

33
Moia B75/16 17 17
19
Prof. Dott. PERICLE POZZILLI

Il trattamento della tubercolosi polmonare con la sanocrisina: posologia e risultati

Estratto dalla « Rivista Ospedaliera » - 1961

ROMA
TIP. CONSORZIO NAZIONALE
Via E. Q. Visconti, 2 - Tel. 23-094
X-183₁

THE UNIVERSITY OF CHICAGO

THE UNIVERSITY OF CHICAGO
LIBRARY

THE UNIVERSITY OF CHICAGO

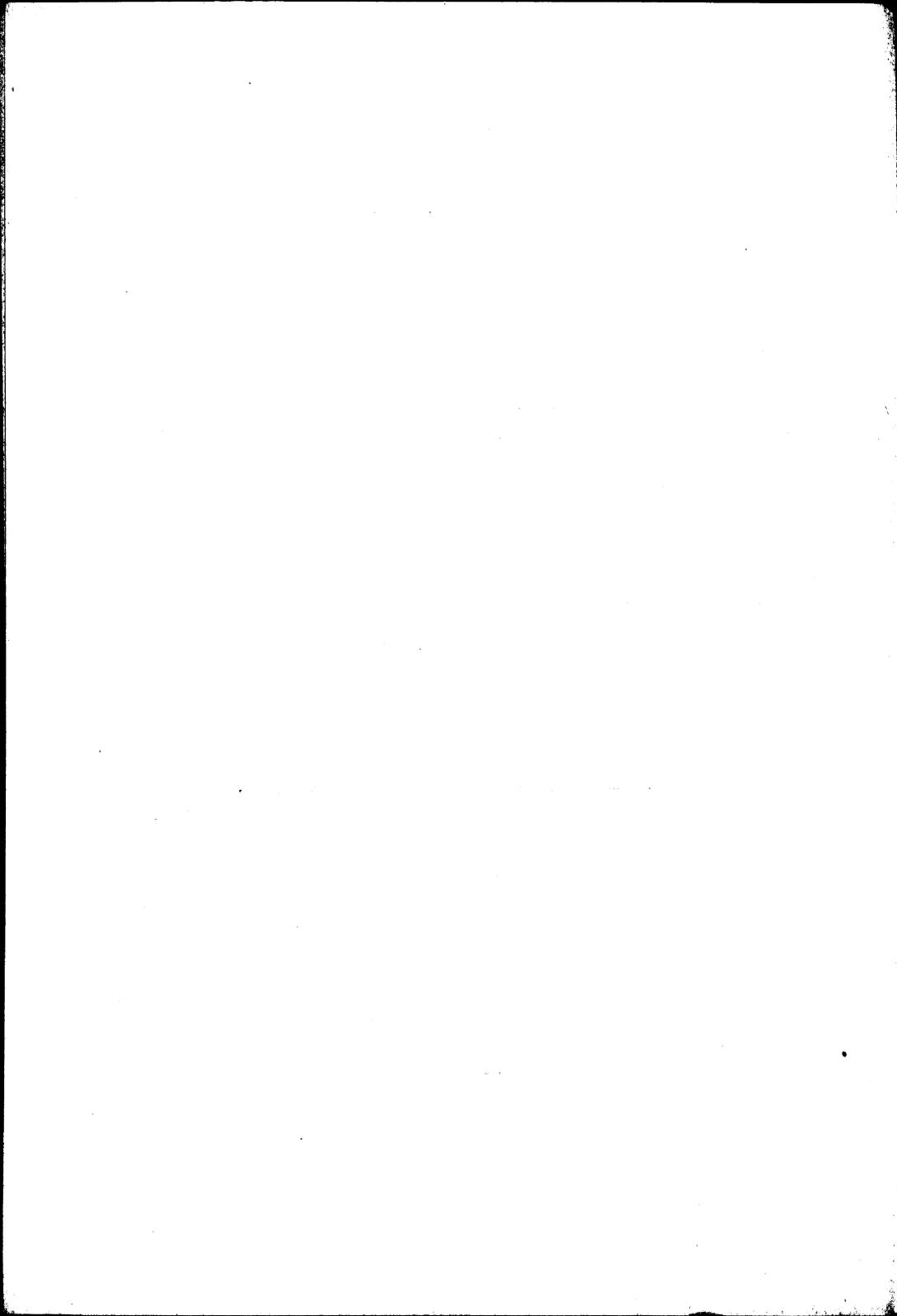
THE UNIVERSITY OF CHICAGO
LIBRARY

Prof. Dott. PERICLE POZZILLI

Il trattamento della tubercolosi polmonare con la sanocrisina: posologia e risultati

Estratto dalla « Rivista Ospedaliera » - 1931

R O M A
TIP. CONSORZIO NAZIONALE
Via E. Q. Visconti, 2 - Tel. 23-094
N-1931



Il trattamento della tubercolosi polmonare con la sanocrisina: posologia e risultati

per il Prof. Dott. PERICLE POZZILLI, docente di patologia speciale medica
nella R. Università di Roma

Diploma dell'Istituto BENITO MUSSOLINI (clinica della Tubercolosi, in Roma)

Stato attuale della questione. — La scienza della terapia dell'infezione tubercolare nell'uomo si deve costruire essenzialmente con la osservazione e con esperimenti sull'uomo stesso. Grandissima importanza, per la diversa possibilità di successo, ha la maggiore o minore vascolarizzazione dei tessuti che albergano il bacillo di Koch e la estensione diversa del tubercolo. Questo, come è noto, non ha vasi, e si può trovare, a seconda dell'organo nel quale si sviluppa e della reazione di difesa dell'organismo, in un tessuto fortemente irrorato, oppure avvolto da connettivo sclerotico poverissimo di vasi.

E' evidente pertanto che la quantità di sostanze attive che per la via degli interstizi cellulari possono giungere al bacillo, è profondamente diversa nei due casi, e quindi profondamente differente ne è il risultato terapeutico.

Riferiremo soltanto in questo breve lavoro quel che riguarda l'*autoterapia*.

Nella seconda metà del secolo scorso, Chrestien curava la tubercolosi con somministrazione orale di sali d'oro. Più recentemente Koch

riscontrò che il cianuro doppio d'oro e potassio esercitava in vitro una azione battericida sul bacillo tubercolare anche alla diluizione di 1/2.000.000, ma ciò nonostante osservò che non aveva alcun potere curativo nella cavia tubercolotica.

