



L. A.

# INTOSSICAZIONE CHINICA E L'INFEZIONE MALARICA

ILLUSTRATA DA MOLTI CASI CLINICI

CONTRIBUZIONE ALL' ESISTENZA DELLA FEBBRE PER LA CHININA

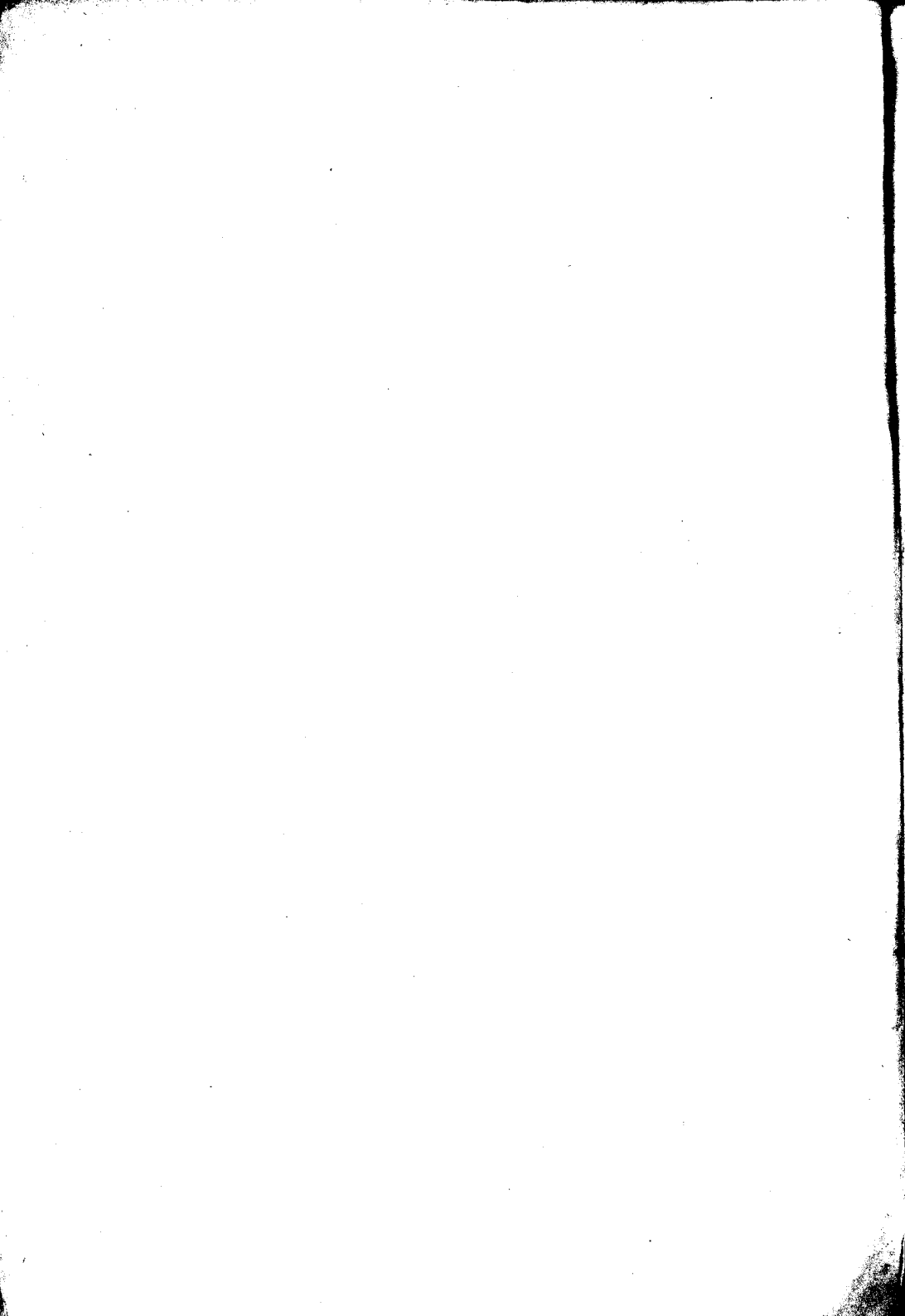
PEL

Cav. Dott. SALVATORE TOMASELLI



CATANIA,  
TIPOGRAFIA DI C. GALATOLA  
Nel R. Ospizio di Beneficenza

1877



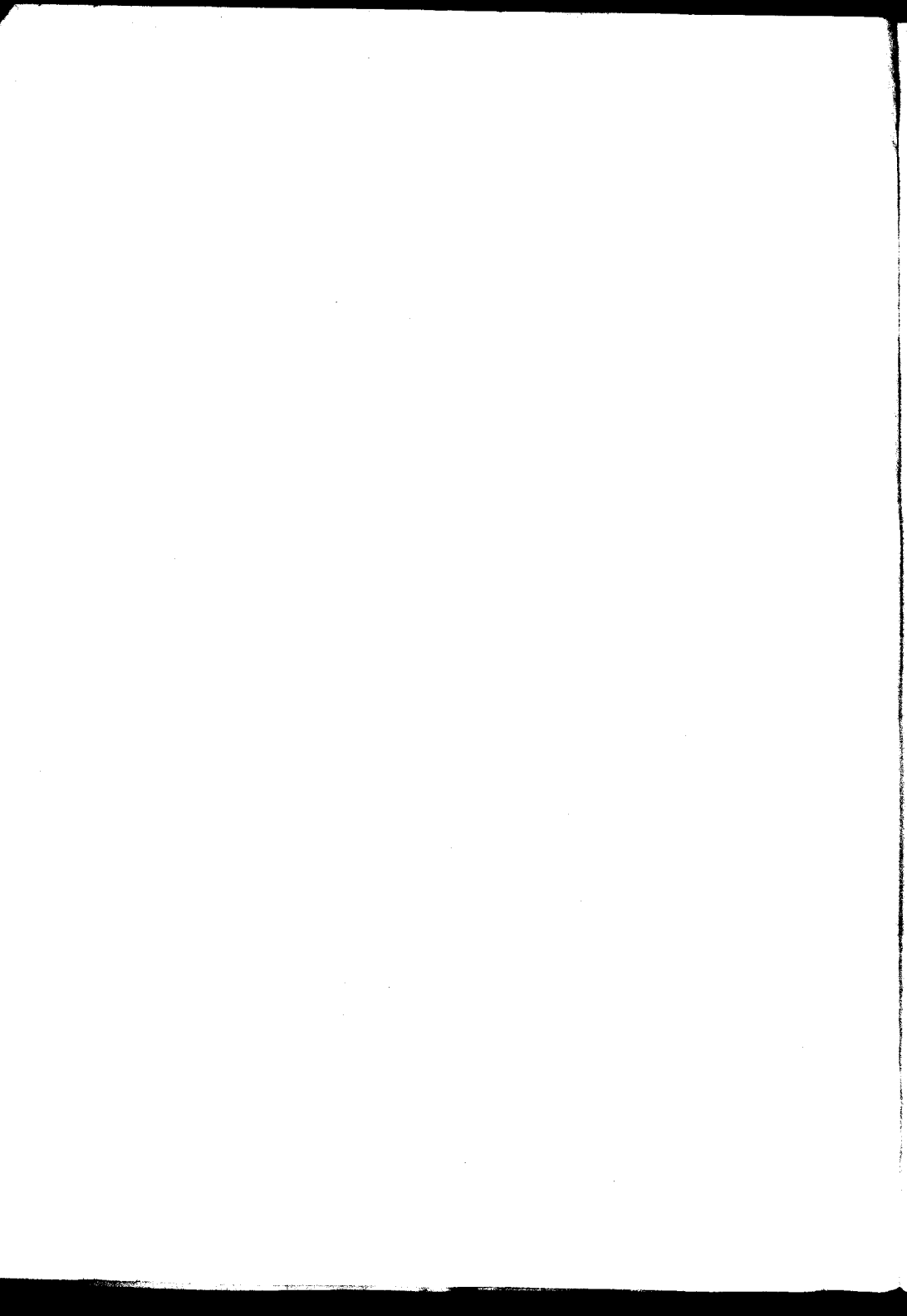
Atty. Leg. Prof. (com.)  
Carmine Luigi Galuppi  
Piazza  
S. Maria

LA

INTOSSICAZIONE CHINICA E L' INFEZIONE MALARICA

-----

MEMORIA II.<sup>a</sup>



LA

# INTOSSICAZIONE CHINICA E L'INFEZIONE MALARICA

ILLUSTRATA DA MOLTI CASI CLINICI

CONTRIBUZIONE ALL'ESISTENZA DELLA FEBBRE PER LA CHININA

DEL

**Cap. Dott. SALVATORE TOMASELLI**

Professore straordinario di Patologia speciale Medica e Pareggiato di Clinica Medica  
Nella R. Università di Catania.

Primo Medico dello Spedale S. Marco ;

Socio attivo dell'Accademia Gioenia ; Socio Corrispondente della Società Imperiale e Reale  
di Medicina di Vienna ;

Della Reale Accademia Medico-Chirurgica di Napoli; della Società Medico-Chirurgica di Bologna ;

Dell'Istituto Oftalmologico Europeo ( Smirna-Asia) ;

Della Société d'Emulation du Département des Volges ( Epinal ; ) etc. etc.

## MEMORIA II.

Con aggiunte e nuove illustrazioni

PRESENTATA ALL'ACCADEMIA GIOENIA NELLA SEDUTA STRAORDINARIA  
DEL 27 SETTEMBRE 1876.



CATANIA,

TIPOGRAFIA DI C. GALATOLA,

NEL R. OSPIZIO DI BENEFICENZA.

1877.

---

*Es tratta dagli atti dell'Accademia Gioenia di Scienze Naturali  
Serie III. — Vol. XI.*

---

Rome scribo et in aere Romano.  
BAGLIVI.

È in natura proprio dello spirito umano rimanere colpito da non so quale sorpresa, allorquando gli si para innanzi qualsiasi produzione che abbia del nuovo.

Da qui sorge pertanto alle menti di alcuni quella spontanea perplessità che li sofferma talvolta in uno stato di non innocua dubbiezza, quando issofatto si riguarda come inammissibile il novello trovato, senza essere stato prima confermato con la scienza del pratico intendimento.

Uscito quindi appena e per la prima volta questo mio lavoro subì per la novità dell'argomento consimile vicenda.

Non ostante molti giornali letterarî (1) e scienti-

---

(1) *La Gazzetta Cittadina*, Tip. P. Giuntini — Catania 1.º novembre 1874 — Bibliografia del Dott. G. de G.

Il *Buon Seme*, Tip. di Rosario Bonsignore — Catania 1.º novembre N. 44 — Bibliografia del Dott. P. G. B.

Idem — N. 49 e 51 — 20 dicembre 1874 — Bibliografia pel Dott. Vito Zappulla.

fici nazionali e stranieri (1) e bibliografie al proposito (2) ne diedero la più estesa pubblicità, come lavoro del tutto originale, del quale apprezzarono con rigoroso giudizio il valore, mettendo a calcolo i risultamenti clinici inconfutabili.

Vi furono fra questi alcuni, i quali espressero con riservatezza il loro giudizio e mostrarono il desiderio di vedere accresciuta la casuistica, nell'intento di studiare le condizioni sotto le quali si svolge questo micidiale effetto dei preparati di chinina, cosa d'altronde giusta e necessaria per altro, massime trattandosi di fatti che commutano radicalmente concetti da lunga data per solidi ed inalterabili tenuti. Fra questi è a notare il Prof. Binz nella comunicazione che faceva della mia prima memoria alla Società di scienze naturali e mediche di Bonn, nella seduta della sezione di medicina il 22 febbrajo 1875. (3)

---

(1) L' Osservatore Medico — Giornale Siciliano — p. 55. Volume IV. Palermo 1874. Bibliografia (La Direzione).

Lo Sperimentale — Giornale critico di Medicina e Chirurgia — Firenze 1877 p. 114 — Bibliografia (La Direzione).

Gazette Hebdomadaire de Médecine et Chirurgie, Paris 1875 p. 46 — Bibliografia (La Redazione).

Rivista Clinica — Rivista terapeutica dell'anno 1874, Bologna 1875 — Pel Dott. Luigi Mazzotti.

Archivio di Chirurgia Pratica — Napoli 1876 N. 3 e 4 Volume XIII. — Il solfato di chinina nella pratica chirurgica, secondo il Verneuil — Nota del Prof. F. Palasciano.

Annuario delle scienze Mediche — per i Dott. Schivardi e G. Pini 1874 p. 73.

(2) Sulla virtù ed azione della china ovvero intorno alla intossicazione chinica e la febbre Malarica, del Prof. S. Tomasselli — Cenno bibliografico e considerazioni del Dott. Francesco Pontano. Siracusa Tip. di Andrea Norcia 1875.

(3) Auszug aus dem Protokoll der Niederrheinischen Gesellschaft für Natur- und Heilkunde. Sitzung der medicinischen section am 23 Februar 1875 Bonn.

In vero è ben notorio dalla quotidiana esperienza, che trattandosi di fatti che riguardano con specialità gli effetti fisiologici e terapeutici dei preparati medicinali, sulla loro stabilità si può poco contare, sia che essi vengano applicati all'organismo umano nello stato fisiologico, sia in quello patologico; rilevandosi d'altronde maggiore contraddizione e più seria oscurità allorchè siamo alla prova sperimentale sugli animali; stantechè non sempre da questa risulta esatto rapporto di analogia, quando le medesime sostanze vengano somministrate all'uomo in condizioni fisiologiche o patologiche che fossero.

Condizioni tutte di funzionalità, di vita, di organizzazione, che una specie dall'altra contraddistinguono, e che ad evidenza spiegano le relazioni d'individualità, e come cotali individualità possano diversamente essere modificate da identico agente esterno. Nessuno potrà negare sotto questo riguardo le grandi discrepanze tra la clinica ed i risultamenti della medicina sperimentale.

Di certo il nuovo metodo sperimentale, basato sull'azione che spiegano le sostanze tossiche nell'organismo fisiologico, è da preferirsi al vizioso metodo delle vive sezioni per lo studio delle proprietà funzionali degli elementi anatomici dei tessuti organico-animali; perchè questi fedeli reattivi (1), trovando l'organismo in istato esclusivamente fisiologico, a mezzo della loro azione elettiva su tale o tal'altro elemento

---

(1) Cours de M. Cl. Bernard -- La Physiologie et la Pathologie; L'Observation et l'Experimentation -- Gazette Hebdomadaire -- Dieulafoy; pag. 18 -- Paris; 1876.

anatomico, ne sopprimono recisamente la funzione rispettiva e lasciano del tutto illeso il resto dell'organismo. Tuttavia è sommamente necessario star sull'intese con savio accorgimento anche su questo nuovo indirizzo sperimentale, nè illuderci che già sin d'ora sia stato sciolto il problema.

Egli è incontrastabile che ogni sistema ha i suoi limiti. — Se lo stato patologico diversifica dal fisiologico, e queste due fasi della vita ricordano la maniera differente di essere, importa soprattutto sapere come gli organismi, non solo delle diverse specie, ma ancora i singoli individui della medesima, possono diversamente reagire all'azione dello stesso agente e sotto condizioni analoghe o diverse.

La clinica non è la medicina sperimentale, quest'ultima ha una barriera che ne circoscrive i limiti, ma la prima è un immenso oceano, che presenta ad ogni passo una novità, e non si arriva mai alla conoscenza perfetta della sua illimitata estensione. La medicina sperimentale potrà, al pari che le altre scienze sperimentali fisico-chimiche, contribuire alla spiegazione di molti fenomeni morbosi, ma sarebbe un grave errore ed una vana pretensione, se su di essa, ancor bambina, di cui non si conosce che il solo indirizzo, si volesse innalzare il grande edificio della patologia e della clinica.

Dopo la pubblicazione della prima mia memoria (1) concernente tale materia, molti distinti medici dell'Isola ebbero a convincersi della verità del fatto

---

(1) La Intossicazione Clinica e l'Infezione malarica ec. memoria letta all'Accademia Gioenia nella seduta ordinaria del 15 Marzo 1874.

e furono gentili a comunicarmi le storie rispettive (1).

Sono degni di lode però gli Egregî Dottori Corrado Cassone da Noto e Corrado Restuccia d'Avola, i quali hanno pubblicato le osservazioni rispettive nell'Osservatore Medico di Palermo (Giornale Siciliano) (2).

---

(1) Non credo riportare in questo mio lavoro le storie trasmesse, quantunque precise, ma reputo indispensabile in materia d'osservazione clinica lasciarne la pubblicazione agli autori medesimi.

(2) Il Dottor Corrado Cassone nel fascicolo V° e VI° del suindicato giornale del 1876 a p. 244 pubblica due casi d'intossicazione chinica descritti con precisione e metodo, che a forma di lettera indirizza a me ove dice « non avrei saputo rendermi ragione se non avessi letto le sue osservazioni » e conclude nel seguente modo:

« I due accessi descritti non mancano di qualcuno dei fenomeni più salienti ch'Elia, chiarissimo Prof. ha notato nei casi di sua esperienza. In tutti i due casi l'accesso è venuto dopo parecchie ore dalla ingestione della chinina; in tutti e due mi è stato vedere l'invasione istantanea, il tremore convulsivo, lo abbassamento della temperatura, la diarrea e il vomito biliosi, la ematuria e l'itterizia. Dietro questa mia personale esperienza, non dubito punto che la chinina in certi casi speciali possa suscitare uno accesso d'intossicazione distinto per caratteri propri; e rinuendo questi due casi a quelli descritti da Lei, ho piena conferma delle conclusioni a cui Ella è venuta, cioè, che questo accesso è indipendente dalla quantità della chinina (giacchè il 2° individuo ha provato l'accesso dopo la ingestione di soli 30 centigrammi di solfato di chinina preso come profilattico), ch'è indipendente dalla natura dei diversi sali chinacei, che si nota in individui affetti da intermittenti, che la chinina benchè agisca da tossico non perde la sua virtù terapeutica, che la azione tossica avviene appena il farmaco è entrato in circolazione, che la incompatibilità per i chinacei può essere congenita (come nel 2° caso) o acquisita per ragioni che ci sono oscure e che probabilmente si devono al *deterioramento dell'organismo avvenuto sotto l'influenza del veleno malarico.* »

Il Dott. Corrado Restuccia da Avola pubblica nel sudetto ri-

§ I.

Non poche regioni della nostra isola, per la natura dei terreni, per le paludi e per i pantani in taluni luoghi perenni, per le continuate irrigazioni necessarie all'agricoltura, favoriscono la decomposizione di elementi vegetali ed animali, dai quali trae origine il *veleno malarico*; e ciò forse con più violenza di altre regioni d'Italia, avuto riguardo al grado di elevazione della temperatura ed alla sua lunga persistenza con poche variazioni, a partire dal mese di giugno sino a tutto ottobre, e da questo a dicembre, in seguito al dissodamento dei terreni, periodo in cui sovente si osservano le più gravi forme di febbri malariche. La natura di questo principio tossico è tuttora chiusa nelle latebre del mistero. Nè altrimenti lo sono altri elementi infettanti, siano miasmi o contagi della cui essenza e composizione chimica conosciamo nè più nè meno di quanto i nostri predecessori sapevano, a dispetto degli sforzi delle più solerti osservazioni, e in onta all'attuale stato di progresso scientifico basato sul nuovo indirizzo sperimentale. L'opinione più vagheggiata, e direi la più naturale d'oggi si è, che l'elemento malarico, avuto riguardo alle condizioni materiali che ne agevolano lo sviluppo, venga costituito da *microorganismi* provenienti dalla decomposizione di sostanze organiche. Ed il Salisbury pel

---

nomato giornale altri quattro casi d'Intossicazione chinica, che indirizza ancora a me, descritti con molta accuratezza e corredati da opportune riflessioni cliniche. — V. Vol. VII, fasc. II Marzo-Aprile 1877.

primo lo ha fatto conoscere colle sue approfondite osservazioni. A me non spetta scendere nella disamina di queste ricerche, ma voglio solamente ricordare che il potere tossico non deve stare in quella determinata forma di microfito, di cui il Balestra ed il Selmi ci hanno dato la descrizione e la figura; mentre altri, che hanno studiato la quistione in parola, sono arrivati a conclusioni assolutamente negative. Dal risultato differente di tali ricerche sperimentali, altra conclusione non rimane a dedurre, che, o uno dei due metodi sia erroneo, o che il preteso microfito malarico descritto dai suddetti autori appartenga a certi luoghi solamente e non sia esclusivo alle regioni paludali, essendosi rinvenuto dal Silvestris, ancora sulle orine di un ammalato (1). Cosicchè non avrebbe nulla di speciale la sua forma (2).

E giova a proposito richiamare alla mente, perchè del più alto interesse, i risultamenti ottenuti dal Prof. O. Silvestri dall' esame delle acque delle nostre contrade (3). Questo distinto chimico, in una elaborata memoria letta nella nostra Accademia nell' anno 1873 fa ad evidenza rilevare, dietro lavori analitici

---

(1) Il Morgagni—Giornale di Medicina Napoli 1873.

(2) Il Dott. Lanzi dietro proprie osservazioni divide l' opinione dell' Hallier, il quale ritiene nel *micrococco* la forma vegetale capace di attraversare i più fini capillari, non potendo i funghi e le alghe con le spore o sporangi attraversarli per differenza di diametro.

Le Alghe trovate nella Dombes dal Dott. A. Magnin che si avvicinano alle palmelle del Salisbury non hanno determinato accessi febbrili.

(3) Ricerche chimiche e osservazioni comparative sulle acque del fiume Simeto e le acque potabili di Catania in Sicilia—Catania atti dell' Accademia Gioenia 1875.

praticati e ripetuti in diverse stagioni, che nelle acque del fiume Simeto attinte in diversi luoghi, sia in quelle stagnanti durante la macerazione del canape e del lino (sorgenti di esiziale malaria), sia in quelle di altre paludi esistenti nella piana di Catania, come nelle acque potabili attinte da diversi pozzi della città, non escluse quelle dette dei *sette canali*, delle quali usa gran parte del popolo di Catania, esistono le stesse specie di alghe, le quali non hanno alcuna rassomiglianza colla forma del microfito malarico descritto dai citati autori. Di fronte a sì evidente contraddizione di fatti, sarebbe veramente indispensabile d'istituire ricerche analoghe in regioni diverse, e principalmente in quelle paludose disposte o no a sviluppare febbri intermittenti, per fissare, almeno con dati maggiori di probabilità, l'importanza di questi microfiti. Rappresentano essi nella loro essenza il veleno malarico, o sono gli agenti per mezzo dei quali l'elemento deleterio emigra? Se l'osservazione farebbe per caso conoscere l'esistenza del microfito malarico descritto dai nostri italiani (Selmi e Balestra) in paludi che non generano febbri intermittenti, quantunque provviste di tutte quelle condizioni favorevoli per la produzione della malaria, e la deficienza del medesimo nelle paludi che favoriscono lo sviluppo di dette febbri, o invece la comune esistenza delle medesime alghe nelle acque potabili ed in quelle stagnanti nelle paludi malariche, farebbe a dirittura crollare la credenza della pretesa specificità del microfito malarico. Certo si è che la natura della malaria fosse gassiforme, inorganica od organica, non è ancora ben determinata, poiché non si trova d'accordo nè colla clinica nè coll'esperimento.

Lasciamo questo argomento e passiamo ad un altro assai più importante perchè interessa la clinica e la terapeutica.

L'intossicamento per la chinina, dopo la prima pubblicazione, ha acquistato presso i medici molto credito, e molti di rinomata fiducia, come abbiamo detto, ne han constatato clinicamente il fatto.

Nelle mie precedenti pubblicazioni, e come in seguito più ampiamente dimostrerò sorretto da nuove osservazioni, io fissava, come condizione morbosa di opportunità indispensabile, la infezione malarica spinta a stato da suscitare un grado più o meno elevato di cachessia; infatti individui cachettici dopo un primo o un secondo avvelenamento, allontanatisi dalla malaria e ricostituiti in salute, han potuto, dopo un lasso di tempo, soffrire bene i preparati di chinina a dosi moderate per vincere nuove febbri intermittenti. È questa una delle circostanze da doversi tenere presente, ma non la sola.

Una seconda condizione è congenita, disponente o naturata coll'individualità. Fra i casi da me osservati sopra varî individui, taluni indipendentemente del miglioramento della salute, del tempo trascorso dall'ultimo avvelenamento, subiscono sempre i gravi e velenosi effetti della chinina, quando sono stati necessitati usarla per troncare una febbre intermittente. In mezzo a queste due condizioni principali bisogna frattanto notare alcune particolarità.

La infezione malarica, che occasiona la incompatibilità della chinina, varia secondo i luoghi, dove si produce, e secondo le singole suscettibilità individuali. In taluni soggetti si osserva coll'esordire di una prima febbre intermittente, in altri dopo varie infezioni



e recidive, e quindi dopo un uso stragrande di preparati di chinina.

È certo che in queste diverse circostanze la individualità rappresenta la prima condizione causale, ma resta in me il dubbio se mai esista una costituzione particolare nella natura intima del veleno malarico, la quale differisca secondo i luoghi, ove si produce. Se così fosse, sarebbe per me, non la sola ed unica cagione, ma almeno la più efficiente; perchè non si sà comprendere la frequenza maggiore delle intossicazioni chiniche in certi paesi, e la cachessia malarica la più grave alla prima infezione che subisce l'organismo in certe località, mentre in altre avviene più tardivamente e dopo ripetute infezioni successive.

