BIBLIOTECA MEDICA ROMANA
B 59 21

Clinica Dermosifilopatica della R. Universtità di Palermo
Diretta dal Prof. L. PHILIPPSON

Dott. LEOPOLDO BERETVÀS

Lo stato attuale della terapia antisifilitica perorale nella sifilide recente.

Estratto dalla « Cultura Medica Moderna »
Anno VI. - N. 4

vnite.
B
59
21

PALERMO
Cultura Medica Editrice
(Tipografia Gustavo Travi)
1927

Clinica Dermosifilopatica della R. Universtità di Palermo
Diretta dal Prof. L. PHILIPPSON

Dott. LEOPOLDO BERETVÀS

Lo stato attuale della terapia antisifilitica perorale nella sifilide recente.

Estratto dalla « Cultura Medica Moderna »
Anno VI. - N. 4

PALERMO
Cultura Medica Editrice
(Tipografia Gustavo Travi)
1927

Indubbiamente grande è il merito di Fourneau e dei suoi collaboratori di averci messo a disposizione nello stovarsolo un curativo perorale della sifilide. Egli, colla coerenza ed insistenza di chi mira ad uno scopo precisamente prefisso, si è messo a studiare proprio quei preparati arsenicali che per le loro azioni tossiche furono abbandonati e che furono seppelliti colla sentenza di un maestro che rispondeva al nome di Paolo Ehrlich. Difatti Ehrlich così dice dell'acido p-ossiamido fenilarsinico (dal quale deriva lo stovarsolo) :

" . . . la combinazione contenente il radicale pentivalente — l'acido p-ossiamido fenilarsinico — è bensì poco tossica, ma nei topi permette di ottenere una vera sterilizzazione solo usando dosi molte alte, che rasentano il limite della tollerabilità e spesso dànno luogo ad avvelenamento cronico. Nei topi trattati si osservano spesso dopo l'iniezione tremiti e movimenti coreici e di maneggio... Ora l'esperienza, come sappiamo, ha dimostrato, che siffatti corpi che nei topi provocano questo fenomeno, possono diventare molto pericolosi per l'uomo, potendo essi determinare la cecità e la sordità... Questa sostanza per le ragioni esposte non può nemmeno esser presa in considerazione per la cura generale. „

I principii, che guidavano invece il Fourneau, quando egli si era accinto di riprendere lo studio dell'arsenico pentivalente, erano questi:

1) L'azione in vitro non può esser identificata con quella in vivo. Ciò che decide sul valore di un mezzo curativo è il rapporto tra la quantità curativa e la dose tollerata. 2) Nè tutti i composti dell'arsenico trivalente sono efficaci in vitro. 3) L'arsenico trivalente non è sempre più efficace in vivo del corrispondente acido dell'arsenico pentivalente dal quale deriva. 4) Non è ancora dimostrato che i disturbi nervosi dipendono esclusivamente dall'acido arsenico.

Precedenti studi del Fourneau hanno dato inoltre il risultato che i preparati tedeschi

di atossile contengano impurità di arsenito di sodio, mentre le ricerche di Jacob e Heidelberger, eseguite nell' istituto Rockefeller, potevano dimostrare che erano proprio queste impurità a cagionare i disturbi nervosi.

Le considerazioni ed esperienze suesposte hanno indotto il *Fourneau* a riprendere lo studio dei preparati dell'arsenico pentivalente e dopo aver trovato che è appunto l'acido p-ossi m-amido fenilarsinico, che possiede il più grande effetto curativo, si è occupato anzitutto di questo acido. *Tréfoule* è riuscito a preparare l'acido e poi il suo sale sodico, liberi di ogni impurità (prep. 189).

Era il *Navarro-Martin* a sperimentare questo preparato nella tripanosomiasi. Trovò che i topi sopportano senza disturbo alcuno 30 milligrammi iniettati sotto la pelle mentre sono 45 mgr. la dose mortale per un topo da 20 gr. Con 35 mgr. cominciano i noti disturbi nervosi che però, *per lo più*, passano dopo 8 giorni. Considera quindi 35 mgr. quale dose massima e, dato che 7 mgr. risultarono quale dose curativa d'emblée, il rapporto $\frac{\text{dose curativa}}{\text{dose tossica}} = \frac{1}{5}$. Molto meno favorevole era questo rapporto negli esperimenti di *Hata*, perchè egli trovò 25 mgr. quale dose tossica e facendo gli esperimenti nella febbre ricorrente e non nella tripanosomiasi trovò 16 mgr. quale dose curativa. Si capisce che questa quantità tanto vicina alla dose tossica abbia avuto per effetto i fenomeni nervosi che infine portavano l'animale alla morte.

Levaditi con *Navarro-Martin* sperimentarono il 189 nella spirillosi dei polli e nella sifilde sperimentale dei conigli.

Nella spirillosi dei polli hanno trovato l'indice curativo $\frac{1}{8}$, nella sifilide dei conigli $\frac{1}{4}$, mentre il 606 ha l'indice di $\frac{1}{8}$ in questa ultima malattia.

Fournier - Guénot - Schwartz hanno sperimentato il 189 nella sifilide umana. Furono trattati 50 ammalati, di cui 30 del periodo primario o secondario e gli altri latenti. La maggior parte di questi malati tollerava male il 914 od il mercurio.

La cura si è fatta di 10-12 iniezione sottocutanee od endomuscolari per serie. Ogni 2-3 giorni una iniezione. Dosi singole da 0,60 a 1.80. La quantità complessiva in una serie da 6.0 a 20.0. E' tollerato generalmente molto bene senza reazioni locali o generali.

L'effetto sulle singole manifestazioni ricorda i più belli risultati osservati sotto l'azione del 606 o 914. Vi sono però casi in cui l'effetto anche di forti dosi è debole. In 3 casi comparsa di *plaques muqueuses* qualche giorno dopo il termine della cura, in 1 caso ricomparsa dell'esantema durante la cura. L'azione sulla R. W. piuttosto lenta. Il grande pregio del preparato è che non è tossico affatto e grosse dosi possono essere somministrate ambulatoriamente senza considerazione all'orario dei pasti.

Attraverso prove e esperimenti coi preparati qui descritti gli autori francesi arrivano infine allo *stovarsolo*, preparato 190 e precisamente all'acido ossiacetiloamidofenilarsinico e che differisce quindi dal 189 per l'entrata del radice acetilico nella funzione aminica. Contiene 27.0 % di As.

Levaditi e Navarro-Martin l'hanno provato colla somministrazione orale *nella sifilide sperimentale*. Scimmie e conigli affetti da manifestazioni sifilitiche e tenuti 24 ore a digiuno, prendono lo stovarsolo. Le manifestazioni a cominciare dal 2° - 3° giorno regrediscono presto e definitivamente scompaiono. 0.30-0.40 per ogni chilo di peso degli animali sono tollerati molto bene. *Trèfoule* ha ricercato l'As nelle orine ed ha costatato la sua pronta comparsa e in grande quantità.

Nella sifilide umana Fournier, Guènot e Schwartz hanno provato da primi lo stovarsolo. Hanno trattato 80 ammalati di sifilide. Somministravano la mattina a digiuno 1 gr. dello stovarsolo o a giorni alterni per un mese, oppure per 3-4 giorni successivi, seguiti da un eguale riposo, ed alternando

così somministrazione e riposo, seguitavano per un mese, dando in complessivo gr. 12-16 durante questo tempo.

Secondo le ricerche di *Trèfouel* si ha la più grande eliminazione dell' arsenico coll'orina nei primi tre giorni, dopo di che diminuisce e rimane costante. Segni di intolleranza non si manifestarono che in pochi casi ed erano di poca entità. In qualche caso rialzi febbrili a 38.5° - 39.5° e per lo più quando l'infermo al principio della cura ha mangiato, poco dopo aver preso il medicinale, oppure in persone affette da disturbi gastrici. In queste è consigliabile di somministrare un purgante al principio della cura. In 2 casi si dovette abbandonare lo stovarsolo per la comparsa di eritemi ed orticarie ad ogni somministrazione. In un infermo colemico nel periodo secondario, che presentava esantema molto intenso, si è visto comparire dopo 16.75 grammi dati in 25 giorni, un esantema generale simile a quelli osservati dopo l' injezione di preparati arsenici e che persistette per un mese,

Dei 30 casi trattati di sif. primaria si ebbe in 5-15 giorni l' epitelizzazione del sifiloma e più tardi la rapida diminuzione dell'indurimento, che spesso scomparve completamente. Diminuivano pure e poi scomparivano le glandole ingorgate. L' azione sulle manifestazioni secondarie e terziarie è pure rapida e buona.