Bruck e Gluck furono i primi che pensarono di utilizzare il potente valore antisettico dell'oro per istituire dei tentativi di chemioterapia tubercolare, ed osservarono che mentre le cavie tubercolotiche tolleravano male il rimedio per via sottocutanea e non risentivano nessun beneficio, nell'uomo affetto da lupus, anche esteso, l'iniezione endovenosa di soluzione fisiologica di 1-3 cc. di soluzione di cianuro doppio di potassio ed oro all'1%, a giorni alterni, per 24-40 giorni, produceva notevolissime guarigioni.

L'oro colloidale è da solo battericida fino al 1/1.000.000. Per aumentare ancora di più l'affinità dell'oro per il bacillo di Koch e diminuire la tossicità dei suoi sali per l'uomo, Feldt pensò di legarlo ad una sostanza che spontaneamente ha una grande affinità per i tessuti tubercolari: la cantaridina. Ma essa non può essere usata perchè enormemente tossica, per cui il Feldt ricorse a dei derivati di essa. Ma l'*aurocantan*, prodotto cui egli diede il nome, non ebbe quei risultati che l'autore si proponeva, per cui fu abbandonato, e il Feldt propose un nuovo prodotto: il *Krysolgan*, nel quale l'oro monovalente è legato ad un nucleo aromatico, nell'intento di diminuire la sua tossicità analogamente a quanto l'Ehrlich dimostrò per l'arsenico.

Il Feldt notò subito che se si eccede nelle dosi o se il paziente presenta una particolare idiosincrasia, in seguito alle iniezioni del farmaco si possono verificare dei casi di nefrite, e con maggiore frequenza eruzioni esantematiche analoghe a quelle arsenobenzoliche, accompagnate talora da edemi cospicui, da intenso prurito e da febbre elevata.

L'iniezione endovenosa di *Krysolgan*, alle dosi di 1/10 di milligrammo e di 0,00025 — 0,0005 — 0,001 non dà fenomeni subiettivi e obiettivi immediati, ma risveglia dopo qualche ora, o, più di rado, dopo qualche giorno, delle reazioni generali e a focolaio, come fa di solito la tuberculina.

Le reazioni a focolaio sono dovute alla paralisi che tutti i metalli pesanti provocano nei vasi capillari dell'organismo, più spiccatamente dove è minore la resistenza dei vasi, che è infatti minima intorno ai focolai morbosi.

Convinto sostenitore dell'idea che l'oro possa agire in vivo, così come in vitro, da potente antisettico sui bacilli di Koch, è il Möllgaard, cui devesi la introduzione in terapia, dopo lunghe, serie e ben condotte ricerche sperimentali, di un nuovo composto denominato *Sanocrisina*.

Si tratta di un tiosolfato doppio d'oro e di sodio, cristallizzato in fini aghetti, solubilissimo in acqua, bene tollerato dall'animale sano per via endovenosa, e in diluizioni inferiori al 3% anche per via endomuscolare, male tollerato invece per via sottocutanea.

Diremo in seguito delle proprietà chimiche e delle applicazioni cliniche della sanocrisina.

Oltre ai numerosissimi ricercatori e studiosi della questione, fra i quali mi piace accennare ad eminenti fisiologi, come il Calmette, il Faber, il Sayé, il Bang, il Bernard, il Madsen, il Rist, il Sergent, il Bezancon, Colbert e Pigeon, Mignot, il Vaccarezza, il Trenti, il Pittaluga, il Capuani, il Wuertzen, Carpi, il Dumarest, Levi, diremo che all'Accademia di Medicina di Parigi il Bernard e Mayer hanno comunicato le conclusioni tratte dalle osservazioni raccolte recentemente nella pratica auroterapica (marzo 1929). Essi hanno rilevato che la sanocrisina, nonostante sia priva di proprietà battericide, esercita una innegabile azione sulle lesioni polmonari dei tubercolotici, e più specialmente sulle forme evolutive (43% di arresti provocati contro il 5% di arresti spontanei). L'efficacia è apprezzabile soprattutto per quanto riguarda la febbre e i sintomi funzionali. Gli autori sono pervenuti ad evitare le reazioni gravi e moleste che erano state citate in passato.

Courmont (Soc. méd. des hôp. de Lyon, 12 marzo 1929) comunica che l'auroterapia non agisce direttamente sul bacillo tubercolare; essa non sarebbe battericida in vitro se non a forti dosi; cita casi in cui il miglioramento fu veramente notevole.

Nella sua tesi Henri Mollard esprime l'opinione di Dumarest d'Hautteville, e si basa su 400 osservazioni. Nel lavoro figura tutta una teoria di sali d'oro, nella quale sono analizzate le diverse forme terapeutiche (sanocrisina, tiocrisina, allocrisina, iposolfito doppio od auro-tioglicerino-sulfonato di sodio). In pratica, bisogna tener conto delle razze bacillari, delle soglie di virulenza e del metabolismo dei sali d'oro (facile accumulo e lenta eliminazione pel rene e pel tubo digerente).

Con questo stesso metodo altri autori, Leuret, Causomon e Daydrain hanno curato 11 soggetti tubercolotici, con dosi deboli (0,50); nonostante alcune reazioni di focolaio, sarebbe possibile secondo essi ottenere

un'azione sclerosante e per conseguenza trasformare le lesioni evolutive in lesioni torpide o inattive (Le traitement de la tuberculose pulmonaire par la sanocryesine de Möllgaard - Soc. de méd. et de chirurg. de Bordeaux, 1 febbraio 1929).

Cordier e i suoi collaboratori assicurano che l'auroterapia ha procurato loro da un anno il 43% di miglioramenti; il 30% da due anni e il 32% per oltre tre anni.

Secondo gli stessi autori la massima parte degli accidenti dovuti all'auroterapia è di natura benigna. Essi consistono in nausea, brusche elevazioni e remissioni termiche, anoressia, sensazione di peso gastrico e menorragia. Altri accidenti più seri naturalmente richiedono la sospensione della cura, ma è sempre questione di dosi e di tolleranza individuale.

Applicata da Legrand e Rembert (*Pleurésie séro-fibrineuse traitée par la sanocryesine* - Réunion médico-chirurg. des hôp. de Lille, seduta gennaio 1929), l'auroterapia ha esercitato favorevole influenza sulla evoluzione di un versamento pleurico sierofibrinoso abbondante e di natura tubercolare, che è stato riassorbito in meno di 48 ore. Tuttavia, è il caso di formulare qualche riserva, poichè tale eventualità può avverarsi anche spontaneamente.