## § II.

La endemia delle febbri intermittenti in questa nostra isola è un elemento etiologico di grande importanza, perchè domina e regola la costituzione medica delle nostre regioni. Non di rado assume la forma epidemica, e si veggono le febbri malariche sotto forme diverse, non escluse le perniciose e le comitate, estendersi perfino nelle più salubri regioni della Etna e mantenersi per una intera stagione. Chi conosce il suolo vulcanico di quelle contrade, e specialmente di Nicolosi, formato di cenere vulcanica, eminentemente arenoso, arido ed insuscettibile di laghi e stagni, stenta veramente a concepire la possibilità di una epidemia di tal natura in quelle regioni.

Sono però lontano dal credere a quelle congetture ammesse da pochi, le quali urtano al buon senso ed ai fatti giornalieri, che l'esperienza clinica presenta; co-

me sarebbe, la possibile trasmissione del veleno malarico dall'individuo infermo, o la comunicazione di germi malarici al terreno, trovando condizioni favorevoli. L'idea del contagio delle febbri malariche non trae la sua ragione dai fatti caduti sotto l'osservazione clinica, ma è piuttosto un trovato dell'immaginazione, per non dire un errore dei partigiani della dottrina parassitaria. N'è da credere che il caldo e l'umido possano esercitare tale influenza su quei terreni, da fare anche sospettare possibile una decomposizione putrida di sostanze organiche; mentre non sono ammessibili per quelle località, l'aggravamento latente delle condizioni, che favoriscono la produzione del miasma, la formazione temporanea di località maremmane, o qualche mutamento nel livello delle acque sotterranee; e ciò, sia per la natura ed il livello del suolo, sia per la distanza dei luoghi di malaria. La più probabile, fra le diverse congetture sembra quella del Jaccoud, il quale attribuisce ad una influenza anemologica il trasporto e la diffusione del miasma malarico (1).

Tale endemia, prevalente in queste nostre regioni, influisce senza eccezione sopra tutte le malattie e ne modifica la forma clinica comune; esse affettano, sotto quella speciale azione, un andamento particolare, una forma non ordinaria e resistono ai compensi terapeutici della relativa medicazione.

È ben differente il caso tra l'influenza che subiscono le malattie di natura diversa per l'associazione dell'elemento malarico, e l'infezione malarica, ch'esordisce nella sua forma clinica isolatamente. Sotto la prima azione le malattie specialmente acute, o l'epi-

---

(1) Jaccoud Pathologie interne. Paris 1871.

demie dominanti (Pulmoniti febbri tifoidee (1), febbri eruttive, ec.) vengono modificate nel loro andamento dalla malaria e subiscono dai preparati di chinina una modificazione antipiretica, ma non decisiva. La faccenda è assai diversa per le febbri di conseguenza immediata all'infezione malarica, siano semplici, perniciose, comitate, le quali si presentano con tutte quelle forme note e cedono all'azione diretta e rapida della chinina.

Per ora non è il caso scendere in questo campo di osservazioni, poichè si dovrebbe anche *ceteris paribus* render conto dell'abuso dei preparati di china, che si fa ai nostri tempi, abuso che pende tra il fanatismo e l'ignoranza, prescindendo eziandio far parola del grossolano errore in cui incorrono taluni medici, allorchè attendono a giudicare della natura malarica di una malattia. Questi anzichè desumere i criterî dalla etiologia, dai fenomeni obbiettivi, dal corso, non che dalla pronta azione, che dovrebbe spiegare la chinina quando veramente trattasi di febbre intermittente; si contentano del solo criterio che loro appresta l'esito felice della malattia; senza tener conto del tempo quando si ottiene, dell'inefficacia della chinina ripetutamente somministrata, e senza badare nel caso che la risoluzione del morbo succeda immediatamente al mezzo terapeutico, che possa riferirsi al corso ciclico della malattia (Pulmonite). Non credete all'azione della china, diceva il Torti, è già un secolo: che là solo ove vi proverà la sua efficacia, non di una ma-

---

(1) Per maggiori dettagli si potrà riscontrare la lezione clinica sulla Subcontinua tifoidea del Prof. Guido Baccelli — Gazzetta Medica di Roma — n. 18-19 — 1876.

niera lenta ed indecisa, ma nettamente e rapidamente. Vi è stato miglioramento, se questo non si compie con prontezza, non è alla china-china che voi siete debitori (1).

L'oggetto di questo lavoro è relativo ad illustrare un fatto che interessa soprattutto la clinica e la terapeutica. Rivolgesi, come ho detto, su d'un effetto velenoso, non ancora d'alcuno studiato (2), che la chinina spiega in certi casi, i quali per l'uniformità dei sin-

(1) Therap. 16 VI. cap. IV.

(2) Diese eigenthümliche auf dem Boden schwerer Malaria-erkrankung auftauchende Chininvergiftung ist, wie es scheint, bisher nicht beschrieben worden... Binz — op. cit.

— Un'azione nuova o almeno sin qui passata inavvertita, e non poco temibile del solfato di chinina ci annunzia il clinico di Catania.... Sperimentale 1875 p. 114.

— Le travail du Professeur Tomaselli est essentiellement clinique, et basé sur l'étude attentive de cas très-nombreux..... nous ne saurions trop encourager ceux qui s'occupent de ces questions à lire et à méditer ce travail—Gazette Hédomadaire 1875 p. 46.

— Il Prof. Tomaselli, clinico di molta riputazione nella Città di Catania e nelle vicine Provincie, ha voluto richiamare l'attenzione dei Medici su di un *fatto morboso, legato all'azione della chinina*, non nuovo forse, ma poco curato e pur serio abbastanza, purchè sia messo in discussione.... Osservatore Medico v. f. cit. pag. 551.

. . . . E se d'altro lato fummo tra i primi, che pur accordando al signor Monteverdi il merito della scoperta che i preparati di chinina eccitano l'azione fisiologica delle fibre muscolari dell'utero, non potemmo non opporci all'idea della loro azione abortiva; ora ci mostriamo abbastanza lieti di poter rivolgere una parola d'encomio al nostro distinto maestro ed amico prof. Tomaselli per aver saputo richiamare l'attenzione de' medici su quest'altra, a dir vero, troppo infausta azione della china e de' preparati di chinina. — Dott. Vito Zappulla— dal Giornale il *Buon Senso*, 1874 N. 49 e 51.

tomi che presentano e per i gravi e funesti effetti che minacciano, richiedono la più seria attenzione dei medici. La scienza in questo nostro secolo alacramente progredisce, ma se il suo cammino fosse assai più lento, se non si trascurasse di anteporre ad ogni esperimento la investigazione clinica, la quale tuttogiorno presenta immense difficoltà, grandi ostacoli da sormontare ed un numero immenso di fenomeni, dei quali si vuol conoscere la spiegazione fisio-patologica, certamente che il suo progresso sarebbe sgombro di congetture e di passioni.

### § III.

Le osservazioni cliniche, che sottometto all'attenzione dei medici, oggi in numero maggiore di quello nella prima edizione di già rassegnato, sono la fedele espressione dei fatti, che ho studiato, in seguito d'una osservazione coscienziosa, ponderata e sgombra di prevenzione.

Nell'esercizio della mia clinica civile estesa nelle Città e Province di Catania, Messina, Siracusa, Noto, Caltanissetta, Girgenti, mi è occorso osservare molti individui affetti da malaria, i quali male tolleravano i salutari e pronti effetti dei preparati di chinina, e che invece spiegavano un'azione terribilmente tossica, o meglio, in questi casi la chinina agiva come una sostanza *pirogena*, sviluppando un treno di fenomeni morbosi al pari degli agenti pirogeni. Questi casi, e parlo di quelli osservati esclusivamente da me, sebbene non molto numerosi; pure per l'uniformità clinica di essi, indistintamente uguale per tutti, presentano un valore scientifico positivo ed una grande importanza pratica.

In questi individui, quando per la infezione malarica è necessaria la chinina, osservasi ordinariamente tra due a sei ore, dopo la ingestione della prima dose, il quadro dei fenomeni morbosi seguenti.

L' infermo, nel bel mezzo della sua tranquillità, viene assalito istantaneamente da forte tremore convulsivo con abbassamento della temperatura; il suo viso diviene pallido ed esprime ad un tempo la sofferenza e lo spavento; gli succede immediatamente sudore freddo; avverte peso doloroso ai lombi e talvolta anche un forte dolore ed un senso di calore interno; ha vomiti di bile abbondante e ripetuti. Dopo la durata di una a tre ore di questo primo stadio la temperatura esterna si aumenta rapidamente, le orine si fanno *sanguinolenti* ed abbondanti, il vomito persiste e si ripete a varî intervalli; si manifestano contemporaneamente, ma non in tutti i casi, evacuazioni liquide sierobiliose, dispnea, itterizia per tutto il corpo. La febbre fa il corso di un parosismo più o meno lungo. In generale questi fenomeni avvengono in un modo istantaneo, attalchè la invasione può qualificarsi *fulminea*. È raro il caso quando questo stato è preceduto da una agitazione prolungata a pochi minuti o al più ad una mezz'ora. Tal' è nel suo insieme la forma clinica comune di questo singolare avvelenamento, ed ecco quanto di particolare presenta ciascun fenomeno studiato isolatamente.

Generalmente il primo fenomeno a manifestarsi, dietro l'azione tumultuaria e grave della chinina, è il *tremore, tremore convulsivo* più o meno violento associato a notevole abbassamento della temperatura esterna. Ignoro il grado della termogenesi interna corrispondente a questo stadio, e non vale il dirlo, perchè

ognun conosce come nella clinica civile, sovente manca l'opportunità d'istituire quelle osservazioni, che con maggiori dettagli si possano completare negli ospedali. Ma per il difetto di queste particolarità non perde d'importanza il fenomeno in parola, potendosi paragonare al primo stadio della febbre malarica algida, al quale fenomeno, nel caso nostro, si associa il pallore del viso con grave espressione, che dinota lo spavento della morte, il sudore freddo, il vomito, non escluso il senso di calore interno ed il peso doloroso ai lombi.

Il vomito fra tutti i sintomi prevale ed accompagna il corso del parossismo. Esso è imperioso, si ripete a pochi minuti d'intervallo con o senza causa, che possa suscitarlo, come sarebbe principalmente la ingestione di liquido qualunque, o i bruschi movimenti del paziente che avvengono involontariamente di mezzo a quel terribile stato di agitazione. Le materie vomitate sono costituite in gran parte di bile e non mi è stato possibile trovare sangue, il quale fu osservato in un caso dal mio distinto amico e collega Prof. Paolo Berretta. La durata di questo fenomeno è indeterminata, non si dilegua facilmente, si accompagna ordinariamente colla febbre e talvolta si prolunga per più giorni come ebbi a constatare in un caso in persona di una Signora Veneziana, la Signora Giovanelli, che come consulente fui invitato a visitarla insieme al mio degno amico Dott. Francesco Marchese, qual medico curante della stessa. In generale potrà ritenersi che la sua durata oscilla da 3 a 36 ore secondo il grado dell'intossicamento.

Fin qui nulla vi ha di particolare, essendo questi fenomeni comuni a molte malattie acute e alle feb-

bri intermittenti particolarmente; ma l'associazione di altri due sintomi dà allo insieme dei fenomeni una forma clinica speciale, che, per la sua uniformità, mi autorizza a caratterizzarla come costitutiva della *forma clinica* di questa speciale intossicazione della chinina.

L'ammalato, durante il tremore, o come ordinariamente accade, appena cessato, è necessitato ad urinare, ed emette abbondante liquido *sanguinolento* (*nefrorragia*). Il sangue è misto all'orina, non si raggia mai a grumi, la sua quantità varia in ragion diretta dell'azione tossica più o meno intensa, che spiega la chinina, ciò che è ordinariamente subordinato al numero delle intossicazioni sofferte e talvolta alla qualità del preparato, mentre la quantità non influisce per nulla, come darò a conoscere in seguito. La durata della ematuria oscilla da sei a ventiquattrore e nei casi gravi anche in più lungo termine. Quando vi è febbre si accompagna ordinariamente con essa e finisce prima della defervescenza febbrile o si protrae oltre. In generale non si potrà fissare una legge clinica applicabile a tutti i casi, ma tutto è relativo, siccome ho detto, alla intensità della intossicazione. La scomparsa dell'ematuria non è rapida, ma decresce gradatamente; come potrà osservarsi dal colore, colla semplice ispezione, che dal rosso bruno passa al rosso, al roseo, sino a confondersi colla colorazione dell'urofeina ed uroxantina.

Alla ematuria si associa un altro fenomeno importante, la *itterizia*. Come lo stato convulsivo è cessato, collo sviluppo febbrile si manifesta la itterizia. Gli infermi da me osservati si sono mostrati quasi tutti itterici, all'infuora qualche caso mite, ove il fenomeno costante è la sola ematuria. Si comprende benissimo

che la itterizia una volta manifestatasi, non si dilegua così facilmente, ma neppure è di lunga durata; se non vi saranno ulteriori parosismi tossici scomparirà infra i dieci giorni, in caso diverso si prolungherà per un tempo indeterminato, ma sempre breve in rapporto all'ultimo attacco; beninteso però che nei casi miti si dilegua in 48 ore.

La febbre, nel suo grado d'intensità, in generale siegue la gravezza dell'intossicazione; l'innalzamento della temperatura è rapido, segna alla scala termometrica del Celsius da 39°, 5 a 42; termina per defervescenza brusca in 24 a 48 ore o per graduata defervescenza. Ad onta di questi gravi effetti, se la dose della chinina è stata sufficiente a poter troncare la febbre malarica, questa non si manifesterà più; non ci resta che curare le gravi conseguenze prodotte dalla sofferta intossicazione chinica; ove però la dose fosse stata minima, la febbre malarica, terminato il parosismo chinico, si vedrà ricorrere nel suo primitivo tipo e spesso di minore intensità. Si accompagnano col parosismo febbrile chinico il peso doloroso ai lombi di cui è stato parola, vaniloqui, timore di morte, dispena e talvolta diarrea sierobiliosa.

*Il tremore convulsivo, il vomito, la ematuria, la itterizia* rappresentano la *forma sintomatica* prevalente della intossicazione chinica; però la costanza e la loro manifestazione variano secondo il grado d'intensità dell'intossicamento.

Nei casi miti osservasi la sola ematuria; in quelli di media intensità esistono tutti, ma il loro sviluppo è successivo; non avvenendo così nei casi gravi ove la loro manifestazione è istantanea e contemporanea al periodo *convulsivo*.

Nel primo stadio (stadio convulsivo) predominano le lipotimie, le minacce alla sincope, la cianosi, il languore epigastrico, il peso doloroso ai lombi, la depressione della temperatura, la dispnea, il polso piccolo e celere, il sudore freddo. Nel secondo stadio (periodo di reazione) sono prevalenti la prostrazione delle forze, la ematuria, il vomito, la itterizia, il delirio, lo stringimento della pupilla, la febbre.

Dopo un parosismo d'intossicazione grave il paziente resta anemico, di un colore dall'itterico al cerco, debole di forze, denutrito, presentando nel suo insieme l'aspetto di un cadavere. Se non sopravvengono altre intossicazioni, lo infermo riacquisterà la sanità dopo lunga e talvolta penosa convalescenza. Ma se i parosismi tossici si ripetono, la ematuria diviene abbondante, la faccia impallidisce rapidamente, la pelle si carica fortemente d'itterizia, l'occhio si opaca, la pupilla si dilata, il vomito si fa imperioso e di materie biliose, la sete vivissima, i sensi si offuscano, succedono fenomeni d'iperideazione e movimenti convulsivi per l'anemia cerebrale, che si alternano col coma; la fame dell'ossigeno si esprime in tutta la sua potenza con forte dispnea, lo stato angosciato si aggrava, la pelle si copre di sudore freddo, la temperatura si abbassa, il polso si fa piccolo e precipitato, l'impulso del cuore debole e la morte per paralisi cardiaca chiude la scena.

Non sono rari i casi, in cui la chinina agendo come sostanza pirogena, appena introdotta nel circolo, ha sviluppato un accesso di febbre violenta, dissoluzione del sangue, paralisi vaso-motoria, con tutte le conseguenze, di una letale intossicazione sanguigna paragonabile ad un accesso di febbre perniciosa ma-

larica la più micidiale, che lancia rapidamente l'organismo nel *collasso*.

Questa combinazione dei sopradescritti fenomeni morbosi non è accidentale, nè riferibile alla febbre intermittente, nè relativa all'interesse organico di alcun viscere, ma è un fatto morboso speciale, il quale, come in seguito più ampiamente svilupperò, è subordinato ad un'azione tossica della chinina e costituisce a mio avviso la forma clinica *prototipa* di questa speciale intossicazione.

### I.<sup>a</sup> OSSERVAZIONE.

FEBBRE INTERMITTENTE PERNICIOSA — INTOSSICAZIONE  
CHINICA — MORTE.

Nel dicembre del 1860 presentavasi alla mia osservazione certo F. Puglisi da Randazzo, di anni 22, alunno in Architettura, di media costituzione scheletrica; il quale siccome era rimasto anemico, denutrito, mancante di forze, in seguito a febbre malarica sofferta nell'Agosto dello stesso anno, chiedeva consiglio onde restituirsì in salute. La prima febbre lo invase nel mese suddetto, e guariva completamente senza alcuno accidente dopo la somministrazione della chinina. Avuta frattanto luogo dopo un mese una prima recidiva, ricorreva al solito rimedio alla dose di un grammo, dietro consiglio del medico. Ma dopo alcune ore il P. veniva inaspettatamente assalito da tremore convulsivo con abbassamento di temperatura, febbre, vomito, ematuria, itterizia. Credè il medico trattarsi di un nuovo accesso e d'indole perniciosa, perciò ordinava clisteri e frizioni di solfato di chinina.

Ma un altro parosismo febbrile più intenso con tutti i fenomeni suddescritti succedeva a questa seconda somministrazione; la febbre si fece continua, si prolungò per alquanti giorni, e finiva per lenta e graduata defervescenza senza più ricorrere alla chinina. La narrazione di questi fatti richiamò la mia attenzione, molto più che non trovava su tal proposito alcuna nota particolare.

Il P. presentava un aspetto anemico leggermente itterico, si lagnava di spossamento e dispepsia. All'esame fisico si rilevava un soffio dolce al 1° tempo alla base del cuore, ed un lieve tumore splenico. Fu sottomesso ad una medicazione corroborante e ad una alimentazione sostanziale. Rimase in Catania per passarvi l'inverno.

Il P. non fu esente di recidive, e tostochè si manifestò la prima, volli dare la decozione del cortice, non ancora usata dallo stesso.

Il primo giorno la tollerò bene, il secondo però la faccenda andò altrimenti. Dopo cinque ore circa, dacchè avea preso la decozione, avvenne un parosismo febbrile caratterizzato dai fenomeni descritti: tremore, depressione della temperatura, vomito di bile, itterizia, ematuria, polso piccolo e celere, estrema angoscia, peso ai lombi (frizioni secche sulle estremità, senapismi, pozione cordiale durante il primo stadio). Avvenuta la reazione, (ghiaccio, limonca d'acido idroclorico, oppio), la febbre fece la sua rapida ascensione, e dopo quattro giorni di durata lo lasciava.

Trattai una seconda recidiva col solfato di chinina per clisteri, ed i fenomeni d'intossicazione non tardarono a farsi vedere. Rinunziai ai sali di chinina, e sotto l'uso della salicina ad alte dosi, di decozioni

amare e del liquore arsenicale del Fowler non ebbe a soffrire ulteriore recidiva. Sotto l'uso di questa medela il P. s'era rimesso in salute, e così continuò sino al mese di aprile. Ma il giorno 21 di questo mese alle 11 a. m. veniva colto da forte parosismo febbrile preceduto da intenso freddo ed accompagnato da vomito; verso le 10 p. m. la febbre cadeva in defervescenza con profuso sudore. Il giorno susseguente, alla medesima ora sviluppavasi lo stesso parosismo, ma più intenso. Alle 5 p. m. si chiedeva il mio aiuto.

Trovai il P. con forte febbre, vomito ed estrema agitazione, del resto nessun altro fenomeno prevalente per parte dell'apparecchio respiratorio e cerebrale; orine febrili. La storia dei fatti decorsi mi preoccupava fortemente, la febbre era grave, la violenza della stessa, il vomito ripetuto che l'accompagnava, la prostrazione in cui cadeva l'infermo rivelavano già l'indole pernicioso della stessa. In questo stato di cose stimai prudenza, appena già avvicinava la defervescenza, alle 9 p. m., passare all'uso della salicina ad alte dosi. Ma questa non fu affatto tollerata, esercitò invece un'azione irritante sulla mucosa gastrica, poiché il vomito si accrebbe e con esso la pena all'epigastrio, passò la notte inquieto, e sentivasi sollevare solamente colle abluzioni fredde sull'addome, la neve, e le limoncelle minerali per uso interno.

La mattina del 23, la febbre era largamente rimessa, il paziente alquanto tranquillo, le orine cariche di urati; istessa medicazione. Alla medesima ora del giorno precedente svolgevasi lo stesso parosismo con maggiore violenza. Il solo antimonato di chinina non si era dato al Puglisi, e perciò avuto riguardo alla violenza della febbre ed alla necessità di un pronto

rimedio, prescrissi questo farmaco alla dose di 40 centigrammi in quattro carte uguali, una ogni tre ore. Appena il parosismo cominciò a rimettere, si somministrò la prima cartola. Ma due ore dopo il P. veniva istantaneamente preso da violento tremore convulsivo, al quale succedeva in modo grave il treno dei fenomeni morbosi dell'intossicazione: il vomito con abbondante bile, l'ematuria, l'angoscia epigastrica, il dolore ai lombi, la itterizia, la diarrea, il terrore della morte, febbre forte (abluzioni fredde, neve all'interno, clisteri laudanati, frizioni di morfina alla colonna vertebrale, pozione coll'etere). Il 24 il paziente mostravasi relativamente un pò calmo, molto prostrato, iterico, il vomito e l'ematuria, sebbene più lontane, persistevano; di tanto in tanto lipotimie, la sola idea dei preparati di chinina metteva all'infermo indicibili terrore.

Il caso era gravissimo, e per me nuovo, ed essendo principalmente nei primi anni della mia carriera non volli assumerne tutta la responsabilità; chiesi un consulto, e fu dai parenti invitato il professore Michelangelo Bonaccorsi. Succedeva già verso le ore meridiane il 4° parosismo. Il prof. Bonaccorsi intesa la storia dei fatti comprese al par di me la difficoltà del caso. La perniciosità della febbre non ammetteva indugio, i preparati che potevano solamente salvarlo dall'imminente pericolo, agendo come sostanze pirogene sviluppavano un parosismo assai più grave e più pericoloso della stessa perniciosità. Quest'ultimo parosismo febbrile frattanto mostrava il pericolo crescente, ma gli effetti dell'intossicazione non erano meno gravi. Però nella sicurezza che un altro accesso sarebbe stato mortale, si pensò aggiungere al ghiac-

cio e alle abluzioni fredde, alte dosi di salicina ed un elistere con 10 centigrammi di solfato di chinina. Ma l'intossicazione chinica si espleta con violento parossismo: tremore, impulsi al vomito frequenti; l'ematuria cresce, la pelle si sopraccarica di bile, il polso diviene piccolo e celere, la temperatura depressa, vertigini, vaniloquî, delirio, angoscia precordiale al massimo, dispnea; i sensi si offuscano, succede sudore freddo, ricorrenti lipotimie, aspetto ipocratico; e la sera del 26 la paralisi cardiaca chiudeva la scena. (1)

#### § IV.

La surriferita osservazione fu per me immensamente istruttiva, e non volli renderla di pubblica ragione se non prima fosse stata convalidata d'altri fatti analoghi, oggi noti a tutti, che sono ormai di maggiore numero in questa seconda memoria.

Essi sono abbastanza chiari per l'uniformità eli-

---

(1) Il Dott. G. Cannizzaro da Vizzini, in una nota di 25 casi osservati dallo stesso, che ebbe la gentilezza comunicarmi, dietro mia richiesta, nota due decessi consecutivamente a forte ematuria e con tutto il quadro dei sintomi suddescritti, in seguito alla somministrazione del solfato di chinina. Ritenendo quei sintomi come espressione perniciosa e giudicando insufficiente la prima dose della chinina se ne continuò l'uso in debite proporzioni. Compresi questi due casi, il Dott. Cannizzaro dal 1854, conta la perdita di sette individui per intossicazione chinica.

Il Dott. Alfio Falcia da Lentini, riferivami oralmente d'aver avuto la perdita di tre individui, due maschi ed una femmina, in seguito all'uso delle dosi ordinarie di chinina.

Dopo la prima pubblicazione di questo lavoro altri Medici dando uno sguardo retrospettivo mi hanno riferito altre perdite in persona d'individui affetti da febbri intermittenti semplici.

nica che presentano, in modo che mi hanno apprestato l'opportunità di studiarne gli effetti speciali, l'indipendenza colla causa malarica e le circostanze, che influiscono, o meglio, che favoriscono questa micidiale azione della chinina.

