Italia. Non è difficile rendersi conto della diversità di osservazioni, afferma tale Autore, quando si tiene conto che le dosi adoperate altrove, ad es. in America, sono enormemente superiori alle nostre e non è da stupirsi che di là appunto ci giungano i rilievi sulle più gravi manifestazioni verificatesi con l'uso della chemioterapia sulfamidica in genere. In Italia, invece si deve parlare più d'*inconvenienti* coll'uso dei sulfamidici che d'*azioni tossiche* vere e proprie. Fra tali inconvenienti, oltre alle eruzioni morbilliformi e manifestazioni cutanee varie, alle cefalee ed al formicolio delle estremità è relativamente frequente la *cianosi* che pare dovuta molto spesso ad una pigmentazione particolare del sangue, per lo più a metaemoglobinemia, più raramente a solfoemoglobinemia. Fra le manifestazioni tossiche la nausea e il vomito sono fenomeni abbastanza frequenti, ma contro quest'ultimo non mancano i mezzi efficaci, consistenti (quando somministriamo il preparato per via orale) nello sciogliere il

preparato in un po' di latte e nell'accompagnarlo con bicarbonato di sodio o idrossido d'alluminio o qualche goccia di tintura di belladonna (GAMMA).

Dei rimedi atti ad eliminare gli altri inconvenienti lamentati con l'uso dei sulfamidici è opportuno ricordare come nelle cianosi gravi oltre ad interrompere la cura sulfamidica occorre somministrare 4 - 6 dosi giornaliere di 5 cg. caduna di bleu di metilene e 2 - 5 cg. al giorno di acido nicotinico. Contro le acidosi l'uso di semplici bevande alcaline, in quantità abbondante è sempre sufficiente. Contro gli esantemi, oltre ad evitare durante la cura le esposizioni del corpo del paziente al sole e a interrompere la somministrazione del medicamento, sarà utilissimo favorirne l'eliminazione dando al paziente abbondanti bevande calde con lattosio o glucosio oltre a quantità notevoli di vitamina C. Se l'eritema assume il tipo di orticaria occorre dare forti quantità di calcio e magari dell'adrenalina. Ad evitare le anurie transitorie che possono intervenire coll'uso della solfamidopiridina (in seguito alla formazione di cristallini di acetil-solfamidopiridina nell'imboccatura dell'uretere) sarà utile somministrare bevande alcaline in quantità tale da mantenere un'abbondante diuresi che impedisca la precipitazione dell'acetil derivato. Data la possibilità, sia pure rara, che il fegato venga lesso dai sulfamidici, un piccolo ingrossamento di tale organo ed un leggero ittero rappresentano il grido d'allarme di una claudicazione del fegato che sarà opportuno indagare con la prova della galattosuria, del rosa bengala o della bromosolfonafalina. Di fronte a casi di anemia emolitica acuta caratterizzata dai seguenti sintomi: 1) vomiti e spossatezza invincibili; 2) accresciuta urobilinuria; 3) febbre; 4) caduta improvvisa e cospicua della emoglobina; 5) iperbilirubinemia e ittero, si impone la immediata interruzione del trattamento con i sulfamidici, la somministrazione di ripetute ed abbondanti bevande calde, alcaline e di preparati di ferro a dosi altissime e se la gravità del caso lo richiede, trasfusioni di sangue. Se in seguito all'uso prolungato di alte dosi di sulfamidici interviene una anemia emolitica lenta caratterizzata da una caduta progressiva della emoglobina e dei globuli rossi, da una modesta reazione leucocitaria e da una leggera urobilinuria non occorre sospendere il trattamento ma somministrare invece estratti di fegato e preparati di ferro. La gravissima complicazione infine della « agranulocitosi da sulfamidici »

deve essere prevenuta nelle cure prolungate ed ad alte dosi del preparato attraverso il conteggio dei globuli rossi e bianchi e la lettura di uno striscio (AJAZZI MANCINI).

