R. BIBLIOTECA MEDICA ROMA
MISCELL.
B 11
2
Misc. b. 11. 2

COLLEZIONE MEDICA DI ATTUALITÀ SCIENTIFICHE
DIRETTA DA G. VIOLA

N. 3

DOTT. DOMENICO CESA-BIANCHI

LA TERAPIA SPECIFICA
DELLA
SIFILIDE VISCERALE

R. BIBLIOTECA MEDICA ROMA

BOLOGNA - L. CAPPELLI - EDITORE
ROCCA S. CASCIANO - TRIESTE
1922

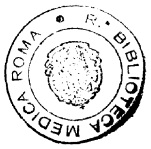
D. CESA-BIANCHI

AIUTO E LIBERO DOCENTE

LA TERAPIA SPECIFICA

DELLA

SIFILIDE VISCERALE



BOLOGNA - L. CAPPELLI - EDITORE

ROCCA S. CASCIANO - TRIESTE

1922

INTRODUZIONE

Le grandi scoperte che in questo inizio di secolo si sono succedute, con così singolare rapidità, nel campo della sifilide, non hanno soltanto modificato profondamente le nostre idee sulla etiologia e sulla clinica dell' infezione luetica, ma hanno ancora impresso nuovo vigore e, quel che più importa, hanno dato un indirizzo in parte nuovo alla terapia.

Noi oggi infatti conosciamo e coltiviamo l' agente specifico della sifilide, sappiamo che l' infezione luetica non è, come si credeva, esclusiva della razza umana, ma si può trasmettere a mammiferi inferiori e superiori ; sappiamo che i sifilitici guariti possono reinfettarsi; sappiamo ancora che le leggi di Colles e di Profeta non hanno più ragione di essere, in quanto che la madre non è infettata dal prodotto del concepimento sifilitico, perchè essa stessa è già contagiata ed il poppante, di aspetto sano, non si ammala allattato da madre luetica, perchè egli stesso è già infettato ; sappiamo infine che alcune malattie fra le più gravi del sistema nervoso non hanno, come si credeva, rapporto solo indiretto con la lue, ma sono esse pure di diretta origine luetica.

A queste conoscenze di recente acquisite grazie alle scoperte etiologiche nel campo della sifilide, fanno riscontro altre non meno importanti dovute alla reazione di Wassermann, alla prova biologica, all' esplorazione del liquido cefalo-rachidiano, alla reazione di Herxheimer da una parte, ed alla scoperta degli arsenobenzoli dall' altra, che hanno singolarmente allargato il campo e facilitato il compito del medico nella diagnosi delle affezioni sifilitiche e nella loro terapia.

Dal punto di vista pratico la conseguenza più importante seguita a questa serie di scoperte nel campo etiologico, sierodiagnostico e terapeutico della sifilide, si è che questa ha cessato, oramai da qualche decennio, di essere di puro dominio dello specialista come lo fu in modo quasi assoluto per tanto tempo, ma è diventata di dominio medico generale, di dominio sopratutto dell' internista, in quanto che nessuna infezione come la luetica, per la sua frequenza, per la sua attività distrofica e per la quasi peculiare caratteristica di aggredire organi e tessuti diversissimi determinandovi lesioni svariate, è capace di creare quadri morbosi così complessi da mettere assai spesso a dura prova l' acume e l' abilità del medico.

Se allo specialista spetta difatti lo studio delle manifestazioni iniziali e più particolarmente esterne della sifilide, all'internista appartiene il campo assai più vasto e complesso delle innumerevoli manifestazioni viscerali, che la infezione sifilitica può determinare nel suo lentissimo decorso.

A questa divisione di lavoro in tema di patologia e clinica della sifilide, fa riscontro una altrettanto netta distinzione per quanto riguarda la terapia dell'infezione, che ha nei due casi un diverso indirizzo e tende ad un diverso scopo. Allo specialista difatti sopratutto importa di svelare quanto più presto è possibile la infezione per poter raggiungere con la terapia appropriata lo scopo ideale : la sterilizzazione rapida e completa del soggetto, o quanto meno avvicinarsi più che è possibile ad essa. Allo internista invece spetta di dimostrare la natura luetica, in rapporto ad una pregressa infezione, delle lesioni viscerali osservate, siano esse in atto oppure latenti, e di provvedere con una adatta terapia alla loro guarigione.

Lo scopo terapeutico dello specialista ha quindi maggiore importanza per la collettività, in quanto tende a sopprimere già al suo esordio un focolaio di infezione; quello invece dello internista ha maggiore importanza per l'individuo, in quanto provvede a guarirlo delle lesioni in esso determinate dalla lue.

A questo diverso indirizzo terapeutico fa riscontro una tecnica almeno in parte diversa, donde la necessità che il medico pratico ne sia bene ed esattamente informato, tanto più che, come vedremo, essa varia con la sede, la data, l'estensione e la gravità delle svariate lesioni viscerali da sifilide.

Questo lo scopo del presente lavoro, frutto di un decennio di osservazioni nel campo della sifilide viscerale, raccolte sopra un largo stuolo di pazienti curati sia in Clinica che nella pratica privata.

PARTE GENERALE

CAPITOLO I.

CONSIDERAZIONI GENERALI SUI RIMEDI SPECIFICI

La situazione del medico di fronte alla terapia della sifilide è oggi singolarmente felice; per nessuna altra malattia difatti esso dispone di mezzi terapeutici altrettanto potenti e sicuri, che bene ed a tempo impiegati non di rado gli permettono di compiere dei veri miracoli anche nei casi più gravi, donde la necessità di intimamente conoscerli e di esattamente valutarne la portata.

Nel ben noto tripode terapeutico della lue, mercurio, arsenobenzolo e jodio, le due prime sostanze rappresentano i rimedi veramente specifici, la terza, pure importantissima, non è specifica nel senso stretto della parola, ma esplica un'azione essenzialmente coadiuvante, grazie al suo prezioso potere risolvente. Di essa quindi non ci occuperemo in questo rapido sguardo sull'azione generale degli antisifilitici.

L'avvento dell'arsenico, o meglio dell'arsenobenzolo, nella terapia della sifilide, vanto di EHRLICH e della sua scuola, è sembrato dapprima scuotere dalle fondamenta la gloria secolare del mercurio. Anche caduta davanti alla prova dei fatti la concezione della *therapia magna sterilisans*, il nuovo e potente rimedio è stato accolto da un coro di lodi quasi universale, solo interrotto da qualche isolata voce discorde, quale quella ostinatamente denigratrice del vecchio GAUCHER, tacciato di misoneismo.

Ben presto però i primi insuccessi e più ancora gli inconvenienti ed i pericoli dell'arsenobenzolo, che fra poco impareremo a conoscere, hanno condotto molti studiosi ad un'altrettanto vivace ed ingiustificata reazione, attribuendo in ogni caso ad insufficienza e peggio a tossicità del rimedio, quanto assai spesso non era che conseguenza di una tecnica infelice o di una errata applicazione. Agli osanna, ben presto seguirono i *crucifige!*

Ma anche in questo argomento, come sempre, la verità sta nel mezzo; così che oggi, dopo la larga esperienza di questi ultimi decenni, possiamo bene affermare che mercurio ed arsenobenzolo conservano intatte le loro singolari virtù specifiche contro la infezione sifilitica. Le azioni benefiche che essi esplicano anzichè contendersi un inesistente primato, o peggio ancora, anzichè neutralizzarsi ed elidersi a vicenda, si integrano invece mirabilmente, cosicchè l'uno viene a colmare le deficienze dell'altro. È anzi a questa preziosa integrazione, che sono in buona parte da attribuire i progressi recentemente conseguiti nel campo della terapia antiluetica.

Anzichè parteggiare per l'uno dei due rimedi specifici, denigrando l'altro, anzichè vantare una superiorità che in pratica non può esistere, noi oggi dobbiamo piuttosto conoscere e valutare i meriti e gli svantaggi comparativi dei due mirabili specifici di cui disponiamo.

E senza entrare in dettagli di esposizione storica che ci porterebbero troppo per le lunghe, possiamo oggi affermare: che l'arsenobenzolo, grazie alla sua intensa attività spirocheticida è un potente rimedio di attacco, che quanto più una infezione è recente ed attiva, tanto migliori risultati esso ci darà, che meglio giovano — come già si affermò — di fronte ad una sifilide recente, tre settimane di cura arsenobenzolica che non sei mesi di cura mercuriale.

È con gli arsenobenzoli, o meglio sarà con preparazioni arsenicali da essi derivate ed ancora più attive, quali indubbiamente ci forniranno i continui progressi della chemoterapia, che si potrà in un avvenire, forse prossimo, raggiungere la meta ideale nella terapia della sifilide: la sterilizzazione completa e duratura del soggetto.

Nè questa deve sembrare irraggiungibile, quando si ponga mente al fatto ormai nettamente tsabilito, che la sifilide nei suoi effetti primari è una malattia spirillare relativamente mite, — almeno per la nostra razza ed ai nostri giorni —, in quanto che è localizzata ed è curabile, mentre già nel corso della III^{a}-V^{a} settimana successiva alla infezione, diventa una malattia generalizzata e come tale resa manifesta dalla comparsa delle manifestazioni generali e della sieroreazione di Wassermann. Nella prima fase sieronegativa la malattia è radicalmente guaribile in presocchè tutti i casi, purchè venga riconosciuta per tempo e purchè si disponga di un preparato spirocheticida sufficientemente attivo.

Due punti questi certo non facili a conseguire, ma che lo potranno presto divenire coi continui miglioramenti della tecnica medica e della organizzazione sanitaria. Ce ne fanno sicura fede i grandi progressi di recente conseguiti; basta ricordare che il precetto di attendere le manifestazioni secondarie per accertare la diagnosi, vigeva fino a non molti anni fa, anche se attualmente esso ci sembra tanto lontano.

A misura però che ci allontaniamo dall' inizio dell' infezione e dalle sue manifestazioni primarie e secondarie, a misura cioè che la sifilide prende salde ed estese radici nell' organismo e diventa come si dice antica, diminuiscono, senza per altro mai scomparire, i pregi dell' arsenobenzolo ed aumentano di pari passo quelli del vecchio mercurio, che nella lotta diuturna di usura contro una antica o mal curata sifilide conserva tutto il suo grande valore, riconoscintogli da una pratica secolare.

Volendo tentare un paragone di sapore bellico fra i due specifici, possiamo considerare l' arsenobenzolo nella lotta contro la sifilide alla stregua dei reparti di assalto, dotati di forza stragrande ed irruente ma passeggera, che abbattono e travolgono l' ostacolo ma non lo distruggono, mentre il mercurio rappresenta nello stesso combattimento le truppe di trincea e di lotta quotidiana, dotate di minor forza singola, ma che esplicano un' azione più duratura e spesso definitiva. Entrambe, comunque, indispensabili per conseguire la vittoria!

E giacchè siamo in argomento bellico possiamo ancora affermare che la recente guerra ha fornito ad alcuni studiosi, specialmente francesi, un buon criterio per giudicare, sia pure in modo alquanto sommario, dei risultati conseguiti dai due rimedi specifici considerati isolatamente.

La guerra difatti scoppiata quando più ferveva la controversia fra fautori e denigratori dell' arsenobenzolo, ha fatto sì che siano stati obbligati ad interrompere la cura molti sifilitici, che erano stati trattati o soltanto col mercurio, oppure soltanto con l' arsenobenzolo. Rivisti a distanza di un anno, durante la licenza, e non di rado a periodi di tempo anche maggiori, senza che molti di essi avessero avuto la opportunità di continuare la cura, si sono potute saggiare dai medici curanti le loro condizioni nei rapporti dell' infezione, tenendo come termine di confronto la reazione di Wassermann nel siero di sangue.

In tal modo SABOURAUD, ad esempio, ha potuto stabilire, che mentre i soggetti trattati col solo mercurio avevano conservato la loro posizione dell' ante-guerra nei confronti dell' infezione, quelli invece trattati col solo arsenobenzolo erano andati perdendo terreno. È giustizia per altro aggiungere che in un caso come nell' altro si trattava di cure incomplete.

E cioè, mentre gli individui trattati col solo mercurio, che prima della chiamata alle armi presentavano una reazione di Wassermann negativa, oppure positiva debole o media, conservavano lo stesso grado di reazione dopo uno o più anni dall' interruzione della cura. Per contro, gli individui trattati col solo arsenobenzolo e che all'atto della chiamata alle armi presentavano una reazione di Wassermann negativa oppure debolmente positiva, esaminati a distanza di uno o più anni avevano visto peggiorare dal punto di vista sierologico le loro condizioni, in quanto che assai spesso le reazioni negative erano divenute positive e rispettivamente positive forti quelle prima appena svelabili nel siero di sangue.

Senza voler dare un valore assoluto a queste osservazioni, che però hanno trovato conferma da altre ricerche eseguite in analoghe condizioni, è un fatto che esse vengono a lumeggiare singolarmente il diverso meccanismo d' azione dei due rimedi e le loro peculiari virtù.

Da esse risulta poi evidente un corollario pratico, ormai quasi universalmente accettato, quello della necessità di associare i due specifici, che così opportunamente si integrano a vicenda,

nella terapia dell' infezione luetica, comunque questa ci si presenti. E tale necessità diventa ancor più evidente quando si ricordi che in pratica esistono, assai più spesso di quanto non si creda, infezioni più sensibili al mercurio ed infezioni più sensibili agli arsenobenzoli; sia che questo fenomeno dipenda dalla esistenza di ceppi diversi di treponemi, ammessi da molti ma non dimostrati, sia che la introduzione nell' organismo a piccole dosi del mercurio e rispettivamente degli arsenobenzoli, crei una maggior resistenza del treponema in causa verso il rimedio usato, analogamente a quanto avviene per altri microrganismi zoologicamente assai vicini (tripanosomi).

Si aggiunga che le più recenti vedute sull' intima natura della infezione luetica confermano la necessità di abbinare i due specifici. Il processo luetico infatti sembra essenzialmente caratterizzato dalla comparsa anormale, per quantità e qualità, di lipoidi nell' organismo, che reagisce contro di essi producendo uno speciale anticorpo, quello appunto che viene sfruttato per la sierodiagnosi della lue. Orbene questi lipoidi, secondo recenti ricerche di WASSERMANN, non sarebbero dovuti al treponema in modo diretto, ma bensì agli elementi cellulari da esso profondamente colpiti nel loro metabolismo. Difatti la sieroreazione diventa positiva soltanto con le alterazioni dei tessuti proprie del periodo secondario, ed ancora non di rado resta localizzata al punto dove si trovano gli elementi cellulari colpiti (neurosifilide, irite sifilitica, ecc.) malgrado la presenza od almeno il passaggio del treponema in tutti gli organi. Sono quindi i disturbi del metabolismo cellulare dei lipoidi, più che il treponema, quelli che costituiscono la essenza della malattia, od almeno le modificazioni dei tessuti, le quali sono per il medico anche più importanti della stessa infezione, in quanto che costituiscono la origine dei principali segni clinici.

Da questa concezione del processo luetico deriva in pratica la necessità di battere due diverse vie terapeutiche: la prima che mira sopratutto alla infezione, o meglio all' agente specifico, utilizzando energicamente l' azione spirocheticida di alcune sostanze, e primi fra queste gli arsenobenzoli, la seconda invece sopratutto intesa a modificare le lesioni cellulari e più specialmente l' alterato metabolismo dei lipoidi, che caratterizza il processo luetico nella sua evoluzione.

Orbene sembra che il mercurio goda specialmente di questa proprietà agendo soltanto in modo indiretto sulla causa infettiva, come starebbero a dimostrarlo alcune ricerche sperimentali (WASSERMANN), e cioè la comparsa di una reazione positiva nel siero di sangue di animali trattati con lipoidi e la scomparsa di questa reazione col trattamento mercuriale.

CAPITOLO II

IL MERCURIO

Premesse queste considerazioni di indole generale, vediamo ora da vicino come si comportano, come vanno applicati e sopratutto quali inconvenienti possono determinare i due rimedi specifici fondamentali. E per diritto di anzianità cominciamo dal mercurio.

Non è mia intenzione di passare in rassegna i diversi preparati, le diverse vie di introduzione, nè tanto meno di fare la storia della terapia mercuriale, troppo nota e consacrata dall' esperimento secolare. Ricorderò soltanto che nella contesa a lungo dibattuta fra preparati solubili ed insolubili di mercurio per uso ipodermico, la palma è rimasta a questi ultimi, per l' azione più energica, più pronta e più duratura che essi esplicano. E fra di loro la preferenza spetta al calomelano, che introdotto nell'uso dal nostro SCARENZIO fin dal 1864, resta fin qui insuperato per la intensa attività che esplica in qualsiasi periodo dell'infezione, nonostante gli inconvenienti che esso presenta in rapporto per lo più alla dolorosa reazione flogistica locale, molte volte intensa, e più di rado per la reazione generale accompagnata da brivido, febbre, cefalea, malessere; in breve per una vera intolleranza dell' organismo.

In questi casi naturalmente bisognerà sostituire al calomelano altri preparati insolubili (salicilato basico di mercurio, olio grigio) oppure ricorrere a qualcuno dei numerosi preparati solubili, meno attivi ma meglio tollerati, di cui è ricca la farmacopea (bicloruro, bijoduro, benzoato, cianuro, salicilarsinato di mercurio, ecc.).

Per quanto riguarda la via di introduzione del mercurio va data in ogni caso la preferenza alle iniezioni intramuscolari, non fosse altro perchè permettono di ben valutare la quantità del medicamento introdotto ed assorbito. Più infida è la via cutanea, per mezzo delle frizioni di unguento mercuriale, alla quale tuttavia si ricorrerà in condizioni speciali legate all' età

del paziente (bambini), oppure alla sua intolleranza per le iniezioni. Inutile aggiungere che la via digerente è ormai quasi del tutto abbandonata per la introduzione del mercurio. La via endovenosa ha trovato fin qui poco seguito, a parte i tentativi recenti di associazione estemporanea, in un' unica iniezione, del mercurio coll' arsenobenzolo, di cui dirò in seguito.

Oltre agli inconvenienti immediati, o meglio locali, che insorgono cioè a livello del punto di introduzione del rimedio, ben noti e quasi sempre facilmente evitabili od almeno attenuabili, il mercurio, qualunque sia la forma e la via con le quali viene somministrato, può dar luogo ad inconvenienti a distanza, legati sopratutto alla sua eliminazione.

Fra questi in pratica ha grande importanza la stomatite, che è la manifestazione più frequente e più precoce dell' intolleranza al mercurio. Le frizioni mercuriali, fra tutte le vie di somministrazione, sono quelle che più espongono a stomatite, che con esse insorge bruscamente, ed è per lo più generalizzata e tenace ; coi sali insolubili introdotti per iniezioni, la stomatite è invece per lo più tardiva, ma frequente e talora grave ; meno frequente essa è infine con le iniezioni di sali solubili.

In generale predispongono alla stomatite le cattive condizioni igieniche della bocca e dei denti ; essa è inoltre favorita dalla compromissione degli altri emuntorî del mercurio, ed in prima linea dei reni, ed ancora dalla compromissione del fegato, che sembra particolarmente deputato all' immagazzinamento del mercurio.

Nella patogenesi della stomatite mercuriale, alla teoria tossica (eliminazione del mercurio) si è andato in questi ultimi tempi sostituendo la teoria tossi-infettiva ; il mercurio cioè eliminandosi, in maggior o minor copia a seconda delle condizioni locali e generali, attraverso la mucosa orale, crea a livello di questa l' ambiente adatto perchè i parassiti abituali della bocca, e fra questi in prima linea i germi fuso-spirillari, stimolati nella loro attività, determinino le lesioni tipiche della stomatite mercuriale. In favore di questa dottrina tossi-infettiva parlano e la contagiosità della stomatite e l' azione favorevole che su di essa esplicano i disinfettanti.

La profilassi (igiene della bocca e dei denti) varrà assai spesso da sola ad impedire l' insorgere della stomatite ; comunque quando questa è scoppiata converrà sospendere la somministrazione del mercurio, ricorrere alle cure locali con disinfettanti e con applicazioni di nitrato d' argento. Buoni risultati spesso dà, contro la stomatite, anche l' arsenobenzolo, sia applicato localmente che per via interna introdotto nelle vene, nè il fatto deve meravigliare quando si ricordi, da una parte, la proprietà spirillicida generale degli arsenobenzoli e dall' altra che proprio i germi fuso-sperillari della bocca sono quelli particolarmente in causa nella patogenesi della stomatite. Ed ecco che la necessità di abbinare i due specifici nella lotta contro la infezione luetica, già affermata come si è visto dall'esperimento e dalla clinica, trova nuovo appoggio in questo dettaglio di pratica medica.

Ma poichè il rene rappresenta l' organo principale di eliminazione del mercurio, poichè in una parola il mercurio è eminentemente nefrotropo, ha cioè una affinità tutta speciale per la cellula renale, al rene sopratutto deve rivolgersi l' attenzione del medico, prima e durante il periodo di cura mercuriale, se si vogliono evitare inconvenienti gravi e talora anche mortali.

Ogni qualvolta l' esame metodico delle urine indicherà una compromissione di qualche importanza nella funzionalità renale, qualunque ne sia la causa, converrà astenersi dall' impiego di mercurio, od almeno questo dovrà essere somministrato con grande prudenza, con dosi minime e preferibilmente di sali solubili all' inizio, per salire gradatamente a dosi maggiori ed ai sali insolubili, se l'organismo avrà dimostrato di bene tollerare il rimedio. Questo, come è naturale, si intende quando la insufficienza funzionale riscontrata nel rene è legata a lesioni infiammatorie croniche di natura non treponemica, poichè quando la lesione renale dipende dall' infezione sifilitica in atto, la cura specifica trova, come vedremo, la sua indicazione.

CAPITOLO III.

GLI ARSENOBENZOLI

La introduzione dei preparati arsenicali nella terapia della sifilide è merito indiscusso delle moderne ricerche di chemoterapia, che in breve volger di anni attraverso l' atossile, l' arsacetina, l'arsenofenilglicina, l'ectina, sono arrivate con EHRLICH a darci con l' arsenobenzolo il più attivo — di gran lunga — e quindi il più usato di tutti i preparati arsenicali, nonostante gli inconvenienti e non di rado i pericoli che esso presenta.

Nella serie degli arsenobenzoli il primo posto in ordine di tempo spetta al Salvarsan (diossidiamidoarsenobenzolo), il quale però accanto all' enorme vantaggio di essere dotato di una attività spirocheticida intensa, forse senza riscontro nelle successive preparazioni, presenta un notevole svantaggio dal punto di vista pratico, che ne ha attualmente assai limitato l'impiego: la sua scarsa solubilità e peggio il fatto di dare una soluzione acida. Questa non potendo venire introdotta come tale nell' organismo e sopratutto nelle vene, richiede una alcalinizzazione con aggiunta di idrato sodico e quindi, per evitare l' azione caustica sulle delicate pareti vasali, la diluizione con soluzione fisiologica clorosodica, fino alla quantità di 200-300 cc. di liquido, avendo fatto pessima prova la introduzione nelle vene di soluzioni concentrate. Di modo che ogni iniezione di Salvarsan richiede una preparazione accurata, e non sempre facile dei liquidi solventi e della soluzione e quindi un intervento che sebbene piccolo non è però alla portata di tutti od almeno non è sempre comodo: la fleboclisi. In pratica pertanto il vecchio e glorioso Salvarsan nonostante la sua indiscussa superiorità come spirocheticida ha dovuto cedere quasi completamente il campo ai preparati di più facile uso. Ad esso tuttavia potremo ricorrere ancora con piena fiducia ogni qual volta ci si imbatterà in sifilidi inveterate, ostinate, ribelli al trattamento con gli altri preparati arsenicali.

Il Neosalvarsan ottenuto combinando il vecchio Salvarsan col metansulfonato sodico, presenta il grande vantaggio di essere solubilissimo in acqua e di dare una soluzione neutra, che può essere direttamente iniettata nelle vene senza ulteriori manipolazioni, anche in notevole concentrazione (1:10). Con tale preparato si è resa accessibile ad ogni medico la terapia arsenobenzolica e quel che più importa si è reso possibile di applicarla ambulatoriamente, il che dal punto di vista pratico è quasi indispensabile per la cura della grande maggioranza dei sifilitici.

Accanto a questo enorme vantaggio il Neosalvarsan presenta però due inconvenienti: primo, di essere meno attivo in confronto del vecchio Salvarsan, ed anche in grado maggiore di quanto non comporterebbe il suo minore contenuto in arsenico – circa i due terzi –, in secondo luogo di ossidarsi più facilmente a contatto dell' aria ed a temperatura elevata dando luogo a composti tossici, di essere, in una parola, più instabile. Questi inconvenienti vennero però in pratica ben presto dimenticati in confronto dei vantaggi suddetti, cosicchè da anni il nuovo preparato ha sostituito quasi completamente il vecchio, conquistando il primo posto fra gli arsenobenzoli e mantenendolo anche, dopo la scoperta del Salvarsan sodico, che pur essendo alquanto più attivo in confronto del Neosalvarsan, a parità di dose, è però di meno facile impiego, richiedendo soluzioni più diluite (1 : 100).

Un nuovo progresso nella terapia arsenobenzolica si è conseguito con la scoperta del Sali varsan argentico (Silbersalvarsan), che non è tuttavia se non il vecchio Salvarsan attivato con un sale sodico di argento. Nonostante il suo minor contenuto in arsenico esso è dotato di un potere spirocheticida tre volte maggiore a quello del Neosalvarsan e quasi doppio del vecchio Salvarsan, costituendo quindi attualmente il più potente spirocheticida di cui disponga la chemoterapia; esso inoltre presenta il vantaggio di essere solubilissimo in acqua distillata ed in soluzione clorosodica ipotonica e di dare una soluzione che si può direttamente iniettare nelle vene anche in discreta concentrazione (1 : 30).

Il Salvarsan argentico è da troppo poco tempo introdotto nella pratica corrente, almeno fra di noi, perchè si possa dare un giudizio definitivo su questo preparato; certo esso si impone per la sua attività e per la facilità di uso. La sua introduzione però nelle vene dà luogo, più di frequente di quel che non avvenga con gli altri preparati sopra ricordati, a reazioni generali di una certa intensità, anche se raramente pericolose, il che in pratica rappresenta un notevole inconveniente non fosse altro perchè rende meno facile la cura ambulatoria.

Se si volesse ora esprimere un giudizio sintetico sui preparati arsenobenzolici, si potrebbe affermare che il vecchio Salvarsan è ancora forse il più efficace nelle antiche sifilidi, che il Neosalvarsan è il più comodo, che il Salvarsan argentico infine è il più attivo sopratutto nelle infezioni recenti.

Oltre ai preparati di fabbrica tedesca (Meister Lucius) fin qui ricordati, oggi disponiamo pure di un ottimo preparato francese, il Novarsenobenzolo, che accanto al Neosalvarsan è forse il più usato fra noi, e di analoghi preparati inglesi ed americani. I preparati italiani, di più recente introduzione in pratica, non hanno ancora raggiunto la diffusione che si meritano per la loro bontà e serietà; ricordo fra questi il Neo dell'Istituto Chemoterapico Italiano che uso abitualmente da parecchi mesi senza lamentare inconvenienti, anche con dosi forti ed in

malati gravi, e con ottimi risultati; ad esso si è di recente aggiunto dalla stessa fabbrica un preparato all' argento (Neoargirolo) corrispondente al Silbersalvarsan dotato come questo di energica azione e di ottima solubilità, ma che presenta inoltre il vantaggio di non dare quasi mai reazione generale febbrile, forse in rapporto al minore contenuto di argento.

Per quanto riguarda la via di introduzione degli arsenobenzoli, ricorderò che la via sottocutanea e la intramuscolare seguite nei primordi della terapia arsenobenzolica, vennero ben presto abbandonate per gli inconvenienti locali e sopratutto per i forti dolori che spesso danno, mentre rapidamente si imponeva a tutti per la maggiore efficacia, se non per comodità, la via delle vene.

Più tardi però gli inconvenienti abbastanza frequenti e talora anche gravissimi che si possono incontrare con la iniezione endovenosa, hanno condotto molti pratici a richiamare in onore la via sottocutanea con opportune modificazioni.

Questo ritorno all' antico tuttavia, se può costituire una semplificazione, non rappresenta certo un progresso nella tecnica. A parte i disturbi locali, il dolore, l' infiltrazione, ecc. a mala pena mascherati dall' aggiunta di anestetici o di sieri glucosati, e che sono tali, nella grande maggioranza dei casi, da non permettere d' andare oltre le dosi piccole e medie, la introduzione sottocute o nei muscoli degli arsenobenzoli, se protegge dai pericoli immediati dovuti al preparato, è ben lungi dal proteggere dai pericoli lontani, quasi sempre i più gravi, di cui diremo in seguito.

Ricordo a questo proposito il caso accaduto di recente ad un valente collega, il quale avendo abbandonato, in seguito ad un incidente letale da Neosalvarsan occorsogli nella pratica privata alcuni mesi or sono, la via delle vene, fin allora seguita con ottimi risultati, per ricorrere esclusivamente alla sottocutanea, è incorso, or non è molto, anche con questa, in un incidente analogo ed ugualmente letale. Non so se il collega vorrà per questo abbandonare anche la via sottocutanea o se piuttosto non tornerà a preferirle la endovenosa!

A sostegno delle iniezioni sottocutanee di arsenobenzolo si è affermato che, in rapporto alla sua più lenta eliminazione, l' arsenico introdotto sottocute soggiorna più a lungo nell' organismo e quindi, si dice, esplica una più intensa azione. Ma se la prima affermazione corrisponde alla realtà dei fatti, non sembra possa dirsi altrettanto della deduzione. I fatti anzi parlano nettamente contro, sia perchè, come si è visto, l' azione utile che esplica l' arsenobenzolo è immediata, è, per così dire, un' azione violenta, di massa, sia perchè la via della cute non permette in generale che la introduzione del rimedio a piccole dosi.

Orbene, questa introduzione a piccole dosi, a parte casi speciali di cui diremo in seguito, è da sconsigliare perchè impedisce di condurre la lotta a fondo. In pratica anzi deve vigere il precetto che quanto più grave è una forma di sifilide, tanto più energicamente deve essere trattata, non dimenticando che l' ideale sarebbe di avvicinarsi quanto più è possibile, senza pericolo per il paziente, alla dose segnata da EHRLICH per la sterilizzazione: un centigrammo e mezzo di Neosalvarsan per chilogrammo di peso.

In generale si può affermare che la via di elezione per l' impiego degli arsenobenzoli è la endovenosa, che ad essa si deve ricorrere ogni qualvolta non esistono controindicazioni, rappresentate o da condizioni locali inerenti ad una rete venosa sottocutanea poco sviluppata od invisibile, in pratica rare a verificarsi, o più spesso da condizioni di intolleranza generale al rimedio introdotto nelle vene, manifestantesi con la insorgenza dei così detti fenomeni morbosi immediati da arsenobenzolo.

In questi casi si ricorrerà alla introduzione del rimedio per via sottocutanea, dando la preferenza come sede al terzo superiore della coscia negli strati immediatamente sovrastanti alla fascia lata, secondo le indicazioni di WICHSELMANN. Meno si presta per la più facile insorgenza di forti dolori la via intramuscolare. Non servono poi in pratica la via gastrica e rettale, per le quali il rimedio, oltre ad essere mal tollerato, non esplica che una debole e forse anche nulla attività, si intende come antiluetico.