1.º) Era necessario anzi tutto conoscere, se la quantità della chinina o meglio l'abuso della stessa, vuoi richiesto da peculiari condizioni patologiche, vuoi irrazionalmente consigliato, avesse potuto esserne la causa efficiente. Son sicuro, essere questa la prima idea, che si affaccia alla mente di ogni medico, avuto riguardo al grande consumo che oggi impunemente si fa dei preparati di chinina.

La casuistica delle febbri intermittenti malariche curate con dosi eccessive di chinina è assai ricca. Il compenso terapeutico in certi casi è esagerato, sia per l'indole perniziosa della febbre, sia perchè alcuni individui per motivi di domicilio, o di mestiere, o per bisogno, obbligati a dimorare in luoghi dominati da malaria, soffrono continuate febbri intermittenti; perchè dalla persistenza del veleno malarico si ripete la sua continuata azione sull'organismo, il quale non potrà in niun modo ottenere un compenso salutare e lungo dal farmaco in discorso, pel rinnovamento dell'elemento pirogeno, che naturalmente si svolge dalle persistenti cause.

Nell'uno e nell'altro caso il consumo che si fa della chinina è oltremodo eccessivo. Potrei riferire in proposito centinaia di casi, da me constatati, relativi a febbri malariche ed a malattie d'indole diversa, che, ad onta dell'incredibile consumo di chinina, non hanno mai presentato fenomeni dell'intossicazione, di cui è

parola (1). La conseguenza legittima di una osservazione istituita con esattezza si è, che *l'intossicazione chinica, non è esclusivamente dovuta alla quantità del farmaco.*

Ma del resto prendendo in disamina i fatti d'intossicazione per la chinina da me osservati, non trovo in tutti, eccetto alcuno, che possa corrispondere come causa ed effetto tra la quantità della stessa e l'avvenimento consecutivo. È cosa singolare osservare in taluni individui un'intossicazione la più terribile in seguito all'uso di pochi centigrammi di chinina, e talvolta dieci ed anche 5 centigrammi sono sufficienti a spiegare un'azione pirogena potente, come si rileverà dalle osservazioni qui registrate e specialmente dalla terza, che ce ne appresta un esempio lucidissimo, senza riferire le osservazioni di altri (2). Questo avvenimento adunque non sarebbe esclusivamente relativo alla quantità del farmaco ed a quel grado di saturazione che ne risulta. E sebbene tale avvenimento in certi casi, succede dopo aver fatto lungo uso di chinina, pare non doversi riferire alla intolleranza del preparato per la sua quantità; ma all'infezione mala-

---

(1) Una signora, moglie di un medico...! affetta di Cirrosi epatica nella sua forma clinica classica, consumò in cinque mesi millecentoventi grammi di sali di chinina!! Il Dottore non volle stare ai miei consigli, ma credendo curare la malaria in quella forma febbrile tipica, aiutato dal consiglio di un altro medico, vollero colla chinina accompagnarla sino al sepolcro.

(2) Non avrebbe dovuto meravigliarsi l'autore dell'articolo *china* nella Enciclopedia medica Italiana—Edizione Vallardi, Milano—Il quale se avesse letto il mio lavoro, non avrebbe incorso in altro errore di attribuire il danno all'antimonato di chinina, usato una sola volta da me e nella sola prima osservazione.

rica ripetuta, che spiega la sua gran parte, o almeno secondo me, è la causa morbosa che determina nell'organismo questa speciale intolleranza per la chinina. Perchè se dovesse ripetersi dalla sola quantità di questo farmaco, si dovrebbe osservare anche in soggetti fuori l'influenza malarica, e quando hanno fatto un gran consumo di esso, lochè sinora non si è constatato, come dirò in seguito, e fatti di simile natura potrei citarne a ribocco. Dietro queste riflessioni, che risultano dalla sola osservazione clinica, son d'avviso, che questa speciale azione della chinina sia estranea a quel grado di saturazione chinica, che naturalmente nasce dal consumo esagerato della stessa, ma le condizioni, cui si dovrà legare, sono ben diverse. La principale fra tutte, a mio intendimento, è una particolare suscettibilità individuale congenita e talvolta ereditaria (1), la quale sviluppa o immediatamente alla prima somministrazione della chinina, tostochè occorre l'opportunità, o dopo averne usato più o meno lungamente per reiterate febbri malariche. Ma in ogni caso i fenomeni tossici sono per la loro intensità, durata e termine subordinati esclusivamente alla chinina, e sotto quelle condizioni di già accennate, e di altre ancora che sarò per sviluppare; talchè lo sviluppo del parosismo febbrile, già descritto, sta in continuo nesso genetico con la causa *chinina*, e l'infermo febbricitante finchè dura la influenza di questa droga. Infatti la febbre, con tutti quei fenomeni che l'accompagnano, cessa, si prolunga o cresce in intensità secondo ch'è

---

(1) In certe famiglie l'intolleranza per la chinina si trasmette in diversi membri della stessa.

stata rimossa la causa o se n'è continuato l'uso in dosi minime o ordinarie.

Questa suscettibilità, che io aveva trovato essere costante, dietro il risultato delle prime osservazioni, come fu detto nella prima memoria, non è applicabile a tutti i casi. Presso taluni individui si è mostrata sempre identica, ad onta della lunga distanza tra una intossicazione e l'altra, come per i soggetti della I<sup>a</sup>, III<sup>a</sup> e IV<sup>a</sup> osservazione; e pare che il tempo ed ogni altra circostanza non fossero vevoli a modificarla, chè anzi, secondo la mia esperienza, cresce in ragion del numero delle intossicazioni. Presso altri soggetti però giunge a dileguarsi collo allontanamento dei luoghi malsani e colla guarigione dell'anemia palustre (osserv. 11<sup>a</sup>). Or, per quanto mi è permesso poter conoscere, posso dedurre che per quei casi della prima categoria le consecutive intossicazioni vengono sempre più rapide e più gravi (v. osserv.), anco se la ripetizione della dose del farmaco sia successivamente decrescente, ed inoltre costante con qualunque preparato di chinina; e per questi è applicabile quella legge da me emessa: *che la potenza tossica dei preparati di china e di chinina una volta manifestata è indipendente dalle dosi, che si adoperano, e cresce eziandio in ragion diretta del numero degli avvelenamenti.*

Per quei della seconda categoria la intolleranza della chinina può perdersi col tempo o col miglioramento della costituzione. Si comprende non essere queste leggi infallibili; ma tali sono i risultamenti desunti dall'osservazione clinica; forse ulteriori indagini potranno ancor più modificarli.

II.ª OSSERVAZIONE

FEBBRE INTERMITTENTE QUOTIDIANA — INTOSSICAZIONE  
CHINICA — GUARIGIONE.

Il 24 giugno del 1869, fui invitato per visitare il sig. T. Maria Bella da Catania, di anni 30 circa, di costituzione scheletrica gracile, dimorante da più tempo in luoghi paludosi in qualità d'amministratore; ove contrasse la febbre intermittente. Le ostinate recidive ad onta l'uso della chinina, che d'altronde tollerava bene, l'obbligarono abbandonare quel luogo. Dopo alquanti giorni del suo arrivo, sviluppavasi la solita febbre.

Quando lo visitava erano le 8 p. m. l'accesso era caduto, il paziente mostravasi pallido e molto abbattuto; le urine erano cariche di urati. Osservato l'addome trovai un tumore splenico, che sorpassava la linea ascellare anteriore per quasi 6 centimetri; nessun altro interesse agli altri organi. Mi limitai alla osservazione, non essendovi indicazione urgente pel momento.

Il parosismo ricorreva alle 11 a. m. del giorno seguente, compì regolarmente i suoi stadi, e siccome alle 7 p. m. cominciava la defervescenza col solito sudore, ordinava il bisolfato di chinina nella dose di gram. 1,50 in 6 carte uguali, una ogni ora.

Dopo la terza cartola l'infermo fu colto da forte parosismo d'intossicazione: tremore convulsivo, depressione della temperatura, vomiti biliosi, urine sanguinolenti, diarrea. Quando visitai il paziente, erano già

trascorse 5 ore dall'invasione di questo accesso; lo trovai abbattuto, comatoso, continuamente scosso dai conati del vomito, emettendo grandi quantità di bile; il polso era frequente (130) la temp. 41°; (abluzioni fredde, neve internamente, frizioni di linimento ammoniacale lungo la spina, limonea tannica). L'infermo passò il rimanente della notte in agitazione.

Il giorno 26, i fenomeni precedenti continuavano in minor grado, l'aspetto del paziente gravemente itterico, la temperatura 40°, 3.

Il 27, il vomito quasi dileguato, le urine meno cariche di sangue, temp. 37°, 8. Si continua nello stesso trattamento aggiungendosi una pozione cordiale.

Il 28, le urine senza sangue, ma cariche dei pigmenti biliari, diarrea cessata, l'itterizia si manteneva, la temp. 37°, polso 80 (comincia il liquore arsenicale del Fowler).

Il 29, il paziente cominciò a migliorare gradatamente, febbre nulla, l'itterizia dopo alquanti giorni scomparve, restando il paziente di un colore cereo, denutrito, vertiginoso, insomma coll'aspetto di prevalente anemia, e potè riaversi della deficiente neoformazione del sangue, dopo una lunga cura sostenuta per quattro mesi con dieta sostanziale e con mezzi medicamentosi corroboranti.

Quantunque la presenza del sangue nelle urine si rilevasse chiaramente colla ispezione semplice, pure era necessario determinarla con l'analisi chimica, onde non lasciare campo agli increduli di emettere qualche congettura, o di ritenere come sospette queste osservazioni. Rimisi le urine al Laboratorio del Prof. Silvestri, e questi gentilmente scrivevami quanto siegue: « Ecco il risultato dell'analisi fatta. Quell'ori-

na ha presso a poco la composizione chimica dell'orina d'un uomo sano; però l'albumina vi si trova in quantità maggiore.

Trattata col liquore di Baresvill non dà la minima traccia di precipitato rameico (esclusa la presenza dello zucchero).

Il deposito che lasciava l'orina separato per filtrazione ed osservato al microscopio lasciava vedere:

1. Abbondanti cristalli di urati d'ammoniaca.
2. Qualche frantume lacerato di epitelio a cellule grandi.
3. Molti globoli sanguigni per lo più rotti.
4. Materie grasse e verde della bile.

*Prof. O. Silvestri*

Quest'analisi è più che sufficiente per comprovare la presenza del sangue e della bile nelle urine.

Erano trascorsi due anni da questa osservazione, e il T. M. B. rimaneva esente di febbre malarica.

Quando per nuova infezione veniva colpito dalla stessa a tipo doppio terzane; l'indole era semplice, nessuno interesse all'apparecchio gastro-enterico, nessuna alterazione delle urine, eccetto l'abbondanza degli urati, più il solito tumore splenico apprezzabile alla percussione. Volli questa seconda volta fare uso dell'idrocianato ferroso di chinina alla dose di grammo mezzo, diviso in due carte, con l'intervallo di due ore, ma non tralasciai di sorvegliarne gli effetti. Fu cominciato, appena si mostrò la defervescenza con profuso sudore. Consumò la dose prescritta, ma immediatamente alla seconda apparvero i fenomeni più terribili dell'intossicazione chinica, che mi fecero du-

bitare della vita del paziente. Il tremore convulsivo, la depressione massima della temperatura, il polso piccolo e precipitato, il dolore forte ai lombi, la dispnea, il colore bluastrò dell'estremità, il vomito bilioso erano fenomeni molto imponenti. A stento, dietro frizioni secche con sostanze eccitanti, senapismi, potè liberarsi da quello stato asfittico, a cui seguiva gagliarda febbre, che in men di sei ore toccava un massimo di 42° C. quindi le urine sanguinolente, la itterizia, la diarrea ecc. (abluzioni fredde, neve internamente, limonea tannica ecc.). Dopo quattro giorni di corso la febbre finiva per graduata defervescenza. Si prescrisse il liquore arsenicale di Fowler, una medicazione corroborante, e non passò molto tempo per potersi completamente restituire in sanità. Adesso gode perfetta salute e non dimentica il precetto di fuggire i luoghi di malaria.

Dopo quest'epoca non visitai più il sig. T. M. Bella, lo incontrava talvolta e sempre buono di salute. Nello scorso novembre trovandoci insieme sulla linea ferroviaria, mentre recavami in Siracusa per un consulto, e domandatolo sulla sua salute, ecco quanto mi riferiva.

« Dopo quella terribile malattia della chinina sofferta per due volte, di cui lei mi liberò, e che al solo pensarla mi fa tremare (sono sue parole), sono stato sempre bene. Nello scorso anno però 1875 contrassi una leggiera febbre, non aveva carattere d'intermittenza, e dopo tre giorni mi lasciò; ma io, sul timore che avesse potuto riprodursi la febbre intermittente d'allora e farsi grave, e sapendo che non soffriva la chinina, vollen provarla in quello stato di calma, per

tenermi in guardia e ricorrere a lei al bisogno: ne presi due granelli, e contro ogni mio timore, la tollerai bene; allora più per curiosità che per necessità, ripetei la stessa dose a diversi giorni d'intervallo, ed in un mese consumai grani 30 di solfato di chinina senza produrmi alcuno effetto velenoso ».

### III.<sup>a</sup> OSSERVAZIONE

#### FEBBRE INTERMITTENTE SEMPLICE — INTOSSICAZIONE CHINICA — GUARIGIONE.

Il signor F. Bruno di anni 36, arbitriante, dinorante sempre in luoghi di malaria, aveva contratto per varie volte l'infezione della stessa colle sue forme cliniche classiche, a debellare la quale ricorreva ai preparati di chinina. Per molti anni li tollerò bene e ne ricavava i più splendidi compensi terapeutici, ma poscia cominciò a presentare i fenomeni dell'avvelenamento chinico. Io lo vedeva per la prima volta al 1873 e segnatamente quando era affetto da febbre intermittente; riferivami il soprannotato, e ad onta la sua opposizione, le sue forti prevenzioni per tutti i preparati di chinina, che aveva provato indistintamente e sempre con triste esito, gli prescrivevo 60 centigrammi d'idrocianato ferroso di chinina, lusingandolo che non gli avesse prodotto l'effetto temuto.

Il paziente fiducioso nella mia prescrizione, cominciò la mattina del giorno appresso il farmaco in discorso (div. in tre dosi, una l'ora). La sera dello stesso giorno, giusta la mia promessa, ritornavo a visitare il paziente; ma quale non fu la mia sorpresa quando ri-

trovai il paziente a letto con forte febbre, itterico e spesso invitato a vomitare! Il paziente mi guardava, e quasi avesse voluto rimproverarmi — Non appena, dicevami, avevo finito di prendere la seconda dose, dopo un'ora e minuti, fui preso da forte tremore convulsivo, dolori ai lombi, vomiti, diarrea, orine sanguinolente e febbre. Non pertanto dopo quella dose di chinina la febbre intermittente si modificò nella sua intensità; ricorreva sempre, ma di minore grado; lo sottomisi all'uso del liquore arsenicale, salicina ed eucaliptus e così dopo alquanti giorni ripigliava la sua salute.

Nel corso dell'anno 1875 venne di nuovo affetto da febbre intermittente; trovavasi anemico, con tumore splenico, ed egli stesso senza consiglio di medici si curava coll'eucaliptus, salicina ed un succo espresso di scarola—La moglie e la madre del paziente sospettando d'esservi molta prevenzione per parte del paziente contro il solfato di chinina, a sua insaputa, ne sciolsero cinque centigrammi nel succo di scarola: ma dopo due ore il paziente veniva assalito dal treno dei fenomeni dell'avvelenamento per la chinina. Si accorse dell'inganno; inveì contro la moglie, la quale non negò il fatto.

Io lo vedeva 20 giorni dopo dell'accaduto, ed allora era guarito, profittai di quella occasione per esaminare lo stato organico e funzionale del fegato, reni, vescica, ed analizzare le orine. In quanto agli organi suddetti non presentavano nulla di anormale topograficamente studiati, nè disturbo alcuno relativo alla rispettiva funzione.

L'urina analizzata esattamente non mostrò ai diversi reattivi, nè al microscopio alcuno elemento estra-

neo, la sua composizione, reazione e peso specifico normale.

2.<sup>o</sup>) Dietro l'esposto resta a sufficienza dimostrato, che la quantità della chinina non ha in generale alcuna relazione con la intossicazione speciale, di cui mi occupo; e se in taluni casi la stessa è avvenuta dopo un consumo eccessivo del sudetto farmaco non è questa la condizione, che dispone all'avvelenamento; ma si è la ripetuta infezione malarica, che occasiona quella suscettibilità organica, che in altri soggetti più impressionabili si svolge a prima infezione. Le prove fin qui addotte, frutto di una bene circostanziata esperienza, sono sufficienti per farmi astenere di altre riflessioni. Ma giovami produrre un altro argomento, la cui importanza non la cede al primo.

La Materia medica è ricca di preparati di chinina, ed i sali di chinina sono arrivati a tal numero, che potrebbesi definire, eccesso di fanatismo, amor di guadagno, anzichè progresso; e parmi necessario diminuirne il numero, anzichè moltiplicarlo all'infinito con pochissimo o niun vantaggio della clinica. Or, atteso questo immenso numero di preparati, nasce naturalmente ad ognuno il sospetto sulla buona qualità degli stessi, ecco adunque la necessità di esaminare un simile argomento.

Prima di ogn' altro è necessario di conoscere, se i diversi preparati di china spiegano ugualmente la medesima azione tossica o pure questa è relativa ad alcuni di essi solamente.

Avvalendomi delle proprie osservazioni ho constatato, che la china in polvere, in decotto, o in estratto, e tutti i sali di chinina indistintamente producono lo

stesso effetto, come potrassi rilevare, ove il lettore desse un momento ascolto alle osservazioni registrate in questo lavoro.

Però la prima somministrazione di qualunque preparato di china non porta sempre con se immediatamente questo effetto velenoso. In taluni si è osservato in seguito ai sali, rimanendo indifferenti alla decozione di china, all'estratto; in altri l'effetto è relativo a taluni sali solamente. Forse il vario grado di attività terapeutica dei diversi preparati di china influisce a rendere più o meno tarda quest'azione? Se questa diversa proprietà possa contribuirvi, certo che non è la sola, poichè in alcuni soggetti si osserva indifferentemente per la prima volta con la china e con tutti i sali di chinina (IV<sup>a</sup> e VII<sup>a</sup> oss.). In generale poi spiegatasi una volta quest'azione, si manifesta sempre con qualunque preparato di china. Dimodochè la impressibilità organica sottentrata all'azione tossica dei suddetti farmaci cresce col numero degli avvelenamenti. Potrebbe darsi anche, che l'intolleranza sia più o meno tarda, e ciò in rapporto alla qualità del preparato, il che dipende dalla individualità; ma in generale lo avvelenamento si effettua con tutti i preparati di china e chinina indistintamente. Però questa intolleranza non si perpetua nell'organismo come credeva una volta. Le osservazioni consecutive, come in precedenza ho significato, mi hanno fatto modificare quel giudizio assoluto emesso nella prima memoria, cioè, *che avvenuta una volta in un soggetto l'intolleranza per questi farmaci, la è sempre costante a mostrarsi ad ogni preparato della droga in discorso, qualunque si fosse la distanza, che passa tra la prima e la seconda intossicazione.* Ricordava frattanto di aver trovato nella nota del Dottor

Cannizzaro dianzi citata, redatta dietro mio incarico, tre ammalati, che dopo il primo intossicamento col solfato, soffrivano bene l'antimoniato, l'idrocianato ferroso, il citrato alla dose 0, 10 in ogni due ore. Ed il mio distinto amico e collega Buscemi riferivami d'aver osservato in un caso un periodo d'interruzione, di cui ne riferirò l'istoria.

Ormai le osservazioni ulteriori m'inducono a dover modificare l'enunciata legge, e se per alcuni soggetti essa è costante, ed osservasi sempre l'intolleranza, la quale non modificasi sotto qualunque circostanza (IV<sup>a</sup> V<sup>a</sup> VII<sup>a</sup> XII<sup>a</sup> oss.); non avviene ugualmente per tutti, potendosi perdere in alcuni soggetti, come è accaduto per quello della II<sup>a</sup> oss. Ecco un fatto clinico importante, del quale se ne desidera una spiegazione. Debba forse riferirsi al miglioramento della costituzione organica? Una volta vinta l'anemia palustre si perde quella cattiva suscettibilità? Ecco quello che in seguito sarò per svolgere più ampiamente. Ma si può con anticipazione rispondere, che se per taluni soggetti questo fatto è ammissibile, non lo è per tutti, perchè vi sono individui, che, senza presentare lo stato cachettico palustre, o quantunque di questo stato guariti, conservano sempre la stessa intolleranza.

#### IV.<sup>a</sup> OSSERVAZIONE

Nel 16 luglio del 1869 recavasi da me un giovane diciottenne da Francofonte, il quale chiedevami un succedaneo alla chinina, perchè venendo affetto spesso da febbre intermittente, endemica in quel paese,

---

(1) V. op. cit.

non potea fare uso d'alcun preparato di china, senza andare incontro a fenomeni d'intossicazione, e ciò sin dall'infanzia, e da che comincì ad usarne.

Similmente nell' agosto del 1873, una signora da Lentini di anni 36 circa venne in Catania a richiedere il mio consiglio per una recidiva ostinata. Erano trascorsi 14 anni, quando per la prima volta aveva preso il solfato di chinina, in occasione d' una febbre intermittente, ma non potè continuarne l' uso, perchè si svilupparono fenomeni di grave intossicazione. Dopo 14 anni, per la stessa causa, avendo preso soli centigrammi 20 di solfato di chinina, ebbe a soffrire fenomeni terribili d'intossicazione, e quando presentavasi alla mia osservazione, un mese dopo di tale accidente, era anemica, con tumore splenico e febbre intermittente quotidiana. Usava le frizioni di solfato di chinina, ma inutilmente, la febbre faceva il solito ritorno, (l' assenza dei fenomeni tossici e la persistente febbre erano una prova del mancato assorbimento ). Si sottopose alla cura dell' eucaliptus globulus e ad una medicazione corroborante, in seguito alla quale guariva.

#### V.° OSSERVAZIONE

FEBBRE INTERMITTENTE DOPPIA TERZANA — INTOSSICAZIONE  
CHINICA — GUARIGIONE.

Il giorno 10 del 1875 veniva invitato per un consulto nel paesello di Misterbianco a 5 chilometri circa lontano da Catania per la signora Domenica Marchese.

Era questa una giovane diciottenne, di mediocre

costituzione, da recente maritata, godente sempre per lo passato ottima salute, eccetto di qualche febbre, di cui terremo parola. I medici curanti Dott. Seuderi Francesco, Condorelli Giuseppe e Marchese Giuseppe mi riferivano, che da quattro giorni veniva affetta da febbre a forma reumatica, avendo dolori in quasi tutti i muscoli del corpo, ad andamento remittente periodico, ricorrendo a forma parosistica ed a tipo doppio terzano. Gli accessi avvenivano sempre nelle ore antemeridiane, dalle 10 alle 11, marcati da freddo più o meno pronunziato, rimettendo largamente con profuso sudore.

Il giorno che la visitava, trovavasi in quell'ora (4 p. m.) nel corso del parosismo febbrile, temperatura elevata, e quel che più notevole, era in istato di estrema prostrazione di forze, e nel medesimo tempo in una iperestesia cutanea prevalente. Del resto nessuno interesse agli organi della cassa toracica, nè a quelli della cavità addominale, se se ne eccettui un lieve turbamento funzionale del tubo gastrico; non vi era stato vomito, le urine un poco cariche d'urati. La temperatura non era stata segnata, e quindi non si conosceva il grado, cui giungeva ogni parosismo. Non pertanto l'interesse dello stato generale mi fece molto peso; la febbre presentava i caratteri delle subcontinue perniciose, e perciò consigliai, appena iniziata la remissione, il solfato di chinina.

In effetti il giorno appresso se ne consumavano grammi due, nel secondo giorno grammi 1, 10, e nel terzo 75 centigrammi. Dopo la seconda somministrazione era esente di febbre, il parosismo fu troncato completamente. Ma dopo la terza somministrazione si manifestò un nuovo treno di fenomeni, che fece nascere

il sospetto nella famiglia di non essere stato indicato il solfato di chinina.

Non appena finiva di prendere la terza cartella delli 75 centigrammi, fu assalita da tremore convulsivo, vomito, itterizia e febbre. I medici, non trovando ragione sul ritorno di questa febbre, ne rimisero all'osservazione l'indicazione. Il giorno appresso (18 del mese) la febbre fu mitissima e scompagnata da tutti i fenomeni del giorno precedente. La mattina del 19 si danno 25 centigrammi di solfato di chinina. Trascorse due ore, forte tremore convulsivo, refrigerazione, vomito di bile; l'itterizia si accresce, sviluppo di febbre; passa tutta la giornata in grandissime ambascie e vomiti; si ripetono altri centigrammi 75 di solfato di chinina, ma, per l'insistenza del vomito, lo rigetta nuovamente.

