

Misc. B. 70/3.

3

G. DELLEPIANE - G. GUASSARDO

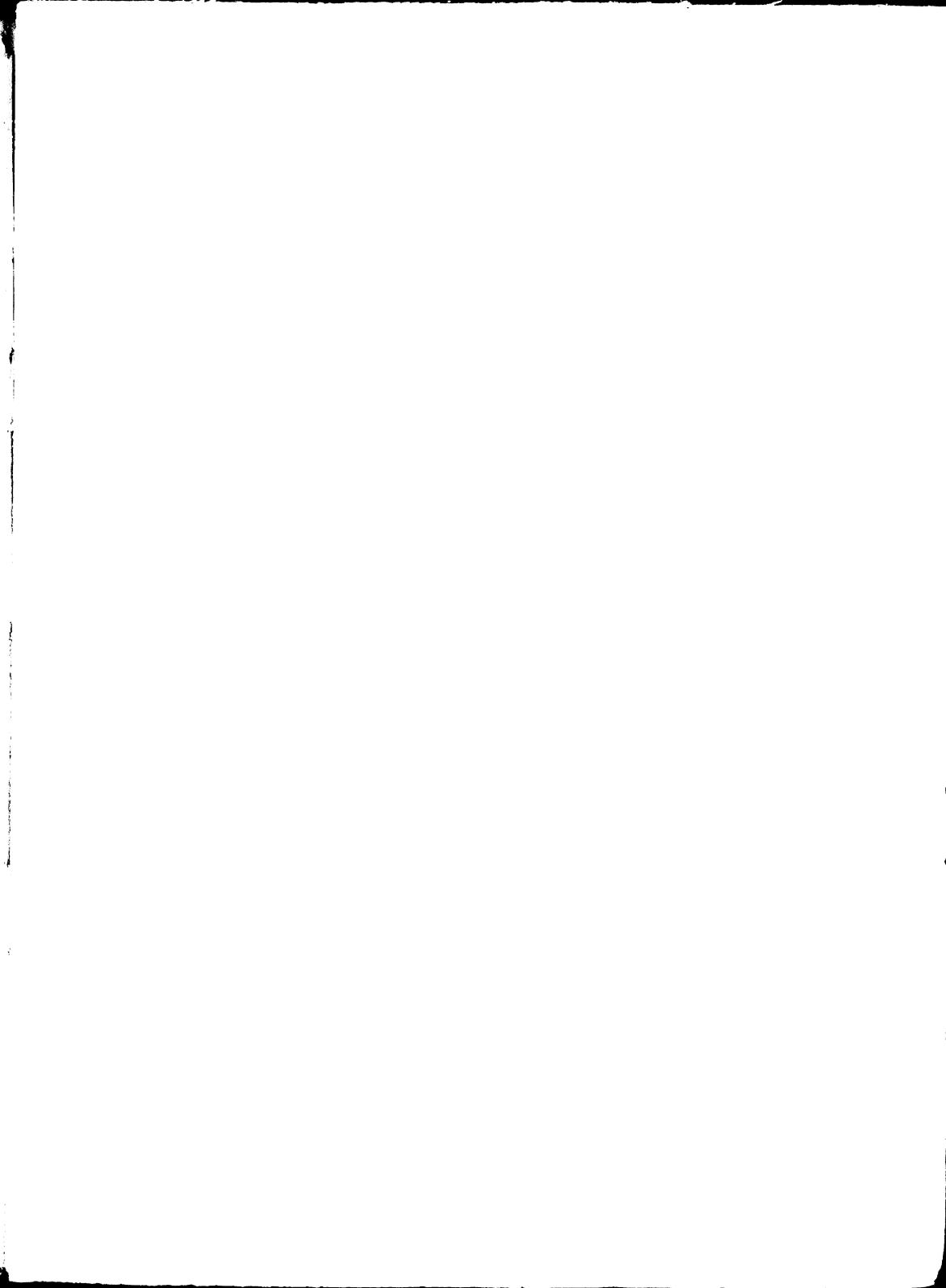


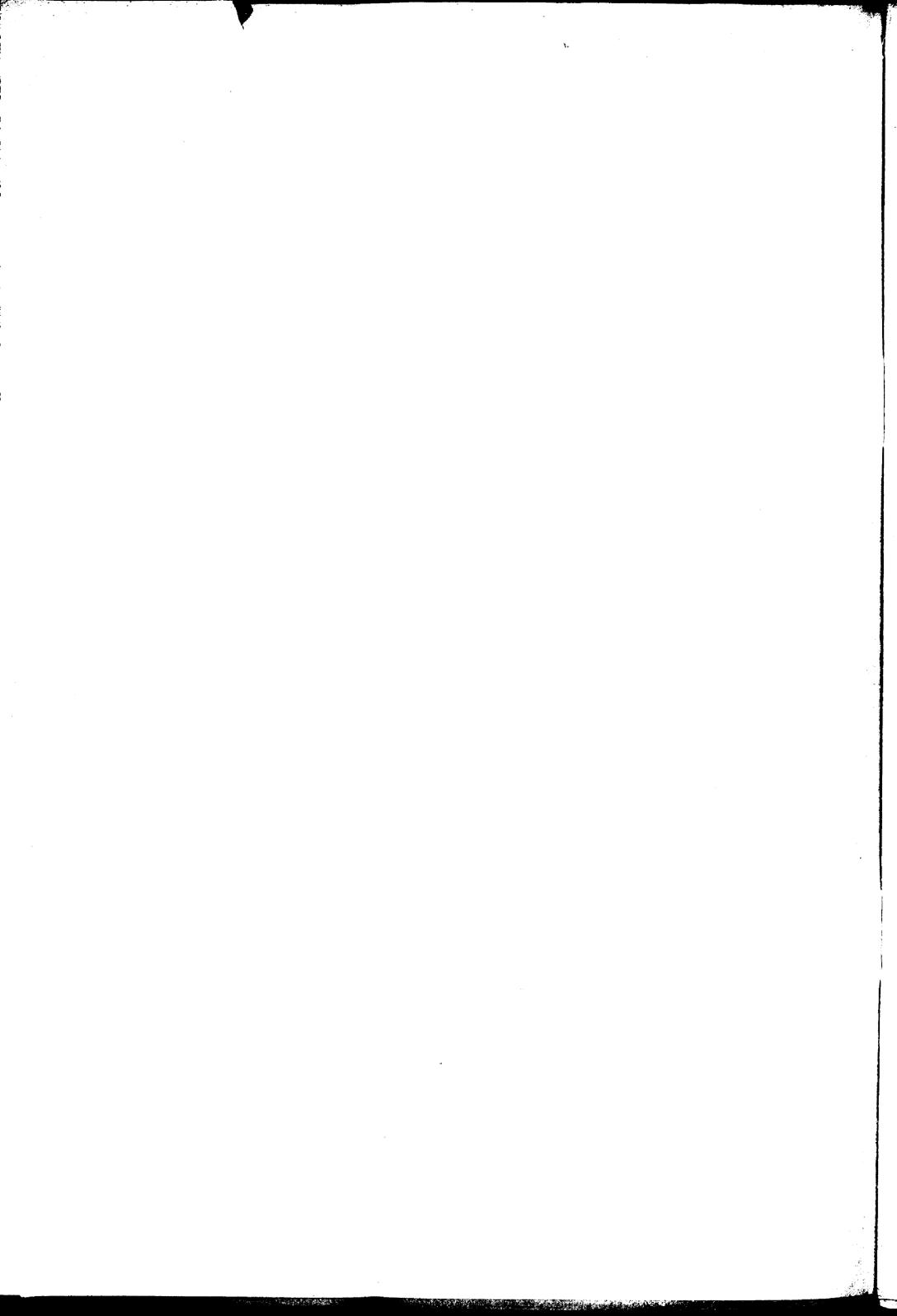
Esemplare fuori commercio per  
la distribuzione agli effetti di  
legge.

L'antagonismo calcio-sodio nel tratta-  
mento di gravi sindromi disioniche  
da calcioterapia endovenosa

ESTRATTO DA "MEDICINA E BIOLOGIA", - VOL. I







G. DELLEPIANE - G. GUASSARDO

L'antagonismo calcio-sodio nel trattamento di gravi sindromi disioniche da calcioterapia endovenosa

*ESTRATTO DA "MEDICINA E BIOLOGIA", - VOL. I*



ISTITUTO DI CLINICA OSTETRICA E GINECOLOGICA  
DELLA R. UNIVERSITÀ DI PARMA  
DIRETTORE PROF. G. DELLEPIANE

ISTITUTO DI CLINICA PEDIATRICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI PARMA  
DIRETTORE INC. PROF. G. GUASSARDO

G. DELLEPIANE — G. GUASSARDO

## L'ANTAGONISMO CALCIO-SODIO NEL TRAT- TAMENTO DI GRAVI SINDROMI DISIONICHE DA CALCIOTERAPIA ENDOVENOSA

**L**'IMPORTANZA riconosciuta all'equilibrio jonico, esistente nell'ambiente cellulare per l'estrinsecazione delle normali funzioni biologiche, costituisce una nozione fondamentale per l'interpretazione di particolari alterazioni funzionali prive di un caratteristico substrato anatomico-istologico.

Le esperienze di J. Loeb (1), Sabbatani (2) ed altri, hanno per l'appunto da tempo dimostrato come per l'estrinsecazione delle fisiologiche funzioni cellulari sia necessario un rapporto ben definito fra determinati elettroliti. Tale rapporto correlativo per il Ca — K

e Na si esprime con l'equazione  $\frac{\text{Na}^{+++} \text{K}^{+}}{\text{Ca}^{++}}$  e sta, come è noto, a

