



Miss. D. 27. 40

CONTRIBUTO CLINICO SPERIMENTALE

ALLA

TERAPIA DELLA MALARIA

Comunicazione preventiva al XIII Congresso per la Medicina Interna di Padova

PEL

Dottor LUIGI POLIDORO

Medico Primario dell' Ospedale Provinciale Femminile Vittorio Emanuele II di Foggia

Sanitario delle Carceri Giudiziarie

già Medico del Sifilicomio e Direttore del Dispensario Sifilico Governativo



FOGGIA

Foggia Tip. Edit. Paolo Leone
1903



CONTRIBUTO CLINICO SPERIMENTALE

ALLA

TERAPIA DELLA MALARIA

Comunicazione preventiva al XIII Congresso per la Medicina Interna di Padova

DEL

Dottor LUIGI POLIDORO

Medico Primario dell'Ospedale Provinciale Femminile Vittorio Emanuele II di Foggia

Sanitario delle Carceri Giudiziarie

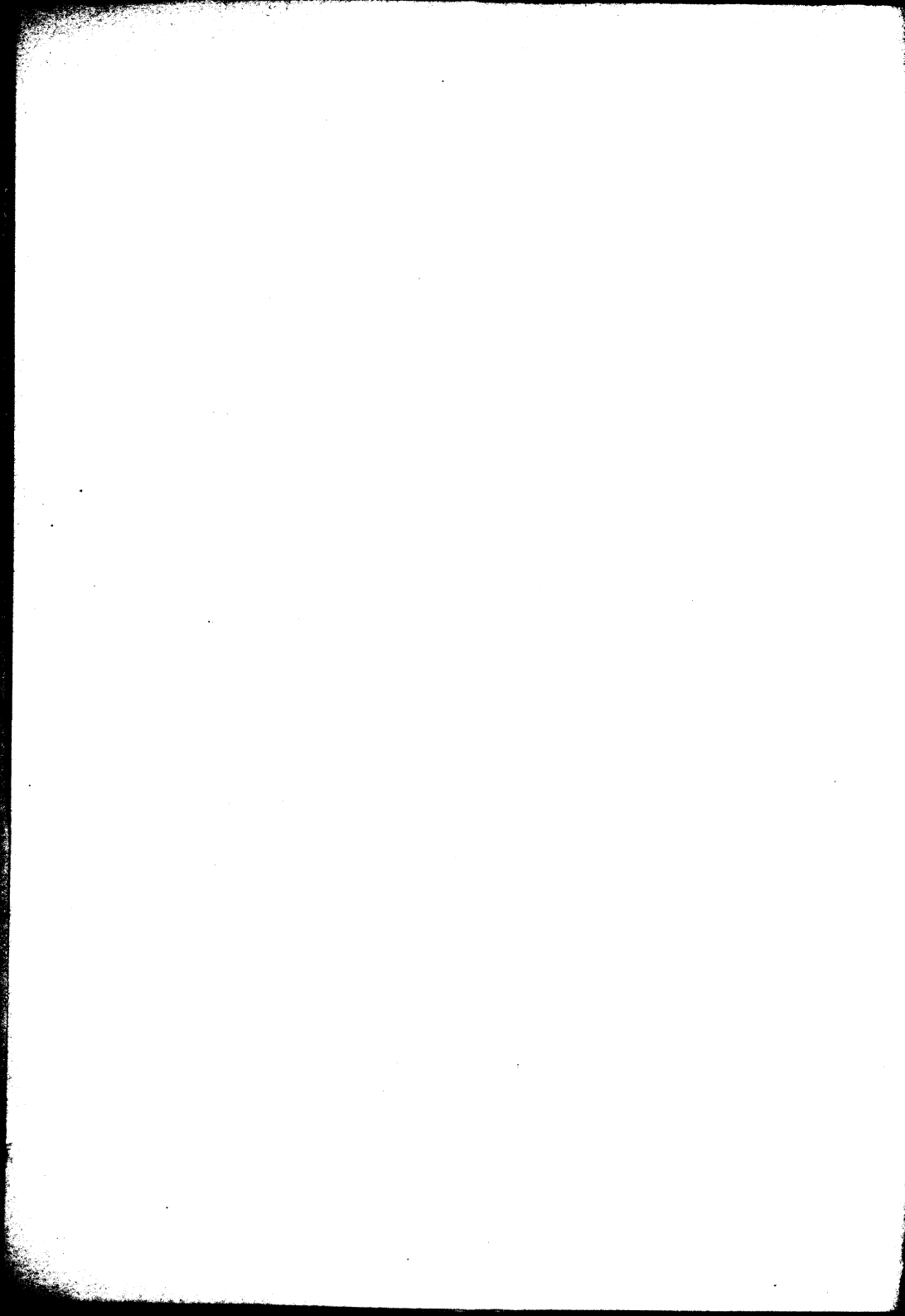
già Medico del Sifilicomio e Direttore del Dispensario Celtico Governativo