Léon Kindberg e Royer de Véricourt (*La sanocryesine par injections intrapleurale* - Bull. et mém. de la Soc. Méd. des hôp. de Paris, seduta 22 febbraio 1929), hanno iniettato dei sali d'oro nella pleura, provocando così una guarigione di una fistola pleuro-polmonare. Questa medesima tecnica avrebbe prodotto sclerosi polmonare in un caso di voluminosa caverna; e avrebbe reso fluido un versamento pleurico viscosissimo che fino allora non era stato possibile evacuare.

Mendes: Direttore del Sanatorio della C. R. I. « Cesare Battisti » in Roma, ha pubblicato in un primo lavoro nel 1926 le sue prime osservazioni sull'uso della sanocrisina nella cura della tubercolosi polmonare, riportando 11 storie cliniche di infermi trattati con il detto sale d'oro nel sanatorio Battisti; egli iniziava la cura con dosi piuttosto elevate (20-30 cetgr.) ed i suoi risultati non furono molto soddisfacenti, anzi completamente in contrasto con gli entusiasmi suscitati dalle prime comunicazioni della Scuola Danese.

Successivamente però Mendes ha dovuto in gran parte ricredersi; e nel suo recente lavoro, pubblicato sulla Rivista di Patologia e Clinica della tubercolosi (fasc. XII, 31 dicembre 1930, pag. 1028), ritorna sullo argomento, riporta le storie cliniche di 22 infermi, curati con la sanocrisina, concludendo con l'esprimere il convincimento che « con una po-

sologia diversa e più prudente di quella che era stata preconizzata in primo tempo, si può rendere il medicamento innocuo e graduarne fino ad un certo punto l'azione, ottenendo qualche volta dei risultati abbastanza soddisfacenti ». Mendes anzi ritiene che si possa utilmente tentare la cura sanocrisinica, specialmente nei casi a carattere essudativo-produttivo, a decorso subacuto o cronico, nei quali appaia utile stimolare la reazione connettivale sclerotizzante.

Principi fondamentali e scientifici della sanocrisina. — È merito scientifico di Möllgaard di aver trovato una sostanza chimica sintetica capace di guarire una tubercolosi provocata sperimentalmente. Le esperienze di Madsen e Moch hanno confermato i risultati di Möllgaard nella maniera più precisa e la ragione per la quale alcuni autori e sperimentatori non sono giunti allo stesso risultato è una questione che presenta un interesse considerevole da varii punti di vista, ma che non ha alcuna influenza sulla questione principale.

Möllgaard ha ottenuto i suoi risultati dopo molti anni di lavoro durante i quali ha perseguito parecchie ipotesi per giungere a spiegare i fenomeni caratteristici che si riscontrano usando la *sanocrisina*. Egli si è domandato se la sanocrisina fosse realmente una sostanza chemioterapica nel vero senso della parola; ora tale questione è inutile. Poiché in chemioterapia, come in sieroterapia, il trattamento è eiotropo, cioè trattamento diretto dell'infezione e non trattamento indiretto che consista a combattere i sintomi. Mentre la sieroterapia utilizza le anti-tossine prodotte dai microbi, la chemioterapia utilizza delle sostanze chimiche di costituzione sintetica. Il modo d'azione della chemioterapia non è ancora conosciuto: non è possibile figurarsela come un'azione diretta esclusivamente sui germi; è evidente pertanto che l'azione chemioterapica è cosa assai complessa che esigerà grandi lavori sperimentali, perchè venga bene compresa: infatti se noi osserviamo i tre prodotti chemioterapici più importanti; il Salvarsan, il Bayer 205 e la sanocrisina, si trovano gli stessi caratteri enigmatici relativi agli effetti di questi tre prodotti.

Circa il *meccanismo d'azione* della sanocrisina, se si vuole scartare l'ipotesi prima della sua azione specifica o direttamente antibacillare, è ovvio pensare — afferma Mendes — ad una influenza diretta sul substrato organico nel quale attecchì e si evolve il processo tubercolare, producendo reazioni difensive specifiche ad opera dei leucociti, e delle cellule del sistema reticolo endoteliale.

Io, per la esperienza di ormai tre anni, e per l'attenta osservazione dei fatti anatomico-clinici, penso che si debba pienamente sottoscri-

vere a tale giudizio, anche per la sensibilità individuale alla sanocrisina che va saggiata caso per caso, e che corrisponde alla medesima reattività individuale del sistema reticolo endoteliale — come *azione di stimolo di natura specifica*.

D'altra parte è dovere dei clinici saggiare i risultati sperimentali per portar dei benefici ai malati loro affidati, poichè le ipotesi non possono essere sperimentate che sul malato.

A tale riguardo si deve cercare di evitare qualsiasi reazione violenta, e quindi *saggiare lentissimamente la tolleranza individuale*.

Io ho voluto introdurre, nella pratica clinica, onde evitare il fenomeno della intolleranza, analogamente a quanto si fa nelle comuni anafilassi, il *metodo di somministrare il cloruro di calcio*, per via endovenosa o per via ipodermica. Ho potuto osservare che questo metodo, sistematicamente applicato, evita i pericoli di choc, senza togliere alla sanocrisina i suoi effetti benefici.

Le proprietà cliniche della sanocrisina stanno a dimostrare che il trattamento, specialmente con dosi deboli, ha effettivamente una proprietà terapeutica innegabile.

La sanocrisina è un composto di oro contenente lo jone $\text{Au S}_2 \text{O}_3$. E' una sostanza cristallina bianca come la neve, composta di aghi finissimi lunghi che brillano come la seta. Allo stato secco è estremamente stabile, e chiusa in ampolle resta invariabile per almeno un anno. Allo stato umido si decompone leggermente entro 3-4 settimane, prendendo un leggerissimo colore giallognolo. La sanocrisina è solubilissima in acqua, dando una soluzione quasi neutra. La soluzione al 4,5 % è isotonica al sangue. Le soluzioni diluite acquose si conservano stabili per un lungo spazio di tempo, e possono essere sterilizzate senza pericolo e senza alterarle fino alla temperatura di 100 centigradi. Le soluzioni di concentrazione superiore al 5 % si decompongono lentamente, soprattutto se esposte alla luce del giorno.

Il composto non precipita, e nessuna precipitazione ha luogo nel siero.

La sanocrisina è posta in ampolle scrupolosamente sterilizzate alla temperatura di 160 centigradi. Ciascuna ampolla è scrupolosamente esaminata nel laboratorio del Prof. Møllgaard e la Compagnia è autorizzata alla distribuzione a queste condizioni soltanto: l'analisi chimica deve essere esatta, le prove di tossicità devono avere valori minimi, ricordando che la dose minima letale è di 15 centigrammi per chilo.