definire l'equilibrio jonico derivante oltre tutto anche dall'antagonismo biochimico funzionale intercorrente fra sinergismo Na + e K + da un lato e Ca ++ dall'altro lato. In che cosa consista e quali limiti debbano essere riconosciuti a questo antagonismo elettrolitico ci è chiarito da nozioni acquisite in seguito ad un vasto complesso di indagini che hanno inizio con le classiche esperienze di Loeb sulle uova di *Fundulus*. Attraverso l'opera di numerosi ricercatori si riuscì in seguito a trasferire l'esperimento, eseguito fino a questo punto in vitro, sul cuore isolato di rana, tartaruga e mammiferi avvicinandosi in tal modo alquanto di più alle effettive condizioni esistenti in vivo. Con questi esperimenti si confermò una

volta di più l'azione antagonica elettrolitica in parola, poichè il cuore isolato viene arrestato in diastole da Na e K; in sistole da Ca (Rondoni) (3).

In biologia, e in medicina in particolare, si parla generalmente di antagonismo Ca e K perchè l'azione di questi due elementi fu più diffusamente studiata.

Si ammette concordemente che Ca e K, vicini nel sistema periodico degli elementi, esercitano una attività biologica qualitativamente opposta. Per quanto riguarda la loro azione quantitativa questa non sarebbe sempre uguale per il Ca ed il K, almeno a voler giudicare in base alla velocità di reazione che per il K è notevolmente superiore (\*) (Guassardo e Peola) (4) forse in dipendenza delle caratteristiche biochimiche e fisico-chimiche proprie dei due elettroliti, ad esempio ben differenti per quanto riguarda la velocità di diffusione, la permeabilità di membrana etc.