FOGGIA

Foggia Tip. Edit. Paolo Leone

1903



CONTRIBUTO ALLA TERAPIA DELLA MALARIA

Da un lavoro sulle **intolleranze chininiche ed i succedanei del chinino**, frutto di 25 anni di lavoro professionale, mi affretto a stralciare queste poche conclusioni, che mi pare non inutile sottoporre ai colleghi riuniti in congresso perchè possano sperimentare, coloro specialmente che possono la osservazione clinica avvalorare coi larghi ausili del laboratorio.

Parrà superfluità occuparsi ancora di medicamenti specifici per la infezione malarica — ora specialmente che la medicazione chininica è assurta quasi a medicazione di stato — potrà parere ingratitudine pensare alla successione di questo sovrano — baldo ancora di gioventù e ricco della gloria di miracoli più di tutti insieme i santi del calendario — ed intimargli il *mane, techel*. Ma non v'ha pratico esercitato che possa essere di questo parere.

Questo tentativo sacrilego è vecchio come il chinino, è quasi secolare, e la letteratura medica di parecchi decenni è là per attestare che questo sovrano,

che questo taumaturgo non fu sempre mite ed uguale: molte volte fu sordo; moltissime volte, tirannicamente, ebbe antipatie inesplicabili; qualche volta fu micidiale.

Basterebbero i tanti casi pubblicati negli ultimi anni dall' illustre Tommaselli e da una pleiade di medici nostri e stranieri — specialmente greci — di *ittero ematuria chininica*, per comprendere la necessità di un buon succedaneo.

Ma nella mia pratica ebbi ad imbattermi in gran numero di intolleranze chininiche — in numero grande di attossicamenti da chinino cronici ed acuti a forma, che non mi è riuscito di leggere nella letteratura sull' argomento.



Ed il campo era pur troppo tale da mietermi messe copiosa. Perchè, per conto mio, ritenendo il chinino un rimedio prezioso nella sola infezione malarica, l' ho somministrato col metodo, che i recenti studi del Golgi, Marchiafava, Bignami-Celli, e tutta la pleiade di illustri valorosi sperimentatori, ritengono il più razionale — metodo che, partendo da altri concetti, un illustre terapista (Gubler) ritenne preferibile — ed ho cercato di non incorrere in deprecabili abusi.

Non così molti medici, invasi da una strana paura di trovar malaria dappertutto, da una vera ossessione.

Nè sonosi limitati a sperimentarlo nei casi dubbi, e smettendo in caso d' insuccesso. No. Chinino nella pulmonite sino alla crisi o... alla morte. Chinino nel

tifo, per 21, per 42 e più giorni. Chinino, sempre chinino, in qualsiasi malattia febbrile acuta o cronica, fino in lunghe malattie tubercolari!... E quel che è peggio, per lo più, ipodermicamente, in modo quasi sempre disgraziato, senza le più elementari cautele di asepsi, con dosi mastodontiche di soluzioni concentratissime e quindi diabolicamente irritanti, massime per le donne e pei poveri bambini...