Qualunque sia la via di introduzione degli arsenobenzoli non bisogna mai dimenticare, che, come tutti i preparati arsenicali, essi sono eminentemente epatrotopi, hanno cioè un' affinità speciale per la cellula epatica, che si rende particolarmente manifesta quando questa presenta una qualsiasi compromissione nella sua attività funzionale. Ne deriva di logica conseguenza che, analogamente a quanto abbiamo visto verificarsi per il mercurio nei rapporti del rene, si dovrà in ogni caso attentamente sorvegliare la funzionalità epatica prima durante e dopo ogni periodo di cura arsenobenzolica. Ma su questo ritorneremo fra breve.

Poche parole ora sulla tecnica e più specialmente sulle precauzioni da seguire nell' impiego per via endovenosa degli arsenobenzoli, precauzioni riguardanti il paziente ed il rimedio.

La iniezione nelle vene va praticata in via normale nelle ore del mattino, a stomaco vuoto e dopo aver somministrato un lassativo alla sera precedente; questo allo scopo di evitare i disturbi, frequenti e noiosi, inerenti ad uno stato di imbarazzo della via gastro-enterica. Inutile aggiungere che, previo esame clinico, ci saremo persuasi delle buone condizioni generali del malato, sopratutto nei casi frequentissimi in cui la terapia endovenosa debba venire applicata ambulatoriamente, ed ancora che l' esame delle urine e della funzionalità epatica ci avranno persuasi delle buone condizioni di due organi essenziali: il rene e il fegato.

Per quanto ha attinenza col rimedio, data la sua facile alterabilità a contatto dell' ossigeno, dopo esserci assicurati sulla provenienza e sulla integrità della fiala, provvederemo a che la soluzione venga preparata immediatamente prima dell' uso. È bene anzi che il medico stesso, appena è possibile, provveda alla preparazione del solvente e quindi della soluzione, dell' acqua cioè che deve essere distillata di recente con apparecchio ed in recipienti di vetro neutro, oppure quando è necessario della soluzione clorosodica preparata con detta acqua di recente bidistillata.

Anche senza voler dare eccessiva importanza ai così detti inconvenienti legati all' acqua usata come solvente ed al vetro degli apparecchi che servono a distillarla ed a contenerla, è un fatto che con le precauzioni suddette si possono evitare disturbi spesso non indifferenti legati ad impurità dell' acqua, sia dal punto di vista biologico, per la presenza di cadaveri di batteri e peggio di spore non distrutte dalla sterilizzazione, sia dal punto di vista chimico, per la presenza di sali di piombo, rame, magnesio, calcio, silicio, etc. provenienti da improprî apparecchi usati per la distillazione.

Preparata la soluzione dell' arsenobenzolo, questa deve essere immediatamente iniettata, facendo attenzione a rifiutare, considerandole come alterate, le soluzioni che non avessero una bella tinta giallo-oro, nel caso del vecchio e del Neosalvarsan e che non fossero limpide; una modica opalescenza è però tollerabile per il Neosalvarsan, specie se di fabbrica francese, ed una tinta giallo-rossiccia per il Neo italiano.

Per la introduzione nelle vene la tecnica varia a seconda del preparato in uso. Nel caso, ora meno frequente, del vecchio Salvarsan, preparata la soluzione acquosa acida, alcalinizzatala con soda caustica e quindi diluitala con soluzione fisiologica clorosodica, in quantità varia fra 100 e 300 cc. a seconda della dose, bisognerà ricorrere per la introduzione nelle vene ad uno dei tanti apparecchi proposti per la fleboclisi, con la avvertenza di eseguire molto lentamente la piccola operazione.

Nel caso invece del Neosalvarsan può ottimamente servire una comune siringa da 10 cc., nella quale si aspira la soluzione appena preparata, dando la preferenza per comodità alle soluzioni concentrate (1 : 10) in acqua di recente bidistillata. Con l' ago innestato sulla siringa si punge una delle vene della piegatura del gomito, dopo disinfezione locale e dopo aver invitato il paziente a stringere il pugno ed un assistente o lo stesso paziente a serrare forte il terzo inferiore del braccio con l' altra mano; meno bene servono i legacci. È da preferire la puntura della vena con l' ago già innestato sulla siringa, poichè infiggendo prima l' ago libero nella vena è assai facile, in seguito alle inevitabili manovre per innestarvi in secondo tempo la siringa, di determinare la fuoruscita della punta dell' ago dal vaso.

Assicuratici di essere in pieno lume vasale con la aspirazione di un poco di sangue, si invita il paziente o l' assistente ad allentare la compressione e si inietta una piccola quantità della soluzione. Si rinnova quindi la compressione e si aspira nella siringa quanto sangue questa è capace di contenere; si torna a rallentare e dopo qualche istante si inizia con grande lentezza la introduzione del liquido. Per oramai lunga abitudine che mi ha sempre bene corrisposto, io preferisco iniettare ad intervalli il liquido aspirando ogni volta nuovo sangue nella siringa, per la quale manovra non necessita alcuna compressione quando le vene sono ampie ed in ogni caso basta invitare il paziente a stringere il pugno quando sono sottili. E questo allo scopo sia di diluire quanto più è possibile la soluzione di arsenobenzolo nel liquido isotonico per eccellenza: il sangue; sia di rallentare quanto più si può la introduzione in circolo del rimedio. Manovra quanto mai semplice, priva di inconvenienti e che da sola basta a proteggere dalla maggior parte degli incidenti immediati da arsenobenzolo. Nè vi è pericolo che il sangue coaguli nel corpo della siringa o nell' ago-cannula, grazie alle proprietà anticoagulanti possedute in

alto grado dagli arsenobenzoli e di recente sfruttate fra l'altro per semplificare la tecnica della trasfusione del sangue (FLANDIN, TZANCK e ROBERT). Per quanto riguarda la durata dell'iniezione impiego normalmente da 3' a 5' a seconda della dose, controllando con orologio contaminuti.

Nel caso infine del Salvarsan argentico possono servire come solvente sia l'acqua bidistillata, sia una soluzione ipotonica clorosodica (0,4 %) di fresco preparata; la soluzione del preparato avviene immediatamente e presenta un color bruno cupo quasi nero, mentre invece appare di color caffè la soluzione di Neoargirolo. È opportuno preparare soluzioni un po' meno concentrate che non per il Neosalvarsan; del resto la manovra suddetta serve benissimo per ottenere una diluizione ulteriore di soluzioni molto concentrate, togliendo l'inconveniente di dover usare grosse ed ingombranti siringhe per le dosi maggiori del rimedio e rendendone quindi più pratica l'applicazione.

La tinta scura della soluzione impedisce la visione del sangue che viene aspirato nel corpo della siringa; si avrà ad ogni modo facilmente la sensazione di essere in pieno lume vasale dalla facilità con la quale il sangue viene aspirato nella siringa e quindi reintrodotto col rimedio nella vena.

Per quanto infine riguarda le dosi, valgano i seguenti criteri generali; iniziare sempre la cura da dosi minime (rispettivamente gr. 0,05-0,10-0,15 a seconda che si tratta di Salvarsan argentico, di vecchio o di Neosalvarsan, ed anche meno in casi speciali) e non passare mai alla dose successiva quando si siano osservati inconvenienti prossimi o lontani anche solo di lieve entità. Per la dose massima non si possono stabilire limiti od almeno questi variano assai a seconda delle condizioni generali, dell'età, del sesso e sopratutto del peso del paziente; comunque non si supereranno le dosi di gr. 0,20-0,25 per il Salvarsan argentico, di gr. 0,5-0,6 per il vecchio e di gr. 0,75-0,90 per il Neosalvarsan.

Maggiore importanza hanno le dosi globali per ogni singolo periodo di cura, che in generale saranno contenute nei seguenti limiti: gr. 1,5-2 per il Salvarsan argentico; gr. 3-3,5 per il vecchio e gr. 4,5-5 per il Neosalvarsan. Le singole iniezioni andranno infine spaziate l'una dall'altra di una settimana per il vecchio ed il Neosalvarsan e di 4-5 giorni per il preparato argentico.

Questo, ripeto, in via generale, poichè dosi singole, massime e globali variano assai, come vedremo, a seconda della sede e della entità della lesione viscerale da lue che si intraprende a trattare.

Affatto recentemente si è ancora tentata l'associazione diretta dei due rimedi specifici, mercurio ed arsenobenzolo, in una unica iniezione endovenosa, sia allo scopo di semplificare la tecnica della cosidetta terapia mista, sia allo scopo di intensificare l'azione dei due specifici associandoli così da sfruttare contemporaneamente le loro peculiari virtù.

Si ricorse come è naturale ai sali solubili di mercurio ed in prima linea al sublimato (LINSER), che però presenta l'inconveniente di dare immediatamente, in presenza di una soluzione di arsenobenzoli, un precipitato denso, opaco, brunastro. Più tardi da altri autori si ricorse al Novasurolo, (BRUCK e BECHER) ed alla Embarina (KERBECK), pure preparati mercuriali solubili, che però alla loro volta danno luogo, sebbene in grado minore del sublimato, a precipitato (Novasurolo), o ad intorbidamento (Embarina), della soluzione di arsenobenzolo.

Non ostante questo inconveniente, non piccolo per la pratica e per la diffusione del metodo, la buona tollerabilità delle suddette miscele e gli ottimi risultati terapeutici ottenuti dai diversi autori con la contemporanea somministrazione dei due antiluetici introdotti per le vene, hanno spinto i farmacologi ed i chimici alla ricerca di buoni preparati mercuriali solubili, che conservassero la loro stabilità, almeno a temperatura ordinaria, per qualche tempo in presenza di arsenobenzoli. A questo requisito corrisponde perfettamente il Ciarsal (salicilcianuro di mercurio e potassio), che contiene il 46 % di mercurio, combinato in modo così stabile da non dare precipitato e da non modificarsi in alcun modo in presenza di arsenobenzoli.

Il Cyarsal è posto in commercio in fialette di 2 cc. della soluzione all'uno per cento. La dose abituale è appunto quella di 2 centigr., sebbene si possa salire senza inconvenienti a 4 centig. e più, con l'avvertenza di praticare lentamente l'iniezione endovenosa, per evitare la insorgenza di lievi e fugaci accessi dispnoici che non di rado seguono alla iniezione rapida nelle vene del preparato.

Il Cyarsal può essere usato anche da solo, iniettandolo alle dosi suddette ed a giorni alterni per via endovenosa. Esso però trova la sua speciale indicazione nella associazione estemporanea all' arsenobenzolo. Preparata la soluzione di questo nella quantità voluta, si aspira nella siringa la dose suddetta di Cyarsal, si mescola e si inietta lentamente nelle vene secondo la solita tecnica. La soluzione di arsenobenzolo conserva inalterati i suoi caratteri di colore e di limpidezza.

Ho sin qui eseguito personalmente circa duecento iniezioni di Cyarsal, quasi tutte associate ai preparati arsenobenzolici attualmente in uso (Neosalvarsan, Neo I.C.I., Novarsenobenzolo, Silbersalvarsan, Neargirolo), nelle abituali dosi, senza aver mai osservato inconvenienti di sorta. Posso anzi affermare che i due rimedi specifici così associati sono sempre bene tollerati in tutti i casi, anche dai malati più gravi, anche da quelli più intolleranti alla somministrazione dei preparati mercuriali. Per quanto invece riguarda i risultati terapeutici la mia esperienza, sebbene sufficientemente estesa, è ancora troppo recente perchè possa trarre conclusioni fondate, in rapporto sopratutto alla affermata ma non ancora dimostrata esaltazione reciproca della attività specifica dei due rimedi associati. Le osservazioni che ho fin qui fatte mi porterebbero anzi a ritenere che i risultati terapeutici non siano sensibilmente superiori a quelli che si ottengono con la abituale terapia mista e quindi i vantaggi attribuiti al nuovo procedimento di associazione si ridurrebbero ad una semplificazione della tecnica e ad una maggior comodità di somministrazione dei due rimedi specifici, vantaggi certo non disprezzabili in pratica.

CAPITOLO IV.

GLI INCONVENIENTI DEGLI ARSENOBENZOLI

E passiamo ora a dire degli inconvenienti o meglio dei pericoli che purtroppo possono seguire all' impiego dei preparati arsenobenzolici.

A parte i piccoli disturbi, facilmente evitabili, dovuti a cattive condizioni dell' apparato digerente del paziente (malessere generale, nausea, conati di vomito, cefalea e lieve movimento termico), i disturbi puramente emottivi (lipotimie) dei soggetti nevropatici od iperestesici, ed ancora i disturbi meno lievi ma sicuramente evitabili dovuti ad errori di tecnica nella esecuzione dell' iniezione endovenosa, per fuoruscita di liquido nello spessore della parete venosa o nel connettivo sottocutaneo e consecutiva azione caustica, specialmente con l' impiego di soluzioni concentrate; a parte i suddetti disturbi, i veri pericoli dell' arsenobenzolo possono essere distinti in due grandi categorie: pericoli immediati, e cioè che seguono subito alla iniezione, e pericoli lontani, che si manifestano a distanza più o meno grande di tempo.

I primi, esclusivi dell' introduzione nelle vene degli arsenobenzoli, sono essenzialmente rappresentati dalla cosidetta crisi nitritoide, così chiamata da MILIAN per l' analogia che essa presenta coi fenomeni provocati dall' introduzione di nitriti e da altri chiamata invece, per evitare confusione, crisi vasomotoria. Essa insorge talora già durante la iniezione, ma per lo più subito dopo o dopo qualche minuto. È caratterizzata da improvvisa ed intensa congestione del volto in seguito ad acutissima vasodilatazione, accompagnata da tachicardia, senso di angoscia, bisogno di aria, talora vertigine, cui seguono nei casi più gravi, pallore estremo da energica vasocostrizione, sudori freddi, polso piccolo, raro, lipotimia, talora anche sincope con paresi e paralisi respiratoria, in breve con fenomeni bulbari, che possono, in qualche rarissimo caso, condurre rapidamente all' esito letale.

La intensità e la durata di questa sintomatologia sono diversissime; nella grande maggioranza dei casi non si osservano che i fenomeni vasomotori e tutto si risolve in breve volgere di tempo, senza eccessive sofferenze ed anche senza grande disturbo da parte del paziente che presto è in grado di riprendere le sue occupazioni. In altri casi la crisi è di maggiore durata: ai fenomeni vasomotori si aggiungono fenomeni sincopali con polso raro, piccolo, respiro stertoroso e periodi di apnea, per lo più fugace, ma che però in qualche caso possono dare un' impronta impressionante alla sintomatologia, già di per se stessa preoccupante per la brutale insorgenza, e talora anche mettere in serio pericolo la vita del paziente.

A questa sintomatologia classica della crisi nitritoide si aggiungono in molti casi altri fenomeni interessanti a conoscere perchè possono servire a rischiarare la patogenesi della crisi stessa. Così, in molti casi accanto ai fenomeni vasomotori caratteristici, si hanno nausea, conati di

vomito insistenti e violenti con emissione di scarso liquido mucoso, scariche diarroiche, talora accompagnate da enteralgie ed anche da rachialgie. In altri casi invece compaiono manifestazioni cutanee transitorie, a tipo di orticaria, sia al punto di iniezione che in altre parti del corpo. Ogni qualvolta poi la crisi è di una certa intensità e durata, si osserva pure elevazione termica, preceduta da brivido, che insorge dopo qualche ora dalla iniezione, che dura in generale tre o quattro ore e che poi cede con la comparsa di sudorazione.

Durante la crisi il polso aumenta notevolmente di frequenza nel primo periodo, per rallentare in seguito; la pressione sanguigna nei pochi casi in cui è stato possibile controllarla, si abbassa nella prima fase, per risalire in seguito alla norma.

La crisi nitritoide non riveste in generale carattere di gravità, anche quando si presenta con sintomatologia impressionante, almeno per i non prevenuti. Nove volte su dieci il paziente può ritornare poco dopo alle sue occupazioni, negli altri casi le riprenderà dopo uno o due giorni. Non mancano tuttavia casi, sia pure eccezionali, nei quali la sintomatologia bulbare va aggravandosi nonostante ogni intervento, compaiono crisi convulsive e la morte segue rapidamente. Il reperto anatomico in questi casi è per lo più silente ; non si nota che congestione intensa dei visceri, distensione polmonare acuta e sangue a coagulazione ritardata ed incompleta.

Si è a lungo discusso sul meccanismo intimo o meglio sulla patogenesi della crisi nitritoide. Caduta ben presto l' ipotesi di un fatto tossico, che mal spiegava la insorgenza fulminea dei fenomeni ed il loro rapido svolgersi e che per giunta era contradetta dal fatto più volte osservato che una stessa soluzione, iniettata nelle stesse condizioni e dallo stesso operatore in diversi soggetti, provoca crisi in uno e lascia gli altri indenni, si è più tardi pensato trattarsi di un fenomeno anafilattico. Ma anche questa ipotesi è caduta per il fatto che spesso si osservano crisi nitritoidi già alla prima iniezione di arsenobenzolo, mentre perchè si determini lo scoppio del fenomeno anafilattico, inteso nel senso classico, dovrebbe essere necessaria la precedente sensibilizzazione del soggetto.

Veramente le nostre cognizioni sul fenomeno anafilattico si sono andate assai allontanando in questi ultimi anni dalla classica concezione di RICHET, in quanto che noi oggi sappiamo che non soltanto le proteine ma anche le sostanze cristalloidi possono determinare crisi anafilattiche, introdotte per via parenterale, non solo, ma sappiamo ancora come non sia strettamente necessaria la precedente sensibilizzazione del soggetto.

Il fenomeno anafilattico classico alla stregua delle più recenti ricerche, va diventando un episodio, o meglio una varietà di un fenomeno assai più generale, quello che costituisce la così detta crisi emoclasica o colloidoclasica, la quale, come è noto, segue ad una brusca introduzione nelle vene di sostanze diversissime, sia colloidi che cristalloidi, e più brevemente alla introduzione di sostanze eterogenee, ed è legata, a quanto pare, ad un disturbo profondo, sebbene transitorio, che queste sostanze recano nell' equilibrio colloideo del sangue.

Anche la crisi nitritoide deve, con ogni probabilità, essere interpretata alla stessa stregua, anche l' arsenobenzolo cioè figura fra le sostanze, numerosissime, capaci di determinare crisi emoclasiche. Se ben si considera difatti, la sintomatologia fondamentale corrisponde quasi esattamente in entrambi i casi: rapidità di insorgenza, disturbi vasomotori, caduta della pressione, modificazione del polso e del respiro, movimenti termici preceduti da brivido e seguiti dasudori.

Sarebbe certo assai interessante stabilire se anche nella crisi nitritoide come nell' emoclasica si verificano quelle modificazioni della crasi sanguigna, che hanno fruttato a questa il nome, e cioè : leucopenia iniziale con inversione della formola leucocitaria e più tardi leucocitosi, diminuzione delle piastrine, diminuzione della coagulabilità del sangue, aumento della viscosità, modificazioni brusche dell' indice refrattometrico del siero.

Si tratta però di osservazioni delicate e di difficile attuazione pratica, in quanto che la violenza della sintomatologia nei casi più manifesti di crisi nitritoide obbliga il medico a ben altri interventi, mentre la fugacità del fenomeno rende inutile le ricerche a crisi superata.

Qualunque sia il meccanismo della crisi nitritoide, è un fatto però che vi sono delle condizioni che la favoriscono e che quindi in pratica importa assai di conoscere ; ricordo la acidità anche lieve della soluzione, od anche soltanto la sua ipoalcalinità, il riscaldamento del liquido per affrettare, ad esempio, la soluzione dell' arsenobenzolo, la concentrazione della soluzione, ma sopratutto la rapidità della iniezione. Nessuna importanza ha invece l' età del malato e l' epoca della malattia, mentre le cure arsenobenzoliche precedenti sembrerebbero in qualche caso favorire l' insorgenza delle crisi nitritoidi.

Sta però il fatto fondamentale, che la grande maggioranza dei soggetti trattati non presenta crisi, che queste insorgono soltanto in determinati individui, nei quali d' abitudine la crisi si ripete ad ogni introduzione del farmaco, più raramente solo di tanto in tanto. Non vi ha dubbio quindi che il fattore predominante, se non forse anzi essenziale, della crisi nitritoide è legato a peculiari condizioni individuali ; per cui possiamo dire, che un individuo il quale abbia avuto una crisi nitritoide la riavrà alla prossima od alla successiva iniezione ed in altre parole che il solo dato che possa in pratica permetterci di prevedere una crisi nitritoide è la conoscenza di una crisi precedente. Fatto questo del resto non esclusivo della crisi nitritoide, ma comune ad ogni crisi emoclasica o colloidoclasica che dir si voglia, sia questa determinata da un' iniezione endovenosa, ad esempio, di chinino, di metalli colloidali, di soluzione glucosata ipertonica, o ppure di sieri o di vacini.

A che cosa è legata questa peculiare condizione individuale ? Ecco l' ignoto ! Da qualcuno (MILIAN) si è pensato alla esistenza di una insufficienza surrenale, donde indicazioni profilattiche e terapeutiche che vedremo ; ma si tratta di una ipotesi non basata sopra fatti sicuri, anzi basata soltanto sulla osservazione dei fenomeni vasomotori che caratterizzano od almeno che più richiamano l' attenzione agli inizi della crisi.

Da altri si è pensato ad una insufficienza epatica, che nel caso speciale della crisi nitritoide da arsenobenzolo troverebbe appoggio da una parte nella frequenza dell' ittero dopo la crisi (13 volte sopra 36 malati nelle osservazioni di LEREDDE), dall' altra nei fatto replicatamente osservato della frequenza con la quale si verificano crisi nitritoidi negli epatici manifesti ed anche soltanto nei soggetti che presentano una insufficienza epatica latente.

Ed ora qualche parola sulla profilassi e per quanto sarà possibile sulla cura delle crisi nitritoidi. Per quanto riguarda la profilassi, essa risulta già evidente da quanto ho esposto sulla sintomatologia e sulla natura del fenomeno. A parte una regola d' indole generale, quella di evitare cure ambulatorie nei malati gravi, sopratutto con gravi lesioni cardio-aortiche ed in stato di scompenso, regola che del resto serve per la crisi nitritoide come per tutti gli altri incidenti che possono seguire alla terapia arsenobenzolica; a parte questo, la profilassi della crisi nitritoide consisterà essenzialmente nell' evitare il più che possibile l' arsenobenzolo negli epatici gravi e nell' assicurarsi sulle condizioni di sufficiente funzionalità epatica del paziente, non dimenticando che, come l' esame della funzionalità renale costituisce l' indice che ci guida nelle cure mercuriali , così quello della funzionalità epatica deve esserlo nelle cure arsenobenzoliche.

In pratica, a questo scopo potrà servire l' esplorazione di qualcuna soltanto delle numerose funzioni del fegato, anche se in qualche caso queste possono essere colpite isolatamente ed indipendentemente l' una dall' altra ; ad esempio, la ricerca metodica dell' urobilina e dei sali biliari nelle urine, oppure quella dei pigmenti biliari e della colesterina nel sangue, senza ricorrere alle ricerche più complesse in rapporto alle funzioni glicogenetica e ureopoietica del fegato.

Da anni io mi attengo, e non ho che a lodarmene, alla metodica ricerca, avanti e durante la cura, dell' urobilina nelle urine, che certo non è solo indice, nè tanto meno costante, di alterata od insufficiente funzionalità epatica, ma che ha il pregio massimo per la pratica, quello della semplicità, richiedendo poco più tempo di un saggio comune dell' albumina, e che in ogni caso serve soltanto come allarme per istituire, nei casi positivi, altre più e precise ricerche in rapporto alla funzionalità del fegato.

Ed ancora, per la profilassi, converrà in ogni caso evitare di passare ad una dose più forte del rimedio quando la precedente avrà determinato una crisi nitritoide, sia pur lieve ed incompleta ; si dovranno ancora evitare le soluzioni a reazione acida, si preferiranno le soluzioni diluite e sopratutto si provvederà a che il rimedio venga introdotto il più lentamente possibile in circolo. Due condizioni queste ultime che rendono evidentemente meno pratico l' uso dell' arsenobenzolo, ma che si potranno lo stesso facilmente conseguire con la manovra di tecnica semplicissima che ho sopra indicato.

Allo scopo di evitare la insorgenza di crisi nitritoidi, sempre possibile nonostante ogni precauzione, si è proposto, in considerazione dei disturbi vasomotori che la caratterizzano l' uso preventivo di una piccola quantità di adrenalina (un milligrammo per iniezione sottocute), che però è incostante nella sua azione, anzi non serve a proteggere dalla crisi, mentre provoca non di rado di per se stessa disturbi talora seccanti (tremori e pallore da vasocostrizione).

Migliori risultati si ottengono dalla cosidetta iniezione vaccinante, cioè dalla introduzione in circolo di una piccola quantità del rimedio, qualche istante prima della iniezione massiva, basandosi sul fenomeno della tachifilassi, ossia della immunizzazione rapidissima, quasi fulminea, all' introduzione in circolo di determinate sostanze, che io ho avuto la ventura di dimostrare or sono più di dieci anni con le mie ricerche sulla azione tossica degli estratti di organi introdotti nelle vene.

In pratica questo scopo può essere raggiunto con la maggiore semplicità, seguendo la tecnica di iniezione che ho sopra indicato, e cioè: introduzione di una piccola quantità della soluzione di arsenobenzolo, bastano poche goccie, poi aspirazione della maggior quantità di sangue di cui è capace la siringa contenente la soluzione da iniettare, breve pausa, quindi iniezione lenta, alternata con ripetute aspirazioni di sangue, allo scopo di diluire più che è possibile l' arsenobenzolo, di rallentare al massimo la iniezione e di permettere che si stabilisca il fenomeno della tachifilassi. Così procedendo, si perviene in pratica ad evitare, quasi con certezza assoluta, la insorgenza di crisi nitritoidi gravi; certo in tal modo si ottengono risultati di gran lunga migliori ricorrendo alla iniezione preventiva di adrenalina, di atropina o di etere, oppure dalle iniezioni di iposolfito di sodio, di carbonato di sodio, di cloruro sodico o di glucosio vantate da qualche autore (WIDAL, ABRAMI, BRISSAUD).

Proprio in questi giorni SICARD, PARAF e PARESTIER hanno proposto, sempre allo scopo di evitare la crisi nitritoide o colloidoclasica postarsenobenzolica, di bloccare per qualche minuto, per mezzo di un legaccio al terzo medio del braccio, la iniezione endovenosa di arsenobenzolo; in tal modo, essi affermano, la crisi emoclasica resterebbe localizzata (topofilassi) e metterebbe al riparo dai disturbi generali.

Non ho pratica personale di questo procedimento, che però, quando anche corrispondesse, mi sembra assai meno semplice e sicuro di quello semplicissimo da me proposto, basato sul fenomeno indubbio e ben noto della tachifilassi e che in quasi dieci anni di impiego corrente mi ha sempre bene corrisposto.

Scoppiata la crisi nitritoide, il medico dovrà provvedere a mitigarne la sintomatologia, distendendo supino il paziente, praticandogli iniezioni eccitanti fino a ricorrere nei casi gravi alla respirazione artificiale, al massaggio del cuore, alla trazione ritmica della lingua, ecc. La adrenalina, che abbiamo visto di incerta efficacia come preventivo, giova invece assai come mezzo curativo, purchè venga introdotta rapidamente nelle vene, alla dose di ½-1 milligrammo, nella prima fase della crisi, e cioè durante il predominio dei fenomeni di vasodilatazione; più tardi la sua azione è dubbia e forse anche del tutto inefficace.

In un soggetto che ha presentato una crisi nitritoide e che quindi vi è naturalmente predisposto, bisognerà avere molta prudenza nelle iniezioni successive, per le quali si userà la stessa dose ed anche una dose più piccola della precedente quando la crisi è stata lieve. Se invece la crisi si è presentata anche soltanto con caratteri di media intensità, converrà cambiare rimedio: ricorrendo, ad esempio, se si è usato il novarsenobenzolo, al vecchio Salvarsan, più di rado responsabile di crisi nitritoidi; oppure si ricorrerà alle iniezioni sottocutanee dello stesso rimedio, senza per altro dimenticarne gli inconvenienti (dolori e reazione locale, azione incerta ed in ogni caso mai portata a fondo). Nei casi più gravi, meglio varrà accontentarsi del solo mercurio nel proseguire la cura.

Nonostante tutti i precetti profilattici che abbiamo or ora finito di passare in rassegna, poichè il fattore individuale è in ogni caso quello che ha la maggior importanza, quello che domina per così dire la situazione nella comparsa della crisi nitritoide, noi oggi ci troviamo nella impossibilità di prevederne in modo sicuro lo scoppio e quindi di evitarne le conseguenze.

Da questa amara constatazione, che auguriamo possa essere presto modificata da ulteriori progressi, non si debbono però trarre conclusioni contrarie all' impiego degli arsenobenzoli. Anzi, la rarità delle crisi veramente pericolose, quando si ponga attenzione alle cautele profilattiche indicate, è così grande, da autorizzarci in ogni caso e per qualsiasi lesione sifilitica all' uso di un rimedio tanto potente come l' arsenobenzolo. Questo si intende quando non esistano le controindicazioni assolute sul suo impiego, oramai ben note; ed essenzialmente costituite dagli stati cachettici, dalle gravi alterazioni del ricambio, da insufficienze gravi epatiche e renali, dall' insufficienza miocardica, da gravi ulcerazioni della mucosa gastro-intestinale, ed alle quali ancora aggiungerei, per mia esperienza, gli stati anemici gravi specialmente a tipo primario.

CAPITOLO V.

GLI INCONVENIENTI DEGLI ARSENOBENZOLI (*Continuazione*)

I pericoli lontani dell' arsenobenzolo, forse meno frequenti, ma certo d' ordinario più gravi che non quelli immediati, differiscono da questi, non soltanto per il fatto di presentarsi a distanza di tempo più o meno grande dalla introduzione del farmaco, ma ancora perchè la loro sintomatologia anzichè unica è molteplice, variando a seconda degli organi prevalentemente colpiti.

A parte la febbre, quasi sempre transitoria, e la cefalea spesso insistente, che costituiscono i due sintomi generali di intolleranza del soggetto, più importanti perchè richiamano l' attenzione del medico sopra questo stato che non per se stessi, possiamo distinguere le manifestazioni morbose lontane da arsenobenzolo, in manifestazioni nervose, manifestazioni cutanee e manifestazioni epatiche; almeno schematicamente, perchè in pratica non di rado possono presentarsi manifestazioni diverse e complesse in uno stesso individuo.

Le manifestazioni a carico del sistema nervoso, nello stabilirsi delle quali costituisce un sintomo premonitorio importante la comparsa di cefalea, che sta probabilmente a dimostrare la esistenza di lesioni meningee latenti risvegliate dallo stimolo portato su di esse dal rimedio, possono presentarsi sia col quadro della così detta apoplessia sierosa, sia col quadro delle neurorecidive.

Nel primo caso la sintomatologia si inizia dopo tre o quattro giorni dalla introduzione del farmaco, ed in generale trattasi della seconda o più spesso della terza iniezione, di rado più tardivamente; il paziente accusa cefalea viva, insistente, presenta febbre talora anche alta, vomito, fenomeni congestizî, crisi epilettiformi, delirio, cui nei casi più gravi può seguire coma e morte. Alla autopsia si riscontra: congestione intensa di tutti i visceri e più specialmente delle meningi e della corteccia cerebrale, con piccole emorragie puntiformi della sostanza cerebrale, nefrite acutissima, enfisema polmonare. La lesione dominante è a carico delle meningi e della corteccia cerebrale, cosicchè anatomicamente trattasi di una meningoencefalite acutissima.