Una grossissima gomma sottoclavicolare, che minacciava i grandi vasi, si deterse in 6 giorni ed in 1 mese era guarita.

Si ha quindi generalmente un buon effetto sulle manifestazioni visibili, ci sono però anche eccezioni. In due casi di sifiloma le spirocheti non scomparvero che dopo 6, rispettivamente 8 giorni e le ulcere non mostravano tendenza alla rimarginazione. In altri due casi poco era l'effetto sulla roseola e sulle papule, ed in altri due casi ancora una gomma dello sterno ed una irite poco risentirono dell'azione del rimedio.

L'effetto curativo spesso si è trovato esser di poca durata, p. e.; in 4 casi 1-2 settimane, in 6 casi 1-2 mesi dopo la cura si ebbero manifestazioni secondarie. In 1 caso neurorecidiva del facciale, ed in un altro caso recidiva delle manifestazioni secondarie con ittero.

Solo in 10 casi si ebbe la negativazione della R. W., che rimase tale, senza che si fosse potuto pariare di guarigione. L'azione non è quindi profonda e varia dall' ammalato all' ammalato, dà quindi minore affidamento degli altri preparati arsenicali. Bisogna però tener presente che gli ammalati furono trattati di proposito molto cautamente, talchè si poteva forse avere migliori risultati con un trattamento alquanto più energico. Eccellente è l'azione sullo stato generale. Scompare l' anemia e tornano le forze.

Azione preventiva nella sifilide sperimentale. Conigli furono innestati previa scarificazione del prepuzio e furono sottomessi, in tempi diversi dopo, al trattamento. Altri conigli maschili innestati furono accoppiati con femine sane per sottomettere poi le femine alla cura. L' effetto era questo che lo stovarsolo somministrato 2 - 6 - 12 - 24 - 48 ore in un caso magari 7 giorni dopo l'innesto dei maschi, rispettivamente infezione probabile delle femine, impedisce lo sviluppo della malattia. La dose minima somministrata era 0,10 per chilo di peso.

Delle femine, certune caddero gravide e portarono alla luce figli sani.

Nella sifilide umana si poteva costatare l'azione profilattica del rimedio in due persone offertesi per lo sperimento. Si praticava la scarificazione delle braccia e l'innesto del virus dermotropo. Contemporaneamente furono innestate due scimmie. Somministrando nel 1° sperimento 2 ½ e 6 ore dopo l'innesto 2-2 grammi, nel 2° caso dopo 5 ore 2 grammi, non si ebbe lo sviluppo della malattia e tutti e due rimasero sani durante la lunga osservazione successiva. Si ebbe invece lo sviluppo della malattia nelle scimmie.

Inoltre hanno trattato 9 donne dopo di che queste ebbero rapporti sessuali coi loro mariti affetti da sifilomi. Tutte rimasero in-

columi. Entro 5-10 giorni si somministrava 4.0-7.0-11.0 grammi.

Il 22 - V - 1922 *Roux* consegna alla Acad. delle Scienze i lavori di *Levaditi* e collaboratori riguardo allo stovarsolo, quale mezzo profilattico orale della sifilide, mentre Levaditi in un discorso tenuto all'Istit. di Pasteur nell'anno 1923, può già riferirsi a 21 donne che ebbero per un tempo diverso rapporti coi loro mariti affetti da manifestazioni sifilitiche e che collo stovarsolo rimasero indenne per sempre del male.

Appena pubblicate le prime esperienze di Levaditi e collaboratori, sullo stovarsolo che *Clement Simon* in una comunicazione fatta il 8 - XI - 1923 alla Soc. francese di Dermosif. riferisce di esperienze fatte con un altro preparato arsenicale orale della sifilide. È il *treparsolo* preparato da Lecoq e Ferrand e che in vero chimicamente si differisce poco dallo stovarsolo, differenza cui però questi chimici attribuiscono grande importanza. Si tratta del derivato formilizzato dell'acido m-amino p-ossi fenilarsinico. È un preparato pure in compresse come lo stovarsolo, contenente 0.25 gr. della sostanza attiva. Si consiglia di darlo a scopo curativo per quattro giorni della settimana, somministrandone 0.75-10 al giorno. Dopo tre giorni di riposo segue da capo il ciclo di 4 giorni di cura e così via per 8-10 settimane senza inconveniente di sorta. Questo metodo di somministrazione si basa sul fatto della eliminazione ritmica dell' arsenico che si compie completamente in 3 giorni. Anche in un caso di albuminuria il medicinale poteva essere preso nella quantità di un $^1/_2$ gr. al giorno.

Les *plaques muqueuses* scompaiono in 3-4 giorni, in 1 caso in 9 giorni, i sifilomi in 5-25 giorni, le roseole in 5-13 giorni, manifestazioni terziarie guariscono in 10 giorni. Le spirocheti scompaiono qualche volta in 24 ore, per lo più in 2-3 giorni, al più tardi in 7 giorni. Quanto all'effetto sulla R. W., ha visto accanto alla negativazione della R. W. in casi di sifilide florida, casi in cui la R. W., negativa all'inizio della cura, di un sifiloma, si fece in seguito positiva. Ritiene però che in questo insuccesso ha ancora parte l' incertezza e l' insufficienza del dosaggio, difetto inerente al primo periodo di uso di ogni farmaco.

Dopo queste prime pubblicazioni lo stovarsolo ed il treparsolo vengono largamente provati anzitutto in Francia, mentre in Germania grande è la diffidenza verso il nuovo prodotto, sebbene *Jadassohn* sotto l'effetto dei risultati di Levaditi ritiene esser necessario di sperimentare obiettivamente questo nuovo mezzo antisifilitico.

Degli autori tedeschi vorrei menzionare il *Merck*, direttore della Clinica Dermosifilopatica di Innsbruck, perchè era egli a richiamare l'attenzione della fabbrica Meister Lucius di Francoforte sulla probabilità che già Ehrlich durante i suoi studi dei preparati arsenicali doveva avere nelle mani un preparato di simile composizione a quella dello stovarsolo. Effettivamente risultò che il preparato 594 corrisponde allo stovarsolo. La fabbrica in seguito si mise alla produzione di questa sostanza chimica e l' ha messo in commercio col nome di *spirocid*.

Il *Pediconi, De Favento, Izar, Alessandrini ed Agostini, Farina, Freund, Delpiano Mariani* sono gli autori italiani che hanno pubblicato lavori sullo stovarsolo, spirocid e treparsolo. Dànno tutti giudizi favorevoli.