Qual meraviglia se ad un tifo, ad una febbricola che avrebbe potuto guarire con l'acqua di fonte segua una febbre di suppurazione, che si crede ancora malarica, ed una cura chirurgica più lunga del male — un codicillo più lungo del testamento?...

Fortunati però quelli che se la cavano con così poco. Non è infrequente il caso di qualche nefrite più o meno grave; o che qualche ascesso abbia esito gangrenoso, setticemico con esito tragico.

E dopo di avere apportate lesioni e danni *oltre il decimo ed oltre il ventesimo giorno di malattia ed incapacità al lavoro*, con qualche *debilitamento permanente*... dopo avuto il compenso anche per una cura chirurgica consecutiva, si pigliano la patente di salvatori — chè ogni febbre malarica che raggiunga 40 c. è battezzata per perniciosa. (1)

(1) Ad una giovane, fra le altre, che aveva otto noduli quanto un uovo di piccione fluttuanti, mi riuscì di aspirare del chinino *dopo due anni*! Questa giovane, come molti altri, sente indolenzimento sui noduli ad ogni variare di tempo!

Eppure i siringatori ad oltranza pretendono *sempre* lo assorbimento rapido, che è in ragione inversa dell'irritazione locale.

Tutto ciò sotto lo specioso pretesto che il chinino sia un *antisettico del sangue innocuo, un tonico cardiaco* ecc.

Eppure nessuno di questi colleghi avrà vista mai una febbre tifoide durare un giorno meno di quello che poteva durare, per virtù di una medicatura, che l'esperienza clinica ha dichiarato da tempo inutile quando non è addirittura dannosa (1). Bacone diceva, essere la terapeutica dei medici del suo tempo, una *perpetua cacatio*. Molti medici di questi tempi illuminati non vedono la salute dei loro malati che nel chinino e nell'ago della loro siringa!

Questo abuso del chinino, che, su per giù, credo avvenga in tutti i paesi malarici fra i medici e fra il popolo — mi ha messo in condizione — ripeto — di poter raccogliere numerosa serie di casi di intolleranza, strane talvolta.



Ed è ben naturale che ciò accada.

Il chinino, se esercita potentissima azione sui protozoi malarici — non è senza influenza sugli elementi istologici del nostro organismo.

E basta che influenzi le cellule nervose, che hanno modo così diverso di reagire nella specie umana, da

(1) Il mio illustre compianto maestro Gaetano Primavera, del quale frequentai il gabinetto per circa tre anni, rilevò sempre albumina dopo somministrazioni chininiche nel tifo e non era quindi per la innocuità.

un individuo all' altro, perchè avvengano i più diversi fenomeni ed anche i più strani.

Può affermarsi che siano ben pochi coloro che non avvertono il passaggio del buon chinino pel loro organismo.

Sono molti coloro pei quali il chinino rappresenta il male minore, al quale si rassegnano per evitare il maggiore.

Non pochi coloro, più disgraziati, che devono rinunziarvi con grave danno della salute e talvolta con pericolo della vita.

Il chinino quindi non è il medicamento ideale — come non è il mercurio, e l' opera della terapia sperimentale dei nostri giorni dovrà pur trovare rimedi meno imperfetti fra la miriade di sostanze che tuttodì si sperimentano.



Perchè un rimedio spieghi la sua azione microbica occorre che sia dato nella percentuale sperimentata *in vitro*. Ora, nè il chinino nè alcun' altra sostanza di quelle finora conosciute può trovarsi in 5 o 6 kg. di sangue, in un dato tempo, nelle debite proporzioni senza riuscire tossica ed in tal caso, come dice il nostro popolo, *può ammazzare il verme e crepare la creatura*.

Al più nelle proporzioni ordinarie terapeutiche — nella massa sanguigna circolante tutte le nostre sostanze medicamentose hanno potere di attenuare lo sviluppo dei microorganismi, limitarne l' attività vitale e

quindi la virulenza. Ed in questo modo indirettamente, indebolendo l'avversario, mettono l'organismo in condizione di accrescere i suoi mezzi difensivi. È la spada di Mefistofele che devia la spada di Valentino perchè Faust lo uccida.