Inoltre non bisogna dimenticare a questo proposito che da Zwaardemaker (5), Bocciarelli (6) è stata riconosciuta al K una certa attività radioattiva per quanto, a vero dire, assai debole.

Tutto ciò sta a dimostrare come sia a noi più noto il comportamento dell'antagonismo Ca - K che non quello, altrettanto ammesso, esistente fra Ca e Na. È ben noto pur tuttavia come sia indispensabile per le funzioni vitali della cellula un adeguato equilibrio interjonico Ca - Na in funzione verosimilmente antagonica, come risulta dalle ricerche qui esposte.

#### TECNICA DELLE ESPERIENZE:

Le presenti ricerche ebbero il loro occasionale inizio in un incidente occorso durante le esperienze condotte da uno di noi (Guassardo) (4) intese a studiare, mediante la doppia fistola del Vella

(\*) GUASSARDO e PEOLA, *Di due soluzioni isotoniche di Ca e K presenti contemporaneamente nell'intestino viene assorbito più velocemente e prevalentemente il K piuttosto che il Ca.*

Un'altra differenza di comportamento consiste nel fatto che mentre con iniezioni di Ca si riesce ad elevare il tasso calcemico, invece con iniezioni di potassio, fino a raggiungere i limiti di tolleranza, non si riesce a modificare in modo sensibile la potassiemia.

eseguita sul cane, l'influenza esercitata dalle variazioni del tasso calcemico sull'assorbimento intestinale di sali di Ca secondo quanto hanno esposto Pacchioni e Rossello (7).

Avendo iniettato una quantità di Ca-jone non tollerata dall'animale (Ca  $\pm\pm$  gr. 0,428), questi presentò immediatamente spiccate alterazioni del ritmo respiratorio che si fece ansante, profondo e più raro, acquistando in breve anche il carattere del respiro periodico. Contemporaneamente comparvero sciallorea, contrazioni toniche muscolari generalizzate, intercalate qua e là da brevi intervalli, mioclonie e fibrillazioni muscolari in distretti limitati e variabili per sede, durata ed intensità. In capo a qualche minuto l'animale cadde pesantemente al suolo mentre la fenomenologia ora descritta veniva accentuandosi fino a far ritenere imminente un collasso. Attese le circostanze, in cui tale sintomatologia venne manifestandosi, i caratteri ed il decorso si pensò trattarsi di uno schoc disionico. Con tale interpretazione della fenomenologia pensammo (Guassardo) di tentare il salvataggio dell'animale per ristabilire l'alterato equilibrio jonico rotto nei riguardi del Ca-jone, introducendo un jone antagonico. Evitammo di valerci di un sale di K attesa la nota tossicità tissurale dei sali potassici in una certa concentrazione, ed iniettammo invece una soluzione di Na Cl estemporaneamente e grossolanamente preparata senza tener conto, data l'urgenza dell'intervento, della dose di Na iniettata.

In capo a qualche minuto notammo, e primo fra le altre manifestazioni, il regolarizzarsi del respiro, che si rendeva più superficiale, più frequente e meno rumoroso. Quasi immediatamente dopo l'animale si alzava e riprendeva il suo aspetto normale e si abbeverava immediatamente con dell'acqua che trovavasi per caso nell'ambiente.

Constatata così fortunatamente in vivo una così decisiva prova dell'importanza dell'equilibrio interjonico-Ca-Na per la vita, cercammo la riprova in altri animali. In questo intento provocammo (Guassardo) in tre casi, a periodi intervallati opportuni, un'ipercalcemia al di là del presumibile limite di tolleranza stabilito in prove di orientamento (Guassardo e Peola) (4). Iniettammo per via endovenosa una conveniente quantità di Ca Cl<sub>2</sub> (vedi protocolli) propor-

zionata al peso corporeo dell'animale. In tutti i casi qui riferiti la sintomatologia dimostrata dall'animale, raggiunse, dal più al meno, per velocità nella comparsa e per l'intensità dei fenomeni, quelle caratteristiche osservate nel primo caso su riferito. Prelevato sollecitamente il sangue per il dosaggio della calcemia veniva immediatamente dopo eseguita una iniezione endovenosa di 10 cc. di Na Cl al 20 %. La scomparsa della fenomenologia patologica seguì in ogni caso sollecitamente, addirittura con velocità sorprendente, all'iniezione di Na Cl, che in ogni caso ricondusse alle condizioni iniziali l'animale.

	CALCEMIA	
	prima mgr. ‰	dopo iniezione mgr. ‰
CANE I	10,51	29,52
peso gr. 4,750	10,56	28,18
Ca ++ 0,582	11,08	27,57
CANE II	10,55	52,64
peso gr. 4,680	9,38	51,76
Ca ++ 0,582	10,59	29,03
CANE III	10,44	50,11
peso gr. 5,880	10,25	28,45
Ca ++ 0,582	11,04	50,60

In un altro cane fu eseguita l'iniezione di Ca Cl<sub>2</sub> endovena che portò la calcemia da 10,05 a 52,47 mgr. senza eseguire la iniezione di Na Cl come negli altri animali. Il cane venne a morte in preda alla sintomatologia già segnalata, seguita negli ultimi istanti da convulsioni tonico-cloniche generalizzate, fibrillazioni muscolari distrettuali e mioclonie.

