

#### **44. Franco SCANGA. — Tossicità, dosaggio e principali applicazioni terapeutiche della streptomicina nella tubercolosi.**

**Riassunto.** — Dopo aver trattato sommariamente della chemioterapia antitubercolare in generale, l'A. parla dell'impiego della streptomicina nella tubercolosi, in base ai risultati comunicati al Congresso di Medicina Interna (Roma, ottobre 1947) e di Tisiologia (Milano, novembre 1947). Quindi tratta della tossicità, del dosaggio e delle principali indicazioni terapeutiche dell'antibiotico nella tubercolosi. Seguono poi alcune considerazioni generali sul trattamento con la streptomicina soprattutto rilevando l'importanza che hanno, ai fini del risultato, il tipo anatomo-patologico della lesione morbosa e la durata complessiva del trattamento.

**Résumé.** — Après avoir traité succinctement de la chimiothérapie antituberculeuse en général, l'A. parle de l'emploi de la streptomycine dans la tuberculose, sur la base des résultats communiqués au Congrès de Médecine interne (Rome, octobre 1947) et à celui de phtisiologie (Milan, novembre 1947). Il traite ensuite de la toxicité, du dosage et des principales indications thérapeutiques de cet antibiotique dans la tuberculose. Il fait enfin quelques considérations générales sur le traitement par la streptomycine, faisant ressortir tout particulièrement l'importance du rôle joué, aux fins du résultat clinique, par type anatomo-pathologique de la lésion et par la durée totale du traitement.

**Summary.** — After briefly dealing with the general subject of antitubercular chemotherapy, the A. speaks of the use of streptomycin in tuberculosis, on the basis of results made known at the Congress of Internal Medicine (Rome, October 1947) and the Congress of Phthisiology (Milan, November 1947). He deals then with the toxicity and dosage of this antibiotic, together with the principal therapeutical indications for its use in tubercolosis. Lastly, he makes some general remarks on the treatment with streptomycin, pointing out especially the importance of two factors for the purpose of the clinical result: the anatomo-pathological form of the tubercular lesion and the total duration of the treatment.

**Zusammenfassung.** — Nach einer ganz kurzen Darstellung der chemotherapischen Tuberkulosenbehandlung im allgemeinen, spricht der

Verfasser von der Verwendung von Streptomycin gegen Tuberkulose auf Grund der Ergebnisse, die dem Kongress der internen Medizin (Rom, Oktober 1947) und demjenigen del Phthisiologie (Mailand, November 1947) mitgeteilt wurden. Er bespricht dann die Toxizität, die Dosierung und die wichtigsten therapeutischen Indikationen dieses Antibiotikums bei der Tuberkulose. Darauf folgen einige allgemeine Betrachtungen über die Streptomycinbehandlung, wobei die Bedeutung hervorgehoben wird, die hinsichtlich der klinischen Resultate sowohl das pathologisch-anatomische Bild der befallenen Teile als auch die Gesamt dauer der Behandlung haben.

---

Per quanto la data di nascita della chemioterapia antibatterica sia piuttosto recente e le sostanze antibiotiche siano ancora ai loro primi passi, tuttavia si può ben affermare che nella chemioterapia della tubercolosi si sono finora incontrate le maggiori difficoltà ed i più persistenti ostacoli.

In vitro ed anche nelle prove sperimentali sugli animali si sono di recente studiate diverse sostanze che esplicano una più o meno manifestazione sul B. di Koch, ma fino a qual punto è lecito sperare che questi successi si possano riferire e riportare sull'uomo? Come poter accettare con ottimismo dei risultati, quando la tubercolosi sperimentale della cavia e del topino, cioè degli animali di scelta per queste prove, è ben diversa dalla tubercolosi umana?

Nella cura di questa malattia, così grave e così diffusa, si sono finora alternate le più grandi speranze a cui inevitabilmente sono seguite le più penose disillusioni. Persino la stampa quotidiana, con una leggerezza degna di... peggior causa, rivela si può dire quotidianamente scoperte più o meno iperboliche e strabilianti, che valgono solo a creare un vero stato di psicosi negli ammalati, che ansiosamente chiedono ai loro medici curanti, notizie sul nuovo miracoloso toccasana.

Purtroppo la realtà è un'altra: l'umanità rimane ancora in attesa di una sostanza chimica o biologica che riesca a debellare radicalmente questo attuale nemico numero uno.

Nel campo della chemioterapia della tubercolosi, tralasciando tutte le precedenti ricerche sui sali di oro e di altri metalli pesanti, sulle sostanze coloranti e sui composti chimici più diversi, come il silice collo-

dale, il solfocianato ed il floruro sodico, il tannino, l'acido cinnamico, perchè dimostratisi senza pratica utilità, un passo avanti sembrava compiuto nel 1937 con la scoperta da parte di Buttle, Stephenson, Smith e Foster della diaminodifenilsulfone; ma per quanto le prove sperimentali avessero dato adito alle più rosee speranze (Feldman, Hinshaw e Moses ed in Italia Vacirca) le ricerche sull'uomo non confermarono lo stesso ottimismo, nonostante qualche successo registrato dagli stessi Hinshaw e Feldman, da Fornara, da Mettaini, da Torricelli e Costantino ecc.

Nè migliori risultati si ebbero con alcuni derivati di questo medicamento, come il Promin (Parke Davis) e il Solfone De Angeli, i quali al contrario del prodotto originario, sono solubili e quindi iniettabili per via parenterale in alte dosi (Giovannardi e Fernando). Nel 1943 in America veniva anche sperimentato (Feldman, Hinshaw e Mann) il Promizil (4-2-diaminofenil-5-tiazosulfone) che sembra si dimostri più attivo e meno tossico dei precedenti preparati.

Questi insuccessi finora registrati nella chemioterapia della infezione tubercolare sono essenzialmente da attribuire alla difficoltà di aggredibilità del B. di Koch sia per la sua particolare composizione chimica [l'alta percentuale di sostanze di natura grassa dà al suo corpo batterico un carattere liofobo, che ostacola la imbibizione e la penetrazione del medicamento (Cattaneo)], sia per il fatto che esso non si trova libero nel sangue o a stretto contatto con questo, ma annidato nel granuloma e ben protetto dal tessuto fibroso o caseoso, per cui il medicamento non può raggiungerlo, aggredirlo ed esplicare così convenientemente la sua azione sul corpo batterico. E d'altra parte v'è anche da considerare, come giustamente fa rilevare Omodei-Zorini, che il bacillo di Kach anche dopo la sua morte, mediante la liberazione degli acidi grassi ramificati e specialmente dell'acido ftioico e tubercolostearico, è ancora in grado di produrre il tessuto tubercolare.

Dopo la scoperta della penicillina dimostratasi assolutamente inattiva verso i b. acido-alcool-resistenti, il campo di ricerca per trovare una sostanza capace di agire nell'uomo contro la tubercolosi si estese alle muffe e agli actinomiceti, poichè logicamente si pensava che, così come per tanti altri germi, era anche naturale che per il B. di Koch esistessero in natura delle sostanze antibiotiche, capaci di essere utilizzate in terapia umana, così come era stato fatto con la stessa penicillina.

Ed infatti Soltys, dell'Università di Cambridge, trovava che il ceppo n. 367 di *Aspergillus fumigatus* produce una sostanza chiamata aspergilina, la quale sembra che mostri in vitro una certa attività verso il B. di Koch. Miller e Rekate hanno trovato una muffa non meglio identificata che cresce bene se seminata su culture di B. di Koch, i cui germi vengono però distrutti man mano che la muffa si sviluppa; anche la tubercolina viene inattivata.

Indipendentemente da queste ricerche di Miller e Rekate, anche Bustinza-Lachiondo, usando un ceppo di *Aspergillus*, ha tentato di ottenerne la crescita su culture di B. di Koch, nella speranza che il complesso enzimatico di cui dispone la muffa, non avendo, oltre l'acqua, alcun'altra sorgente all'infuori delle cellule del B. di Koch, si organizzasse a poco a poco a provvedere ai suoi processi di nutrizione e moltiplicazione a spese del b. tubercolare. E sembra che l'ipotesi abbia trovato conferma sperimentale.

Veniva intanto scoperta la streptomicina per opera di Waksman e coll. ed immediatamente alla Mayo Foundation Clinic, Feldman e Hinshaw ne sperimentavano l'azione terapeutica nella tubercolosi della cavia. I buoni risultati ottenuti, *finora mai raggiunti con alcun'altra sostanza*, davano adito alle più ottimistiche speranze: 49 cavie furono inoculate con dosi mortali di bacillo tubercolare umano e quindi 25 di queste furono protette, dopo 48 giorni con 6000 U. di streptomicina al giorno. Dopo 180 giorni furono uccise 17 cavie tra quelle curate e 17 fra quelle controllo; mentre queste ultime presentavano tutte lesioni tubercolari gravi, delle 17 protette con streptomicina ben 13 non presentavano segni macroscopici di tubercolosi.

Alla fine del 1945 gli stessi AA. potevano comunicare i risultati ottenuti con la streptomicina nel trattamento di 34 pazienti affetti da forme polmonari ed extrapolmonari di tubercolosi; nel 1947 completarono questi primi risultati con una serie di 100 casi di tubercolosi, curati e seguiti per circa due anni e mezzo.

Contemporaneamente venivano compiute altre ricerche sperimentali sugli animali: Smith e Mc Closky paragonavano l'azione terapeutica della streptomicina e del sulfone (Promin) e trovavano che i risultati che si ottengono con la streptomicina sono migliori sia dal punto di vista terapeutico che da quello della tossicità.

Interessanti sono anche le ricerche compiute dagli stessi autori, ricorrendo all'associazione dei due medicamenti: le cavie inoculate con bacilli tubercolari e quindi protette contemporaneamente con streptomicina e con promin diedero una percentuale di sopravvivenza superiore a quella che si ottiene negli animali trattati esclusivamente con una sola delle due sostanze. Per cui si potrebbe anche pensare ad un'eventuale azione terapeutica sinergica. Vedremo in seguito come pure in Italia il concetto dell'associazione della streptomicina con i sulfoni abbia trovato largo seguito.

Il dosaggio impiegato dagli autori americani nella cura della tubercolosi in genere varia da 1 a 3 g al giorno, suddivisi in dosi singole iniettate ogni 3-4 ore; si consiglia di prostrarre la cura per 2-4 mesi consecutivi, con un dosaggio complessivo che può superare anche i 360 g.