I sulfamidici si devono perciò somministrare sotto il controllo del medico, sorvegliando specialmente la crasi sanguigna, per spendere la sulfamide se si nota una diminuzione rilevante della emoglobina, ma sopra tutto dei granulociti. Le lesioni renali primitive rappresentano una controindicazione al medicamento. Del pari dicasi delle lesioni epatiche croniche, le quali sotto l'azione della sulfamide, possono evolvere in una atrofia giallo acuta. Anche con i diabetici bisogna andare cauti nell'uso dei preparati sulfamidici. Contro le alterazioni del midollo osseo e del sistema emopoietico, specialmente degli elementi della serie bianca, prodotta da sulfamidici, viene consigliato lo uso dei preparati nucleinici sotto forma di « nucleotidi pentosici » iniettabili per via intramuscolare, (cc. 10 di soluzione commerciale al 5% di tali prodotti, da 2 a 4 volte al giorno) fino a che la leucocitosi sarà aumentata convenientemente. Ad evitare le lesioni epatiche è consigliabile la somministrazione di estratti di fegato per iniezioni i quali diminuiscono la tossicità dei composti sulfamidici. Per prevenire le complicazioni nervose, quando si tratta di cure ambulatorie bisogna insistere perchè i malati si astengano dall'alcool, dal tabacco e da tutti gli strapazzi. Nei processi neuritici bisogna intervenire con la vitamina B₁ ad alte dosi la quale è raccomandabile anche a scopo profilattico almeno per via orale, e si dovrà usarla in ogni caso in cui si riscontrassero segni di debolezza motoria degli arti e dolori lungo i tronchi nervosi (CREAZZO).

Attraverso la breve rassegna fatta in precedenza sullo sviluppo della terapia sulfamidica è dato di vedere quanta messe di successi sia stato possibile realizzare nella lotta contro le più svariate infezioni mediante l'uso dei sulfamidici. Non sono per vero mancati con questa terapia gli incidenti e l'inscienza di complicazioni più o meno gravi, ma queste si sono tosto dimostrate in gran parte eliminabili con un attento dosaggio del medicamento e, comunque, di una sporadicità tale da contrastare nettamente con la costante e spiccata efficacia curativa dei nuovi preparati, nella maggioranza dei casi. Anche nel campo stomatologico, come abbiamo po-

tuto osservare, i sulfamidici sono stati sperimentati con risultati lusinghieri e la terapia sulfamidica si può dire che è divenuta oggi come il toccasana di tutte le infezioni odontogene, alla quale si richiede in un primo tempo la regressione spontanea del quadro infettivo e, quindi, un'azione di rinforzo difensiva, quando si debba ricorrere all'intervento chirurgico per vincere l'infezione.

Avendo avuto occasione di seguire nella R. Clinica odontoiatrica di Torino un discreto numero di pazienti affetti da forme infettive della bocca nei quali venne sperimentata la terapia sulfamidica, ho ritenuto degno di interesse riferire la casistica da me osservata, la quale mi è parso si presti a qualche utile considerazione di ordine clinico-terapeutico.

I preparati sulfamidici somministrati ai nostri pazienti, parte dell'ambulatorio della clinica e parte ricoverati nelle sezioni ospedaliere dell'Ospedale di S. Giovanni Battista, sono stati di tipo diverso, seguendo negli anni i progressi conseguiti in questo campo. In un primo tempo infatti abbiamo usato di preferenza i sulfamidici semplici (Streptosil e Aseptil) in compresse e in fiale, mentre recentemente siamo ricorsi ai composti sulfamido-metil-tiazolici (Novoseptale e Streptosil-tiazolo) esclusivamente per via orale. Accanto a questi preparati usati nei casi in cui la cura è stata iniziata su nostro consiglio, abbiamo avuto occasione di seguire i risultati di tutta una serie di sulfamidici diversi in pazienti ricoverati pure per processi infettivi odontogeni ma che per consiglio dei rispettivi medici curanti, avevano già iniziata la cura sulfamidica prima di presentarsi in clinica. Tale serie comprendeva infatti sia preparati quali il Prontosil rosso ed il Rubiazol che quelli tipo Prontosil Bianco (Septazina, Derganil, Sulfamide Ravasini) sia infine composti con piridine (Tioseptale, Piridene) o con tiazolo (Microtan-tiazolo).