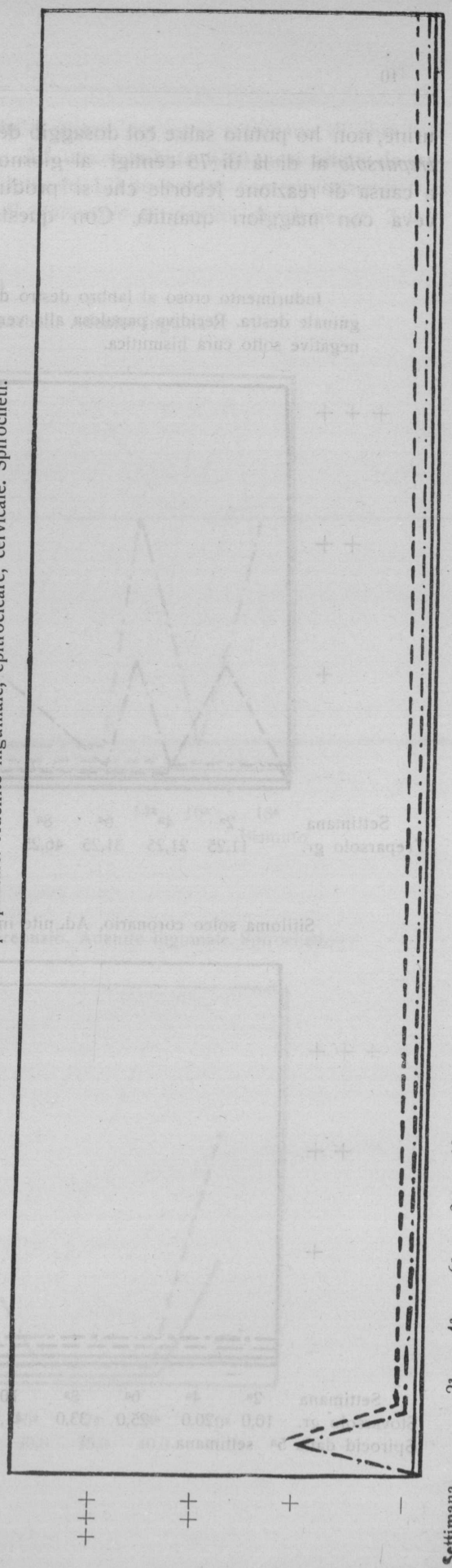
Io intendo riferire sulle ulteriori osservazioni di casi di cui ho già fatto una prima pubblicazione comparsa nel fascicolo 6° dell'Archivio Italiano di Dermatologia.

Il numero di infermi da me osservati non è rilevante, il valore del mio contributo sta piuttosto nel trattamento fatto costantemente ad alte dosi di tutti gli infermi e nel continuo, per lo più settimanale, controllo delle reazioni sierologiche (1).

(1) Per ottemperare al desiderio della redazione ho rinunciato alla inserzione di sei curve sierologiche, che sono del resto anche le meno istruttive. È sono precisamente: il caso n. 6 di cura profilattica con reazioni rimaste negative, i casi n. 16, 17, 18 e 20 nei quali la cura non ha avuto influenza sulle reazioni ed il caso n. 19, nel quale solo debole e transitorio è stato l'effetto della cura sulle reazioni.

A studiare l'effetto curativo di questi farmaci li ho sperimentati anzi tutto nella sifilide recente, curando 5 casi di sifilomi sieronegativi, 6 casi di sifilomi sieropositivi, 6 casi di sifilide secondaria recente. In 1 caso l'ho adoperato a scopo profilattico. Per studiare la tollerabilità dei farmaci, li ho dati inoltre in 1 caso di epatite gommosa, in 2 casi di sifilide latente antica sieropositiva e in 2 casi di sifilide ereditaria, e precisamente in una bambina di 20 mesi con reazioni positive, ma senza manifestazioni cliniche ed in un'altra di 14 anni con epato-splenomegalia e reazioni positive.

Ho prolungato le cure, quando l'ammalato si prestava, per 2 mesi, somministrando possibilmente gr. 1. 25 ma almeno gr. 1. 0 al giorno per quattro giorni successivi di ogni settimana di cura. Ho raggiunto in questa maniera la quantità complessiva di 40. 0 — 45. 0 grammi in 8 settimane — che deve esser chiamata una cura intensiva ed energica di fronte ai 15-16 grammi somministrati dalla maggioranza degli autori a titolo di una cura. E con tutto ciò non ho visto *disturbi* di una certa entità in nessun caso. Un infermo (n. 2) affetto di sifiloma sieronegativo accusava dopo gr. 6. 25 di *treparsolo* presi in 5 giorni debolezza e presentava lingua patinosa. Dopo aver preso un purgante, egli potè continuare la cura regolarmente. In 2 infermi (n. 6 e 7), marito e moglie, di cui il marito con sifiloma sieropositivo, la moglie senza sintomi, lo *spirocid* produceva dopo 10 giorni di cura (il marito aveva preso gr. 10, la moglie gr. 7, 75) diarrea che guarì spontaneamente senza alcuna interruzione nella cura. In un infermo (n. 3), con sifiloma sieroneg. infine, gr. 25. 0 di *stovarsolo*, presi in un mese, hanno portato a rialzi febbrili, per cui si è dovuto interrompere la cura per 10 giorni, dopo di che l'infermo continuò la cura indisturbatamente, prendendo però invece di gr. 1. 25 al giorno solo gr. 1. 0. In 1 malato affetto da epatite gommosa (n. 16), la di cui infezione rimontava a 23 anni addietro e che presentava anche albumina nelle

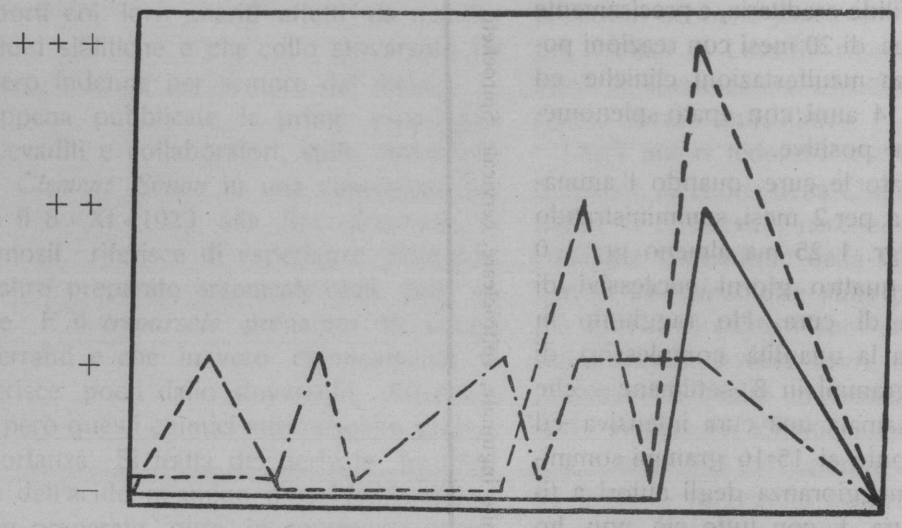


N. 1 — Erosione all'orlo prepuziale. Adenite inguinale, epitrocleare, cervicale. Spirocheti.

urine, non ho potuto salire col dosaggio del *treparsolo* al di là di 75 centigr. al giorno, a causa di reazione febbrile che si produceva con maggiori quantità. Con questa quantità invece ho eseguito la cura con ottimo risultato. (Scomparsa delle gomme, riduzione del fegato, scomparsa dell'albumina). Una inferma (n. 8), affetta da sifilide papu-

N. 2

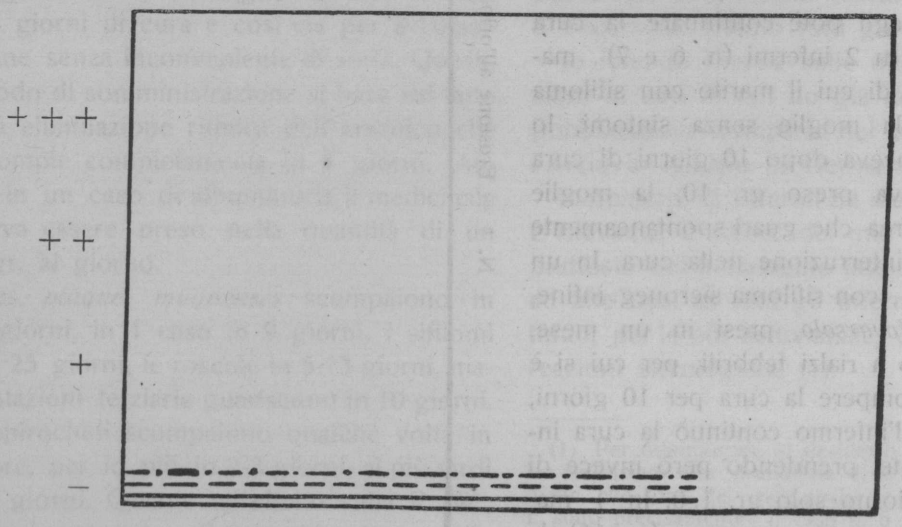
Indurimento eroso al labbro destro dell'orifizio uretrale da 8 giorni. Poliadenite inguinale destra. Recidiva papulosa alla verga nella 28ª settimana. Le reazioni poi si fanno negative sotto cura bismutica.