Questa sintomatologia imponente può presentarsi sia in casi di sifilide viscerale antica, sia, ed anzi più spesso, in soggetti giovani, vigorosi con sifilide recente. In entrambi i casi però essa si presenta quasi esclusivamente in individui che già prima della cura avevano accusato disturbi nervosi, oppure che alla autopsia rivelano la esistenza di precoci localizzazioni luetiche a livello del sistema nervoso ed ancora essa si presenta quasi soltanto in soggetti che avevano sofferto crisi nitritoidi; in una parola in soggetti con intolleranza generale e locale all' arsenobenzolo.

Non soltanto alle iniezioni endovenose di arsenobenzolo è però imputabile questa impressionante sintomatologia; essa può stabilirsi con gli stessi caratteri anche in seguito alla introduzione sottocute del rimedio, sebbene in questi casi i fenomeni insorgano anche più tardivamente, in generale dopo otto o dieci giorni dalla iniezione.

Ho di recente praticata l' autopsia di un sifilitico secondario, in cura presso uno specialista della città, nel quale, a distanza di otto giorni dalla terza iniezione sottocutanea di Neosalvarsan (0,60 gr.) si era iniziata brutalmente la sintomatologia suddetta, che in breve volger di giorni ha condotto a morte il paziente, giovane vigoroso e ben nutrito. Alla autopsia al solito reperto sovra ricordato si aggiungeva in questo caso la presenza di numerosissime piccole gomme miliari epatiche, svelate soltanto dall' esame istologico.

L' altra possibile manifestazione nervosa da arsenobenzolo è costituita dalle neuro-recidive, che sono rappresentate da paresi o da paralisi isolate od associate dei nervi cranici, che compaiono qualche settimana od anche qualche mese dopo la fine della cura arsenobenzolica e più spesso col vecchio che non col Neosalvarsan. Sono più specialmente colpiti il nervo acustico (44,5 % dei casi) con ronzii, sordità, vertigine, vomito, ed il nervo ottico (30 % dei casi) con nevrite ottica o neuroretinite; più di rado lo sono gli oculomotori (7,4%) ed il facciale (7%).

Nell' interpretazione di questo fenomeno si è da prima pensato alla azione tossica dell' arsenico, specialmente in rapporto alla frequenza dei disturbi visivi e memori dei disastri pro-

vocati nell' epoca presalvarsanica dall' uso inconsulto dell' atossile. Ben presto però si osservò che questi fenomeni si verificano soltanto nei sifilitici, ed ancora che essi possono comparire, sebbene assai più raramente, anche con l' uso del solo mercurio. Ormai la loro patogenesi si può dire definitivamente stabilita: trattasi di accidenti di pura natura sifilitica, che per lo più insorgono in sifilitici secondari mal curati e che già in precedenza ebbero a presentare lesioni nervose specifiche; di accidenti quindi che si verificano soltanto quando il treponema ha già invaso i centri nervosi.

Riprendendo la cura specifica difatti e meglio ancora associando in questi casi all' arsenobenzolo il mercurio, si riesce quasi sempre a dominare la paresi o la paralisi stabilitasi. Per di più l' esperienza ha dimostrato che le neurorecidive si possono evitare quasi a colpo sicuro facendo precedere alla cura arsenobenzolica un periodo di terapia mercuriale.

Le manifestazioni epatiche da arsenobenzolo sono caratterizzate essenzialmente dalla comparsa dell' ittero, che può essere precoce oppure tardivo. Nel primo caso esso insorge già dopo 3-4 giorni dalla iniezione, è accompagnato al suo inizio da turbe gastro-enteriche e va rapidamente accentuandosi; la febbre è incostante, le urine sempre scarse, dense, cariche di pigmenti e di sali biliari, le feci colorate; esiste ipoazoturia ed invece lieve azotemia. L' intensità di queste manifestazioni epatiche varia assai; accanto a forme lievi, si osservano forme oltremodo gravi, accompagnate da manifestazioni nervose (eccitazione grave, delirio, coma), da emorragie cutanee e mucose ed infine da lesioni renali che finiscono col chiudere la scena.

In altri casi invece l' ittero insorge a notevole distanza di tempo, dopo settimane ed anche mesi — tre, quattro e anche più —, dalla fine della cura. Si tratta di itteri relativamente lievi, che in generale si presentano come il comune ittero catarrale, senza complicazioni nervose nè renali e ad evoluzione molto lenta e benigna.

Anche le manifestazioni epatiche, come le nervose, se sono specialmente frequenti dopo la introduzione nelle vene di arsenobenzolo, possono insorgere anche a seguito di iniezioni puramente sottocutanee presentando la stessa sintomatologia e lo stesso reperto anatomico.

In entrambi i casi, quando sopravviene la morte, all' autopsia si riscontrano lesioni gravi del fegato e dei reni, a tipo prevalentemente degenerativo, con steatosi epatica imponente, fino a riprodurre nei casi più gravi il quadro dell' atrofia giallo-acuta del fegato, ma quasi sempre accompagnate da lesioni nettamente sifilitiche, anche se talora svelabili soltanto con l' esame istologico. Nel caso che ho già sopra ricordato e nel quale, in vita, accanto alle manifestazioni nervose predominanti, si erano notati fenomeni di insufficienza epato-renale con ittero precoce, alla autopsia si riscontrarono appunto, oltre le lesioni del sistema nervoso, nefrite ed epatite acutissime ed ancora la presenza di innumerevoli gomme miliari, solo svelabili al microscopio, sparse in tutto il fegato.

Le manifestazioni cutanee da arsenobenzolo, come le nervose e le epatiche, possono presentarsi sotto due diversi tipi: gli eritemi passeggeri e le eritrodermie, tenendo conto si intende delle sole manifestazioni generali e non delle manifestazioni cutanee locali, a livello del punto di iniezione, conseguenza di tecnica imperfetta, o forse anche, in qualche caso raro, di crisi nitritoide locale, verificantesi in soggetti con vene sottocutanee sottilissime e quindi dovute a facili ristagni locali dell' arsenobenzolo.

Queste manifestazioni cutanee generali, sia di tipo umido (erpete, zona, dermatite bollosa od eczematiforme) che di tipo secco (orticaria, melanodermia, porpora, eruzioni eritematose, eritrodermie) insorgono di solito dopo cinque-dieci giorni dalla terza o quarta iniezione, e tanto più facilmente, quanto più avvicinate furono le singole iniezioni.

Da prima compaiono manifestazioni a tipo d' orticaria, diffuse, di color roseo, poi scarlattiniformi, che colpiscono gli arti ed il tronco, ma talora anche la faccia, accompagnate da febbricola o anche da febbre alta.

Più tardi e soltanto nei casi ad andamento grave, si arriva fino alle manifestazioni a tipo di eritrodermia esfoliativa oppure di pemfigo foliaceo.

In presenza di un eritema, anche passeggero, o di una semplice orticaria che fa la sua comparsa durante una cura arsenobenzolica, ci si dovrà sempre mettere in allarme e proseguire la cura solo con grande attenzione, a dosi piccole e spaziate. La comparsa invece di una eruzione eritematosa diffusa, oppure di un' eruzione eczematiforme, esige la astensione definitiva dal-

l' arsenobenzolo, sotto la pena di assistere alla comparsa rispettivamente o di una grave eritrodermia esfoliativa, oppure di un pemfigo foliaceo grave, che impongono un giudizio diagnostico sempre riservato.

Le manifestazioni cutanee da arsenobenzolo per lo più insorgono dopo introduzione nelle vene del rimedio; come le nervose e le epatiche, anche esse però possono comparire dopo semplici iniezioni intramuscolari o sottocutanee; nell' uno e nell' altro caso presentano gli stessi caratteri, sono raramente isolate e più spesso si accompagnano alle manifestazioni nervose ed epatiche poco sopra ricordate.

E qui torna opportuno ricordare, che è soltanto per comodità che si sono tenuti separati i vari tipi di manifestazioni morbose tardive da arsenobenzolo, poichè in pratica esse sono assai spesso associate, pur predominando in ogni caso quelle di un tipo sulle altre.

Così assai frequente è l' associazione delle manifestazioni epatiche con le cutanee, oppure delle nervose con le epatiche; più rara invece è la contemporanea comparsa di tutte le manifestazioni fin qui ricordate. Questa contemporanea comparsa di manifestazioni diverse in uno stesso individuo, viene, come è naturale, ad aggravare la prognosi, specialmente quando essa implica una compromissione dei parenchimi epatico e renale.

Fra le manifestazioni morbose tardive da arsenobenzoli merita ancora di essere ricordata, a mio modo di vedere, una sindrome anemica grave a tipo aplastico, con leucopenia spiccata, che io ho potuto osservare in diversi casi, ma che non è in generale ricordata dagli autori, ove si tolgano due recenti osservazioni di GORKE e MINKOWSKI.

Questa sindrome anemica, più facile ad osservarsi nelle donne, si inizia per lo più già durante il primo periodo della cura e va rapidamente aggravandosi quando si insista con le iniezioni successive. Nei casi tipici l' anemia si fa sempre più profonda ed assume il quadro netto dell' anemia essenziale a tipo aplastico, compaiono frequenti emorragie della cute (petecchie) e delle mucose, gengivite emorragica e più di rado enterorragie e metrorragie; in breve tutti i segni di una grave e progressiva discrasia sanguigna, accompagnata in ogni caso da intensa leucopenia. Alla autopsia si ha il reperto tipico dell' anemia grave essenziale con assenza di ogni reazione midollare.

Nella grande maggioranza dei casi questa sindrome insorge soltanto negli individui predisposti, nei sifilitici cioè i quali presentano già prima della cura una compromissione della crasi sanguigna; e naturalmente è tanto più grave e più rapida nel suo fatale sviluppo, quanto più profonda è questa compromissione. Personalmente l' ho osservata in soggetti presentanti anemie gravi, specialmente primitive, ma più ancora in casi di leucemia, di pseudoleucemia splenomegalica e recentemente in un caso di sindrome leucanemica stabilitasi in una vecchia sifilitica con lesioni aortiche e con fleboscleresi della cava ascendente.

Con ogni probabilità questa sindrome anemica è da attribuire, piuttosto che da una supposta, ma non dimostrata, azione nociva dell' arsenico introdotto a forti dosi sugli elementi del midollo osseo, mentre è noto che a piccole dosi esso è un potente stimolatore degli stessi elementi cellulari, alla ben nota ed intensa azione leucotossica del nucleo benzenico (benzolo), come del resto sta a provarlo lo stabilirsi in ogni caso di una intensa leucopenia. La cura arsenobenzolica è quindi da sconsigliare od almeno da seguire soltanto con grande prudenza sotto il controllo di metodici esami del sangue, nei casi in cui preesista una evidente compromissione della crasi sanguigna, qualunque ne sia la causa; meglio assai varrà giovarsi dell' atossile in questi casi, associato si intende al mercurio.

La patogenesi delle manifestazioni morbose tardive da arsenobenzolo è assai discussa, fatta astrazione si intende della sindrome anemica grave or ora ricordata la cui patogenesi non mi par dubbia ed è anzi tale, come dissi, da nettamente controindicare la terapia arsenobenzolica nelle alterazioni gravi della crasi sanguigna, e fatta astrazione ancora dalle cosidette neurorecidive, che vanno ormai interpretate, come abbiamo visto, siccome pure manifestazioni luetiche risvegliate dalla introduzione a piccole dosi di arsenobenzolo.

La patogenesi, ora generalmente ammessa, delle neurorecidive sarebbe la seguente: le piccole dosi di arsenobenzolo introdotte in circolo, mentre distruggono gran parte dei treponemi albergati dall' organismo infetto, lascierebbero relativamente indenni quelli che si sono localizzati nei centri nervosi, dove per ragioni anatomiche e biologiche più difficilmente può arrivare il

rimedio specifico. Di pari passo con la distruzione dei treponemi l'organismo si impoverirebbe sempre più delle sostanze protettrici (anticorpi), per cui i pochi germi sopravissuti e di preferenza localizzati nei centri nervosi, sarebbero in grado di svolgere una azione rapida ed intensa.

Da questa ipotesi deriva logicamente il precetto terapeutico di insistere nella cura con dosi più forti, nonchè quello profilattico di far precedere alla cura arsenobenzolica qualche iniezione mercuriale; precetti difatti che in pratica hanno corrisposto assai bene riducendo al minimo le neurorecidive e migliorando rapidamente quelle già in atto, dimostrando in tal modo la fondatezza delle ipotes patogenetica.

Assai più ardua è invece la interpretazione degli altri fenomeni morbosi lontani — nervosi, epatici e cutanei — da arsenobenzolo, che abbiamo sopra passato in rivista; nè forse è oggi possibile stabilire una patogenesi unica. Anche per essi si è dapprima pensato ad una azione tossica spiegata dall'arsenico o da ignoti composti derivanti dall'arsenobenzolo; ipotesi però che ben presto apparve insufficiente a spiegare la grande maggioranza dei casi, analogamente a quanto abbiamo visto verificarsi a proposito della crisi nitritoide, sia per la relativa rarità di queste manifestazioni in confronto del sempre più largo uso del rimedio, sia perchè una stessa soluzione di arsenobenzolo iniettata nelle stesse condizioni da uno stesso operatore in soggetti diversi, solo in qualcuno determina manifestazioni morbose.

Si aggiunga che queste compaiono soltanto nei sifilitici, e tanto più facilmente, quanto più numerose, estese e recenti sono le manifestazioni specifiche, cosicchè è impossibile astrarre nella interpretazione del fenomeno dal fattore infezione. I pochissimi casi difatti di manifestazioni morbose a distanza da arsenobenzolo in soggetti non sifilitici, fin qui registrati nella letteratura, non sono sufficientemente documentati, perchè possano essere tenuti in seria considerazione.

L'opinione ormai ammessa dai più è che le manifestazioni morbose tardive da arsenobenzolo, almeno nella loro grande maggioranza, siano da attribuire al fenomeno di Herxheimer, il quale, come è noto, consiste in una esacerbazione rapida e transitoria delle lesioni sifilitiche, siano esse viscerali, cutanee o delle mucose e qualunque sia la loro sede e la loro età, sotto l'azione diretta di un medicamento specifico. Questa reazione è in generale tanto più manifesta quanto più attivo è il rimedio e maggiore ne è la dose; cosicchè mentre di rado venne osservata con i preparati mercuriali, essa divenne di osservazione frequente con la introduzione in terapia degli arsenobenzoli.

Se dal punto di vista anatomico il fenomeno di Herxheimer si presenta sempre con gli stessi caratteri, con intensa iperemia ed edema dei tessuti colpiti, con una reazione congestizia locale, cioè, a livello delle lesioni sifilitiche, dal punto di vista clinico invece la sintomatologia da esso determinata varierà assai a seconda dell'estensione del processo, ma sopratutto a seconda della sua sede, dell'organo cioè o del tessuto colpito. Il fenomeno quindi apparirà specialmente manifesto quando interessa organi importanti, quali il sistema nervoso centrale, il cuore, il fegato, oppure quando colpirà i tegumenti.

Sulla intima essenza del fenomeno di Herxheimer si è pure assai discusso; attualmente in generale si ritiene che esso consista essenzialmente nella rivelazione di lesioni sifilitiche latenti sotto l'azione di un rimedio specifico. Ora questa rivelazione di lesioni sarebbe legata ad uno stato di anergia in cui si trova l'organismo sifilizzato, che mentre è immune verso una nuova infezione, sarebbe ipersensibilizzato verso i prodotti derivanti dalla distruzione dei treponemi. La introduzione pertanto di un farmaco specifico nell'organismo, provocando distruzione in copia di treponemi e quindi passaggio in circolo di albumine eterogenee, determinerebbe una crisi anafilattica locale — caratterizzata appunto da iperemia ed edema — là dove il parassita ha determinato o sta determinando lesioni.

La gravità della manifestazione quindi oltre che dalla sede e dalla estensione del processo, dipenderebbe ancora dalle condizioni individuali, dal grado di sensibilizzazione, dalla quantità di parassiti distrutti, dai poteri di difesa del soggetto, da una somma di elementi quindi che purtroppo sfuggono alla nostra valutazione.

Che le manifestazioni nervose tardive da arsenobenzolo e più specialmente che la meningoencefalite acuta emorragica sia da interpretare alla stregua della reazione di Herxheimer, ormai non pare più dubbio. Nè il fatto di non trovare a sua base anatomica gli infiltrati periarteriosi plasmacellulari caratteristici dell'infezione luetica, ma soltanto emorragie perivascolari con fatti necrotici, può avere grande valore, quando ci è dato di riscontrare a livello delle lesioni il treponema.

Così pure non vi ha dubbio che le manifestazioni cutanee non debbano rientrare nel gran quadro del fenomeno di Herxheimer, del quale anzi portano la impronta più sicura. Più dubbio invece è se la stessa interpretazione possa in ogni caso servirci di fronte alle manifestazioni epatiche, in quanto che noi sappiamo che lesioni del parenchima epatico a tipo degenerativo anche gravissime, possono essere determinate sia dal treponema quanto da intossicazione arsenicale.

La questione non si può ancora oggi dire risolta, poichè vi sono argomenti validi tanto in favore dell' una che dell' altra ipotesi ; le vedute degli autori nei suoi rapporti sono discordi. Per alcuni è certo che si tratti in ogni caso di fenomeno di Herxheimer, anzi di una forma di epato-recidiva, analoga alla neurorecidiva dei centri nervosi ; per cui si esigerebbe la continuazione della cura arsenicale. Per altri invece questa verrebbe ad aggravare le condizioni del paziente, in quanto che le lesioni epatiche sarebbero conseguenza esclusiva del fattore tossico arsenicale.

Personalmente io ritengo che la grande maggioranza delle manifestazioni epatiche tardive da arsenobenzolo, così come le nervose e le cutanee, siano da considerare alla stregua del fenomeno di Herxheimer, siano da considerare cioè come accidenti di natura sifilitica. Non vedrei difatti come potrebbero essere diversamente intrepretati gli itteri che si manifestano a lunga distanza di tempo dopo uno o più periodi di cura specifica, quando l' arsenico introdotto già da tempo è stato eliminato, ed ancora non vedrei come si possa altrimenti spiegare la frequente associazione delle manifestazioni epatiche con le cutanee, e, sebbene più di rado, con le nervose.

D' altra parte dal punto di vista puramente anatomico se talora in questi casi si osservano lesioni epatiche a carattere puramente degenerativo, analoghe quelle a determinate dalla intossicazione arsenicale semplice, nella maggior parte dei casi però, e sopratutto quando al reperto macroscopico si fa seguire una accurata indagine istologica, è possibile dimostrare la coesistenza di lesioni specifiche da treponema nel parenchima epatico ; per parte mia posso anzi affermare di non averle mai viste mancare.

Ed infine non dobbiamo dimenticare, che se le manifestazioni morbose tardive da arsenobenzolo, nervose, cutanee od epatiche che esse siano, si possono osservare in tutti i periodi della infezione sifilitica, è però vero che esse sono sopratutto frequenti nel periodo secondario, e quindi proprio allorchè le lesioni luetiche sono più specialmente diffuse, anche se latenti, e non facile quindi riesce, anzi è per lo più impossibile, la loro singola localizzazione.

Con questo tuttavia io non voglio affermare che tutti gli itteri che si osservano in seguito alla terapia arsenobenzolica siano di esclusiva natura luetica ; ritengo anzi che anche nei casi in cui questa è più evidente, l' arsenico come tale ne favorisca sempre lo sviluppo. Non escludo pertanto che in pratica possano anche darsi itteri puramente tossici, specie nei casi in cui il fenomeno itterico insorge rapidamente durante una cura arsenicale intensa e decorre a sè, coi fenomeni di una atrofia giallo-acuta o subacuta del fegato.

Non dobbiamo difatti dimenticare che l' arsenobenzolo è eminentemente epatotropo e che allorquando il fegato è compromesso nella sua funzione, oppure quando esistono compromissioni degli emuntori dell' organismo e sopratutto della funzione renale, il suo inevitabile accumularsi nel parenchima epatico può di per se stesso determinare la insorgenza di lesioni degenerative del parenchima stesso.

In pratica anzi non dobbiamo dimenticare, che qualunque possa essere la patogenesi di un ittero post-arsenobenzolico la sua insorgenza è in ogni caso favorita da precedente compromissione della funzionalità epatica ed ancora di quella renale, che vanno pertanto attentamente seguite.

Qualche parola da ultimo sulla profilassi e sulla terapia delle manifestazioni morbose tardive da arsenobenzolo. È facile comprendere come non si possa parlare di una vera profilassi, in quanto che l' insorgenza di queste manifestazioni è strettamente legata al fattore individuale, e con maggiore precisione è in dipendenza di lesioni o meglio di predisposizioni locali che noi non possiamo svelare e neppure sospettare almeno nella grande maggioranza dei casi.

Si è anche affermato che una insufficienza surrenale o una insufficienza epatica possono creare un ambiente favorevole al loro manifestarsi. In realtà la prima è molto dubbia, la seconda, specie se associata alla insufficienza renale, ha, come si è visto, una notevole importanza, ma

piuttosto come fattore coadiuvante o predisponente, che non determinante. Va in ogni caso tenuta in seria considerazione.

Buon criterio generale di prevenzione saranno naturalmente ed una accurata cernita dei malati, sopratutto per le cure ambulatorie, ed un graduale passaggio alle dosi maggiori, ed ancora una attenta sorveglianza delle funzioni epatica e renale, ma sovra ogni altra cosa la associazione del mercurio all' arsenobenzolo ed anche meglio un breve periodo preventivo di cura mercuriale.

Per quanto riguarda la terapia sintomatica che varierà da caso a caso e che comunque è di troppa evidenza perchè convenga tenerne parola, essa sarà sopratutto rivolta ad attivare energicamente gli emuntori dell' organismo. Sia difatti in causa il puro arsenico, oppure si tratti invece dei prodotti di distruzione dei treponemi, il fattore tossico ha in ogni caso una parte importantissima nella patogenesi delle manifestazioni morbose. In pratica a questo scopo corrisponde assai bene una metodica e generosa somministrazione di urotropina per bocca o per iniezione, iniziata per tempo; mentre l' uso della adrenalina vantato da qualche autore in base ad una supposta, ma mai dimostrata, insufficienza surrenale, in nessun caso mi ha effettivamente giovato.

PARTE SPECIALE

CAPITOLO I.

LE PRINCIPALI LESIONI VISCERALI DA SIFILIDE

La sifilide oltre ad essere una malattia distrofica per eccellenza, la più terribile anzi per le sue conseguenze sulla prole dal punto di vista dell' eugenetica, è ancora la malattia più varia nelle sue manifestazioni, poichè non vi ha viscere o tessuto, nel quale non possa determinare lesioni, manifestantisi alla loro volta con la più svariata sintomatologia.

Anche a voler restringersi al puro campo della medicina interna, non vi ha si può dire capitolo della patologia medica che non dovrebbe essere toccato nel compilare anche un semplice elenco delle manifestazioni viscerali da sifilide. La lue infatti dal punto di vista della medicina interna, è causa oltre che di svariate affezioni organiche e funzionali del sistema nervoso e dell' apparato cardio-vascolare, di epato- e di splenomegalie, di stenosi del retto, di tumori gastrici in senso lato, di affezioni atipiche polmonari e delle articolazioni, di anemie gravi, ecc.: è causa ancora di febbri persistenti senza causa apparente, di disturbi del metabolismo di disfunzioni endocrine, per ricordare soltanto le forme più importanti.

Dire di ognuna di esse, anche solo dal punto di vista terapeutico, ci porterebbe ben lontano dai limiti del presente lavoro, che vuole avere indirizzo eminentemente pratico. Mi limiterò pertanto ad esporre i criteri terapeutici generali, che debbono guidare il medico nella cura delle affezioni sifilitiche più frequenti che colpiscono i principali apparecchi dell' organismo, senza occuparmi della loro patogenesi e della loro sintomatologia, sia perchè questi criteri se variano a seconda dei diversi visceri colpiti, sono pressochè uguali nelle svariate lesioni di uno stesso organo od apparecchio, sia perchè voglio limitarmi ad esporre quanto è frutto della mia personale esperienza in materia, senza fare inutile sfoggio di casistica altrui, riferentesi a casi rari o strani.

Dirò da prima delle affezioni dell' apparato cardio-vascolare, quindi dell' apparato digerente, dell' orinario, del respiratorio, degli organi ematopoietici — si intende in rapporto alla cura specifica — ed infine, dopo qualche accenno alla febbre sifilitica, della terapia delle affezioni luetiche del sistema nervoso; con la premessa generale che mi atterrò esclusivamente alle manifestazioni viscerali da sifilide, o meglio, alle manifestazioni terziarie. Sono proprio queste del resto quelle che più interessano l' internista, in quanto che i mezzi diagnostici di cui oggi disponiamo ci permettono di formulare non di rado e con relativa facilità la diagnosi di sifilide precoce dei diversi organi, in casi ritenuti fino a non molti anni fa di diagnosi impossibile od almeno difficilissima anche per i più provetti clinici.

La reazione di Wassermann in prima linea, ma poi ancora l' esame del liquido cefalo-rachidiano, l' indagine radiologica ed anche talora la prova biologica, hanno in questo campo assai facilitato il compito del medico da una parte, mentre dall' altra le conoscenze attuali

sulla grande frequenza della sifilide ignorata, di quella cioè che ha superato il primo periodo, o periodo dermotropo, senza essere riconosciuta, o per errore di diagnosi, o per dissimulazione o per assenza, rara tuttavia a verificarsi, o piuttosto per mitezza e fugacità di manifestazioni primarie, hanno conferito sempre maggiore importanza ai così detti segni rivelatori o meglio sospetti della sifilide.

Fra questi meritano di essere ricordati, accanto ai ben noti disturbi pupillari e dei riflessi, le manifestazioni cutanee (leucoderma, vitiligo, ecc.), i disturbi dell' udito (vertigine, sordità nervosa), della fonazione (paresi corde vocali) e sopratutto la leucoplasia, specie linguale, segno quasi certo di sifilide ed ancora vorrei aggiungere, in base alla mia esperienza, le ulcerazioni epiteliali del cavo orale, che assai di frequente si impiantano sopra un terreno luetico.

Se queste nuove importantissime acquisizioni dovute alle indagini cliniche e di laboratorio hanno assai facilitato il compito del medico nella diagnosi delle affezioni viscerali, hanno di altrettanto aggravato la responsabilità alla quale egli andrà incontro nel misconoscere o nel riconoscere soltanto tardivamente una lesione sifilitica. La diagnosi precoce infatti se è sempre in ogni caso importante, lo è in sommo grado nel campo della sifilide viscerale, in cui una terapia appropriata ed energica, che tenga conto non soltanto dell' infezione ma ancora del malato, una terapia sopratutto che giunga ad aggredire la lesione mentre è ancora in atto, non soltanto può arrestarne lo sviluppo mitigandone la sintomatologia, ma non di rado può veramente salvare la vita al paziente.

È forse questo della sifilide viscerale il campo in cui la terapia può dare al medico i più brillanti risultati e le maggiori soddisfazioni, ma può anche riserbargli i peggiori disastri, se egli non saprà bene maneggiare le armi mirabili, che oggi sono a sua portata di mano, dovunque egli si trovi a compiere la sua missione.

CAPITOLO II.

LE AFFEZIONI SIFILITICHE DELL' APPARATO CARDIOVASCOLARE

Le affezioni sifilitiche dell' apparato cardio-vascolare sono, con quelle del sistema nervoso alle quali non di rado si trovano associate, fra le più frequenti a riscontrarsi, di gran lunga anzi le più frequenti,. Non vi ha territorio dell' apparato cardio-vascolare che la sifilide non possa danneggiare ; essa però d' abitudine preferisce come sua sede determinate sezioni, rappresentate in prima linea dall'arco aortico ed a notevole distanza dalle coronarie, dal miocardio, praticamente pressochè inscindibili quando sono sedi di lesioni luetiche, e dalle arterie cerebrali.

Una statistica fra le più recenti (SCHRUMPF) riferentesi ad oltre quattromila malati, attribuisce all' apparato cardio-vascolare il cinquanta per cento e più delle lesioni viscerali da sifilide ; di queste i tre quarti interessano l' arco aortico. Si tratta in questi casi della ben nota mesoaortite luetica, che talora può anche stabilirsi precocemente, forse già durante il periodo secondario, ma che però d' abitudine insorge tardivamente, in media dopo venti anni dall' infezione, e può evolvere allo stato, per così dire, puro con la semplice ectasia dell' arco, oppure può complicarsi secondariamente con lesioni valvolari — donde l' insufficienza aortica sifilitica, che non è di origine endocarditica ma bensì mesoaortica — od aneurismatiche.

La diagnosi clinica della mesaortite luetica non presenta in generale difficoltà notevoli : dopo l' avvento della reazione di Wassermann e dell' esplorazione radiologica è anche spesso possibile la diagnosi precoce, quando le lesioni anatomiche sono ancora appena apprezzabili. La forma clinica difatti che più le si avvicina per sede e per sintomatologia, l' arteriosclerosi aortica, a parte i dati differenziali derivanti dall' età, dalle condizioni delle arterie periferiche, dalla pressione sanguigna, dalle manifestazioni dolorose, dal carattere delle manifestazioni acustiche ecc., si distingue abbastanza facilmente per il tipo radiologico diverso : aorta allungata, uniformemente allargata e più opaca del normale, in confronto del tipo di aorta allargata con dilatazione irregolare della parte ascendente o trasversa dell' arco, proprio della forma luetica. La reazione di Wassermann poi chiarirà nella maggior parte dei casi il giudizio diagnostico. Meno facile è invece la diagnosi di coronarite e di miocardite luetica, per lo più secondaria questa ultima a lesioni delle coronarie, anche se in pratica è oramai accertata la esistenza di miocarditi sifilitiche primitive, parenchimatose od interstiziali, sia perchè la sifilide ha minor importanza

come fattore etiologico di lesioni delle coronarie e del miocardio, di quel che non l' abbia per le lesioni aortiche, sia perchè coronarite e miocardite luetica non presentano una sintomatologia così caratteristica, come nel caso delle lesioni aortiche.

In generale la diagnosi si basa in questi casi sulla assenza di altri momenti etiologici noti, su un ingrandimento modesto del ventricolo sinistro del cuore, su manifestazioni aritmiche più accentuate e durature, ma sopratutto sulla presenza della reazione di Wassermann, che a quanto risulta dalle più recenti statistiche riesce positiva all' incirca in un terzo dei casi di angina di petto.

Di assai minor importanza pratica sono le lesioni sifilitiche delle vene. La flebite sifilitica anzi, a differenza della arterite, è quasi sempre un accidente precoce della malattia; colpisce di solito i giovani poco dopo la comparsa del fenomeno primario; è quindi piuttosto una manifestazione secondaria che non terziaria. Solo in via eccezionale la sifilide colpisce tardivamente le grosse vene profonde dell' organismo e le lesioni in esse determinate, flebotrombosi e flebosclerosi, hanno costituito delle pure curiosità anatomiche, fin quando l' avvento della reazione di Wassermann non ne ha permesso in qualche caso la diagnosi in vita; per lo più sono colpite la vena porta, la cava discendente e la ascendente.

Ho ricordato poco sopra un caso capitato or non è molto alla mia osservazione, in cui la obliterazione della cava ascendente, con tutto il suo imponente corteo di sintomi, potè essere diagnosticata in vita, grazie alla reazione di Wassermann, e confermata poi alla autopsia.