L'applicazione della sanocrisina è fatta di preferenza con iniezioni endovenose, generalmente in soluzione al 5% circa, isotoniche al sangue. Le iniezioni devono essere ripetute solo quando siano del tutto scomparsi gli eventuali effetti delle iniezioni precedenti, come febbre, albuminuria, reazioni esantematiche, poichè in caso contrario si può

avere intossicazione grave e complicazioni mortali. Ripeto però che queste complicazioni, analoghe in genere a quelle anafilattiche, sono completamente eliminate dall'azione del cloruro di calcio somministrato tempestivamente.

Può usarsi la sanocrisina anche per iniezioni endomuscolari, ma ad una concentrazione molto più piccola; però non è consigliabile tale via di somministrazione.

L'eliminazione della sanocrisina si fa principalmente con i reni, e una piccola parte soltanto è escreta con l'intestino. L'organismo tubercoloso tiene l'oro per un lungo spazio di tempo; si è visto che nel 20-30 per cento dei casi circa, l'oro iniettato ha continuato ad essere escreto per circa 35-40 giorni. Le osservazioni sembrano indicare una certa connessione tra le caratteristiche anatomiche del processo tubercolare e la ritenzione dell'oro.

Durante la cura si osserva una notevole diminuzione del numero dei bacilli di Koch nell'espettorato, e anche la loro scomparsa preceduta da notevoli modificazioni nella tintorialità dei germi analoghe a quelle che i bacilli di Koch subiscono in vitro, nelle culture addizionate di dosi minime di sanocrisina (secondo Möllgaard e moltissimi altri autori si osserva anche spesso una vera guarigione della tubercolosi polmonare).

Indicazioni e controindicazioni della cura sanocrisinica. — Dalla maggioranza dei clinici sono raccomandati per il trattamento con la sanocrisina tutti i casi di tubercolosi polmonare acuta, soprattutto al principio della malattia.

Molti autori riferiscono buoni risultati ottenuti anche nei casi cronici, anche se combinati con processi essudativi.

In un numero considerevole di casi è riferito che le forme cavarie diminuiscono o per lo meno sono arrestate completamente.

Nei casi con caverne estese il trattamento con la sanocrisina da solo non sembra dare risultati attendibili.

Bisogna naturalmente prendere in considerazione che il trattamento di alcuni sintomi può portare alla guarigione anche di casi disperati; ordinariamente il trattamento con la sanocrisina non dev'essere praticato nei casi vecchi e assai estesi di tisi cavernale.

Allo stato attuale gli autori sembrano esser d'accordo sul fatto che i casi iniziali, leggeri e di prognosi favorevole non debbono essere trattati con la sanocrisina.

In questi ultimi tempi sono stati pubblicati molti lavori sui risultati favorevolissimi avuti dal trattamento con la sanocrisina del lupus vol-

gare e di altre forme di tubercolosi della pelle. Così pure si sono avuti talora risultati favorevoli in tubercolosi chirurgiche, ma in questi si ha l'impressione generale che la tubercolosi chirurgica non si adatta ordinariamente al trattamento della sanocrisina.

Nelle indicazioni del trattamento sanocrisinico, la scelta del materiale sperimentale deve consistere soprattutto di quei casi di evoluzione della malattia nei quali non si hanno ancora lesioni cavernose come espressione di già incominciata o già pronunciata cronicità. Tale giudizio è da noi espresso in conformità a quello che altri autori hanno segnalato, e soprattutto dal V. Bie dell'Università di Copenaghen.

Dal punto di vista pertanto delle indicazioni dell'auroterapia con la sanocrisina, noi possiamo considerare tre gruppi di pazienti:

1) *Quelli in cui l'auroterapia è controindicata*, e cioè: a) gli infermi con lesioni renali od epatiche; b) quelli affetti da enterite tubercolare od anche da sola diarrea, la quale potrebbe essere una controindicazione provvisoria; c) quelli che si trovano in uno stato di minorata resistenza organica; è in questi casi che si possono avere rapidi aggravamenti con fenomeni congestivi; d) nelle forme acute, pneumoniche, granuliche, ulcero-caseose rapide come anche la tubercolosi delle sierose ad evoluzione acuta.

2) *Quelli in cui il trattamento è quasi sempre inutile*, come: a) nei malati trattati con lo pneumotorace, con evoluzione verso la miglioria; b) nelle forme apirettiche, torpide, poco evolutive; però in questi casi la persistenza di bacilli nell'espettorato, od una poussée evolutiva possono giustificare il trattamento; c) nelle forme ulcerose evolutive con grandi oscillazioni termiche e cattivo stato generale.

3) *L'auroterapia sembra formalmente indicata* nelle tubercolosi ulcero-caseose attive, poco evolutive e poco infettanti, nelle forme sclerose torpide, lentamente evolutive, nelle forme bilaterali che non consentono il pneumotorace e nei malati trattati con lo pneumotorace e che continuano ad avere febbre ed espettorato positivo.

In questi casi, si chiedono gli Autori, che si può sperare? Il medicamento, come crede Möllgaard, agirebbe come un moderatore del decorso della tubercolosi. I sali d'oro abbassano e regolarizzano la temperatura, moderano o sopprimono l'espettorazione, rilevano lo stato generale e aumentano il peso: in un terzo dei casi si avrebbe anche la scomparsa dei bacilli.

La miglioria sarebbe infine persistente nella metà dei casi.

Dalle indicazioni e dalle controindicazioni che sopra abbiamo rias-

sunto, noi possiamo trarre due condizioni essenziali in rapporto alla terapia con la sanocrisina:

1) *Auroresistenza*: malati nei quali la terapia non dà alcun miglioramento. In questi casi è nostro avviso pensare che sia inutile e pericoloso forzare le dosi. Non è questione di quantità che sia a base del successo, poichè in questi casi la prudenza non è mai troppa. Il più piccolo segno d'intolleranza controindica formalmente il proseguimento del trattamento.