Settimana	2ª	4ª	6ª	8ª	14ª	24ª	27ª	28ª	35ª
Treparsolo gr.	11,25	21,25	31,25	46,25					Bismuto

N. 3

Sifiloma solco coronario. Adenite inguinale, epitrocleare, sottomentoniera. Spir.



Settimana	2ª	4ª	6ª	8ª	10ª	12ª	14ª	16ª	18ª
Stovarsolo gr.	10,0	20,0	25,0	33,0	41,0				

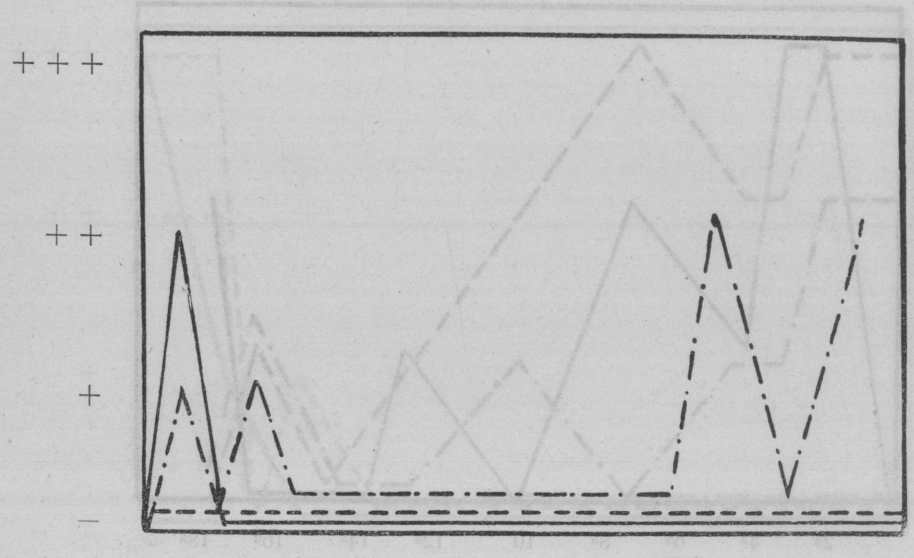
Spirocid dalla 5ª settimana.

losa, ha potuto prendere il *treparsolo* 5 giorni successivi nella dose giornaliera di grammi 1. 25, per continuare poi con 2 giorni di riposo, prendendo in seguito gr. 5.0 in 4 giorni, per ogni settimana di cura.

Ad una bambina di 20 mesi affetta da eredolue (n. 17) ho potuto somministrare g. 0. 5 di *stovarsolo* al giorno, dandone gr. 2. 0 la

N. 4

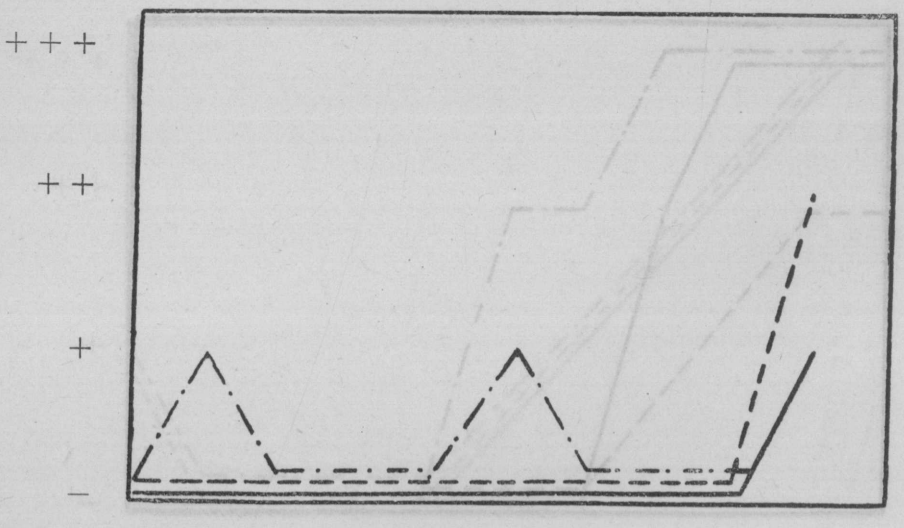
Erosione solco coronario. Spirocheti. Adenite inguinale.



Settimana	2ª	4ª	7ª	10	14ª	16ª	18ª
Spirocid gr.	11,25	21,25	31,25	46,25			Bismuto

N. 5

Due grossi sifilomi al foglietto interno del prepuzio. Adenite inguinale. Spirocheti.

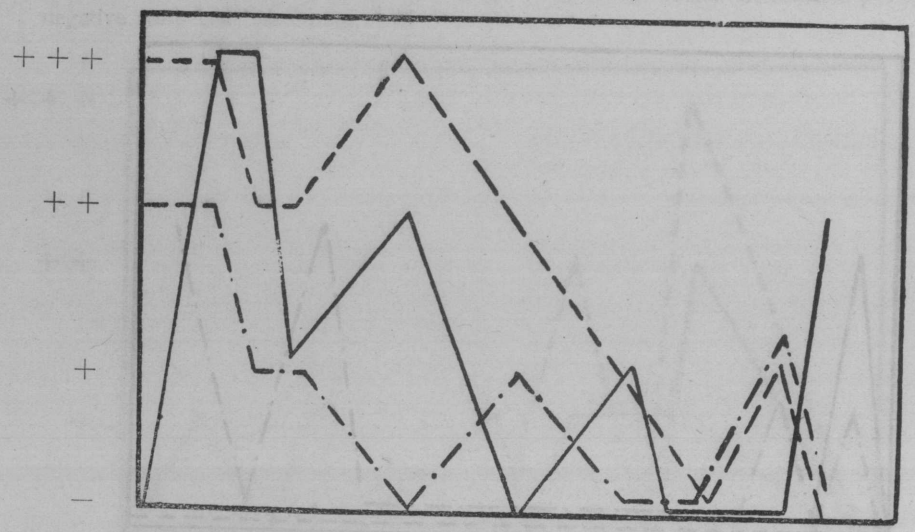


Settimana	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	10ª
Treparsolo gr.	5,0	10,0	15,0	20,0	25,0	30,0	35,0	40,0	45.0

settimana e questo per 8 settimane. Ad un'altra, di anni 14, pure con sifilide ereditaria (n. 20) con epato-e splenomegalia, che si era mostrata assolutamente intollerante di fronte al neosalvarsan endovenoso, ho potuto dare gr. 0. 75 di *stovarsolo* al giorno e gr. 3. 0 la settimana per 7 settimane successive. Ritengo quindi che la quantità giornaliera di

N. 7

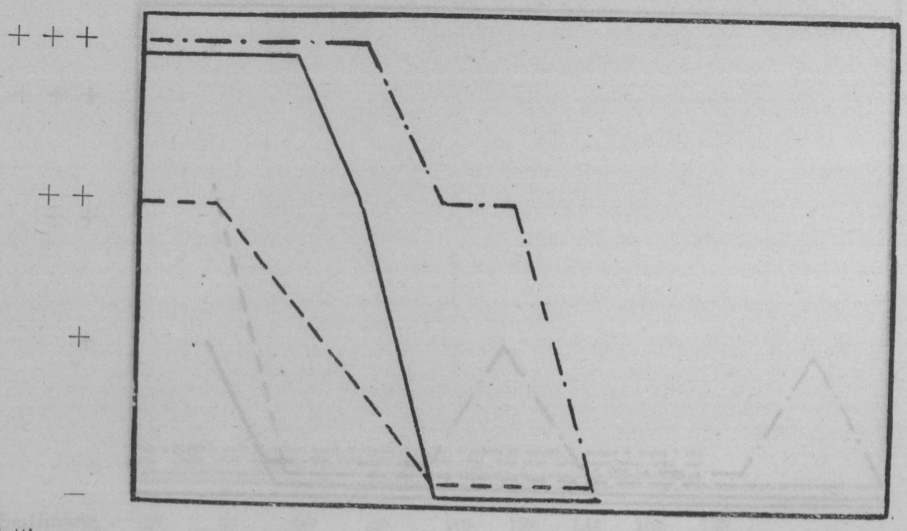
Erosione pene. Limfite dorso pene. Scleradenite inguinale.