Stabilita la diagnosi di natura di una affezione sifilitica dell' apparato cardio-vascolare, la cura specifica si impone, e sortirà in generale risultati tanto migliori, quanto più precoce sarà stata la diagnosi e più energica e prolungata la cura, nei casi, si intende, in cui le lesioni anatomiche in atto, per sede e per estensione, siano ancora suscettibili di riparazioni.

L' avvento in terapia degli arsenobenzoli ha segnato senza alcun dubbio un grande progresso nella cura delle affezioni luetiche del cuore e della aorta, in confronto della vecchia terapia jodo-mercuriale; in queste affezioni trovò anzi ben presto largo impiego e grande favore, nonostante la controindicazione iniziale di EHRLICH, che sconsigliava il Salvarsan «nei portatori di insufficienze valvolari e specie negli individui affetti da aortite e da aneurisma aortico».

A distanza di soltanto pochi anni, noi oggi invece possiamo affermare, che una sola ed unica controindicazione si impone all' impiego dell' arsenobenzolo nelle malattie sifilitiche dell' apparato cardio-vascolare, ed è rappresentata dallo scompenso del cuore. In questo stato difatti, in presenza di ipositolia grave o di asistolia, la terapia specifica e sopratutto la arsenobenzolica per la via delle vene, in rapporto alla sua azione violenta, verrebbe ad aggravare lo stato del miocardio, già profondamente compromesso nella sua struttura e nella sua funzione.

All' infuori di questa precisa controindicazione, la cura specifica è sempre indicata, sia che si tratti di aortite semplice, oppure di insufficienza aortica, di aneurisma o di manifestazioni anginose, per quanto profonde ed estese possano essere le lesioni anatomiche. L' indagine istologica ha difatti dimostrato non soltanto la caratteristica natura specifica di queste lesioni, ma ancora la frequente presenza in esse del treponema con predilezione dei punti meno colpiti od anche apparentemente indenni. La terapia specifica quindi anche se, come è logico, non potrà riparare le lesioni distruttive, varrà almeno a rallentarne il fatale decorso, ad impedirne l' ulteriore estensione; non fosse altro varrà a migliorare, e di molto, la sintomatologia soggettiva quasi sempre imponente, con grande sollievo del paziente.

Agli entusiasmi generali suscitati dalla terapia arsenobenzolica ai suoi inizî, anche e forse anzi sopratutto nelle affezioni cardioaortiche da lue, tanto che molti ritennero di potere ad essa ricorrere anche all' infuori del campo sicuramente specifico, subentrò dopo qualche anno, di fronte ai primi insuccessi, un pessimismo quasi altrettanto generale, come se la nuova terapia dovesse in ogni caso far miracoli, dovesse sempre aver ragione delle più estese lesioni e potesse riparare anche la più profonda compromissione di organi tanto delicati ed importanti.

Attualmente però è convinzione comune, che la cura così detta mista, arsenobenzolica e mercuriale, sia quella che dà i migliori risultati nella terapia delle affezioni luetiche cardioaortiche. In nessun altro campo anzi della sifilide viscerale, la associazione dei due rimedi specifici si può dire che abbia incontrato tanto favore.

La cura in ogni caso dovrà essere intrapresa quanto più presto è possibile; essa si impone particolarmente in tutte le forme di aortite, che del resto in pratica costituiscono la quasi to-

talità dei casi, complicata o meno con dilatazioni aneurismatiche od insufficienza delle semilunari, purchè evolvano senza segni manifesti di insufficienza cardiaca concomitante. La cura ancora sarà in tutti questi casi il più che possibile energica e verrà perseguita a lungo, associando fin dagli inizi all'arsenobenzolo il mercurio.

Nei casi invece di aortite luetica con segni di imminente insufficienza miocardica e peggio con insufficienza già conclamata, si ricorrerà in precedenza, oltre alle solite cure igienico-dietetiche ai tonici cardiaci, quindi ai preparati mercuriali e soltanto più tardi, raggiunto un relativo compenso od almeno migliorate le condizioni del miocardio, si metterà mano, e sempre con somma prudenza, all'arsenobenzolo.

L'esperienza personale di oltre un centinaio di casi di sifilide cardioaortica trattati con la cura specifica in circa un decennio e quasi tutti potuti seguire per lungo periodo di tempo, mi ha profondamente convinto, che questa terapia è quasi sempre applicabile con vantaggio e che i risultati migliori sopratutto nel senso della stabilità si ottengono con la cura mista, alla quale mi attengo con le seguenti indicazioni generali.

Stabilita la diagnosi di natura, se la lesione cardio-aortica non è accompagnata o minacciata da scompenso cardiaco, intervengo subito ed energicamente con la cura mista, ricorrendo ad iniezioni endovenose di Neosalvarsan a dosi progressive, sempre che non esistano o non si stabiliscano le controindicazioni d'indole generale a questo preparato di cui abbiamo trattato a lungo nella parte generale, spaziate di una settimana l'una dall'altra ed alternate, pure a distanza di otto giorni, con iniezioni intramuscolari di un preparato mercuriale insolubile, dando la preferenza al calomelano (alla dose da 5 a 10 centigrammi) od in caso di intolleranza al salicilato di mercurio.

In ogni settimana quindi viene praticata una iniezione di arsenobenzolo nelle vene ed una di mercurio nei muscoli e la cura viene in generale continuata per otto o dieci settimane, introducendo in media e complessivamente da quattro a cinque grammi di arsenobenzolo e poco meno di un grammo di calomelano. Buoni risultati, da qualche tempo a questa parte, ottengo pure associando in una sola iniezione endovenosa all'arsenobenzolo il Cyarsal.

Segue un periodo di cura jodica, ricorrendo preferibilmente allo joduro di potassio per bocca od alle cure termali salsojodiche, della durata di due mesi; quindi riposo terapeutico per quattro mesi. Allo scadere poi di questo periodo, previo esame clinico, serologico e radiologico del paziente, nuovo periodo di cura analogo al precedente. In generale pratico da quattro a cinque periodi di cura mista, interrotti dalla cura jodica e da congruo riposo, nello spazio di tre anni.

Nei casi poi in cui le condizioni generali del paziente fossero tali da rendere poco sopportabile una cura così energica invece che sommare i due rimedi specifici, conviene far seguire l'uno all'altro, dando di solito la precedenza all'arsenobenzolo, sia per la sua azione pronta, sia per il beneficio che esso esplica come tonico generale dell'organismo. Non appena però sarà possibile si ricorrerà alla cura mista intrecciata, sopra esposta.

Procedendo in tal modo si arriva quasi sempre a far scomparire la reazione di Wassermann nel siero di sangue (di solito fra il terzo ed il quinto periodo di cura) saggiata si intende con le opportune cautele, a distanza di almeno tre mesi dall'ultima iniezione. Nei casi infine in cui la reazione di Wassermann persistesse ancora positiva dopo il quinto periodo, la cura verrà protratta fino alla sua scomparsa. Questo si intende in via generale, schematica, poichè in pratica la cura dovrà adattarsi alle speciali contingenze dei singoli casi, procurando tuttavia di attenersi per quanto è possibile allo schema segnato.

Allorquando invece la lesione cardio-aortica è accompagnata da insufficienza cardiaca, sia latente che in atto, od anche soltanto da lesioni delle coronarie con attacchi anginoidi, prima di iniziare la cura specifica è necessario provvedere col riposo, con l'opportuna dietetica, e coi cardiotonici a migliorare le condizioni del miocardio. Raggiunto lo scopo si può dar subito inizio alla terapia specifica, facendo precedere un breve periodo di cura mercuriale, rappresentato da cinque o sei iniezioni di calomelano o di salicilato di mercurio, allo scopo di rendere meno facile la comparsa del fenomeno di Herxheimer, che nei soggetti con compromissione del miocardio, od anche soltanto con lesioni delle coronarie, potrebbe riuscire pericoloso. In questi casi ancora la cura arsenobenzolica deve essere, almeno agli inizi, molto prudente; d'abitudine non supero le dosi singole medie (gr. 0,45-0,60 di Neosalvarsan), aumentando però in modo congruo il numero delle iniezioni, così da raggiungere la solita quantità totale di arsenobenzolo. I periodi di cura successivi, se si sarà raggiunto, come di solito avviene,

un persistente miglioramento nelle condizioni del miocardio, potranno seguire secondo lo schema sopra indicato.

Inutile aggiungere, che la suddetta cura potrà essere condotta ambulatoriamente nel maggior numero dei casi, tenuto conto si intende delle precauzioni ricordate nella parte generale: richiederà invece il riposo a letto nei casi con complicazioni miocarditiche almeno fin quando queste saranno apprezzabili.

Vediamo ora quali sono i risultati prossimi e lontani della terapia specifica indicata e che da anni seguo quasi senza modificazioni.

Nella mia relazione sulla sifilide dell' apparato cardio-vascolare al Congresso di medicina interna, tenuto a Roma nel 1913, esponendo i risultati dei casi di sifilide aortica che avevo fin allora curati con l' arsenobenzolo, in numero di sedici, facevo presente come fosse doveroso formulare su di essi un prudente riserbo, in quanto che soltanto il tempo, dicevo, trattandosi di affezioni eminentemente croniche, avrebbe potuto dimostrare la reale efficacia dei risultati ottenuti. Oggi a distanza di più che otto anni e con un materiale di osservazione personale ben altrimenti ricco, posso sciogliere la riserva ed affermare che i risultati della terapia specifica mista, applicata come si è sopra esposto, sono veramente buoni, rappresentano un reale e grande progresso nella terapia delle affezioni luetiche cardioaortiche, anche se, come è naturale, questi risultati variano assai a seconda della sede, della estensione e della gravità delle lesioni stesse.

Questo almeno per i risultati lontani, di gran lunga per altro i più importanti; in quanto che i risultati prossimi od immediati, riguardanti sopratutto la sintomatologia soggettiva, sono in ogni caso buoni, spesso anche assai brillanti, grazie alla riduzione progressiva e talora anche alla scomparsa dei disturbi funzionali, rappresentati volta a volta dal dolore retrosternale, dal senso di oppressione o di strozza, dalla dispnea da sforzo, dalle crisi anginoidi, iposistoliche, di aritmie ecc., che tanto tormentano e con tanta insistenza i pazienti. Risultati brillanti, ma non di rado, purtroppo, soltanto transitori, poichè l' efficacia reale della cura specifica è funzione diretta delle condizioni strutturali della fibra muscolare cardiaca, e rispettivamente della parete aortica, e della loro suscettibilità di miglioramento, così come gli stati aritmici persistenti sono influenzati tanto meno favorevolmente dalla cura specifica, quanto più profonda è la lesione della contrattibilità cardiaca alla quale sono legati.

I risultati lontani, cioè ancora manifesti e persistenti a distanza di anni dalla cura, e nella valutazione dei quali l' esame clinico troverà grande aiuto dall' esplorazione radiologica ed eventualmente radiografica di controllo, sono in generale assai meno brillanti dei risultati immediati. Buoni, spesso ottimi, sia dal punto di vista funzionale che obbiettivo, nelle aortiti non complicate e meno avanzate nella loro evoluzione, nelle quali si possono veramente raggiungere delle guarigioni definitive, questi risultati lontani sono meno buoni nelle aortiti complicate e sopratutto nei casi con compromissione del miocardio. Meno buoni perchè meno immediati e meno duraturi, ma per altro sempre risultati utili ed apprezzabili, quali non si ottengono neppure lontanamente con nessun' altra cura, in quanto che non soltanto portano alla cessazione dei disturbi funzionali, ma ancora rallentano e talora forse anche arrestano la fatale evoluzione delle lesioni.

Seguendo la distinzione di recente proposta dallo SCHOTTMUELLER, possiamo riassumere questi risultati lontani della cura specifica mista delle affezioni cardio-aortiche da sifilide, nelle seguenti proposizioni: 1) risultati buoni, permanenti, talora anche ottimi, nell' *aortite sopra coronaria*, anche nei casi presentatisi con lesioni vecchie ed avanzate; 2) risultati pure buoni nell' *aortite coronaria*, con miglioramenti apprezzabili e persistenti all' incirca in tre quarti dei casi, solo transitori invece nei rimanenti; 3) nell' *aortite valvolare*, con insufficienza delle semilunari, risultati buoni nei casi iniziali, scarsi nei casi inveterati, in rapporto alla gravità delle lesioni valvolari ed alla inevitabile compromissione miocardica; 4) nell' *aortite aneurismatica* infine risultati soltanto di miglioramento, ma tanto più apprezzabile quanto meno grave ed esteso è il processo e più prolungata ed energica la cura, la quale se non può certo guarire anatomicamente l' aneurisma, ne rallenta però quasi sempre e talora per anni il fatale decorso, oltre a mitigare notevolmente la sintomatologia soggettiva per lo più imponente.

Risultati, in una parola, complessivamente buoni, data la sede delle lesioni ed i pericoli per la vita che ne derivano, ottenuti in forme morbose considerate fino a molti anni fa come irreparabili e spesso fatali a breve scadenza; risultati infine che rappresentano uno dei maggiori trionfi del nuovo indirizzo terapeutico delle affezioni viscerali da sifilide.

CAPITOLO III.

LE AFFEZIONI SIFILITICHE DELL' APPARATO DIGERENTE

Nella patologia dell' apparato digerente la sifilide occupa certo un posto di gran lunga meno importante di quello che essa occupa nella patologia del cuore e dei vasi. Tuttavia in questo campo l' importanza eziologica della sifilide è notevolmente aumentata, ed aumenta si può dire ogni giorno, di mano in mano che le nostre conoscenze patogenetiche vanno estendendosi e vanno migliorando i mezzi di indagine. Oggi difatti noi sappiamo non soltanto che la sifilide è causa frequente di disturbi funzionali dello stomaco, specialmente nel periodo secondario, ma ancora che spesso determina nel periodo terziario lesioni anatomiche svariate della parete gastrica (a tipo ulcerativo, infiltrativo, stenosante, pseudo-neoplastico), lesioni ulcerative e stenosanti dell' intestino e specialmente del retto, lesioni gommose e sclerose del pancreas, ma sopratutto lesioni svariate del parenchima epatico.

La sifilide del fegato infatti, dal punto di vista pratico, per la sua frequenza e per la sua gravità è di gran lunga la più importante fra le affezioni luetiche dell' apparato digerente.

Le lesioni funzionali dello stomaco, od i disturbi dispeptici vaghi dei sifilitici, sono specialmente frequenti, come si disse, nel periodo secondario ; sono a tipo prevalentemente ipoacido, fino ad arrivare all' anacidità e talora anche all' achilia gastrica, di rado invece a tipo iperacido. Sembrano in gran parte dipendenti da alterazioni di tono del vago, più di rado sono legate a lesioni anatomiche della parete gastrica (gastrite luetica.)

La loro diagnosi secondo NEUGEBAUER si basa sulla anamnesi, sulla coesistenza di manifestazioni luetiche in altri organi, sulla sieroreazione, sulle modificazioni suddette del succo gastrico ed ancora sui risultati della terapia.

Altri autori (CABOT, LULL) sono ancora più semplicisti; ritengono di natura luetica anche i semplici disturbi gastrici senza base anatomica, per lo più classificati come dispepsie nervose, che spesso si osservano nei sifilitici, siano essi dovuti ad azione diretta del treponema sulla mucosa gastrica, oppure ad azione delle sue tossine circolanti.

Ritengo queste vedute eccessive, od almeno troppo incerte, comunque bisognose di ulteriori indagini, anche perchè non dobbiamo dimenticare che la cura specifica di per se stessa, e l' arsenobenzolica sopratutto, non di rado è causa di disturbi gastrici vaghi e di turbe dispeptiche transitorie.

Di maggiore importanza per l' internista sono le lesioni anatomiche conclamate, che non di rado la sifilide determina tardivamente nella parete gastrica. Esse possono presentarsi sotto diversi tipi : di ulcera sifilitica riproducente il quadro dell' ulcera rotonda e probabilmente secondaria ad endoarterite luetica, di stenosi pilorica o mediogastrica, di linite diffusa oppure limitata alla parte pilorica, ed infine di tumore simulante il carcinoma gastrico. Anatomicamente la lesione fondamentale è sempre la gomma.

La diagnosi si basa essenzialmente, a parte si intende la importanza della anamnesi, degli ingorghi ghiandolari, della coesistenza di lesioni luetiche in altri organi, etc., sulla reazione di Wassermann e sulla indagine radiologica. Depongono in generale a favore di una forma di sifilide gastrica l' estrema mobilità, la mancanza di dolore palpatorio, lo stato generale buono od almeno la assenza di cachessia e di anemia grave secondaria.

In ogni caso però, come è evidente, il giudizio diagnostico ha semplice carattere di probabilità, non potendosi escludere la esistenza contemporanea in uno stesso individuo di processi morbosi diversi ; soltanto il risultato della cura specifica potrà chiarire la diagnosi.

Lo stesso dicasi per le affezioni sifilitiche dell' intestino e sopratutto del retto, a carattere prevalentemente stenosante, ed ancora per la sifilide del pancreas, si presenti questa con carattere infiammatorio sclerosante, oppure con carattere gommoso o sclero-gommoso.

La cura specifica, che trova la sua netta indicazione anche in presenza soltanto di un semplice ma fondato sospetto, è bene che anche in questi casi sia a tipo misto, per quanto la esperienza abbia in generale dimostrato che le lesioni a tipo gommoso e sopratutto le grosse gomme della parete gastrica, simulanti neoplasie, siano meglio influenzate dal mercurio e talora cedano soltanto dopo una lunga serie di iniezioni di calomelano. La associazione dell' arsenobenzolo potrà tuttavia sempre giovare anche in questi casi, non fosse altro per la sua spiccata azione tonico-ricostituente generale.

Ricordo un caso di sifilide gastrica osservata in una donna di 40 anni (B. Maria) presentantesi con la sintomatologia di un tumore della *pars-pylorica* stenosante in alto grado il piloro. In primo tempo l'ammalata, date le gravi condizioni generali e la quasi assoluta impossibilità di nutrizione per via gastrica venne sottoposta a gastroenterostomia. Quindi assicurata con biopsia la diagnosi venne intrapresa la cura specifica mista, mercuriale (calomelano) ed arsenobenzolica (Neo e Salvarsan argentico), che lentamente condusse alla progressiva riduzione e quindi alla totale scomparsa, controllata radiologicamente della neoplasia pilorica.

In un caso solo non ritengo prudente la associazione degli arsenobenzoli ed è nei gravi stati anemici, del resto rari a riscontrare nella sifilide gastrica, nei quali l'arsenobenzolo, sopratutto a forti dosi, può realmente aggravare la sindrome anemica, imprimendole carattere aplastico e quasi sempre determinando una spiccata leucopenia.

Assai più complessi sono i problemi diagnostici e terapeutici che si riferiscono alla sifilide del fegato, mentre, come si è detto, di tutte le sezioni dell'apparato digerente è proprio il fegato quello che è più spesso e più gravemente colpito dalla sifilide, che vi può determinare lesioni precoci a tipo degenerativo già nel periodo secondario, con ittero ed epato-splenomegalia, ma che è causa sopratutto di lesioni tardive, presentantisi sotto i più diversi quadri. Accanto difatti alle grosse gomme isolate, che offrono tutta la sintomatologia del tumore epatico in senso lato, si possono trovare le forme gommose multiple, con manifestazioni svariatissime a seconda della sede e della estensione delle lesioni, le forme a gomme miliari, le forme cirrotiche a tipo atrofico o più spesso ipertrofico, accompagnate o meno da ittero, da ascite, da splenomegalia, per tacere delle frequentissime forme miste.

Si comprende facilmente, come la diagnosi clinica di queste affezioni, che presentano una sintomatologia pressochè identica a quella di affezioni epatiche di altra natura, neoplastiche, infettive od infiammatorie, si presenti quanto mai ardua: tanto più quando si pensi che il potente ausilio diagnostico offertoci dalla reazione di Wassermann perde forse nelle affezioni epatiche una parte del suo valore.

Si ritiene difatti da alcuni autori che la reazione di Wassermann sul siero di sangue possa, con una certa frequenza, riuscire positiva anche in affezioni croniche del fegato non sifilitiche e più specialmente nelle cirrosi epatiche e nel carcinoma del fegato. Si è creduto di incolparne l'ittero che di frequente accompagna queste forme, basandosi sul fatto che i pigmenti biliari contenuti nel siero ritarderebbero la emolisi. Fenomeno questo che però non ha trovato conferma presso altri osservatori e che neppure io ho mai potuto osservare nella mia ormai lunga esperienza riguardante molte migliaia di reazioni di Wassermann personalmente eseguite.

D'altra parte i pochi casi fin qui riferiti di cirrosi volgari e di neoplasie epatiche con Wassermann positiva non sono sufficientemente probativi, inquantochè o mancano di un accurato reperto istologico del fegato o non permettono di escludere la esistenza di lesioni sifilitiche in altri organi.

Per parte mia anzi ritengo che nella sifilide epatica la reazione di Wassermann piuttosto che per eccesso pecchi per difetto poichè essa manca non di rado ed ostinatamente in casi nei quali l'andamento clinico successivo, i risultati della terapia specifica e talora anche la biopsia hanno permesso di assicurare la diagnosi. Ricordo fra i molti osservati, il caso di un patrizio milanese (S. F.) sessantenne, presentante un enorme tumore del fegato, durissimo a superficie irregolare, indolente, con ittero di straordinaria intensità e durata, con decorso irregolarmente febbrile e con cospicuo deperimento generale — diagnosticato da clinici illustri per neoplasia epatica — e nel quale la reazione di Wassermann era sempre stata ostinatamente negativa.

Una cura specifica energica e prolungata a base sopratutto di calomelano, ha avuto alla fine ragione di tutta la imponente sintomatologia, ridonando la salute al paziente.

Fatto interessante: la reazione di Wassermann divenne in questo caso positiva dopo le prime iniezioni mercuriali, per scomparire solo tardivamente.

Ed un altro caso ancora ricordo riguardante una domestica (Ant. R.) sulla cinquantina, del contado milanese, presentante un enorme tumore del fegato a superficie liscia, duro e poco dolente accompagnato da cospicua ascite assai facilmente rinnovantesi dopo le paracentesi; mai ittero, nè febbre; reazione di Wassermann sempre negativa sul sangue e sul liquido ascitico. La cura specifica, a tipo misto, dopo che una biopsia eseguita sopra un frammento asportato

mediante puntura del parenchima con grosso ago-cannula aveva affermata la natura luetica dell' affezione, dominò completamente la sintomatologia e la paziente, a distanza ormai di parecchi anni, gode tuttora buona salute.

Pecchi per eccesso o per difetto, sta di fatto che in pratica la reazione di Wassermann perde nel campo della sifilide epatica parte del suo valore; per cui il giudizio diagnostico riuscirà assai spesso incerto dovendo basarsi sui malsicuri criteri generali più volte ricordati, sull' anamnesi cioè, sull' esistenza di lesioni luetiche apprezzabili in altri organi, sulle condizioni generali dei pazienti ordinariamente buone od almeno migliori di quanto non comporterebbero la gravità dei segni fisici e la loro durata.

Anche questo criterio è però ben lungi dall' avere sempre valore, in quanto che non sono rari i casi di lesioni sifilitiche del fegato, accompagnate da grave e progressivo decadimento organico, talora da vera cachessia. Nè maggiore valore si può dare al decorso febbrile della affezione, poichè se in molti casi la sifilide epatica terziaria è accompagnata da febbre ostinata di tipo vario, ribelle ad ogni trattamento che non sia quello specifico, in altri casi anche più numerosi essa decorre per mesi e per anni assolutamente apirettica.

Allo scopo di accertare la diagnosi può ancora servire la cosidetta reazione provocatoria o di GENNERICH, che consiste nella comparsa transitoria di una Wassermann positiva nel siero di sangue pochi giorni dopo una o due iniezioni di un rimedio specifico: mercurio o arsenobenzolo; reazione che in pratica talora effettivamente corrisponde, sebbene meno spesso di quanto non si affermi.

Di assai maggiore importanza e di assoluta certezza se positiva è invece la biopsia, che può essere praticata sia mediante puntura con un grosso ago-cannula od un piccolo trequarti della regione epatica sospetta, oppure e più sicuramente dopo piccola laparotomia esplorativa, con l' avvertenza che in questo caso non basta l' esame macroscopico, che può trarre in inganno, ma sempre occorre l' esame istologico. Ho ricorso molte volte a questo procedimento e sempre con ottimi risultati, che per qualche caso ho già reso noti in precedente pubblicazione; peccato che in pratica esso non possa venire applicato più di frequente nei casi dubbi, non già perchè offra difficoltà o pericoli, ma perchè richiede mezzi ed esperienza che non sempre si possono avere.

In pratica il medico, in considerazione sopratutto delle difficoltà diagnostiche ora accennate, dovrà sempre sospettare la sifilide ogni qual volta si trovi di fronte ad affezioni croniche del fegato che nella loro sintomatologia e nel loro decorso presentano qualche cosa di anormale, qualche cosa che non rientra bene nel quadro classico dei neoplasmi o dei processi infiammatori cronici banali del fegato. Avanzato il sospetto cerchi di dimostrarne la fondatezza con tutti i mezzi di cui può disporre e che abbiamo or ora ricordati; in mancanza di essi ricorra sempre e senza preoccupazioni alla cura specifica, che varrà in ogni caso da sola a chiarire il giudizio diagnostico.

E questo tanto nel caso che si tratti di grossi tumori isolati o diffusi, quanto di fronte a lesioni simulanti la cirrosi epatica. La cirrosi sifilitica del fegato difatti è almeno altrettanto frequente della forma gommosa, anche senza voler accogliere interamente le recenti vedute di LETULLE, che considera come sifilitiche la maggior parte delle cirrosi epatiche, che attribuisce l' ascite ad una peritonite sifilitica secondaria alla lesione del fegato (sclero-gommosa o cirrotica che questa sia) e che quindi sospetta di sifilide ogni cirrosi ascitogena, anche se sviluppata su terreno predisposto dall' alcool o dalla tubercolosi. Pertanto, almeno nei casi dubbi, la cirrosi epatica sifilitica deve essere sempre sospettata, anche in considerazione dell' attuale mancanza di dati sicuri che possano servire a distinguerla dalle forme comuni non luetiche, e quindi sottoposta all' esperimento terapeutico.

Nella terapia specifica della sifilide epatica il compito del medico non è sempre facile: non di rado difatti la terapia arsenobenzolica e talora anche la abituale terapia mista trovano netta controindicazione. Di fronte ad una lesione sifilitica del fegato non dobbiamo mai dimenticare, nello stabilire il programma terapeutico, che l' arsenobenzolo se è un rimedio specificatamente parassitotropo, ha però anche grande affinità con la cellula epatica, specialmente se questa è già compromessa nella sua funzione ed in queste condizioni è capace di determinarvi ulteriori e più profonde lesioni a tipo prevalentemente degenerativo.

I pericoli difatti immediati e lontani dell' arsenobenzolo, sui quali ci siamo a lungo intrat-

tenuti, sono spesso funzione di lesioni epatiche anche lievi, qualunque ne sia la causa loro. Il medico quindi prima di iniziare la terapia dovrà in ogni caso sincerarsi sulle reali condizioni della funzionalità epatica. E qui converrà distinguere a seconda dei diversi tipi di lesioni anatomiche determinate dalla sifilide nel fegato.

La forma di epatite gommosa, specialmente se si tratta di gomme solitarie anche se voluminose, non è in generale accompagnata da profonda compromissione della funzionalità epatica; l' arsenobenzolo quindi potrà sempre trovare in questi casi la sua indicazione, almeno come coadiuvante dei preparati mercuriali. Se non che proprio in queste forme la sua azione non sembra essere molto brillante, certamente è di gran lunga inferiore a quella dei preparati mercuriali e sopratutto del calomelano, che non di rado anche usato da solo è capace di determinare delle guarigioni veramente miracolose. Scarsa sopratutto è in queste forme la efficacia del Neosalvarsan, anche nelle cure a lungo protratte; meglio corrisponde il vecchio Salvarsan e più ancora il Salvarsan argentico, sebbene per quest' ultimo debbo confessare che la mia esperienza in proposito è finora limitata a pochi casi.

La terapia mercuriale, specialmente a base di calomelano, trova pertanto la sua netta indicazione nei casi di epatite gommosa; vi si potrà associare l' arsenobenzolo senza tema di pericoli quando la funzionalità epatica è ancora buona, sebbene la sua efficacia non sia notevole e spesso si limiti al miglioramento delle condizioni generali.

Nei casi invece di sifilide diffusa del fegato, sia a tipo cirrotico che sclero-gommoso, con compromissione più o meno profonda del parenchima e quindi della complessa funzionalità epatica, la terapia arsenobenzolica trova la sua precisa controindicazione, non soltanto in rapporto ai pericoli immediati e lontani legati all' insorgenza del fenomeno colloido-clasico o di quello di Herxheimer, oppure anche ad ulteriori lesioni degenerative del parenchima epatico, ma anche perchè la terapia arsenobenzolica e più raramente quella mista, vengono talora ad aggravare il decorso di queste lesioni croniche del fegato, accelerandone ad esempio la evoluzione cirrotica.

Ricordo casi di lesioni croniche diffuse del fegato, di natura sicuramente luetica, per i dati clinici e talora anche per la prova anatomica (biopsia), nei quali la terapia arsenobenzolica, specialmente se intensa e protratta, ha condotto allo stabilirisi di manifestazioni cirrotiche gravi, con tutta la loro imponente sintomatologia in un periodo di tempo relativamente breve.

Più raramente questo fatto si osserva con la cura mista, condotta con prudenza per quanto riguarda l' arsenobenzolo; mai che io mi sappia con la semplice cura mercuriale, che ben condotta ed opportunamente ripetuta determina invece quasi sempre un notevole miglioramento nelle condizioni epatiche e non di rado anche una rapida scomparsa delle manifestazioni extra-epatiche della cirrosi, siano queste dovute a condizioni meccaniche oppure a lesioni specifiche del peritoneo, come vorrebbe il LETULLE, o ad entrambi questi fattori contemporaneamente, come è forse più probabile.

Concludendo, nella terapia della sifilide epatica ci si atterrà di solito ai preparati mercuriali, dando la preferenza appena è possibile al calomelano; l' impiego degli arsenobenzoli, nettamente controindicato quando esistono lesioni epatiche diffuse, a tipo cirrotico o degenerativo, od anche soltanto compromissione notevole della funzionalità epatica, dovrà in ogni caso essere circondato di grande prudenza e limitato dalle dosi piccole e medie, dando la preferenza al vecchio Salvarsan ed al Salvarsan argentico, salvo forse nei soggetti profondamente deperiti nei quali anche il Neosalvarsan potrà giovare, non fosse altro per le sue proprietà di tonico generale e di energico ricostituente.

CAPITOLO IV.

LE AFFEZIONI SIFILITICHE DELL' APPARATO RESPIRATORIO

L' apparecchio respiratorio è fra i più risparmiati dalla sifilide, od almeno le lesioni che la lue in esso determina scompaiono quasi di fronte alla frequenza delle lesioni tubercolari, con l' aggravante che clinicamente spesso si confondono con queste.

A parte le lesioni luetiche delle alte vie aeree, di pertinenza piuttosto dello specialista, a parte ancora le pleuriti del periodo secondario, per altro rare e di natura assai incerta, la sifilide può determinare come manifestazioni lontane, terziarie, dell' apparato respiratorio sia

lesioni pleuriche che lesioni polmonari. Le prime in generale sono secondarie a lesioni sifilitiche del polmone e del mediastino, sono cioè dovute a propagazione alle pleure per contiguità del processo specifico, per quanto sia ammessa dagli autori la esistenza di una pleurite sifilitica terziaria primitiva, di importanza quasi solo anatomica per la sua rarità.