Il giorno 20 alle 11 a. m. la rivedo di colore itterico, prostrata, con vomito persistente associato a sensazione penosa all'epigastro; allora domando delle urine, e le trovo di colore caffè, sanguinolente, e più cariche quelle della notte. Fu chiaro per me il fatto, spiegai ai medici quella creduta ostinatezza della febbre, tutto feci conoscere doversi all'azione tossica della chinina. Fu allora che i parenti richiamarono alla mente, che quattro anni prima, in occasione di un'altra febbre intermittente in seguito alla chinina, soffrì i medesimi fenomeni di avvelenamento. Soggiungevano, che diversi membri della famiglia della madre della inferma dimoranti in Carlentini non potevano soffrire per la medesima ragione la chinina.— Consigliai abbandonare i sali di chinina, ed ordinai bagnature fredde, pozione cordiale.

La febbre sin da quell'epoca non fu più osser-

vata, ed il giorno 25 mi si scriveva l'ammalata stare benissimo, non avendo sofferto, dacchè fu sospesa la chinina (giorno 20), altro disturbo.

3.º) Riconosciute insufficienti, per le prove cliniche addotte, la quantità e la natura dei preparati di china e di chinina a poter spiegare quest'azione tossica speciale, era necessario sapere l'influenza che avesse potuto esercitare la via, per la quale si somministrano. Devo manifestare, che questo argomento non può essere definitivamente risoluto, perchè non mi ho sufficienti fatti, che con costanza d'identici risultamenti, in persona di diversi ammalati, ed ancora sul medesimo individuo, consoliderebbero il mio assunto. Non ostante, dietro svariate osservazioni posso arguire, che qualunque si fosse la via per la quale il farmaco s'immette nella circolazione, l'effetto tossico è sempre identico. Questa prova non si ha avuto singolarmente per ciascuno individuo; ma è un risultamento desunto su diversi infermi. Ed ho notato in tali occasioni sempre gli stessi effetti tossici per la bocca, per il retto, o per iniezione ipodermica (1), così avvenne in un caso ove ne fu eseguita l'iniezione ipodermica, e così accadde al Dott. Francesco Marchese su di un ragazzo, che per la via interna addimostrava i medesimi fenomeni. L'azione tossica adunque di questi farmaci pare, che si spiegasse dopo ch'essi vengono in contatto col

---

(1) In taluni casi l'iniezione ipodermica è stata ben tollerata, mentre che per la bocca produceva l'intossicazione anche la china calisaja, così è accaduto al Dott. Restuccia Oss. II.º V. Osserv. Medico Op. cit.

sangue. L'intervallo, che passa tra l'ingestione del farmaco e lo sviluppo del parosismo chinico, differisce secondo la natura del preparato: l'estratto di china è più tardo nei suoi effetti, ciò si comprende bene, perchè è necessario un tempo maggiore per l'assorbimento.

Conseguentemente a quanto ho potuto constatare, nella prima memoria mi pronunziarò contrario all'assorbimento della chinina per frizione, e significai, che la possibilità ed impossibilità di tale assorbimento poteva di leggieri desumersi dagli esperimenti eseguiti sugli individui, che presentano intolleranza per questi preparati. Le osservazioni cliniche addotte per giudicare questo argomento erano assolutamente contrarie all'assorbimento, come ben potrà rilevarsi dalle osservazioni IV<sup>a</sup> e VII<sup>a</sup>, ove significanti dosi di sali di chinina per frizione non produssero alcuno effetto tossico, nè valsero a troncare la febbre intermittente, mentre tre grammi d'estratto di china in persona del Caffarelli (osserv. VII<sup>a</sup>) produssero il parosismo chinico con tutti i corrispondenti fenomeni, e le frizioni fatte precedentemente con dosi generose di sali di chinina erano rimaste senza effetto. Questi dati erano pur troppo evidenti per non mettere in dubbio il fatto, tanto più che trovava una ragione positiva contro taluni casi, in cui l'effetto tossico si faceva dipendere dalla sola frizione. E su tal proposito rilevava, che gli effetti tossici che si mostravano per la seconda volta in persona del Puglisi (osserv. I<sup>a</sup>), mentre trovavasi in Randazzo, non dovevano riferirsi alla frizione, ma ai clisteri con solfato di chinina, che usava contemporaneamente; come anche gli stessi effetti osservati nel caso clinico comunicatomi dal mio amico Dott. Buscemi, (VIII<sup>a</sup> osserv.), dipendevano non

dal solfato di chinina per frizione, ma dall' estratto e dalla china in polvere date per bocca. E perciò conchiudeva essere indispensabile in tali evenienze, per calcolare bene l' effetto, limitare l' uso alla sola frizione, per non confonderlo con quello che più facilmente possa ottenersi per altre vie.

Era sicuro di questi fatti, tanto più che trovavansi d' accordo con gli esperimenti praticati dal Prof. Primavera appositamente eseguite per provare l' impossibilità dell' assorbimento della chinina per frizione. Ed allora insorse in me il dubbio su taluni casi clinici di febbri intermittenti in persona di bambini curati colla sola frizione di solfato di chinina, dico insorse il dubbio, poichè dietro gli effetti contrari, che aveva ottenuti nei casi d' intossicazione chinica di sopra cennati, e dalle esperienze del Primavera, dubitava della natura delle febbri intermittenti da me curate. Eppure non è così. Ulteriori osservazioni dopo la pubblicazione della prima memoria mi hanno fatto modificare il mio giudizio.

Io riferisco i fatti da semplice e fedele osservatore, ognun da canto suo l' interpreti nel modo che crede. Però ricordo, che ovemai il fatto clinico non possa accomodarsi ai nostri pensamenti, o non venga corroborato dagli esperimenti, non sarà giusta ragione negarne la esistenza.

Ritorno su questo argomento per l' osservazione importante, che passo a descrivere.

VI<sup>a</sup> OSSERVAZIONE

FEBBRI INTERMITTENTI RECIDIVE — INTOSSICAZIONE CHINICA  
PER FRIZIONE.

Bruno ventenne, nipote del Bruno, che forma l'oggetto della III<sup>a</sup> osservazione, arbitriante, dietro aver impunemente fatto lungo uso di preparati di chinina per le continuate infezioni malariche sino al 17° anno di sua età, non potè continuarlo in seguito, perchè si svilupparono i fenomeni della intossicazione chinica. Il Dott. Buscemi, esperto clinico, lo curava in sulle prime saggiando or questo or quell'altro preparato di chinina, ma alla fine dovette abbandonarne il pensiero, attesa l'assoluta intolleranza per tutti i preparati sudetti, dimodochè faceva uso dell'eucaliptus, della salicina, del liquore arsenicale di Fowler, che corrispondevano bene nei loro effetti terapeutici.

Frattanto la sensibilità all'azione tossica dei preparati di chinina era ridotta a tal segno, da dover rinunciare in altre occasioni sin'anco a pochissimi centigrammi. Fu allora che il Buscemi volle fare uso della chinina per frizione, e fu sorpreso come in seguito alla stessa si produssero gli stessi fenomeni tossici (1). Al Dottor A. Buscemi bisogna avere quella fiducia, che merita ogni coscenzioso e diligente clinico; nè io dubitai menomamente del fatto, ma pure volli prendere esatte informazioni dai congiunti, i quali ripetevano ed assicuravano gli stessi risultamenti, avuti per

---

(1) Il Dott. Buscemi fa uso del bisolfato di chinina *esternamente* secondo il mio metodo, cioè sciolto, in quanto basta di glicerina.

replicate volte, promettendomi di farmeli constatare alla prima occasione. Ma ciò è stato impossibile, perchè dopo sei mesi circa che se ne offriva l'opportunità, la proposta fatta dal Dott. Buscemi fu assolutamente respinta dal paziente.

Ecco un fatto clinico innegabile.—Passiamo adesso allo sperimento, per vedere se presenta analogia colla clinica.

1.<sup>o</sup> *Sperimento.* — Si sottopose allo sperimento il Dott. Pietro Galvagno venticinquenne, mio ajutante di clinica, ed oggi distinto medico condotto nella Comune di Adermò.

Lo sperimento si fece nel mese dicembre del 1875, praticato per otto giorni di seguito, frizionando ogni giorno due grammi or di solfato, or di bisolfato di chinina. La soluzione si faceva in q. b. di glicerina, evitando le sostanze volatili, chè, attesa questa proprietà, rimane la polvere del solfato intatta sulla pelle. Preparato nel modo su indicato si strofinava da un altro alunno in medicina per  $\frac{3}{4}$  ad un'ora e propriamente finchè rimaneva asciutta la pelle. Fatto ciò, si aveva cura di raccogliere le urine, le quali venivano esaminate dall'ottimo chimico farmacista signor Vincenzo Frosina Marletta, la di cui abilità è assai ben nota in simile materia. Fu ripetuto questo esame chimico per più volte nel corso degli otto giorni, ma le urine sottomesse a quest'esame non diedero che un risultato sempre negativo; le analisi comparative fatte con altre urine, dove scioglievansi 5 centigrammi di solfato di chinina e talvolta anche un centigrammo, facevano osservare, come nelle prime mancava assolutamente la presenza dello stesso. — E questo riguarda lo sperimento chimico.

Per la parte clinica è da notare, che il Galvagno in questi otto giorni sentivasi vertiginoso, ottuso di mente, zuffolio alle orecchie ed uno stato di malessere che lui stesso non sapeva definire.

2<sup>a</sup> e 3<sup>o</sup>. *Sperimento*. — La stessa frizione nella medesima dose e per lo spazio di sei giorni fu praticata in persona di ragazzi uno a 5 anni ed un altro a sette, il primo affetto da febbre intermittente semplice quotidiana, il 2. da ileo-tifo, al quale fu fatta frizione di chinina al 4. settenario, perchè la febbre assunse il tipo intermittente quotidiano (1). Ebbene i risultamenti chimici e clinici furono contrari—Le analisi chimiche, eseguite dallo stesso Frosina Marletta sulle urine emesse entro quel periodo di giorni, non fecero conoscere mai presenza di chinina, esse furono sempre sotto questo rapporto negative; il risultamento clinico fu favorevole; dal 2<sup>o</sup> giorno della frizione la temperatura scemava di grado, la durata della febbre assai meno, cioè nel periodo di 4 giorni quelle febbri cessarono completamente.

Or attesa questa contraddizione di fatti, come spiegare l'intossicazione avvenuta nel soggetto di sopra citato colla sola frizione? come i fenomeni di chinismo avvenuti nel Galvagno? come la guarigione della febbre presso quei due bambini, ed altri ancora con particolarità al disotto di anni 5 osservati da me? I fatti di sopra esposti considerati isolatamente hanno il loro valore rispettivo. L'analisi chimica ha le sue ragioni di fatto, ed oramai non può dubitarsene dopo le analisi eseguite da va-

---

(1) Questo ragazzo era da Lentini ed era stato molte volte affetto da febbre intermittente.

lenti chimici; la clinica dal suo canto offre i suoi risultamenti favorevoli; dimodochè poggiandomi sulle proprie osservazioni, l'azione fisiologica, terapeutica e tossica della chinina per strofinazione, non è da mettersi in dubbio. Tali essendo le cose, si dovrà dare più peso al fatto chimico negativo, o a quello clinico dimostrato affermativamente? Se lo sperimento non è di accordo con la clinica, sarebbe una ragione sufficiente per annullare i fatti, che in un modo chiaro quest'ultima ci rivela? Per quale ragione la chinina in questo modo adoperata spiega la sua azione particolarmente in soggetti di tenera età, mentre generalmente nel resto dei casi è nulla?

Io credo trovare la ragione di questa apparente contraddizione di fatti nell'azione elettiva della chinina su i centri nervosi vaso-motori, come in seguito spiegherò — Se lo assorbimento non è dimostrato chimicamente, parmi non essere un argomento solido per negare l'azione della stessa sull'organismo; forse agendo essa su i nervi sensitivi della pelle, esercita un potere efficace centripedo su i centri vaso-motori? Se la clinica per la sua parte dà pruove affermative, è da credere, non potendo accusare d'insufficienza i diversi reattivi chimici sinora adoperati, che viene eliminata per altre vie? O l'una o l'altra di queste interpretazioni, senza di che è impossibile spiegare i fatti clinici di sopra cennati; e tenendo in considerazione la maggiore o minore ricettività organica individuale del sistema nervoso, si troverebbe la ragione della differenza degli organismi. Nell'uno o nell'altro modo si verrebbe a confermare l'azione dinamica della chinina nelle febbri malariche, agendo su i centri vaso-motori, senza negare che possa godere di altra azione com-

presa l'antiparassitaria. Comprendo, che questa mia spiegazione non toglie tutti i dubbi, che anzi si trova in urto con i risultamenti della fisiologia sperimentale. Ma è la sola che possa conciliare i fatti esposti.

Forse ad alcuno sembrerà strano trovare in questa seconda memoria un giudizio sull'assorbimento della chinina diverso da quello pronunziato nella prima. Ma niente di tutto ciò; quando la opinione è subordinata ai fatti, non si deve essere tenaci nell'errore, perchè si dovrà ogni sempre tener dietro alle fasi di essi.

Questo mutamento è comune per le scienze naturali; e la clinica ch'è un campo fertile di produzioni, la scoperta di un elemento ne nasconde migliaia, e spesso la scoperta di un altro si oppone all'evidenza del primo. Non vi è dubbio, bisogna confessare che la medicina empirica avrà sempre una influenza sopra il pratico (Réveillé Parise) (1).

.... « Laboratorio o Spedale per me poco importa » dice un illustre clinico italiano in una sua dotta ed erudita prelezione « perchè non bisogna perdere di vista un solo istante, che l'organismo animale, soprattutto quello degli animali a sangue caldo, è il terreno più instabile e più mobile che si possa immaginare (2). »

---

(1) Lapelletier de la Santhe n. 362.

(2) M. Semmola—Medicina vecchia e Medicina nuova—Prelezione al corso di materia Medica e di Terapia 1876-77 nella R. Università di Napoli.

È un discorso veramente di occasione e pur troppo necessario nell'epoca attuale, in cui l'autore mostra profondo sapere, grande erudizione e una logica severa nell'apprezzamento pur troppo arduo delle dottrine vecchie e nuove.

VII<sup>a</sup> OSSERVAZIONE

FEBBRE INTERMITTENTE QUOTIDIANA—INTOSSICAZIONE CHINICA  
MEDICAZIONE ARSENICALE — GUARIGIONE

Il 14 ottobre del 1867, recavami a Vizzini invitato dal cav. Caffarelli per visitare il suo figlio maggiore sig. cav. Gioacchino, affetto da ostinata febbre palustre. Egli era trentenne, di una costituzione debole, di poco sviluppo muscolare, ed allora assai deteriorato e di aspetto anemico. Da 24 giorni soffriva febbre intermittente, che contrasse in una sua villa dominata d'aria malsana. Il suo medico sig. Giovanni Cannizzaro, constatata la natura della febbre, ordinava un grammo di solfato di chinina in quattro prese.

Non appena finiva di prendere la seconda cartola, si sviluppavano in un modo assai grave i fenomeni dell'avvelenamento per la chinina: tremore convulsivo, abbassamento di temperatura, ematuria, itterizia, diarea, dolori ai lombi, estrema prostrazione, febbre. Dopo 24 ore di corso avveniva la defervescenza febbrile, e ne rimase per quattro giorni esente; ma all'ottavo ricorreva nuovamente la febbre, che per più giorni ripeteva a tipo quotidiano, come lo era stato in principio. Il Dott. Cannizzaro ritentò la chinina, e fra i sali prescelse il citrato alla dose di mezzo grammo in tre cartole. Due ore dopo la prima succedeva il medesimo parosismo d'avvelenamento assai più grave. La febbre come la precedente si scioglieva dopo 24 ore, rimanendo libero per altri giorni 6. Al sesto giorno recidiva per la terza volta. Gli effetti ultimi erano stati gravi, e per ciò il medico curante manifestò alla famiglia il desiderio di un altro consiglio.

Scrisse ad alcuni professori di Napoli, i quali furono di parere usare il solfato di chinina per frizione alla dose di 3 grammi al giorno, preferendo per la via interna la salicina ad alte dosi, il solfato di quassina. Questa medicazione sostenuta per alcuni giorni non spiegò alcuna efficacia, anzi si mostrò inerte; poichè non si ottenne alcun effetto, nè tossico, nè terapeutico; la febbre ostinatamente ricorreva tutti i giorni sotto forma parossistica. Fu allora dopo il 24° giorno circa, che si chiedeva il mio consiglio.

Trovai il paziente anemico, di colore cereo, con lieve tinta itterica dell'albuginea. La sua milza era enormemente ipertrofizzata, da oltrepassare in basso il limite delle costole spurie, ed in alto toccava la 4ª costola, in modo che il cuore veniva spostato in sopra; la superficie era uguale, resistente, indolente sotto una forte pressione.

Il Cav. C. ricordava non essere stata questa la prima volta, ma all'età di anni 15, studente in Catania, riportò dall'uso della chinina per una prima febbre intermittente le medesime conseguenze, e fu in pericolo di vita per l'ostinatezza del suo medico curante, che riteneva quei sintomi come espressione di perniciosità, anzichè come effetto del preparato. Ma spesso la logica naturale è superiore alla scienza. I parenti contrarî all'avviso di quel Professore non vollero ripetere il farmaco per la terza volta, ed il paziente guariva senza altri rimedî. Esisteva dunque nel Caffarelli un fatto antecedente analogo, e per cui accresceva la ripugnanza ed il discredito per i preparati di china; non pertanto volli, sotto la mia assistenza, tentare l'estratto secco di china non assicurato dal Caff. alla dose di grammi 3 in 12 cartole

da darle una l' ora; ma con mia sorpresa, dopo 7 ore dalla prima dose, dovetti assistere allo sviluppo di un parorismo tossico con tutto il treno dei fenomeni dianzi descritti. Prescrissi allora il liquore arsenicale di Fowler, e lo consigliai recarsi in Catania, ove sotto la medicazione arsenicale, corroborante e la dieta sostanziale guariva completamente della febbre, e dopo lungo tempo dell' anemia.

Una sorella del Caff. non potea fare uso della chinina per la stessa ragione.

4.º) Continuando l'esame delle proprietà, possibilmente cattive, incerti ai preparati di chinina e alla china, era necessario esaminarne le qualità chimiche, potendo dipendere gli effetti descritti, i quali accennano ad un vero avvelenamento, da una adulterazione. Qualche medico incredulo lo ha sospettato, nè la cosa è assai lontana, specialmente ai nostri tempi, che l'interesse del commercio prevale sulla vita dell'uomo per la cupidigia ardentissima di guadagni, e per cui la chinina ha perduto quella sua prima e maravigliosa virtù terapeutica; in conseguenza di che i medici sono obbligati aumentare la dose per compenso della sua cattiva qualità. Uno esame chimico esatto, per quanto si volesse, non avrebbe sciolto il problema, e il fatto fosse rimasto in dubbio. Del resto non l'ho creduto necessario, tostochè i risultamenti della clinica, in un modo facile e sicuro, ne han dato la soluzione poggiata principalmente su due fatti. Il primo è desunto dalla comune ed analoga azione tossica di tutti i preparati di chinina indistintamente, compresa la stessa china in decozione ed in estratto; e se l'adul-

terazione è possibile per i sali di chinina, certamente non potrà esserlo per la decozione, per la quale suole usarsi la china calisaja contusa o in polvere. Il secondo fatto clinico è relativo alla diversa azione dello stesso preparato in soggetti diversi; lo stesso sale infatti che aveva di già prodotto avvelenamento in uno individuo, non lo sviluppò in altri; e poi ognuno comprende, come sotto questo rapporto avrebbe dovuto esser frequentissimo questo strano effetto della chinina.

In conseguenza di queste osservazioni cliniche positive si può concludere, che la proprietà tossica in questi dati casi non è relativa ad adulterazione del farmaco, ma è incrente alla china, ed a tutti i preparati che contengono chinina. Ed è curioso, come sotto questo riguardo, l'intossicamento è il più sicuro reattivo per disvelare, se i diversi preparati antimalarici contro le ostinate recidive, e che si spacciano come tanti rimedi segreti, contengono o no chinina come generalmente si dà ad intendere; e la storia qui appresso segnata (IX) è molto istruttiva sotto questo rapporto. Sicchè è un fatto clinico adesso stabilito, provato e riprovato da me con diversi fatti clinicamente ben circostanziati, che qualunque si fosse il preparato, purchè contenga chinina o china, spiega, in quelle circostanze già cennate, un'azione pirogena, agendo come sostanza tossica, analoga se si vuole all'azione del veleno malarico. Ed in vero corre molta analogia tra gli effetti di queste due cause. I fenomeni, che conseguivano allo avvelenamento per la chinina, nella loro espressione e natura si ravvicinano a quelli, che possono succedere a grave avvelenamento malarico, come si rileva dal parosismo febbrile di già descritto, a cui succedono le paralisi vaso-motorie e

la dissoluzione dei globoli sanguigni; fenomeni troppo comuni nella intossicazione palustre. Io voglio far marcare questo fatto sotto il rapporto dell'azione della causa chinina, la quale in queste date circostanze, per la sua azione e la sua influenza sull'organismo, è al pari di una sostanza tossica e a preferenza della malarica; e come in quest'ultima, come per qualunque altra causa infettiva acuta, si hanno nella intossicazione clinica diversi gradi d'intensità, e perciò un parossismo relativamente più o meno grave. Nelle forme gravi si osservano tutti i fenomeni descritti, ma nelle forme leggieri molti di essi mancano, e non è raro osservare la sola ematuria, o il solo tremore convulsivo seguito da febbre; l'ematuria però è il fenomeno più costante. Questo fatto prova sino ad un certo punto, che la dissoluzione del sangue è uno degli effetti i più immediati all'azione tossica della chinina. Questa rassomiglianza di accessi, o meglio questa analogia tra lo svolgimento e forma dei parossismi delle due intossicazioni, è stata a mio parere la causa di aver confuso l'effetto del medicamento con quello malarico.

Finchè rimaneva nei limiti di questa misteriosa confusione, i medici avevano una ragione a loro discolpa, *era la malignità della febbre perniciosu*; così soddisfacevano il loro dubbio ed allenivano il dolore dei congiunti, ma ciò potea comportarsi senza risentimento, prima che fossero state enunciate le mie investigazioni nella prima memoria. Dopo la pubblicazione di essa, molti medici distinti, dato uno sguardo retrospettivo, han già confessato il loro dubbio e l'errore in cui travolgevano; e, se bisogna prestare fede alle loro rivelazioni, trovo che fra 28 casi di avvelenamento chinico in seguito a febbri intermittenti sem-

plici, vi furono 10 morti, e così lamenterebbero la enorme perdita del 35 per 100, di certo rimarebbevole.

VIII<sup>a</sup> OSSERVAZIONE

FEBBRE INTERMITTENTE RECIDIVA—INTOSSICAZIONE CHINICA.

Orazio Sorge trentenne, di costituzione scheletrica media, arbitriante, godente buona salute sino all'età bilustre. Da quell'epoca frequentando luoghi malsani contrasse la febbre intermittente, la quale sebbene cedeva all'uso dei preparati di china, pure ritornava a svilupparsi per nuova infezione. Il Sorge per 4 anni aveva sofferto bene la chinina, ma dopo quest'epoca provò per la prima volta gli effetti tossici della stessa. Si allontanò allora il Sorge da quei luoghi, e rimase per un lungo periodo di anni esente di febbre. Nel 1869 sotto l'influenza delle medesime cause sviluppavasi la stessa febbre, e perciò era necessaria la chinina.

Il Dott. Buscemi (medico curante) questa volta preferì la frizione del solfato di chinina, e per via interna l'estratto e la polvere di china; ma la letale sindrome dell'avvelenamento si determinò ugualmente, come s'era mostrato una volta. Dopo il 1869, giusto come riferisce il Dott. Buscemi, il Sorge ha tollerato meglio i preparati di chinina, in quanto che nell'anno 1873 ha sofferto bene 15 grammi di salicina e 9 grammi di solfato di chinina per frizione (1). Il Sorge però non guarì completamente e dal 15 giugno 1873, che

---

(1) Il niun effetto velenoso della chinina è da riferirsi non a tolleranza, ma al mancato assorbimento; la continuazione della febbre lo prova a sufficienza.

corrisponde all'epoca quando ebbe la prima febbre, restò sino al 7 luglio prostrato di forze, senza appetito, e l'uso continuato della salicina nemmeno valse a ristabilirlo completamente. Fu necessità, ripetendosi la febbre sotto forma parossistica, ricorrere alla chinina nel giorno su indicato alla dose di 10 centigrammi ogni tre ore, insieme a tre centigrammi di oppio. Ma dopo due ore circa della seconda cartola avveniva in un modo chiaro il solito parossismo tossico scompagnato da itterizia, e fu allora che il Dott. Buscemi mandavami le urine per esaminarle, di cui ne riferisco l'analisi. L'ammalato sottomesso a medicazione corroborante ristabilivasi dopo pochi giorni. Ma verso il 20 luglio, per nuova infezione, fu assalito da febbre intermittente quotidiana; ed il Dott. Buscemi colpito degli ultimi effetti della chinina si contentò sottomettere il paziente all'uso della salicina, dell'Eucaliptus e delle frizioni di solfato; sotto quale medicazione il Sorse guariva senza riportarne alcun accidente.