Non è escluso che qualcuna possa agire da *anti-tossina* o da fermento perchè le antitossine si formino.

In ogni modo — il *ne noceas* deve essere in cima a tutto ed un rimedio non è tale, nel vero senso della parola, se i sovra citati vantaggi sono ottenuti a troppo caro prezzo con serio disturbo o pericolo per l'organismo. (1)

Per ora, augurandoci, che il chinino, che ha tantissimi meriti, per gli sforzi della sperimentazione dei tanti prodotti del laboratorio, deponga il suo scettro finora incontestato, *limitiamoci a sostituirlo nei casi disgraziati nei quali o è inutile o nocivo.*

(1) Circa 22 anni fa intrapresi esperimenti coi sali di argento e col bijoduro di mercurio, il cui potere microbicide o inibitorio è di gran lunga maggiore di quello del sublimato corrosivo. Questi esperimenti furono praticati sugli animali dal distinto veterinario mio amico Dottor Antonio Russi insieme a me per iniezioni tracheali. Da me poi per ipodermosilisi in soluzione lunga e punto irritante — per la cura rapida ed intensiva della sifilide ed in molte malattie acute e croniche — Il risultato, quanto a rapidità di assorbimento e la nessuna irritazione locale, fu tale da non far desiderare un modo più rapido.

Quanto a tolleranza — fu grandissima negli animali — non così nell'uomo, nel quale gli effetti tossici si manifestavano con dosi minime — i terapeutici un po' *problematici* per lo più.

Gli esperimenti furono ripetuti in una grave epidemia di meningite cerebro-spinale con scarsissimo risultato.



Sperimentai tutti i succedanei del chinino e dovei abbandonarli. Non senza valore alcuni — fenocolla (Albertoni) bleu di metile — inefficace ed incomodo.

Heliantus annus — molto dubbio più efficace mi riuscì l' esperimento con *Heliantus tuberosus* (topinambur) che non potei più sperimentare perchè non potei più averne, il decotto di limone ecc.

Non parlo poi dell'uso di dosi fortissime di cacodilati e metilcacodilati, che si dimentica molto facilmente essere preparati arsenicali.

Quanto a questi in genere, per l'uso interno, la loro inefficacia come ho potuto convincermi è spesso dovuta alla loro precipitazione sotto forma di trisolfuro per l'azione dell'acido solfidrico che trovasi nell'intestino in varie proporzioni, ed in quello malandato dei gravi malarici, ancor più.

Pei cacodilati, per l'uso interno tossicissimi, per sviluppo di gas arsenicali, ed il metilcacodilato (Arenal di Gauthier Metarsolo Bouty), che una recente moda esotica ha voluto generalizzare, posso fornire qualche grave caso di arsenicismo cronico a pruova della pretesa innocuità delle grandi dosi.



Fra le tante sostanze, di che la industria chimica, specialmente tedesca, inonda il mercato, con un profluvio di stampe e di reclame, e che vivono la vita di un fiore, ve ne ha di quelle non prive di qualche

valore, ma sono presto obliate ingiustamente per l'incalzare ed il succedere di sempre nuovi prodotti.

Uno fra questi mi tentò di applicarlo nella cura della malaria: il *solfoguajacolato potassico* che la casa Roche Hoffmann di Basilea ha dato in commercio purissimo col nome brevettato di *Tiocolo* — ma è fabbricato anche da Heyden e credo anche da Erba.

Prima di sperimentarlo nella malaria lo aveva largamente sperimentato ed ecco ciò che potevo registrare sul suo attivo:

1.° Beneficii non illusorii in vari casi di tubercolosi polmonare.

2.° Beneficii evidentissimi per la tubercolosi ghiandolaire, beneficii già constatati da molti sperimentatori (Mendelson, Maramaldi).