Questi risultati coincidono con quelli ottenuti in vecchie osservazioni da Michwitz (8) colle quali dimostrò che se ad un cane di media taglia si introduce per via endovenosa una dose di  $\text{Ca Cl}_2$  corrispondenti a gr. 1,5 di sale si determina « la rapida comparsa di sintomi depressivi a carico dei centri nervosi cerebro-spinali, di adinamia muscolare, con bradicardia progressiva ed in più arresto cardiaco. In tempi più vicini a noi tutti questi dati trovano ampia conferma per opera di numerosi AA ».

I risultati delle esperienze su riferite mettono ancora una volta in evidenza l'indispensabile necessità per la vita di un ben definito rapporto fra Ca e Na, rapporto che non può impunemente variare entro certi limiti d'oscillazione relativamente molto ristretti. In dipendenza di tali necessità fisiologiche stanno anche le dosi terapeutiche di Ca.

Liebermann (9) a tale proposito, ritiene che le oscillazioni - limite fra dosi terapeutiche e dosi tossiche siano relativamente piccole il che spiegherebbe, secondo questo A., la probabilità di incidenti durante la calcio-terapia.

Si viene in tale modo a dimostrare sperimentalmente anche in vivo, quanto era di già stato dimostrato in vitro e nel cuore isolato, relativamente alla esistenza di un antagonismo biologico  $\text{Ca} - \text{Na}$  non meno efficiente nè meno spiccato di quello meglio noto del  $\text{Ca} - \text{K}$ .

\*  
\* \*

Questi dati acquisiti in campo sperimentale da uno di noi (Guasardo), apparivano molto significativi oltre che per l'interesse dottrinario per gli addentellati pratici che venivano a delinearsi. Molto promettente si preannunciava infatti il trattamento in campo clinico con debite proporzioni parenterali di Na di quelle crisi disioniche da Ca che se per la maggiore parte restano contenute in limiti modesti, così da venire a caratterizzare manifestazioni di sofferenza lieve, particolarmente di carattere soggettivo, in determinati casi, rari se si vuole ma non eccezionali, possono assumere notevole intensità e gravità fino a determinare anche la morte del paziente. Coronedi e Guidi (10) nel trattare estesamente degli accidenti della

calcio-terapia venivano precisamente a differenziarne due tipi: il quadro precoce e quello tardivo.

Il primo, più comune e frequente, caratterizzato da sintomi subiettivi e obbiettivi a rapido decorso e risoluzione, insorge immediatamente dopo o durante la stessa iniezione del farmaco, è caratterizzato da sensazione di calore che si diffonde al faringe, alle orecchie, alla faccia e a tutto il corpo; si accompagna con senso di costrizione alla gola, nausea, talvolta senso di ambascia, rossore alla faccia ed al collo e modica bradicardia, seguito il tutto, poi, da discreta sudorazione. Tale quadro, relativamente innocente e non meritevole generalmente di particolare trattamento, alcune volte secondo gli stessi AA. assume ben altro carattere e gravità determinando collasso, polso piccolo filiforme, perdita della coscienza, stati sincopali veri e propri, con arresto del cuore, necessitanti terapie di pronto soccorso energiche, che talvolta, per particolari condizioni in cui si svolge l'incidente, possono anche non riuscire ad evitare l'esito mortale.

Accanto al quadro precoce va considerato il quadro tardivo che, di evenienza meno frequente, insorge da 30 minuti a tre ore dopo l'iniezione, inizia con brivido violentissimo, tremore e scosse muscolari, la temperatura si eleva notevolmente ( $38^{\circ},5 - 40^{\circ}$ ) insorgono dolori alla testa, lombari a tipo mialgico, tachipnea e cianosi; il polso si fa piccolo e frequente. Il quadro dura circa due ore in media e termina in genere con una risoluzione critica in ipotermia, sudorazione profusa.

Anche il quadro tardivo, sia pure raramente, può essere letale (Frattini (11) e Tirinanzi (12)). Alla trattazione di questi due quadri il Coronedi ed il Guidi fanno seguire quella della sindrome da intolleranza per saturazione che compare solo allorché un trattamento per os è intensivo e prolungato; esso determina a poco a poco l'insediarsi di turbe gastriche, vomiti in special modo, stati di astenia e febbre, turbe che in genere dileguano rapidamente col cessare del trattamento.

Di fronte al rapido risolversi degli accidenti da calcio provocati in campo sperimentale con adeguato apporto di Na in comuni soluzioni di Na Cl era giusto dunque pensare che eguali benefici effetti

dovevano ottenersi in campo clinico nei quadri di intolleranza precoce o tardiva possibili ad avverarsi in corso di calcioterapia endovenosa specie in quelli di notevole gravità. Giustificato quindi il desiderio di trovarci una volta tanto di fronte ad uno di questi, occasione che come ben si comprende non poteva essere che fortuita.

Essa ci fu data or non è molto da una paziente ricoverata nella Clinica Ostetrica e Ginecologica, la quale precisamente permetteva di trasportare in campo clinico col risultato più favorevole, il frutto delle acquisizioni dottrinarie e sperimentali sopra riferite.

Riportiamo la storia della paziente:

B. M. — N. 2 Ginec. 1942 — ricoverata nella Clinica Ostetrica e Ginecologica di Parma il 2 gennaio 1942-XX.

Donna di 45 anni. Padre morto di neoplasia gastrica, madre di ictus, due fratelli e quattro sorelle vivi e sani. Menarca a 15 anni; le mestruazioni furono regolari fino a 5 mesi or sono, da allora irregolari ed abbondanti. Ebbe tre gravidanze tutte espletate a termine con parto eutocico; l'ultimo parto risale al 15 maggio 1921.