La posologia e la via di somministrazione per questi ultimi preparati sono stati di conseguenza assai vari mentre nei casi in cui abbiamo potuto iniziare noi stessi la cura le dosi somministrate sono state, per i sulfamidici semplici, di 3 - 4 compresse al giorno da gr. 0,50 nei casi meno gravi e di 3 - 4 compresse al dì più 2 - 3 iniezioni intramuscolari nei pazienti affetti da forme infettive gravi o gravissime. Per i composti sulfamido-tiazolici abbiamo somministrato invece in media 6 compresse « pro die » da gr. 0,50. La durata della chemioterapia sulfamidica è variata naturalmente a seconda del decorso

dell'infezione in atto e della tolleranza del paziente. In qualche caso di cure prolungate abbiamo alternato a periodi di somministrazione di 3 - 4 - 5 giorni, periodi di riposo di 24 o 48 ore, in modo da permettere da parte dell'organismo la totale eliminazione del farmaco. In tali casi, nella ripresa, le dosi venivano adeguatamente diminuite nei confronti del periodo iniziale della cura, ad es. da 6 compresse a 4 « pro die ». I sulfamidici venivano somministrati a dosi frazionate durante la giornata, di preferenza mezz'ora dopo i pasti, con acque alcaline o sciolti nel latte, per evitare quanto più possibile il vomito. Durante la cura vennero scrupolosamente vietate sia le uova che i purganti salini. In molti casi vennero date contemporaneamente 3 - 4 compresse al giorno di vitamina C ed in qualche caso venne pure somministrata, accanto ai sulfamidici, della vitamina B₁ sia per iniezioni che per compresse. In alcuni casi, infine, di forme infettive suppuranti odontogene abbiamo usato, accanto alla cura sulfamidica generale, l'applicazione topica sulla fistola cutanea di pomate contenenti sulfamidici (Streptosil pomata).

In tutti i casi abbiamo praticato tempestivamente gli interventi chirurgici richiesti dall'infezione in atto (estrazioni di denti e radici infette, apertura d'ascessi e flemmoni, medicazioni di ferite post-estrattive suppurate, causticazione di cappucci mucosi nelle disodontiasis dei III molari inferiori, apertura del seno per via transalveolare nelle sinusiti mascellari odontogene, eliminazione di sequestri in presenza di osteomieliti, ecc.) mentre nelle affezioni buccali quali stomatiti ulcerose, glossiti, gengiviti, acutizzazione di processi paradentici ecc., non abbiamo trascurato le cure mediche generali e locali accanto all'eliminazione delle cause d'infezione. Di fronte a casi di pazienti affetti da forme infettive odontogene gravi o gravissime quali osteomieliti, flemmoni gangrenosi, ecc. ci siamo assicurati la collaborazione di un medico internista (della locale clinica medica) che oltre ad assisterci il paziente del lato generale praticasse sistematicamente gli opportuni esami sul comportamento della crasi sanguigna e dei vari organi durante le prolungate cure sulfamidiche. Usando tale tecnica terapeutica abbiamo trattato con i sulfamidici sopra ricordati complessivamente 80 pazienti. Nella tabella allegata alla presente nota sono indicate le forme morbose trattate, i preparati sulfamidici usati ed i risultati ottenuti.