ANALISI DELLE URINE

Spettando questa orina ad un caso mite volli esaminarla.

| URINA EMESSA DUE ORE DOPO<br>LA 2 <sup>a</sup> DOSE DELLA CHININA  | URINA 10 ORE DOPO LA<br>2 <sup>a</sup> DOSE DELLA CHININA |
|--|---|
| I. Molta schiuma alla superficie.  | I. Nessuna.   |
| II. Colore — Rosso-bruno . . . . .   | II. Paglino.  |
| III. Reazione acida . . . . .  | III. Idem.  |
| IV. Peso specifico 1030 . . . . .  | IV. 1024.   |
| V. Filtrata non lascia alcun deposito e conserva il medesimo colore.   | V. Idem.  |
| VI. Albumina in quantità . . . . .   | VI. Assente.  |
| VII. Cloruri, fosfati e solfati, normali . . . . .   | VII. Idem.  |
| VIII. Urati scarsi . . . . .   | VIII. Idem.   |
| IX. Ematina abbondante, trattata col metodo di Heller dà un precipitato fioccoso di un rosso vermiglio . . . . . | IX. Assente.  |
| X. Pigmenti biliari assenti . . . . .  | X. Assenti.   |
| XI. Al microscopio qualche corpuscolo lacerato . . . . .   | XI. Assenti.  |

Questa urina differisce da quella esaminata dal Prof. Silvestri per l'assenza dei pigmenti biliari e di una quantità minore di globoli sanguigni.

L'assenza e la presenza di questi elementi sono relativi al grado d'intensità dell'intossicamento.

IX<sup>a</sup> OSSERVAZIONE.

FEBBRE INTERMITTENTE SEMPLICE — INTOSSICAZIONE CHINICA —  
GUARIGIONE.

Salvadore Giuffrida di anni 23, di media costituzione, arbitriante e dimorante sin dalla tenera età la maggior parte dell'anno in luoghi paludosi non soffrì fino al 1867 febbre alcuna; ma nell'està 1867 contrasse la prima. Troncava la stessa col solfato di chinina, ma sin d'allora le recidive lo travagliavano per ben 10 mesi. Dopo quest'epoca non fu più nel caso tollerare il farmaco, si mostrò l'ematuria con il resto dei fenomeni. All'apparizione di questi nuovi fenomeni il curante sig. Vincenzo Marcellino dimise il pensiero d'insistere sui preparati di chinina e sotto la influenza della buona aria, di una medicazione ricostituente ristabilivasi, ; menò una buona salute per tre anni consecutivi. Non pertanto, in seguito a nuove infezioni malariche, era obbligato ritornare alla chinina, ma tutte le volte che vi ricorse, ebbe sempre a lamentare i medesimi effetti tossici. Tuttavia la febbre si vinceva e dietro una medicazione ricostituente migliorava.

Nell'anno 1871 invitava il dottor Giuseppe Musumeci per curarlo di una nuova febbre intermittente. Ma i parenti, prima d'ogn'altro, fecero presente gli effetti velenosi avuti per lo passato dai preparati di

china, e perciò raccomandarono al medico usare tutt'altro rimedio. Il dottore Musumeci non volle stare a quella semplice rivelazione, e prescriveva gram. 1,50 d'idrocianato ferroso di chinina; ma non appena finiva di prenderlo, ebbe a convincersi del fatto. Usò in seguito la medicazione ricostituente, sotto la quale sempre migliorava.

Nell'autunno del 1874 contrasse la stessa febbre a tipo doppio terzano, erano trascorsi tre anni dalla ultima, e perciò il Musumeci volle ritentar lo stesso preparato (idrocianato ferroso di chinina). Ma questa volta l'ematuria e l'itterizia furono pronunziate, la febbre si fece continua ed assunse una forma adinamica, che lo lasciava libero dopo quattro giorni di corso. Non ostante l'ammalato non ne fu totalmente esente; ogni 4 giorni veniva visitato da una recidiva. Allora col consenso del medico si fece uso di una massa pillolare antifebbre composta da' un nostro farmacista, nella quale, secondo le assicurazioni dello stesso non faceva parte la chinina. Ma il fatto non avvenne così, dopo la 2<sup>a</sup> pillola il paziente ebbe a soffrire un accesso di intossicamento il più terribile (1). Tali essendo le cose io veniva invitato per consulto; e, dietro la precedente narrazione, consigliava il liquore arsenicale di Fowler, l'eucaliptus, la salicina, l'aria del bosco, in seguito di che guariva completamente. Però non volli perdere questa occasione per ripetere l'esame delle urine e dei visceri addominali e toracici.

---

(1) Prova evidente della presenza della chinina in quella massa.

Erano trascorsi due giorni dal sofferto parossismo tossico. Esaminai dapprima gli organi della cavità addominale e toracica, ed escluso il tumore splenico non esisteva all'esame obbiettivo alcun fenomeno riferibile alla vescica, ai reni, al cuore, ai polmoni. I soli fenomeni che ancora perduravano erano la itterizia, lo smagrimento e l'abbandono delle forze.

Profittando allora delle urine, che avea emesso la notte scorsa, incaricai il mio ajutante clinico dottor Galvagno di farne un esatto esame insieme al chimico farmacista Frosina Marletta. Ma questo esame non diede per risultato, che la composizione e peso specifico di un'orina normale; se n'eccettui l'esistenza di pigmenti biliari.

5.<sup>o</sup>) Un fatto degno della più alta importanza clinica è relativo alla correlazione, che passa tra lo avvelenamento per la chinina e la intossicazione palustre. Sembra a prima giunta una coincidenza strana, e pure sino al presente, per quanto l'estensione delle mie osservazioni me lo permette, posso dichiarare, non conoscere un fatto fuori la sfera della infezione malarica. Tutti i casi conosciuti da me editi ed inediti appartengono a quest'ultima causa.

Potrei registrare poi numerosi esempî di malattie di natura diversa acute febbrili e croniche trattate esclusivamente con i preparati di chinina, senza avere osservato i gravi accidenti di cui ci occupiamo, ad onta l'eccessivo consumo dei preparati suddetti sino a 150 grammi in men di tre mesi (non escluso il caso riferito alla nota della pag. 30), sia per errore diagnostico, sia perchè i medici, predominati quasi generalmente da chininomania, credono soddisfare al do-

vere di coscienza, prescegliendo ad ogn'altro farmaco la chinina. E sono oramai all'ordine del giorno le febbri tifoidee, le pulmoniti fibrinose, il reumatismo articolare acuto, la febbre puerperale, l' ascesso al fegato, la gotta atonica, la cirrosi epatica ecc. che vengono curate con dosi eccessive e continuate della stessa. E quantunque la casuistica di queste malattie non è niente limitata, pure devo confessare di non avere osservato mai in esse gli accidenti tossici descritti. Ho visto bensì i fenomeni del chinismo ad oltranza, non esclusa la massima depressione della circolazione con abbassamento della temperatura, ma giammai alcuno dei fenomeni relativi a questa speciale intossicazione. Non nego, che questo avvelenamento per la chinina possa succedere in casi fuori la sfera dell' infezione palustre, ed ove mai altri medici l' avessero osservato, o che l' esperienza ci farà in seguito conoscere, non giustificherebbe nulla in contrario, ma sarebbe un altro argomento favorevole pel concetto che sarò per esporre intorno all' azione della chinina in questi casi speciali. Ma sino al presente circoscrivendomi nei limiti della mia osservazione, gli avvelenamenti per la chinina appartengono ad individui affetti da infezione malarica.

AmMESSo adunque questo fatto come stabilito, almeno giusta le su esposte osservazioni, sarebbe interessante conoscere la relazione, che passa fra la infezione malarica e l' azione tossica della chinina. Ecco ciò che non si può determinar con dati precisi; forse la deteriorazione dell' organismo, avvenuta sotto la influenza del veleno malarico, determina in certi organismi lo sviluppo di una incompatibilità congenita, se si vuole, per i preparati di chinina? Non sono lon-

tano dal crederlo, sapendosi d'altronde che le alterazioni dei centri d'innervazione, dell'apparecchio circolatorio e del sangue, da cui provengono le paralisi vaso-motorie, la depressione della circolazione, il consumo della fibra, l'aumento dei prodotti regressivi, lo stato idroemico, la tendenza dei globoli alla dissoluzione, alterazioni troppo comuni in seguito all'infezione palustre, modificano talmente le proprietà fisiologiche dell'organismo vivente, che reagisce in tutta altra maniera e si comporta in un modo particolare al contatto degli agenti esterni. L'uomo patologico non è in effetto l'uomo fisiologico; funzioni tutto affatto nuove, incognite nella loro natura ed essenza, funzioni completamente differenti delle funzioni fisiologiche sorgono presso l'uomo malato, ed i modificatori di queste funzioni non possono esserci rivelati che per l'osservazione empirica (Latour. — *Bullett. de ther.* t. 20, pag. 208) (1).

La cachessia palustre, però nel caso concreto, non può essere la sola ed unica causa di questa grande modificazione nei poteri fisiologici dell'organismo, perchè se ciò fosse, l'intossicazione per la chinina dovrebbe osservarsi più frequentemente di quanto lo è; È notevole il fatto, di cui tutto giorno siamo testimoni, di osservare non solo nella pratica civile, ma soprattutto allo Spedale S. Marco, individui affetti da grave cachessia palustre, e frattanto tollerano impunemente i preparati di chinina. I lavoranti sulle linee ferroviarie in Sicilia traversando luoghi eminentemente paludosi ne hanno apprestato numerosi esempi, e general-

---

(1) Lepelletier de la Sarte op. cit. pag. 360.

mente ho osservato, che la cachessia palustre sugli individui venuti dall'alta Italia è stata più valida ed assai più letale di quanto su i Siciliani. Ho visto giovani Piemontesi di forte costituzione e ben sviluppati nel sistema muscolare, presentando dopo pochi accessi di febbre intermittente le parvenze di una vecchia e grave cachessia malarica. Essi sono estenuati di forze, depressi nello spirito, di un colore tra il pallido ed il terreo, dimagrati, edematosi nel volto e negli estremi, diarroici, talvolta itterici, più frequentemente scorbutici, con flaccidezza delle carni muscolari e tumore splenico, presso i quali è molto avanzata la distruzione dei corpuscoli colorati del sangue e l'eccesso del pigmento granulato (melanemia), proprio delle forme gravi (Griesinger), eppure non ho osservato gli effetti tossici della chinina. In talune osservazioni d'intossicazione chinica ho notato l'esistenza incontestabile della cachessia malarica, ed i soggetti della I<sup>a</sup> II<sup>a</sup> IV<sup>a</sup> VII<sup>a</sup> IX<sup>a</sup> osservazione trovavansi in queste condizioni, oltrachè su i soggetti della I<sup>a</sup> II<sup>a</sup> VI<sup>a</sup> e IX<sup>a</sup> osservazione i fenomeni tossici mostravansi dopo un lungo uso fatto di sali di chinina, e quando erano già in campo i fenomeni cachettici. Sotto questo riguardo pare che l'alterazione generale persistente dell'organismo avesse direttamente influito all'intolleranza della chinina. Questa idea troverebbe un forte appoggio in un altro fatto importante, avvenuto dopo la pubblicazione della prima memoria relativo alla II<sup>a</sup> osservazione, ove si rileva come al 1875 per un puro sospetto sulla natura della febbre, e spinto dal timore per le sofferenze passate, fece uso impunemente del solfato di chinina, dal quale non ebbe a lamentare i gravi effetti sofferti al 1869 e 1871. Questa differente suscettibilità organica, che fissa

due fasi diverse ed opposte, una al 1869 e 1871 e l'altra al 1875, si potrebbe riferire al miglioramento della costituzione, la quale in quest'ultima epoca non era come nelle prime? E quindi la cachessia palustre allora esistente creava l'opportunità morbosa, che mancava al 75 perchè guarito completamnte? Quantunque potrei riferire qualche altro caso presso che analogo, pure non si potrà in buona logica dedurre come conseguenza generale, che lo stato cachettico è quello, che crea l'opportunità morbosa per l'intolleranza della chinina, attesochè molti altri casi, come quelli delle osser. V<sup>a</sup>, XII<sup>a</sup> ecc. sono andati incontro a questo avvelenamento in epoche differenti e senza essere affetti da cachessia palustre. Sicchè le condizioni morbose di cachessia non essendo uguali per tutte, ove esistono, spiegano a mio credere, una influenza secondaria. L'organismo, naturalmente dotato di condizioni particolari non definibili, ma che noi esprimiamo con quella parola collettiva di *suscettibilità*, mentre trovasi nello stato fisiologico, tollera impunemente i preparati di chinina, ma sotto quella speciale influenza morbosa della cachessia palustre reagisce in un modo straordinario all'azione degli stessi farmaci.

Talchè dietro tali osservazioni è da ritenersi, che l'infezione malarica in generale favorisce l'avvelenamento per la chinina in quei soggetti dotati naturalmente di condizioni individuali speciali; i quali differendo singolarmente nel grado relativo d'eccitabilità organica, la incompatibilità per la chinina si manifesta in alcuni alla prima infezione del veleno malarico, in altri dopo aver più volte subito la stessa azione, ed in altri in fine dopo lo sviluppo della cachessia enunciata.

Queste diverse deduzioni, che io riguardo come possibili, sono la necessaria conseguenza dei fatti caduti sotto l'osservazione, qualunque sia la loro importanza relativa a questo grave accidente della chinina.

Ma il fatto importante da dover fissare la nostra attenzione si è, che il veleno malarico in certi soggetti crea una incompatibilità per la chinina. In vero l'effetto tossico di questa droga si ottiene esistendo le condizioni di sopra espresse, tanto se fosse dato per troncare una febbre intermittente in atto, quanto come mezzo profilattico, allo scopo di prevenire una possibile recidiva (osserv. X) (1), nel quale caso gli effetti della tossicemia chinica non sono meno gravi ed in nulla dissimili, come ho addimostrato per propria osservazione. Questo ultimo fatto merita la più grande attenzione, avuto riguardo ai tristi effetti, che possono conseguire in caso di errore diagnostico. Il medico che ignora l'azione tossica della chinina, facilmente potrà essere trascinato nell'errore, in caso di una medicazione profilattica; ed invece vedere in quel parossismo, che segue alla somministrazione di questo farmaco, un effetto non ordinario dello stesso, certamente lo ritiene come accesso di febbre malarica, riferendo la cagione del contrario successo alla inefficacia della chinina o per la cattiva qualità, o per la poca quantità, o per altra cagione inutile; e perciò credendosi autorizzato, per siffatte supposizioni, ripetere il farmaco a più forte dose, il paziente ne sconta l'errore con un

---

(1) In una delle osservazioni del Dott. Cassone e nella 2<sup>a</sup> del Dott. Restuccia si nota ancora questo medesimo fatto— Op. cit.

altro parosismo tossico violento, o ne paga in tributo la vita. Taluni medici di meritata fiducia, dopo la pubblicazione della prima memoria ricordando fatti analoghi, hanno ingenuamente confessato l'errore, in cui incorsero, ed uno di essi diceva: « chiamato in consulto presso una donna, che presentava i fenomeni tossici della chinina da me ritenuti come perniciosi, io le diedi l'ultimo colpo di grazia con altri 40 granelli di solfato di chinina, adesso dopo la lettura del suo lavoro, son sicuro dell' errore preso in buona fede ».

#### X. OSSERVAZIONE

ANEMIA PALUSTRE—FEBBRE INTERMITTENTE—CURA PROFILATTICA COLLA CHININA—INTOSSICAZIONE CHINICA—GUARIGIONE.

Nel dicembre dell' anno 1872 veniva da me per un consulto il signor Barone Vagliasindi da Randazzo di anni 50 circa, uomo di media costituzione scheletrica, e godente sempre buona salute. Ma le continue recidive di febbri intermittenti, che da 5 mesi lo travagliavano, avevano reso il suo organismo idroemico, di colore terreo, e debole di forze. Presentava all' osservazione tumore splenico da corrispondere quasi sul bordo delle costole spurie, un soffio dolce al 1° tempo alla base del cuore, urto esagerato, intermittenza nel ritmo (1) e dispepsia, la pelle e l' albuginea non mostravano segni d' itterizia; prese informazioni sulle qualità delle urine, nulla sapeva dirmi di particolare.

Il B. V. si lamentava che d' alquanti giorni i preparati di chinina non corrispondevano come per lo

---

(1) Quest' ultimo fenomeno l' accusava da molti anni.

avanti, anzi la febbre succedeva alla chinina dopo poche ore, e ciò avveniva costantemente ogni otto giorni. E siccome gli ultimi accessi febbrili l'avevano di molto deteriorato, risolse portarsi in Catania per passarvi l'inverno. Correva allora il sesto giorno dalla ultima recidiva, e pel timore di un altro parosismo nell'ottavo, chiedevasi un buon preparato di chinina per prenderlo il giorno appresso, cioè, con un giorno di anticipazione dalla supposta recidiva, come era solito praticare. Lusingato in qualche modo da questa relazione, accordai grammo 1, 20 di bisolfato in 4 cartole da prenderlo nel seguente giorno, che eseguì scrupolosamente; ma appena finiva di prendere la terza dose (due ore dopo la prima), mentre trovavasi nella più grande calma, fu rapidamente invaso da grave parosismo febbrile, preceduto da forte tremore convulsivo ed abbassamento di temperatura, il quale cadeva in defervescenza dopo 24 ore di corso. Ritornato da me dopo tre giorni raccontavami l'accaduto, e lamentavasi dell'anticipazione della recidiva. Fissai il suo viso, niente itterico, chiesi delle urine, che mi diceva esser di color mattone, pure il suo volto quasi cerco mi fece molto dubitare. Raccomandai questa volta di prendere la chinina con l'anticipazione di due giorni della presunta recidiva, e perciò cinque giorni dopo questo ultimo accesso febbrile. Il V. nel giorno segnato cominciò il rimedio; ne aveva consumato due dosi di centigrammi 25 per ognuna, quando appena erano trascorse due ore dalla prima, seguiva un violento accesso con tremore, abbassamento della temperatura, cianosi, sudore freddo, peso ai lombi, vomiti di bile, diarrea. Dopo ore 4 visitai il paziente, e lo trovai in preda a gagliarda febbre accompagnata da it-

terizia, vomito bilioso, ematuria, sete viva, timore di morte, dilatazione di pupilla, languore epigastrico ecc.

Alla vista di tali fenomeni non dubitai trattarsi dell' avvelenamento per la chinina. Richiamai l'attenzione del paziente sulla qualità delle urine, ed assicuravami essere state le stesse nelle due o tre ultime recidive, ma di colore assai meno bruno, e che i sintomi questa volta sorpassavano di molto la intensità dei precedenti (abluzioni fredde, limonea tannica, clisteri laudanati, neve internamente). La febbre dopo 36 ore terminava per graduata defervescenza; l'ematuria dopo due giorni si dileguò dell'intutto; l'itterizia al 15° giorno era scomparsa, restando il paziente di colore cereo, denutrito, debole di forze e dispeptico.

Da quel momento si abbandonarono i preparati di chinina; restò quattro mesi sotto la mia cura, e non osservai mai più febbre; anzi migliorò gradatamente e lentamente con una medicazione corroborante ed una dieta sostanziale (1).

6.°) È necessario finalmente far menzione di un altro fatto desunto dalle suddette osservazioni, il quale dal lato clinico rende sempre più inconcepibile questa speciale azione della chinina. Infatti mentre essa spiega in questi casi particolari *un'azione tossica, non perde la sua virtù terapeutica contro il veleno malarico*. Si intende bene, che questa doppia azione della chinina potrà constatarsi, quando la dose sarà relativamente sufficiente a poter prevenire un accesso di febbre intermittente (come sarebbe un grammo per una febbre intermittente semplice), allora, consumata quella

---

(1) Nell' anno 1875 moriva in seguito ad ipertrofia generale del cuore con degenerazione grassa del miocardio.

tale dose, gli effetti tossici si svolgono più o meno fortemente in rapporto alle condizioni di già esaminate per lo avanti, ma la febbre sarà troncata; i suoi ritorni parosistici o non si faranno più vedere, o si svilupperanno di un grado assai minore.

Sopra qualunque spiegazione prevalgono le storie cliniche registrate in questo lavoro, le quali sono assai più eloquenti. Bisogna dire però, che questo fatto è facile a constatarsi nelle sole febbri intermittenti semplici, le quali, attesa la loro mitezza, non richiedono una quantità eccessiva di chinina come le febbri perniciose. Ordinariamente 75 centigrammi o un grammo di chinina bastano a prevenire completamente un accesso di febbre intermittente quotidiana o terziaria semplice, come si potrà rilevare dalla II,<sup>a</sup> XI<sup>a</sup> e XII<sup>a</sup> osserv. ad onta i gravi effetti della tossicemia chinica. Pare chiaro adunque, che la chinina in questi casi esercita una doppia azione, l'una in opposizione all'altra; l'una salutare, l'altra tossica, mentre questa avvelena, quella cura la febbre. Il fatto è molto importante, e nel medesimo tempo rimarchevole e molto più concludente di quello desunto dai fatti sperimentali, dico più concludente per la ragione semplicissima, che clinicamente il potere multiplo della chinina è già abbastanza dimostrato; nè altra ragione o esperimento potrà asserire il contrario, quando sullo stesso soggetto è rilevabile questa azione complessa. Cosicché la grande contraddizione nei resultamenti sperimentali potrà essere attenuata da questa dimostrazione clinica. Le condizioni diverse, sotto le quali si sperimenta, potranno essere la causa d'immense modificazioni delle funzioni vitali, e perciò come conseguenza una divergenza di opinione secondo i diversi resultamenti

\*

dello sperimento. Che cosa conosciamo noi dell'azione della chinina nelle febbri malariche? Per quanto inoltrate si fossero l'esperienze dei pratici, Binz, Pringle, Briquet, Pavesi, Polli, Selmi, Chirone ec. sulla azione della chinina nelle febbri intermittenti, pure la sua vera azione contro il veleno malarico è ancora un problema.

Si conosce solamente dall'esperienze ed osservazioni desunte dall'azione diretta della chinina sopra le sostanze vegetali ed animali in decomposizione, e da quelle tratte dalla patologia sperimentale e dalla clinica, che l'azione terapeutica di questo medicamento contro la febbre intermittente, o meglio contro il veleno malarico, deve essere indipendente dalla sua virtù antisettica ed antizimotica, per la ragione semplicissima di non possedere la virtù antimalarica della chinina molte altre droghe, la di cui azione antisettica ed antizimotica, a condizioni uguali, è assai più attiva. Le osservazioni cliniche addotte mentre da un canto confermano i risultamenti sperimentali di sopra cennati, dall'altro, non nego, che lasciano una grande lacuna, circa l'azione che spiega la chinina come agente antimalarico e come elemento tossico, o pirogeno. Ma che che ne sia di quel che d'altronde riguarda la parte dottrinale di questo interessante farmaco, c' interessa per ora notare nel caso concreto, come conseguenza di queste mie osservazioni, un fatto clinico di somma importanza.

La febbre intermittente semplice, nei casi d'intolleranza per la chinina, può facilmente essere vinta da una piccola dose della stessa, come lo addimostrano i fatti clinici registrati in questo lavoro; ed ove mai non sia stata sufficiente, il medico, nel caso che soprav-

vengono altri parosismi, onde evitare ulteriori intossicamenti, che al presente comprometterebbero la vita del paziente, potrà fare tesoro di molte altre sostanze antifebrili constatate utilissime nelle febbri intermitenti, come sono l'eucaliptus globulus, il liquore arsenicale di Fowler, la salicina, il solfato di berberina, e tanti altri succedanei che la clinica ritiene per efficaci, e fra i quali si richiama l'attenzione principalmente sopra gli altri alcaloidi della china, chinidina cinchonina, e cinchonidina adoperati con molto vantaggio dal Dott. G. Dongall nelle febbri intermittenti, sull'iniezione dell'acido fenico, giusta la pratica di Dedat e confermata dal Dott. Barberis, non che sugli iposolfiti del nostro chiarissimo Polli, la di cui efficacia nelle febbri da malaria è oggi constatata.

La faccenda però è molto diversa trattandosi di una febbre malarica grave perniciosa o comitata. Le piccole dosi di chinina, che per queste riescono di niuno effetto, potrebbero per l'azione tossica di essa riuscire letali. La gravezza di queste febbri è legata a maggiore avvelenamento, o ad un grado massimo di ricettività, e quindi ad una resistenza organica minore. Risulta da questa considerazione clinica, che una data quantità del rimedio sufficiente per una febbre semplice non lo è per quella di natura perniciosa, per la quale, attesa la massima malignità che spiega il veleno malarico per neutralizzare o abortire la sua nociva e rapida influenza, è necessario un valore terapeutico corrispondente, il quale è relativo alla quantità del farmaco, che s'impiega. Bisognerebbero in questi casi, a dati uguali, dosi maggiori, qualunque si fosse la via, per la quale il farmaco si somministra.

Il problema clinico in questi casi è del più alto interesse.