Assai più frequenti, sempre relativamente si intende, sono le lesioni sifilitiche del polmone, che possono presentarsi sotto la forma cavitaria classica (tipo gommoso, con ulcerazione secondaria delle gomme) od anche simulare la forma tubercolare acuta, ma che però in generale sono a tipo scleroso e ad andamento cronico per eccellenza, con manifestazioni bronchiali e peribronchiali croniche e bronchiectasie multiple. La loro diagnosi è sempre assai ardua e spesso anche clinicamente impossibile: è poi in generale una diagnosi tardiva alla quale si arriva per esclusione, dopo un periodo più o meno lungo di osservazione del paziente.

La sintomatologia difatti delle lesioni sifilitiche dell' apparato respiratorio coincide quasi esattamente con quella delle corrispondenti lesioni di natura tubercolare, con le quali vengono spesso ed a lungo confuse, tanto più che anche dal punto di vista anatomico la sifilide polmonare evolve in modo analogo alla tubercolosi; nulla v' ha difatti, ad esempio, che più assomigli ad una caverna irregolare del polmone di una gomma polmonare ulcerata ed aperta. Si aggiunga che l' associazione delle due infezioni, tubercolosi e sifilide, rappresenta in pratica una eve nienza tutt' altro che rara.

Se la diagnosi diretta è eccezionale mancando un quadro clinico tipico della sifilide polmonare, e la diagnosi precoce quasi impossibile, dato l' andamento subdolo, lento ed a lungo latente dell' affezione, si potrà tuttavia in pratica arrivare ad un giudizio diagnostico sufficientemente approssimativo, basandosi oltrechè sui precedenti, sulla contemporanea esistenza di lesioni sifilitiche in altri organi, sul decorso relativamente mite con stato generale discreto, sulla positività della sierodiagnosi che ha in pratica valore pressochè assoluto non mancando quasi mai, e per converso sulla ostinata negatività delle ricerche batteriologiche, biologiche ed immunitarie atte a svelare l' infezione tubercolare. Si aggiunga, dal punto di vista strettamente clinico, che la sifilide predilige nella sua localizzazione le sezioni inferiori del polmone, al contrario quindi della tubercolosi, ed ancora che è quasi sempre monolaterale.

Il quadro radiologico delle lesioni luetiche del polmone, pur non essendo caratteristico, presenta non di rado una sua particolare impronta, in rapporto alla sede prevalentemente basilare delle lesioni, ai contorni abbastanza netti che essi presentano, ai loro stretti rapporti con l' ilo ed alla coesistenza di lesioni pleuriche ben evidenti e delimitate. Questo quadro radiologico della sifilide polmonare, pur essendo ben lontano dall' avere l' importanza diagnostica differenziale che ha, ad esempio, quello dell' aortite, può tuttavia in molti casi orientare verso la sifilide il nostro giudizio diagnostico, che non di rado troverà in questi casi la sua conferma nella reazione di Wassermann.

Ma anche in assenza, per altro rara, di questa, il medico sarà autorizzato a tentare la prova definitiva, l' esperimento terapeutico, ogni qualvolta il decorso della forma morbosa, i dati clinici e radiologici, pur nella loro incertezza, ed il silenzio ostinato delle prove intese alla dimostrazione della tubercolosi, avranno finito con lo scuotere la sua fede nella abituale diagnosi primitiva di natura.

La terapia della sifilide polmonare deve essere in ogni caso una terapia energica e prolungata, in rapporto al tipo prevalentemente scleroso delle lesioni, al loro andamento cronico per eccellenza ed al fatto sopratutto che il giudizio diagnostico di natura arriva quasi sempre molto tardivamente. Deve essere pertanto una terapia mista: mercuriale ed arsenobenzolica; la quale non trova altre controindicazioni se non quelle generali, che abbiamo già a lungo discusse, riguardante il soggetto

Personalmente in pratica mi sono quasi sempre attenuto alle iniezioni settimanali intramuscolari di calomelano, alternate con iniezioni endovenose di Neosalvarsan a dosi progressive raggiungendo quantità globali per ogni singolo periodo di cura anche superiore a quelle indicate per la terapia della aortite luetica e facendo seguire ad ogni periodo di cura strettamente specifica una generosa e prolungata somministrazione di preparati jodici. Insisto specialmente sulla importanza dell' iodio in queste forme luetiche del polmone, che sono realmente fra le più beneficate dalla cura jodica, purchè venga condotta con dosi forti e continuata a lungo, spingendosi talora fino al massimo della tolleranza individuale.

La sifilide polmonare è fra le affezioni luetiche tardive una delle più resistenti alla cura specifica, la quale se porta in ogni caso giovamento spesso notevole nelle condizioni generali e locali del paziente, molte volte non riesce a dominare completamente la sintomatologia clinica, che talora persiste, sebbene attenuata, anche dopo scomparsa la reazione di Wassermann.

È in tali casi necessario insistere con successivi periodi di cura, poichè soltanto la costanza in questa può avere alla fine ragione delle più tenaci lesioni a tipo sclerotico e bronchiectasico.

In un caso di sifilide polmonare (Cap. R. di anni 50) fra i più ribelli, capitato di recente alla mia osservazione, migliorato notevolmente ma non guarito dal calomelano, dal neosalvarsan e dall' ioduro, largamente e ripetutamente propinati, ho avuto risultati ottimi e relativamente rapidi dall' impiego del Salvarsan argentico, iniettato nelle vene a dosi crescenti fra cinque e venticinque centigrammi, spaziati di quattro o cinque giorni l' una dall' altra fino alla dose globale di 1 gr. e ½.

Ritengo pertanto che questo preparato, certo il più attivo di quelli di cui attualmente disponiamo, di facile e sicuro uso, anche se non di rado provoca crisi colloidoclasiche di media intensità, possa trovare netta indicazione nella terapia delle affezioni sifilitiche del polmone.

CAPITOLO V.

LA SIFILIDE DEL RENE

Il rene è colpito dall' infezione luetica assai più spesso di quanto non si creda comunemente. Anche volendo limitarsi alle pure lesioni renali di natura sifilitica, lasciando cioè da parte tutte le svariate lesioni renali di varia origine che si possono riscontrare nei luetici, noi vediamo che la sifilide può determinare lesioni renali sia precocemente già durante la comparsa delle manifestazioni secondarie, sia tardivamente in pieno periodo terziario.

Nel primo caso si tratta generalmente di albuminurie modeste, con tasso non superiore al 2-3 per mille, senza edemi, nè ipertensione, nè sintomi uremici, ma con segni evidenti di nefrite (cellule renali, leucociti, emazie, cilindri jalini e granulosi nel sedimento). Esse sono dovute al passaggio ed alla presenza del treponema a livello del rene, tanto che la ricerca del parassita specifico nelle urine riesce in questi casi quasi sempre positiva, e non sono già dovute alla cura specifica e sopratutto al mercurio, come da molti si ritenne, basandosi sul ben noto nefrotropismo del mercurio e sulla sua capacità a determinare lesioni renali. Basterebbe a dimostrarlo il fatto che la cura specifica, sia arsenobenzolica che mercuriale, riesce quasi sempre a dominare rapidamente queste albuminurie; mentre d' altra parte si possono avere lesioni renali identiche da sifilide, anche prima dell' inizio di ogni cura specifica.

Più interessanti sono le lesioni renali tardive da sifilide, nelle quali vanno distinti due tipi, uno per così dire precocemente tardivo, in quanto che pur rientrando fra le manifestazioni terziarie si presenta per lo più a non molta distanza dall' infezione, l' altro proprio dei periodi più avanzati della malattia.

Il primo tipo è costituito dalla così detta nefrosi sifilitica e rappresenta l' unica lesione luetica veramente tipica del rene, caratterizzata da intensa albuminuria, che può raggiungere non di rado gradi altissimi, persino il 30-40 per mille, quali soltanto eccezionalmente si osservano in altre malattie, da oligoemia, da edemi, non costanti però, e da un reperto del sedimento urinario assai scarso, costituito da rari leucociti, da qualche cilindro e da epiteli sfaldati, in stridente contrasto coll' intensità della albuminuria.

Trattasi di una lesione nefrotica, della più tipica auzi delle nefrosi, intesa nel senso degli autori tedeschi (WOHLARD, FAHR), di una affezione cioè esclusiva degli epiteli renali ed a tipo nettamente degenerativo, non accompagnata mai da manifestazioni uremiche nè da ipertensione; anatomicamente il rene presenta i caratteri del cosidetto grosso rene bianco.

Secondo qualche autore (MUCK) l' esame del sedimento urinario basterebbe da solo a stabilire la diagnosi di questa forma, poichè dimostra la presenza di lipoidi in gran copia, intra- ed extracellulari, che risultano assai evidenti con l' esame al microscopio polarizzatore grazie alla loro birifrangenza.

In realtà le cose non sono così semplici, in quanto che lipoidi non mancano, sebbene in assai minore copia, anche nel sedimento della più tipica fra le nefriti, la glomerulo-nefrite

acuta, in rapporto alle inevitabili lesioni degli epiteli renali che anche in questa forma, pure primitivamente vascolare, finiscono con lo stabilirsi.

Per fortuna il giudizio diagnostico di nefrosi sifilitica non offre generalmente grandi difficoltà, in rapporto alle sue caratteristiche cliniche ed urinarie sufficientemente precise ed alla presenza quasi costante della reazione di Wassermann nel sangue. Si aggiunga che in qualche caso, sebbene più raramente che non nelle albuminurie del periodo secondario, si possono trovare tipici treponemi nelle urine.

Di assai più difficile diagnosi sono invece le lesioni renali sifilitiche che si stabiliscono nei periodi più tardivi della malattia, rappresentate volta a volta da lesioni a tipo gommoso, sclerotico o sclerogommoso, ma che clinicamente conducono ad un quadro unico: quello del rene grinzo e della sclerosi renale, con tutte le conseguenze relative di ipertensione, ipertrofia del ventricolo sinistro del cuore, uremia, fino al quadro ultimo della insufficienza renale o cardiaca. Sempre negativa è in questi casi la ricerca del treponema nelle urine.

Si comprende facilmente come in assenza di ogni segno clinico anche lontanamente caratteristico, la diagnosi di natura di queste forme renali tardive, basata sul dato da solo troppo malfido della reazione di Wassermann, sia pressochè esclusivamente una diagnosi anatomica, anzi non di rado soltanto istologica.

Nella terapia delle lesioni renali da sifilide debbono guidarci gli stessi criterî che abbiamo poco sopra esposto a proposito della sifilide del fegato, essenzialmente basati sull' accertamento della sufficienza funzionale dell' organo e sulla conoscenza dello spiccato nefrotropismo del mercurio, e quindi delle conseguenze dannose che possono derivare dal suo impiego. Questo almeno per le lesioni tardive, terziarie, inquantochè le albuminurie del periodo secondario, essenzialmente legate alla presenza in copia di treponemi a livello del rene con lesioni anatomiche del parenchima ancora lievi e recenti, guariscono presto con la cura specifica arsenobenzolica o mercuriale.

Nelle lesioni tardive invece bisognerà in precedenza assicurarsi della funzionalità dell' organo. Se questo per avventura è insufficiente, se il rene è per così dire in scompenso, prima di intraprendere ogni cura specifica, converrà provvedere al miglioramento funzionale dell' organo, con gli opportuni provvedimenti igienico-dietetici, senza di che si correrebbe il pericolo di assistere ad un rapido e talora fatale peggioramento delle condizioni del paziente. In pratica questo miglioramento se si può raggiungere facilmente nelle nefrosi sifilitiche — per altro raramente in scompenso —, non si arriva di solito ad ottenere nelle lesioni a tipo scleroso dei periodi più avanzati, poichè in questo caso la malattia pur essendo di natura sifilitica evolve inevitabilmente come una banale sclerosi del rene, senza che nessuna cura specifica, quando anche fosse possibile istituirla, possa riescire a rallentarne il fatale andare.

Constatata invece, ed ottenuta, una sufficienza funzionale del rene colpito da sifilide, si tratti di nefrosi sifilitica oppure più raramente di lesioni sclerose o sclero-gommose, converrà provvedere alla cura specifica, che sola potrà avere ragione delle dette lesioni.

E l' arsenobenzolo trova in questi casi la sua migliore indicazione, sia perchè è sempre ben tollerato dal parenchima renale, sia perchè non vi determina danni apprezzabili alle comuni dosi terapeutiche. Non altrettanto invece si può dire del mercurio, che somministrato sia sotto forma di preparati solubili quanto insolubili, è quasi sempre responsabile, in rapporto al suo nefrotropismo di ulteriori danni al parenchima renale, specialmente quando questo per causa della sifilide o per altra causa, appare compromesso nella sua funzionalità.

Personalmente nella terapia della sifilide renale mi sono sempre attenuto alle iniezioni endovenose di Neosalvarsan, a dosi settimanali progressive, fino a raggiungere i 4-5 gr. per ogni singolo periodo di cura, con ottimi risultati nelle forme di nefrosi, con risultati meno buoni nelle forme sclero-gommose. In queste ultime poi, sempre assai resistenti alla cura specifica, talora giova aggiungere alla terapia arsenobenzolica qualche periodo di iniezioni mercuriali, preferibilmente di sali solubili e sempre con somma prudenza, controllando periodicamente la funzionalità del rene.

CAPITOLO VI.

LA SIFILIDE DEGLI ORGANI EMATOPOIETICI

Fra gli organi ematopoietici, la milza è certo la più spesso interessata dall' infezione luetica, fatta astrazione si intende dalle lesioni delle linfoglandole, che rientrano nel quadro generale della malattia. La sifilide determina nel parenchima splenico delle lesioni analoghe, sebbene con una frequenza di gran lunga minore, a quelle che determina nel parenchima epatico, e cioè lesioni a tipo gommoso oppure sclero-gommoso, che in pratica conducono ad un ingrandimento più o meno notevole dell' organo, il quale si presenta d' abitudine a superficie irregolare, bernoccoluto, di consistenza aumentata e poco dolente.

La diagnosi clinica è sempre assai malagevole, perchè la sintomatologia per lo più coincide con quella di splenomegalie secondarie di altra natura, ad anche di splenomegalie primitive, ma sopratutto perchè la reazione di Wassermann, che ci è di tanto aiuto nelle altre manifestazioni tardive della sifilide, perde molto del suo valore nel campo così oscuro e complesso delle splenomegalie, proprio là dove dovrebbe essere al medico di maggiore aiuto.

A parte difatti i frequenti casi di autoimpedimento alla emolisi che si osservano nelle splenomegalie secondarie, qualunque sia la loro natura, è un fatto che la reazione di Wassermann riesce non di rado positiva sebbene non con la frequenza ammessa da qualche autore, oltre la metà dei casi, nelle splenomegalie primitive croniche, talora forse indipendentemente da ogni infezione luetica congenita od acquisita, ma certo più spesso senza che la lesione splenica in atto sia da attribuire alla sifilide.

Dato lo scarso valore che ha in questo campo la reazione di Wassermann, la diagnosi riesce quasi sempre incerta, dovendosi basare soltanto sulla troppo vaga sintomatologia clinica e sui dati forniti dalla anamnesi e dalla coesistenza di lesioni luetiche in altri organi. Mentre proprio in tema di splenomegalie quasi sempre accompagnate da disturbi più o meno gravi della crasi sanguigna, un giudizio diagnostico preciso sulla natura dell' affezione sarebbe di somma importanza, in quanto che l' esperimento terapeutico, e sopratutto l' arsenobenzolico, al quale ricorriamo con tanta fiducia nelle altre lesioni viscerali di sospetta natura luetica, non sempre è senza pericoli nelle splenomegalie.

Se difatti la terapia specifica, arsenobenzolica in prima linea, corrisponde bene e presto, talora anzi quasi miracolosamente, quando la splenomegalia, per lo più accompagnata da sindrome anemica, è di natura luetica, come ne fanno fede i casi di anemie splenomegaliche descritti alcuni anni or sono da PERUSSIA e da VALLARDI, il primo sicuramente, il secondo probabilmente di natura luetica, nei quali il vecchio Salvarsan ha dato risultati felici e mirabilmente rapidi, ed altri ancora da me successivamente trattati, sia col vecchio che col Neosalvarsan, il trattamento specifico invece non è sempre senza pericoli quando la splenomegalia è di altra natura, sopratutto poi quando si tratti di splenomegalie primitive subleucemiche, aleucemiche o neoplastiche accompagnate da profonde alterazioni della crasi sanguigna.

In questi casi il trattamento arsenobenzolico se può far scomparire la reazione di Wassermann nel siero di sangue, non modifica affatto la splenomegalia, e quel ch' è peggio, quasi sempre affretta il decorso della malattia ed aggrava singolarmente la sindrome anemica. Ricordo, poichè l' argomento è di grande importanza pratica, due casi abbastanza dimostrativi della mia casistica personale.

Nel primo caso si trattava di una donna sulla cinquantina (Zer. G.) con infezione luetica probabile nell' anamnesi (aborti), con lesioni aortiche modeste in atto e con Wassermann intensamente positiva nel sangue, la quale presentava una cospicua splenomegalia, un ingrandimento meno spiccato del fegato ed una sindrome anemica grave con leucocitosi spiccata ed evidente reazione midollare (presenza in circolo di elementi immaturi sia della serie rossa che della bianca).

Istituisco, ritenendo anche la splenomegalia in dipendenza della indubitabile infezione luetica, una cura arsenobenzolica con dosi progressive di Neosalvarsan introdotte nelle vene, ed assisto ad un rapido e progressivo decadimento nelle condizioni generali e più ancora in quelle della crasi sanguigna, che riesce, si può dire, sempre più evidente ad ogni nuova iniezione. Scompare dapprima la leucocitosi preesistente alla cura, scompaiono più tardi le forme giovanili dal sangue circolante, si stabilisce una leucopenia sempre più spiccata (fino a scendere

sotto i 1500 leucociti) probabilmente in rapporto all' azione leucotossica del gruppo benzenico dell' arsenobenzolo.

La leucopenia persiste anche dopo interruzione della cura (l' a. aveva ricevuti in circa un mese e mezzo quattro grammi di Neosalvarsan e tre iniezioni di calomelano), i globuli rossi scendono ad un milione e mezzo, l' emoglobina a venti, e l' a. viene a morte dopo dieci giorni, con la più intensa anemia, presentando lo stesso tumore di milza e lo stesso ingrandimento del fegato osservati all' inizio della malattia. Viene posta la diagnosi di anemia grave epato-splenomegalica in soggetto luetico con lesioni aortiche.

All' autopsia si riscontra: anemia intensa universale, aortite lieve dell' arco aortico a tipo luetico,e onfermata dall'esame istologico, degenerazione grassa del miocardio, cospicua splenomegalia con trasformazione mieloide totale e completa del parenchima splenico, fegato ingrandito con degenerazione granulo-grassosa ed infiltrazione mieloide diffusa. In breve si trattava in questo caso di una splenomegalia mieloide aleucemica sviluppatasi in soggetto luetico, indipendentemente dall' infezione sifilitica, ed aggravata nel suo decorso dalla terapia arsenobenzolica.

Il secondo caso si riferisce ad un uomo di 45 anni (Man. G.) sifilitico confesso, con aortite luetica evidente in atto ed ectasia dell' arco, curatosi irregolarmente ma replicate volte con preparati mercuriali, nel quale accanto ad una modesta sindrome anemica, accompagnata da estrema debolezza, si è andato rapidamente stabilendo, pare nel giro di appena qualche mese, un enorme tumore di milza, a superficie irregolare, bernoccoluto durissimo, quasi indolente. A carico del sangue si osserva; modica oligocitemia, leucocitosi, reazione midollare invece abbastanza vivace con presenza nel sangue circolante di cellule immature della serie bianca ed in grado minore della rossa. La reazione di Wassermann sul siero di sangue, che in precedenza era stata positiva, riesce negativa; essa viene però eseguita in vicinanza ad un periodo di cura mercuriale. In considerazione dei dati anamnestici e data ancora la mancanza di precedenti cure arsenobenzoliche, si decide di praticare una serie di iniezioni endovenose di Neosalvarsan, sia allo scopo di chiarire la diagnosi di natura della splenomegalia con la prova terapeutica, sia per sfruttare l' energica azione ricostituente dell' arsenico. Anche in questo caso però la cura non esercita nessuna influenza sul tumore splenico e sulle condizioni generali del malato mentre si assiste ad un rapido peggioramento della crasi sanguigna sopratutto a carico dei leucociti, che in pochi giorni scendono da oltre diciassettemila a quattromila, per poi risalire lentamente alla norma con la sospensione dell' arsenobenzolo dopo la quarta iniezione (0,60)

Il decorso successivo della malattia chiarisce trattarsi di una linfogranulomatosi addominale a tipo epato-splenomegalico.

Concludendo, la terapia specifica e più specialmente arsenobenzolica, se è di notevole e rapido vantaggio nelle splenomegalie di natura sicuramente luetica, non spiega invece alcuna azione nelle splenomegalie secondarie di altra natura, e peggio è quasi sempre dannosa nelle splenomegalie primitive, determinando un rapido e progressivo aggravamento della crasi sanguigna, per lo più già in precedenza compromessa nelle svariate sindromi splenomegaliche. Ne deriva di conseguenza la necessità di una diagnosi esatta di natura, sempre difficile per altro in tema di splenomegalie e talora anche impossibile, ed ancora nei casi dubbi la necessità di una somma prudenza nell' impiego a scopo terapeutico degli arsenobenzoli, con particolare attenzione alla comparsa di modificazioni della crasi sanguigna.

CAPITOLO VII.

LA SIFILIDE DELL' APPARATO ENDOCRINO

Le cosidette ghiandole vascolari sanguigne, o ghiandole a secrezione interna, mentre sono assai di frequente interessate nell' eredo-sifilide così da determinare tutta una serie di svariati quadri morbosi, ancora mal noti od almeno noti soltanto in parte, sono invece per lo più rispettate dalla sifilide acquisita. Il che non toglie tuttavia che in pratica questa non possa determinare lesioni della tiroide, sia anatomiche che funzionali, a tipo quasi sempre di ipertiroidismo, solo eccezionalmente di ipotiroidismo, che non di rado coesistono con affezioni luetiche del sistema nervoso. Più raramente sono colpite le surrenali, che invece come è noto, rappresentano una delle sedi preferite dall' eredo-lue, per le sue lesioni, con manifestazioni anatomiche a tipo gommoso o sclerogommoso e manifestazioni cliniche di insufficienza surrenale.

Per quanto riguarda la terapia di queste forme non ho esperienza personale; gli autori che se ne sono occupati in generale affermano che meglio corrisponde la terapia mista mercuriale ed arsenobenzolica. È interessante ancora il fatto nettamente constatato che i basedoviani sifilitici, all' incontro dei comuni, trovano sempre notevole vantaggio dalla somministrazione di preparati iodici.

Così pure non ho esperienza personale in fatto di terapia delle manifestazioni articolari da sifilide, sia delle comuni artralgie del periodo secondario e della sifilide precoce, sia dello pseudoreumatismo poliarticolare sifilitico, che così bene simula nella sua sintomatologia il comune reumatismo poliarticolare acuto, sia infine delle forme più rare di monoartriti croniche e di artrite deformante, di incerta natura luetica, che capitano più spesso all' osservazione del chirurgo che non dell' internista.

Comunque per la diagnosi di queste forme articolari croniche ha grande importanza il criterio terapeutico, in quanto che mentre resistono ostinatamente alla terapia salicilica, sono invece bene influenzate e rapidamente dalla cura antiluetica, che generalmente ha ben presto ragione anche delle manifestazioni articolari più ostinate. Anche per queste forme articolari sembra che in pratica meglio corrisponda per i suoi brillanti risultati la terapia mista arsenobenzolica-mercuriale.

CAPITOLO VIII

LA FEBBRE SIFILITICA

Di maggiore importanza per l' internista ed assai più interessante è la cosidetta febbre sifilitica, che può presentarsi sotto le più svariate forme e che va innanzi tutto tenuta distinta dalle febbri che spesso accompagnano le manifestazioni luetiche a carico di altri organi ed in ordine di frequenza la sifilide del fegato, del polmone, e delle articolazioni, eccezionalmente la sifilide del rene e delle meningi, mai le lesioni sifilitiche degli apparati cardiovascolare e gastro-intestinale.

La febbre sifilitica intesa in senso stretto non è accompagnata da lesioni viscerali apprezzabili; invece essa determina un lento ma progressivo decadimento dell' organismo. Vanno in generale distinte, a scopo scolastico, quattro tipi di febbre sifilitica: 1) una febbre continua, detta anche tifosi sifilitica quando ha speciale carattere di gravità, rara, ad inizio brusco, senza nessuno dei sintomi che accompagnano d' abitudine l' infezione tifosa; 2) una febbre continua remittente o febbricola sifilitica propriamente detta; è la più frequente, si esacerba la sera, anzi per lo più nel pomeriggio, di rado supera i 38° C., scende poi durante la notte con sudori e freddo; è la forma più ostinatamente resistente alle cure non specifiche, decorre per mesi ed anche senza grave decadimento organico; 3) una febbre intermittente o pseudo-malarica, a tipo quotidiano; è pure abbastanza frequente, si inizia nel pomeriggio talora con lieve brivido, dura poche ore e cade con manifesto sudore; è naturalmente resistente anche al più intenso trattamento chininico; 4) infine una febbre atipica risultante dal succedersi o dal sovrapporsi degli altri tre tipi ora ricordati.

La diagnosi di febbre sifilitica è spesso ardua, potendo essa simulare le più diverse infezioni (tifo, malaria, tubercolosi, febbre melitense, setticemia, etc.). Occorre in ogni caso una accurata e prolungata osservazione clinica coadiuvata dalle opportune ricerche di laboratorio, sia per escludere le altre possibili infezioni, sia per affermare la sifilide. La reazione di Wassermann ha di solito nella febbre sifilitica una grande importanza riuscendo quasi sempre positiva; l' unico criterio diagnostico sicuro e però offerto dalla prova terapeutica, che si può ben dire non falla mai nelle vere febbri sifilitiche.

Non di rado difatti noi vediamo cedere, dopo appena qualche iniezione di arsenobenzolo o di calomelano, febbri ostinate che datavano da mesi e mesi e che avevano messo a dura prova l' acume del medico e la pazienza del malato.

Perchè tuttavia la cura specifica riesca stabilmente efficace non bastano poche iniezioni, anche se il risultato loro è stato sorprendente sul decorso della temperatura; questa riprenderebbe ben presto il suo ritmo se la cura specifica non venisse condotta a fondo, poichè la tendenza a risorgere ostinatamente è una delle caratteristiche principali della febbre sifilitica.

I migliori risultati anche in questo campo si ottengono con la cura mista. Io in generale

mi attengo alle iniezioni endovenose settimanali di Neosalvarsan o di Salvarsan argentico a dosi progressivamente crescenti, alternate con iniezioni intramuscolari di calomelano. Completato il primo ciclo di cura, ne intraprendo un secondo a distanza di sei mesi, seguito da un terzo ed anche più, fino a definitiva scomparsa della reazione di Wassermann, che per altro nella maggior parte dei casi di febbre sifilitica cede abbastanza presto. Così procedendo i risultati sono sempre buoni e non di rado mirabili, tanto da assistere in breve tempo a delle vere risurrezioni di organismi, che già si ritenevano irrimediabilmente compromessi.

Ricordo, fra i molti di mia osservazione, un caso riferentesi ad un colonnello di fanteria (Ma. A.) indirizzatomi or sono alcuni anni perchè gli praticassi un esame batteriologico e sierologico del sangue, dubitandosi di una infezione melitense. Egli presentava da ben otto mesi una ostinata febbricola quotidiana insorgente nel pomeriggio, talora preceduta da lieve brivido o da semplice sensazione di freddo, di rado sorpassante i 38°-38,5° C., e che di solito cedeva già dopo quattro o cinque ore con lieve sudorazione. Considerato dapprima come un malarico e quindi abbondantemente chininizzato per tutte le vie, trattato più tardi come un tubercoloso nei diversi ospedali e centri diagnostici per la specialità, ed inviato infine a Milano nel dubbio di una febbre di Malta, egli non aveva mai visto la sua febbre cedere per un sol giorno in otto mesi, nonostante tutte le cure sperimentate, e portava religiosamente con sè ad ogni nuova visita un diagramma della temperatura terribilmente lungo e scrupolosamente uniforme, a testimonianza della sua infermità. Raccolta brevemente la storia ed eseguito l' esame batteriologico del sangue richiestomi — che poi diede risultato del tutto negativo — esprimo all' a. il desiderio di visitarlo e gli pratico, su un vago indizio di qualche plejade ghiandolare, una reazione di Wassermann, che con grande sorpresa del paziente riesce intensamente positiva.

Propongo di intervenire con la terapia specifica, che viene immediatamente accettata e pratico la solita cura mista con iniezioni alternate di Neosalvarsan nelle vene e di calomelano nei muscoli. Dopo le prime due settimane, e quindi dopo le due prime iniezioni di Novarsenobenzolo (gr. 0,15-0,30) e due iniezioni mercuriali, la febbre ha del tutto ceduto, nè più è ricomparsa in seguito.

Le condizioni generali del malato, notevolmente deperito ma ancora abbastanza bene sanguificato, con la continuazione della suddetta terapia vanno riprendendo con sorprendente rapidità, sì che alla fine del primo periodo di cura, dopo dieci settimane, egli ha già riacquistato 14 Kg. di peso e può ritornare a prestar servizio in zona di operazioni. Dopo sei mesi di perfetto benessere la reazione di Wassermann nel sangue è ancora positiva; pratico un secondo periodo di cura analogo al primo e lo ripeto una terza volta nell' anno successivo. Il paziente non ha più avuto alcun disturbo, ha sempre atteso alle sue faticose occupazioni, la reazione di Wassermann nel sangue è scomparsa dopo il terzo periodo di cura e tale ancora permane a distanza ormai di anni.

In un caso analogo di recente curato, in condizioni assai più gravi per l' estrema debolezza dell'a. (G. Gina, di anni 42) e per la coesistenza di fatti settici, ottenni risultati altrettanto brillanti e rapidi ricorrendo alla terapia mista (mercuriale-arsenobenzolica) contemporanea, associando cioè il Ciarsal al Neargirolo, somministrati ogni 4-5 giorni con iniezioni endovenose contemporanee, a dosi progressive, secondo le indicazioni esposte nella parte generale.

Ed altri casi ancora potrei ricordare di febbricole quotidiane, sia a tipo remittente che a tipo intermittente, considerate volta a volta come legate a processi tubercolari miti, latenti, per lo più ghiandolari, oppure a coliti croniche e nei quali, svelata od intuita la sifilide, la cura specifica mista ha dato brillanti e definitivi risultati.

Sono forse anzi questi i casi in cui il giudizio diagnostico preciso di natura dell' affezione più rapidamente conduce alla guarigione. Ricorderò per ultimo il caso di una piccola austrialiana dodicenne (d' Hard. M.) che dopo due anni di un'ostinata febbricola a tipo continuo remittente, accompagnata da cospicuo e progressivo decadimento generale dell'organismo, giudicata dai medici di natura tubercolare e probabilmente ghiandolare, venne dalla madre italiana condotta fra noi, nella speranza che il clima e l' aria delle nostre montagne potessero operare il miracolo di ritornare alla piccola la salute.