Settimana	2ª	4ª	6ª	8ª	10	12ª	14ª	16ª	18ª
Spirocid gr.	10,0	20,0	30,0	37,50	47,50	2ª cura	10,—	20,—	25,0

N. 8

Erosione al clitoride. Edema indurativo grande labbro sin. Scleradenite inguinale bilaterale. Adenite epitrocleare bilat. Esantema maculoso. Papule all'addome, alle avambraccia, alle coscie.

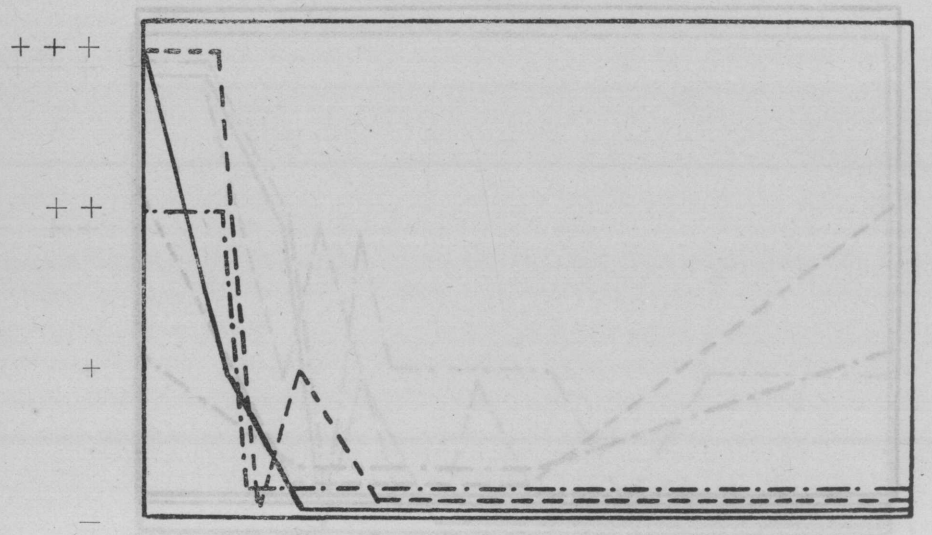


Settimana	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	
Treparsolo gr.	5,0	10,—	15,0	26,25	27,50	30,0	36,25

1 grammo e quella settimanale di 4 grammi saranno generalmente bene sopportate anche per due mesi di seguito, ma per la cura di sifilide recente in individui giovani si potrà per lo più aumentare questa quantità sino a grammi 1.25 al giorno e gr. 5.0 la settimana ed eseguire indisturbatamente la cura anche con queste quantità.

N. 9

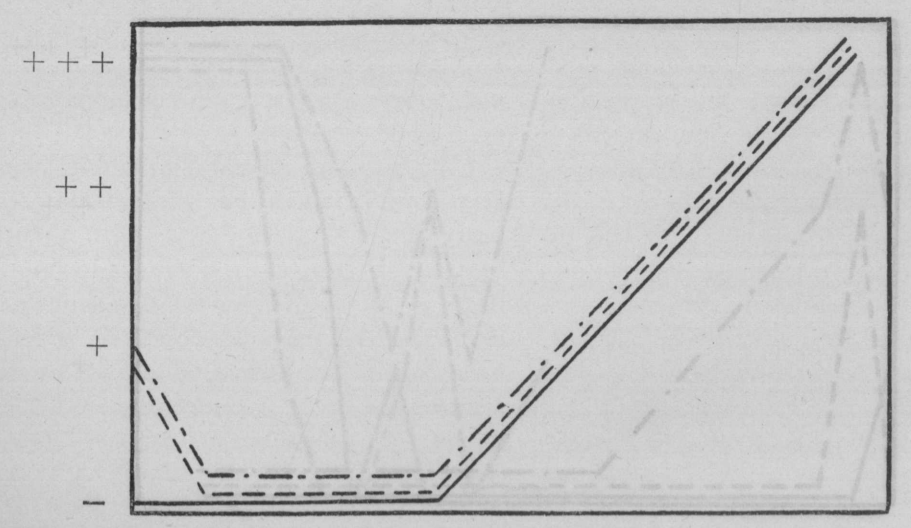
Erosione su tutto il glande ed al solco coronario. Infiltrato circonscritto al lato d. del solco coronario. Glandole inguinali, epitrocleari. Esantema maculoso, diffuso.



Settimana	2ª	4ª	6ª	8ª	10ª	12ª	14ª	16ª	18ª	20ª
Spirocid. gr.	10,0	20,0	30,0	40,0	45,0					Bismuto

N. 10

Ulcera alla verga da 1 1/2 mesi. Da 15 g. fimosi. Adenite generalizzata, roseola, papule alla verga, ai fianchi, al basso ventre, agli inguini, alle pieghe cubitali, alle ascelle.



Settimana	2ª	4ª	6ª	8ª	53ª
Stovarsolo gr.	5,75	19,75	15,75		Bismuto

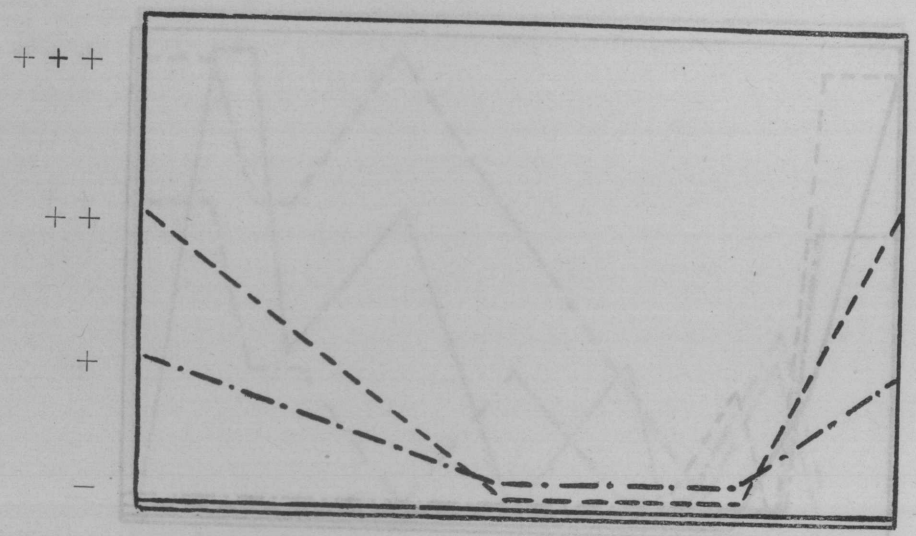
BIBLIOTECA MEDICA ROMANA

Ciò che ritengo essere di massima importanza per la regolare esecuzione della cura, è la somministrazione alla mattina a digiuno. Io facevo prendere le compresse disgregate in un po' d'acqua e bervi sopra un bicchiere d'acqua. Ho eseguito sistematicamente il controllo delle urine per l'albumina.