FORME MORBOSE TRATTATE	CASI	SULFAMIDICI SOMMINISTRATI				TERAPIA CHIRURGICA	RISULTATI E COMPLICAZIONI
		Sulfamidici della serie rossa	Sulfamidici semisintetici tipo "penicilil bianco".	Composti sulfamidopiridinici	Composti sulfamicomico ultraroidici		
Disodontiasi III molari inferiori.	6	—	4	—	2	Ulotomia - Apertura raccolte purulente paradentarie.	Guarigione.
Osteiti post-estrattive - Osteoperiostiti - Osteomieliti odontogene.	24	1	11	2	10	Avulsione denti infetti - Raschiamento focolai osteitici - Drenaggio.	In 23 casi guarigione - In 1 caso disturbi gastrici con vomito.
Ascessi e flemmoni odontogeni.	23	2	9	2	10	Apertura - Drenaggio - Estrazione denti infetti.	In 18 casi guarigione con decorso normale - In 1 caso ittero - In altri 2 casi ittero e cianosi contemporaneamente - In 2 casi esito letale.
Trisma consecutivo ad iniezione tronculare.	1	—	1	—	—	Medicazioni locali.	Guarigione.
Sinusiti odontogene . . .	2	—	—	—	2	Avulsione denti infetti - Apertura seno mascellare per via transalveolare - Drenaggio.	Guarigione - Miglioramento con l'uso dei sulfamidici metil-tiazolici.
Cisti radicolare suppurata complicata da meningite.	1	—	1	—	—	Asportazione della cisti - Drenaggio.	Guarigione.
Gengiviti; stomatiti ulcerose; glossiti.	13	—	2	1	10	Detersione patine - Lavaggi - Medicazioni.	In 12 casi guarigione - In un caso vomito e bruciori gastrici violenti - Miglioramento con l'uso dei composti tiazolici.
Acutizzazione di processi paradentitici.	2	—	—	—	2	Id. id.	Miglioramento.
Calcolosi salivare infetta con scialodochite.	1	—	—	—	1	Asportazione calcoli.	Guarigione con decorso ottimo.
Adeniti - Linfangiiti cervicali.	3	—	1	—	2	Avulsione denti infetti.	Guarigione - Miglioramento con l'uso dei composti tiazolici.
Fratture infette dei mascellari.	4	—	2	—	2	Apertura raccolte purulente perimascellari - Medicazioni - Blocco dei mascellari.	Guarigione.
TOTALE	80	3	31	5	41		

Da uno sguardo ai dati riassuntivi riportati nella tabella allegata alla presente nota clinica si rileva come le più svariate forme morbose della bocca a sfondo infettivo hanno formato oggetto di un trattamento con sulfamidici da parte nostra. Nella scelta del preparato chemioterapico, come si vede, è stata data la preferenza a quei prodotti che, per generale riconoscimento, presentavano un'azione antibatterica pronunciata specialmente nelle affezioni streptococciche e stafilococciche. Nei casi da noi trattati, quando fu

possibile, accanto alla cura sulfamidica vennero praticati quegli interventi chirurgici o medici che, di norma, servono a favorire la guarigione del processo infettivo, vagliando dall'andamento del quadro clinico l'azione curativa prevalente o complementare dei sulfamidici. L'estrazione dei denti infetti, l'apertura di raccolte purulente in atto pertanto ha preceduto o accompagnato l'inizio della terapia sulfamidica nei casi d'infezioni odontogene, così come l'istituzione di cure igieniche dentarie ed orali è stata associata

al trattamento chemioterapico in tutte le forme infiammatorie infettive della mucosa orale (gengiviti, stomatiti ecc.) Tale criterio terapeutico, per vero, non ha potuto essere seguito nella totalità dei pazienti presentatisi alle nostre cure perchè, in un discreto numero di casi (24 casi), la terapia sulfamidica era già stata intrapresa in precedenza da altro medico curante il quale aveva affidato all'esclusiva azione del sulfamidico somministrato, la guarigione del processo infettivo in atto, senza per altro riuscire a vincerlo. Tipico e molto istruttivo a questo riguardo è il caso di un paziente di 27 anni, operaio, il quale colpito da un'osteite acuta della mandibola con successiva tumefazione delle parti molli perimandibolari, è stato sottoposto immediatamente dal medico curante ad un trattamento per via orale con sulfamidici. Tale cura venne protratta per 10 giorni senza apprezzabili risultati finchè il quadro morboso fattosi minacciante per diffusione del processo infettivo al pavimento della bocca ed insorgenza di un quadro setticemico con rialzo febbrile a 40,5, il paziente venne inviato all'ospedale per le opportune cure. L'esame obiettivo locale ci pose immediatamente di fronte ad un grave caso di flemmone gangrenoso della regione sottomandibolare destra con abbondante raccolta di gas sotto la cute sopraideale, tesa e di aspetto cianotico. L'ispezione del cavo orale, combinata con un esame radiografico della regione, fece rilevare la presenza di una carie profonda a carico dell'8 con focolaio osteitico apicale, punto di partenza del processo infettivo perimandibolare. Solo l'intervento chirurgico ebbe ragione in questo caso del processo infettivo in atto.