Lo stato di salute della paziente è stato sempre buono fino a 5 mesi or sono, epoca in cui cominciò a notare mestruazioni abbondanti ed irregolari. Al momento dell'ingresso in Clinica la perdita di sangue perdura da 10 giorni.

All'E. O.: soggetto brevilineo microsplanchnico (altezza m. 1,51, peso kg. 38). Pannicolo adiposo scarso; discreto pallore della cute e delle mucose. Dermografismo rosso accentuato. Si nota un tono euforico relativamente aumentato e tendenza alla sudorazione. Nulla si rileva di patologico all'apparato respiratorio e circolatorio; polso lievemente frequente, regolare, ritmico: 80 al minuto primo; temp. 36; P.M. 100; P.m. 80. All'apparato digerente: tendenza al vomito ed alla stipsi. Fegato e milza nei limiti. Apparato urinario normale con tendenza alla poliuria. Urine normali. Addome trattabile ed indolente.

All'apparato genitale: genitali esterni da pluripara; vagina ampia discretamente rilasciata. Collo dell'utero con esiti di lacerazione di vecchia data, un po' congesto. Corpo dell'utero ingrossato uniformemente, duro fibroso. Annessi e parametri normali. In base all'esame clinico ed al reperto macro e microscopico ottenuto sul materiale prelevato dal raschiamento uterino praticato, si formula la diagnosi di *metropatia emorragica disfunzionale con iperplasia ghiandolare cistica della mucosa* (Sindrome di Schröder). In conseguenza la paziente viene sottoposta a Radioterapia endouterina con l'applicazione di mgr. 20 di Ra elem., fino al raggiungimento di mgHl 2.500.

La paziente, che aveva sopportato bene il trattamento praticato, dopo circa tre giorni dalla fine di questo, quando già si accingeva a lasciare la Clinica, fu colta da dolori addominali, febbre, alvo

diarroico e nel contempo andò presentando i segni obbiettivi di una flogosi annessiale e pelvi peritoneale ad evoluzione acuta (Pelvipertonite da endometrite e salpingovarite acuta consecutiva a Radium-terapia). La temperatura pertanto si manteneva per vario tempo elevata dapprima, a tipo subcontinuo, poi remittente, infine intermittente. Il polso frequente ma valido, le condizioni generali relativamente buone.

Fu precisamente nel corso di questa complicanza flogistica da Radiumterapia e dopo un periodo di Sulfamidoterapia (12 giorni) e di Stomosinoterapia (8 giorni) e cioè in ventesima giornata di malattia pelvipertonale, mentre la paziente si trovava in condizioni generali discrete (temperatura 38°<sub>6</sub> - polso 110) che fu iniettata per via endovenosa con la tecnica più accurata una fiala di 10 cc. contenente 6,6 di chinino gluconato (= 0,57 gr. di chinino base) in una soluzione di Ca gluconato al 10 % pari ad un'introduzione di Ca ++ di gr. 0,09. Eguale iniezione era stata già fatta alla stessa paziente altra volta nei primi giorni di malattia ed aveva determinato un lieve malessere generale (senso di calore alla faccia, ronzio alle orecchie, lieve senso di oppressione).

Questa volta invece non appena terminata la iniezione, dopo appena qualche minuto, la paziente cadde improvvisamente in stato di deliquio, perdita della coscienza, pallore accentuato, polso frequente, piccolo, filiforme quasi impercettibile, pupille midriatiche, assenza completa dei riflessi, respiro ansante e stertoroso. Successivamente intervenne spiccata cianosi al viso ed alle estremità, mentre il polso veniva a mancare, ed una sudorazione fredda al volto unitamente ad un respiro più frequente e superficiale faceva temere imminente la catastrofe. Tale il susseguirsi dei fatti rapido e tumultuoso, che la paziente, giunta in pochi minuti (10 al massimo), in fin di vita, non fu nemmeno trattata con i comuni cardiocinetici. Quando precisamente si stava pensando sulla utilità o meno di una iniezione endovenosa o intrarachidea di adrenalina o di simpatolo a Guassardo, casualmente presente, venne alla mente, sulla base della esperienza fatta in campo sperimentale, la opportunità di un trattamento che mediante lo apporto rapido di Sodio fosse capace di interrompere la grave disionia da calcio. L'iniezione fatta fu

in conseguenza di semplice soluzione fisiologica al 9 % in ragione di 10 cc. endovena pari ad una introduzione di gr., 0,055 di Na. A tale modestissimo presidio fece seguito un immediato e veramente prodigioso mutamento del quadro per cui, quando ancora non era terminata la breve infusione di siero fisiologico, si notò il rapido riapparire dei riflessi corneali, mentre la pupilla si fece miotica, il polso riapparve sempre più chiaro, cosicchè in pochi minuti, il colorito del volto ed il respiro si regolarizzarono, la paziente ritornò allo stato normale e senza quasi più ricordare la sofferenza patita e senza alcun postumo di questa. In seguito, dopo un'altra settimana di decorso febbrile, sfebbrò completamente e via via risoltesi il processo locale lasciò la Clinica in data 15 febbraio completamente guarita.