2) *Aurosensibilità*: malati nei quali la medicazione con la sanocrisina dà immediatamente, spesso fin dalla prima iniezione, risultati rimarchevoli, fra cui i più importanti sono la caduta della febbre e la diminuzione dell'espettorato. Non si vede nessun segno d'intolleranza anzi il malato va manifestamente meglio. In essi si può, sempre con molta prudenza, e sotto la sorveglianza sistematica dell'esame delle urine e dello stato generale, e in assenza del menomo accidente, salire a dosi più alte fino alla dose limite di 1/2 centigrammo per chilo del peso del corpo, dose che però dovrà essere ripetuta 6, 7, 8, volte per superare di qualche centigrammo la dose. In caso di incidenti è bene arrestare immediatamente il trattamento, che, come abbiamo già detto, potrà essere ripreso dopo la scomparsa completa di ogni sintomo anormale.

Naturalmente nella clientela corrente, nella quale è difficile poter seguire le variazioni che assai bene possono rilevarsi in un sanatorio, sarà opportuno non superare le dosi medie e non fare mai una medicazione troppo prolungata con la sanocrisina.

CONTRIBUTO PERSONALE.

Da oltre tre anni abbiamo avuto occasione di trattare un numero rilevante di casi di tubercolosi polmonare nella pratica privata, con la sanocrisina, seguendo col massimo scrupolo le indicazioni date dal prof. Möllgaard, per cui ci è possibile giudicare sufficientemente l'azione immediata e lontana del trattamento.

Prima di cominciare il trattamento noi abbiamo seguito il metodo assai semplice ma che è sempre alla portata di tutti i medici fisiologi: cioè abbiamo praticato anzitutto l'esame completo del malato. Esame clinico, radiologico (radioscopico e radiografico), esami di laboratorio (ricerca sul valore funzionale del rene e del fegato).

Prima di fare l'iniezione abbiamo sempre ricercato l'albumina nelle urine e proceduto al dosaggio quando era presente: non abbiamo mai

praticato una iniezione di sanocrisina nei malati nei quali il tasso di albumina raggiungeva 0,20%, od in quelli in cui nel sedimento si rinvenisse qualche cilindro ialino o granuloso. Così non abbiamo avuto occasione di registrare mai alcun incidente.

In quei casi nei quali si poteva presumere, per ragioni di indole generale o speciale, intolleranza verso il medicamento, si sono fatte precedere 3-5 iniezioni di cloruro di calcio per via endovenosa o ipodermica, al doppio scopo di desensibilizzare l'organismo verso eventuali fatti anafilattici, e nello stesso tempo per rialzare i poteri di difesa del soggetto.

Si è fatta seguire l'iniezione endovenosa di sanocrisina, disciogliendo ciascuna dose in acqua distillata e sterilizzata ripetendole ogni 6 o 7 giorni. Per le dosi non eccedenti gr. 0,15 abbiamo disciolto la dose in 3-5 cc. di acqua, per le dosi superiori in 5-8 cc. di acqua distillata.

Ciascuna iniezione va fatta assai lentamente, mescolando più volte il sangue del malato con la soluzione di sanocrisina nella siringa, sempre allo scopo di desensibilizzare l'organismo, impedendo così qualsiasi disturbo anafilattico.

Nelle singole dosi noi abbiamo cominciato da 0,05 gr. e non abbiamo elevata la dose se non quando non si fosse avuta alcuna reazione febbrile; in caso contrario abbiamo ripetuto la medesima dose, quindi siamo passati alla dose superiore.

Un esempio farà meglio comprendere le dosi adoperate in linea generale:

0,05	0,05 gr. totale	0,10
0,10	0,10 » »	0,20
0,15	0,15 » »	0,30
0,20	0,20 » »	0,40
0,25	0,25 » »	0,50
0,25	0,25 » »	0,50
0,25	0,25 » »	0,50
0,25	0,25 » »	0,50

Totale 3 grammi

Così noi giungiamo per ciascun malato ad un totale massimo di 3 gr. di sanocrisina, e a questo punto arrestiamo il trattamento. Rifacciamo allora l'esame completo del malato, come sopra abbiamo detto; e, dopo un riposo variabile da soggetto a soggetto, abbiamo ripreso il trattamento, seguendo sempre le indicazioni forniteci dall'esame clinico e dallo stato generale, non superando mai la dose indicata.

I malati che abbiamo così trattato sono tutti di tubercolosi polmonare, nei quali da qualche tempo era già oltrepassato il periodo della così detta fase incipiente. Abbiamo scelto per l'appunto questi casi, per tener conto dei miglioramenti e delle remissioni spontanee che sono causa di errore frequente nell'apprezzamento esatto di qualsiasi terapia antitubercolare.

Il trattamento può farsi ugualmente allo studio del medico e al domicilio del tubercolotico. Ordinariamente noi abbiamo voluto che i nostri malati rimanessero in letto durante tutto il periodo del trattamento con la sanocrisina, ma ne abbiamo curati alcuni anche ambulatoriamente. Abbiamo detto che la terapia è indicata per la tubercolosi polmonare, soprattutto recente, per la tubercolosi gangliare e cutanea, mentre le forme di tubercolosi chirurgica, almeno fino ad ora, non hanno dato risultati efficaci ed apprezzabili.

La diagnosi anatomico-clinica dei casi da noi trattati può riassumersi così: bronco pneumonite infiltrativa acuta, 16 casi; subacuta 6 casi; cronica 8 casi. Nelle forme acute figurano anche 4 pleuriti primitive sierose, e tra i processi cronici figurano 4 pleuriti secondarie. Tra i processi subacuti figurano 3 tubercolosi laringee infiltrative.

Le *investigazioni ematologiche* sistematiche eseguite nei nostri infermi ci hanno fornito dei dati abbastanza interessanti che riassumiamo:

- 1) Aumento della coagulazione;
- 2) iperglobulia transitoria;
- 3) tempo di sedimentazione delle emazie (prima diminuisce, poi si stabilizza) (Ha fatto oggetto di tesi di laurea di un allievo).
- 4) leucocitosi talora pronunciata, specie dopo la 4^a e la 5^a iniezione, soprattutto a carico dei polinucleari neutrofili.

...

I malati che noi abbiamo trattato sono tutti tubercolotici che hanno sorpassato lo stadio iniziale. In alcuni di essi abbiamo avuto occasione di osservare, e quindi di trattare con la sanocrisina, complicanze a carico della laringe; questi casi furono sottoposti preventivamente all'osservazione del Prof. Guglielmo Bilancioni, direttore della Clinica Otoiatrica della R. Università di Roma, il quale mi consigliò la cura di sanocrisina come trattamento nelle lesioni specifiche della laringe.

I malati capitati alla nostra osservazione avevano, e ciò è la cosa più naturale che occorra nella pratica medica, lesioni assai differenti, e in diversi periodi di attività nella malattia, ma in tutti, al momento in

cui si è iniziato il trattamento, l'evoluzione spontanea si era dimostrata incapace di produrre una apprezzabile stabilizzazione della malattia.