Quanto ai risultati ottenuti, mentre non si constatava una rapida guarigione, era indiscutibile un miglioramento più o meno sensibile a seconda del tipo di lesione.

Ma se il miglioramento della malattia è, in linea di massima, senz'altro da ammettere, secondo le osservazioni di Hinshaw e Feldman, la streptomicina non può, però, allo stato attuale delle cose, sostituire gli altri mezzi attualmente impiegati nella cura della tubercolosi (collassoterapia), *in quanto essa non dimostra un'azione microbicida rapida sui bacilli tubercolari, ma solo un'azione inibitrice, che potrà impedire il decorso progressivo e la generalizzazione del processo.*

Nelle lesioni fibro-caseose non si ottengono apprezzabili risultati, mentre i risultati sono migliori nelle forme diffuse recenti e ad andamento rapidamente evolutivo; però con la cessazione della streptomicina si ha frequentemente la riaccensione del processo.

Secondo D'Arcy Hart la streptomicina ha un'azione « suppressive though not uscally eradicative » nella miliare, nella tubercolosi laringea, meningitica, cutanea e renale e nella tubercolosi polmonare essudativa.

Secondo Mc Dermott l'azione della streptomicina sarebbe sorprendente nelle lesioni ematogene, notevole nei casi moderatamente avanzati di tubercolosi essudativa e meno cospicua nelle forme caseose.

Ma, come giustamente fa osservare Jandolo, non bisogna paragonare l'azione della streptomicina nella tubercolosi con l'azione dei sulfamidici o della penicillina nella polmonite lobare, nella meningite o in altro processo infettivo acuto, poichè in questi casi la terapia s'inizia prima che

siano determinate lesioni organiche irreversibili, per cui la guarigione clinica precede di poco quella anatomica. Nella tubercolosi, invece — dice Jandolo — nella grande maggioranza dei casi la terapia viene iniziata quando già irreparabili lesioni organiche si sono determinate; è chiaro che in tal caso qualsiasi processo di guarigione non può verificarsi che con notevole lentezza.

Inoltre, dice Episcopo, il decorso molte volte subdolo e distruttivo della malattia può portare ad alterazioni irreversibili dei tessuti, che rendono talora necessari degli interventi chirurgici: parecchie forme di infezione tubercolare localizzata si possono oggi considerare primitivamente chirurgiche. E' illogico attendersi in tali casi che gli antibiotici possano sostituirsi alla chirurgia; è invece ragionevole presumere che il loro uso, evitando la diffusione eventuale della infezione prodotta dalla manipolazione chirurgica dei tessuti infetti, possa allargare il campo alle indicazioni operatorie nella tubercolosi. Il medicamento antibatterico, dice Episcopo, bloccando le vie di estensione della malattia, consente il lento attuarsi dei processi di riassorbimento, fibrosi e calcificazione che portano alla guarigione.

Secondo un recente rapporto del Comitato Americano per gli studi sulle applicazioni della streptomicina nel trattamento della tubercolosi sperimentale e clinica, è possibile formulare le seguenti conclusioni:

a) Come già nello studio di altri chemioterapici, nella cura della tubercolosi, anche per la streptomicina è confermata la discordanza tra risultati sperimentali negli animali e risultati ottenuti in clinica umana.

b) Le ricerche cliniche sull'uomo sono state compiute su un gruppo di 63 pazienti affetti da forme tubercolari così raggruppate: tubercolosi del tratto urogenitale, tubercolosi cutanea, meningite tubercolare, tubercolosi polmonare di tipo essudativo, tubercolosi polmonare cronica, ecc.

c) Per quanto il numero dei casi sia limitato, tuttavia non si è avuta mai una rapida guarigione o una radicale eliminazione della malattia. Probabilmente la cosa è dovuta più ai caratteri particolari della malattia che alle defezioni intrinseche del chemioterapico.

d) Nelle forme polmonari croniche la streptomicina si è dimostrata di effetto dubbio o per lo meno limitato; nelle forme extra polmonari si è notata una tendenza alla ricomparsa delle lesioni o dei bacilli tubercolari dopo la sospensione del trattamento, sebbene fosse sembrato al-

l'inizio che i pazienti rispondessero favorevolmente all'azione della streptomicina.

e) Tuttavia dall'insieme dei risultati può affermarsi che la streptomicina è capace di influenzare favorevolmente il decorso di alcune forme di malattie tubercolari e di esercitare un effetto repressivo sulla tubercolosi in fase di evoluzione attiva. Questo miglioramento, per quanto molto variabile da paziente a paziente, è però presente in tutti gli ammalati trattati.

f) E' risultato, secondo Guy Youmans, che bacilli tubercolari precedentemente sensibili all'antibiotico sviluppano una resistenza verso la streptomicina spesso di grado elevato, quando sono saggiati in vitro dopo che il paziente abbia praticato un trattamento intensivo con il medicamento.

In base a queste osservazioni, tenendo conto del numero limitato di casi sui quali si è sperimentato attualmente, può semplicemente affermarsi che la streptomicina deve essere considerata come *un mezzo complementare di cura da aggiungersi agli altri trattamenti finora in uso nella terapia delle malattie tubercolari*; in nessun caso essa deve sostituirsi ad una collasso-terapia o ad una nefrectomia ecc.

Ed ecco alla luce dei recenti Congressi di Medicina Interna (Roma, ottobre 1947) e di Tisiologia (Milano, novembre 1947) qual'è il parere di alcuni insigni Clinici e Studiosi italiani sull'impiego della streptomicina nella cura della tubercolosi.

i) *Omodei-Zorini*, Direttore dell'Istituto Forlanini di Roma.

a) Meningite tubercolare: è innegabile che i risultati immediati sono mirabili e commoventi; è la prima volta nella storia della medicina che noi possiamo assistere alla vera resurrezione di malati fino a poco tempo fa votati a morte sicura nel giro di poche settimane di malattia; ora invece li vediamo camminare, leggere, scrivere, ragionare normalmente, come se nessuna bufera avesse mai devastato il loro sistema nervoso centrale.

Ben diversa invece si presenta la situazione se si cerca di valutare la prognosi a distanza; il problema è tuttavia ancora sub iudice, per cui bisogna attendere ulteriori risultati.

b) Tubercolosi miliarica, clinicamente localizzata ai polmoni: si nota in genere una rapida regressione del processo miliarico, specie nelle localizzazioni polmonari basse; frequentemente si ha trasformazione di

una forma evolutiva tisiogena in una forma circoscritta facilmente dominabile con i comuni trattamenti.

c) Tubercolosi polmonare essudativa ad inizio recente, broncopneumonico ed a rapida evoluzione tisiogena primitiva o secondaria: il trattamento streptomycinico, specie se con dosi alte, può portare una rapida e decisiva deviazione del quadro morboso di tisi galoppante essudativa e disseminata ai campi polmonari, verso una forma circoscritta a cronizzante di tubercolosi microcavitaria o micronodulare a tendenza regressiva spontanea, con rapida scomparsa delle caverne precoci e della infiammazione perifocale.

Dal punto di vista radiologico, è interessante rilevare che dopo la cura rimangono solo i noduli ematogeni, i quali costituiscono le così dette «radici» antiche degli infiltrati, delle lobiti e broncopolmoniti recenti, e le microcaverne esse pure di origine antica.

L'azione della streptomicina in questi casi di tisi galoppante — conclude Omodei-Zorini — ha quasi lo stesso valore dimostrativo di quello osservato nei casi favorevoli di meningite e di miliare acuta, perchè essi erano fino a poco tempo fa, considerati come forme a prognosi sfavorevole a breve scadenza.

Nelle forme essudative secondarie nel corso di una tisi polmonare cronica, i risultati sono meno evidenti e logicamente limitati ai processi recenti; nessuna chiara modificazione si è notata sui processi cronici di tisi.

d) Tisi polmonare cronica con caverna a tipo terziario. Omodei-Zorini consiglia in questi casi l'impiego della streptomicina non solo per via parenterale ma anche, ove possibile, per via endocavitaria, servendosi di un tubo di drenaggio alla Monaldi, secondo la tecnica descritta da Omodei-Zorini e Bottari. I risultati immediati sono in complesso buoni; si arriva spesso ad ottenere la completa chiusura della cavità, anche se voluminosa, con rapido miglioramento di tutta la sintomatologia. Quanto ai risultati a distanza, ancora non è lecito pronunziarsi.

e) Forme di tubercolosi delle prime vie aeree (faringo-laringo-tracheali). I risultati sono nella grande maggioranza dei casi, specie nelle forme superficiali e ulcerose, favorevoli. Si raccomanda il trattamento generale e locale per inhalazione o meglio per aerosoli.

f) Tubercolosi renale: per quanto la casistica americana comporti dei risultati immediati buoni, ma dei risultati a distanza non sempre fa-

vorevoli, è innegabile che la streptomicina impiegata in dosaggio adeguato e precocemente, rappresenta un ottimo mezzo di cura in questa malattia.

2) *Cocchi*, Direttore della Clinica Pediatrica di Firenze.

Si è particolarmente interessato dell'impiego della streptomicina nel trattamento della meningite tubercolare. L'antibiotico — dice Cocchi — ha trasformato questa malattia a decorso costantemente fatale, in una malattia nuova, a volte curabile, sia pure con difficoltà, e di lunga durata.

Secondo Cocchi, così come bisogna considerare la tubercolosi una malattia complessa, che si differenzia notevolmente dalle altre infezioni, anche il comportamento della streptomicina verso il bacillo di Koch deve essere studiato alla luce di questa differenza. Perciò il mantenere costantemente alta la concentrazione dell'antibiotico nel sangue e nel liquor non solo non sarebbe necessario, quanto potrebbe riuscire dannoso, per la contemporanea azione della sostanza sul sistema cellulare ed umorale dell'organismo. D'altra parte non è neanche possibile stabilire uno schema di cura *standard* per la tubercolosi. Partendo dal principio che l'azione dell'antibiotico sul bacillo di Koch è solo parziale, in quanto nel processo di guarigione interviene anche il fattore reattivo, individuale, con i suoi numerosi meccanismi di difesa, qualsiasi trattamento dovrà essere adattato al particolare caso in esame, valutando le condizioni individuali della malattia e regolandosi secondo le circostanze.