Il rilievo all' esame obbiettivo della ammalata, in preda a profonda cachessia, di qualche nota di eredo-lue e la reazione di Wassermann positiva nel sangue mi spingono ad intraprendere la cura specifica, che data l' età e le gravi condizioni generali della malata, viene limitata al

mercurio, somministrato prevalentemente per via cutanea. Anche in questo caso si ebbero risultati mirabili sull' andamento della temperatura dapprima, sulle condizioni generali dell' a. in seguito, che ritornarono rapidamente normali e che tali persistono a distanza di quasi due anni, mentre la reazione di Wassermann è scomparsa, così che la piccola malata, ormai diventata signorina, sta per riprendere il viaggio di ritorno al lontano paese nativo.

CAPITOLO IX.

LA SIFILIDE DEL SISTEMA NERVOSO

Ho lasciato per ultimo il capitolo della terapia della neurosifilide, sia perchè è il più importante e complesso, sia perchè richiede una trattazione a sè, in rapporto alle numerose questioni patogenetiche e diagnostiche che coinvolge e che in parte almeno differenziano la sifilide del sistema nervoso dalle altre lesioni viscerali luetiche sin qui passate in rassegna.

La sua importanza e la sua complessità sono tali che richiederebbero da sole una apposita monografia ; ragioni di opportunità e di tempo mi obbligano a restringermi alle sole questioni generali, fondamentali anzi, rinunciando alle questioni di dettaglio anche se talora importanti, alla trattazione separata delle singole forme morbose ed alla casistica personale.

Non è difatti possibile intrattenersi sulla terapia della neurosifilide, senza ricordare almeno le questioni fondamentali riferentisi alla patogenesi ed alla clinica delle svariate lesioni che la sifilide può determinare nei centri nervosi, poichè è soltanto la loro conoscenza quella che potrà almeno parzialmente chiarirci le difficoltà e gli insuccessi che s' incontrano nella terapia di queste forme. Queste difficoltà sono tali infatti da conferire, anche dal punto di vista puramente terapeutico, una impronta speciale alla sifilide del sistema nervoso, che la differenzia dalle altre forme di sifilide viscerale di cui abbiamo sopra trattato.

È noto che fino a non molti anni fa una parte delle affezioni sifilitiche del sistema nervoso e in modo speciale le due affezioni principali per frequenza ed importanza, tabe e paralisi, venivano considerate come dipendenti soltanto in modo indiretto dalla sifilide, come malattie parasifilitiche, ad etiologia ignota, donde una limitazione puramente sintomatica della terapia.

In seguito, la positività della reazione di Wassermann nel sangue e nel liquido cefalo-rachidiano, la prova biologica affermante la possibilità di infettare scimmie con sostanza cerebrale di paralitici (LANDSTEINER e POLTZER 1908) ed infine la dimostrazione della presenza del treponema specifico nei centri nervosi di tabetici e paralitici, data nel 1913 da NOGUCHI e MOORE, hanno fatto definitivamente tramontare il concetto vago della parasifilide, dimostrando in modo perentorio trattarsi di affezioni di natura sifilitica, sebbene per molti caratteri clinici ed anatomici diverse dalle altre affezioni luetiche viscerali.

Di logica conseguenza alla pura terapia sintomatica e peggio ancora al nichilismo terapeutico invalso fino allora in tema di neurosifilide, subentrò ben presto il concetto della curabilità delle dette affezioni nervose e quindi si iniziò l' epoca della cura specifica. I risultati però di questa, pur tenacemente condotta, al contrario di quanto contemporaneamente avveniva per le altre affezioni sifilitiche tardive, furono assai controversi, per non dire peggio. Con maggior precisione si vide ben presto che accanto a forme di neurosifilide che cedono alla cura specifica, ve ne sono altre, e proprio le più importanti e le più frequenti, che resistono alla più energica ed ostinata terapia. Donde numerose discussioni e non meno numerose ipotesi, incolpanti volta a volta degli insuccessi i vari sistemi terapeutici seguiti, le diverse vie usate, le dosi, le qualità dei rimedi etc. Ipotesi per altro facilmente demolibili alla prova dei fatti, tanto che da molti studiosi si convenne in una nuova ipotesi di lavoro, nella necessità cioè di doversi ammettere la esistenza di due diversi virus sifilitici, l' uno dermotropo, l' altro neurotropo, per potere spiegare le peculiarità anatomiche e cliniche della neurosifilide e la sua abituale resistenza alla cura specifica.

È questa l' ipotesi, per così dire, di attualità ; essa risolverebbe tutti i dubbi che ancora avvolgono la sifilide del sistema nervoso, ove naturalmente fosse dimostrata vera. Peccato invece che la sua dimostrazione sia ancora ben lontana dall'essere raggiunta !

A suo sostegno vengono portati tanto argomenti di indole clinica, quanto argomenti di indole sperimentale.

Fra i primi figurano : il così detto contagio similare e cioè la constatazione di individui

infettatisi ad una stessa fonte che hanno tutti contratto sifilide nervosa (tabe o paralisi); la sifilide degli indigeni, o meglio della razza nera, nella quale mentre sono frequenti le lesioni cutanee e mucose gravi, ulcerose, mutilanti, non si osservano mai localizzazioni nervose. Ed ancora: l'infezione primaria mite od abortiva e cioè la mancanza o meglio la fugacità degli accidenti primari e secondari nei futuri tabetici e paralitici; la inefficacia della cura specifica, in quantochè si possono stabilire gravi lesioni nervose anche in individui che si sono scrupolosamente curati fin dall'inizio dell'infezione e per lungo tempo successivo, ed infine la possibilità di una reinfezione e cioè della comparsa di manifestazioni cutanee primarie in paralitici o tabetici conclamati.

Fra gli argomenti sperimentali meritano speciale attenzione i recenti risultati nelle ricerche di LEVADITI e A. MARIE, secondo i quali mentre il virus dermotropo determina nel coniglio la solita ulcera con conseguenti lesioni vascolari ed orchite sifilitica, il virus neurotropo invece presenta una incubazione assai lunga, con lesioni iniziali locali modestissime.

D'altra parte i conigli infettati con un virus determinato e successivamente passati a guarigione mediante la cura specifica, mentre restano refrattari verso il virus col quale furono trattati, sono invece ancora sensibili all'altro.

Queste esperienze certo suggestive meritano però conferma; non dobbiamo difatti dimenticare che altri argomenti sperimentali in precedenza avanzati a sostegno della dualità del virus sifilitico sono caduti in seguito ad ulteriori e più precise ricerche. Così l'affermazione che con i treponemi dei paralitici (virus neurotropo) ad esempio, non è possibile infettare i conigli, che sono invece sensibilissimi al virus dermotropo, è stata poi contraddetta dalle successive ricerche di NOGUCHI e più tardi da quelle di UHLENHUTH e MULZER. Questi autori difatti facendo uso di quantità notevolmente maggiori di corteccia cerebrale di paralitici sono riusciti a riprodurre nel coniglio la tipica orchite sifilitica.

Nè gli argomenti sopra ricordati di indole clinica vanno immuni da facile critica. Così al fenomeno del contagio similare si può obbiettare che ben di rado in pratica è possibile dimostrarlo con sicurezza e che in ogni caso esso rappresenta la eccezione, potendosi trattare di pure coincidenze. Alla stessa stregua vanno considerati i rari casi di moglie e di figli di paralitici progressivi che ammalano della stessa forma, poichè in generale la eredo-lue dei paralitici e dei tabetici per nulla si differenzia da quella della comune sifilide. Nel valutare poi le manifestazioni sifilitiche degli indigeni o meglio della razza nera bisogna tener conto sopratutto del terreno, in rapporto al fatto che la razza nera è attualmente assai più sensibile della bianca all'infezione sifilitica, cosicchè sono in essa frequenti e facili le gravi manifestazioni esterne spesso a tipo distruttivo, che un tempo erano di comune osservazione anche fra i bianchi. D'altra parte non è raro che l'europeo, meno sensibile, infettandosi alla stessa fonte del nero, a differenza di questo, non presenti lesioni cutanee gravi, mentre più tardi può facilmente diventare tabetico o paralitico.

Sta di fatto che generalmente la sifilide nervosa non è preceduta che da lesioni cutanee e mucose lievi e talora forse anche mancanti; ma è appunto per questo che trattandosi in generale di infezione sifilitica ignorata o larvata, essa viene quasi sempre mal curata e spesso anche non curata ai suoi inizi. Il che non toglie, naturalmente, che in pratica non sia dato di osservare forme di tabe e di paralisi progressiva in individui che si sono scrupolosamente ed a lungo curati fin dall'inizio della infezione; si tratta però di casi eccezionali forse legati ad una particolare resitenza del virus al rimedio specifico, i quali non che essere propri della infezione luetica, sono anzi di frequente osservazione in tutte le malattie infettive.

Possiamo invece considerare come regola generale la seguente: che un sifilitico ben curato fin dall'inizio, ed a lungo in seguito, ha assai poche probabilità di diventare un tabetico od un paralitico, mentre lo possono diventare con facilità i soggetti che si sono poco o mal curati, avendo per lo più presentato manifestazioni primarie minime e secondarie nulle.

Si aggiunga a queste considerazioni, che in pratica capita di frequente di osservare lesioni sifilitiche del sistema nervoso con manifestazioni contemporanee luetiche tipiche a carico di altri visceri — è frequentissima ad esempio la associazione tabe ed aortite —, il che richiederebbe secondo l'ipotesi dualista un contagio contemporaneo di più virus, difficile in pratica a verificarsi.

Resta l'argomento della reinfezione che non è però ancora sicuramente dimostrato, mentre d'altra parte i tentativi sperimentali di reinfettare paralitici progressivi con virus provenienti

da gravi manifestazioni cutanee in atto, hanno dato sinora risultati negativi (KRAFT-EBING, SICARD).

Nè la clinica, nè l'esperimento parlano quindi in favore della supposta dualità del virus sifilitico, mentre le piccole modificazioni che si possono osservare nella biologia e forse anche nella morfologia del germe, non sono tali da meravigliare, quando soltanto si ricordi quanto avvenne per altri germi patogeni ben noti, quanto grande cioè sia la facoltà di adattamento di uno stesso germe ai diversi terreni in cui viene a svilupparsi, fino a potersi avere modificazioni profonde nella sua biologia ad anche nella sua stessa forma ; un esempio solo, fra molti, quello del bacillo di Koch.

Allo stato attuale delle nostre conoscenze per spiegare la diversità delle manifestazioni luetiche che si svolgono nei diversi organi, piuttosto che alla ipotesi della dualità del virus, attraente ma che non regge alla prova dei fatti, dobbiamo ancora oggi ricorrere alle vecchie nozioni della diversità del terreno nel quale il germe viene a svolgersi e della diversa sua virulenza.

Così il treponema che per condizioni speciali, siano queste dipendenti dal fattore razza oppure dal fattore sociale od anche soltanto da quello individuale, viene a fissarsi a livello dei centri nervosi, quivi trova un terreno di sviluppo particolarmente favorevole, ricco sopratutto di lipoidi e di grassi fosforati, per cui è probabile che il germe possa facilmente acquistare nuovi caratteri di resistenza alle solite cure specifiche.

È un fatto ben noto che la sifilide nervosa, o meglio che determinate forme di sifilide nervosa colpiscono di preferenza i lavoratori intellettuali, gli affaticati dello spirito, i deboli nervosi, in una parola sono funzione diretta del grado di civiltà, anche se da qualcuno si ritiene che più ancora del fattore sociale abbia importanza il fattore razza nello stabilirsi della neurosifilide.

E qui torna opportuno ricordare a grandi linee la storia della sifilide ; quando questa malattia invase l'Europa si comportò dapprima come una malattia infettiva acuta determinando delle vere epidemie, non di rado seguite da rapida morte, con manifestazioni esterne quasi sempre imponenti ; col passare degli anni, dei secoli anzi, essa si andò lentamente trasformando in una malattia estremamente cronica, con decorso mite e manifestazioni esterne generalmente assai attenuate, mentre di pari passo andavano diventando sempre più frequenti e svariate le manifestazioni viscerali lontane, ed ultime fra queste le manifestazioni nervose. Si direbbe quindi che la razza bianca si sia andata lentamente immunizzando verso la infezione sifilitica od almeno verso le sue manifestazioni precoci esterne, una volta così imponenti e che ancora oggi lo sono nei paesi tropicali, dove la sifilide è arrivata in epoca assai più recente e dove ancora oggi mancano, come si disse, quasi totalmente le gravi affezioni del sistema nervoso.

La abituale mitezza e talora forse anche la totale mancanza delle manifestazioni precoci nella infezione sifilitica attuale della razza bianca, ha fatto sì che il numero delle sifilidi ignorate e più ancora delle sifilidi mal curate sia di gran lunga aumentato e quindi di pari passo si sia reso più facile lo stabilirsi delle sifilidi viscerali tardive ed in particolare della neuro-sifilide, l'ultima a comparire e la più ostinata nella sua evoluzione, come quella che è sopratutto conseguenza di una cura deficiente e peggio mancata.

Di capitale importanza dal punto di vista terapeutico è pure la conoscenza delle varie forme cliniche che può assumere la sifilide del sistema nervoso o meglio ancora, poichè non vi ha, si può dire, sindrome morbosa del sistema nervoso centrale e delle meningi, che non possa essere simulata dalla sifilide, della patogenesi della neurosifilide.

La tendenza attuale, nonostante tutti gli inconvenienti derivanti da una eccessiva schematizzazione, porta a distinguere le lesioni sifilitiche dei centri nervosi dal punto di vista patogenetico in due grandi categorie.

Nella prima la lesione luetica è primitivamente vascolare e sopratutto arteriosa, e solo secondariamente diventa parenchimatosa, è questo il tipo classico della neurosifilide ; nella seconda invece le lesioni sono primitivamente parenchimatose, degli elementi nobili cioè, e solo secondariamente vascolari, è questo il tipo classico della parasifilide, della tabe cioè e della paralisi progressiva.

In entrambi i casi però il germe infettante arriva sempre ai centri nervosi per la via vascolare ; soltanto nel primo caso si arresterebbe alle pareti vasali determinandovi lesioni più o meno gravi, che solo in secondo tempo condurrebbero ad alterazioni degli elementi nobili

del sistema nervoso. Nel secondo caso invece il germe supererebbe la barriera vascolare senza determinarvi lesioni apprezzabili o meglio determinandovi soltanto lesioni transitorie, arriverebbe quindi già precocemente nel parenchima determinandovi lesioni primitive degli elementi nobili.

Ed ancora, nel primo caso le lesioni vascolari possono essere diffuse (meningo-vascolarite generalizzata) oppure localizzate, con trombosi, ectasie, rotture di vasi e conseguenti manifestazioni cliniche svariatissime a seconda della sede e dell' entità delle lesioni; nel secondo caso invece le lesioni di solito interessano speciali territori dei centri nervosi, sono per lo più sistematizzate e determinano quindi quadri clinici con sintomatologia tipica e sufficientemente costante.

A questa distinzione patogenetica dottrinale, si può facilmente obbiettare che la realtà pratica, anatomica e clinica, ha dimostrato come di fatto esista un unico tipo di lesione sifilitica del sistema nervoso, nel quale tutti i tessuti, parenchimatoso, vascolare e connettivale, che costituiscono i centri nervosi, partecipano al processo morboso. Ed ancora, che non esistono in pratica lesioni parenchimatose dei centri nervosi le quali non siano precedute da una lesione meningea, come sta a dimostrarlo l' esame metodico del liquido cefalo-rachidiano; e difatti sarebbe strano che il treponema potesse attraversare le delicate pareti vascolari senza lederle.

Ma anche ammettendo con molti studiosi una patogenesi unica per la sifilide del sistema nervoso, sta di fatto che vi sono casi in cui predominano in modo assoluto le lesioni vascolari, tanto da poterli in pratica considerare come esclusivamente tali, e casi invece in cui predominano in modo altrettanto assoluto le lesioni parenchimatose. Il che basta a rendere ragione dei risultati profondamente diversi, che la terapia specifica usualmente condotta raggiunge d' abitudine nei due tipi fondamentali di lesioni.

Per la diagnosi di neurosifilide, accanto si intende alla conoscenza dei ben noti e svariati quadri morbosi che essa può presentare, sono andati acquistando in questi ultimi anni sempre maggiore importanza i cosidetti segni umorali, riferentisi all' esame del sangue e più ancora a quello del liquido cefalo-rachidiano. È sopratutto grazie ad essi anzi che noi oggi possiamo non di rado stabilire la diagnosi precoce delle suddette lesioni anatomiche, quando ancora le manifestazioni cliniche, che ne saranno conseguenza, sono latenti od incerte. La loro conoscenza è quindi indispensabile per il pratico.

La reazione di Wassermann sul siero di sangue, di tanto valore nella comune sifilide viscerale, non ha invece che una importanza relativa nella sifilide del sistema nervoso; essa difatti non di rado manca del tutto in casi sicuramente positivi, oppure può essere presente in un sifilitico senza per questo che le lesioni nervose che egli presenta siano necessariamente dipendenti dalla lue. Importanza di gran lunga maggiore ha in questi casi la reazione di Wassermann sul liquido cefalo-rachidiano; quando è positiva essa anzi rappresenta un criterio di certezza per la neurosifilide, poichè gli anticorpi passano facilmente nel liquido cefalo-rachidiano, non solo, ma sembrano mantenervisi più stabilmente che non nel sangue.

Se non che la reazione di Wassermann compare tardivamente nel liquido cefalo-rachidiano e la sua assenza quindi non vale ad escludere le lesioni specifiche precoci dei centri nervosi e sopratutto le lesioni iniziali. Ma a questo proposito fortunatamente ci soccorrono la ricerca delle albumine e l' esame istologico del liquido cefalo-rachidiano.

L' aumento di albumine e più ancora di globuline nel liquido cefalo-rachidiano compare precocemente e sta anche da solo ad indicare una profonda alterazione nell' intima compagine dei centri nervosi. Da solo però questo segno, troppo generico, non ha che scarso valore per la diagnosi delle forme sifilitiche; acquista invece grande valore come tale, quando è accompagnato dalla linfocitosi, con o senza presenza di plasmacellule, che compare in secondo tempo ed acquista infine valore di assoluta certezza quando è accompagnato dalla reazione di Wassermann, che, come si è detto, compare soltanto più tardi.

L' esame metodico del liquido cefalo-rachidiano è quindi in pratica di una importanza enorme; deve essere per quanto è possibile istituito precocemente non solo ma quando è necessario anche metodicamente ripetuto, costituendo una vera biopsia dei centri nervosi.

Iperalbuminosi, iperlinfocitosi e reazione di Wassermann nel liquido cefalo-rachidiano rappresentano difatti i tre segni umorali fondamentali della neurosifilide; ad essi dagli autori, specie americani, si tende ad aggiungere una nuova reazione, quella di LANGE all'oro colloidale,

che in pratica tuttavia non presenta vantaggi notevoli in confronto della Wassermann alla quale corrisponde nei risultati, e che è meno facile di praticare in rapporto alla difficoltà tecnica di prepararsi una soluzione di oro colloidale attiva e relativamente stabile.

Maggiore importanza va invece acquistando in questi ultimi tempi la reazione al benzoino colloidale, di più semplice esecuzione e che nei suoi risultati sembra corrispondere con sufficiente esattezza a quelli della R. W.

I tre segni umorali suddetti, iperalbuminosi, iperlinfocitosi, e reazione di Wassermann sul liquido cefalo-rachidiano, compaiono d' abitudine nell' ordine ed invece scompaiono sotto l' azione della cura specifica, nell' ordine inverso, quando tuttavia scompaiano, perchè si danno casi specialmente nella paralisi progressiva nei quali anche la cura più ostinata talora non riesce a far scomparire neppure la reazione di Wassermann dal liquido cefalo-rachidiano.

La metodica esplorazione del liquido cefalo-rachidiano non ha quindi importanza soltanto dal punto di vista diagnostico ma lo ha ancora da quello terapeutico, in quanto che ci permette, con le modificazioni dei segni suddetti, di renderci conto sufficientemente esatto dell' andamento della malattia anche in assenza dei segni clinici. Essa è realmente l' indice della efficacia della cura intrapresa ed ancora il migliore criterio prognostico di cui disponiamo. Inutile aggiungere che fra le modificazioni suddette del liquido cefalo-rachidiano, caratteristiche della neurosifilide, la reazione di Wassermann positiva è quella che ha il significato prognostico più cattivo, specialmente se riesce positiva già a piccole dosi.

Di tutte le manifestazioni viscerali tardive da lue, la neurosifilide è certamente e di gran lunga la più resistente alla cura specifica ; si è per questo che l' ideale della terapia sarebbe la sterilizzazione dell' organismo prima che il treponema abbia ad invadere i centri nervosi. Ma purtroppo questa profilassi ideale della neurosifilide non è nè facile, nè sempre possibile, e quindi in pratica dobbiamo chiedere alla cura specifica tutto quanto essa è capace di dare contro le tenacissime lesioni del sistema nervoso.

Abbiamo già visto come la terapia della neurosifilide e più specialmente quella della così-detta parasifilide, prima delle attuali conoscenze etiologiche, fosse una terapia assai semplicista, per non dire del tutto nichilista, limitandosi quasi sempre al sollievo della sintomatologia soggettiva. Stabilita la natura luetica anche della così detta parasifilide, si iniziò pure in questa la terapia specifica, dapprima coi preparati mercuriali somministrati per via gastrica e cutanea, più tardi coi sali solubili e meno spesso con gli insolubili di mercurio somministrati per via ipodermica, associati ai preparati jodici.

I risultati furono assai incerti, gli insuccessi anzi rappresentarono la nota dominante, così che lo scetticismo in tema di terapia specifica della neurosifilide regnava quasi assoluto, quando i nuovi preparati arsenobenzolici fecero il loro trionfale ingresso nella terapia della sifilide. La loro applicazione alla cura delle manifestazioni luetiche del sistema nervoso si iniziò e fu seguita nei primi tempi col più vivo entusiasmo ; assai presto, troppo presto anzi, si proclamarono raggiunti risultati mirabili, quasi miracolosi, cosicchè sembrò che l' arsenobenzolo dovesse detronizzare del tutto il mercurio. Poi anche in questo campo, sopratutto anzi in questo campo, subentrarono la resipiscenza e più ancora un eccessivo scoraggiamento.

In realtà anche nella neurosifilide l' arsenobenzolo, opportunamente usato dà quanto, e forse anche più, di quel che non dia il mercurio, soltanto in nessun caso dobbiamo chiedere ad esso, ed in generale alla cura specifica, più di quello che non permettano le condizioni anatomiche e la natura delle lesioni che si hanno da combattere.

I risultati terapeutici, come è troppo naturale, varieranno profondamente a seconda della localizzazione e della origine, o meglio a seconda del tipo anatomico delle lesioni determinate dalla sifilide nei centri nervosi. Così se, ad esempio, la arterite luetica, non trombosante nè ectasiante, sarà bene e facilmente influenzata dalla cura, se la meningo-vascolarite ed ancora se le manifestazioni gommose potranno guarire, invece le forme sclerose, distruttive e degenerative avanzate non potranno essere che assai scarsamente influenzate.

Ma anche di fronte a queste lesioni non bisogna mai disperare della cura specifica, che dovrà essere applicata in ogni caso anche se non di rado assisteremo alla fatale evoluzione della forma morbosa, nonostante le più energiche cure.

Alla terapia specifica e sopratutto all' arsenobenzolica non si è soltanto rimproverato di essere inefficace di fronte alla neurosifilide tardiva, ma si è ancora rimproverato da alcuni

di spesso favorire, quando è applicata per tempo, la evoluzione della sifilide verso le manifestazioni terziarie e più specialmente verso le localizzazioni nervose, che, si afferma, sarebbero diventate sempre più frequenti dopo l' avvento della cura arsenobenzolica. E così si citano a sostegno di questo modo di vedere casi di tabe e di paralisi progressiva precocemente stabiliti in soggetti trattati nel periodo secondario con iniezioni endovenose di arsenobenzolo a dosi progressive, ed è generalmente ricordato il caso di MAHAIN nel quale sarebbe insorta una tipica paralisi progressiva a solo un anno di distanza dalla manifestazione sifilitica primaria curata con ben otto grammi di Neosalvarsan per le vene.

In realtà ad un esame sereno bisogna convenire che si tratta di casi assolutamente eccezionali nell' immenso e sempre più vasto campo della sifilide. Se oggi difatti i nevrologi osservano, come pare, un notevole aumento della neurosifilide i sifiloiatri d' altra parte ben sanno in quale enorme proporzione siano in questi ultimi anni andati crescendo i sifilitici. A questo fenomeno generale e forse ancora alla odierna maggiore sicurezza e facilità di diagnosi, ben più che alla introduzione dei nuovi rimedi, è da attribuire il numero sempre crescente delle sifilidi nervose. Che poi l' arsenobenzolo non possa essere causa di neurosifilide precoce, lo dimostra il fatto che casi identici a quelli ricordati erano ben noti anche prima del suo avvento in terapia, mentre d' altra parte si sa che è proprio l' arsenobenzolo, opportunamente somministrato, quello che dà i migliori risultati nella cura di queste manifestazioni nervose precoci da sifilide.

L' esperienza e la osservazione serena dei fatti hanno ormai nettamente dimostrato che le manifestazioni nervose sono in generale da attribuire alle cure specifiche iniziali insufficienti per quantità e per durata, non solo, ma forse ancora ai rimedi molto attivi quando vengono somministrati a dosi singole troppo deboli, o per brevi periodi, oppure a periodi interrotti da troppo lunghi intervalli.

Cosicchè per il neurotropismo precoce da sifilide, sono sopratutto da temere i rimedi ad azione debole, i rimedi energici se somministrati per vie improprie, le piccole dosi di rimedi attivi, le serie uniche o troppo distanziate di cura. La terapia quindi delle manifestazioni precoci da sifilide deve essere intrapresa con rimedi attivi ed a dosi forti e perseguita energicamente con intervalli brevi, associando, quando non esistono speciali controindicazioni, i due rimedi specifici o contemporaneamente o meglio ancora facendo precedere un breve periodo di iniezioni mercuriali, allo scopo di rendere meno facile le neurorecidive oppure la comparsa del fenomeno di Herxheimer, ed insistendo tenacemente nella cura fino alla totale scomparsa dei segni clinici e più ancora dei segni serologici da parte del liquido cefalo-rachidiano.

Se la terapia mista, arsenobenzolica per via endovenosa e mercuriale con iniezioni intramuscolari di sali insolubili od anche con frizioni di unguento mercuriale a lungo condotte, trova la sua netta indicazione nella maggior parte delle forme di sifilide nervosa, con l' unica condizione di essere intensa e perseguita con brevissimi periodi di intervallo, per alcune forme invece essa è ancora discussa nella sua applicazione ed incerta nei risultati.

Nessun dubbio ormai che la cura mista dia ottimi risultati in tutte le forme precoci ed in molte forme tardive di neurosifilide ; ricordo le affezioni meningee, le meningo-vascolariti, le meningo-mieliti, le meningo encefaliti, le mesencefaliti, le affezioni dei nervi periferici, le radicoliti, le stesse svariate localizzazione gommose, nelle quali ultime per altro se la cura specifica può far scomparire la gomma completamente e quindi le manifestazioni da tumore, non può certo riparare gli elementi nobili distrutti dalla neoformazione. Ed ancora ricordo le lesioni arteriose localizzate, nelle quali però i risultati terapeutici saranno in rapporto non soltanto col tipo della lesione arteriosa, ma sopratutto con la sua sede ; così che se la terapia varrà ad arrestare l' estensione e talora anche migliorare le condizioni della lesione arteriosa, non potrà in ogni caso riparare i fatti distruttivi già stabilitisi nei centri nervosi a seguito delle lesioni arteriose in causa.

Nei casi ora ricordati di sifilide cerebrale io mi attengo in generale al seguente sistema terapeutico, dico in generale, perchè se è canone fondamentale in tema di terapia della sifilide viscerale che la cura specifica debba nei suoi dettagli adattarsi ai singoli casi, questo vige in modo speciale per la sifilide del sistema nervoso.

Stabilita la diagnosi di sede e di natura dell' affezione, presa esatta cognizione delle condizioni del liquido cefalo-rachidiano con l' esame fisico-chimico, microscopico e serologico, pratico in primo tempo, per la ragione sopraesposta, un breve periodo di cinque o sei iniezioni

intramuscolari di calomelano o di salicilato di mercurio, quindi intraprendo la cura mista, con iniezioni endovenose settimanali di Neosalvarsan a dosi progressivamente crescenti alternate, ma più spesso seguite in secondo tempo, da iniezioni intramuscolari di calomelano o di salicilato di mercurio.

In un primo periodo di cura vengono in media introdotti cinque grammi di Neosalvarsan e praticate da 10 a 12 iniezioni di sali insolubili mercuriali. Segue cura iodica per uno o due mesi e quindi, previo nuovo esame del liquido cefalo-rachidiano, un secondo periodo di cura analogo al precedente. L' indirizzo generale terapeutico ancora più che in base ai segni clinici viene in questi casi regolato in base alla metodica esplorazione del liquido cefalo-rachidiano, eseguita regolarmente prima di intraprendere ogni nuovo periodo di cura, con speciale riguardo alla reazione di Wassermann, alla linfocitosi ed al tasso dell' albumina.

In generale bastano tre periodi di cura succedentisi a brevi intervalli per raggiungere le attese modificazioni del liquido cefalo-rachidiano e sopratutto la scomparsa della reazione di Wassermann. Nei casi più ostinati dopo un nuovo e più lungo periodo di riposo della durata di parecchi mesi ed anche di un anno, si riprende una nuova serie di periodi di cura analoghi ai suddetti, fino ad arrivare almeno alla scomparsa della reazione di Wassermann.

Ho quasi sempre avuto buoni risultati, in queste forme particolarmente ostinate, sostituendo al Neosalvarsan il Salvarsan argentico a dosi progressive da 5 a 25 ctg. sempre nelle vene fino alla quantità totale di uno e mezzo o due grammi. Ancora, dopo il primo periodo di cura invece delle iniezioni intramuscolari di preparati insolubili di mercurio, si possono usare con buoni risultati i preparati solubili (biioduro, cianuro di mercurio, etc.) meglio tollerati dai pazienti, associati magari al preparato arsenobenzolico sotto forma di Ciarsal, od anche le frizioni mercuriali, che praticate sistematicamente ed a lungo corrispondono in generale assai bene.

In qualche caso ostinatamente ribelle alla cura mista ho anche ricorso con vantaggio ad una terapia empirica, ma non di rado realmente efficace, voglio dire alla somministrazione delle acque del Pollini, rimedio vecchio ma in ogni caso scevro di pericoli e che può essere usato con piena fiducia anche se la sua precisa composizione resta ignorata. Ricordo a questo proposito un caso (Bl. A.) di grave paraplegia da meningo-mielite luetica, nel quale la reazione di Wassermann nel liquido cefalo-rachidiano, che resisteva ostinatamente positiva anche dopo parecchi periodi di cura con Neosalvarsan — il Salvarsan argentico non era ancora noto — e con preparati mercuriali, cedette rapidamente nè più ricomparve, dopo un periodo di cura con acque del Pollini, contemporaneamente ad un notevole miglioramento nella sintomatologia clinica.

Fra le manifestazioni sifilitiche del sistema nervoso bene influenzabili dalla cura mista, voglio ancora particolarmente ricordare le mesencefaliti, poichè oltre ad essere abbastanza frequenti, con tutta la loro svariata sintomatologia clinica, in questi ultimi anni andarono non di rado confuse con la encefalite epidemica cosidetta letargica. Nelle recenti epidemie difatti di questa forma mesencefalica, ad etiologia ancora ignota, un eccessivo semplicismo diagnostico ha non di rado condotto ad errori di diagnosi etiologica, attribuendo alla forma epidemica casi che invece erano in dipendenza di pregressa infezione luetica. Almeno così ritengo debbano venire interpretati i numerosi casi di mesencefalite supposta epidemica, riferiti dagli autori specialmente tedeschi, nei quali si ottennero guarigioni mirabilmente rapide con la terapia arsenobenzolica.