Abbiamo voluto dividere in tre gruppi i malati capitati alla nostra osservazione, cioè malati con lesioni attive ed evolutive, malati con lesioni attive ma non evolutive, malati con lesioni non attive, e talora con complicanze.

Naturalmente nel primo gruppo i risultati ottenuti furono negativi, nel secondo gruppo si ebbero risultati favorevoli sebbene talvolta incerti: i malati del terzo gruppo invece ebbero costantemente a darci risultati favorevoli dimostrando così ancora una volta che le lesioni tubercolari polmonari ad andamento torpido o inattivo sono quelle che assai meglio corrispondono alla terapia sanocrisinica, sebbene il giudizio che può dedursi non sia sufficientemente vasto poichè il numero dei casi occorsi è stato limitato. Ma i nostri risultati e quindi il nostro giudizio pur rappresentando una limitata documentazione di controllo, confrontata con quella di vari autori di tutti i paesi, rappresenta un giudizio abbastanza conclusivo sulle proprietà e sul valore del trattamento sanocrisinico nella tubercolosi polmonare.

1. — MALATI CON LESIONI ATTIVE ED EVOLUTIVE.

Osservazione 1ª. — Diagnosi clinica: Bronco polmonite acuta; trattamento realizzato con dosi, 0,05, 0,05, 0,10, 0,10, 0,15, 0,15, 0,20, 0,20, 0,25, 0,25; durata del trattamento due mesi, risultato iniziale lieve miglioramento; succedettero segni reazionali consecutivi alla 6ª iniezione, con temperatura elevata, disturbi digestivi. Le successive iniezioni furono fatte a distanza notevole l'una dall'altra, ma ciò malgrado continuarono gli episodi a carico dell'apparato digestivo, del fegato e soprattutto del rene con albuminuria. Cessata la terapia sanocrisinica, e malgrado la più perfetta igiene ed assistenza, l'ulteriore decorso della malattia è assai grave, con cachessia progressiva, e morte dopo altri tre mesi di malattia.

Osservazione 2ª. — Diagnosi: Pneumonite ulcerosa cronica. Espettorazione bacillifera; sintomatologia tossica, quasi sempre febbricitante.

Fu sottoposta a cura sanocrisinica iniziando con dosi piccolissime di 0,05, 0,10, 0,20, 0,30, e aumentando lentamente fino a 0,75. La terapia fu sopportata bene, fatta eccezione di una leggera albuminuria e di una elevazione di temperatura durata anche alcuni giorni dopo la cessazione della cura.

Però la malata non fu potuta osservare a lungo. Il miglioramento che si ebbe all'inizio fu assai breve e non duraturo. Le condizioni generali della malata e le condizioni locali si andarono sempre più aggravando. Attualmente la malata è ricoverata nel Sanatorio Umberto I ove è stata tentata, ma con esito negativo, la collassoterapia.

Osservazione 3ª. — Diagnosi. Bronco polmonite acuta, sintomatologia tossica intensa, temperatura febbrile costante, infiltrazione essudativa diffusa bi-

laterale. Esame radiologico: dimostra lesioni bronco-pneumoniche granulari. Si iniziò una terapia d'indole generale e soprattutto calcica, somministrando il cloruro di calcio anche per via endovenosa. I risultati furono abbastanza buoni, sicchè il trattamento sanocrisinico potè iniziarsi mentre lo stato generale del malato era alquanto migliorato e le temperature avevano oscillazioni remittenti nettissime. L'esame delle urine all'inizio della cura era negativo. Il trattamento non dette al principio alcun incidente, nè alcuna manifestazione congestizia. Sembrava pertanto che il malato risentisse un miglioramento abbastanza soddisfacente dalla sanocrisina, senonchè dopo la decima iniezione, pur non manifestandosi fenomeni reattivi di indole generale e locale importanti, il malato ebbe un decorso successivo per circa un anno assai brutto e decedette dopo circa due anni di malattia.

Osservazione 4ª. — Diagnosi: forma infiltrativa, evolutiva, bacillifera, stato generale scadente. Esame delle urine negativo. Dose iniziale 0,05: con lentissima ascesa si giunse alla dose totale di gr. 2,15. Non si ebbe alcun incidente durante il trattamento, ma l'evoluzione della malattia fu progressiva e fatale.

2. — MALATI CON LESIONI ATTIVE MA NON EVOLUTIVE.

Osservazione 1ª. — Diagnosi: bronco alveolite infiltrativa, con rantoli umidi e reperto bacillifero positivo. Esame radiologico: conferma il reperto clinico. La temperatura è soltanto serotina. Le lesioni appaiono attive, poichè il malato, all'epoca della iniziale nostra osservazione, aveva emottisi piccole ma frequenti. Si sottopose ad una cura preventiva di cloruro di calcio per via endovenosa e per via orale, dalla quale il malato risentì un assai benefico risultato. Si iniziò il trattamento con la sanocrisina con la dose iniziale di gr. 0,05 raggiungendosi progressivamente la dose totale di gr. 2,95. Non si ebbe mai alcun incidente nè di indole generale nè a carico del rene. Fin dalle prime iniezioni lo stato generale si dimostrò assai migliorato. Diminuzione della temperatura, ritorno dell'appetito, ripresa della emottisi. Fu questo uno dei casi con lesione attiva, in cui il reperto ematologico ci dette una iperleucocitosi sensibilissima, dimostrando così una difesa organica notevole.

L'ascoltazione, al termine della cura, e cioè dopo circa 3 mesi, non ci fece rilevare alcun segno umido a carico dell'apparato respiratorio, anzi respiro ampio, senza ipofonesi nè dell'apice nè delle basi. L'esame radiologico eseguito all'inizio della cura rilevava una diffusione di fatti infiltrativi nel parenchima polmonare, mentre l'esame radioscopico e radiografico eseguito *tre mesi dopo la fine della cura* ha fatto rilevare una trasparenza netta del parenchima e solamente dei noduli calcificati, dimostrando così il miglioramento ottenuto incontestabile a seguito della terapia sanocrisinica.

Indiscutibilmente l'esame clinico e l'esame radiologico hanno dato i caratteri di una sclerosi, con risultato nettamente favorevole in dipendenza della terapia usata. Presentemente, a distanza di 6 mesi, il malato è in ottime condizioni generali, ingrassato, e continua la cura calcica e dietetica consigliata.