Ne viene come logica conseguenza che, fino a quando il problema della terapia della tubercolosi in genere e della meningite tubercolare in ispecie, non sarà affrontato e risolto in ogni sua parte, bisognerebbe affidare il trattamento streptomycinico di questi pazienti a dei «Centri specializzati» come è già stato fatto in Inghilterra, Centri dove le ricerche e gli studi potrebbero essere convogliati, e raccolti adeguatamente. La tecnica della terapia nella meningite tubercolare è resa più complessa dalla estrema delicatezza del circolo liquorale: spesso gli ammalati «muoiono quando guariscono» così come succede per esempio nella pericardite, quando le aderenze o i postumi della malattia intervengono fatalmente. Spesso, per salvare un ammalato che sembra irrimediabilmente perduto basta una semplice puntura sottoccipitale; occorre quindi un personale tecnico specializzato, una dedizione assoluta del sanitario, uno studio sistematico, organico, completo di ogni singolo caso, inquadrato nell'esperienza che deriva da tutti gli altri casi contemporaneamente o precedentemente trattati.

Al Congresso di Roma Cocchi ha presentato questa statistica:

Meningite tubercolare: casi trattati . . . . .	n. 107
Morti entro 24-48 h dall'inizio del trattamento . . . . .	» 17
Morti durante il trattamento . . . . .	» 16
Morti dopo aver sospeso il trattamento, in apparen- te guarigione clinica . . . . .	» 16
Casi guariti completamente da oltre sei mesi con- trollati sistematicamente ogni mese, sia me- diante esame clinico che con esame del liquor . . . . .	» 13
Casi in buona guarigione clinica, con migliaia- mento continuo, ma ancora in cura . . . . .	» 45

La casistica presentata da Cocchi è meno pessimista di quella degli autori americani e lascia adito alle migliori speranze per il futuro; quanto al dosaggio ed al tempo di cura, rimandiamo a quanto scritto successivamente.

3) *Frontali*, Direttore della Clinica Pediatrica di Roma.

Porta una casistica di 27 casi di meningite tubercolare, con i seguenti risultati: 9 morti, di cui due dopo 7 giorni di cura, 18 in avviata guarigione clinica, ma con risultati futuri ancora non precisabili. Ricorda però che al recente Congresso di pediatria, tenutosi a New York, sulle tabelle che compendiavano i risultati ottenuti nella terapia streptomycinica della meningite tubercolare, accanto all'indicazione «Clinicamente guarito», c'era sistematicamente l'annotazione «deceduto dopo un anno»!

Raccomanda, come, Cocchi l'associazione dei sulfoni con la streptomicina ed insiste sulla necessità di una diagnosi precoce della malattia, onde poter intervenire con l'antibiotico il più presto possibile.

4) *Sabatini*.

Segnala il risultato favorevole anche a distanza ottenuto in un caso di tubercolosi renale.

5) *Cattaneo*, Direttore del Laboratorio biochimico dell'Istituto Forlanini di Roma, relatore al Congresso di Tisiologia di Milano (nov. 1947) sul tema: «Biochimica del B. di Koch e chemioterapia antitubercolare».

Dalla dotta ed esauriente relazione di Cattaneo, sono da rilevare i seguenti dati:

a) Importanza dimostrata dagli acidi grassi ramificati saturi e soprattutto non saturi, contenuti nel B. di Koch, nella formazione di tes-

suto tubercolare vero e proprio e nel determinismo di fenomeni tossici (proprietà tossigena).

b) Possibilità di trasformare mediante parziali sostituzioni o trasformazioni questi acidi grassi, rivelatisi così importanti nel determinismo del tessuto tubercolare, in sostanze ad azione antitubercolare, sfruttando il concetto di antagonismo funzionale e costituzionale.

c) Numerose sostanze originate o elaborate da cellule viventi, oltre la streptomicina, hanno rivelato un'azione antibiotica verso il B. di Koch. Per la maggior parte, però, la documentazione è limitata allo studio dell'azione in vitro, essendo spesso le prove in vivo ostacolate dall'elevato potere tossico da esse dimostrato.

Elenchiamo le più importanti di queste sostanze: allicina, ac. roccellico, ac. elvolico, actinomicina, bacillina, cefarantina, clitocibina, clavacina, diploicina, eumicina, javanicina, licheniformina, micocidina, proactinomicina, streptotricina, subtilina, ustina.

d) Nello studio dell'eventuale azione antibiotica verso il B. di Koch da parte di una determinata sostanza, Cattaneo ricorda l'enorme vantaggio che ne deriva dall'uso di terreni di cultura contenenti sostanze, come il Tween 80 di Dubos, che faciliterebbero enormemente per processi fisico-chimici gli scambi metabolici del corpo bacillare, così che non soltanto le cellule batteriche si moltiplicano con rapidità sorprendente, quanto anche crescono in terreno liquido disperse in profondità, pur mantenendo inalterate le caratteristiche morfologiche e patogene proprie del bacillo.

Tuttavia, poichè nelle ricerche in vitro altri fattori possono interferire sull'attività antibatterica di una sostanza, come, per es. nel caso della streptomicina, l'eventuale presenza di glucosio o di altri zuccheri o di gruppi sulfidrilici, Cattaneo consiglia di studiare l'azione antibiotica verso il B. di Koch servendosi di un insetto, la Galleria Mellonella; in tal maniera è reso possibile valutare l'attività antitubercolare di una sostanza, già dalle prime esperienze, in un organismo vivente.

6) *Lucchesi*, dell'Istituto Forlanini di Roma.

Interessanti sono le osservazioni di carattere batteriologico di Lucchesi sui materiali patologici prelevati a pazienti trattati con streptomicina (liquido cefalo-rachidiano, espettorato, secrezione endocavitaria di caverne polmonari).

In genere, nel liquor di meningitici, la ricerca biologica del B. di Koch, mediante l'inoculazione nella cavia, dà una positività maggiore e più prolungata che con la prova culturale, attribuibile forse alla scarsa vitalità dei bacilli trattati con l'antibiotico ed all'eventuale trasporto di streptomicina, sia pure in tracce minime, negli strisci sui terreni di cultura. Comunque si può ottenere la negatività del reperto frequentemente entro pochi giorni di cura.

Dall'espettorato invece si riesce spesso ad avere una positività delle culture, anche dopo somministrazione di 40-50 g di streptomicina, quando la sintomatologia clinica ha fatto già registrare notevoli miglioramenti: in tali casi generalmente il reperto radiologico concorda con quello batteriologico.

La secrezione endocavitaria, secondo Lucchesi, si comporta quasi come il liquor: la scomparsa dei bacilli è rapida e solo in rari casi si ha un saltuario ritorno alla positività. Il fatto che maggiormente colpisce in tali casi è che spesso la secrezione, mentre continua a rimanere positiva all'esame diretto, risulta ripetutamente negativa all'esame culturale; ci si trova cioè di fronte ad un paradosso: la negatività del reperto culturale, di gran lunga più sensibile, precede quella della ricerca diretta, meno sensibile (Lucchesi). Le cause di tali risultati potrebbero essere le stesse già ricordate per le ricerche nel liquor.

. Quanto alle alterazioni morfologiche e culturali, riscontrate nelle colonie isolate da questi materiali, Lucchesi ha trovato quanto segue:

a) Invece di presentarsi riuniti con il tipico aspetto a treccia, i bacilli si presentano in ammassi irregolari, grossolani.

b) La morfologia è polimorfa, con prevalenza di corpi bacillari piccoli, corti e anche a forma di cocchi appena allungati, con qualche forma più lunga, sia compatta, sia con granulazioni distribuite variamente nel mezzo oppure agli estremi del corpo batterico. L'osservazione nostra e di Penso al microscopio elettronico di bacilli trattati con streptomicina conferma questi risultati.

c) L'acido-resistenza è conservata, anzi nelle forme coccoidi è aumentata. Secondo Smith, Waksman e Babudieri, però, nel bacillo tubercolare sottoposto all'azione della streptomicina si avrebbe scomparsa della acido-resistenza,

d) Tali trasformazioni si riscontrano soprattutto nei ceppi isolati da materiali nei quali il bacillo è stato sicuramente a diretto contatto con l'antibiotico.

e) La virulenza è da ritenere che rimanga invariata, in quanto la evoluzione della malattia tubercolare negli animali inoculati con materiale proveniente da pazienti trattati con streptomicina è risultata normale per entità e tipo di propagazione. Appunto per questo Lucchesi consiglia che la ricerca del B. di Koch nei materiali di soggetti trattati con streptomicina sia fatta con la prova biologica.

7) Sotti, Direttore dell'Istituto di Anatomia Patologica di Roma, relatore sul tema: « Alterazioni del nevrasse e dei suoi involucri, in casi di leptomeningite tubercolare trattati con streptomicina ».

Sotti ha essenzialmente riscontrato due tipi di lesione:

a) *Reperti necroscopici analoghi a quelli che si avevano prima dell'impiego della streptomicina*: questo si è verificato nei casi venuti a morte dopo un trattamento con l'antibiotico troppo breve o discontinuo o incompleto, oppure quando l'intervento streptomycinico è stato iniziato tardivamente.

b) *Reperti microscopici del tutto differenti per natura, per sede e per estensione*, tali da giustificare il termine di « leptomeningite tubercolare a decorso protracto ».

Spesso la flogosi della leptomeningite è rappresentata da un essudato che dall'aspetto gelatinoso può passare ad uno stato più organizzato, fino ad aversi come una massa callosa o come una colata di zucchero fuso, che ammanta e costringe le formazioni della base encefalica.

Particolarmente importanti dal punto di vista clinico e terapeutico sono anche i reperti di leptomeningite fibrosa spinale, associata o no a pachimeningite interna, con conseguente blocco del circolo liquorale. Frequenti è la presenza di tubercoli: nei casi a lungo decorso appaiono finissimi, submiliarici, al limite della visibilità, talora rilevabili solo con l'esame microscopico (tubercoli micromiliarici).

Fra le alterazioni del tessuto nervoso dominano soprattutto l'edema cerebrale e l'idrocefalo: in tutti i 44 casi esaminati da Sotti si sono trovate chiare note d'ipertensione endocranica. Di speciale importanza, perchè giustificano l'improvvisa insorgenza di paralisi e di emiplegie, sono i ramollimenti del nevrasse, dipendenti da lesioni dei vasi.