In un caso analogo più grave, nonostante l'inizio precocissimo della terapia sulfamidica protratta successivamente di pari passo colla cura chirurgica l'infezione non ha potuto essere vinta per sopravvenuta complicazione mortale. Questo caso si riferisce ad un paziente di 35 anni il quale venne colpito da un'infezione flemmonosa della guancia a carattere ligneo con punto di partenza del processo infettivo da alcune radici necrotiche del mascellare inferiore non estratte. La terapia sulfamidica venne iniziata dal medico curante non appena venne richiesta la sua assistenza; il processo infettivo però anzichè regredire andò progressivamente estendendosi verso l'orbita, nè ad arrestarlo valsero ripetute incisioni della regione, le quali peraltro portarono ad alterni periodi di regressione del quadro morboso. Per insorgenza di un processo tromboflebotico a carico del-

la vena angolare della faccia e diffusione di esso alla vena oftalmica superiore il quadro clinico culminò per ultimo in una trombosi del seno cavernoso, mortale, a vincere la quale non servì un'intensissima terapia sulfamidica associata anche a somministrazioni di altri preparati chemioterapici.

Gli esempi sopra riferiti non sono osservazioni sporadiche di infezioni odontogene trattate con la terapia sulfamidica senza ricorrere contemporaneamente all'avulsione o ad una opportuna cura medicamentosa del dente infetto e fino ad un certo punto possono giustificare l'insuccesso incortrato in non pochi di tali casi con la somministrazione di preparati sulfamidici.

Pur tenendo conto che non sempre la rimozione precoce di un dente infetto nel decorso di infezioni perimascellari odontogene riesce tecnicamente facile e d'altra parte non sempre si dimostra sufficiente a far regredire il processo infettivo in via di sviluppo, non v'ha dubbio che le migliori condizioni per una guarigione del quadro infettivo vengono a crearsi in questo campo solo dopo che è stata rimossa la causa prima dell'infezione. Affidare quindi la cura delle infezioni odontogene ai soli sulfamidici senza intervenire direttamente sul focolaio iniziale di partenza dell'infezione, specie quando ciò è possibile, non può portare presto o tardi che all'insuccesso terapeutico, giacchè viene lasciata in sito una fonte infettiva che è inattaccabile da parte della comune terapia sulfamidica e che, nel caso specifico, è rappresentata il più delle volte da un dente cariato necrotico a potere altamente e continuamente infettante.

Fatta qualche eccezione, nella quasi totalità dei pazienti della nostra casistica, sottoposti ad una terapia combinata chirurgica e chemioterapica, il quadro clinico ha avuto un decorso favorevole con risoluzione del quadro infettivo in un periodo di tempo più o meno breve. In un solo caso di grave flemmone gangrenoso della guancia, insorto a seguito dell'estrazione del 77 necrotico ed infetto, nonostante l'istituzione immediata di una terapia combinata chirurgica, sulfamidica e sieroterapica con siero antigangrenoso, l'infezione non potè essere dominata ed il quadro morboso, pur avendo presentato una marcata remissione locale si complicò per ultimo con una forma settico-picemica che portò il paziente a morte.

Particolarmente favorevole è apparso invece il decorso in un caso di meningite insorta a seguito di un'operazione sopra una cisti radicolare infetta del mascellare superiore; me-

ningite trattata con successo mediante una terapia combinata sulfamidica e sieroterapica. Si tratta di una paziente di 40 anni affetta da una cisti radicolare fistolizzata, del volume di una piccola noce, a sviluppo prevalentemente antrale, insorta a carico del 6^o, da noi trattata in un primo tempo con l'apertura ed il drenaggio della cavità cistica seguiti, dopo 8 giorni, dall'asportazione della parete cistica e sutura parziale della ferita operatoria. Durante la notte seguente all'intervento la paziente venne colta improvvisamente da brivido, dolori articolari diffusi a tutte le articolazioni, con rialzo febbrile a 39,5 che si accentuò ulteriormente il giorno dopo, toccando la sera successiva i 40,1. Dopo due giorni dall'intervento, con persistenza della temperatura elevata, compare delirio, rigidità nucale e tutta la corte sintomatologica di una meningite. L'esame del liquor, a mezzo di una puntura lombare, conferma la diagnosi di meningite e con prove culturali viene da esso isolato un germe avente i caratteri dello pneumococco. Quadro locale della regione operata con decorso assolutamente normale. Si inizia immediatamente la somministrazione di un sulfamidico (DERGANIL) e si procede contemporaneamente all'introduzione nello speco vertebrale di una prima dose di 20 cc. di siero antipneumococcico, previa estrazione di una quantità alquanto superiore di liquor. Il quadro clinico generale permane grave per altri 3 giorni durante i quali viene continuata la terapia sulfamidica e vengono nuovamente iniettate nel rachide altre 2 dosi di 20 cc. di siero antipneumococcico. In sesta giornata dall'inizio della terapia sulfamidica la febbre comincia a presentare una sensibile remissione; la paziente riprende la coscienza che prima aveva perduto e tale miglioramento si accentua nei giorni seguenti. In decima giornata dall'insorgenza del quadro morboso meningeo la paziente può considerarsi fuori pericolo. Durante tutto questo periodo nulla di anormale si è osservato a carico della bocca dove la ferita operatoria è passata a guarigione in tempo regolare.

