ISTITUTO « CARLO FORLANINI » - CLINICA TISIOLOGICA DELLA R. UNIVERSITA'
DIRETTORE: PROF. EUGENIO MORELLI

GIUSTO LUZZATTO-FEGIZ
e GILBERTO SCORPATI

Contributo clinico alla cura della meningite tubercolare con i sali di manganese

ESTRATTO DA « LE FORZE SANITARIE » - ANNO 1940-XVIII

Ist. B
68
- 16

STABILIMENTO TIPOGRAFICO « EUROPA » - ROMA

ISTITUTO « CARLO FORLANINI » - CLINICA TISIOLOGICA DELLA R. UNIVERSITA'
DIRETTORE: PROF. EUGENIO MORELLI

GIUSTO LUZZATTO-FEGIZ
e GILBERTO SCORPATI

Contributo clinico alla cura della meningite tubercolare con i sali di manganese

ESTRATTO DA « LE FORZE SANITARIE » - ANNO 1940-XVIII

STABILIMENTO TIPOGRAFICO « EUROPA » - ROMA

Un articolo di V. Gorlitzer, comparso sul fascicolo del marzo 1938 della « Medizinische Klinik », sulla cura della meningite tubercolare mediante soluzioni di cloruro di manganese, attrasse la nostra attenzione per i risultati veramente sorprendenti che l'A. avrebbe ottenuto in sette casi capitati alla sua osservazione.

Gorlitzer era partito per le sue esperienze dagli studi del danese L. E. Walbum, il quale in numerosi lavori sperimentali iniziati nel 1921, aveva studiato l'azione dei metalli pesanti ed in particolare del manganese, del berillio, dell'oro e del cadmio nelle infezioni sperimentali. Egli aveva trovato che i sali metallici agiscono stimolando la formazione di anticorpi del siero e possono determinare la guarigione di infezioni altrimenti mortali provocate con i più diversi germi patogeni negli animali di laboratorio. Ma quest'azione protettiva e curativa dei sali metallici si esplica soltanto entro i limiti relativamente ristretti di una concentrazione ottimale del preparato, al disotto della quale l'azione terapeutica è nulla, mentre aumentando la concentrazione l'effetto si inverte, il metallo cioè agisce esaltando lo sviluppo batterico ed aggravando il decorso dell'infezione.

A dosi ancora più forti interviene poi l'azione tossica propria a tutti i metalli.

L'azione benefica dei sali metallici ed in particolare del Mn e del Cd, la cui concentrazione ottimale corrisponde per il primo a 5 cc. di una soluzione 0,02 mol, equivalente a 6',0 mgr. di Mn, e per il Cd a 5 cc. della soluzione 0,0006 mol equivalente a 0,3 mgr., si manifesterebbe in maniera evidente anche nell'infezione tubercolare sperimentale del coniglio.

I due sali metallici, ma specialmente il Mn, furono anche usati da alcuni AA., pare con un certo successo nella cura della tubercolosi umana.

Partendo da queste osservazioni, il Gorlitzer pensò di applicare il metodo di Walbum alla cura della meningite tubercolare usando il preparato di manganese noto in commercio col nome di Metallosal-Mangan della fabbrica Leo di Copenaghen. L'introduzione del preparato venne fatta dapprima per via endovenosa ed endorachidea, ma, data la cattiva tolleranza degli infermi verso il preparato somministrato per tali vie, venne scelta, per le esperienze successive, la via rettale.

Da 1 a 4 cc. del preparato vennero introdotti giornalmente e per un periodo variabile a seconda dell'andamento della forma morbosa, nel retto, senza alcun inconveniente.

I casi trattati furono complessivamente sette (senza contare alcune forme di meningite linfocitaria o sierosa). Tutti i casi presentavano oltre ai segni classici di meningite, aumento dell'albumina e delle cellule del liquor con formazione di reticolo; in un caso si trovarono nel sedimento bastoncini alcool-acidoresistenti.

Dei sette casi, sei (compreso quest'ultimo) guarirono in un periodo variabile da alcune settimane fino a due mesi; uno solo venne a morte. In cinque casi non vi erano lesioni polmonari, in uno esisteva una tbc. cronica degli apici, mentre in un altro caso (quello venuto a morte), esisteva una tubercolosi miliare generalizzata.