Quanto all'insorgenza delle recidive del processo morboso, Sotti pensa che probabilmente esse sono dipendenti da reinfezione delle leptomeningi derivata da focolai tubercolari meningo-encefalici.

8) *Babudieri*, dell'Istituto Superiore di Sanità, relatore al Congresso di Tisiologia di Milano (1947) sul tema: « La streptomicina nella terapia della tubercolosi ».

Babudieri divide le malattie tubercolari essenzialmente in due grandi gruppi: il primo comprende le forme ad andamento acuto, rapido, senza evidente reazione fibrosa da parte dell'organismo (miliari acute, meningiti tubercolari, forme essudative acute ecc.); il secondo gruppo comprende le forme a decorso cronico, con reazione fibrosa da parte dell'organismo (tbc. polmonare cron., fibrosa o cavitaria; tbc. renale, tbc. cutanea, ecc.).

Le forme del primo gruppo sono state spesso accostate alla tubercolosi della cavia. Il loro decorso è rapido e progressivo, e non contrastato con efficacia dall'organismo. Questo infatti reagisce con la formazione di tubercoli, ma senza riuscire ad apporre barriere efficaci al dilagare della infezione. Lo stesso accade nella tubercolosi della cavia, ma con una non trascurabile differenza. Nella cavia infetta la reazione alla tubercolosi è precocemente positiva e si mantiene tale per tutto il decorso dell'infezione; nell'uomo invece essa è spesso, e si mantiene, negativa e indica uno stato di anergia da parte dell'organismo.

Ad ogni modo in questi casi noi abbiamo le condizioni migliori perché le streptomicina possa agire. Inoculata nell'organismo essa può infatti diffondersi dappertutto, e non ostacolata da barriere o da zone ischemiche, raggiungere i bacilli là dove si trovano, al centro dei piccoli tubercoli, ed agire su di essi.

In questi casi infatti considerando anche la loro gravità e la assenza di una coadiuvante attiva difesa da parte dell'organismo la streptomicina ha ottenuto i risultati migliori.

Nella tubercolosi ad andamento cronico la streptomicina incontra invece notevoli ostacoli che alle volte le impediscono o le rendono molto difficile di raggiungere i germi patogeni. Questi ostacoli consistono specialmente nella presenza di zone fibrose o di calcificazione, difficilmente attraversabili, dalla scarsità o assenza di vasi là dove in mezzo a tessuti ischemici e a materiali necrotici, pullulano i germi specifici,

Inoltre nelle caverne e nelle zone calcificate la reazione dell'ambiente è per lo più nettamente acida e ostacola con ciò l'azione antibiotica della streptomicina. Perciò in tali forme l'efficacia di questo medicamento è meno evidente, e se anche qui si ottengono buoni risultati, non bisogna dimenticare che l'azione della streptomicina è fiancheggiata dall'efficace azione delle difese organiche, cui alle volte basta un piccolo stimolo per prendere il sopravvento sull'infezione tubercolare.

Fanno un'eccezione in questo gruppo le forme in cui, come ad esempio nella tubercolosi ossea fistolizzata, è possibile introdurre il medicamento direttamente in loco, in concentrazioni anche molto alte, e senza temere un suo troppo rapido assorbimento ed eliminazione. E' comprensibile che in questi casi, pur persistendo condizioni ambientali sfavorevoli (pH acido, ischemia, ecc.) sia alle volte possibile ottenere risultati superiori a quelli a priori prevedibili.

Ad ogni modo da quanto finora detto, risulta che appunto le forme più gravi di tbc., quelle più pericolose per la vita del paziente, sono quelle che maggior beneficio risentono dalla terapia streptomycinica, e ciò è di notevolissima importanza pratica.

Resta ancora da considerare il comportamento dell'organismo del paziente nel corso della terapia streptomycinica. Se è vero che la lotta avviene direttamente tra medicamento e bacillo, non è però da ritenersi che l'organismo resti indifferente a tale lotta.

Nelle forme miliari acute, a piccoli noduli, e nelle meningiti tubercolari, sembra che in molti casi l'organismo abbia purtroppo definitivamente perduto la capacità di reagire efficacemente all'infezione e quindi resta indifferente alle vicende della lotta tra antibiotico e germe. Se la streptomicina non è stata somministrata in dose sufficiente o per un periodo di tempo sufficientemente lungo, e se quindi i germi non sono stati tutti direttamente uccisi, la sospensione della cura segna la ripresa del processo infettivo, che procede fatalmente verso l'epilogo senza che l'organismo lo contrasti per nulla. A dire il vero, ciò non è sempre del tutto esatto. Infatti anche a prescindere dai numerosi casi di Cocchi e di altri autori in cui, superata grazie alla streptomicina la fase critica della malattia, la meningite acuta, sotto l'azione delle difese organiche ridestate, si trasforma in una malattia ad andamento cronico, anche in casi ad andamento fatale come quelli descritti da Baggenstoss, Feldman e Hinshaw,

le ricerche anatomo-patologiche rivelano, specie a carico dei tubercoli polmonari, una evidente tendenza alla guarigione, con la comparsa di una fibrosi diffusa, quale non si riscontra mai nei casi non trattati.

Purtroppo però questi processi di difesa non sono generali e mancano spesso nelle lesioni cerebrali e meninge. Pure se di scarso interesse pratico, esse indicano che anche nelle forme acute, anergiche di tbc., l'organismo conserva una certa capacità magari latente, di reagire all'infezione con processi di cicatrizzazione. Nelle forme invece ad andamento cronico, le difese organiche hanno un ruolo molto importante, e nella lotta tra organismo e germe l'equilibrio è quasi sempre spostato in favore del primo. Queste forme hanno una spontanea tendenza alla guarigione e quando progrediscono, progrediscono quasi sempre in modo non uniforme, ma a scatti, approfittando di temporanei cedimenti delle difese organiche. In questi casi, quando la tendenza alla guarigione è ben evidente e sicura, l'intervento della streptomicina non trova un'evidente indicazione: l'organismo da solo saprà debellare la malattia. Nelle altre forme invece, più gravi, a prognosi dubbia o anche a decorso nettamente o lentamente progressivo, la streptomicina potrà essere utilmente impiegata, pur tenendo presenti tutti gli ostacoli e le limitazioni di cui abbiamo detto più sopra.

Scopo del medicamento sarà quindi di aiutare l'organismo a superare dei momenti di crisi, di combattere il germe quel tanto che permetta di ristabilire un equilibrio compromesso e che renda possibile all'organismo di riprendere e di condurre efficacemente avanti i suoi processi di riparazione e di cicatrizzazione. Bisognerà perciò usare il medicamento con molta circospezione, nei momenti adatti e per il periodo e con le dosi strettamente necessarie, senza presumere di voler stroncare definitivamente una malattia, in cui hanno parte tanto il bacillo che l'organismo stesso del paziente.

Ancora un possibile effetto della terapia streptomycinica è da tenersi presente. Su di esso ha richiamato l'attenzione in modo particolare il prof. Meldolesi. La terapia streptomycinica, se efficace, può dar luogo, in breve tempo, alla distruzione di notevoli masse di bacilli tubercolari. Questi, disgregandosi, liberano una grande quantità di prodotti più o meno tossici che non possono restare senza influenza sull'organismo del paziente. Meldolesi parla a questo riguardo di una vera « crisi tuberculinica » che si maturerebbe poco dopo l'inizio della terapia streptomycinica, e ad essa

sono forse da riferirsi — dice sempre Babudieri — quei casi di idrocefalo acuto che si osservano specie nei bambini e che furono segnalati anche da Cocchi.

Se questa scarica di tubercoline e di prodotti di disfacimento del bacillo di Koch abbia un effetto benefico o uno malefico sul paziente, è difficile dire. Da un lato si potrebbe pensare ad un effetto stimolante locale e generale che potrebbe accelerare i processi di difesa (una sorte di tubercolinoterapia), dall'altra non si può trascurare il pericolo che queste sostanze tossiche possono costituire per un organismo già defedato.

Forse i due effetti, quello favorevole e quello sfavorevole, si possono diversamente manifestare a seconda della quantità dei germi che si distruggono, dello stato dell'immunità serologica e tissulare del paziente, delle condizioni generali del suo organismo.

Sono certamente necessarie altre ricerche per chiarire l'importanza di questo fenomeno, ma fin d'ora conviene attirare su di esso l'attenzione dei clinici e degli studiosi, perchè non lo trascurino tra gli altri elementi da prendersi in considerazione nel valutare l'opportunità di istituire una terapia streptomycinica, e nel valutare l'efficacia di una cura già istituita. (Dalla relazione di Babudieri).

### 9) Colarizzi, Direttore della Clinica Pediatrica di Modena.

La statistica di Colarizzi è in netto contrasto con quella di Cocchi. Egli ha trattato complessivamente 18 casi di meningite tubercolare in età variabile dai 9 mesi ai 6 anni. Ha seguito la tecnica ed il dosaggio indicato da Cocchi ed i risultati sono stati i seguenti:

18 casi trattati;

11 deceduti durante il trattamento, in epoca variabile dal 16° giorno al 138° della cura; tutti morti per meningite tubercolare;

7 ancora in cura, e fra questi solo in 2 casi si può sperare di poter ottenere la guarigione, poichè negli altri cinque pazienti permangono ancora segni di una meningite cronica, come si può desumere dell'esame del liquor.

Come Cocchi, Ganna ed altri, Colarizzi fa risaltare che spesso le ricadute della malattia sono improvvise, fulminanti ed avvengono in pieno benessere.

10) *Salvioli.*

Esclude che nella meningite tubercolare trattata con la streptomicina si manifesti un'azione neurotossica specifica dell'antibiotico, tale da aversi una vera e propria meningite da streptomicina, come prospettato da Cocchi. Raccomanda che nella valutazione dell'andamento clinico della malattia si tenga conto soprattutto dei valori della glicorachia; secondo Salvioli il tasso glicorale che risale alla normalità è l'indice più sicuro dell'avvenuta guarigione.

Ritiene che l'idrocefalo acuto, che qualche volta insorge durante il trattamento streptomicinico sia da attribuire non all'antibiotico, ma alle ripetute punture lombari (idrocefalo ex vacuo).

Come Frontali, insiste sull'inizio precoce del trattamento.

11) *Frugoni*, Direttore della Clinica Medica di Roma.