Il medico trovasi di rincontro a due elementi tossici, l' uno non meno grave dell'altro per l'azione deleteria che spiegano, *ceteris paribus*, in un modo rapidissimo, e senza un pronto ed efficace compenso terapeutico la morte è certa. Questo veramente è il caso superiore ad ogni altra esigenza terapeutica, che reclama imperiosamente un succedaneo ai preparati di chinina, ma che spieghi però la stessa efficacia in parità di circostanze. Questo grande bisogno si potrà sentire da chi si è trovato in cotali dolorose congiunture! Mentre non è così necessario per le altre droghe in generale, come sarebbero, l' oppio, il rabarbaro, la digitale ecc. le quali, se sotto certe speciali condizioni fisio-patologiche spiegano un'azione velenosa, possono essere sostituite nella loro azione terapeutica. Ma nelle febbri malariche gravi, quale sarà il succedaneo alla chinina, quando questa spiega un'azione tossica? Fino oggi possiamo dire, che la possanza della chinina contro le febbri perniciose, sanzionata da una lunga esperienza, non è uguagliata da nessun'altro farmaco.

#### XI<sup>a</sup> OSSERVAZIONE

FEBBRE INTEMITTENTE QUOTIDIANA — INTOSSICAZIONE CHINICA  
GUARIGIONE.

Il 28 Dicembre del 1872, venivo invitato per dare un giudizio su di una grave malattia.

Il soggetto di questa osservazione era un individuo cinquantenne impiegato alla ferrovia, e dimorante in una delle stazioni della linea Catania-Siracusa ove

la malaria è perenne nella stagione estiva, di costituzione forte, ma reso anemico per le continuate recidive.

Il suo medico curante Dott. Cristofaro Serudato riferivami di avere curato altre volte il suddetto infermo della stessa malattia con i sali di chinina, e sempre con felice successo. Questa volta però dopo due accessi di febbre quotidiana (26 e 27 Dic.), la somministrazione di 75 centigrammi di solfato di chinina, produsse i più gravi fenomeni di avvelenamento. Il Dottor Serudato, già mio alunno di clinica, istruito di altri fatti simili, richiese il mio consiglio.

Quando io lo visitava (28 Dic.) la temperatura segnava 41, il polso 124; aveva vomito continuo, ematuria in quantità, itterizia pronunziata, diarrea, (clisteri laudanati, abluzioni fredde, neve internamente.)

29. Temp. 39, polso 84, ematuria cessata.

30. Temp. 37,5 polso 80, urine chiare, vomito raro.

31. Temp. 37,5 polso 80; vomito cessato, itterizia persistente. Da quest'epoca l'infermo fu sottomesso a cura corroborante, e dopo lungo tempo si riebbe della consecutiva anemia. D' allora sino a molti mesi dopo, che fu alla mia conoscenza, non prese più chinina, nè vi fu ritorno febbrile.

#### XII<sup>a</sup> OSSERVAZIONE

NEURALGIA PACCIALE A TIPO QUOTIDIANO —

INTOSSICAZIONE CHINICA — GUARIGIONE.

Il signor Luigi Longo da Nicolosi, cinquantenne, Notajo di professione, nell' Aprile 1874 veniva affetto da neuralgia sopraorbitale periodica ricorrendo a tipo

quotidiano. Il medico curante, dottor Giovanni Longo, attesa la chiarezza del fatto, non esitò passare alla somministrazione della chinina. Arrivata l'ora della intermissione il paziente consumava in due ore 75 centigrammi di solfato di chinina. Giusto l'avviso del Medico avrebbe dovuto continuarne altre 50 centigrammi, ma vi fu impedito, perchè appena finiva di prendere la terza dose fu sorpreso da forte tremore convulsivo, al quale faceva seguito la febbre, il vomito bilioso, l'ematuria. Allarmati, il paziente ed i congiunti di un sì terribile apparato di fenomeni, ricorsero al medico, il quale avendo osservato l'aspetto itterico del paziente e la febbre, che sin allora aveva mancato, sospettò un progresso nella malattia e giudicò quell'accesso di natura intermittente, onde aspettando l'ora della remissione somministrava nuova chinina; ma questa volta fu assai più meravigliato nello osservare dopo la 1<sup>a</sup> e 3<sup>a</sup> dose il ritorno di quei fenomeni in un modo più grave.

Non potendosi dare chiaramente ragione del fatto, s'invitava in consulto il dottor Giuseppe Longo; il quale avendo osservato il paziente ed esaminate le urine s'accorse trattarsi dell'avvelenamento della chinina, di cui trovavasi istruito, avendone osservato qualche caso nella mia clinica privata in qualità di assistente. Non pertanto, attesa l'importanza del caso, si chiedeva a me per consulto, ed all'uopo portavami in Nicolosi il secondo giorno dell'ultimo accesso di intossicazione chinica. L'aspetto itterico del paziente, le qualità sanguinolente delle urine, lo stato di estrema prostrazione, la piccolezza del polso ec., erano chiari per non dubitare del fatto. Mancava l'influenza malarica diretta, nè aveva sofferto da vicino febbre in-

termittente; solo esisteva in quell'epoca in tutte le contrade dell' Etna la febbre intermittente quasi epidemica. Alle reiterate domande, il paziente si risovvenne che sedici anni addietro, avendo preso chinina per una febbre intermittente, ne riportò le stesse conseguenze. È a notare però, che quelle dosi somministrate furono sufficienti a troncare la nevralgia, che d'allora non si fece vedere più. — Si stabilì una medicazione ricostituente, in seguito alla quale guariva completamente, ed oggi gode perfetta salute.

7.º) Lo sviluppo del parosismo tossico, d'immediata conseguenza all'azione della chinina, avviene come il farmaco si mette in circolazione. Questo è un argomento positivo che fissa le relazioni di causa ed effetto fra l'azione del medicamento e la forma clinica descritta.

Tra l'ingestione del farmaco e l'apparizione dei primi fenomeni tossici, corre un periodo di silenzio, che oscilla dalle due alle sei ore, secondo la maggiore o minore solubilità del preparato come è stato detto. Questo periodo di silenzio è dunque relativo al tempo che s'impiega per il suo assorbimento; avvenuto questo e messo in circolazione il farmaco, l'azione tossica è istantaneamente spiegata. Questa rapida sopravvenienza dei fenomeni all'assorbimento del rimedio, si desume di leggieri, conoscendosi che il circuito completo della circolazione generale si compie nello spazio di circa mezzo minuto (Hering, Blake), e secondo il Prof. Cl. Bernard in cinque secondi circa, presso un cane di media taglia. In generale però, secondo l'esperienze del fisiologista francese, gli effetti della sostanza non si manifestano sugli elementi

organici appena apparisce nel sangue, per questi passerà un secondo tempo di 20 a 30 secondi; ecco ciò che il Prof. Bernard chiama i *due tempi* dell'assorbimento; il primo è il fatto della circolazione generale, l'altro è il fatto della circolazione locale, che trasporta la sostanza al contatto degli elementi, e spiega l'intervallo che separa il momento dell'apparizione della sostanza nel sangue e il momento delle sue manifestazioni. Questo fatto è applicabile alle sostanze che direttamente s'iniettano nel sangue; mentre la faccenda è diversa quando si dà per bocca per il retto e per iniezione ipodermica. Applicando queste nozioni di fisiologia sperimentale al caso patologico si spiega bene la rapidità d'azione delle sostanze le più energiche (Bennett), e per conseguenza sono facili a concepirsi gli effetti tossici della chinina. È per me adesso un fatto notorio che qualunque si fosse la via d'introduzione, o per la bocca, o per il retto, o per iniezione, l'azione del farmaco potrà essere più o meno ritardata, ma l'effetto sarà sempre lo stesso. Ciò mostra che l'operazione tossica si esegue per mezzo del sangue, non esclusa però la possibilità di potersi ottenere per un'azione riflessa, avendo il suo punto di partenza dall'estremità dei nervi sensitivi periferici, su i quali la chinina esercita una forte impressione (v. osserv. VI<sup>a</sup>). Escludo però, che questo effetto della chinina possa aversi per l'azione irritante, che la stessa talvolta esercita sulla mucosa gastrica. In prova di ciò si adduce, che in molti casi ove essa irrita fortemente la suddetta membrana, mancano gli effetti generali della natura di quelli da me descritti.

8.º) Il difetto di un succedaneo alla chinina mi ha

fatto ricorrere in queste circostanze, per contrabbilanciare la sua azione tossica, a diverse sostanze, fra le quali ho dato la preferenza all'oppio o ad uno dei suoi alcaloidi (codeina, morfina). Nei pochi casi da me sperimentati ho trovato questa combinazione utile in un individuo solamente, il quale venendo colpito dal solito parosismo con la sola ematuria, scompagnato dal resto dei fenomeni, associata alla chinina la codeina, che fu ben tollerata alla dose di mezzo grammo. Il Dott. A. Buscemi riferivami di averla osservata in un caso coll'oppio, ma nel resto delle sue osservazioni era rimasto senza effetto. Egualmente il Prof. Giuseppe Mercurio da Giarre in qualche caso l'aveva usata con vantaggio.

Da questi pochi fatti non si potrà certamente dedurre una legge generale di antagonismo fra l'oppio e la chinina. È necessario sotto questo riguardo sperimentarla su più larga scala, e di studiare ancora l'azione di altre sostanze, che esercitano in opposizione all'azione tossica della stessa un'azione sedativa sul sistema nervoso. L'esperienza sovente dimostra la falsità di una teoria, che nulladimeno serve di base alla pratica. Si suppone generalmente che quando una droga esalta una funzione, ve n'è un'altra per diminuir-la, e pertanto gli effetti della prima si neutralizzano per la seconda. Frattanto non è sempre così. La stricnina p. e. eccita evidentemente i nervi motori, ed il curare li paralizza; nondimeno le azioni fisiologiche di queste sostanze sono lontane dal neutralizzarsi l'una coll'altra.

Avvelenate un'animale prima con la stricnina e poi col curare, lungi dal ristabilire lo stato normale

voi non avete fatto che raddoppiare la certezza della morte (Bennett). (1).

La fisiologia sperimentale (Valentin, Bernard) e la clinica confermano ad evidenza questo fatto. Il curare diminuisce l'eccitabilità periferica esagerata dall'azione della stricnina; ma a dose maggiore spiega un'azione letale analoga a quella della stricnina, producendo la paralisi della midolla allungata.

Del pari si osserva non di rado clinicamente, come molte droghe restano senza effetto, quantunque bene indicate. L'oppio è un narcotico, e pure in molti casi, come nei tisici in certi periodi, nel *delirium tremens*, nelle cefalgie reumatiche, non vince sempre l'insonnio; in altri invece agisce in senso opposto producendo vigilia, delirio, convulsioni; il caffè è un eccellente rimedio contro gli avvelenamenti oppiati, ma spesso il suo effetto manca; l'idrato di cloralio è un potente ipnotico, ed in molti casi di poliartrite acuta, d'isterismo ec. produce un effetto contrario, aumentando le convulsioni o sviluppando delirio. In questo caso la ragione dell'effetto terapeutico mancato, o contrario all'azione propria del farmaco nella stessa malattia, deve ripetersi o dalla cattiva qualità chimica dello stesso, o da particolari condizioni dell'individuo, o da circostanze accidentali inerenti al morbo; mentre nella singola azione di ciascuna droga, considerata isolatamente, è da osservare, che avendo ognuna un'azione elettiva, o per certe parti del sistema nervoso, o per elementi di altra natura, ciascuna alla sua volta pie-

---

(1) *Léçons cliniques sur les principes et la pratique de la Médecine*—Traduite per la 5<sup>a</sup> édition par le D. P. Lebrun.—Paris 1873.

ga un effetto diverso. Per conseguenza nel caso concreto si potrà dire, che i centri, ove agisce il curare, non sono quelli della stricnina, chè quelli della chinina non sono quelli dell'oppio. La proprietà anatomico-fisiologica diversa sarebbe dunque una ragione in favore dell'effetto diverso delle droghe di opposta azione, e pure il fatto non è costante, sia sotto peculiari condizioni fisio-patologiche, sia per la quantità diversa del farmaco, questa legge spesso fallisce. Dimodochè la quistione dell'antagonismo fra l'azione di certi veleni e medicamenti è un soggetto della più alta importanza, che reclama uno esame serio e degli studi difficili (Bennett) (1). E questo studio è segnatamente interessante per la chinina, mentre non si conosce oggi farmaco superiore alla stessa per la sua azione specifica contro le malattie malariche.

Cosicchè spiegando essa, come nei casi di sopra registrati, un effetto tossico, se ne perderebbe sicuramente quel pregio. Il fatto che la chinina in certi casi produce strani fenomeni, clinicamente direi non è nuovo, ma se n'è parlato sin qui così vagamente e così superficialmente, quanto non si sà nulla di concreto; si è parlato di molti fenomeni strani, come anche è accaduto a me di osservare, ma della forma morbosa da me descritta, non si sapeva nulla di preciso prima che fossero state pubblicate queste mie osservazioni, e se taluno ha parlato di qualche fenomeno spettante a detta forma nosologica è stato non curato per non averne precisato il valore clinico.

Zimmer ha conosciuto, che i lavoranti, i quali erano occupati alla polverizzazione della china china,

---

(1) Op. cit.

erano attaccati di una febbre particolare, che designa sotto il nome di *febbre di china china*; ma le osservazioni dello Zimmer sono state ritenute per inconcludenti. Altri ha riferito qualche caso analogo, per certi fenomeni, ai fatti da me esposti, ma non solo non ha incontrato il favore dei medici, ma ha suscitato bensì dei sospetti, come è accaduto al Cacherè per avere riferito l'osservazione di una ragazza a cui la chinina a piccole dosi produceva ematuria, e si accusò al proposito di negligenza, perchè trattandosi di donna la mestruazione poteva confondersi colla nefrorragia. Ma questa confusione al certo non potrà accadere per i fatti da me riferiti, trattandosi nel maggior numero di uomini. Altri infine hanno citato casi di ematuria (Monneret Duchassaing ec.), ma piuttosto come oggetto di curiosità e non come fatti, che reclamano un serio esame.

Sicchè mi lusingo che le osservazioni presentate al corpo sapiente dei medeci, più numerose in questa seconda memoria, e come risultamento esclusivo della mia personale esperienza, sono sufficienti a poter convincere soprattutto gl' increduli, e a richiamare su di essi l'attenzione e l'interesse, che devono spingere il clinico alla conoscenza dei suddetti fatti, trattandosi di venire meno talvolta il farmaco il più sicuro, che la terapia possiede.

Se fatti simili, quali sono i sopraesposti, non sono stati osservati in altri luoghi marazzosi ed infetti (1)

---

(1)... Fatti simili quali sono i sopraesposti non potevano sfuggir di leggieri all'osservazione ed attenzione dei pratici, che esercitano particolarmente nei luoghi marazzosi ed infetti: (Sperimentale op. cit.).

e fuori l'ambito Siculo, non sò a quale circostanza debba riferirsi; forse il tempo e l'osservazione potranno rispondere a questo giusto ed importante quesito; posso bensì rendermi responsabile delle mie osservazioni, le quali sendo le medesime replicate colla identica uniformità, da me in precedenza con precisione e chiarezza dimostrate, ad imitazione dell'*Ippocrate Romano* mi fo ardito rispondere: *In Sicilia scribo et in aere Siculo.*

Potrei dunque francamente dichiarare, che non havvi sin qui altri, che possa contendermi il primato delle osservazioni desunte dai gravi e singolari effetti della chinina, stantechè tutti prima d'ora o ne tacquero, o li confusero con quelli della febbre miasmatica. Tuttavia, se io mal non mi avviso, stimo, che i motivi, per cui siffatto fenomeno sia sfuggito all'osservazione ed attenzione degli uomini dell'arte salutare, debbano ascriversi—al dubbio insorto sul vero rapporto del fenomeno colla causa, donde emana—alla incertezza di questo istesso fenomeno, se mai sia accidentale e ad un tempo indipendente dal morbo, che si deve combattere, o riferibile ad un'alterazione morfologica di quegli organi, la di cui funzione si mostra lesa—all'analogia nella sua espressione clinica con un accesso di febbre intermittente perniciosa non che alla rarità dei casi.

L'errore delle più triste conseguenze, in cui talvolta ci trascina la clinica, è appunto quello, che deriva dalla falsa interpretazione dei fenomeni morbosi in rapporto al significato fisio-patologico e patologico non solo, ma soprattutto in rapporto alle cause, che di sovente sfuggono all'oculata osservazione dei medici. Causale di tanto traviamiento si è la credenza, e per dir più

forte, quella prevenzione desolante, di stimare impossibile nel nostro organismo la esistenza di un fenomeno morboso sviluppatosi sotto la influenza di una data causa, a ciò indotti dal fatto sperimentale negativo sugli animali sottoposti all'azione di quel dato rimedio.

Les sciences physiques et physiologiques, dit M. Guersant, (Dict. de Méd t. 29, p. 610), et l'expérimentation sur les animaux sont d'excellents guides pour diriger le médecin dans l'étude si difficile de la thérapeutique. Mais l'observation clinique est l'unique moyen d'appréciation des effets thérapeutiques, et la statistique le seul à l'aide duquel on puisse se rendre compte de la valeur des expérimentations. Le médecin staticien ne doit jamais, toutefois, perdre de vue que dans le problème si complexe des effets thérapeutiques, il y a toujours au moins un élément de la combinaison qui nous est plus ou moins inconnu et qui nous échappe: c'est la connaissance exacte de l'idiosyncrasie ou de l'individualité, qui vient sans cesse modifier les autres éléments des calculs, et qui nous laisse toujours dans celui des probabilités.

9.) Credo indispensabile finalmente fermarmi sulla diagnosi di questo speciale avvelenamento, che omisi a torto nel primo mio lavoro fidandomi della chiarezza e precisione dei fatti esposti; ritenendo d'altronde come massima infallibile, che i fatti potranno suscitare bensì più o meno congetture per la rispettiva interpretazione, ma quasi mai dubbio sulla loro realtà, molto più quando questi vengono osservati ripetutamente in clinica e colla medesima uniformità.

I fenomeni più importanti che reclamano un serio esame, sono la *ematuria* e la *itterizia*.

La *ematuria* è il fenomeno il più costante, qualche volta esiste solo, e scompagnato sin'anco da fenomeni febbrili.

Il solo colore delle urine basterebbe per determinare la presenza del sangue, ma io non mi sono arrestato alla sola ispezione, potendosi confondere con le urine cariche di urofeina o di urocretrina. Devo dire però, che questa confusione pel caso nostro è difficile a potersi verificare, perchè il sangue è quasi sempre abbondante; mai m'è incontrato osservare una colorazione così poca da scambiarsi con quella prodotta dagli elementi coloranti delle urine. Non pertanto per vie meglio convalidare il fatto, e per togliere qualsiasi dubbio, mi sono servito dell'analisi chimica e dello esame microscopico.

Per l'esame chimico ho preferito il processo del Prof. Heller, col quale si è constatato nel modo il più evidente un precipitato fioccoso di un rosso vermiglio dapprima alla superficie del liquido, e poscia s'è depositato al fondo della provetta. Questo metodo preferito anche dal Prof. Primavera è sufficiente per farci accertare della presenza della *ematina*, la quale è stata sempre avvalorata dalla presenza dell'albumina in grande abbondanza; questi risultati sono identici con quelli di già avuti dal Prof. O. Silvestri, come potrà rilevarsi dalla II.<sup>a</sup> osserv. Ma ciò non è tutto, mentre, in conferma dei risultati ottenuti coll'analisi chimica, abbiamo quelli della microscopia, ed in ciò non risulta differenza alcuna fra i diversi esami microscopici, i quali eseguiti dallo stesso Prof. Silvestri, dal Dott. Gesualdo Clementi e da me in casi diversi, hanno fatto rilevare sempre dei globuli sanguigni in massima parte disfatti.

Questo esame credo d'essere più che sufficiente per dimostrare la presenza del sangue nelle urine, e che perciò reputo superfluo richiamare la prova chimica degli altri pigmenti, con i quali questa confusione è possibile; d'altronde, come le tante volte l'abbiamo constatato e come potrà rilevarsi dalle analisi riferite in questo lavoro, l'urina relativamente ai suoi diversi elementi ha presentato sempre la composizione dell'urina normale non esclusa la reazione; giovando qui notare che i pigmenti con i quali questa confusione è possibile (urofeina, urocretrina) si trovano per lo più in scarsa proporzione.

A corroborare questi risultamenti sperimentali, credo indispensabile richiamare i rapporti tra lo stato fisico-chimico dell'urina col parosismo chinico e lo stato del paziente.

Importa prima di tutto conoscere in quali condizioni fisico-chimiche si trovano le urine prima e dopo il parosismo chinico.— Io ho istituito questo esame nelle diverse evenienze, nelle quali ho potuto praticarlo, e l'occasione di altri quattro casi clinici analoghi a quelli, che figurano nella prima memoria e per nulla dissimili, come potrà rilevarsi dalle osserv. III<sup>a</sup> e IX<sup>a</sup>, mi han dato l'agio continuare le ricerche chimiche sulle urine, esaminandole in epoche diverse, come sarò per dire. — In generale esse nella loro composizione presentano le qualità dell'urina normale; se ne trova un esempio nell'osservazione VIII<sup>a</sup>. Sicchè la differenza tra queste urine e quelle, che avvengono durante l'evoluzione del parosismo tossico, stà nella presenza in queste ultime di due elementi estranei, che sono l'*ematina* e l'*albumina*. Si aggiungano a questi i *pigmenti biliari* i quali si osservano nelle ori-

ne, quando coesiste la itterizia. Ora i sopra detti elementi, non proprî dell'orina normale, nella loro quiddità sempre coesistono col parosismo chinico, nè si riproducono, tostochè questo si è dileguato. La febbre intermittente potrà ripetersi per un tempo più o meno lungo, ma quegli elementi nelle orine non si faranno osservare più (V.<sup>a</sup> VII.<sup>a</sup> VIII.<sup>a</sup> osserv. ecc.), ma si renderanno ostensibili se si ritornerà all'uso della chinina. Questi caratteri sono abbastanza evidenti per non dubitare della presenza del sangue; dunque l'esistenza di questo elemento è innegabile, e per le ragioni addotte non è possibile una confusione con i pigmenti normali dell'orina.

La ematuria, come conseguenza dell'azione della chinina, non è stata per il passato assolutamente sconosciuta; Melier di già l'aveva notato come un effetto dell'azione velenosa della chinina; Monneret ha veduto un caso d'ematuria; Duchassaing à la Guadeloupe ha osservato molte volte l'ematuria accompagnata d'ardore presso fanciulli, dopo la somministrazione di 75 centigrammi ad un grammo di solfato di chinina; Cacherè à la Nouvelle Orléans ha fatto simili osservazioni (1).

Io non voglio scendere alla disamina di queste osservazioni, perchè ignoro le particolarità; ma voglio concedere, secondo la credenza di taluni, che l'ematuria in questi casi sia stata la conseguenza dell'azione irritante esercitata dalla chinina sui reni o sulla vescica; nè credo di potere essere strano questo fatto, ed io ne ho osservato qualcuno, in cui si notava l'emissione d'orina accompagnata da bruciore. Or se si

---

(1) Diction: Encyclopedique—Quinine p. 229 Paris 1873.

paragonano i fenomeni relativi a questi casi con quelli descritti precedentemente, si trova una diversità rimarchevole. In quest' ultimi l' emissione dell'orina è scompagnata da qualunque fenomeno subbiettivo, l'atto del mincere è facile, e giammai stentato o doloroso; l'ematuria si osserva finchè dura l'azione della chinina, colla defervescenza del parosismo chinico si dilegua la presenza del sangue nelle orine. Avviene tutto al contrario nel primo caso: il fenomeno subbiettivo, bruciore, ardore, o dolore che fosse, esiste sempre con orine scarse, ed il sangue si mantiene più o meno lungamente, e non mai in rapporto alla durata dell'azione della chinina.

Or ammesso che la chinina spiega in taluni casi un'azione irritante sull'apparecchio genito-urinario. Domando: quest'azione locale che la chinina esercita sulla mucosa vescicale è sufficiente a poter rendere ragione della ematuria? Se l'irritazione dei reni o della vescica prodotta dalla chinina è la sola causa di questo fenomeno, non dovrebbero osservarsi costantemente presso quegli individui affetti da nefrite o da cistite, tutte le volte che loro viene somministrato il farmaco in parola? Se così fosse, dovrebbe essere veramente un fenomeno frequentissimo, perchè in questi tempi, che si abusa molto della chinina, non vi è nefrite parenchimatosa o purulenta, nè cistite, catarrale o purulenta che fosse, che non venga trattata col farmaco in discorso, nè vi è ragione in contrario, il medico trova sempre i motivi della indicazione. Io fui consultato per un individuo affetto da cistite purulenta; ebbene, ad onta dell'acutezza del morbo, dell'intensità dei fenomeni tenesmoidali, dell'abbondanza del pus nelle orine, della febbre intensa, che

l'accompagnava, del massimo deperimento, in cui era caduto il paziente in meno di due mesi, i medici avevano fatto ingojare a quel povero infermo alte dosi di chinina; e perchè? perchè ne trovavano l'indicazione, come antisettico, come antizimotico, come antipiretico, come antiossidante, insomma una spiegazione qualunque per farsi ragione. Ebbene in questo soggetto non osservai ematuria; potrei riferire all' uopo molti altri casi analoghi, oltre a numerosi fatti di nefrite parenchimatosa e suppurativa curati con dosi più o meno esagerate di chinina, senza mai avere osservato il fenomeno, di cui è parola, non escluso il caso, non molto raro, di cistite calcolosa associata a febbre intermittente.