\* \* \*

Se ad un primo momento poteva essere giustificata una perplessità nell'interpretazione patogenetica dell'incidente, l'ulteriore felice svolgersi degli eventi non ha lasciato dubbio circa il carattere disionico della grave crisi che poco mancò di essere mortale, crisi determinata indubbiamente da cc. 10 di una soluzione al 10 % di gluconato di Ca, eseguita con le solite regole d'arte soprattutto per quanto riguarda la velocità della trasfusione. È da escludersi infatti ogni responsabilità al chinino iniettato contemporaneamente, appunto in considerazione della possibilità avuta di risolvere la sintomatologia con una risorsa che sarebbe rimasta inefficace di fronte ad un'eventuale azione tossica o comunque da intolleranza da chinino. Aggiungasi che il largo uso che, specie nel campo ostetrico-ginecologico si fa a scopo terapeutico della associazione calcio-chinino per via endovenosa, con risultati brillanti ed in genere senza accidenti simili al nostro, porta a ritenere che questo va riportato a quei casi eccezionali ma pure possibili, di squilibrio elettrolitico che può determinare in particolari soggetti ed in particolari condizioni un qualsiasi apporto di Ca per via endovenosa, indipendentemente dal tipo di preparato ed anche dal suo sale. A cosa debba incolparsi questa particolare suscettibilità dell'individuo di fronte

ad un trattamento che nella massima parte dei casi non determina alcun disturbo o tutto al più una modestissima sintomatologia destinata a risolversi spontaneamente in modo rapido e senza alcuna conseguenza per il paziente ? Coronedi e Guidi (10) che hanno particolarmente considerato questo problema, dopo avere escluso potersi trattare di impurezza del prodotto o di azione particolare esplicata dal tipo di sale adoperato, giungono alla conclusione essere la causa insita nella stessa proprietà del Ca-jone di intervenire direttamente a regolare l'equilibrio del sistema neurovegetativo, attraverso il complesso stato elettrolitico del sangue: doversi cioè ritenere che una rottura brusca e violenta dell'equilibrio calcemico prodotta dalla introduzione in circolo di una dose abbastanza cospicua di un sale qualunque di questo metallo possa, anzi debba, determinare da parte dell'organismo una reazione sui generis caratterizzata da sintomi clinici particolari e diretta al ristabilimento dell'equilibrio normale. Resta comunque a spiegarsi il perchè la stessa dose mentre nella massima parte dei casi non determina che una lievissima fenomenologia, o nemmeno questa, in qualche rarissimo caso può essere causa di accidenti anche mortali.

Coronedi e Guidi (10) pensano essere necessario e razionale ammettere che per l'estrinsecarsi in pieno della grave sintomatologia occorre una specie di predisposizione momentanea del soggetto a reagire diversamente dal solito di fronte alla condizione eccezionale creata dalla ipercalcemia artificiale o comunque dalla variazione dei rapporti normali intercedenti fra la frazione jonica e quella colloidale del calcio plasmatico. Predisposizione momentanea dei soggetti che bene rispecchia, dicono gli AA. quel carattere particolare di « capricciosità » (Cornia (13)) spettante al quadro tipico dell'intolleranza da Ca che talvolta si insedia in soggetti che altre volte non hanno manifestato alcuna sofferenza di fronte ad uguali ed anche maggiori propinazioni del farmaco. Tale predisposizione potrebbe, secondo gli AA., essere influenzata dalla stessa dieta tenuta dall'individuo, dalle oscillazioni del rapporto Ca - K da detta dieta sollecitata, da fattori endocrini, vitaminici, da fattori infine d'ordine metereologico ed ambientale.

Resta comunque per fermo secondo i su citati AA.:

a) che gli accidenti consecutivi alla calcioterapia endovenosa sono una realtà vera e propria e che non sono assolutamente rari ed eccezionali;

b) che la loro causa prima è una iniezione endovenosa della soluzione calcica indipendentemente dalla natura del sale e dal prodotto specializzato;

c) che il quadro clinico sintomatico è sempre della stessa natura qualitativamente; varia solo quantitativamente nei vari casi;

d) che, comunque, pur essendo di prognosi regolarmente favorevole assume non di rado una sintomatologia a carattere minaccioso e allarmante così da richiedere interventi terapeutici di pronto soccorso. A dimostrazione di questo ultimo asserto Coronedi e Guidi (10) riportano fra i tanti il caso secondo di Llyod nel quale una iniezione di cc. 4 della soluzione di Ca al 10% è stata sufficiente a determinare uno stato di sincope con arresto respiratorio e cardiaco registrato pure elettrocardiograficamente; quadro risoltosi poi dopo una respirazione artificiale e massaggio cardiaco.

Ma, come abbiamo visto, non mancano nella letteratura pure i casi mortali; oltre a quelli citati nel lavoro di Coronedi e Guidi (10) ricordiamo quello recentemente illustrato da Cattaneo (14) e quelli analoghi di Bower e Mengle, (15) e di Richter (16). In questi casi il fattore determinante la particolare intolleranza al Ca sembra essere stato un preventivo trattamento digitalico. Che l'associazione calciodigitale possa abbassare fortemente la resistenza dell'individuo al Ca lo avrebbe dimostrato Bower e Mengle (15) pure con ricerche sperimentali.

Nella nostra paziente nessun trattamento del genere era stato attuato ma non è da escludersi che la Radium-terapia pregressa ed i trattamenti chemioterapici e particolarmente quelli stomosinici attuati nella cura della forma flogistica, abbiano avuto qualche responsabilità nel sollecitare quella particolare condizione di labilità elettrolitica neuro-vegetativa che ha reso possibile una sì inusitata risposta all'apporto di Ca fatto con tutte le regole della pratica clinica.