3.° In molti casi di tubercolosi ossea ed articolare.

4.° Quattro casi di guarigione in quattro casi di lupus gravi — senza alcuna medicatura locale (1).

5. Parecchi casi di leucemia glandolare e splenica guariti o migliorati.

6.° In molti casi di infezioni acute: pneumonica-feb-

(1) Questi risultati per quanto belli non sono tali però da farmelo anteporre alla sieroterapia Maragliano che sono stato forse il primo ad usare nella tubercolosi chirurgica in un gravissimo gonartrocace anche per iniezioni endoarticolari ed in parecchi altri casi. Ebbi il siero quando non era ancora in commercio e finora credo di essere uno di quelli che hanno più largamente adoperato la sieroterapia antitubercolare. È il rimedio meno insicuro e, quando applicato a tempo, può dare lusinghieri risultati — checchè si dica.

bricola-influenza ecc. seri miglioramenti ed un'influenza favorevole non dubbia sul decorso del male.

7.° In parecchi casi di sifilide con intolleranza decisa pei mercuriali e jodici — ottenni beneficii considerevoli a dosi alte (sino ad 8 grammi pro die). Cessazione di dolori osteocopi — di sifilodermi — planche — iridite — arresto di alopecia ecc. Soprattutto poi impiccolimento dei gaugli (è sul sistema linfatico che questa sostanza pare spieghi una potente azione) (1).

Notisi che parlo di miglioramenti.

Chi oserebbe parlare di guarigioni definitive nelle sifilide?



Risultati di un qualche valore perchè clinici. Ed è la pratica lo scoglio immane contro il quale vanno a naufragare tutte le più belle concezioni aprioristiche.

È la prova suprema, la prova del fuoco!

Essi mi avevano appreso due cose:

1.° La tolleranza ed innocuità della sostanza anche a dosi rilevanti.

2.° La sua influenza non dubbia in infezioni di natura diversa.

A questa potevo aggiungere:

a) Solubilità perfetta e nessun potere irritante da potersi quindi anche usare ipodermicamente.

b) Sapore leggermente amarognolo tollerabilissimo e correggibile — da potersi usare in *tutte le età*.

(1) E pare anche nel favorire la fagocitosi.

c) Nessuna azione avversa al tubo gastroenterico, anzi miglioramento di tutti i disordini, compreso l'appetito.



Cominciai a sperimentare in casi cronici di malaria e di cachessia palustre, e quando i risultati furono superiori ad ogni ragionevole aspettativa, continuai in tutte le forme acute e croniche, quotidiane (quartana, tripla e terzana doppia) terzane gravi, anormale; coi seguenti risultati che qui sommariamente trascrivo.

(N. B. — 118 di questi casi avevo sperimentato oltre l'arsenico ed il chinino — anche tanti altri *specifici*, che per lo più non sono che ricucinature di una medesima formola. Altri 65 casi hanno fin dal principio adoperato il rimedio senz'altro.

Parecchi non tolleravano affatto il chinino e qualcuno ha avuto *nefruria* ed *ittero ematuria*, non solo con i preparati di china, che varrebbe lo stesso che pel chinino, ma anche con la fenocolla !)



1° 183 casi dall'estate 1900, agosto, ad oggi. In tutti, meno 7 casi, la febbre non tornò dalle prime somministrazioni. Nei 7 casi la febbre tornò sebbene attenuata di molto, ma bastò raddoppiare la dose ordinaria di 2 gr. per non veder ricomparire la febbre.

2° Insieme alla febbre il tumore di milza acuto diminuì rapidamente. Le splenomegalie croniche suscet-

tibili di qualche riduzione l' hanno pure avuta. Gl' ingorghi epatici non rari, sono *quasi sempre* scomparsi.

3° L' urina è divenuta limpida *costantemente* dalle prime somministrazioni, ciò che non ho visto sempre dopo generose somministrazioni di chinino.