La rimarginazione completa dei *sifilomi*

N. 11

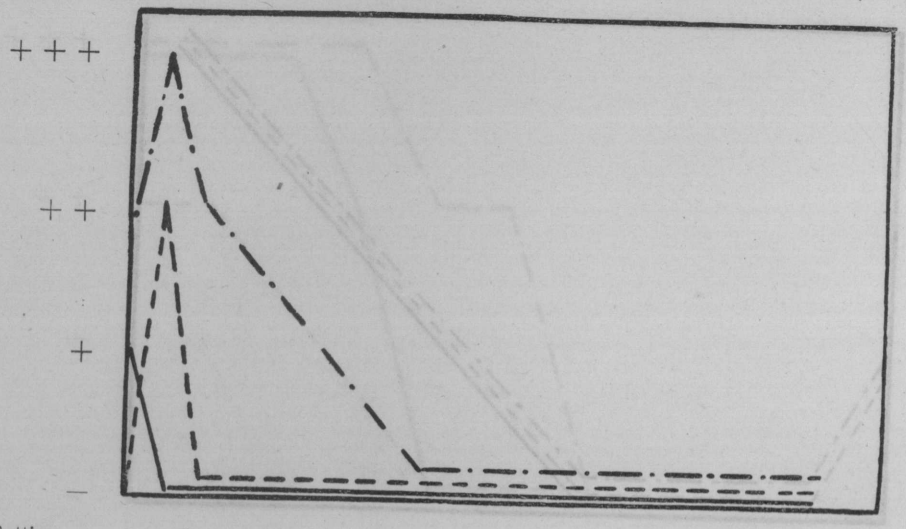
Erosione al frenulo. Scleradenite inguinale, epitrocl., sopraclav. Spirocheti.



Settimana	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Stovarsolo gr.	6,25	8,0	13,0	18,0	23,0	28,0				
										Bismuto

N. 12

Reinfezione al glande. Adenite inguinale, sottomentoniera. Spirocheti.
Rivedo l'infermo 8 mesi dopo la 2ª cura con estese *plaques* nella bocca.

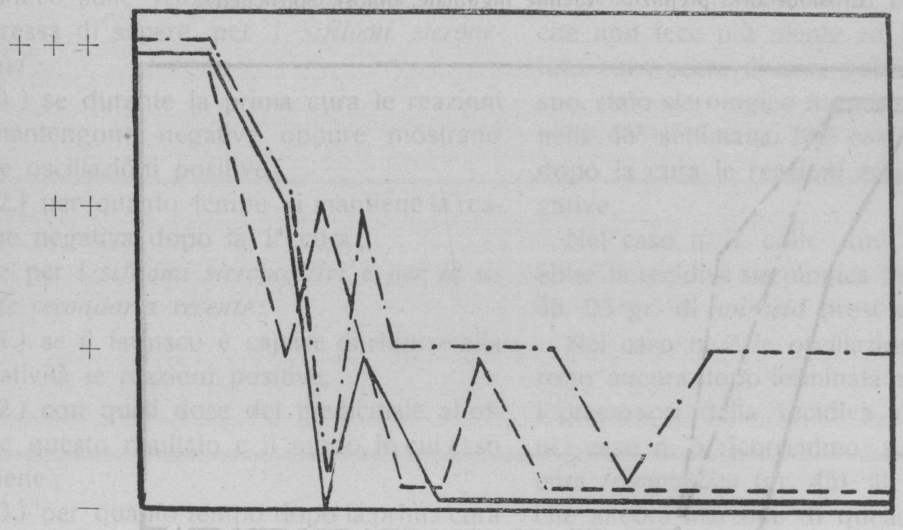


Settimana	2ª	4ª	6ª	8ª	10ª	12ª	14ª	16ª	18ª
Treparsolo gr.	10,0	20,0	30,0	40,0	45,0		2ª cura		15,0

erosi ed ulcerati può impiegare sino a 21 giorni con ognuno dei tre preparati. L'effetto più splendido ho potuto vedere in 1 caso curato collo *spirocid* (n. 9), in cui il sifiloma e la balanopostite scomparvero senza traccia in 5 giorni. Il riassorbimento dell'infiltrato specifico del sifiloma si avvera qualche volta notevolmente più a lungo che

N. 13

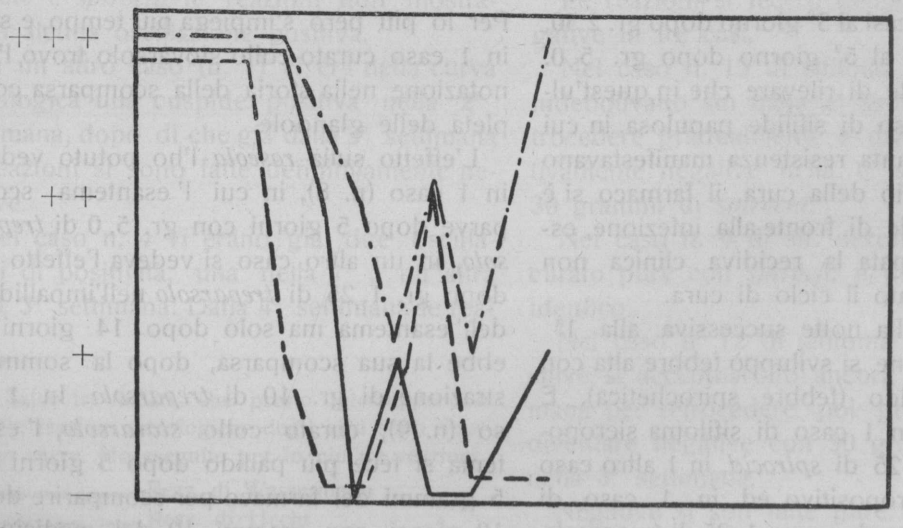
Edema indurativo grande labbro destro. Papule all'addome. Glandole biinguinali. Cicatrici e focolai di lupus al collo. Gravidanza nel 4° mese. In seguito, parto regolare di un bambino apparentemente sano.



Settimana	2ª	4ª	6ª	8ª	10ª	12ª	14ª	16ª	25ª
Treparsolo gr.	10,—	20,—	30,—	40,—	45,—	Bismuto			

N. 14

Larga erosione punta glande. Adenite ing., epitrocl. Roseola, papule. Spir. Nella 9ª settiman. comparsa di papule.



Settimana	2ª	4ª	6ª	8ª	10ª	12ª
Treparsolo gr.	10,25	20,25	30,25	41,25	46,25	Bismuto

non la rimarginazione superficiale delle erosioni ed ulcerazioni.

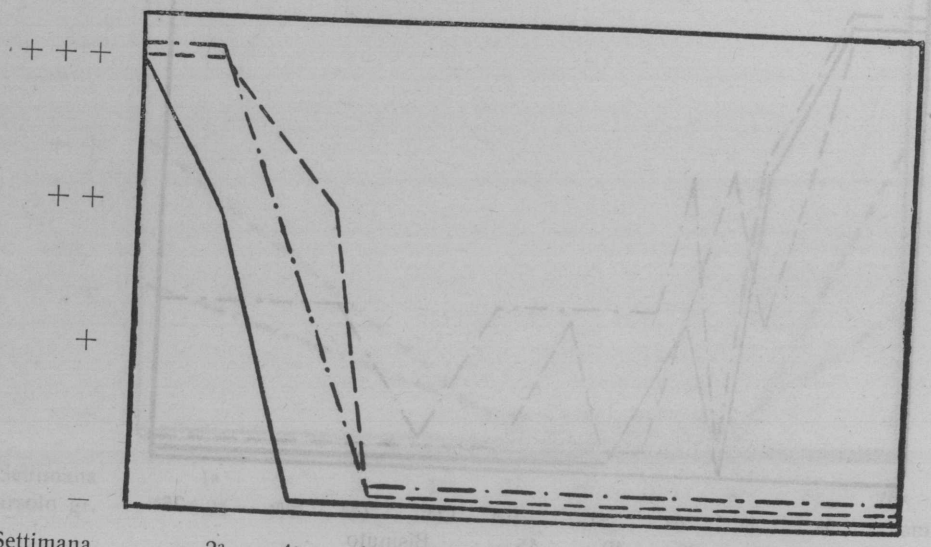
Quanto all' effetto spirochetocida, io ho osservato che in 4 casi di sifilomi curati collo *stovarsolo* le spirocheti non furono più riscontrati nel secreto in 2 casi al 3° giorno dopo gr. 2. 50 del medicinale, in 2 casi al 4° giorno dopo grammi 2. 25 rispettivamente gr. 2. 50.