È da dirsi che il risultato di particolari indagini eseguite sulla paziente prima della sua dimissione, a guarigione raggiunta, e preci-

samente: la presenza di aumento del tono euforico, della tendenza alla sudorazione, al vomito e di ipotermia, di stipsi abituale, di poliuria, di miosi accentuata, di dermografismo rosso, di ipotensione arteriosa, di evidente riflesso oculo motore inibitore del Dagnini; una glicemia di 0,70 con calcemia di 9,05, potassiemia di 12,78, con  $K - Ca = 1,42$ , in soggetto brevilineo, microsplanchnico, aneosinofilia e monocitosi fanno ritenere trattarsi di soggetto tipicamente vagotonico e pertanto in situazione neurovegetativa non diversa da quella in cui, almeno nei riguardi del settore cardiaco, può trovarsi un soggetto digitalizzato. Qualsiasi sia stata, comunque, la causa della particolare risposta disionica al modico apporto di Ca, chiaro è apparso il meccanismo di immediato e portentoso ricupero sollecitato da una minima quantità di sodio, iniettato nelle vene quale è contenuta nella quantità di 10 cc. di soluzione fisiologica al 9‰. Il fenomeno nettamente constatato e non diverso da quello individuato in campo sperimentale da Guasardo, si presta a diverse considerazioni d'ordine pratico e dottrinario.

\* \* \*

Dal punto di vista teorico merita innanzi tutto di essere particolarmente valutato il carattere piuttosto qualitativo che non quantitativo di detto antagonismo funzionale fra Ca - Na. Infatti se si tiene presente che nel caso clinico riferito, l'iniezione di soli gr. 0,055 di Na ++ è stata sufficiente a ripristinare le condizioni fisiologiche alterate dalla introduzione di gr. 0,009 di Ca ++ si deve concludere che la quantità di Na usata è stata dal punto di vista quantitativo decisamente sproporzionata all'introduzione di Ca e perciò l'antagonismo Ca - Na deve essere considerato non tanto quantitativo quanto, e soprattutto, qualitativo.

Meritevole di qualche considerazione è ancora la velocità con cui tale azione antagonica si è manifestata almeno a giudicare dal ripristinarsi delle condizioni della paziente. Si può infatti dire che ancora non era estratto l'ago dalla vena che il polso dell'ammalata presentava netti segni di ripresa seguiti rapidamente dal

migliorare delle condizioni generali con tale sollecitudine che in pochi minuti la paziente ritornava in normali condizioni.

Data una tale velocità di risultati si può, a ragione di logica, ritenere che mentre l'azione si era di già manifestata in pieno, il sodio non fosse verosimilmente perfuso in tutto il letto vasale. La stessa velocità di azione è descritta da Coronedi e Guidi (10) però per il fenomeno opposto provocato dall'introduzione endovenosa di Ca. Questi AA. riferiscono che la velocità della reazione è tale che in alcuni casi la fenomenologia è talmente precoce da costringere all'interruzione della iniezione endovenosa, avendo l'operatore l'impressione di incipiente collasso. Orbene, fra i vari elementi che possono contribuire alla interpretazione patogenetica del disturbo e del suo normalizzarsi, merita di essere presa in particolare considerazione la velocità con cui appare e scompare la fenomenologia. È ben noto come simili velocità di azione siano caratteristiche dei fenomeni biochimici e biofisici. Ammesso il concorso di fattori fisici e chimici nel mantenimento della euionia, non si esaurisce purtuttavia con ciò il problema patogenetico dello choc disionico, perchè non è sufficientemente chiarito attraverso qual meccanismo d'azione questi supposti fattori fisico-chimici agiscano. La ragione della velocità di azione dell'antagonismo Ca - Na rientra verosimilmente nell'interpretazione del complesso gioco dell'equilibrio jonico.

Si ammette oggi che gli elettroliti possano agire oltre che direttamente, anche, e per alcuni forse soprattutto, per mezzo del sistema nervoso vegetativo (S. N. V.). Particolarmente oggi, con l'affermarsi sempre più convincente, della teoria della trasmissione umorale dello impulso neuro-vegetativo (N. V.), non si può davvero escludere che gli elettroliti possano provocare nei tessuti mediante la stimolazione dei nervi simpatici e parasimpatici l'effetto funzionale corrispondente all'attività fisiologica esercitata dai singoli elettroliti sull'una o sull'altra sezione del S. N. V. Si ritiene infatti che fra questo sistema, nelle sue due sezioni, e determinati elettroliti esista una corrispondenza funzionale quasi perfetta, tanto che le loro azioni si possono talora sovrapporre. È acquisito d'altra parte, dopo le classiche esperienze di Zondek e

Krauss (17), che l'azione del Ca nei tessuti corrisponda a quella che si ottiene colla stimolazione del simpatico, mentre l'azione del K coincide con quella che si ottiene con la stimolazione del parasimpatico, venendo ad ammettere in certo qual modo, l'esistenza di rapporti funzionali fra S. N. V. e Ca e K. Tali rapporti di interdipendenza funzionale fra elettroliti e S. N. V. non dipendono tanto dalle quantità assolute di detti joni, ma soprattutto dal rapporto di quantitativa correlazione esistente fra detti elettroliti (Guassardo (18)). Non si deve poi trascurare l'esistenza di certi sinergismi intercorrenti fra determinati joni, come ad esempio fra Na e K, nei riguardi delle due branche del S. N. V. Con ciò si pone nella dovuta luce l'influenza esercitata dalla situazione ionica nell'orientamento N. V. inteso quale risultante delle azioni sinergiche-antagoniche. Da tutto ciò si comprende come questi diversi fattori, elettroliti, S. N. V., e quindi anche gli ormoni, incrociando scambievolmente le loro azioni possano esaltare od attenuare le conseguenze delle loro singole azioni. Si viene pertanto ad individualizzare nell'equilibrio ionico, Na e Ca compreso, un supremo regolatore delle attività cellulari che si estrinseca verosimilmente attraverso il S. N. V.