Osservazione 2ª. — Diagnosi: infiltrazione unilaterale destra fibrocascosa. Lato opposto buono. Fu iniziato il pneumotorace terapeutico, ma fu abbandonato, dimostrandosi nettamente insufficiente.

L'esame delle urine era negativo, lo stato generale della paziente abba-

stanza buono, per cui si iniziò la cura di sanocrisina con dose di 0,10 e si raggiunse una dose totale di gr. 2,50. Il trattamento ha determinato una stabilizzazione apprezzabile delle lesioni, con sclerosi netta, e sparizione del bacillo di Koch. A distanza di circa 8 mesi dalla fine del trattamento la malata è in ottime condizioni generali, ha potuto riprendere le sue occupazioni ordinarie di impiegata privata, la temperatura serotina non si è più ripresentata. Possiamo pertanto considerare questo caso come nettamente favorevole alla terapia sanocrisinica.

Osservazione 3ª. — Forma ulcerativa dell'apice destro, infiltrazione sotto apicale. Le lesioni sono attive dal punto di vista anatomico, per quanto la temperatura sia normale, e lo stato generale buono. L'esame delle urine è negativo.

Si inizia il trattamento con una dose iniziale di gr. 0,05 raggiungendosi una dose totale di gr. 3. Il trattamento non produce alcun fatto reattivo d'indole generale, si ha un aumento progressivo del peso, con qualche oscillazione termica che raggiunge un massimo di 38 gradi. Dopo la cura, i segni di ascoltazione rilevano ancora fatti di attività delle lesioni, per cui si pensò di utilizzare una nuova serie di sanocrisina. Alla fine di questa seconda serie, che non aveva dato segni reattivi importanti, i sintomi stetoscopici erano effettivamente migliorati e l'esame radiologico aveva dato a rilevare un processo di sclerosi della parte malata. Il malato non risentì però nello stato generale un miglioramento così netto, sicchè si dovette continuare una terapia con altro medicamento e soprattutto con il cloruro di calcio.

In questo caso noi possiamo dire che la terapia sanocrisinica non ci ha dato risultato nettamente favorevole ma solamente incerto e poco duraturo.

Osservazione 4ª. — Giovane malata di 18 anni, con segni di infiltrazione bilaterale sotto-apicale. L'esame radiologico fa rilevare infiltrazione dei campi polmonari, e a destra struttura del parenchima polmonare finemente granuloso. L'esame delle urine è negativo.

Trattamento sanocrisinico iniziato con dose 0,10: si raggiunge dopo circa 4 mesi una dose totale di gr. 3,15.

Non si ebbero fatti reattivi di indole generale. Il peso del corpo aumentò di circa 5 Kg. La malata interruppe la cura, per cui dopo 4 mesi fu trovata piuttosto aggravata con segni stetoscopici e radiologici piuttosto diffusi. Riprese il trattamento sanocrisinico, ma i risultati furono poco apprezzabili, e dal punto di vista clinico e dal punto di vista radiologico.

I malati di questo gruppo si rassomigliano in modo impressionante, per cui penso che sia inutile la continuazione di una statistica che si ripete quasi uniformemente. La maggior parte di questi malati presentavano lesioni croniche avanzate per quanto non evolutive, nelle quali i risultati del trattamento sanocrisinico è apparso incerto, per quanto si sia avuto un miglioramento iniziale e in qualcuno esito favorevole.

Ci soffermeremo un poco di più sui risultati ottenuti nei malati del terzo gruppo nei quali la sanocrisina ha dato risultati più nettamente favorevoli e nei quali effettivamente noi pensiamo che il trattamento con la sanocrisina sia più indicato: in questi il miglioramento fu rapido, mentre fu scarso o nullo nelle forme produttive anche se si insisteva con due o tre serie di iniezioni. Analogamente ad altri autori io penso pertanto che nelle forme gravissime milia-

riche o polmonitiche alcerose ci si debba astenere dal trattamento sanocrisinico, essendosi esso dimostrato quasi sempre inutile, mentre il trattamento sanocrisinico è utilissimo nelle forme non attive anche se talora complicate con lesioni laringee.

3. — MALATI CON LESIONI NON ATTIVE.

Osservazione 1ª. — Forma infiltrativa apicale destra senza temperatura, con bacilli di Koch nell'espettorato, condizioni generali buone.

Esame delle urine negativo. Dose iniziale gr. 0,05, fino alla dose totale di gr. 1,90. Alla fine di questa prima serie la malata presenta miglioramento nettissimo delle condizioni locali e generali. Dopo tre mesi di riposo da qualsiasi cura, si riprende una nuova serie di sanocrisina iniziata con gr. 0,05, fino alla dose totale di gr. 3,60.

La malata non ha mai presentato fatti reattivi, mai temperatura, mai fatti renali. I segni di ascoltazione e radiologici sono nettamente favorevoli alla stabilizzazione del processo, per cui si può ritenere la malata guarita.

Osservazione 2ª. — Forma ilare destra di evoluzione rapida, ma con lunghi periodi di remissione. Malgrado l'espettorato dia presenza di bacilli di Koch, il malato non ha temperatura e le condizioni generali sono eccellenti. Il trattamento dietetico ed igienico sanatoriale aveva dato soddisfacenti risultati: se nonchè dopo uno strapazzo fisico si constatò una recrudescenza dei segni ascoltatori sotto forma di bronco-alveolite destra, stato generale abbattuto e afonia. Fu esaminato dal laringoiatra che trovò infiltrazione aritnoidea sinistra, per cui consigliò trattamento sanocrisinico. La cura si iniziò con gr. 0,05. Le prime iniezioni non determinarono alcuna reazione, mentre la 4ª e la 5ª diedero disturbi gastrici con temperatura a 38°,3. Però poco a poco, continuando il trattamento sanocrisinico i segni reattivi scomparvero, e dopo la 10ª iniezione il malato ebbe un miglioramento notevole; i disturbi gastrici sparirono, le lesioni polmonari non diedero più segni ascoltatori nè radiologici, per cui, dopo un riposo di circa due mesi si istituì una seconda serie di sanocrisina, portando la dose totale a gr. 2,05. Si ebbe un risultato nettamente favorevole.

Osservazione 3ª. — Diagnosi: infiltrazione bilaterale con andamento torpido, senza temperatura, e con segni di remissione spontanea dei fatti clinici. Questi, al momento dell'esame, erano: respiro bronchiale, con piccoli rantoli sottocrepitanti a sinistra. Radiologicamente il campo polmonare, è, a sinistra, sede di una infiltrazione confluyente con aspetto marmorizzato.