4° Le osservazioni microscopiche non han potuto avere il valore desiderabile, per cause indipendenti dalla mia volontà. Furono fatte in soli 13 casi a scopo di assicurare la diagnosi e di constatare l' azione del medicamento, ed in questi pochi casi ebbi a constatare (erano casi gravi estivo-autunnali di terzana doppia quotidiane subcontinue e quartana tripla) immobilità o pochissima mobilità delle forme endo ed extraglobulari — mancanza di segmentazione nella più parte delle emasie — sparizione totale in un tempo variabile dai 2 ai 6 giorni. In sei di questi casi per vari giorni si ebbe qualche transitoria elevazione per qualche ora di decimi — negli altri casi sparizione completa di qualsiasi elevazione.

5° La somministrazione fu fatta ordinariamente alla dose di 2 grammi, 4 ore circa prima dell' accesso in due volte, con intervallo di un' ora. Fu dato durante l' accesso con evidente abbreviazione di questo, cessazione della cefalea e dei dolori reumatoidi e sudori. Nei pochi casi recidivanti 2 grammi ogni 12 ore, dose che non si oltrepassò mai.

Ai bambini, secondo l' età, da $\frac{4}{2}$ ad 1 gram. in pozione sciropposa.

Cinque volte fu dato ipodermicamente (2 gram. in 4 di acq. a 38 sterilizzata e fatta estemporaneamente).

6° Non fuvvi mai intolleranza di sorta, nè molesti epifenomeni, e solo due ammalati si sono avveduti di una profonda malinconia, che poteva ben riconoscere altre cause.

Circa il tubo gastroenterico fu notevole il miglioramento di disordini esistenti, e soprattutto il risveglio e l'accrescimento dell'appetito, fatto già da molti rilevato (Mendelson, Maramaldi ed altri). E questo, come ben si comprende, è un coefficiente di ben serio valore nella lotta dell'organismo contro il principio morbigeno.

7° Il rimedio ben raramente è stato associato a principi ricostituenti: ferro, emoglobina ecc.. Eppure di pari passo con la cessazione della febbre e di altri fenomeni si è potuto, massime nelle forme croniche, constatare a vista il miglioramento della crasi sanguigna, prova evidente che per l'anemia malarica, come del resto per altre anemie, la cura causale vale molto più di quella rutinaria fatta a suon di tromba da tanti salvatori dell'umanità, creatori di specialità ricostituenti de servire *in tutti i casi* . . .

Non mi dilungo in altre osservazioni secondarie che possono trovar posto in altro lavoro, solo dirò che non v'è chi non veda il vantaggio del rimedio da me sperimentato largamente e coscienziosamente per la cura di teneri bambini, di donne sensibili, incinte, dallo sto-

maco e sistema nervoso capricciosi, ed i vantaggi inestimabili per una profilassi chimica.

PROFILASSI CHIMICA!

E' da compiangere davvero la povertà dei nostri mezzi odierni, che devono costringere un pover' uomo sano — non si *preservano* i malati — a mettere nel suo stomaco roba da farmacia!

E finchè si tratta della profilassi col solo chinino sia col metodo Koch, Plehn e di altri, passi pure.

Ma una profilassi a base di ferro-arsenico-chinino e di altra roba ancora, e *per lungo tempo*, una sola delle quali sostanze basta per rovinare robusti ventricoli o per disturbare organismi solidi è cosa accettabile solo in virtù di quel gran principio che regola molte cose della vita -- accettare un male minore per evitare il maggiore.

E sia -- Io non volli trasandare neppur questo e, data la grandissima tolleranza, ottenni da nove individui obbligati a dimorare in luoghi pestiferi per circa 2 mesi a prendere non più di un grammo al giorno di solfoguajacolato — ed in mezzo a molti attaccati rimasero immuni.

Quattro di essi praticarono anche delle lavande con soluzioni aromatiche alle parti scoperte del corpo di un infuso di *anthesis cotula* e di **salvia coccinea**

che, secondo mie non recenti esperienze (1) hanno virtù di far fuggire le zanzare.