Si torna quindi anche per la velocità con cui questi fenomeni dionici appaiono, a ricondurre il meccanismo patogenetico dell'antagonismo elettrolitico, Ca - Na compreso, nel dominio del S. N. V. Con questo modo di vedere, ci si rende anche ragione di quella capricciosità già ricordata con cui questi incidenti si verificano in soggetti che altre volte hanno tollerato l'identico trattamento calcico senza inconvenienti, ed anche ci si spiega la « momentanea intolleranza » dipendente « da vari fattori, dai diversi AA. chiamati di volta in volta in causa (fattori alimentari, fattori climatici, ambientali etc). È logico infatti ritenere che col variare della situazione neuro-vegetativa in funzione di una adeguata situazione ionica, possa variare la tolleranza nei riguardi di un determinato elettrolita. Devesi qui riflettere che nella valutazione di queste particolari situazioni N. V. non è tanto in gioco il tono del S. N. V. quanto la eccitabilità N. V.: cioè la capacità di questa o quella sezione del S. N. V. a reagire esageratamente

a stimoli poco o niente efficienti in soggetti normali. Perciò non si tratta soltanto di tono ma anche, e forse soprattutto, di labilità N. V. Ciò spiega da un lato perchè gli accidenti, come riferiscono Coronedi e Guidi (10) siano più frequenti nei simpaticotonici, attesa per l'appunto la stimolazione del simpatico provocata dalla calcioterapia in soggetti di già ipersimpaticotonici. D'altro lato ci si spiega anche come in soggetti con eccitabilità vagale, la reazione antagonica della sezione vagale, appunto perchè eccitabile, possa provocare una eccessiva reazione con le dannose conseguenze descritte nel caso ora illustrato, nel quale come si è visto, esisteva nel soggetto una ipereccitabilità vagale. In altre parole il Ca potrebbe provocare nei soggetti con ipereccitabilità vagale delle crisi disioniche per eccessiva risposta antagonica, analogamente a quanto sappiamo avvenire in altri settori dell'attività N. V. nei quali la risposta antagonica prevale sugli effetti provocati dalla prima stimolazione.

Dall'assieme di queste considerazioni si può ritenere che l'intervento del S. N. V. nell'interpretazione patogenetica del disturbo disionico può spiegarci:

- 1° la momentanea intolleranza verso il Ca e la *capricciosità* della insorgenza degli incidenti;
- 2° la velocità della fenomenologia dello schoc disionico;
- 3° il carattere qualitativo dell'antagonismo biologico intereletrolitico Ca - Na;
- 4° la possibilità di sfruttare tale antagonismo per il mantenimento del neuro-tono vegetativo.

\* \*

L'applicazione di queste concezioni teoriche nel campo pratico ci offre un presidio terapeutico degli incidenti da calcioterapia endovenosa che trova per l'appunto nell'antagonismo Ca - Na un valido elemento curativo. Volendo infatti considerare il caso illustrato da un punto di vista pratico, questo ci dimostra chiaramente l'efficienza risolutiva di un modico apporto di jone Na. Infatti questo è stato sufficiente per sollecitare un'azione antagonistica

tale da rendere possibile l'immediata risoluzione del grave squilibrio provocato dall'apporto artificiale di Ca. Questo semplice presidio terapeutico ci ha consentito di ripristinare rapidissimamente l'equilibrio necessario alle condizioni di vita dell'individuo e, data la sua innocuità ed i soddisfacenti risultati costantemente conseguiti anche nel campo sperimentale, pertanto può essere proposto come trattamento razionale degli accidenti da calcio-terapia.

Si può pertanto sperare di essere così in grado di provvedere agli accidenti da calcioterapia endovenosa con una terapia etiologica assai semplice quale è quella dell'iniezione endovenosa di Na (soluzione fisiologica al 9 % cc. 10-20). Perciò non dovremo in simili occasioni limitarci, come per il passato, al semplice trattamento sintomatico.

#### BIBLIOGRAFIA

- (1) I. LOEB, « Journ. of. gen. Physiol. », 5-4 (1922).
- (2) SABBATANI, Vedi Meneghetti. « Bioch. e Terap. Sperim. », anno 16 (1929).
- (3) RONDONI, « Elem. di Biochim. ». Tip. Ed. Torinese 1955, pag. 520.
- (4) GUASSARDO e PEOLA, « Pathol. », agosto 950.
- (5) ZWAARDEMAKER, « Klin. Woche », n. 11 e 12 (1952).
- (6) BOCCIARELLI, « Atti R. Accad. Lincei », cl. sc. fis. 15 fasc. 8 (1952).
- (7) PACCHIONI e ROSSELLO, « Riv. Clin. Ped. », 1927.
- (8) MICHIWITZ, Citato da Gaglio, *Trattato di farmacologia e terapia*.
- (9) LIEBERMANN, « Jour. of. Pharmac. », 1950; vol. 90, pag. 65.
- (10) CORONEDI e GUIDI, « Riv. Clin. Med. », n. 5-6 (1954).
- (11) FRATINI, « Rass. Clin. Sc. Ist. Biochim. It. », aprile 1955.
- (12) TIRINANZI, « Giornale di Fisiologia », agosto 1951.
- (13) CORNIA, « Gazzetta degli Ospedali », n. 51 (1955).
- (14) CATTANEO, « Atti Soc. It. Ost. e Gin. », vol. XXXIII, suppl. n. 1 (1957).
- (15) BOWER e MENGLE, « Journ. of. Am. Med. Ass. », vol. 106, (1956), pag. 1151.
- (16) RICHTER, Citato da Cattaneo (14).
- (17) ZONDEK e KRAUSS, Citato da Rondoni (5).
- (18) GUASSARDO, « Riv. Clin. Ped. », 1950.

97824