Ricorda di aver finora trattato 8 casi di meningite tubercolare e di aver ottenuto la sopravvivenza solo in due casi, per i quali, se pure è lecito sperare, il trattamento ancora in corso non consente di formulare una sicura prognosi. Nelle ricadute il medicamento non ha più rivelato alcuna azione.

Frugoni pensa che nei riguardi della streptomicina si debba nutrire un «entusiasmo ragionato» nel senso che, se si deve indiscutibilmente convenire che abbiamo in mano un'arma potente contro il B. di Koch, bisogna ugualmente ammettere che quest'arma deve ancora essere perfezionata e completata.

12) *Daddi*, dell'Istituto Forlanini di Roma.

Attribuisce il rapido assorbimento degli aloni di infiammazione perifocale, all'inibizione, per opera della streptomicina, della produzione delle esoproteine da parte del bacillo tubercolare, esoproteine che sarebbero la causa determinante delle reazioni perifocali.

Fa poi rilevare come la permanenza di una elevata allergia nei pazienti trattati con streptomicina possa essere presa a indice di un mancato risultato terapeutico.

13) *Spolverini*, già Direttore della Clinica Pediatrica di Roma.

Formula una domanda assurda: è davvero utile e consigliabile, si chiede Spolverini, tentare la terapia streptomicinica nella meningite tubercolare, dato che i risultati allo stato attuale delle cose, porterebbero unicamente alla cronicizzazione di una malattia acuta?

Premesso che i risultati non sono sempre tali, ne viene come logica conseguenza che cade la domanda dell'illustre Clinico.

Piuttosto sembra che si possa prendere in considerazione, per lo meno in un domani non lontano e per le forme più gravi, la sua proposta di utilizzare la streptomicina nella profilassi e terapia delle forme primarie dei bambini.

14) *Monaldi*, Direttore dell'Istituto sanatoriale « Principe di Napoli » di Napoli.

Stabilisce una sensibilità scalare dei prodotti patologici della malattia tubercolare, verso la streptomicina, e conseguentemente consiglia l'impiego dell'antibiotico in rapporto alla presenza o al prevalere della componente patologica streptomycinico-sensibile.

Ecco l'ordine scalare della sensibilità, secondo Monaldi:

- 1) Tossiemia;
- 2) Reazione perifocale;
- 3) Focolai miliarici, purchè autonomi;
- 4) Focolai nodulari, purchè autonomi;
- 5) Focolai miliarici o nodulari, ravvicinati;
- 6) Focolai confluenti, conglomerati; masse caseose;
- 7) Caverne recenti, con sensibilità all'antibiotico non sempre uguale.

Fa poi rilevare che le ricadute della malattia, dopo un trattamento streptomycinico, presentano un carattere acuto, spesso tumultuoso, al contrario di quanto succede con le ricadute dopo i comuni trattamenti. Babudieri al riguardo prospetta un'ipotesi formulata di recente da alcuni autori americani, secondo i quali la terapia streptomycinica determinerebbe il blocco di una funzione immunitaria antitubercolare importante dell'organismo umano, per cui, in caso di ricaduta della malattia dopo un periodo di cura con streptomicina, le difese immunitarie organiche risulterebbero minorate nel loro insieme e pertanto sarebbero insufficienti a controllare l'infezione.

Monaldi fa poi risaltare che in corso di terapia streptomycinica, anche se il focolaio iniziale dell'infezione mostra sensibile miglioramento, è possibile che si verifichino delle gittate bacillemiche: esempio, insorgenza di una meningite tubercolare in 25<sup>a</sup> giornata di trattamento streptomycinico per miliare acuta.

Da un punto di vista anatomo-patologico la batteriostasi streptomicina, secondo Monaldi, o porta ad una sterilizzazione completa dei focolai d'infezione ed allo smaltimento da parte dei mezzi di difesa dell'organismo dei vari prodotti patologici, oppure, per vari motivi, tale sterilizzazione si attua in maniera più o meno incompleta ed allora anche l'eliminazione dei prodotti patologici sarà parziale. Di conseguenza i risultati, dal punto di vista clinico, saranno differenti.

Come dosaggio della streptomicina, Monaldi ha adoperato, anche per motivi contingenti, una media di un grammo al giorno, prolungato secondo la necessità dei casi.

15) *Bottari*, dell'Istituto Forlanini di Roma.

Riferisce particolarmente sull'impiego della streptomicina nelle cavità giganti o di vecchia data, nelle quali egli consiglia l'aspirazione endocavitaria alla Monaldi, con la contemporanea introduzione di streptomicina ed il successivo intervento chirurgico (toraco-plastica). Rapidamente si ottiene la negatività del liquido intracavitario e dell'espettorato e, dopo la toracoplastica, i risultati a distanza sembrano ottimi.

16) *Montanini*, dell'Istituto Forlanini di Roma.

Riferisce sui reperti anatomo-patologici riscontrati in pazienti sofferenti di meningite tubercolare, trattati con streptomicina e quindi venuti a morte dopo un periodo più o meno lungo di cura.

Il reperto anatomico parla di microtubercoli presenti in sede anomala e non visibili ad occhio nudo: sono quelli che Sotti chiama giustamente «tubercoli da imbibizione».

Secondo Montanini il fatto che colpisce profondamente in questo reperto è che tali microtubercoli sono in tutto simili a quelli che è possibile ottenere sperimentalmente negli animali inoculati con quegli acidi grassi ramificati di cui parla Cattaneo.

### Tossicità

La streptomicina non è una sostanza assolutamente priva di azione tossica come la penicillina: tuttavia si può ormai affermare che oggi quei disturbi e quegli inconvenienti che si registravano qualche anno fa, quando s'impiegavano preparati ancora non ben purificati, non si verificano più, o per lo meno essi sono molto meno gravi e meno frequenti. Così che l'im-

piego dell'antibiotico in clinica umana è attualmente consentito, in dosi terapeutiche e sotto oculato e continuo controllo medico, anche per lunghi periodi di tempo, come regista la più recente letteratura al riguardo.

Poichè l'utilizzazione della streptomicina nella terapia della maggior parte delle malattie che richiedono il suo uso, comporta la somministrazione della sostanza per lunghi periodi di tempo, noi dobbiamo studiare non tanto la tossicità acuta quanto soprattutto quella cronica. E, d'altra parte, nel valutare gli effetti tossici riscontrati, noi dobbiamo necessariamente porci questo quesito: nel caso venga impiegata la comune streptomicina del commercio, quali di questi disturbi sono da imputare alle sostanze contaminanti e quali alla streptomicina vera e propria?

E' ovvio infatti che la eventuale presenza di sostanze contaminanti può provocare disturbi, nei quali la streptomicina non c'entra per niente. Un contenuto di sostanze istamino-simili, superiore al minimo consentito, darà inevitabilmente delle manifestazioni di tipo anafilattico più o meno gravi, senza alcun rapporto con la maggiore o minore presenza dell'antibiotico. Infatti gli effetti tossici riscontrati con l'impiego dei primi preparati di streptomicina, contenenti oltre il 50% di sostanze estranee, sono molto maggiori per frequenza e gravità di quelli provocati dalla streptomicina pura al 95%.

Secondo Mc Dermott non esisterebbero significative differenze dal punto di vista della tossicità tra il solfato ed il cloridrato di streptomicina.

1) *Reazioni locali*: può avversi bruciore e dolore al punto di inoculazione, che però scompaiono molto presto, raramente dopo 30' e solo occasionalmente dopo 24 h. Tuttavia, dovendosi continuare con numerose iniezioni giornalmente (6-8 al giorno) e per diversi mesi, le zone prescelte per l'inoculazione dovranno essere cambiate sistematicamente, per evitare l'azione irritante del cumulo.

2) *Reazioni generali*: a) *Disturbi vari*: malessere generale, talvolta accompagnato da febbre, che si manifesta dopo 24-48 h. dall'inizio del trattamento; respiro affannoso, irregolare, superficiale; cefalea; contrazioni muscolari, algie muscolari diffuse. Trattasi di disturbi di modico grado, per lo più transitori, che spesso possono variare in maniera notevole da un preparato all'altro.

b) *Manifestazioni anafilattiche di tipo istaminico*: eruzioni maculiformi, nausea, dolori articolari fino ad arrivare ad un vero e proprio

quadro di pseudoreumatismo poliarticolare. E' da tener presente però che queste alterazioni si possono ottenere anche con l'impiego di altri chemioterapici, come i sulfamidici, il tiuracile, l'arsenico, ecc. Attualmente questi disturbi sono notevolmente diminuiti di frequenza, in quanto i preparati ora in uso sono quasi totalmente privi di sostanze istamino-simili.

c) *Alterazioni del sangue*: molto raramente si è riscontrata una leggera sofferenza dell'ematopoesi; si è invece avuto con notevole frequenza un'eosinofilia abitualmente senza concomitanza di manifestazioni cutanee. Può durare breve tempo, come 1-2 settimane, ma anche per tutto il periodo del trattamento (90-100 giorni). In tutti i casi, però, dopo circa una settimana dalla sospensione del trattamento, il reperto ematologico è ritornato sempre normale.

d) *Alterazioni epatiche*: nell'uomo ed in tutti gli animali da esperimento, eccetto che nella scimmia, non sono state riscontrate alterazioni della cellula epatica, anche dopo dosi protratte per alcuni mesi.

Nella scimmia, invece, Molitor, Mushett e Martland somministrando la streptomicina per cinque mesi (5 iniezioni al giorno ciascuna di 20.000 U. S. per kg di peso), hanno riscontrato fenomeni di degenerazione grassa, fino alla formazione di veri focolai di necrosi. Poichè però questa alterazione non è stata osservata in nessun altro animale, Wacksman ritiene, probabilmente, che essa sia da attribuire alla dieta povera di proteine della scimmia.

e) *Alterazioni renali*: nei cani e nelle scimmie trattati con dosi massive (100 mg per kg di peso al giorno) e protratte, sono state osservate delle alterazioni a carico dei reni, che però non compaiono con notevole frequenza e non rivestono caratteri di gravità. Si notano generalmente dei detriti di albumina negli spazi sottocapsulari e nei tubuli, e nel centrifugato delle urine si osservano cellule renali, cellule del sangue, cilindri ialini e granulosi. Queste alterazioni sono reversibili e sembra che si presentino maggiormente quando il pH dell'urina scende al di sotto di 5,5. Nel trattamento di pazienti invece, nei quali si sono impiegati dosi medie di streptomicina (3 g al giorno), anche se protratte, non si sono registrate alterazioni apprezzabili della cellula e della funzionalità renale, all'infuori di una cilindruria transitoria e senza ematuria e albuminuria (Ferrington e collaboratori).

f) *Alterazioni neurologiche a carico del nervo ottico*: questa complicazione è piuttosto rara e si presenta soprattutto in pazienti sottoposti a trattamento endorachideo, per infezioni meninge. E' pertanto molto discutibile l'attribuire quest'azione neurotossica sul nervo ottico alla streptomicina in sè. Comunque tali alterazioni hanno finora mostrato di essere reversibili.

g) *Alterazioni neurologiche a carico del n. vestibolare con turbe labirintiche ed esiti in sordità*: questi disturbi si sono generalmente verificati in pazienti sottoposti a cure prolungate con dosi medie o che hanno ricevuto ripetute iniezioni intratecali di antibiotico.