Per quanto nel caso riferito sia difficile scervere quanta parte della guarigione sia dovuta all'azione del preparato sulfamidico somministrato e quanto al siero antipneumococcico è certo sorprendente la rapidità con cui è stato dominato il quadro meningitico sotto l'influenza di una terapia combinata chemioterapica e sieroterapica.

Meno evidente, per quanto seguita costantemente da guarigione, è stata l'azione della terapia sulfamidica nei casi di ascessi e flemmoni odontogeni nei quali, per la verità, ra-

pidi e decisivi miglioramenti del quadro morboso vennero osservati solo dietro l'intervento chirurgico. In questo settore della patologia orale infettiva la terapia sulfamidica non ci è apparsa di un'efficacia così pronunciata come è stato sovente sostenuto in passato e ci rimane inspiegabile, ad esempio, come LEBURG e KAMRAT abbiano potuto osservare dietro trattamento sulfamidico la guarigione di osteoflemmoni odontogeni in 24 - 48 ore, vale a dire in un periodo di tempo nel quale è praticamente impossibile che avvenga la risclusione di un infiltrato infiammatorio osseo a tipo flemmonoso che affiori all'esame clinico.

Migliori risultati invece abbiamo ottenuto con l'uso dei sulfamidici nelle forme infiammatorie della mucosa orale, sia circoscritte (pericoronariti da disodontiasi degli ottavi) che diffuse (gingiviti, stomatiti) nelle quali la sola terapia chemioterapica associata a qualche cura igienica ha valso a portare alla guarigione.

Per quanto concerne le complicazioni legate alla somministrazione dei sulfamidici nei nostri casi, accanto ai soliti fenomeni di intolleranza di natura tossica, quali cefalea, nausea, vomito, abbiamo avuto occasione di osservare tre casi di ittero, accompagnato in due di essi da intensa cianosi. In tutti e tre i casi si trattava di pazienti affetti da flemmoni odontogeni, ai quali era stata ordinata una cura a base di sulfamidici semplici. Le dosi che hanno portato a dette complicazioni, se erano alquanto superiori alla norma in un caso (un uomo di 40 anni aveva ingerito 34 compresse di sulfamidici in 3 giorni) rientravano nella posologia comune in un secondo caso in cui una donna di 35 anni aveva preso 4 compresse al giorno per 8 giorni, mentre le erano state praticate 3 iniezioni da 10 cmc. nelle ultime 36 ore.

In un terzo caso, riguardante una donna di 36 anni, la cianosi, che aveva preceduto di 24 ore l'insorgenza dell'ittero, era comparsa dopo che le erano state somministrate complessivamente 8 compresse e praticate 5 iniezioni da 5 cmc. di sulfamidici in un periodo di oltre 5 giorni. In tutti e tre i casi la scomparsa delle complicazioni avvenne a distanza di pochi giorni in seguito ad immediata interruzione della somministrazione dei sulfamidici e ad altre cure adeguate (ipodermoclisi, fleboclisi, somministrazione di preparati di fegato) mentre a combattere la infezione in atto, valse l'opportuno intervento chirurgico.

In un altro caso (si trattava di una donna di 43 anni affetta da osteopericostite mandi-

bolare complicata da adenite) dopo una cura a base di composti sulfamidico-tiazolici (6 compresse « pro die » per 6 giorni) è comparsa una nevrite diffusa agli arti inferiori, regredita, senza interrompere il farmaco, mediante somministrazione di 3 compresse al giorno di vitamina B1.