Concludendo: un rimedio che al suo valore unisce la grande solubilità — il poco sapore — la grandissima tolleranza — ed il potersi somministrare sotto qualsiasi forma — pasticche — pillole — confetti —

(1) Durante la lunga e disastrosa bonifica di un mio fondo nella pestifera Valle del Candelaro, ebbi a rilevare, che una parte di operai Manfredoniani forniti di *zanzariere* di grossa tela erano assai meno facilmente attaccati da febbre di altri di diversi paesi, che ne erano sforniti. A questo fatto in verità allora (1887-88-89) non potevo dare la spiegazione giusta, ma attribuiva al meno tranquillo riposo notturno la maggiore vulnerabilità. Ma assai più mi sorprese il vedere che alcuni non presentavano *affatto* punture di zanzare.

E' notorio che la traspirazione cutanea di molte persone, per chi abbia delicato olfatto — è molto differente da quello di molte altre — Alcuni per es. hanno qualcosa dell'agliaceo — altri di baccalà (questo paragone non è mio, ma di un anonimo autore di cose... trascendentali) ecc. ecc..

Ora le zanzare di qualunque specie sono di meno facile contentatura di quanto si crede e quando *possono* scelgono — ed un mio amico il Comm. X mi diceva che scherzando diceva alla sua Signora: non vedi che neanche le zanzare ti possono vedere! La Signora levavasi senza una puntura, egli bersagliato sempre. Una Signora mi diceva che, per non essere punti dalle zanzare, nella sua famiglia, usavano lavarsi la sera con decotto carico di camomilla.

Un mio amico pasticciere nevrotico soffriva molto e fece una zanzariera di tulle — ma una sola zanzara che vi entrava restandovi prigioniera bastava per toglierli il riposo. — Gli consigliai di cospargersi di polvere insetticida comune (polvere di crisantemi). Le zanzare si accostavano e scappavano subito senza pungere.

Cominciai allora esperienze con varie sostanze — e le ripigliai per breve tempo dopo le nuove scoperte del Grassi ma non starò qui a riportarle. Le piante che mi han risposto meglio sono l'*Anthemis cotula*, camomille puante dei francesi — e soprattutto la *salvia coccinea* — molto comune nei nostri giardini, la cui sola presenza pare abbia virtù di allontanare le zanzare.

La cosmetica chi sa che non debba rappresentare la prima parte nella profilassi malarica?

sciroppi — liquori è di inapprezzabile valore per la profilassi chimica, che deve essere comoda, non molesta e disturbevole.

Circa l'economia è bene sapere che il Tiocolo Roche Hoffmann costa poco più di 12 centesimi il grammo — il solfoguajacolato Heyden 6 centesimi, quello di Erba presso a poco.

Nè questa è l'ultima parola, perchè per la sua fabbricazione, non occorrendo materia prima esotica, col generalizzarsi, il prezzo potrebbe di molto scendere e la cura col Tiocolo sarebbe pure la più economica.

Conclusione

Mi affrettai a partecipare questi miei esperimenti clinici nella speranza che, chi può, meglio faccia esperimenti senza preconcetti. Vi seno stato tratto dalla larga esperienza degl' insuccessi del chinino molte volte e dei danni qualche altra.

Il mio maestro Arnaldo Cantani scriveva: *Molti ancora saranno i rimedi antimalarici finchè i medici non si persuaderanno che l'infezione malarica, al pari di tutte le infezioni, può guarire spontaneamente.*

Può esser vero.

Ma, nel più grave periodo epidemico malarico, quale non vedevasi da parecchi decenni, ottenere i

risultati sommariamente riportati: completi, pronti, evidenti, è tal cosa che lo scetticismo non è più permesso.

A suo tempo i dettagli con le relative storie cliniche.

Oggi non ho che una esortazione a fare ai colleghi: sperimentino largamente: sperimentino senza preconcetti; sperimentino.

Foggia, 25 ottobre 1903

Dott. Luigi Polidoro



34300