Si può avere ronzio auricolare, sintomi di disfunzione sul tipo della vertigine con nistagmo, e si può arrivare sino alla sordità completa. Tali disturbi, d'intensità variabile, compaiono abitualmente tra il 15° ed il 30° giorno di trattamento, però, secondo Farrington e coll. essi possono attenuarsi e man mano scomparire anche senza sospendere il trattamento. Presumibilmente la sede dell'azione della sostanza è centrale, dato che l'alterazione labirintica è sempre bilaterale e simmetrica. Comunque la comparsa di disturbi vestibolari, adoperando campioni di streptomicina altamente purificati, è direttamente in rapporto con il dosaggio: con 3 g giornalieri la loro comparsa avviene nei primi 20 giorni, con 1-2 g dopo una media di 28 giorni.

Secondo Brown e Hinshaw tali disturbi sono una conseguenza di un iperdosaggio: infatti essi ebbero dei casi di sordità in pazienti i quali o erano stati trattati a lungo con iniezioni endorachidee (iperdosaggio locale), o avevano ricevuto sino a 5-10 g di sostanza al giorno (iperdosaggio generale). Alla Clinica Mayo, tutti i disturbi vestibolari gravi e la sordità si sono verificati unicamente in pazienti sottoposti al trattamento endorachideo.

Ed anche in Italia, secondo quanto è stato comunicato al recente Congresso di Medicina Interna (Roma, ottobre 1947) le alterazioni a carico del nervo ottico e dell'equilibrio sono state relativamente poco frequenti, ed a questo bisogna pensare che non sia del tutto estraneo il fatto che i dosaggi sono stati tenuti ad un livello piuttosto basso, sia per la scarsa reperibilità del prodotto, sia per il suo alto costo.

Quanto poi alla regressione e scomparsa dei sintomi relativi alla disfunzione vestibolare, anche durante la continuazione del trattamento

streptomycinico, probabilmente il fatto è in rapporto più con l'attivazione di meccanismi di compensazione che con il ripristino della funzione vestibolare.

h) *Reazioni tossiche delle meningi*: sono dovute ad inoculazione endorachidea della sostanza e si può arrivare, secondo Cocchi e Pasquinucci, a vere meningiti tossiche da streptomicina, con una sintomatologia variabile: sindrome soporosa, sindrome ipertonico-spastica da idrocefalo acuto, sindrome psichica con accentuazione euforica e delirio acuto (Omodei-Zorini). Al riguardo Cocchi ha comunicato che qualche caso di meningite tubercolare in corso di trattamento con streptomicina, è andato proprio perduto per il sopraggiungere di un idrocefalo acutissimo.

In conclusione allo stato attuale delle conoscenze si può affermare che la streptomicina *ben purificata* è una sostanza antibiotica di bassa tossicità, poichè è possibile somministrarla a lungo, in dosi moderatamente abbondanti; non è del tutto innocua, poichè produce frequentemente eosinofilia e disfunzioni vestibolari, e, in dosi notevoli, può provocare sordità. D'altra parte, nel valutare la tossicità di un agente chemioterapico, non si può prescindere dal considerare le malattie nelle quali la sostanza è particolarmente impiegata; in tal caso la tossicità della streptomicina è sufficientemente bassa per giustificarne un prolungato impiego in malattie come la tubercolosi, in quelle forme però in cui tale impiego è ritenuto necessario o per lo meno consigliabile.

### DOSAGGIO

Attualmente non è possibile stabilire un dosaggio standard della streptomicina nella terapia della tubercolosi.

A titolo orientativo possiamo dare le seguenti indicazioni.

i) *Trattamento generale*. — La via di scelta è quella endomuscolare e poichè la streptomicina viene eliminata dall'organismo quasi con la stessa rapidità della penicillina, si è consigliato di suddividere la dose giornaliera mediante iniezioni ad intervalli di 3-4 ore.

Sembra però ormai che non sia proprio necessario iniettare il medicamento ad intervalli così brevi. Cocchi consiglia di praticare quattro, al massimo cinque iniezioni ripartite durante il giorno, lasciando tranquillamente riposare il malato durante la notte; Omodei-Zorini ritiene sufficiente

un'iniezione ogni sei ore; secondo recentissime ricerche di Feldman, Hinshaw e Karlson sarebbero addirittura sufficienti due sole iniezioni giornaliere.

Probabilmente per spiegare questo fatto, poichè è risaputo che la streptomicina scompare dal sangue e dai tessuti molto rapidamente, si dovrebbe ammettere che la sostanza possa rimanere aderente ai germi e continuare così ad esercitare su questi la sua azione, oppure che l'azione batteriostatica indotta dalla streptomicina possa persistere per un tempo relativamente lungo, anche dopo l'eliminazione di questa (Babudieri).

Quanto al dosaggio giornaliero, si potrà seguire lo schema di Cocchi (g 0,50-0,60 per adulti; g 0,25-0,40 per bambini), o quello di Omodei-Zorini (g 1-2) o quello di Hinshaw e coll. (g 3 o più). Tale iperdosaggio degli autori americani sarebbe consigliato, onde far ritardare il più che sia possibile l'insorgenza della streptomicina-resistenza da parte del B. di Koch.

Forse un dosaggio che sia insieme sufficiente e compatibile con le attuali disponibilità è quello che Omodei-Zorini chiama «dose maison» cioè g 1,50 al giorno. Alcuni autori raccomandano d'iniziare il trattamento con dosi elevate, riducendo poi gradatamente nei mesi successivi.

Cocchi consiglia di praticare il trattamento generale mediante uno schema «ad ondate», cioè mediante dei cicli di cura di 20 o più giorni, intercalati con 7-10 giorni di riposo, da ripetere per tre volte o più, secondo i casi.

Quanto alla durata del trattamento Hinshaw, al Congresso di Copenaghen, stabiliva un limite massimo di quattro mesi, in quanto, secondo l'A., il continuare la cura dopo tale periodo è del tutto inutile, essendo il B. di Koch divenuto definitivamente e totalmente resistente all'antibiotico, come risulta da ceppi isolati durante il periodo finale del trattamento streptomycinico.

Noi non conveniamo su questa affermazione con l'A. americano, sia perchè in Italia tale insorgenza della resistenza all'antibiotico non è stata riscontrata molto di frequente, forse per il contemporaneo impiego dei sulfoni, sia perchè è risaputo che casi inizialmente resistenti alla streptomicina possono in seguito divenire sensibili; Casolo al riguardo fa poi giustamente osservare che bisogna valutare attentamente se trattasi di

vera streptomicina-resistenza o se non vi siano altre cause che impediscono o rallentano l'attività del farmaco, come per es. l'acidità del mezzo.

Comunque, nello stabilire la durata del trattamento streptomycinico, se è vero che la natura ed il decorso della malattia, la sua gravità, la sede della lesione ecc., debbono essere per ciascun caso valutati e studiati, se è vero che le ricerche radiologiche e batteriologiche possono essere di grande aiuto, è altrettanto necessario tener presente che la guarigione si ottiene non soltanto per azione della streptomicina sul B. di Koch, ma anche per intervento attivo dell'organismo, con tutti i suoi mezzi di difesa umorali e tissulari, oltre che per azione degli altri eventuali mezzi terapeutici contemporaneamente impiegati. E poichè la tubercolosi è essenzialmente una malattia ad evoluzione lunga, protratta sarà anche la lotta che l'organismo dovrà combattere per raggiungere la guarigione, e pertanto prolungato il più che sia possibile dovrà essere il trattamento streptomycinico: si parla di non meno di 4-6 mesi!

2) *Inoculazione endorachide.* — Si raccomanda di adoperare una streptomicina di sicura provenienza ed appartenente ad un lotto che non sia risultato tossico. Cocchi consiglia il seguente dosaggio: adulti, mg 50; bambini fino a 5 anni, mg 20; fino a 8 anni mg 30; fino a 12 anni, mg 40. Tale quantitativo di streptomicina sarà inoculato endorachide, ogni giorno per 18-20 giorni; quindi se le condizioni del liquor migliorano, si continua per altre tre o più settimane con iniezioni a giorni alterni. Si sospenderà il trattamento unicamente quando le condizioni del liquor saranno ritornate normali.

La scuola romana, senza arrivare agli iperdosaggi degli americani (200-300 mg) consiglia per l'inoculazione endorachide di arrivare nell'adulto anche a 100 mg.

3) *Somministrazione per aerosol.* — Si sciolgono g 0,50 in 20 cm<sup>3</sup> di soluzione fisiologica e se ne adoperano ogni ora 2 cm<sup>3</sup>, per 10 ore consecutive ogni giorno. La durata del trattamento non deve essere inferiore ai due mesi.

4) *Inoculazione endocavitaria.* — Abbiamo già indicato il dosaggio consigliato per tale trattamento: g 0,75 in pochi cm<sup>3</sup> di soluzione fisiologica (Omodei-Zorini).

5) *Inoculazione endoperitoneale.* — Secondo Cocchi basta un'unica iniezione di 150-200 mg.

6) *Inoculazione endopleurica* — Grammi 0,1-1 al giorno.

7) *Inoculazione in ascessi freddi o in tragitti fistolosi*. — Sono consigliate soluzioni contenenti da g 0,01 a g 0,1 per cm<sup>3</sup>.

Oltre alla streptomicina, è essenziale ricorrere anche ai seguenti trattamenti, ove ritenuti utili:

1) *Collassoterapia*.

2) *Chirurgia*.