In Italia, a quanto ci è stato possibile assodare, all'infuori di una nota di Cossar sull'argomento (comparsa su « Le Forze Sanitarie » nel 1938), in cui però l'A. non porta alcun contributo di personale esperienza del metodo di Gorlitzer, si è occupato di questa nuova forma di terapia solamente Tagliaferro, il quale ha riferito, nel fasc. 8 della « Riv. It. di Terapia » di quest'anno, i risultati delle sue esperienze col Metallosal in sette casi di meningite tbc., di cui cinque bambini, un'adolescente ed un'adulta. Il preparato venne sempre iniettato per via endorachidea nella dose di 2-3 cc., dose che venne ripetuta fino a tre volte.

Il risultato fu assolutamente negativo in tutti cinque i casi il cui decorso non fu per nulla influenzato dal trattamento tanto che in un periodo variabile ma in genere assai breve, tutti gli infermi vennero a morte.

Grazie all'interessamento del dott. Laurent Christensen e della Legazione di Danimarca ci siamo potuti procurare un certo numero di fiale di Metallosal,

che si presenta come liquido perfettamente limpido racchiuso in flaconi da 10 cc. provvisti di coperture di gomma sul tipo di quelli in uso per l'insulina.

La nostra casistica comprende quattro casi di meningite tubercolare osservati nello spazio di circa un anno nel nostro Istituto.

A questi possiamo aggiungere altri cinque casi osservati e trattati con lo stesso preparato nella R. Clinica pediatrica diretta dal sen. prof. SPOLVERINI, al quale rivolgiamo il nostro grazie per averci fornito tutti i dati relativi ai cinque bambini trattati nel suo Istituto.

In complesso disponiamo dunque di nove casi tutti terminati con la morte. Ciononostante riteniamo utile riportare brevemente i dati più salienti del decorso clinico.

L. Vera, di anni 18. — Entra in clinica il 10 marzo 1939 con diagnosi di tbc. miliare cronica dei lobi superiori ed incipienti formazioni cavernulari degli apici. Espettorato positivo. La malattia si era manifestata un anno prima con attacchi febbrili e modiche emottisi. Dieci giorni prima del suo ingresso in clinica, l'inferma cominciò ad accusare cefalea dapprima frontale, poi diffusa accompagnantesi a vomito e febbre. Avverte inoltre paresi alla mano destra senza disturbi della motilità. Obbiettivamente, oltre al reperto toracico, che si riassume nella diagnosi di miliare cronica dei lobi superiori, l'inferma presenta un lievissimo grado di rigidità nucale con accentuazione dei riflessi rotulei. Assenti Kernig e Babinsky. Puntura lombare: liquor limpido a pressione leggermente aumentata; dopo 24 ore si osserva presenza di reticolo del Mya, Nonne-Appelt e Pandy positive; prova del triptofano, negativa.

Il giorno 14 marzo si inizia trattamento con Metallosal per via rettale nella dose di 2 cc. che vengono somministrati quotidianamente fino al 27 marzo. Il processo meningitico va intanto accentuandosi con più marcata cefalea e spiccata rigidità nucale, Kernig presente. Il giorno 24 si nota ptosi palpebrale destra, Kernig presente, vomito frequente. Il giorno 27 marzo l'inferma decede avendo avuto complessivamente 28 cmc. di Metallosal per via rettale.

Reperto autoptico: leptomeningite tbc. basilare con estensione di tubercoli miliari fino ai plessi corroidei. Idrocefalo interno. Tbc. miliarica cronica di entrambi i polmoni con formazione di cavernule multiple. Congestione polmonare intensa. Tbc. ulcerativa dell'intestino tenue.