La mesencefalite sifilitica difatti può simulare quasi perfettamente la sintomatologia della forma epidemica, così che in pratica mai dobbiamo dimenticare la possibilità di una etiologia luetica. anche nei casi più tipici di mesencefaliti con oftalmoplegia, stato letargico etc.

Ricordo a questo proposito due casi capitati alla mia osservazione durante lo scorso anno. Nel primo si trattava di una donna di 51 anni (Don. G) presentante oftalmoplegia, parestesie nel campo del trigemino, paralisi dell' oculo-motore esterno di destra, stato semistuporoso, con notevole decadimento generale della nutrizione, senza precedenti anamnestici luetici. Considerata dapprima come affetta da encefalite letargica, si era allora in pieno periodo epidemico, riconosciuta più tardi per luetica, con reazione di Wassermann intensamente positiva nel sangue e nel liquido cefalo-rachidiano, venne sottoposta ad energica cura specifica arsenobenzolica-mercuriale. Già dopo il primo periodo di cura i disturbi a carico dei nervi

cranici erano del tutto scomparsi e lo stato generale notevolmente migliorato: dopo il secondo periodo la Wassermann scomparve dal sangue e dopo il terzo anche dal liquido cefalo-rachidiano; persistette invece e persiste tuttora lieve linfocitosi ed aumento delle globuline.

Il secondo caso si riferisce a un uomo di 65 anni (Sar. C.) presentante cefalea ostinata, ptosi palpebrale bilaterale, diplopia, parestesie nel campo del trigemino, astenia spiccata, e grave decadimento della nutrizione generale. Lues ignorata; reazione di Wassermann positiva nel sangue e nel liquido c. r. Anche in questo caso, considerato a lungo per encefalite epidemica, grazie alla cura specifica condotta in modo pressochè analogo a quello del caso precedente, ma con minore intensità dato lo stato generale pessimo dell'ammalato, si sono ottenuti risultati ottimi e che tali ancora permangono, con la scomparsa che ritengo definitiva della Wassermann tanto dal sangue che dal liquido cefalo-rachidiano.

CAPITOLO XI.

LA SIFILIDE DEL SISTEMA NERVOSO (*Continuazione*)

Ben diversi purtroppo sono i risultati che ci attendono dalla cura specifica nella tabe e nella paralisi progressiva e cioè proprio nelle due forme più importanti e più gravi della sifilide del sistema nervoso. Anche difatti a voler essere ottimisti è innegabile che i risultati terapeutici fin qui ottenuti, nonostante tutti gli sforzi e le nuove vie tentate per la introduzione dei rimedi, si possono allo stato attuale delle nostre conoscenze ritenere assai modesti per la tabe, almeno nella sua sintomatologia essenziale, e quasi nulli per la paralisi progressiva.

Nella tabe infatti se possiamo registrare buoni risultati della terapia per quanto riguarda le manifestazioni dolorose della malattia, con scomparsa dei dolori folgoranti, delle parestesie, delle crisi tabetiche, dei disturbi urinari, della impotenza, etc., la cura non riesce però a modificare i sintomi fondamentali della malattia, che permangono immutati o quasi, anche dopo la più energica ed insistente terapia. I casi riferiti nella letteratura di modificazioni permanenti dei riflessi tendinei o dei fenomeni pupillari in seguito alla cura specifica, non hanno fin qui ricevuto sufficienti conferme perchè possano essere presi in seria considerazione, di fronte alla falange degli insuccessi, cosichè oggi noi possiamo ritenere che la tabe conclamata nei suoi fenomeni clinici essenziali non è influenzata dalla cura specifica.

Anche più sconfortanti sono i risultati che ci attendono nella cura della paralisi progressiva, la più terribile delle malattie sifilitiche del sistema nervoso. La cura specifica non ha difatti in essa condotto, a quanto è noto fin qui, che ad un probabile rallentamento nel decorso fatale della malattia con periodi di transitorio benessere più o meno prolungati; ed è anzi ancor dubbio che questi periodi di miglioramento siano proprio da attribuire a beneficio della cura specifica, inquantochè remissioni nella sintomatologia nervosa si notano non di rado spontaneamente, anche nei paralitici non sottoposti a cura specifica. Quel che poi è certo si è, che non si debbono confondere questi periodi di miglioramento o di arresto della malattia, che possono anche essere di una certa durata, con la guarigione clinica; questa purtroppo per quanto riguarda la paralisi progressiva, ben più di quello che non avvenga per la tabe, è ancora da dimostrare.

E non soltanto clinicamente la paralisi progressiva è assai scarsamente influenzata dalla cura specifica, ma ancora serologicamente, inquantochè la reazione di Wassermann nel liquido cefalo-rachidiano, che abbiamo visto scomparire abitualmente nelle lesioni sifilitiche del sistema nervoso e che scompare anche sebbene assai meno facilmente nei tabetici curati a lungo, persiste ostinatamente positiva anche nei casi meglio e più insistentemente curati di paralisi progressiva.

Si è a lungo discusso sulle cause di questa resistenza della tabe e della paralisi progressiva alle cure specifiche. Caduta od almeno non dimostrata, come si è visto, l'ipotesi di uno speciale virus neurotropo, si è pensato che il treponema pervenuto nei centri nervosi, per particolari condizioni anatomiche e biologiche dell'ambiente in cui viene a trovarsi, non vi potesse più essere aggredito dai rimedi specifici introdotti per le solite vie. Si sono quindi escogitate nuove vie di introduzione, allo scopo di portare, come vedremo, il farmaco a diretto ed immediato contatto dei centri nervosi; ma anche con questi provvedimenti non si può certo dire che si siano conseguiti risultati migliori.

È assai più probabile che questa particolare resistenza alla terapia specifica della tabe o della paralisi progressiva, pure malattie di sicura origine luetica, sia con maggiore semplicità da attribuire alla natura ed alla estensione delle lesioni che caratterizzano queste gravissime forme morbose

Si tratta difatti in questi casi di lesioni a tipo essenzialmente scleroso o degenerativo, che colpiscono primitivamente gli elementi nobili del tessuto nervoso, elementi che, come è noto, per la loro alta differenziazione non sono in alcun modo riparabili nè sostituibili ; si tratta ancora di lesioni non localizzate, ma diffuse e a tipo prevalentemente sistematizzato. È quindi naturale che la terapia specifica non possa riuscire di vantaggio quando intervenga sopra lesioni già conclamate, irreparabili e fatalmente progressive, mentre è altrettanto naturale che risultati non disprezzabili essa possa ottenere, quando invece intervenga sopra lesioni iniziali limitate e che ancora pochi danni hanno arrecato agli elementi nobili del tessuto nervoso ; in una parola quando intervenga nei primordi della affezione.

Il che se è non di rado possibile per la tabe, e lo diventerà sempre più coi progressi continui della diagnostica medica, è invece estremamente difficile per la paralisi progressiva, malattia quanto mai subdola, insidiosa, che quasi sempre scoppia improvvisa — con segni premonitori per lo più troppo vaghi e lievi perchè bastino a richiamare l' attenzione —, in tutta la sua terribile sintomatologia, legata a lesioni già avanzate o a tipo distruttivo dei più nobili fra gli elementi che costituiscono il sistema nervoso.

Ne deriva di logica conseguenza, poichè in nessun caso mai potremo renderci esatto conto dell' entità e della diffusione delle lesioni alle quali ci troviamo di fronte in un determinato paziente, che la cura specifica dovrà in ogni caso essere applicata anche in queste forme ribelli di neurosifilide.

Vediamo ora con quali armi converrà ingaggiare la lotta, quale tecnica seguire e quali risultati possiamo aspettarci.

Per quanto riguarda la tabe, dopo lunghe discussioni si è ormai generalmente convenuto che l' associazione mercuriale-arsenobenzolica trovi in essa una volta di più la sua indicazione. BABINSKI anzi ancora recentemente ha insistito sulla efficacia terapeutica del mercurio nella tabe e sopratutto delle iniezioni di calomelano a lungo ripetute, senza per altro volere contrapporre questi risultati a quelli che si ottengono con l' arsenobenzolo e meglio ancora con la cura mista.

Da anni io ricorro sia nelle forme iniziali che conclamate di tabe ai due rimedi specifici, somministrati sia contemporaneamente che uno dopo l' altro, ma in ogni caso sempre dopo breve periodo preparatorio di iniezioni mercuriali. Fra i preparati arsenobenzolici dò in generale la preferenza al Neosalvarsan introdotto nelle vene a dosi progressive, distanziate di una settimana l' una dall' altra ; in molti casi ho però usato con vantaggio anche il Salvarsan argentico, attenendomi di preferenza alle piccole dosi ripetute sempre per via endovenosa.

Fra i preparati mercuriali preferisco di solito i sali insolubili per via intramuscolare; in realtà però corrispondono bene, e in determinati casi vi trovano la loro netta indicazione, anche i sali solubili e le frizioni quotidiane con unguento mercuriale ripetuto per tre settimane di seguito, con un giorno di riposo ogni otto, riservato di solito all' iniezione endovenosa di arsenobenzolo.

Per quanto riguarda le dosi dei preparati arsenobenzolici, nei casi gravi e conclamati salgo rapidamente, ove, si intende, non si presentino controindicazioni, alle dosi forti ed insisto su queste fino ad iniettare non meno di 5-6 gr. in totale di Neosalvarsan per ogni singolo periodo di cura ; nei casi invece meno avanzati e sopratutto quando esistono manifestazioni dolorose insistenti, lancinanti, a tipo neuritico, corrispondono forse meglio le piccole dosi (non oltre gr. 0,45 di Neosalvarsan) sempre per via endovenosa, ripetute più volte sino a raggiungere la cifra totale sopraindicata. In questi casi specialmente ho ottenuto risultati anche migliori usando invece del Neosalvarsan il Salvarsan argentico a piccole dosi ripetute (gr. 0,05-0,10) sempre per le vene, fino a raggiungere in un periodo di cura da uno e mezzo a due gr. del rimedio.

Periodi di cura analoghi a quello ora indicato vengono ripetuti d' abitudine a distanza di 3-6 mesi, sempre previo esame completo del liquido cefalo-rachidiano, che anche nella tabe può fornire preziosi criteri prognostici e terapeutici ,sebbene le modificazioni in esso determinate dalla cura siano assai più lente a stabilirsi e meno evidenti di quanto abbiamo visto verificarsi

nelle altre manifestazioni luetiche tardive del sistema nervoso. Ciò non toglie tuttavia che anche nei casi di tabe a lungo curati la reazione di Wassermann possa scomparire ed il liquido cefalo-rachidiano riacquistare caratteri pressochè normali.

I risultati terapeutici conseguibili con la terapia indicata, che io ho avuto campo di largamente sperimentare, seguendo quasi sempre i pazienti per un lungo periodo di tempo, sono analoghi a quelli riferiti dalla maggioranza degli autori e sopra già rapidamente indicati: quasi sempre buoni, cioè, per quanto riguarda le manifestazioni soggettive, i dolori lancinanti, le crisi tabetiche, i disturbi urinari, le parestesie, i fenomeni a tipo radicolare, in una parola le manifestazioni riferentisi alle lesioni meno avanzate del sistema nervoso e forse anche soltanto associate al processo tabetico; assai meno buoni, anzi quasi sempre nulli, per quanto riguarda la sintomatologia fondamentale della malattia, quale ci appare evidente nei casi classici conclamati.

Anche in questi ultimi tuttavia la cura specifica suddetta deve essere di qualche vantaggio, seppure non sempre obbiettivamente apprezzabile, deve almeno rallentare notevolmente e mitigare il decorso della malattia. È difatti ormai osservazione comune che da quando venne accertata la natura della tabe e quindi da quando i tabetici vengono sistematicamente sottoposti alla cura specifica, le gravi forme tabetiche tanto frequenti una volta e così tipiche nella loro classica sintomatologia, le gravi atassie sopratutto, sono andate diventando sempre più rare, mentre sono invece notevolmente aumentati i casi di tabe stazionaria od almeno a lentissimo decorso.

La cura specifica quindi, sistematicamente ed energicamente condotta, come sopra si è detto, non soltanto vale a far scomparire spesso, ad attenuare sempre e di molto, la sintomatologia più specialmente dolorosa della tabe, ma ancora a rallentare e forse anche ad arrestare il decorso dei suoi fenomeni essenziali, conservando per anni alla vita ed al lavoro, sia pure soltanto discreti, individui altrimenti votati ad una triste e non di rado rapida fine.

Risultati quindi complessivamente buoni, anche se non certo brillanti e forse mai definitivi, a conferma dei quali potrei citare numerosi casi in mia cura da ormai parecchi anni, nei quali la sintomatologia obbiettiva oltre ad essere da tempo stazionaria non è più causa di disturbi rivelanti ai pazienti, se non lo ritenessi del tutto superfluo, trovando essi perfetta corrispondenza in numerosi casi analoghi registrati nella letteratura. Risultati infine che non soltanto giustificano tutti i tentativi di terapia specifica nelle loro svariate modalità, ma che ancora ci fanno obbligo di insistere in essa più energicamente e più a lungo che ci sarà possibile, con tanto maggiori speranze di risultati definitivi, quanto più precoce sarà stato l'inizio della nostra cura.

Nella paralisi progressiva invece, per consenso quasi unanime degli studiosi, la cura specifica, anche la meglio condotta e la più insistente, ha visto fallire quasi completamente le speranze in essa riposte. Vennero già poco sopra prospettate le ragioni probabili di questi insuccessi della terapia specifica in una malattia pur sicuramente luetica.

Si aggiunga che il mercurio così prezioso rimedio per quasi tutte le manifestazioni viscerali da sifilide, è controindicato o almeno è generalmente male tollerato nella paralisi progressiva, poichè determina facilmente stomatite, dimagramento, disturbi intestinali, cachessia, per cui la terapia specifica proprio in questa tenacissima forma si riduce quasi soltanto all'impiego degli arsenobenzoli.

Personalmente, nella paralisi progressiva, ricorro sempre al Neosalvarsan introdotto nelle vene a dosi progressive, spaziate da una settimana l'una dall'altra; ove non si presentino controindicazioni, raggiungo presto le dosi forti (0,60-0,75 ed anche 0,90 gr.) ed insisto su di esse fino ad iniettare in totalità dai cinque a sei grammi di Neosalvarsan per ogni periodo di cura. Non di rado, anzi quasi costantemente, dopo le prime tre o quattro iniezioni si assiste ad un notevole peggioramento nelle condizioni psichiche e fisiche del pazienti, con comparsa di fenomeni talora anche violenti di eccitazione. Si tratta però sempre di disturbi transitori che non debbono impressionare e tanto meno farci interrompere la cura progettata, che anzi cedono ben presto proseguendo in questa, non solo, ma ai quali segue quasi sempre un notevolissimo miglioramento nelle condizioni generali dei malati.

Periodi successivi ed analoghi di cura arsenobenzolica vengono praticati a distanza di 4-6 mesi ed in ogni caso preceduti da metodico esame del liquido cefalo-rachidiano. E qui

purtroppo cominciano le disillusioni, in quanto che, come si è già visto, non si osservano d'abitudine modificazioni apprezzabili nel liquido cefalo-rachidiano e la reazione di Wassermann sopratutto resiste ostinatamente alle cure più intense e prolungate, mentre la evoluzione della malattia, pur interrotta da ripetuti e talora prolungati periodi di benessere che non di rado riescono, certo ad un esame sommario, a simulare una completa guarigione, compie il suo decorso fatale, finchè si rende necessario il ricovero manicomiale del paziente, ultima e più dolorosa tappa della malattia ribelle.

Si è da molti affermato che questi periodi di benessere sono indipendenti dalla cura specifica e quindi non si debbono attribuire a suo beneficio, in quanto che si possono osservare spontaneamente senza alcun intervento, oppure con interventi terapeutici diversi ed aspecifici, quali le iniezioni di tubercolina, di vaccini, di nucleinato sodico, etc., ormai caduti in disuso, ma che fino a non molti anni fa erano ancora abbastanza in voga, e trovavano la loro base sopra alcune osservazioni di miglioramenti constatati in paralitici colpiti da malattie infettive acute. Nella stessa direttiva affatto recentemente alcuni autori (MUHLENS, WEYGANDT e KIRSCHBAUM) hanno tentato di determinare in paralitici progressivi, a scopo terapeutico, l'insorgenza di malattie febbrili acute (malaria, febbre ricorrente), pensando che le alte temperature da esse determinate potessero attenuare e distruggere la vitalità del treponema; il che si intende è ancora da dimostrare.

In realtà non vi è confronto possibile per durata e per evidenza fra i periodi di miglioramento che spesso seguono alla cura arsenobenzolica e quelli che si osservano spontaneamente nei paralitici, oppure durante i tentativi suddetti di terapia aspecifica o, per così dire, iperpirettica della paralisi progressiva. Si aggiunga che il rapporto fra terapia arsenobenzolica e periodi di miglioramento è sempre stretto e di tutta evidenza, il che invece si osserva soltanto di rado nella terapia aspecifica; per cui ritengo non si possa mettere in dubbio la azione benefica della cura specifica arsenobenzolica nella paralisi progressiva, anche se si tratta soltanto, allo stato attuale delle nostre conoscenze, di un azione transitoria con effetti utili limitati. Con questa restrizione pertanto la terapia specifica, e più specialmente arsenobenzolica, trova la sua netta indicazione anche nella forma più grave e più ostinatamente ribelle di sifilide viscerale tardiva: la paralisi progressiva.

Qualche parola da ultimo sulla tecnica della terapia arsenobenzolica nella neurosifilide. La via delle vene per l'introduzione del farmaco usata da prima con entusiasmo anche nella sifilide del sistema nervoso, come quella che rappresenta, per le ragioni che abbiamo già esposto, la via di elezione per la introduzione nell'organismo degli arsenobenzoli, venne più tardi accusata non soltanto di essere troppo spesso causa di inconvenienti gravi, e non di rado anche di disastri, in casi di neurosifilide, ma ancora di non essere capace di dominare da sola le forme antiche e tenaci della sifilide del sistema nervoso, per cui si sono da diverse parti proposti ed attuati nuovi sistemi e nuove vie per l'introduzione dell'arsenobenzolo.

Dopo avere sperimentato a lungo tutte o quasi le nuove proposte, mi sono convinto che la via delle vene oggidì rappresenta anche per la neurosifilide, come ho già esposto, la via più semplice, più sicura e più utile nei suoi risultati, per cui ad essa mi attengo d'abitudine, pur con le limitazioni e le precauzioni più volte indicate.

Innanzi tutto non è affatto vero che la introduzione nelle vene degli arsenobenzoli offra maggiori pericoli in casi di neurosifilide, di quello che non offra nelle altre forme di sifilide viscerale. Certo essa può determinare anche in casi di sifilide del sistema nervoso tanto gli accidenti immediati (crisi nitritoide) che lontani (neurorecidive, fenomeno di Herxheimer, manifestazioni cutanee, epatiche o nervose), di cui abbiamo a lungo discusso, ma non con maggiore frequenza e neppure con maggiore intensità di quanto abitualmente non si verifichi per le altre forme di sifilide viscerale: si intende quando vengano seguite tutte le regole profilattiche e non di rado anche le semplici precauzioni generali, sulle quali ci siamo a lungo intrattenuti.

D'altra parte se è un fatto nettamente stabilito che la terapia arsenobenzolica endovenosa, quale abbiamo ora prospettato, riesce non di rado inefficace nelle forme gravi di sifilide nervosa, questo è da attribuire non già alla via di introduzione del farmaco, ma bensì alla natura ed alla diffusione delle lesioni anatomiche determinate dall'infezione luetica nei centri nervosi. È per questa evidente considerazione che le nuove vie terapeutiche proposte e battute con tante

speranze ed in mezzo a tante difficoltà, non sono state seguite fin qui da risultati migliori a quelli precedentemente ottenuti; il che non toglie che torni opportuno conoscerle non fosse altro allo scopo di valutarne la portata.

Vista la insufficienza della via endovenosa per la cura della tabe e sopratutto della paralisi progressiva, si è dapprima tentato di introdurre il rimedio specifico direttamente nel liquido cefalo-rachidiano per mezzo della puntura lombare, allo scopo di portarlo ad immediato contatto coi centri nervosi. Ma purtroppo già a piccolissime dosi, di pochi milligrammi, il Neosalvarsan, sia in soluzione diluita che concentrata, provoca la quasi immediata e costante insorgenza di fenomeni dolorosi vivaci, che vennero attribuiti a reazione meningea asettica provocata dalla introduzione nel rachide di soluzioni ipotoniche.

RAVAUT ha cercato di girare questa difficoltà sostituendo, come veicolo del rimedio specifico, all' acqua od alla soluzione clorosodica il liquido cefalo-rachidiano stesso. Egli prepara una soluzione concentrata di Neosalvarsan in acqua distillata, in modo che ogni goccia contenga da uno a due milligrammi del rimedio; per mezzo della puntura lombare estrae quindi 20 cc. di liquido cefalo-rachidiano, a questo liquido aggiunge la dose voluta di Neosalvarsan e torna ad iniettare lentamente nel rachide.

Con tale procedimento RAVAUT, pratica iniezioni settimanali di 3-6 milligrammi cadauna, per 7-10 settimane di seguito. Ma anche con questa tecnica si possono introdurre soltanto dosi minime di Neosalvarsan, assolutamente insufficienti, in quanto che dosi superiori ai 6-10 milligrammi provocano facilmente disturbi anche gravi, con pericolo persino di paralisi del centro respiratorio ed anche talora di encefalite emorragica acuta. I risultati che si ottengono con questa tecnica sono sempre assai incerti e comunque limitati alle forme iniziali di sifilide nervosa con localizzazione semplicemente meningea, per cui in pratica il provvedimento esposto venne ormai del tutto abbandonato.

Oltre che per mezzo della puntura lombare si tentò di introdurre, in casi di paralisi progressiva, l' arseno-benzolo sotto la dura per mezzo della puntura cranica od anche direttamente nei ventricoli laterali; ma a parte che la tecnica di queste iniezioni non è semplice nè sempre innocua, sopratutto perchè bisogna far attenzione a che il liquido non venga iniettato nella sostanza cerebrale dove sarebbe pericolosissimo, i risultati pratici nei pochi tentativi eseguiti furono nulli.

Più tardi si pensò di far seguire alla iniezione endovenosa di Neosalvarsan fatta alle solite dosi settimanali progressive, alla distanza di 5-10' fino ad un massimo di mezz'ora, una sottrazione per mezzo della puntura lombare di 10-20 cc. di liquido cefalo-rachidiano e questo allo scopo di provocare un perturbamento meningeo e quindi, si disse, un richiamo del medicamento introdotto in circolo verso i centri nervosi; oltre al vantaggio indubbio di poter meglio seguire con l' esame metodico del liquido la evoluzione della malattia.

Ma anche con questo procedimento della puntura lombare evacuante o del così detto drenaggio spinale, evidentemente poco pratico, i risultati per quanto riguarda la tabe e la paralisi progressiva non furono migliori, come dimostrarono STOCKES e OSBORNE con numerose esperienze comparative, in confronto di quelli che si ottengono con le semplici iniezioni endovenose, sia riguardo ai risultati clinici, sia in rapporto alle modificazioni che si determinano nel liquido cefalo-rachidiano.

Maggior voga ebbero per qualche tempo le iniezioni nel rachide di siero salvarsanizzato, proposte da MARINESCO ed attuate e rese pratiche da autori americani (SWIFT e ELLIS), per cui il procedimento è anche noto col nome di metodo americano. Con questo procedimento si inietta in primo tempo nelle vene una dose, di solito forte, di Neosalvarsan; dopo una o più ore si pratica salasso sterile di 40-50 cc. di sangue che si lascia coagulare per separarne il siero; questo viene poi inattivato riscaldandolo per mezzora a 56° C. e quindi iniettato nel rachide alla dose di 10-20 cc. dopo sottrazione di uguale quantità di liquido cefalo-rachidiano. In generale vengono praticate sei iniezioni di questo siero salvarsanizzato, a distanza di una settimana l'una dall' altra, preferendo in ogni caso l' autosieroterapia e solo eccezionalmente ricorrendo alla omosieroterapia, utilizzando cioè siero di ammalati affetti dalla stessa forma morbosa che si sta trattando.

Allo scopo di rendere più pratico il metodo si è anche ricorso alla salvarsanizzazione in vitro anzichè in vivo, aggiungendo cioè allo siero di sangue inattivato, auto-od omologo, una piccola quantità di Neosalvarsan (non oltre tre milligrammi per cc.). Preparato lo siero, si estraggono mediante puntura lombare 15 cc. di liquido cefalo-rachidiano, cui si aggiungono da

1 a 5 cc. dello siero salvarsanizzato e si torna ad iniettare nel rachide. Si praticano iniezioni a dosi crescenti, da tre a dieci milligrammi di Neosalvarsan, distanziate di 10-20 giorni l'una dall'altra. Si sono anche preparati, in modo analogo, sieri mercurializzati, sostituendo allo arsenobenzolo il sublimato corrosivo alla dose di un milligrammo per cc. di siero, fino alla dose massima di quattro milligrammi per ciascuna iniezione; ma in pratica il siero mercurializzato dimostrò di essere assai meno ben tollerato di quello salvarsanizzato.

In ogni caso tuttavia, si tratti di preparati mercuriali oppure arsenobenzolici dopo una o due ore dall'iniezione dello siero nel rachide, si ha una netta reazione a tipo meningeo con dolori e rialzo termico, meno intensa nei paralitici che nei tabetici.

Volendo esprimere un giudizio complessivo sulla portata pratica di questi nuovi tentativi di terapia, proposti ed attuati quasi esclusivamente in tabetici e paralitici, si può dire che essi non hanno portato un reale progresso nella terapia di queste affezioni. Ai primi entusiasmi da essi suscitati ed in modo speciale dal cosidetto metodo americano, basati sopra osservazioni incomplete e troppo sommarie in malattie a decorso così squisitamente cronico, hanno fatto seguito constatazioni sempre più numerose di insuccessi, sì che ormai alla terapia endorachidiana della tabe e della paralisi progressiva non resta che un valore storico.

Se ben si considera difatti essa non rappresenta che una inutile complicazione in confronto della solita e semplice terapia endovenosa; suoi risultati poi tanto nella tabe che nella paralisi progressiva non soltanto non superano, ma restano anzi sensibilmente inferiori a quelli che si ottengono con la metodica e prolungata introduzione dell'arsenobenzolo nelle vene secondo la tecnica che abbiamo sopra indicato.

D'altra parte la terapia endorachidiana ha visto in questi ultimi tempi profondamente scossa la sua base scientifica, quella cioè di agire direttamente sulle lesioni meningee specifiche dei tabetici e dei paralitici, in quanto che la tendenza attuale è di considerare come secondarie queste manifestazioni meningee, come una reazione banale, cioè, delle sierose ai focolai morbosi vicini (SÈZARY); esse quindi se hanno importanza diagnostica non trascurabile, non rappresentano però la lesione fondamentale sia della tabe che della paralisi progressiva. In queste malattie difatti pare che il treponema specifico si localizzi primitivamente nei centri nervosi condottovi dal circolo generale.

Cadute alla prova dei fatti le iniezioni endorachidiane di Neosalvarsan e di sieri salvarsanizzati, con tutte le modificazioni escogitate allo scopo di saturare fino a tolleranza il liquido cefalorachidiano coi rimedi specifici (GENNERICH); cadute, anche più presto, le iniezioni intracraniche ed intraventricolari di arsenobenzolo, perchè cieche e pericolose, il problema terapeutico della tabe e più ancora della paralisi progressiva è ancora oggi tanto assillante, che altre vie si sono tentate, sia con lavaggi mercurializzati, per così dire, della superficie cerebrale messa allo scoperto con la trapanazione cranica, sia con la introduzione dell'arsenobenzolo nella carotide in modo da poter irrigare subito e direttamente la sostanza cerebrale col rimedio specifico (KNAUER). Basta la semplice indicazione di questi procedimenti per dimostrarne la deficienza, non tanto per le difficoltà pratiche, che potrebbero essere superate, quanto perchè se vi sono lesioni che richiedono insistenza, continuità e tenacia di cura, ben più che violenza, sono proprio quelle della sifilide del sistema nervoso, tanto che possiamo per esse accettare come precetto terapeutico generale il seguente: « a neurosifilide cronica trattamento cronico », pur senza spingerlo come vorrebbe SICARD alle sue estreme conseguenze. Questo autore difatti al sistema delle dosi settimanali progressive di Neosalvarsan per le vene, troppo rapido, preferisce quello delle piccole dosi (0,15-0,30 gr.) ripetute tutti i giorni o quasi, sia introdotte nelle vene, ma specialmente sotto cute per mezzo di iniezioni praticate a livello del terzo superiore della coscia, così da raggiungere il grammo per ogni settimana ed i 7-10 gr., a seconda del sesso, dell'età e del peso, per ogni periodo di cura. In media e per anno questo A. arriva ad iniettare in tre periodi successivi, uno per quadrimestre, da 28 a 30 gr. nei paralitici e da 20 a 25 gr. nei tabetici, fino ad arrivare in qualche caso alla dose enorme di 40-50 gr. di Novarsenobenzolo nello spazio di due anni. Con questo procedimento, secondo SICARD, oltre a mettersi al sicuro dagli inconvenienti dell'arsenobenzolo, si otterrebbe ancora una maggiore efficacia terapeutica, sia nella tabe che nella paralisi progressiva.

Che le iniezioni sottocutanee proteggano dalle crisi nitritoidi ed in generale dagli accidenti precoci da arsenobenzolo è un fatto ben constatato ed indiscusso, ma esse però non valgono in nessun modo, neppure a piccole dosi, a proteggere dagli accidenti lontani, i più terribili,

potendo dar luogo, come del resto ammette anche il SICARD, e come abbiamo visto nella parte generale, sia a manifestazioni cutanee eritematose, sia a manifestazioni epatiche e renali, con ittero o piccole azotemie transitorie, sia infine a manifestazioni nervose, con scomparsa, ad esempio, del riflesso achilleo.

Ed ancora, che il metodo delle piccole dosi introdotte sottocute sia più comodo è probabile, per quanto io non credo che al paziente possa tornare meno seccante la iniezione sottocutanea quotidiana per un lungo periodo di mesi, piuttosto che non la iniezione ebdomadaria nelle vene, certo non lo è per il medico; ma che poi le piccole dosi ripetute di arsenobenzolo introdotte sottocute spieghino effettivamente una attività terapeutica superiore a quella delle iniezioni endovenose settimanali a dosi progressivamente crescenti, questo è ancora da dimostrare, nonostante le affermazioni e la autorità di SICARD, contraddetto però in questo da MILIAN, da RAVAUT, da LEREDDE e da altri autori ancora.

Io pure ritengo, in base a non poche esperienze personali, che il metodo delle piccole dosi ripetute di arsenobenzolo dia risultati inferiori in confronto del metodo solito delle dosi progressive settimanali. In un solo caso anzi, e lo ricordo subito, ho ottenuto buoni risultati col procedimento delle piccole dosi, ricorrendo però sempre come via di introduzione alla endovenosa e come singole dosi a quelle di gr. 0,30-0,45 di Neosalvarsan ripetute ogni quattro giorni, ed è nella tabe iniziale, e meglio ancora nelle manifestazioni dolorose da radicolite. In tutte le altre forme di neurosifilide e particolarmente nei casi conclamati di tabe e di paralisi progressiva, si ottengono risultati nettamente superiori col procedimento classico delle dosi settimanali progressive per via endovenosa, e meglio ancora, quando è possibile, associando all'arsenobenzolo, così somministrato, il mercurio.