3) *Sulfoni*. — Il loro impiego sarebbe essenziale, non solo per una probabile azione sinergica sulla streptomicina, quanto soprattutto perchè rallenterebbe l'insorgenza della streptomicina-resistenza. Si iniettano per via endovenosa 3-6 g di sulfoni al giorno.

4) *Vitamina A*, detta anche vitamina antitubercolare. — Il dosaggio consigliato è di 50.000-100.000 U. a giorni alterni.

5) *Vitamina D<sub>2</sub>*, in dosi urto: 3 dosi da 15 mg la prima settimana, 2 dosi da 15 mg nella seconda settimana e quindi una dose da 15 mg ogni settimana, anche fino ad un anno (Charpy e Fanielle) associata a terapia calcica.

#### INDICAZIONI TERAPEUTICHE

1) *Tubercolosi polmonare*. — a) *Forme essudative recenti*, a disseminazione ematogena e bronchiogena e tutti quei tipi a rapido decorso che non possono essere efficacemente controllati dagli abituali metodi di trattamento. — I risultati sono soddisfacenti: con il controllo radiologico si può seguire il rapido arresto del processo diffusivo, la regressione delle lesioni essudative, la riduzione e la scomparsa delle aree opache dovute a focolai broncopneumonici o a lobite; anche vere e proprie caverne, purchè recenti, a pareti sottili e poco fibrose, si riducono ed in alcuni casi scompaiono (Babudieri). Anche quando non si riesce ad ottenere una completa restitutio ad integrum, si ha la trasformazione di un processo tubercolare acuto, in una forma cronica, trattabile con comuni mezzi terapeutici.

Dosaggio consigliato: g 1,5-2 al giorno per periodi di 3-6 e persino 9 mesi.

b) *Tubercolosi polmonare fibro-cascosa*. — I risultati sono quasi nulli, a meno che non vi sia una recente componente essudativa (Stefanini) o che non ci sia la possibilità di poter anche intervenire con un trattamento locale diretto (Omodei-Zorini).

c) *Tubercolosi polmonare cavitaria*, non trattabile con i comuni mezzi terapeutici. — In tali casi Omodei-Zorini e Bottari consigliano l'aspirazione endocavitaria alla Monaldi, unitamente al trattamento streptomycinico locale e generale, impiegando le seguenti dosi: per via endocavitaria mediante adatta sonda, attraverso la parete toracica, servendosi della nota tecnica di Bottari-Babolini: 25 cg di sostanza mattina, mezzogiorno e sera (75 cg ogni 24 ore); per via endomuscolare 75 cg o più in tre dosi ripartite nella giornata. Prima di introdurre la soluzione di streptomicina è consigliabile aspirare tutto il secreto presente nella caverna, onde permettere una migliore utilizzazione della sostanza.

Le caverne mostrano una rapida tendenza alla chiusura, per un processo di restringimento e cicatrizzazione concentrica; contemporaneamente si assiste al ritorno della negatività, sia dell'essudato endocavitario che dell'espettorato.

Ove questo semplice trattamento non possa essere sufficiente, si ricorrerà alla toracoplastica.

2) *Tubercolosi verrucosa e specialmente ulcerosa dell'ipofaringe, della laringe e dell'albero tracheo-bronchiale*. — I risultati sono ottimi; l'azione dell'antibiotico è rapidissima sulle alterazioni locali, specialmente quelle ulcerose; pure l'infiltrazione della mucosa regredisce celermente. Anche la sintomatologia subiettiva migliora si può dire istantaneamente: cessa il dolore ed il bruciore alla deglutizione, scompare la laringo e faringo-disfagia, diminuisce la tosse; contemporaneamente migliorano le condizioni generali.

Si consiglia di praticare il trattamento generale e quello locale sotto forma di areosol. Secondo Motta spesso la somministrazione della streptomicina sotto forma di areosol non è ben tollerata, potendo dare gonfiore allo stomaco; in tal caso si può anche ricorrere, provvisoriamente, alle polverizzazioni con comune polverizzatore tipo Richardson. Nei casi gravi in cui non è possibile nemmeno far aprire sufficientemente la bocca al paziente, si somministrerà con un cucchiaino un sorso della soluzione di streptomicina, facendo praticare un collutorio, e facendo successivamente deglutire (Motta).

2) *Miliare acuta, subacuta e cronica*. — I risultati sono in complesso buoni, nelle forme acute e subacute; le guarigioni permanenti sono possi-

bili, purchè si intervenga precocemente e per un periodo sufficiente di tempo. Nelle forme croniche i risultati non sono sempre favorevoli.

Secondo Babudieri, poichè la tubercolosi miliare più che ad una speciale virulenza del germe è dovuta ad una particolare recettività dell'organismo, e poichè tale recettività è possibile di trasformazione nel tempo, può darsi che la streptomicina, se anche non riesce a dare una sterilizzazione completa dell'individuo, può però arrestare il processo morboso quel tanto che basti all'organismo per superare quella sua crisi ed intraprendere con successo la lotta contro l'agente patogeno.

Dosaggio consigliato: g 1,5-2 al giorno per periodi di 3-6 o più mesi.

4) *Empiema tubercolare*. — Si consiglia la terapia streptomycinica solo nelle forme in cui ogni altro tipo di trattamento sia fallito o in cui vi sia larga partecipazione di microrganismi gram-negativi, sensibili all'antibiotico (Stefanini). Questo perchè è risultato che la acidità del liquido presente nel cavo pleurico inibisce l'attività della streptomicina. Pertanto ove si ricorresse all'impiego locale dell'antibiotico, bisogna far precedere l'inoculazione della streptomicina da un lavaggio endopleurico con una soluzione alcalina.

Dosaggio consigliato g 0,1-1 di sostanza sciolta in soluzione fisiologica q. b.; ove necessario, associare il trattamento generale.

5) *Tubercolosi peritoneale*. — Sembra che i risultati siano soddisfacenti anche con il solo trattamento locale. Cocchi ha ottenuto in un caso la guarigione con un'unica iniezione endoperitoneale di 200 mg. di streptomicina.

6) *Fistole tubercolari* — I risultati immediati sono favorevoli, specie se si adopera contemporaneamente il trattamento locale e generale; quanto agli esiti a distanza, essi si mantengono buoni, purchè si prolunghi la cura anche dopo chiusura della fistola, per qualche mese (secondo Hinshaw, sino a 3-4 mesi dopo).

7) *Tubercolosi ossea*. — I risultati possono essere buoni se si tratta di lesioni recenti, senza reazione connettivale; sono invece sfavorevoli nelle lesioni di vecchia data, specie se a carattere distruttivo (Babudieri).

Conviene associare al trattamento generale quello locale.

8) *Tubercolosi intestinale*. — Secondo Spadoni, l'impiego della streptomicina in associazione al pneumoperitoneo migliora e rende più durevoli i risultati che si ottengono.

9) *Tubercolosi mediastinica (linfoghiandolare-pericardica)*. — Si sono ottenuti scarsi risultati, consistenti in un miglioramento che non si è mantenuto dopo l'interruzione della cura. Sembra facile, in questi casi, l'insorgenza di una streptomicina-resistenza (Babudieri).

10) *Tubercolosi nodulare ipodermica ulcerosa*. — Ducreu ha ottenuto in un caso la rapida guarigione con l'impiego della streptomicina; raccomanda però di associare all'antibiotico le altre cure coadiuvanti.

11) *Lupus volgare*. — Non sembra che la streptomicina dia dei risultati così favorevoli come la vitamina D<sub>2</sub> in dosi urto, integrata con le norme dietetiche secondo il metodo di Charpy. Nulla vieta però l'associazione dei due medicamenti; streptomicina e vitamina D<sub>2</sub>.

Babudieri fa presente al riguardo che la tubercolosi cutanea è sostenuta con una certa frequenza dal bacillo tubercolare tipo aviario che, anche in vitro, è risultato sensibilmente più resistente di quello umano e bovino alla streptomicina.

12) *Tubercolosi renale*. — I pareri sono discordi per quanto riguarda i risultati lontani; tuttavia l'impiego della streptomicina è consigliabile quando le altre misure terapeutiche abbiano dato esito negativo o non sia possibile prendere in considerazione il trattamento chirurgico per lesioni estese bilaterali o per tubercolosi in rene unico (Stefanini). La causa della scarsa efficacia dell'antibiotico nella tubercolosi renale potrebbe essere messa in rapporto sia all'eventuale acidità dell'urina, sia allo scarso potere reattivo del rene di fronte all'infezione tubercolare (Babudieri).

Si consiglia un trattamento prolungato: g 1-1,5 al giorno e per diversi mesi.

13) *Cistite tubercolare*. — I risultati sono in genere favorevoli; quando il pH dell'urina è acido, conviene alcalinizzarlo.

14) *Tutte le forme tubercolari nelle quali ogni altro trattamento è fallito*, purchè le alterazioni distruttive dei tessuti non siano arrivate a tal punto da rendere inutile l'azione antibatterica della streptomicina.

15) *Trattamento pre e post-operatorio*. — Nei casi in cui si deve intervenire chirurgicamente, specie se trattasi di interventi demolitori gravi (lobectomia, pneumectomia, nefrectomia, tbc. osteo-articolare) il trattamento streptomycinico iniziato due settimane prima dell'operazione e continuato per quattro settimane dopo, previene sia un'eventuale dissemina-

zione del processo tubercolare, sia un'infezione secondaria da germi streptomicino-sensibili.

La scuola di Monaldi consiglia l'impiego locale dell'antibiotico sistematicamente nell'operazione di Jakobaeus e nell'istituire un pneumotorace extrapleurico.

16) *Meningite tubercolare*. — Quando al letto di un paziente il medico formula la diagnosi di meningite tubercolare e deve purtroppo dare un giudizio prognostico, è solo un senso di dolorosa comprensione che può indurlo a dire ai familiari: « v'è una sola probabilità su 10.000 che il bambino si salvi; nulla vieta che sia questo il caso miracoloso ».

Ma è una menzogna: la morte del paziente avverrà con inesorabile certezza; il medico nulla potrà fare, nulla potrà tentare; la sua opera si ridurrà ad una semplice terapia sintomatica.