B. Mario, di anni 18. — Entra in clinica il 10 marzo 1939 con diagnosi di tbc. miliare cronica di entrambi i polmoni con noduli confluenti e parzialmente escavati. Espettorato positivo. Nei primi mesi di degenza, nonostante le cure generali, si nota una diminuzione di peso di circa kg. 4. Il 17 maggio il paziente comincia a lamentarsi di cefalee, disturbi della parola e spasmi alla guancia sinistra. L'esame obiettivo del 20 maggio non mette in evidenza nè rigidità nucale nè segni di *deficit* a carico dei nervi cranici. Il giorno 22 aumento della cefalea e comparsa di una paresi del facciale di destra e dell'ipoglosso dello stesso lato. Si pratica puntura lombare che dà esito a liquor limpido in cui è presente il reticolo di Mya. Il giorno 25 si inizia trattamento con Metallosal che viene protratto fino al 2 giugno. Nel frattempo le condizioni peggiorano per comparsa di obnubilamento del sensorio, periodi di agitazione, opistotono. Il giorno 3 giugno 1939 il paziente decede.

Reperto anatomo-patologico: tbc. nodulare disseminata di entrambi i polmoni con sinfisi pleurica, diffusione miliarica alla pleura e degenerazioni parenchimali diffuse. Tubercolosi renale. Meningite basilare con notevole quantità di essudato grigio verdastro che risale lungo le silviane fino alla volta.

C. Rosa, di anni 21. — Entra in clinica il 4 luglio 1938 portatrice di infiltrato tisiogeno sottoclavicolare destro ed incipienti formazioni cavernulari. Espettorato negativo alla prova diretta, positivo alla prova biologica e culturale. Il 9 luglio si inizia il pnt. destro che si complica dopo un mese a versamento. Vengono praticate numerose pneumotoracentesi fino al dicembre 1938 e in tale epoca il liquido diventa pioide e richiede ripetuti lavaggi. La temperatura è sub-febbrile. Le condizioni generali vanno scadendo. Il 10 aprile 1939, l'inferma, che è fortemente astenica e notevolmente dispnoica, comincia ad accusare cefalea e sensibile aumento di temperatura che raggiunge 39,5 nelle ore pomeridiane. Obbiettivamente si notano condizioni generali assai scadute, subcianosi, tachipnea e tachicardia. Al torace segni di pio-pnt. a destra, numerosi rantoli a piccole e medie bolle a sinistra posteriormente. Il giorno 12 aumento notevole della cefalea e comparsa di diplopia. Obbiettivamente presenza di lieve rigidità nucale, paresi del retto esterno di destra, assenza di Kernig.

Il giorno 14 si rileva paralisi completa del retto esterno di destra, rigidità nucale spiccata, Kernig positivo. Si pratica puntura lombare che dà esito a liquor limpido e pressione non aumentata. Reticolo del Mya presente, Nonne-Appelt e Pandy positive. Sedimento linfocitario. Si iniziano le istillazioni endorettali quotidiane di Metallosal previo clistere evacuante. Il giorno 18 si nota obnubilamento spiccato del sensorio, rigidità nucale completa, comparsa di una paresi del facciale destro. Il giorno 19 aprile si ha l'*obitus*. Quantità totale di Metallosal somministrata per via rettale: cmc. 12.

Autopsia: leptomeningite basilare tbc. con diffusione ai plessi corroidei ed ai vasi della volta. Focolaio encefalitico nella circonvoluzione temporale inf. di sinistra. Pnt. totale destro con aderenze apicali e discreto collasso del polmone destro con noduli in via di regressione nell'apice. Grave ed estesa disseminazione ematogena del polmone sinistro in fase essudativa ed ulcerata.

B. Sofia, di anni 8. — Entra in clinica il 14 agosto 1939 con diagnosi di tbc. ganglio-polmonare sinistra da infezione primaria. Espettorato assente. Esame del contenuto gastrico: negativo alla prova diretta, positivo alla prova biologica e culturale. Nelle prime settimane di degenza, nonostante il riposo e le cure generali, la temperatura si mantiene febbrile. Il 24 settembre l'inferma si presenta alla visita piuttosto sonnolenta ed accusa modica cefalea. Nei giorni che seguono tali disturbi si accentuano mentre compare vomito, rigidità nucale con Kernig e dermografismo. Il 26 settembre si pratica puntura lombare: liquor limpido, pressione 40, reticolo del Mya +, Nonne-Appelt +, Pandy +, Boveri +, Weichbrodt —, Noguchi +, Triptofano —, Bacilli di Koch —. Prova biologica culturale: +.