Di 4 casi di sifilomi curati collo *spirocid* le spirocheti mancavano già al 2° giorno dopo gr. 1. 25 del medicinale; in 1 caso solo al 4° giorno dopo gr. 3. 75.

In 4 casi di sifiloma curati col *treparsolo*

N. 15

Erosione orlo prepuzio. Adenite inguinale, fimosi. Spirocheti.



Settimana	2ª	4ª	6ª	8ª	10ª		12ª	14ª		27ª
Spirocid gr.	10,0	20,0	30,0	40,0	2ª	cura	5,0	10,0	15,0	

le spirocheti non furono più riscontrate al paraboloide in 1 caso al 2° giorno dopo gr. 1. 25, in 2 casi al 3° giorno dopo gr. 2.50, in 1 caso solo al 5° giorno dopo gr. 5. 0.

È interessante di rilevare che in quest'ultimo (n. 14) caso di sifilide papulosa, in cui le spirocheti tanta resistenza manifestavano sin dal principio della cura, il farmaco si è mostrato debole di fronte alla infezione, essendosi sviluppata la recidiva clinica non appena terminato il ciclo di cura.

In 3 casi nella notte successiva alla 1ª somministrazione si sviluppò febbre alta con brivido di freddo (febbre spirochetica). E precisamente in 1 caso di sifiloma sieropositivo dopo 1. 25 di *spirocid*, in 1 altro caso di sifiloma sieropositivo ed in 1 caso di sifilide papulosa dopo gr. 1. 25 di *treparsolo*.

Le glandole satelliti possono risentire già dopo 5 giorni l'effetto del medicinale, come avvenne in 1 caso curato collo *stovarsolo*. Per lo più però s'impiega più tempo, e solo in 1 caso curato collo stovarsolo trovo l'annotazione nella storia della scomparsa completa delle glandole.

L'effetto sulla *roseola* l'ho potuto vedere in 1 caso (n. 8), in cui l' esantema scomparve dopo 5 giorni con gr. 5. 0 di *treparsolo*, in un altro caso si vedeva l'effetto già dopo gr. 1. 25 di *treparsolo* nell'impallidirsi dell' esantema ma solo dopo 14 giorni si ebbe la sua scomparsa, dopo la somministrazione di gr. 10 di *treparsolo*. In 1 caso (n. 9), curato collo *stovarsolo*, l' esantema si fece più pallido dopo 5 giorni con 5 grammi del farmaco per scomparire dopo 10 giorni con grammi 10 del medicinale.

Ho potuto osservare l'effetto sulle *papule*

in tre casi. In due casi curati col *treparsolo* le papule si riducevano in macchie pigmentate dopo gr. 15 di treparsolo presi in 18 giorni (n. 13), rispettivamente con 20 grammi del medicinale presi in 20 giorni (n. 28). Nel 3° caso (n. 10) si ebbe con 5 grammi di *stovarsolo* la scomparsa delle papule in 9 giorni.

Per conoscere l'azione di un rimedio antisifilitico sulle *reazioni sierologiche* (1), ci interessa di sapere per i *sifilomi sieronegativi*:

1.) se durante la prima cura le reazioni si mantengono negative oppure mostrano delle oscillazioni positive;

2.) per quanto tempo si mantiene la reazione negativa dopo la 1ª cura;

e per i *sifilomi sieropositivi* e *per la sifilide secondaria recente:*

1.) se il farmaco è capace di ridurre alla negatività le reazioni positive;

2.) con quali dose del medicinale si ottiene questo risultato e il modo, in cui esso avviene;

3.) per quanto tempo dopo la prima cura perdura la negatività delle reazioni.

Se da questi punti di vista, sottomettiamo i nostri casi che ci si prestano ad un esame noi troviamo nei casi *di sifiloma sieronegativo* i fatti seguenti:

In un unico caso (n. 3) curato con *stovarsolo* e *spirocid* le reazioni non mostravano alcuna oscillazione positiva.

In un altro caso (n. 1) vi era nella curva sierologica una cuspide positiva nella 2ª settimana, dopo di che già dalla 3ª settimana le reazioni si sono fatte definitivamente negative.

Nel caso n. 4 vi erano già due oscillazioni di positività, una nella 1ª, un'altra nella 3ª settimana. Dalla 4ª settimana le reazioni si fecero negative e rimasero tali durante la cura. Negli altri due casi si ebbero ripetute ed irregolari oscillazioni anche verso la fine della cura.

Le reazioni rimasero definitivamente negativi solo nei casi n. 1 e n. 3, di cui il primo aveva una unica cuspide al principio, che mancava del tutto nel secondo.

Il n. 1 ha eseguito poi una 2ª cura *stovarsolica* 4 settimane dopo la 1ª, dopo di che non fece più niente ed io mi son potuto convincere diverse volte in seguito del suo stato sierologico normale. L'ultima volta nella 46ª settimana. Nel caso n. 3, 2 mesi dopo la cura le reazioni erano ancora negative.

Nel caso n. 4 colle due oscillazioni si ebbe la recidiva sierologica 4 settimane dopo 46. 25 gr. di *spirocid* presi in 10 settimane.

Nel caso n. 2 le oscillazioni si accentuarono ancora dopo terminata la cura ed erano i precursori della recidiva clinica, mentre nel caso n. 5 ricorremmo subito dopo la cura *treparsolica* (gr. 45) al bismuto, dato che ancora alla fine di quella cura si presentava una oscillazione positiva.

Quanto ai casi di *sifilomi sieropositivi e casi di sifilide secondaria recente:*

Non vi è dubbio che questi farmaci hanno azione evidente sulle reazioni positive e possono ridurle alla negatività.

Le reazioni si fecero definitivamente negative in tre casi.

Nel caso n. 15 di sifiloma le reazioni si indebolivano sin dalla 2ª settimana per retrocedere gradualmente e diventare definitivamente negative nella 6ª settimana con 30 grammi di *spirocid.*

Nel caso n. 9 di sif. secondaria recente curato pure con *spirocid* il decorso è stato identico.

Nel caso n. 12 di sifiloma le reazioni positive si accentuarono ancora nella 1ª settimana per retrocedere poi gradatamente e diventare negative con 30 gr. di *treparsolo* nella 8ª settimana.

Negative si son fatte pure le reazioni nel caso n. 8 di sifilide papulosa recente e pre-

(1) Salvo tre malati, che presto interruppero la cura, le reazioni sierologiche degli altri sono riportate in curve. Ho eseguito per lo più tre reazioni.

———— Reaz. di Wassermann
— — — — Reaz. di Hecht
—.—.—.— Reaz. di Meinicke all'intorbid.

cisamente retrocedevano dalla 2ª settimana per raggiungere la negatività con un graduale decrescere nella 6ª settimana (gr. 30 di *treparsolo*).

Poco dopo però questo caso si sottraeva alla ulteriore osservazione.

Solo transitoriamente diventarono negativi i casi n. 10 e 11, ma sono questi casi curati debolmente ed irregolarmente.

Nel caso n. 7 infine molto irregolare è la forma della curva sierologica e solo un esame eseguito un mese dopo la cura (gr. 4. 50 di *spirocid*) mostra tutte e tre le reazioni negative, in seguito si presentano nuove oscillazioni positive.

Nei casi di sifilide papulosa n. 13 e n. 14 non si è riuscito a negativare le reazioni (gr. 43 — rispetto gr. 46. 25 di *treparsolo*). Transitoriamente una o l'altra delle reazioni si mostrava negativa, ma nessuna volta tutte e tre contemporaneamente.

Nel caso n. 15 quattro settimane dopo la cura si è eseguita una 2ª cura dopo di che l'infermo è rimasto via. L' ho visto nella 27 settimana sempre colle reazioni negative.

Nel caso n. 9 per due mesi dopo la cura le reazioni si mantennero sempre negative. In quell'epoca si inizia la cura bismutica.

Il caso n. 12 infine ha eseguito in istato sierologico negativo 1 mese dopo la cura una 2ª serie di *treparsolo*. Nella 18ª settimana l' ultimo esame dava reazioni negative (1).