Or se l'ematuria in certi soggetti avviene in seguito alla chinina, ad onta che i reni e la vescica si mantengano allo stato normale, ed in altri non è osservabile quantunque i sopra detti organi trovansi affetti da processo infiammatorio, non è da riferirsi, allorquando occorre nelle suindicate circostanze, piuttosto a qualche altra condizione particolare, anzichè alla sola irritazione dei suddetti organi? Ma pure voglio concedere, che il chinino in certi casi spiega un'azione irritante sull'apparecchio genito urinario; ebbene, quando si determina sotto quest'azione l'ematuria non è forse un fatto importante sotto l'aspetto clinico e terapeutico? Se la chinina, in certi soggetti, determina l'ematuria per la sola irritazione locale che produce nei suddetti organi, quando occorre presso questi individui una febbre malarica come curarla? L'ematuria, che succede all'azione di quel farmaco, non potrebbe forse compromettere la vita, se saranno necessarie alte dosi di quel farmaco? Io sono di parere

per le ragioni anzidette, che anche questi casi, ove mai esistessero, che non hanno affatto alcuna analogia con quelli, che formano l'oggetto principale di questo lavoro, debbano richiamare ancora l'attenzione del clinico, perchè non è affatto spiegabile l'ematuria per la sola azione irritante della chinina.

La *itterizia* nella sintomologia dell'intossicazione clinica rappresenta il secondo fenomeno importante sotto l'aspetto patogenetico e clinico. Essa non si osserva indistintamente in tutti i casi, ma segna piuttosto i gradi massimi di avvelenamento della chinina, e perciò incontrasi più frequentemente nei casi gravi.

Lo sviluppo della *itterizia* è rapido, ordinariamente si svolge nel periodo di reazione. La pelle diviene di un color giallo-pallido, e qualche volta di un giallo zafferano; la sclerotica acquista a preferenza lo stesso colore, di un grado più o meno intenso secondo la maggiore o minore intensità dell'*itterizia*. Il colore dell'urina non si può valutare, perchè prevalente il colore rosso bruno o colore caffè per la presenza del sangue, ma cessato questo, osservasi il colore *itterico*; contemporaneamente vi è copioso vomito di bile, e le feci non si mostrano mai scolorate. La persistenza dell'*itterizia* è breve, ordinariamente infra i 15 giorni si dilegua.

Questa *itterizia* anzicchè *epatogena*, da taluno potrà ritenersi come *ematogena*. Il momento etiologico appresta un criterio favorevole. Tenendo presente la sua rapida manifestazione senza fenomeni locali subiettivi nè obbiettivi al fegato, il difetto di uno scoloramento completo delle feci, la presenza della ematina e dell'albumina nelle urine, lo credo, sono criterî di qualche valore per farci inclinare a credere,

che questa itterizia possa avere origine dalla distruzione dei globuli sanguigni. È fuor di dubbio, che la chinina in questi casi agendo come sostanza settica al pari di altri elementi ( come il morso della vipera, la septicemia, la febbre gialla ec.) favorisce la trasformazione in pigmento biliare della materia colorante ematica; e trova questa spiegazione appoggio nella presenza di corpuscoli sanguigni nelle orine in massima parte disfatti. Senza escludere l'azione dissolvente della chinina in questi casi, ritengo che la sua prima azione è paralizzante su i centri nervosi vaso-motori, a cui si riferiscono il resto dei fenomeni osservati nel parossismo, e perciò opino avere più valore la mia ipotesi di considerare la itterizia come epatogena, riferibile a congestione vaso-motoria del fegato; che agendo sulla attività delle cellule epatiche si determina una policolia, la quale produce la itterizia per il passaggio nei vasi sanguigni e linfatici di una porzione della bile prodotta in eccesso; è spiegabile perciò in un modo più naturale il vomito di bile e la diarrea biliosa per l'abbondante versamento dello stesso nel duodeno.

La itterizia coincide sempre con la ematuria; succede, come abbiamo detto, all'azione immediata della chinina, fa parte prevalente dei sintomi del parossismo chinico; si dilegua ordinariamente in pochi giorni, o pure persisterà più o meno lungamente se i parossismi chinici si ripeteranno. Ma cessato l'uso della chinina, non si manifesterà più nuova itterizia, quantunque gli accessi della febbre intermittente persisteranno.

Da quanto ho esposto si potrà adunque conchiudere, che i sopra detti elementi morbosi costituiscono la espressione sintomatica la più importante della intossicazione per la chinina. Essi si legano indubita-

tamente all'azione di questo farmaco, la loro presenza è passeggera, si ripetono quante volte la suindicata droga viene somministrata, e non si manifestano con gli accessi della febbre intermittente, che precedono la somministrazione della chinina, nè con quelli che seguono ad un parosismo chinico (v. osservazioni).

Del resto dei fenomeni, che si osservano nel corso del parosismo, non ci occupiamo isolatamente, non presentando particolare considerazione come i precedenti, ma l'ipotesi che la chinina in questi casi esercita un'azione paralizzante su i centri vaso-motori, e l'anemia che ne risulta, danno abbastanza ragione degli altri fenomeni, fra i quali è prevalente la febbre più o meno grave.

Importa adesso esaminare, per quanto ci è permesso, lo stato organico e funzionale del fegato, dei reni e della vescica.

Mi sono ancora seriamente occupato della sede dell'emorragia dell'apparecchio genito-urinario, e per conseguenza dello stato anatomico degli organi rispettivi.

La fonte di questa emorragia desunta dai soli caratteri chimici e microscopici delle urine è difficile a determinarsi, e sebbene la reazione acida delle stesse, il colore rosso bruno o nerastro che presentano, la perfetta miscela del liquido sanguigno colle urine, ed il poco o niun sedimento limitano più per una nefrorragia, anzichè per una urocistorragia, pure non possono sfuggire al serio esame della critica. Ma se questi diversi caratteri si mettono in rapporto con quelli, che hanno diretta dipendenza dai reni, quali sono principalmente il peso doloroso alle regioni lombari, e l'abbondanza delle urine miste a sangue, non è

è da mettersi in dubbio la sede renale della suddetta emorragia; mentre da parte della vescica non abbiamo mai notato alcun fenomeno subbiettivo nè obbiettivo.

La struttura anatomica dei reni è frattanto normale, non esiste alcun processo morboso persistente apprezzabile all'esame clinico, tanto meno all'esame chimico.

Fra gli esperimenti chimici precedentemente rassegnati, all'occasione della ematuria, alcuni sono stati da me eseguiti fuori la sfera dell'azione tossica della chinina, ed allora mi hanno dimostrato la integrità di questi organi. Sebbene tutte le osservazioni di già segnate appalesano senza luogo a dubbio questo fatto, pure volli esaminare le urine dell' osserv. IX<sup>a</sup> dopo 24 ore di un accesso tossico, e quelle dell' osserv. III<sup>a</sup> dopo due mesi, ed ebbi a rilevare gl' identici risultamenti di quelli ottenuti per l' avanti, e dei quali l' osserv. VIII<sup>a</sup> ne offre un esempio, cioè, urine normali senza traccia alcuna di alieno elemento apprezzabile coll' analisi chimica e microscopica.

D'altronde posso riportare, come altro argomento di prova, che la maggior parte dei soggetti riferiti in questo lavoro, e che rappresentano tanti fatti d'intossicazione chimica, godono la più perfetta salute, nè hanno presentato mai, finchè sono stati sotto la mia direzione, alcun fenomeno morboso subbiettivo, nè obbiettivo relativamente a malattia di reni. Ed a questi fatti aggiungo un altro argomento desunto dal reperto anatomico. — Moriva in Catania l' anno 1875 in seguito a lunga e penosa malattia organica di cuore il Barone Vagliasindi, che forma l' oggetto dell' osserv. X<sup>a</sup>, due anni dopo la sofferta intossicazione. La sezione fu praticata dal mio collega Sig. Toscano. Si trovò il cuore con ipertrofia generale (cuore bovino) una

valvola della bicuspidale accorciata e callosa, l'altra più grande si accomodava al difetto della prima; il tessuto del cuore in via di degenerazione grassa. Fu mia cura allora esaminare lo stato anatomico dei reni, il quale era perfettissimo, senza mostrare traccia alcuna di alterazione nella sua tessitura, eccetto di un poco di stasi per il ritardato circolo venoso sotto la dipendenza della lesione del cuore. Parmi adesso più che dimostrato lo stato normale del rene dai caratteri di sopra segnati, e dalla negazione assoluta di una forma sintomatica relativa ad un processo morboso qualunque.

Lo stesso posso dire del fegato per rapporto all'*itterizia*.

La rapida apparizione della stessa, la sua corrispondenza con gli accessi della tossicemia clinica, l'assenza di fenomeni locali subiettivi ed obbiettivi riferibili ad uno di quei processi comuni acuti e cronici, con cui la *itterizia* frequentemente coincide, la integrità insomma del fegato prima e dopo le sofferte intossicazioni, bastano per non mettere in dubbio lo stato sano di quest'organo; e riferire quel disturbo funzionale ad un processo morboso transitorio come per lo avanti ho significato.

Dopo aver analizzato singolarmente i fenomeni prevalenti della intossicazione clinica, è indispensabile adesso considerarli complessivamente, per studiare con quale *altra malattia* potrà possibilmente confondersi.

La possibilità morbosa, che presenta molta analogia con la stessa, è la *febbre intermittente*.

La differenza, che passa tra gli effetti della chinina e quelli del veleno malarico, si desume da quei criterî, che sono la necessaria conseguenza dei fatti.

Non vi è dubbio, che corre molta analogia tra gli effetti dell'azione deleteria della chinina, e quelli del veleno malarico. La forma clinica della prima complessivamente riguardata, non che il modo come si sviluppa e compie le sue fasi, non lascia a dubbiare che possa dipendere da quest' ultimo; ma questa incertezza onninamente sparisse di fronte alla patogenesi.

I fenomeni morbosi dipendenti dall' azione tossica della chinina sono per la loro intensità, durata e termine subordinati esclusivamente all'azione della stessa. Talechè lo sviluppo del parosismo febbrile stà in continuo nesso genetico con la causa chinina, e l'infermo febbricitante e presenta quei fenomeni di già noti, finchè dura l'influenza di questo farmaco. Infatti la febbre con tutti i fenomeni concomitanti o non si osserva più, o si protrae, o cresce in intensità, secondochè sia stata rimossa la causa, o pure siasi continuato l' uso della chinina a dosi minime o ordinarie.

Osservo inoltre, che la confusione tra la febbre malarica e la febbre clinica, poteva essere possibile a parità di circostanze, e specialmente esistendo, se non identità, almeno analogia tra la forma sintomatica di esse; tanto essendo possibile per le febbri intermittenti comitate, le quali possono vestire forme assai svariate e le più strane, non esclusa quella propria della intossicazione clinica; facile quindi ad accadere trattandosi di febbre intermittente ittero-ematurica. È d'uopo però qui dichiarare, ed il lettore potrà desumerlo dalle osservazioni qui annesse, che non mi è stato dato mai osservare tali caratteri nelle febbri intermittenti prima della somministrazione della chinina, nè in quelle che si sono continuate dopo uno avvelenamento della stessa.

Aggiungo ancora, che le febbri intermittenti da

me trattate sono state tutte semplici, ad eccezione della prima osservazione, che fu perniciosa ma non comitata. Così essendo, non è possibile una confusione tra gli effetti della chinina con quelli del veleno malarico a parvenze semplici, come non lo è per tutte le febbri gravi comitate, che si allontanano per la loro forma clinica da quella dell'intossicazione per la chinina. Invero quale analogia passa, tra le febbri intermittenti malariche registrate in questo lavoro, nelle quali la espressione sintomatica è limitata alle sole modificazioni della termogenesi, con le note particolari degli stadî relativi al parosismo della febbre intermittente semplice, e la febbre successa all'azione pirogena della chinina, quando nella prima mancano tutti quei fenomeni morbosi speciali a quest'ultima causa, fra i quali sono prevalenti la *ematuria* e la *itterizia*, di cui mi sono occupato precedentemente?

Laonde ne deriva che se per poco ci esimiamo dalla somministrazione di questo farmaco, la febbre intermittente semplice continuerà nella sua primordiale semplicità e sgombra affatto dei fenomeni lamentati in quella, che segue immediatamente all'azione della chinina. Sono più eloquenti e superiori a qualunque ragionamento le osservazioni cliniche riferite in questo lavoro, le quali dimostrano con tutta evidenza, che le febbri intermittenti, che si sono trattate, mai hanno presentato la forma comitata ematurica, nè ittero-ematurica. Arroge all'anzidetto altra prova clinica di grande conseguenza, che si trova menzionata nell'ossey. X<sup>o</sup>, dimostrante, che tali risultamenti tossici del farmaco in parola anche emergerebbero, quante volte preventivamente come profilattico fosse somministrato; il quale assunto viene spalleggiato dalle feb-

bricitazioni malariche recidive di un altro paziente (osservazione III<sup>a</sup>), che con cinque centigrammi di solfato di chinina dato dai congiunti all'insaputa del paziente, e quando non aveva più febbre, dopo qualche ora svilupparono un parosismo chinico di non lieve intensità accompagnato ad ematuria ed itterizia.

Pare adunque da non potersi mettere in dubbio, che questa forma morbosa speciale si lega all'azione tossica della chinina e non a quella del veleno malarico, come risulta dai rapporti di causalità e dalle forme delle intermittenti, in cui è stato osservato da me questo avvelenamento; su quali argomenti non credo che alcuno possa dare giudizio in contrario.

Dall'anzidetto nasce per giusta illazione, che le mie osservazioni cliniche, corroborate oramai da una casuistica più estesa, sanzionano solidalmente la conclusione, *che tal'effetti si sono confusi con quelli della febbre miasmatica, che si voleva combattere, e sono così trascorsi, inavvertiti ed indistinti* (1). E qui cade in acconcio ripetere quel grande assioma di Cullen, che in Medicina vi sono più fatti erronei che teorie false.

#### § V.

I fatti esposti mi han fornito argomenti a favore delle seguenti conclusioni patologico-cliniche.

1.°) La chinina non è per se stessa un veleno; una lunga esperienza lo ha dimostrato. Ma essa, come ogni

---

(1) «... E forse questo addivenuto perchè tali effetti si sono confusi con quelli della febbre miasmatica che si voleva combattere, e sono così trascorsi inavvertiti e indistinti?» (Sperimentale oper. cit.)

altra droga, può divenirlo in ragione della sua quantità. Era questo un fatto conosciuto; ma non il solo, poichè ve ne ha ben altri registrati in questo lavoro, che dimostrano, come questa sostanza, sotto speciali influenze estranee al consumo eccessivo della stessa, spiega un'azione eminentemente velenosa; e tanto nell'uno come nell'altro caso la forma clinica dello avvelenamento è diversa, siccome è stato a sufficienza dimostrato. Nel fatto speciale, che mi occupa, ho escluso sperimentalmente ogni influenza, che possa dipendere dalla cattiva bontà del farmaco non solo, ma ben anco dalle altre condizioni affini; non mi resta adunque, che studiare alla meglio, sotto quali condizioni si determina la sua azione tossica. Tale ricerca non è senza ostacoli, e perciò non ho la pretesione di credere risolta la quistione con quelle congetture, che sarò per esporre; le quali quantunque si volessero ritenere per tali, pure non lasciano di avere un lato del vero, non essendo che una legittima conseguenza dei fatti clinici stessi. Forse altri, più fortunati di me, potranno dare più ampia e più fondata spiegazione, ma ciò non toglie nulla alla veridicità del fatto clinico.

Il punto più oscuro e più controverso della patologia è il rapporto, che lega i morbi colle cause, ed il modo come queste agiscono. Possiamo dichiarare francamente sotto questo riguardo, che oggi non se ne conosce più di quanto ne sapevano i nostri antecessori. — Ritornando sull'argomento ecco i miei pensieri.

Le cause prime, che favoriscono questa speciale azione della chinina, esistono nell'individuo: la *individualità in antitesi coll'azione fisiologica della chinina*.

Questa individualità è rappresentata da condizioni fisiologiche particolari, le quali, in certi soggetti, oppongono minore resistenza all'azione di questi farmaci. L'esperienza sola fa constatare, in generale, queste anomalie organico-vitali, che la ragione isolata dalla detta esperienza non potrà affatto a priori giustificare. Queste condizioni, che si allontanano dall'ordine naturale fisiologico, non sono sempre congenite, talvolta lo sono; ma spesso si suscitano in seguito ad uno stato patologico, che travaglia l'organismo più o meno lungamente, ed allora i poteri della vita, morbosamente influenzati, deviano dalla norma fisiologica. Applicando queste nozioni generali di fisio-patologia al caso concreto, trovo, a mio credere, il motivo della differente eccitabilità organica. Così solamente possiamo renderci ragione perchè, in taluni individui, l'avvelenamento per la chinina corrisponde colla prima somministrazione, ed in altri dietro il consumo più o meno grande della stessa. Si comprende in queste due circostanze la differenza, che separa i primi dai secondi. Nel primo caso, attesa la integrità dell'organismo, deve riferirsi con tutta probabilità ad una sua speciale deviazione congenita; non così nel secondo caso, che avendo per più o meno lungo tempo tollerato bene il farmaco in parola, vien meno, dopo che l'organismo è stato deteriorato dall'azione ripetuta del veleno malarico; e perciò è da credere, che la mutazione dell'eccitabilità organica in quest'ultimo caso è avvenuta sotto la influenza di quell'agente infettivo, che per la sua continuata e ripetuta azione ne ha di già modificata la costituzione, e gli atti organici naturali; e perciò la funzione modificata, la resistenza organica in difetto, la reazione agli agenti esterni o estinta, o singolarmente deviata.

Ciò che noi osserviamo per la chinina nel caso concreto, l'esperienza lo ha dimostrato per molte altre droghe, le quali, quantunque non velenose, pure lo addivengono per taluni soggetti. Infatti si conosce, come pochi centigrammi di rabarbaro, di oppio, di digitale etc. in opposizione alla loro azione terapeutica, han prodotto fenomeni di avvelenamento così gravi da far temere della vita del paziente, e compromettenti pel medico, *post hoc ergo propter hoc*. Il volgo va sèmpre alla spicciolata, l'accusa di un errore commesso, condanna l'indicazione, o il tempo non opportuno; insomma compromette la sua riputazione (se novizio dell'arte medica), se ad onta della sua operosità ed arguzia ad un tempo, non sarà, già conscio di quei strani risultati, pronto a darne una spiegazione. Questo caso nella pratica non è raro, spesso lo incontriamo con le sostanze le più innocenti; e, non lo riterrà per strano, chi specialmente ha il beneficio di un esteso esercizio clinico, senza calcolare che oggimai questo fatto forma parte del patrimonio della scienza clinica e terapeutica. Invero quello che noi constatiamo nelle diverse specie di animali, in rapporto agli effetti contrari di alcune sostanze della stessa natura, senza dubbio possiamo ammetterlo per gl'individui della medesima specie, ed a preferenza per quella umana. Sebbene nelle due circostanze vi siano ragioni fondamentali diverse nel loro modo di essere, non escludono però la possibilità di un risultamento contraddittorio negl'individui della medesima specie. Nel primo caso, è vero, vi concorrono molti elementi, che trovansi in opposte condizioni col secondo: proprietà anatomiche e fisiologiche diverse, condizioni che mantengono la vita animale dissimile, e per

conseguenza è naturale il credere che in ciascuna specie la resistenza di opposizione è diversa; così ciò ch'è veleno per un animale, non lo è per un altro, che non appartiene alla specie del primo; tal'è per esempio l'alcool e l' aloe per il cane, il prezzemolo per i pappagalli, l'essenza di bergamotto per le cimici, la quassia per le mosche ec. Ma nel secondo caso, ch' esistono, *ceteris paribus*, uguali proprietà anatomico-fisiologiche, bisognerà ammettere una differenza nel grado di eccitabilità dei diversi tessuti organici, e perciò una modificazione nel modo di essere delle proprietà vitali di taluni tessuti elementari, i quali o per grado diverso di eccitabilità naturale, o perchè vengono modificati nella struttura elementare dall'azione di cause morbose, la loro resistenza organica vitale si allontana dall'ordine comune, e perciò reagiscono diversamente ed in opposizione all' azione terapeutica e fisiologica di quella data sostanza, che vi esercita azione elettiva. Così solamente si potrà spiegare come un individuo cade in convulsione lipotimica all'odore del citriolo, del mellone, o dell'aglio ec. o è colpito da forte parosismo febbrile con itterizia alla vista o all'odore di fave verdi, o incontra gli effetti di un forte avvelenamento in seguito al farmaco il più innocente.

Questi strani effetti non riferibili alla natura della droga usata, non potranno spiegarsi senza ammettere una speciale *individualità* dotata di proprietà fisiologiche particolari, che in larga scala si conferma dalla azione, che spiega una medesima causa fisiologica o morbosa sopra diversi individui, i quali, sottomessi a quella influenza, presentano un grado differente di suscettibilità, una resistenza in grado diverso, e perciò un effetto dissimile ed opposto. « La principale di que-

ste condizioni è l'eccitabilità diversa di grado nei diversi organi rispetto agli stimoli o alle cause, anzi ciò che più è la diversa eccitabilità di un dato organo nei diversi individui, o nelle fasi infinitamente varie del medesimo individuo. Il miasma palustre è di certo la causa delle febbri intermittenti, ma questa causa ora produce un effetto, ora un altro, ora lo produce, ed ora rimane inoperosa, e ciò sia detto di tutte le cause delle malattie. Non c'è adunque una relazione costante tra la causa e l'effetto, non possiamo dunque fondare nessuna legge, perchè la legge suppone costanza, identità di relazione tra gli elementi di uno o più fenomeni (Tommasi) (1). »

Aggiungiamo all'anzidetto, che quanto da noi si osserva isolatamente in rapporto ad un individuo, sovente è apprezzabile in ugual maniera su tutti o sulla maggior parte degli abitanti di una data regione; allora è da credere, senza dubbio, che l'individualità venga modificata da una causa comune e costante. Invero l'influenza climatica di un luogo, e talvolta la natura degli alimenti, o la particolare educazione modificano lo sviluppo fisiologico di taluni apparecchi, specialmente quello dell'innervazione, e perciò il grado diverso di eccitabilità, e la resistenza agli agenti esterni si allontanano dal tipo fisiologico ordinario. Senza queste condizioni speciali, non si potrà spiegare la frequenza e l'endemicità di talune malattie e di alcune modificazioni fisio-patologiche relative, esistenti in certi luoghi.

Ci fermiamo su queste particolarità per avere tro-

---

(1) Prolusione, qualità e confini del sapere in Medicina e metodo per conseguirlo.— Morgagni Disp. 1<sup>a</sup> 1874 — Napoli.

vato frequente l'intossicazione chinica in alcuni paesi. Vizzini, fra tutti i paesi delle provincie di già cennate, dà il maggior numero; Lentini e Scordia, dominati assai più da malaria, non ci presentano quella frequenza, quantunque il consumo della chinina ivi sia eccessivo. Sicchè pare, che i fatti d'intossicazione chinica da me constatati in Catania ed in vari paesi della sua provincia e di quella di Siracusa, non abbiano affatto apprezzabile relazione colla natura del suolo del paese, sia che fosse influenzato o nò da malaria, sia in ragione della maggiore evoluzione del veleno malarico; avendone ancora osservato nei paesi siti sulle falde meridionali dell'Etna (Nicolosi). A dire il vero, io ignoro, se mai esistano condizioni speciali nella natura del clima, che possano favorire l'incompatibilità del farmaco, modificando il grado di eccitabilità della costituzione organica, specialmente per Vizzini, ove questi casi, a parità di circostanze, sono più frequenti; o almeno sono di quella natura, che sfuggono alle nostre indagini cliniche. Però è indubitato come si rileva dalle risultanze, che queste modificazioni organiche non dipendono dalla natura vulcanica del suolo come quello di Catania, di Randazzo e di Nicolosi, nè dalla natura calcarea dello stesso, come quello, ove sono stanziati Vizzini (1), Lentini (2) e Carlentini.

Lo sviluppo di casi identici in luoghi tutto affat-

---

(1) Il terreno, su cui giace Vizzini, appartiene alla formazione degli Appennini, e trovasi costruito sopra un calcareo subordinato alla medesima formazione; e nelle adiacenze su grande estensione riscontransi basalti e tufi basaltici—Hoffmann; Geognostische Carte von Sicilien.