In un ultimo caso infine, in un giovane di 18 anni affetto da osteopericistite odontogena, in seguito all'ingestione di una sola compressa da gr. 0,50 di un sulfamidico semplice, presa erroneamente dopo 3 ore dall'ingestione di un purgante salino, comparve una eruzione cutanea a tipo orticarioforme con prurito intenso, scomparsa dopo una cura calcaica per via endovenosa.

I più gravi incidenti sono sorti in seguito all'uso dei sulfamidici semplici, mentre nessuna complicazione di una certa gravità (se si eccettua il caso della nevrite) è comparsa nei numerosi casi trattati con i composti tiazolici. Anche i fenomeni d'intolleranza sono risultati assai più frequenti nei casi trattati con i sulfamidici semplici o della serie rossa o con piridina ed assai meno frequenti invece nei pazienti ai quali erano stati somministrati i composti sulfamido-tiazolici.

Volendo dare un giudizio riassuntivo sull'efficacia della somministrazione di preparati sulfamidici osservata negli 80 casi d'infezioni orali e odontogene compresi nella nostra casistica, possiamo dire che la loro azione, attraverso un razionale dosaggio è utile a favorire la risoluzione dei più svariati processi infettivi della bocca. Tale azione però non è costante e si manifesta, il più delle volte, solo dietro una tempestiva associazione della terapia chemioterapica con quella chirurgica, specie nel trattamento delle infezioni di origine dentaria. La terapia sulfamidica, se si dimostra atta ad imprimere un andamento particolarmente benigno a talune forme infettive della bocca non è di per sé sufficiente a dominare la maggioranza delle infezioni odontogene la quali trovano ancora oggi la loro cura d'elezione, capace di portare a rapida e sicura guarigione, soltanto in appropriate cure chirurgiche (asportazione precoce di denti infetti; tempestiva apertura di ascessi e flemmoni, sequestrotomie, ecc.). L'affidare la cura delle infezioni odontogene all'esclusiva azione dei sulfamidici senza provvedere, quando è possibile, alla rimozione del focolaio infettivo dentario, porta sovente all'insuccesso terapeutico, esponendo a complicazioni più o meno gravi, talvolta mortali.

RIASSUNTO

L'A. in base allo studio di 80 casi di pazienti affetti da infezioni dentarie ed orali trattati con terapia sulfamidica sia da sola che combinata ad interventi chirurgici giunge alla conclusione che l'azione dei preparati sulfamidici è utile a favorire la risoluzione dei più svariati processi infettivi della bocca. Tale azione però non è costante e si manifesta, il più delle volte, solo dietro una tempestiva associazione della terapia chemioterapica con quella chirurgica, specie nel trattamento delle infezioni odontogene. La terapia sulfamidica, di per sé, non è invece sufficiente a dominare la maggioranza di dette infezioni per cui se si affida la loro cura all'esclusiva azione dei sulfamidici, senza provvedere alla rimozione del focolaio infettivo dentario si va quasi sempre incontro all'insuccesso ed a complicazioni talvolta gravi.