Il 27 si inizia trattamento con Metallosal per via rettale ed in totale le vengono somministrati 14 cmc. del preparato. Le condizioni si mantengono stazionarie per alcuni giorni, finchè ai primi di ottobre, le condizioni si aggravano per fenomeni di eccitazione che si alternano con periodi di sopore. Il 6 ottobre modica epistassi. Il 7 ottobre difficoltà nella deglutinazione. Il giorno 8 perdita della coscienza ed emissione involontaria di feci. Il giorno 9 ottobre si ha l'*obitus*.

Reperto anatomo-patologico: tbc. caseosa delle ghiandole ilari con disseminazione nodulare ed essudativa al polmone sinistro. Congestione di tutti i visceri. Leptomeningite tubercolare della base con essudato denso, lattiginoso che si propaga, in parte con carattere prululoide, verso la volta.

Dei cinque casi trattati nella R. Clinica pediatrica, per interessamento del direttore sen. prof. SPOLVERINI, riportiamo una tabella sinottica dalla quale risulta la diagnosi, il numero delle iniezioni praticate e l'esito. A tutti e cinque i bambini il preparato fu iniettato per via endorachidea nella dose di 2-3 cc. per volta.

N.o	NOME	Età	DIAGNOSI	N.o iniezioni	ESITO
1	Leone M. . .	7	Adenopatia ilare con infiltrato perifocale Tbc. miliare acuta.	2	÷
2	Della R. G. .	8	Meningite tbc.	2	÷
3	Foch. M. . .	5	Meningite tbc.	2	÷
4	Call. M. . . .	8	Tifobacillosi. Tbc. miliare dei polmoni. Meningite tbc.	2	÷
5	Migl. M. A. .	6	Meningite tbc.	1	÷

Non intendiamo dilungarci nella disamina dei casi trattati da GORLITZER e dei risultati ottenuti da questo A., così diversi da quelli nostri e di TAGLIAFERRO. Ricordiamo soltanto che il reperto di bacilli nel liquor, era stato ottenuto una sola volta nei sei casi di GORLITZER venuti a guarigione ed anche questa volta la prova sicura che i corpi acido-resistenti trovati nel sedimento fossero realmente bacilli di Koch, prova che solo l'esame biologico e colturale avrebbe potuto dare, è mancata.

Ma anche ammettendo nei casi di GORLITZER, la natura specifica delle forme meningee osservate e trattate, è da chiedersi se anzichè di vere meningiti tubercolari, i suoi casi non possano essere ascritti al gruppo delle sindromi meningee con caratteri incompleti di meningite basilare, sindromi raccolte e recentemente descritte da RICCITELLI. Queste forme, di osservazione relativamente comune, sopratutto nei tubercolosi cronici, rappresenterebbero, secondo questo A., il collegamento fra le bacillosi meningee e la meningite tbc. classica, quasi sempre guaribili le prime, costantemente fatali le seconde.

Comunque, senza voler ulteriormente discutere la fondatezza delle concezioni dottrinali dalle quali tanto il WALBUM che il GORLITZER sono partiti per le loro applicazioni terapeutiche, e pur convenendo che nonostante le continue delusioni appare giustificato e lodevole ogni nuovo sforzo per combattere una malattia di prognosi così grave come la meningite tubercolare, dobbiamo concludere che l'impiego dei sali di manganese nella terapia della meningite tubercolare lascia purtroppo immutato ed insoluto il capitolo della cura di questa fatale localizzazione del bacillo di Koch.

BIBLIOGRAFIA

COSSAR B.: « Le Forze Sanitarie », a. VII, pag. 779, 1938.
GORLITZR V.: « Med. Klinik », a. XXXIV, n. 10, 1938.
RICCITELLI L.: « Minerva Medica », a. XXX, vol. II, n. 30, 1939.
TAGLIAFERRO E.: « Riv. Ital. di Terapia », a. XIII, n. 8, 1939.
WALBUM L. E.: « Deutsche Med. Wochenschrift », n. 29, 1925.
— « Zeitschrift f. Tbk. », 1927.
— « Comptes-Rendus de la Soc. Biol. », t. 90, pag. 888.

60578