(2) Il terreno appartiene alla formazione terziaria—Calcareo di Siracusa—Nelle vicinanze, sud est, basalti—Hoffmann.

to differenti per topografia, per natura di suolo e per clima, esclude ogni condizione favorevole relativa ai diversi paesi citati. Escluse queste diverse condizioni perchè inaccessibili ad ogni apprezzamento sino al presente, la sola, e credo essere la più importante, avuto riguardo alle diverse circostanze, di cui abbiamo tenuto conto, che occasiona l'incompatibilità di questo farmaco, è riposta in una *speciale individualità*, che sotto la *intossicazione malarica* si pronunzia più o meno tardivamente: La è appunto questa, come in precedenza ho dimostrato, che sviluppa nell'organismo tanta speciale incompatibilità. Dunque, secondo le mie osservazioni, la intossicazione malarica sarebbe la causa determinante. Sono portato a questa conclusione dal perchè tutti i casi da me osservati in Catania, Vizzini, Lentini, Randazzo, Nicolosi, Misterbianco ecc. sono stati individui che hanno frequentato più o meno luoghi paludosi. Cosicchè, se condizione speciale esiste relativamente al suolo, deve essere in quello, in cui il veleno malarico si svolge, o deve dipendere dalle diverse circostanze addizionali che favoriscono lo sviluppo dell'agente deleterio. Io non sono lontano di credere ad una simile congettura, perchè così potrei rendermi ragione della frequenza maggiore dei casi d'intossicazione clinica più in taluni paesi, anzichè in altri, perchè ove mai questa condizione particolare veramente esista nella natura del luogo, più che in altro dovrà risiedere nella natura di quei terreni, che generano il veleno malarico, donde provengono tutti i casi osservati in Vizzini, Lentini, Randazzo, Catania ecc. Questa mia maniera di vedere è una induzione, e mi credo autorizzato sino al presente poter affermare, di non essere possibile precisare quanta influenza spieghino a mo-

dificare anormalmente lo stato funzionale della costituzione organica — le ripetute intossicazioni malariche—il consumo stragrande dei preparati di chinina— e con particolarità la natura dei luoghi, ove si contrae il veleno malarico. Talune influenze del clima sulla costituzione organica sfuggono al nostro esame: sono in molti luoghi malattie endemiche, vizî organici, affezioni psiche predominanti, di cui s'ignora la causa. La climatologia sotto il rapporto igienico e patologico presenta ancora immense lacune, e frattanto è lo studio il più importante, ed il solo, che ci possa dare risorse fondamentali per migliorare la costituzione organica, e preservarla dall'influenza nociva di molti elementi. Il certo si è, come l'esperienza lo ha fatto conoscere, che molti fra gli apparecchi organici, e specialmente quello d'innervazione, subiscono la più grande influenza dalle diverse circostanze climatiche. Nè si potrà giudicare diversamente, quando si riflette, che la sola distanza di tre a dieci chilometri è sufficiente a dare un carattere diverso nel morale e nel fisico degli abitanti, quantunque le condizioni del vivere sociale siano uguali.

2.º) Dalla esposizione delle precedenti osservazioni e dalle considerazioni fisio-patologiche esposte risulta ad evidenza, come in certi casi, e sotto condizioni particolari, individuali, fisiologiche e morbose, i preparati di china e tutti i sali di chinina indistintamente agiscono come *elemento pirogeno*. — La rapida sopravvenienza dei fenomeni morbosi all'azione dei suddetti farmaci, la natura di questi fenomeni, le conseguenze, che minacciano in un grado di maggiore intensità, fan concepire, che l'azione della chinina in questi casi sia eminentemente *tossica*.

Considerando poi lo sviluppo contemporaneo di molti fenomeni morbosi relativi ad organi diversi, dipendenti dal medesimo processo (congestione), mi fa credere, che l'azione prima si spiega su i centri del sistema nervoso vaso-motore, su cui esercita un'azione neuro-paralitica. Se la chinina ha una influenza favorevole sulla febbre intermittente, perchè agisce sopra i nervi vaso-motori, si potrebbe credere, che nei casi particolari da me riferiti l'azione sua sia opposta e contraria. Ma della prima azione non si conosce niente di positivo, e convenghiamo col Vulpian essere un'asserzione temeraria (1). Ma dell'azione, che spiega in queste nostre osservazioni, c'è forte appoggio la natura e l'istantaneo sviluppo dei fenomeni morbosi dianzi descritti.

Certo, che le opinioni dei pratici sopra l'azione fisiologica e terapeutica della chinina differiscono, e qui non è il caso scendere in questa disamina; ricordo solamente, di non poter negare a questo farmaco un'azione speciale sopra il gran simpatico o sistema dei nervi ganglionari, di cui n'eccita, e regola l'esercizio delle funzioni periodiche legate alla nutrizione, alle secrezioni ed alla crescita organica.

Si conosce dalle esperienze di Bernard e di Brown Sèguard, che queste funzioni han rapporti intimi con siffatta porzione del sistema nervoso; le irritazioni di questi nervi producono raffreddamenti e pallore, mentre la sezione e la distruzione di essi sviluppono un accrescimento di calore e rossezza. E conosciamo ancora più esplicitamente, secondo le ultime esperienze, che la protuberanza annulare ed i peduncoli cere-

---

(1) Leçons sur l'appareil vaso-moteur—Paris 1875 pag. XI.

brali hanno, come il Prof. Schiff l'assicura, un'azione incontestabile sopra i vasi dei visceri toracici e addominali; nè queste esperienze sono isolate; ma trovansi uniformi a quelle di altri eminenti fisiologisti.

Sono noti i fenomeni di congestione vascolare, che si producono nella cavità addominale, e in particolare nel fegato e nei reni, pizzicando il pavimento del 4.<sup>o</sup> ventricolo (Bernard); l'emorragie pulmonali consecutive alle lesioni sperimentali di certe parti dell'encefalo (Brown Sèguard); la dilatazione più o meno marcata de' vasi addominali dopo la sezione delle parti superiori dell'istmo encefalico al livello dell'aquidotto di Silvio e dei tubercoli quadrigimelli (Vulpian) (1).

Se quanto si constata con le suindicate esperienze presenta analogia con i fenomeni morbosi dei visceri addominali e toracici consecutivi all'azione tossica della chinina, certo che non mi si potrà contrastare il concetto sull'azione tossica della stessa. Essa in questi dati casi dovrà spiegare su i centri nervosi vaso-motori un'azione analoga a quella delle suddette lesioni; senza di che non si potrebbe rendere ragione dello sviluppo contemporaneo delle congestioni addominali (del fegato e dei reni), del vomito e della diarrea.

Alcuni, poggiati su i risultamenti sperimentali ottenuti con la chinina, han voluto provare, che la stessa non esercita alcuna azione eccitante sul sistema nervoso vaso-motore, senza riflettere che dal fatto sperimentale a quello clinico corre grande distanza, e ciò che lo sperimento prova, non può sempre essere paragonato ai fatti, che la natura spontaneamente pre-

---

(1) Op. cit. p. 215.

senta e quel che più in condizioni diverse. Confesso, che la mia spiegazione non toglie tutte le difficoltà, ma credo essere la più soddisfacente, circoscrivendomi a questi casi particolari. Certo questa analogia non potrà aversi così chiaramente, se vogliamo desumerla isolatamente dall'azione, che lo stesso farmaco esercita, quando viene applicato a diversi animali. Esiste una immensa discordanza non solo fra le diverse specie animali, ma sibbene fra gl' individui della stessa specie; sicchè i risultamenti avuti colla pratica sperimentale non possono servire di guida per applicarli all'uomo.

Dietro il precedente esame, resta a sufficienza provato, secondo la mia opinione, che la chinina spiega la sua azione su i centri nervosi vasomotori, e nel caso, di cui mi occupo, lungi di limitarsi ad un'azione favorevole, come nella generalità dei casi, spiega un'azione tossica, sui quali agisce per l'intermezzo del sangue e produce su i vasi addominali e toracici quello, che avviene nella paralisi di questo sistema centrale, in seguito alle sezioni sperimentali; oltre l'azione dissolvente, ch' esercita sul liquido sanguigno, che lo modifica prontamente, e lo rende sciolto. Nè credo, dietro le osservazioni riferite, che alcuno dubiti dell' azione tossica dei preparati di chinina, i quali indistintamente mostrano la particolare condizione di spiegare un'azione tossica, anche a minima dose, e che non è affatto necessaria una eccessiva quantità, come ho dimostrato.

Ora quale relazione esiste fra queste nostre osservazioni cliniche e l'esperienze fatte sull'organismo animale colla chinina a grandi dosi o meglio a dosi velenose? In quest'ultimo caso la chinina abbassa la temperatura paralizzando il centro motore della circo-

lazione come avviene in seguito ad ogn'altro veleno cardiaco-vascolare.

Sicchè l'esperienze del Giacomini fatte a Padova, da Melier e Magendie, da Binz, Block, Briquet, Lewizk, Kerner ec. non hanno alcuna relazione con i nostri fatti clinici. Infatti la storia relativa agli avvelenamenti, quella raccolta dalle esperienze fatte sugli animali, ed i fenomeni osservati sull'uomo in seguito alle grandi dosi, noti sotto il nome di *chinismo*, dipendono dall'azione tossica, che spiega la chinina per la sua eccessiva quantità, perchè già l'organismo è saturo di chinina, e perciò avvengono in un modo più o meno intenso fenomeni d'intolleranza espressa con una reazione febbrile più o meno marcata, come è stata osservata da Zimmer ed altri; caso ben diverso da quello, di cui ci occupiamo, il quale sotto il punto di vista clinica non ha nessuna analogia.

Nelle pratiche sperimentali i fenomeni avvengono in seguito alla saturazione dell'organismo; ma nel caso nostro il fatto è ben diverso; la chinina ad ogni costo è un veleno, che uccide subitamente paralizzando i centri della vita vegetativa, anche a minime dosi. Sicchè i diversi accidenti avvenuti in seguito alle alte dosi di chinina, come l'amaurosi incompleta e non persistente (Briquet, Graeff), l'emorragie pulmonari, la porpora emorragica (Gazzette des Hopitaux (1867 e 68), l'albuminuria ed il catarro vescicale (Briquet), la follia (Trousseau, Tomaselli), un violento spasmo dello sfintere uretrale (Cantani), la febbre, di cui parla Breteauneau (2), Zimmer ec. non hanno

---

(1) Leçons sur l'appareil vaso-moteur — Paris 1875 p. 521.

(2) Trousseau traité de thérapeutique — Paris — p. 336 —

analogia con quella forma nosologica sempre costante da me osservata, e non in relazione alla quantità della chinina.

La teoria sull'azione *ipercentica* della chinina del Seè e di molti altri è applicabile più all'azione tossica della chinina per la sua quantità, che alla sua azione terapeutica.

L'esperienze intorno all'azione dei rimedi eseguite sugli animali non sempre trovano la medesima corrispondenza sull'organismo dell'uomo. Nelle diverse specie di animali esistono tali e tante diverse condizioni da mettersi in calcolo, le quali modificano immensamente l'azione dei rimedi. Se talvolta si rincontra analogia, non potrà ritenersi come regola generale applicabile a tutti i casi; e perciò dall'azione, che spiegano le droghe diverse sul coniglio, sulle rane, sul cane ec.; non si potrà avere argomento sicuro per poterle applicare all'uomo.

Si è detto ancora che la chinina è antiossidante (Binz, Harley, Schulte ec.), che arresta i movimenti amiboidi dei corpuscoli bianchi del sangue, impedisce la emigrazione dei suddetti corpuscoli, e quindi utilissima nella piogenia, secondo i lavori del Conheim; ed ancora si è andato più avanti asserendo che diminuisce la consumazione organica, donde le modificazioni del polso e della temperatura. Ebbene queste e tante altre esperienze non concordano, nè possono applicarsi all'azione tossica, che la chinina spiega in casi analoghi a quelli riferiti, ove come potente causa *pirogena* accende, ed aumenta la combustione e la consumazione organica. In questi casi, lungi di eccitare e regolare l'esercizio delle funzioni del gran simpatico ne paralizza la sua azione, ond'è d' ammettersi, che quella

affinità particolare, che ha ciascun farmaco per certe parti dell'apparecchio d'innervazione, e che in regola generale è salutare, sotto certe date condizioni fisiologiche o morbose sovente non ben determinate, è velenosa. Noi ignoriamo quali siano queste condizioni speciali, ma esistono senza dubbio nell'individuo, favorite dall'azione di cause morbose, che alterano profondamente lo stato organico, e modificano diversamente lo stato di sua funzionalità. Questa spiegazione, congetturale forse, trova una ragione di più nell'azione antipiretica causale della chinina, come si è detto, la quale si conserva sempre. Per questo fatto bisogna credere, che il potere fisiologico e terapeutico della chinina è complesso; i risultati diversi dello sperimento e della clinica, donde le opinioni dei pratici sull'azione della chinina numerose e contraddittorie lo confermano, e non sono lontano dal credere, che un giorno queste mie idee saranno pienamente confermate da nuove ricerche.

Continuando ancora sull'azione della chinina, trovo fra i partigiani alcuni, i quali sostengono che la stessa esercita un'azione depressiva sulla temperatura animale, altri, ch'estendendone l'applicazione a quasi tutte le malattie acute febbrili proclamano questo medicamento come antipiretico universale (Liebermeister). E sono notevoli a questo proposito l'esperienze di Lewisky de Kasan fatte nel laboratorio del Prof. Hering. Egli somministrando dose elevata di chinina ai conigli notava un abbassamento uguale della temperatura profonda e superficiale sino alla morte (1). Quali differenze non passano fra queste esperienze e

---

(1) Colin — Etude sur les sels de quinine—Paris 1872. \*

le nostre osservazioni cliniche? Se all' uomo sano si desse tanta chinina per produrre l'avvelenamento, avverrebbe lo stesso come sull' animale? L'azione fisiologica della chinina sul cane, sul coniglio ecc. è analoga a quella che si produce sull'organismo umano?

Tralascio d'intrattenermi su queste e tante altre quistioni, le quali meritano essere più ampiamente illustrate, e che mi farebbero sortire fuori dell'argomento propositomi; sarebbe d'altronde questo esame oltremodo serio e difficile, trattandosi di applicare alla patologia i risultati dello sperimento.

La fisiologia sperimentale estende tutto giorno le sue pratiche, e cerca rendersi conto della maniera d'agire di questo farmaco; ma l'osservazione clinica, non meno attiva della prima, estende ogni ora il campo delle sue osservazioni, e mostra come l'azione della chinina, a parte dell'antimalarica, sia del resto dubbia e contro la causa piretogenetica in generale, e come antizimotica.—I fenomeni, che risultano dalle alte dosi di un medicamento, non forniscono necessariamente il tipo della sua azione fisiologica, e non sarebbero l'espressione del bene, che si possa ricavare in terapeutica, ma del danno che ne possa avvenire. Mi piace ripetere qui col Delinoux de Savignac (1): che i grandi medicamenti, come la chinina, non hanno un modo unico di azione; che la dose, il genere, la durata di applicazione, l'opportunità ecc, la fanno infinitamente variare. È ciò che doveva necessariamente avvenire per la chinina, agendo sopra reattivi così suscettivi d'impressione, così mobili, come gli organi circolatori e nervosi; non può esservi

---

(1) Dictionnaire Encyclopédique des sciences Médicales — Paris — Quinine.

uniformità nella natura e l'espressione dei fenomeni là, ove non vi ha uniformità d'impressione; e la teoria che non vedrebbe negli alcaloidi della china china che degl'ipostenizzanti, dei debilitanti, degli stupefacenti, sarebbe così abusiva quanto quella che ne farebbe esclusivamente tanti agenti d'eccitazione.

A voler dare però una spiegazione sull'azione tossica della chinina in questi casi singolari, (avuto riguardo alla natura, al rapido sviluppo, ed alla intensità dei fenomeni morbosi, che costituiscono la forma clinica del parossismo chinico) credo, che non se ne possa preferire altra a quella neuro-paralitica, che spiegasi su *i centri del sistema nervoso vaso-motore*.

La chinina agisce in questi casi come la causa pirogena malarica, in seguito alla quale la combustione si sviluppa, la temperatura si eleva, la consumazione organica si pronunzia. Nè queste sono le sole conseguenze, poichè all'azione paralizzante della stessa si aggiunge l'azione dissolvente, che esercita sul liquido sanguigno, e perciò lo dispone all'emorragie renali, stantechè la sola irritazione dei reni (Briquet) non basterebbe a spiegare una nefrorragia così abbondante da produrre talvolta la morte per paralisi cardiaca, e così duratura da mantenersi nei casi gravi da 12 a 48 ore e talvolta con pochi centigrammi di solfato di chinina.

Certo, che la chinina per la semplice azione locale irritante sui reni non può dar luogo ad un'emorragia così abbondante; nè io saprei persuadermi, come la sola irritazione, s'intende bene flogistica, possa determinare tale emorragia, nè comprendere come l'irritazione, ammesso che fosse la causa dell'emorragia, si sviluppi e termini rapidamente come quest'ultima. Dove sono i

fenomeni morbosi relativi al processo flogistico? Sono queste tante ragioni le quali fan credere, che la chinina in questi dati casi esercita sull'organismo tutt'altra azione, che la sola irritazione locale.

Arroge all'anzidetto, che le paralisi vaso-motorie solamente possono darci ragione delle congestioni nei diversi organi centrali, e quindi della dispnea, dell'ematuria, del vomito, della diarrea, dell'itterizia; sicchè la tumultuaria congestione al fegato per disquilibrio della circolazione epatica spiega la rapida apparizione di quest'ultimo fenomeno, come la stessa congestione, per parte degli altri organi, appalesa i disturbi funzionali corrispondenti.

Questa spiegazione trova un forte appoggio nei risultamenti della fisiologia sperimentale. È questo apparecchio che regola le circolazioni locali, come l'ha detto C. Bernard, è desso che modifica l'afflusso del sangue negli organi secondo i loro bisogni funzionali o secondo le condizioni morbose dei loro tessuti (1). Applicando questi sperimenti alle osservazioni cliniche riferite in questo lavoro, non cade dubbio che la chinina esercita in casi simili un'azione paralizzante sui centri nervosi vaso-motori; e quanto osservasi in rapporto ai disturbi funzionali degli organi centrali, non è che la espressione clinica delle vere congestioni vaso-paralitiche e nulla che possa avere analogia con le congestioni infiammatorie. Malgrado la intensità della paralisi vascolare e dei ripetuti attacchi d'intossicazione, non si è osservato mai alcun fenomeno infiammatorio al pulmone, al fegato, al rene, allo stomaco; terminata l'azione tossica della chinina, i di-

---

(1) Vulpian. XIII. Op. cit.

sturbi funzionali rispettivi si sono dileguati rapidamente, restando come postumi la prostrazione delle forze, e le conseguenze dell'anemia. L'ho detto per l'innanzi, e lo ripeto, che quanto si constata in queste singolari osservazioni, è perfettamente analogo a quanto si è osservato in particolare sperimentalmente sulla circolazione addominale per una lesione ai centri nervosi vaso-motori.

### § VI.

Da quanto ho esposto sotto il punto di vista clinico e terapeutico, deduco i seguenti corollari.

1.º) L'azione tossica della chinina è subordinata esclusivamente ad una individualità speciale, ma determinata dall'azione del veleno malarico sull'organismo.

2.º) Necessità di un *sucedaneo* alla chinina, che presentasse ad uguali condizioni le stesse proprietà terapeutiche, o invece la necessità di un *antitodo*, che neutralizzi l'azione *tossica* della *chinina*.

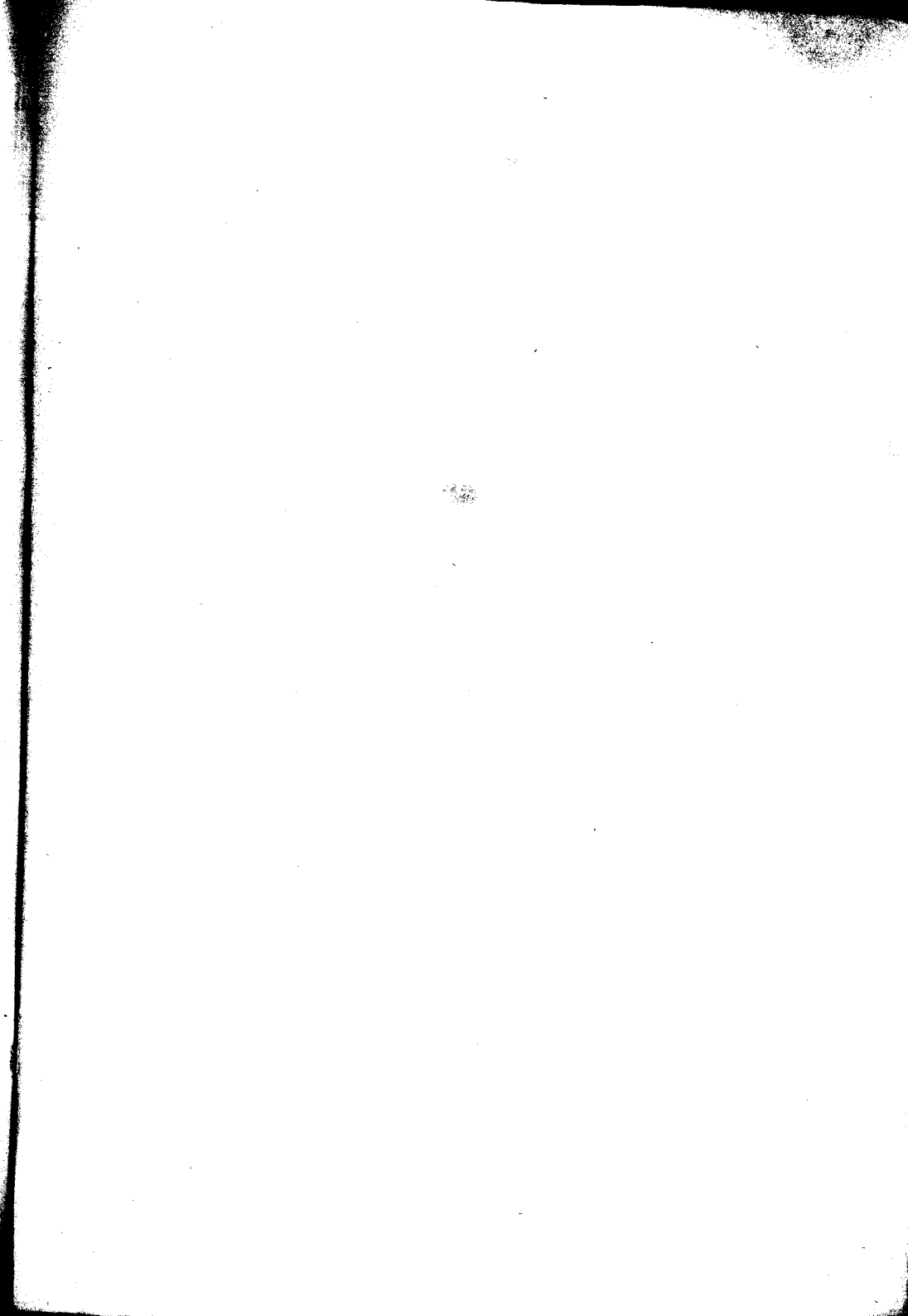
Conchiudo, con ripetere quanto diceva nella mia prima memoria, che queste osservazioni non tendono come taluno falsamente potrebbe credere, a menomare per poco il valore di un farmaco tanto importante ed il solo, che possa vantare la medicina, nè a porre timore nella somministrazione di esso; poichè, come ho fatto conoscere, l'effetto tossico si calcola sempre a posteriore; ma giovano a rendere di pubblica ragione un fatto clinico di sommo interesse, il quale d'ora in poi merita il suo posto nei trattati di patologia interna. La conoscenza di questo speciale avvelenamento è oramai indispensabile per la diagnosi e per la

terapeutica. Lo scambio con una *febbre perniciosa* è facile per chi ignora il fatto, molto più che osservasi a preferenza nei soggetti affetti d' infezione malarica; l'*errore diagnostico* sarebbe letale per l' infermo e la *terapeutica* dal suo canto reclama un *rimedio*, che supplisca la chinina in caso di febbre perniciosa.

---

39082





OPERE PUBBLICATE DALLO STESSO AUTORE

---

- 1.° Considerazioni generali sul progresso della semiotica e sul metodo da tenersi nell'arte di diagnosticare—Prelezione al corso della diagnostica Medica.
- 2.° Lezione diagnostica sui caratteri e sul valore semiologico della respirazione a scosse nei primi stadi della tubercolosi pulmonale (L'Etneo osservazioni cliniche di medicina e chirurgia t. I. Catania Gennaio e Febbrajo 1860 fasc. I.)
- 3.° Angina d'interittica seguita da paralisi—Osservazioni cliniche, patologiche, nosologiche. (Etneo fasc. 2.°)
- 4.° Sopra un caso d'inflamazione primitiva del 7 paio. (Etneo fasc. 3.°).
- 5.° Lezioni di Diagnostica Medica o principii generali di diagnostica elevati sul rapporto dei processi coi fenomeni morbosi corrispondenti per la diagnosi in natura delle malattie, da servire d'introduzione alla clinica; un vol. in ottavo 1864.
- 6.° Rendiconto di alcune note importanti di anatomia Patologica—Applicazione alla clinica — Ann. dell'Accademia Gioenia vol. IV.° Serie III.
- 7.° Essai critique sur la cachexie cardiaque—Congres Médical de toutes les nations à Florence—Bologne 1870.
- 8.° Due casi di diabete mellito curati colla dieta carnea assoluta—Morgagni.—Napoli 1872.
- 9.° La scienza e il suo dominio—Discorso inaugurale per l'apertura degli studi della R. Università di Catania 1869.

---

La presente memoria trovasi vendibile in Catania presso i librai Concetto Battiato e Nicolò Giannotta, e presso i principali librai d'Italia al prezzo di L. 3. 50.

---