Orbene, l'esser riusciti a modificare una prognosi così infausta, l'aver fatto ritornare sorridente un bimbo che fino a qualche giorno prima giaceva con le labbra rinsecchite, in semi-torpore, con le gambe piegate a canna di fucile emettendo quell'angoscioso grido, tristemente patognomico, l'aver trasformato questa malattia finora incurabile in un'altra curabile e persino guaribile, ha qualche cosa di veramente miracoloso. E questo miracolo oggi porta un nome: streptomicina.

Intendiamoci: affermare che la streptomicina guarisce la meningite tubercolare non è esatto: tutte le riserve che noi abbiamo precedentemente elencate, tutti quegli inconvenienti, quelle complicanze che abbiamo prospettato ogni qual volta si inizia una terapia streptomycinica, valgono anche nel caso della meningite tubercolare.

Che l'antibiotico inibisca anche in vivo lo sviluppo del B. di Koch è un fatto innegabile; ma è altrettanto vero che, ove il trattamento sia sospeso prima che si sia potuta avere la completa sterilizzazione dell'organismo — e qui rientrano in gioco numerosi fattori — il processo infettivo si riaccenderà e riprenderà il suo fatale decorso.

La più importante raccomandazione che occorre pertanto fare per una buona terapia streptomycinica della meningite tubercolare è quella di impiegare dosi sufficientemente batteriostatiche dell'antibiotico, protraendo la durata del trattamento per un tempo sufficiente a dare una completa sterilizzazione dell'organismo. L'andamento clinico della malattia, l'esame

sistematico del liquor dovranno dare indicazioni sufficienti per stabilire il dosaggio necessario e la durata del trattamento.

I risultati finora ottenuti dagli AA. americani, pur essendo nel loro insieme favorevoli, non confermano però in pieno quelle speranze e quell'ottimismo, forse esagerato, che in un primo tempo si era formato.

Su 7 casi curati da Keefer e coll. si ebbero i seguenti risultati: uno deceduto in 5<sup>a</sup> giornata di cura; 6 migliorati però con gravi residuati; uno cieco, uno sordo, uno con sintomi bulbari, uno con paralisi di un muscolo oculare. De Bakey ebbe una guarigione su 3 casi trattati. Cooke e coll. ottennero in un bambino di un anno la guarigione della forma meningea, però con alterazioni neurologiche gravi. Kraschik in un bambino di 15 mesi trattato con 24 milioni di U. endomuscolare e 2.800.000 per via endorachidea per 32 giorni ottenne la guarigione senza reliquati mentali; la guarigione persiste dopo 5 mesi. Cairns e coll. registrarono in due casi un completo insuccesso, nonostante il trattamento endorachideo ed endoventricolare.

Appelbaum e Halkin riferiscono un caso di meningite tubercolare con miliare, in cui si è verificata una completa guarigione, senza alcuna complicazione neurologica e senza alcun fenomeno tossico.

Gli autori attribuiscono l'esito favorevole ai seguenti fattori: *a)* intervento streptomicinico precoce; *b)* marcata sensibilità dell'agente infettante verso l'antibiotico; *c)* sufficiente concentrazione della sostanza nel liquore nel sangue; *d)* durata soddisfacente del trattamento.

Mehas e Tucax in un paziente di 31 anni, sottoposto a trattamento streptomicinico (per 45 giorni, alla dose di 200-250 mg ogni 24 ore, iniettate solo per via endorachide) poichè non si disponeva dell'antibiotico in quantità tali da poter praticare il contemporaneo trattamento generale, riscontrarono gravi alterazioni neurologiche.

Wissler e Streit, in un caso in cui ricorsero anche alla inoculazione della streptomicina nella cisterna, ottennero la guarigione ma con residuati cerebrali: sonnolenza, disturbi labirintici.

I risultati ottenuti dagli autori italiani sono anche contrastanti, ma, valutati complessivamente, sembrano migliori di quelli ottenuti dagli americani.

Callero G., 7 casi: 5 morti, 1 in cura, 1 clinicamente guarito;  
Colarizi, 16 casi: 7 morti, 9 in cura, 0 clinicamente guariti;

Salvioli, 24 casi; 6 morti, 12 in cura, 6 clinicamente guariti;  
Cocchi, 90 casi: 32 morti, 45 in cura, 13 clinicamente guariti;  
Frontali, 27 casi: 9 morti, 18 in cura, 0 clinicamente guariti;  
Frugoni, 8 casi: 6 morti, 2 in cura, 0 clinicamenet guariti.

Quanto al dosaggio si potrà seguire lo schema di Cocchi o quello delle dosi medie; per la durata del trattamento, si tenga in particolare conto l'esame sistematico del liquor: non è solo necessario che la ricerca del B. di Koch risulti negativa sia all'esame diretto che alle prove culturali e biologiche; non basta constatare che non si ha più formazione del reticolo di Mya; bisogna che anche la composizione chimica e l'esame morfologico mostrino un ritorno duraturo alla normalità, soprattutto per quanto riguarda la glicorachia e la formula leucocitaria.

#### CONSIDERAZIONI GENERALI SULL'IMPIEGO DELLA STREPTOMICINA NELLA CURA DELLA TUBERCOLOSI

Allo stato attuale dei fatti risulta che la formulazione esatta di un giudizio sicuro e definitivo circa l'impiego della streptomicina nella cura della tubercolosi, non è ancora possibile.

Pur non escludendo la grande importanza che hanno i brillanti e spesso miracolosi successi *immediati* che si ottengono con l'oculato impiego dell'antibiotico in determinate forme dell'infezione tubercolare umana, è necessario attendere, per una sicura garanzia dell'avvenuta guarigione, che i risultati si mantengano buoni anche a *distanza*.

Ed infatti, come giustamente fa rilevare Cattaneo, il Comitato Americano per lo studio dei chemioterapici ha previsto un periodo di almeno 5 anni per poter dare in proposito un giudizio definitivo.

Rimangono comunque stabiliti i seguenti principi:

1) L'azione della streptomicina è, con le concentrazioni raggiungibili nell'uomo, essenzialmente batteriostatica, nel senso che vengono bloccate le funzioni riproduttive del microrganismo.

2) Spetta pertanto alle difese organiche il completamento della lotta verso l'agente patogeno, con il conseguente « smaltimento dei prodotti patogeni » come dice Monaldi. Perciò, i complessi fenomeni immunitari, la contemporanea desensibilizzazione dell'organismo infettato, gli stati di ipervitaminosi, l'esaltazione dei potenziali di ossido-riduzione cito-

umorale (Cattaneo), rappresentano una componente essenziale per ottenere il successo.

Tutti i mezzi capaci di esaltare tali funzioni continuano pertanto ad essere sempre di attualità. Perciò conviene sempre associare al trattamento streptomycinico, l'impiego di altre sostanze sia ad azione diretta, più o meno sinergica sul bacillo tubercolare, sia ad azione indiretta, di esaltazione sui comuni mezzi di difesa dell'organismo.

Rientrano nel primo gruppo: *a)* i *sulfoni* (3-6 g al giorno) la cui attività sarebbe duplice, in quanto non solo eserciterebbero la loro azione sul corpo batterico, ma anche eviterebbero l'insorgenza della streptomicina-resistenza; *b)* la *penicillina*, in quanto secondo alcuni AA. (Redewill) mentre questo antibiotico non esplica da solo alcuna azione sul B. di Koch, somministrato insieme alla streptomicina, ne aumenterebbe l'effetto batteriostatico.

Fra le sostanze ad azione sull'organismo ammalato, ricordiamo soprattutto la vitamina A (50.000-100.000 U. a giorni alterni) e la vitamina D<sub>2</sub> (600.000-800.000 U. una o più volte alla settimana).

Segnaliamo poi il tentativo di Godward per diminuire gli effetti tossici della streptomicina mediante l'impiego di sostanze come la metionina e la colina.

3) Il contatto tra bacillo e antibiotico, condizione essenziale di ogni trattamento chemioterapico, se è più difficile nell'infezione tubercolare in genere, ed in determinate forme morbose in particolare, non è sempre impossibile. Da prove sperimentali, usando particolari coloranti, è risultato che tali sostanze, iniettate per via endovenosa, possono raggiungere il centro del tubercolo ed irraggiarsi nella zona caseosa (Cattaneo). Inoltre le condizioni di contatto possono essere migliorate scegliendo adatte vie di somministrazione, in rapporto alla sede e alla natura dell'infezione: nella meningite, per es. si ricorrerà all'inoculazione endorachide; una cava di vecchia data sarà trattata con l'introduzione endocavitaria; una forma cutanea, con l'applicazione locale.

4) L'intervento streptomycinico dovrà essere iniziato sempre il più precocemente possibile, sia per evitare che siano già attuate quelle alterazioni anatomo-patologiche, non più reversibili con il solo impiego dell'antibiotico, sia per evitare la formazione in sede di lesione di cause che ostac-

colino il contatto germe-streptomicina (masse caseose, cercini fibrosi e avascolarizzati).

5) Anche il fatto che la streptomicina agisce sulla numerosa flora batterica gram-negativa, che spesso si accompagna ad alcune lesioni tubercolari, costituisce un elemento favorevole per il suo impiego (fistole tubercolari, cistite tubercolare, lesioni specifiche delle prime vie respiratorie).

6) Da un punto di vista generale, la streptomicina si rivela molto più efficace nelle forme acute dell'infezione tubercolare che in quelle croniche. Questo fatto sarebbe ad attribuire a tre fattori, che interverranno a seconda dei casi in maniera differente:

a) E' risaputo che la streptomicina agisce prevalentemente, se non esclusivamente, su cellule batteriche in fase di proliferazione; perciò agirebbe meglio nelle infezioni tubercolari acute, ad intensa vita batterica, che praticamente corrispondono all'andamento esponenziale tipico della riproduzione dei microbi in vitro (Cattaneo).

b) Per le ragioni precedentemente esposte, nelle forme croniche il contatto tra germi e streptomicina può essere estremamente ostacolato e ridotto, per la presenza di grandi masse caseose, di tessuto fibrotico, di zone di necrosi, prive di vascolizzazione sufficiente.

c) Come conseguenza delle condizioni tissulari in sede di lesione, si verrebbe a creare nelle forme croniche, secondo Monaldi, un'acidificazione dell'ambiente, per cui l'azione della streptomicina verrebbe ad esplicarsi in condizioni per lei poco favorevoli, essendo il suo optimum di azione con pH lievemente alcalino.

Roma. — Istituto Superiore di Sanità - Laboratorio di batteriologia. Febbr. 1948.

---

---