Il trattamento con la sanocrisina si inizia con gr. 0,05 per raggiungere il massimo della dose di 2 gr.: non si ebbero fatti reattivi nè generali, nè locali, per modo che il trattamento fu assai facile, i segni stetoscopici dettero risultato veramente favorevole; all'esame radiologico anch'esso dimostrò sclerosi, senza più alcun segno di lesione parenchimatosa attiva. Risultato estremamente favorevole.

Osservazione 4ª. — Infiltrazione biapicale, con infiltrazione aritnoidea. Il trattamento sanocrisinico fu eseguito in due volte: nella prima serie si raggiunge gr. 1,65, nella seconda gr. 2,55. Non si ebbe nessun incidente durante la cura. La malata è considerevolmente ingrassata, non ha più tosse nè espet-

torato. I fatti laringei sono andati riassorbendosi lentamente ma sicuramente. L'ascoltazione e la radioscopia rilevano una sclerosi intensa di tutte e due le regioni polmonari. Risultato quindi assolutamente favorevole.

Questo gruppo di malati che raggiunse il numero complessivo di 16 è quello che ci ha dato il migliore risultato dal trattamento sanocrisinico, e in esso sono esposti i casi ad evoluzione favorevole in cui l'effetto più evidente del trattamento con la sanocrisina concerne la temperatura che ritornava rapidamente normale.

Avemmo da osservare in questo gruppo di malati alcune forme di sierosite, e specialmente pleurite; in essi il miglioramento fu rapido e netto, e tale fatto ha posto in evidenza come talora questi infermi possono avviarsi ad una rapida guarigione mediante la terapia sanocrisinica, mentre cure precedenti si erano dimostrate inefficaci. Tale evenienza ci fa affermare che nei casi di polisierosite e in quelli con complicità laringea, al trattamento con la sanocrisina debbasi senz'altro attribuire il miglioramento e la guarigione ottenuti.

Il trattamento della sanocrisina associato alla collassoterapia ci ha dato dei risultati talora favorevoli, poichè la sanocrisina oltre al riassorbimento delle lesioni caseose, favorisce la compressione del polmone, agisce sul focolaio primario e contribuisce alla sparizione delle infiltrazioni residuali che verosimilmente determinano la persistenza dei leggeri stati tossici talora residuati alla collassoterapia.

Non possiamo passare sotto silenzio l'associazione alla sanocrisina della terapia calcica, che abbiamo usato non soltanto per impedire fenomeni reattivi anafilattici, ma che noi perseguiamo costantemente da molti anni, ritenendo che effettivamente la cura calcica abbia l'indicazione elettiva nelle forme essudative polmonari e pleuro-polmonari.

* * *

Riassumendo, gli infermi da noi trattati con la sanocrisina sono tubercolotici polmonari con forme molto differenti, e in essi abbiamo potuto rilevare al massimo grado quanto sia importante la *individuazione del trattamento terapeutico*.

Nelle nostre osservazioni abbiamo potuto seguire la tolleranza individuale, avendo scarsi fatti reattivi immediati o secondari. L'interpretazione di questi segni è di un valore assai grande nella pratica del trattamento sanocrisinico.

L'azione favorevole della sanocrisina sui segni tossici locali e generali è stata sempre assai notevole.

Nei casi negativi si potè constatare che effettivamente la sanocrisina aveva un'azione decisamente sfavorevole sopra l'evoluzione della malattia, rilevandosi eccezionalmente un aggravamento rapido nel corso del trattamento, con consecutivi e definitivi sintomi sfavorevoli.

Gli elementi che dobbiamo tenere presente nella indicazione della terapia con la sanocrisina sono: il tempo di durata della malattia, la forma anatomoclinica del processo morboso, il grado di tossiemia: così soltanto possiamo limitare ad un numero piccolissimo i casi sfavorevoli, mentre i risultati positivi ottenuti possono corrispondere a un maggior numero di infermi, soprattutto se si tien conto della durata della infermità e della osservazione.

Le indicazioni ottime della sanocrisina sono senza dubbio le forme iniziali essudative, nelle quali non esiste alcuna relazione tra la estensione del processo morboso e il grado di tossiemia. Altri elementi sono da considerarsi l'estensione del processo morboso e la localizzazione delle lesioni. Sembraerebbe indicata in una maniera direi quasi elettiva la terapia con la sanocrisina nelle forme laringee secondarie; mentre tutte le condizioni di processi morbosi estranei alla tubercolosi, come il diabete, la sifilide, la nefrite sono assolute controindicazioni al metodo: in questi infermi io credo che non debba essere neppure tentata la terapia sanocrisinica.

Sulla questione della dose iniziale e della dose totale, è, nella pratica, da tenersi presente non soltanto la condizione generale dell'infermo e lo stato di eventuale tossiemia da esso presentata, ma soprattutto la tolleranza con un minimo di fenomeni reazionali.

Nelle nostre osservazioni abbiamo avuto occasione, di osservare un solo caso di choc, di trascurabile importanza peraltro, in quanto che potè essere immediatamente troncato con iniezioni di cloruro di calcio.

Possiamo pertanto affermare che il trattamento della tubercolosi polmonare con la sanocrisina ci ha dato risultati veramente favorevoli, che vanno prospettati, non per una comunicazione scientifica di problematica importanza, ma per l'indicazione di elezione nella pratica medica di un trattamento medicamentoso che merita particolarmente la nostra attenzione.

Roma, Maggio 1931.

the first of these is the fact that the system is not in equilibrium.

The second is the fact that the system is not in equilibrium.

The third is the fact that the system is not in equilibrium.

The fourth is the fact that the system is not in equilibrium.

The fifth is the fact that the system is not in equilibrium.

The sixth is the fact that the system is not in equilibrium.

The seventh is the fact that the system is not in equilibrium.

The eighth is the fact that the system is not in equilibrium.

The ninth is the fact that the system is not in equilibrium.

The tenth is the fact that the system is not in equilibrium.

The eleventh is the fact that the system is not in equilibrium.

The twelfth is the fact that the system is not in equilibrium.

The thirteenth is the fact that the system is not in equilibrium.

The fourteenth is the fact that the system is not in equilibrium.

The fifteenth is the fact that the system is not in equilibrium.

The sixteenth is the fact that the system is not in equilibrium.

The seventeenth is the fact that the system is not in equilibrium.

The eighteenth is the fact that the system is not in equilibrium.