(1) Ho rivisto questo malato 8 mesi dopo con *plaques* alla gola e reazioni fortemente positive. Nel frattempo non aveva fatto niente.

CONCLUSIONI

In base all'effetto constatato dello *stovarsolo*, dello *spirocid* e del *treparsolo* sui sintomi della sifilide, sulle spirocheti, sulle reazioni sierologiche, noi non possiamo fare a meno di riconoscere la superiorità di questi preparati sulla cura mercuriale e per via orale e sulle iniezioni mercuriali in genere.

Di fronte al 914 invece noi diremo che questi preparati non posseggono l' azione energica, costante, sicura del medesimo, che adoperato nella sifilide primaria quasi sempre impedisce la comparsa di reazioni positive e manifestazioni secondarie.

Per la cura abortiva daremo quindi sempre la preferenza al 914.

In tutti i casi invece dove non vi è l'indicazione del 914 e dove ci siamo limitati fin'ora alle iniezioni bismutiche, con vantaggio combineremo il bismuto collo stovarsolo.

Un vero arricchimento del nostro arsenale terapeutico significa poi lo stovarsolo per i casi in cui non si possono eseguire iniezioni almeno temporaneamente, come ciò succede non di rado nei viaggiatori, nei marinai, nei ferrovieri e via dicendo, oppure negli abitanti di piccoli centri che vogliono celar la loro malattia. In questi casi la cura orale può per lo meno impedire per un certo tempo le manifestazioni, o—quando già esistono—le può far scomparire sollecitamente.

46315

BIBLIOGRAFIA

1) *Fourneau* — Annales de l'Inst. Pasteur 1921, Vol. 35, p. 571.
2) *Navarro-Martin* — Ibidem 1922. Vol. 36, p. 38.
3) *Levaditi e Navarro-Martin* — Ibidem. 1922, Vol. 36, p. 46.
4) *Fournier-Guénot-Schwartz* — Ibidem, 1922, Vol. 36, p. 53.
5) *Navarro - Martin - Stefanopoulo* — Ibidem. 1922. Vol. 36, p. 619.
6) *Levaditi, Navarro, Martin, Fournier, Guénot, Schwartz* — Ibidem. 1922, Vol. 36, p. 729.
7) *Ehrlich-Hata* — La Chemioterapia sperimentale delle spirillosi. — Trad. italiana, Torino, 1911.
8) *Clèment Simon* — Bulletin de la Soc. Franc. de Dermatologie, 1923 p. 429.
9) *Jadassohn* — Klin. Wochensch. 1924, N. 27, p. 1221.
10) *Merck* — Etschländer Arzteblatt. Separatabdruck, 1925, N. 9.
11) *Sezary e Pomaret* — Rif. Pres se Mèdicale, 1923, p. 199.
12) *Bory* — Bulletin Soc. Franc. de Dermat. 1923, p. 282.
13) *Clèment Simon* — Ibidem. 1924, p. 442.
14) *Levaditi* — Ibidem. 1924, p. 513.
15) *Clèment Simon* — Ibidem. 1924, p. 380.
16) *Idem.* — Ibidem. 1925, p. 3.
17) *Mercier e Costel* — Ibidem. 1926, p. 145.
18) *Audry* — Ibidem. 1926, p. 216.
19) *Oppenheim* — Wien. Klin. Wochenschr. Sonder abdruck, 1924, N. 12.
20) *Idem.* — Wien. Med. Wochschr, 1924, N. 16, Rif. Deutsch. Med. Woch, 1925, N. 20, p. 843.
21) *Idem.* — Wien. Kl. Wochschr, 1924, N. 17, Rif. Derm. Ztschr, 1925, Vol. 46, p. 96.
22) *Idem.* — Med. Klin. Sonderabdruck, 1924. N. 36.
23) *Idem.* — Wien. Med. Wochschr, 1925, N. 14. Rif. Klin. Wochsch, 1925, N. 41, p. 1985.
24) *Idem.* — 14° Congr. Soc. Ted. di Derm. Rif. Derm. Ztschr, 1925, Vol. 45, p. 326.
25) *Grusz* — Wien. Klin. Wochsch, 1924, N. 13, Rif. Münch. M. W. 1924, p. 566.
26) *Weitgasser* — Med. Klin. 1924, N. 28, Rif. Derm. Ztsch. 1925, p. 96.
27) *Pinkus* — Sonderabdr. Med. Klin. 1924, N. 22.
28) *Krösl* — Wien. Klin. Wochschr. 1924, N. 47 Sonderabdr.
29) *Idem.* — Versamml. Deutsch. Naturforsch. u. Arzte Innsbruck, 21-27 - IX - 1924, Rif. D. M. W. 1924, N. 45, p. 1565.
30) *Idem.* — Derm. Wochenschr. 1925, N. 25.
31) *Collier - Evers* — Derm. Ztschr, 1925, Vol. 44, fasc. 1, p. 1.
32) *Spiethoff* — Sonderabdruck. Med. Klin. 1925. N. 6.
33) *Soldin e Lesser* — Sonderabdr. Deutsch. M. Wochschr. 1925, N. 24.
34) *Bruhns e Picard* — Sonderabd. Med. Klin. 1925, N. 17.
35) *Lehner e Radnai* — Sonderabdr. Med. Klin. 1925, N. 9.
36) *Schuhmacher* — Arch. f. Derm. u. Syph. Vol. 149, fasc. 1, p. 13.
37) *Idem.* — Biochem. Ztschr. Vol. 157, fasc. 56, p. 438.
38) *Idem.* — Ibidem. p. 456.
39) *Idem.* — Derm. Wochenschr. 1925, N. 28, p. 1040.
40) *Heymann* — Mediz. Klin. 1924, N. 42, Sonderabdr.
41) *Idem.* — Fortschr. d. Medizin. 1925, N. 6, Sonderabdr.
42) *Idem.* — Ibidem. 1925, N. 19 Sonderabdr.
43) *Idem.* — Ibidem. 1925, N. 24, Sonderabdr.
44) *Idem.* — Deutsch. Med. Wochschr. 1925, N. 45, Sonderabdr.
45) *Idem.* — Zentralbl. f. Innere Med. 1924, N. 28, p. 546.
46) *Beutl* — Derm. Woch. 1925, N. 16, p. 582.
47) *Schwartz* — Med. Kl. 1925, N. 18 Rif. D. M. W. 1925, N. 24, p. 1003.
48) *Altmann e Eliassow* — Med. Klin. 1925, N. 27, Sonderabdr.
49) *Luerssen* — Klin. Woch. 1925, N. 15, Rif. Deutsch. M. W. 1925, N. 19, p. 802.
50) *Hoffmann* — Derm. Ztschr. Vol. 42, p. 101, Rif. Annales de Dermat. et Syphiligraphie 1926, N. 5, p. 314.
51) *Kolle* — D. M. W. 1924, N. 32, p. 1074.
52) *Worms* — D. M. W. 1925, N. 11, p. 428.
53) *Maturana Vargas* — Rif. Annal. Mal. Vèn. 1925, p. 42.
54) *Alvarez Sainz de Aja* — Rif. Annal. Mal. Vèn, 1925, p. 527.
55) *Garriga* — La Med. Ibera. Anno 13, N. 352, Rif. Riform. Med. 1925, p. 453.
56) *Pediconi* — Policlinico, Sez. prat. 1924, p. 703.
57) *De Favento* — Policlinico, Sez. prat. 1924, p. 1160.
58) *Izar* — Rif. Giorn. Ital. di Derm. e Sif. 1925. p. 1164.
59) *Alessandrini e Agostini* — Biologie Mèdicale, 1925, N. 3-4, p. 32.
60) *De Favento* — Giornal. Ital. di Derm. e Sif. 1926, fasc. II, p. 680.
61) *Freund* — Ibidem. p. 685.
62) *Delpiano* — Rif. Med. 1925, p. 592.
63) *Mariani* — Policl. Sez. prat. 1925, p. 277.
64) *Beretras* — Archivio Italiano di Dermatologia, Vol. I, fasc. VI p. 549.