BIBLIOGRAFIA

- AIAZZI-MANCINI M.: *I sulfamidici*. Relazione all'Accademia Medico Fisica Fiorentina (13 febbraio 1940). Ed. Valecchi, Firenze.
- BALESTRA D.: *La terapia della meningite meningococcica con i preparati sulfamidici*. « La Riforma Medica », n. 41, 1940.
- CAVARA V.: Citato da Creazzo.
- CARTIA G.: *Sulla terapia delle enterocoliti con la sulfamidopiridina*. « La cultura medica moderna », n. 12, pag. 325, 1940.
- CAVIGLIA N.: *Su di un caso di meningite consecutiva ed infezione dentaria*. « La Stomatologia Italiana », pag. 28, gennaio 1939.
- CLERICI E.: *Considerazioni su 100 casi di affezioni da pneumococco trattate con la terapia piridin-sulfamidica*. « Minerva Medica », vol. II, n. 51, 22 dicembre 1939.
- COMELI M.: *Considerazioni cliniche sulla terapia sulfamidica nella dermato-venereologia*. « Bollettino della Società Medico-Chirurgica », n. 1-2, Modena, 1941.
- CREAZZO A.: *I sulfamidici e le loro applicazioni in terapia*. Ed. « La Grafica Emiliana », Bologna, 1941.
- D'ANTONA e MAZZESCHI: *Epatiti tossiche di sulfamidici - Sensibilizzazione all'acido nicotinico*. « Atti della R. Accademia dei Fisiocritici in Siena », vol. VIII, n. 2, 1940.
- GAMBA C.: *Il momento attuale nella terapia della polmonite lobare*. « Minerva Medica », n. 3, 21 gennaio 1940.
- GOGLIA G.: *Contributo clinico sull'attività terapeutica di un nuovo derivato sulfamidico, l'asepsil Wassermann*. Ed. Wassermann, Milano.
- GUZZI M.: *I derivati organici dello zolfo nella cura della blenorragia*. « Annali di medicina navale e coloniale », fasc. I-II, 1940.
- HERREL e BROWN: *Trattamento delle setticemie* (« Journal of American Med. Assoc. », n. 3, 1941). Rec. in « La Stomatologia Italiana » pag. 626, agosto 1941.
- JAEGER K. H.: *Sulfonamido-terapia locale* (« Fshr. Ther. », n. 6, 1940). Rec. in « La Stomatologia Italiana », pag. 512, 1941.
- LEBURG e KAMRAT: *Contribution a l'étude de la Novamide 109 M*. « Revue de Stomatologie », n. 8, pag. 604, 1939.
- MATTEACE F.: *La chemioterapia sulfamido-piridinica in ginecologia*. « Monitore ostetrico-ginecologico », 1941.

- MAROTTA G.:** *Trattamento dei congelati gravi con aeroterapia e polverizzazioni di Tioseptale.* «Atti della R. Accademia dei Fisiocritici in Siena», agosto 1941.
- MELI G.:** *Ricerche sperimentali e cliniche sulla terapia sulfamido-piridinica in pediatria.* «Medicina Italiana», n. 3, marzo 1940.
- MOJOLI G. B.:** *Osservazioni sul trattamento con Tiazolo-sulfamide delle polmoniti e broncopolmoniti.* «Minerva Medica», vol. I, n. 22, 1° giugno 1941.
- PATRIGNANI F.:** *Quadri clinici della infezione da meningococco: pleurite purulenta - sepsi - meningite purulenta e loro trattamento.* «Policlinico», n. 26, 1941.
- PISCIOTTA E.:** *La terapia dei sulfamidici p'ridinati nelle annessiti blenorragiche.* «Rassegna d'Ostetricia e Ginecologia», 1941.
- RAVINA A.:** *Indications et accidents du Para-Amino-Phényl-Sulfamide.* «La Presse Médicale», 2 mars 1938.
- RIBEIRO BIANCO:** *La sulfamide in aggiunta all'anestesi locale* («Bol. San. Sao Lucas», n. 9, 1940). Rec. in «La Stomatologia Italiana», pag. 258, 1941.
- SHREUS:** *Chemioprofilassi e chemioterapia della gangrena gassosa* («Deut. Med. Wochenschrift», 11 ottobre 1940. Rec. in «La Stomatologia Italiana», pagina 257, marzo 1941.
- SIBERANI M.:** *Primi risultati clinici dell'azione dei composti sulfamido-tiazolici nella cura dell'uretrite gonococcica maschile.* «Minerva Medica», n. 14, 6 aprile 1941.
- SIORTI E.-CATTANEO A.:** *Sulla nuova terapia della polmonite con sulfamidopiridina.* «Gazzetta degli Ospedali e delle cliniche», n. 52, 1939.
- TEMPESTINI E., BIANCONI M.:** *Sulfamido-terapia locale peri-endofocale e sulfamido-anestico-terapia* («La Settimana Medica», n. 41, 1940). Rec. in «La Stomatologia Italiana», pag. 330, 1941.

344498

The first part of the report deals with the general conditions of the country, and the second part with the details of the various districts. The first part is divided into two sections, the first of which deals with the general conditions of the country, and the second with the details of the various districts. The second part is divided into two sections, the first of which deals with the details of the various districts, and the second with the details of the various districts.