In questi casi difatti il metodo delle piccole dosi ripetute si dimostra sempre meno efficace, sia perchè la pratica ci insegna che anche nella sifilide nervosa, come nelle altre manifestazioni viscerali luetiche, soltanto con le forti dosi si riesce ad ottenere risultati vantaggiosi od almeno apprezzabili, sia perchè nelle manifestazioni sifilitiche ribelli, e quelle nervose come abbiamo visto lo sono in prima linea, un trattamento terapeutico insufficiente è più dannoso che utile, in quanto che stimola il processo morboso anzichè guarirlo, anche all'infuori del fenomeno ancora dubbio dello stabilirsi della cosidetta arsenoresistenza, sia infine perchè il metodo delle piccole dosi ripetute espone più facilmente a fenomeni tossici che non quello delle iniezioni settimanali progressive.

La tendenza attuale anzi in tema di terapia arsenobenzolica della neurosifilide è tecnicamente anche più avanzata di quella che abbiamo esposta, in quanto che viene a considerare come insufficienti le dosi classiche abituali, quali abbiamo più volte indicate, e vorrebbe arrivare alla dose terapeutica massiva già segnata da EHRLICH, di centigrammo 1 e ½ di Neosalvarsan per kilogrammo di peso dell'ammalato, introdotta nelle vene e ripetuta ogni quattro giorni, poichè l'esperimento, si dice, dimostra che verso il quinto giorno l'arsenico introdotto è stato eliminato, non trovandosene più nelle urine.

Lasciando pure da parte queste indicazioni estreme che non hanno ancora trovata una sufficiente sanzione pratica, possiamo tuttavia concludere questa lunga discussione di tecnica terapeutica, affermando:

1) che anche nella sifilide del sistema nervoso, come in generale nelle affezioni viscerali tardive luetiche, la associazione mercurio-arsenobenzolica trova la sua indicazione abituale, a parte forse la paralisi progressiva;

2) che fra i preparati mercuriali, quando non esistano controindicazioni individuali, sono da preferire i sali insolubili e primo fra questi il calomelano;

3) che fra i preparati arsenobenzolici meglio corrisponde, salvo le eccezioni indicate, il Neosalvarsan ed il Salvarsan argentico introdotto nelle vene secondo il metodo classico delle dosi settimanali progressive;

4) che la cura mista sia contemporanea, ma ancora meglio successiva, deve in ogni caso essere particolarmente intensa e prolungata, assai più di quanto non richiedono le altre forme di sifilide viscerale;

5) che i periodi di cura debbono succedersi col minimo intervallo di tempo concesso dalle condizioni generali e locali del paziente e comunque regolati dalla metodica esplorazione del liquido cefalo-rachidiano che deve in ogni caso precedere i singoli periodi di cura;

6) che infine particolarmente vantaggiosa nella sifilide del sistema nervoso, e sopratutto nelle lesioni meningee ed a tipo gommoso, torna la associazione dei preparati iodici e sopratutto dello joduro di potassio introdotto a forti dosi e preferibilmente per via gastrica, durante i periodi di intervallo della cura specifica più propriamente detta.

A tanta intensità e meticolosità di cure purtroppo non sempre corrispondono risultati altrettanto felici, od almeno così felici come quelli che d'abitudine abbiamo visto verificarsi nelle altre manifestazioni viscerali tardive da sifilide. Egli è che proprio nelle lesioni luetiche del sistema nervoso, per condizioni anatomiche e biologiche speciali del terreno ove queste lesioni vengono a determinarsi, la terapia specifica incontra i suoi più gravi ostacoli.

A parità di cure difatti nelle malattie sifilitiche del sistema nervoso i risultati terapeutici che si possono raggiungere sono funzione diretta ed esclusiva del tipo e della estensione delle lesioni; buoni ed anche ottimi nelle lesioni a tipo infiammatorio, meningee, vascolari, localizzate, sono di gran lunga meno buoni ed anche nulli nelle lesioni a tipo prevalentemente degenerativo e distruttivo. Non dobbiamo difatti dimenticare che in questi casi, i più frequenti purtroppo in pratica, la nostra attuale terapia specifica si trova di fronte a tessuti e ad elementi cellulari altamente differenziati, perenni, che in nessun modo si possono rinnovare ed è quindi naturale che essa non possa mettere riparo alla loro distruzione anatomica, e forse anche soltanto funzionale, una volta che questa sia avvenuta.

All'avvenire spetta di migliorare queste conclusioni terapeutiche ancora sconfortanti per quanto almeno riguarda le due più gravi affezioni luetiche del sistema nervoso, tabe e paralisi progressiva, non tanto forse indirizzandosi verso nuovi e più efficaci rimedi, oppure verso più ardite vie di applicazione, quanto sforzandosi di facilitare in ogni caso la diagnosi precoce di queste affezioni, così che la terapia, quand'anche dovesse continuare a disporre soltanto delle tre potenti armi che oggi possediamo, mercurio, arsenobenzolo e jodio, sia messa in grado di intervenire prima che una troppo estesa distruzione degli elementi nobili del tessuto nervoso, le abbia per sempre sottratte ad ogni possibilità di riparazione.

BIBLIOGRAFIA (*).

ALLIRAGA: Sifil. polm. Semana medica. 1920. — AMAUDRUT: Pleurésies des syphilitiques. Thèse de Paris. 1913. — ANDERS: Siphil. affekt. d. Herzens u. Aorta. Am. Journ. of Med. Sc., 1915. — ARCANGELI: Salvarsan e Neosalvarsan nella sifilide. Riv. Osped., 1914. — ABADIE: Trait. d. manif. tard. syphil. Bull. méd., 1921. BARD: Syphilis de l'estomac et de l'intestin. Arch. mal. app. dig., 1919. — BARTHÉLEMY: Mening. syphil. Gaz. d. Hôpitaux, 1920. — BARTHÉLEMY: Manifest. gastrique de la syphil. Gaz. d. Hôpitaux, 1921. — BARTELS: Syphilis d. poumon. Sémaine méd., 1914. — BENSAUDE: Syphilis bronco-polm. Sémaine méd., 1913. — BENSAUDE et EMERY: Syphil. d. poumon. Presse méd., 1913. — BENSAUDE et RIVET: Syphil. de l'estomac. Presse méd., 1919. — BERTARELLI: I nuovi prodotti arsenobenzolici. La med. ital., 1921. — BERTI: Sifilide polmonare. Gazzetta Osped. e Clin., 1912. — BERKENAU: Salvarsan u. Neurosyph. Ther. Monatschr., 1921. — BOUDET: Syphil. pulm. Paris méd., 1917. — BOUDREAU: Traitement intra-rachid. de la syphilis nerveuse. Med. Record, 1921. — BOUTELIER: Accidents cut. arsenobenzol. Thèse de Paris, 1920. — BOUVEYRON: Traitement mercuriel. Gaz. d. Hôp., 1914. — BROCQ: Ictères et Salvarsan. Bull. méd., 1921. — BROOKS: Cardiac syphilis. Am. Journ. of med. Sciences, 1913. — BROOKS a. CARROL: Traitement des lésions cardiaques syphilitiques. Arch. malad. coeur, 1915, p. 135. — BRUGSCH: Lues u. Magenerkrank. Gesell. d. Charitheärzte. Berlin, 1914. — BULLRICH: Sifilis del estomago. Rev. de l'Assoc. med. argentina, 1918. — BRUCK u. BECHER: Kombinierte Neosalvarsan-Novasurolbehandl. d. Syphilis. Münch. med. Wochenschr., 1920. — BRUCK: Kombinierte Salvarsan-Quecksilberbehandl. d. Syphilis. Muench. med. Wochenschr., 1920. — BUELOW u. SCHMIDT: Einwirkung von Hg Cl auf Salvarsan. Münch. med. Wochenschr., 1919, s. 1099. — CABELL MOORE: Cardiac syphilis. Am. Journ. of med. Sciences, 1918. — CABOT LULL: Journ. of the Am. med. Assoc., 1916. — CALLENDER: Cardiac syphilis. Am. Journ. of med. Sciences, 1914. — CAMPANA: Sifilide ereditaria. Policlinico, Sez. Prat., 1914. — CAMPANA: La sifilide degli organi interni. Pallotta, Roma, 1916. — CALUTTI: Un caso di morte da Neosalvarsan. Giorn. it. mal. ven., 1921. — CAMOUS: Tubere. et syph. Gaz. d. Hôpit., 1920. — CANESTRINI: Cura della sifilide nervosa. Policlinico, Sez. Prat., 1919. — CAPELLI: Sifilide gastrica. Giorn. it. mal. ven., 1916. — CARRIÈRE: Manifest. gastriques de la syphil., Trib. méd., 1908. — CARLYLE: Syphil. nerv. syst., Lancet, 1918. — CASTEX y DENIS: Sifilis pulmon. Rev. Assoc. med. argentina, 1917. — CASTEX y QUEIREL: Neumopatia sifilitica. Prensa med. argent., 1918. — CESA-BIANCHI: La sifilide dell'app. cardio-vascolare. Hoepli, Milano, 1915. CHEINISSE: Choc arsénobenzol.

(*) Per brevità è fatto cenno soltanto dei lavori più recenti, strettamente attinenti agli argomenti trattati.

Presse méd., 1921. — CHENEY : Syphil. hepat. Am. Journ. of med. Sciences. 1914. — CIVALLERI : Ittero e Salvarsan. Pensiero med., 1921. — DARLING a. CLARK : Arteritis syphil. Journ. of med. Research., 1915. — DASSO : Sifilis del estomago. Rev. Ass. med. argent., 1918. — QEMOULIN : Syphiloma du rein. Sémaine med., 1914. — DOWERS a. WALD : Syphilis of the stomach. Journ. of Amer. med. Assoc., 1915. — DREYFUSS : Nervensyphilis. Münch. med. Wochenschr., 1920. — DUBOIS : Syphilis du système nerveux et Salvarsan. Schw. med. Wochenschr., 1920. — DUJARDIN : La syphilis ignorée. Arch. méd. Belges. 1919. — EMERY : Traitement actuel de la syphilis. Bailliére, Paris, 1921. — EDELMANN : Lungensyphilis. Wien. klin. Wochenschr., 1919. — EISEN : Syphilis on the pyloric sphinct. Am. Journ. of Syph., 1918. — EMILE-WEIL : Le R. W. dans les splenomegalies croniques. Paris méd., 1919. — EINHORN : Bemerkungen zum Magensyphilis. Boas Archiv, Bd. 21. — EINHORN : Syphilis of the stomach. Med. Record, 1916. — ELLIOT : Icter. a. Salvarsan. Lancet, 1921. — ENSTERMANN : Syphilis of the stomach. Am. Journ. of med. Sciences, 1917. — ESCUDERO : Gastritis ulcer. sifilit. Sémaine méd. Buenos Aires, 1920. — ESKUCHEN : Behandlung d. Nervensyphilis. Münch. med. Wochenschr., 1914. — FLAUDIN, TZANCK et ROBERT : Propriétés anticoupellants des arsenobenzènes. Soc. med. Hôpit., 1921. — FLAUDIN. TZANCK et ROBERT : Prophylaxie des accidents des arsenobenzènes. Soc. med. Hôpit., 1921. — FARNE et MASSIA : Arsenobenzole. Presse méd., 1917. — FISCHER : Syphilis of the stomach. Journ. Am. med. Ass., 1918. — FISICHELLA : Flebite sifilitica. Gazz. Osp. e Clin., 1914. — FURNO : Sulla sifilide terziaria del fegato. Policlinico, Sez. med., 1917. — FURNO : La sifilide gastrica. Riv. crit. Clin. med., 1920. — FOULERTON : Casi mortali da arsenobenzolo. Brit. med. Journ., 1921. — GAILLARD : Syphilis veineuse. Paris, 1911. — GALEWSKI : Silbersalvarsannatrium. Deutsche med. Wochenschr., 1918. — GASTON : Accidents d. Arsenobenzole. Bull. méd., 1920. — GAUCHER : L'arsenico nella cura della sifilide. Soc. de med. et de Climatol., 1914. — GAUCHER et BRIES : Aortite chronique syphil. Ann. mal. vénér., 1914. — GILBERT, CHIRAY et CONTES : Syphilis hépatique. Soc. méd. Hôp., 1921. — GLASER : Syphilis u. Fieber. B. kl. W., 1918. — GOMES y ROSAS : Sifilide e arsenobenzoli. La Presse méd., 1918. — GORIA : Sifilide neurotropa e dermotropa. Pensiero med., 1921. — GORKE u. MINCKOWSKI : Anemia aplastica da arsenobenzolo. Muench. med. Wochenschr., 1920. — GRADWOHL et LEVADITI : Serumsalvarsan. et syphilis cérébro-spinale. C. R. Soc. Biol., 1914. — GUILLAIN, JACQUET et LECHELLE : Mésencéphalite syphilit. Soc. med. Hôp., 1921. — GUTMANN : Salvarsan-sublimatbehandlung d. Syphilis. M. klin. W., 1920. — HAAS : Ein Fall v. syphil. Tum. Arch. für Verdauung., 1920. — HAGITTE : Neosalvarsan u. Sublimat. Dissert. Leipzig, 1920. — HAHN u. FABER : Salvarsantod. Münch. med. Wochenschr., 1920. — HARBITZ : Syphilis cardiaque gommeuse. Norsk Magaz. f. Loegevid., 1914. — HERBECK : Behandl. d. Syph. mit Embarin u. Neosalvarsan. Deutsch. med. Woch., 1920. — HESSE : Behandlung d. Syphilis. Zeitschr. f. inn. Med., 1920. — HOTHNY u. MÜLLER DEHAM : Behandl. d. Herzsyphilis. Wien. klin. Wochenschr., 1920. — HOWARD : Intraven. Injections of Sodium jodid in obstin. Syphilis. Am. Journ. of Syhilis, 1916. — HUNT : Tossicità dell'arsenobenzolo. Journ. of Am. med. Ass., 1921. — JACKIMOFF : Wirkung von Salvarsan. Münch. med. Wochenschr., 1912. — JAMBON et TZANCK : Accidenti da Salvarsan. Journ. méd. et chir., 1919. — JEANSELME : Maladie bleu syphilit. Presse méd., 1915. — JEANSELME : Syphilis viscéral. Rev. gén. thérap., 1920. — JEANSELME et POMARET : Sur le choc par les corps phénol. Presse méd., 1921. — JEANSELME et POMARET : Nouvelle préparation organo-arsénical. Presse méd., 1921. — JEANSELME et TOURAINE : Contreindication d. 606. Journ. med. franç., 1914. — JOSUÉ : Angina pectoris et syphilis. Paris méd., 1919. — KAUFMANN : Syphilis of the stomach. Journ. of Surg., New-York. 1918. — KOCHMANN : Toxicität d. Salvarsan. M. m. W., 1912. — KNAUER : Iniezioni carotidee di Neosalvarsan. Münch. med. Wochenschr., 1919. — LACAPÈRE : Réaction congestive local dans le traitement de la Syphil. Presse méd., 1918. — LACAPÈRE : Traitement de la Syphilis avec les arsénobenzoles. Paris, Masson, 1920. — LAFORA : Serumsalvarsan. Rev. neurol., 1919. — LAUNAY : Toxicité des dérivés arséniceux. C. R. Soc. Biol., 1918. — LARKIN u. LEVY : Syphilitic aortitis. Journ. of exp. med., 1916. — LEJARS : I grossi tumori sifilitici del fegato. R. in Policlinico, Sez. Prat., 1915. — LEONARD : Preparati arsenicali per via endovenosa e endomuscolari. Brit. med. Journ., 1919. — LÉPINE : Les arsénobenzoles dans la parasyphilis nerveuse. Bull. Soc. méd., 1917. — LEREDDE : Salvarsan et syphilis. Bull. gén. de thérap., 1914. — LEREDDE : Syphilis pulmonaire Paris méd., 1917. — LEREDDE : Traitement de la syphilis nerveuse. Soc. méd. Paris, 1920. — LEREDDE : Diagnosis de la syphilis. Journ. de méd., 1921. — LEREDDE et DROUET : Crisi nitritoide e arsenobenzolo. Gaz. d. Hôp., 1920. — LESUÉ : Morte da arsenobenzolo. Soc. méd. Hôp., 1921. — LETULLE : Syphilis pulmonaire. Presse méd., 1910-1912. — LETULLE : La péritonite syphilitique. Presse méd., 1918. — LETULLE et BERGERON : La R. W. dans les maladies chroniques. Presse méd., 1916. — LEVADITI e A. MARIE : Duplicité du virus syphilitique. Presse méd., 1920 ; Ann. Inst. Pasteur. 1919. — LEVEU : Traitement de la syphilis gastrique. Bull. gen. de thérap., 1920-21. — LEVY : Traitement de la syphilis nerveuse. Gaz. d. Hôp., 1920. — LINSER : Kombinierte Salvarsan Quecksilberbehandl. d. Syphilis. Med. klin. W., 1919. — LISSER : Syphilis of the lung. Am. Journ. of med. Scienc., 1918. — LENZMANN : Silbersalvarsan u. Cyarsal. Med. klin. W., 1921. — MC CASKEY : Salvarsan a. Neosalvarsan Myelitis. Journ. of Am. med. Ass., 1917. — MC CRAG : Sifilide del fegato. John Hopk. Hosp. Bull., 1915. — MC ELROY : Syphilis of the stomach. Am. Journ. of Syph., 1918. — MARÉCHAL : Cacodilato sodico ad alte dosi nella cura della sifilide. Paris méd., 1918. — MARÉCHAL : Cacodilato di sodio e crisi dolorose tabetiche. Gaz. des Hôpit., 1921. — MARIANI : Incidenti da arsenobenzolo. Bull. Soc. méd. chir., Pavia, 1921. — MARTELLI : La febbre sifilitica. Napoli, 1920. — MASSIA : Le poumon. syphilitique. Gaz. d. Hôpit., 1911. — MASSIA et GATÉ : Dermatoses et arsénobenz. Journ. méd. Lyon. 1920. — MAUREL : Stomatitis mercurielle. Gaz. des Hôpitaux. 1920. — MILIAN : Pericoli dell'arsenobenzolo. Paris méd., 1919. — MILIAN : Gli itteri nella sifilide. Journ. méd. franç., 1919. — MILIAN : Gli eritemi arsenicali. Rev. de méd., 1920. — MILIAN : Sull'uso dell'arsenobenzolo. Soc. méd. Hôpit., 1921. — MILIAN : Profilassi e cura nella crisi nitritoide. Presse méd., 1921. — MORRIS : Syphilis of the stomach. New-York med. Journ., 1919. — MUEHLMANN : Schrumpfmagen auf luetischen Basis. Deutsch. med. Wochenschr., 1915. — MIRANDE : La pneumosyphilis. Journ. d. méd. et chir. prat., 1921. — NEUGEBAUER : Syphilis u. Magenveränderungen. Wien. klin. Wochenschr., 1914. — NICAUD : Ictères et arsenobenzoles. Presse méd., 1920. — NILLES : Cancer and syphilis of the stomach. Am. Journ. of syph., 1918. — NICOLAS : Traitement de la syphilis. Journ. de méd. Lyon. 1921. — OELTZE : Neosalvarsan u. Cyarsal in Mischspritze. Wien. med. Wochenschr., 1921. — OELTINGER : Traitement aneur. syphil. aorte. Paris méd., 1921. — PARVU : Thérapie syphilis

cardio-vasculaire. Thèse de Paris, 1920. — PATER : Syphilis de l'estomac. Gaz. des Hôpitaux, 1907. — PATTA : Tossicità del Neosalvarsan e affini. Pensiero med., 1921. — PAULIAN : Rachiserumsalvarsanthérapie. Presse méd., 1920. — PEARIE a. BROWNN : Arsenniere Journ. of exp. med., Bd. 22. — PERRIN, BENECH et MASSON : La thyphose syphilitique- Paris méd., 1914. — PETERS : Syphilit. Erkrank. d. Herzens u. d. Aorten. Inaug. Diss. Bonn. 1904. — PHILIPS : Syphilis of the lung. Boston med. Journ., 1917. — PINARD : Cure insuffisienti e neurosifilide. Paris méd., 1920. — POMARET : L' arsénoxide dans les arsénobenzène. Bull. méd., 1921. — PONTANO : Recenti conquiste nello studio delle malattie interne sifilit. Policlinico, Sez. Prat., 1919. — PONTANO : Un caso di sifilide polmonare. Policlinico Sez. Prat., 1920. — PRON : Syphilis gastrique. Bull. gén. thérap., 1917. — RAVAUT : Injections intrarachidiennes de Neosalvarsan. Ann. d. méd., 1914. — RAVAUT : Syphilis. Paris, Masson. 1918. — RAVAUT, ARBERT et RABEAU : Injections endorachid. de 914. Paris méd., 1920. — RAVAUT et CAIN : Accidents et contreindications du 606. Journ. méd. franç., 1911. — ROSSLE : Lungensyphilis. Muench. med. Wochenschr., 1918. — ROTHMANN : Intravenösen Sublimat Salvarsaneinspritzung. Deutsch. med. Wochenschr., 1921. — ROUBIER et BOUGET : Syphilis pulmonaire. Sém. méd., 1912. — SABOURAUD : Vantaggi comparativi fra Arsenobenzolo e Hg. Presse méd., 1920. — SCHMIDT : Terapia della sifilide nervosa. Muench. med. Wochenschr., 1920. — SCHOTTMUELLER : Behandl. d. Späthes. Med. klin., 1919. — SCHULMANN : Goitre eoftalm. syphil. Thèse de Paris, 1918. — SCHULMANN : Syphilis des glandes endocrines. Paris méd., 1920. — SCHWALB : Behandl. Syphil. mit Neosalvarsan-Novasurol. Deutsch. med. Wochenschr., 1921. — SCHUR : Gumma ventriculi. Wien. med. Wochenschr., 1920. — SÉZARY : Meningite latente dei sifilitici. Paris méd., 1919. — SÉZARY : Syphilis et glandes surrénales. Gaz. des Hôpit., 1914. — SICARD : Cura della paralisi progressiva. Journ. méd. franç., 1914. — SICARD : Sifilide nervosa e sua cura. Presse méd., 1920. — SICARD : Unicité et pluralité du virus syphilit. Presse méd., 1920. — SICARD, PARAF et PARESTIER : Per impedire accidenti da Salvarsan, Soc. méd. des Hôpitaux, 1921. — SIMON : Syphilis of the stomach a. intest. South. med. Journ., 1911. — SMITHIES : Syphilis of the stomach. Journ. Am. med. Assoc., 1904. — SOUSA BABO : Gastropatia sifilitica. Portugal med., 1919. — STOCKES a. OSBORNE : Salv. a. nervous Syphil. Journ. of Am. med. Ass., 1921. — STRATY, SMITH a. HAMRAH : Intossicazione tardiva da arsenobenzolo. Lancet, 1920. — STUART MC DONALD : Itteri e Salvarsan. Brit. med. Journ., 1918. — TERRIEN et PRÉLAT : Lesions oculaires et accidents après Salvarsan. Arch. Opht., 1914. — THIBIERGE : La syphilis dans l'armée. Paris, Masson, 1917. — THIBIERGE et MERCIER : Eritemi arsenobenzol. Soc. franç. dermatol., 1919. — THIEM : Syphilit. Aortenerkrankungen. Inaug. Dissert. Greifswald. 1914. — TODD : Itteri da Salvarsan. Lancet, 1921. — TREVISANELLO : Terapia mod. nelle malattie interne sifilitiche. Cron. Clin. med., Genova, 1919. — TROSSARELLO : Iniezioni ars. sulla fascia lata. Policlinico, Sez. Prat. 1919. — TZANCK et BERNARD : Traitement syphilis nerveuse. Paris méd., 1918. — VALZELLI : Un caso di sifilide polmonare. Pensiero med., 1921. — VAQUEZ, LAUBRY et DANZELOT : Thérap. Aortitis syphilit. Presse méd., 1920. — VERDOZZI : La R. W. nelle malattie croniche del fegato. Bull. Ass. cult. Scienze med., Roma, 1914. — VERDOZZI : Valore della R. W. nelle malattie croniche del fegato. Arch. farmacol., 1914. — VERDOZZI e URBANI : Valore della R. W. nelle malattie croniche del fegato. Policlinico Sez. M., Vol. 22. — VITON : Siphilis du miocarde. Semana med., Buenos Aires, 1914. — VORPAHL : Néphritis syphilit. Muench. med. Wochenschr., 1912. — WALTER-SALLIS : Syphilis du pancréas. Ann. Dermatol. et Syphil., 1913. — WARTHIN SCOTT : Cardiac Syphilis. Amer. Journ. of med. Sciences, 1914. — WARTHIN SCOTT : Cuore e spirocheta pallida. Journ. of infect. Disease, 1917. — WASSERMANN : Exp. Untersuch. ueber Syphil. Berlin. klin. Wochenschr., 1921. — WEIGELDT : Dosierung d. Salvarsan. Deutsch. med. Wochenschr., 1920. — WIDAL, ABRAMI et BRISSAUD : Choc colloidoclasique. Presse méd., 1921. — WILLE : Spiroch. dans le liquide céphalo-rachid. Amer. Journ. of Syphilis, 1917. — WOLFF LUDWIG : Klinik der aortitis luetica. Inaug. Dissert., Muenchen, 1914. — ZIRN : Syphilisbehandl. u. Hg-Salvarsan. Muench. med. Wochenschr., 1920.

R. BIBLIOTECA MEDICA ROMA

INDICE

INTRODUZIONE . . . . . pag. 3

PARTE GENERALE

CAP. I. - CONSIDERAZIONI GENERALI SUI RIMEDI SPECIFICI. - Preparati mercuriali ed arsenobenzolici. - Loro diversa azione. - Utilità del loro abbinamento . . . . . pag. 4

CAP. II. - IL MERCURIO. - Preparazioni diverse e vie di introduzione. - Vantaggi e svantaggi delle singole preparazioni. - La stomatite mercuriale. - Il nefrotropismo del mercurio . . . . . pag. 6

CAP. III. - GLI ARSENOBENZOLI. - Preparazioni vecchie e nuove. - L'associazione dell'argento. - Diverse vie di introduzione. - Vantaggi della via endovenosa. - Preparazione del malato e del rimedio. - Tecnica dell'iniezione. - Dosi abituali: singole, massime e globali. - Associazione estemporanea del mercurio all'arsenobenzolo . . . . pag. 7

CAP. IV. - GLI INCONVENIENTI DEGLI ARSENOBENZOLI. - Pericoli immediati. - La crisi nitritoide. - Sintomatologia e patogenesi. - Condizioni che ne favoriscono l'insorgenza in rapporto al farmaco ed in rapporto al soggetto. - Profilassi della crisi nitritoide pag. 12

CAP. V. - GLI INCONVENIENTI DEGLI ARSENOBENZOLI (*continuazione*). - Pericoli lontani. - Manifestazioni nervose. - Apoplessia sierosa e neurorecidive - Manifestazioni epatiche. - Ittero precoce e ittero tardivo. - Manifestazioni cutanee. - Eritemi ed eritrodermie. - Loro frequente associazione. - Sindromi anemiche gravi aplastiche - Patogenesi delle manifestazioni tardive da arsenobenzoli. - Il fenomeno di Herxheimer. - Profilassi e terapia pag. 16

PARTE SPECIALE

CAP. I. - LE PRINCIPALI LESIONI VISCERALI DA SIFILIDE. - Sintomi premonitori. - Diagnosi precoce e sua importanza . . . . . pag. 21

CAP. II. - LE AFFEZIONI SIFILITICHE DELL'APPARATO CARDIOVASCOLARE. - Mesaortite luetica. - Coronarite e miocardite luetiche. - Lesioni sifilitiche delle vene. - Loro terapia. - Indicazioni e controindicazioni della cura specifica. - Vantaggi e tecnica della cura mista. - Risultati prossimi e lontani . . . . . pag. 22

CAP. III. - LE AFFEZIONI SIFILITICHE DELL'APPARATO DIGERENTE E GHIANDOLE ANNESSE. - Lesioni funzionali ed anatomiche dell'esofago, dello stomaco, dell'intestino e del pancreas di natura luetica e loro terapia. - La sifilide del fegato. - Suo predominio e polimorfismo. - Il comportamento della R. W. nelle affezioni epatiche croniche. - La terapia specifica nella sifilide epatica a tipo gommoso ed a tipo scleroso. - Indicazioni e controindicazioni degli arsenobenzoli. - Risultati proficui e lontani. . . . . pag. 26

CAP. IV. - LE AFFEZIONI SIFILITICHE DELL'APPARATO RESPIRATORIO. - Predominio delle lesioni polmonari e loro polimorfismo. - Sintomatologia e diagnosi differenziale. - Terapia mista intensa e suoi risultati . . . . . pag. 29

CAP. V. - LA SIFILIDE DEL RENE. - Lesioni precoci e lesioni tardive. - La nefrosi sifilitica. - La sclerosi sifilitica del rene. - Diagnosi differenziale. - Tecnica della terapia specifica. - Indicazioni e controindicazioni dei preparati mercuriali . . . . . pag. 31

CAP. VI. - LA SIFILIDE DEGLI ORGANI EMATOPOIETICI. - La splenomegalia sifilitica. - La R. W. nelle splenomegalie croniche. - Diagnosi differenziale. - Vantaggi e pericoli della terapia arsenobenzolica . . . . . pag. 33

CAP. VII. - LA SIFILIDE DELL'APPARATO ENDOCRINO. - Predominio dell'eredo-sifilide. - Lesioni mono- e plurighiandolari. - Le artriti sifilitiche . . . . . pag. 34

CAP. VIII. - LA FEBBRE SIFILITICA. - Diversi tipi (tifosi, febbricola, pseudomalarica e atipica). - Diagnosi differenziale. - Vantaggi della terapia mista arsenobenzolica e mercuriale. . . . . pag. 35

CAP. IX. - LA SIFILIDE DEL SISTEMA NERVOSO. - Importanza e caratteristiche speciali nella neurosifilide. - Unità e dualità dell'infezione sifilitica. - Virus dermotropo e virus neurotropo. - Argomenti clinici e sperimentali pro e contro l'ipotesi dualista. - Patogenesi della neurosifilide. - Lesioni nervose primitivamente vascolari e lesioni primitivamente parenchimatose. - Diagnosi di neurosifilide. - Esame del liquido cefalo-rachidiano e sua importanza diagnostica e prognostica. - Principi generali di terapia nella neurosifilide. - Vantaggi e tecnica della terapia mista . . . . . pag. 37

CAP. X. - LA SIFILIDE DEL SISTEMA NERVOSO (*continuazione*). - La terapia specifica nella tabe e nella paralisi progressiva. - Scarsa efficacia della cura specifica e sue cause. - Tecnica classica della terapia mista nella tabe e nella paralisi progressiva. - La somministrazione degli arsenobenzoli per via endorachidiana ed endocranica. - Il drenaggio spinale. - Sieri salvarsanizzati e sieri mercurializzati. - Superiorità della via endovenosa. - Il metodo delle piccole dosi ripetute. Suoi vantaggi e svantaggi. - Conclusioni pag. 44

BIBLIOGRAFIA . . . . . pag. 51