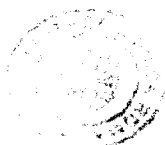


Dott. B. DI LEONARDO  
Assistente volontario

# Cenni storici sulla quistione delle crisi nitritoidi

*Estratto dalla « Cultura Medica Moderna »  
Anno V. - N. 8*



mm  
B  
58  
46

PALERMO  
Cultura Medica Editrice

(Tipografia Gustavo Travi)

1926

R

Dott. B. DI LEONARDO  
Assistente volontario

# Cenni storici sulla quistione delle crisi nitritoidi

*Estratto dalla « Cultura Medica Moderna »  
Anno V. - N. 8*



PALERMO  
Cultura Medica Editrice

(Tipografia Gustavo Travi)

1926



Dopo la grande e geniale scoperta di Erlich e l'introduzione degli arseno-benzoli in terapia umana, per opera di vari autori, sono stati descritti, in diversi paesi, dei disturbi speciali, che in Francia il Milian per primo, nel 1912, ha chiamato crisi nitritoidi per l'analogia che tali fenomeni hanno con i disturbi da inalazione di nitrito d'amile, disturbi che si verificano durante la somministrazione del farmaco o subito dopo.

Tali disturbi da tempo sono completamente scomparsi ovunque.

La scomparsa delle crisi nitritoidi mi ha fatto pensare, e spesso mi son domandato: Perchè non si leggono più con tanta frequenza accidenti da Salvarsan e neosalvarsan?

Come mai sono scomparse le crisi tanto temute e di cui si è tanto parlato e scritto?

E perchè sono scomparse?

Come spiegarne la fine?

A tali domande una sola risposta si può dare.

Le case produttrici, in seguito ai gravi disturbi che sono stati segnalati da parte di medici illustri e sifilografi insigni, con lunghe e pazienti indagini hanno migliorato la fabbricazione e stabilizzato meglio gli arseno-benzoli ed oggi mettono in vendita ottimi prodotti di Salvarsan e neosalvarsan,

che, somministrati nello stesso modo del passato, sono innocui per i pazienti ed hanno grande effetto non soltanto sintomatico, ma profondo effetto sulla stessa malattia.

Prima accadeva sovente che le case mettevano in vendita un prodotto difettoso e spesso succedeva che tra le fiale che contenevano un buon preparato ce ne erano altre che avevano un difetto di fabbricazione.

Ecco perchè sono scomparse le crisi nitritoidi o sindrome angioneurotica, che molti autori, attribuendole alle cause più strane, si sono affaticati nell'escogitare dei rimedi per combatterlo e che ora, esistendo un prodotto non tossico ed innocuo, sono superflui.

Accadeva che, non appena cominciava la somministrazione o pochi istanti dopo, il paziente sentiva dolori al braccio od alla spalla del lato ove era stata praticata l'iniezione e nello stesso tempo sentiva in bocca odore di etere, o sapore di aglio o di metallo, le guance e gli occhi diventavano molto congesti, le giugulari si inturgidivano, il paziente accusava mancanza di respiro, sentiva come un nodo alla gola, aveva salivazione, lacrimazione. Si notava edema della faccia e della lingua, l'infermo accusava cefalea talvolta intensa, senso di peso all'epigastrio ed ai lombi, stimolo di urinare, di defecare, polso piccolo, debole, raro, aritmico, non apprezzabile, tutta una sindrome alquanto impressionante e grave.

I suddetti disturbi, tutti o in parte, accompagnati da altri disturbi ancora, duravano un tempo più o meno breve, e poi tutto si risolveva senza bisogno di altri sussidi terapeutici.

Raramente una crisi si è aggravata tanto da sopravvenire il coma ed in seguito la morte.

Tuttavia alcuni autori, specie i Francesi, hanno, con grande frequenza, segnalato di tali accidenti.

Leredde, nel 1914, per spiegare la crisi, riferendosi all'epoca in cui esisteva solo il

606, pensava che tali disturbi si verificassero quando era poco alcalinizzata la soluzione di Salvarsan da iniettare. Duhot, invece, ha dimostrato che, pur avendo iniettato delle soluzioni acide di 606, sebbene molto diluite e con estrema lentezza, le crisi non avvenivano quando il preparato era buono, quantunque l'acidità del medicinale fosse una condizione molto favorevole, secondo lo stesso Ehrlich, per dar luogo alla crisi.

Il Milian, nel 1913, avendo osservato che le iniezioni sottocutanee di adrenalina erano capaci di impedire le crisi nitritoidi, ha creduto che esse si verificassero per fatti vasomotori.

Ravaut, nel 1913, scriveva che le crisi nitritoidi da neosalvarsan dovevano attribuirsi a cause varie e complesse: tra esse citava la tecnica, il medicamento, il cloruro di sodio che alterava il 914, la forma della sifilide, lo stato di evoluzione delle sue localizzazioni, in ultimo l'anafilassi per fatti di emolisi. Invocava l'anafilassi per la rapida insorgenza dei disturbi e per il loro pronto dileguarsi. In quell'epoca egli inventa un filtro per soluzioni novarsenobenzoliche concentrate, il che si era reso necessario per la presenza di impurità nel sale.

Levy Franckel (settembre 1917 - gennaio 1918), usando in due posti diversi la stessa tecnica, la stessa acqua distillata sterilizzata all'autoclave, le stesse dosi, le stesse concentrazioni con preparato proveniente da due case fabbricanti diverse, ha visto in un centro degli accidenti, nell'altro nessun disturbo. Egli, da un canto, attribuisce i disturbi a cattiva fabbricazione del medicinale, ma infine, per spiegare le crisi, tira in campo la suscettibilità individuale.

Altri autori mettono tali disturbi in rapporto alla velocità della somministrazione del 914, alla cattiva tecnica, con soluzioni molto concentrate, con grandi dosi di 914 (gr. 0,90) somministrate in unica volta, ma il Bory, nel gennaio 1919, ha visto delle crisi gravissime finite con la morte dopo la somministrazione di gr. 0,05 di novarseno-benzolo, per cui è stato indotto a pensare che

tali gravi accidenti debbono attribuirsi a fatti tossici del medicamento, anzichè alla predisposizione individuale; perchè ha potuto vedere altri infermi che hanno sopportato senza disturbo alcune dosi forti e ripetute di sale normale.

Danysz, citato da Emery, nella seduta del 10 aprile 1919 alla Società Francese di Dermatologia, ha creduto che il novarseno-benzolo, introdotto per via endovenosa, è capace di fare precipitare dei fosfati, che si trovano in quantità anormali nel circolo sanguigno, per cui si verificavano fatti di embolie capillari, che sarebbero la causa dei disturbi, e tali disturbi si dileguavano col ridisciogliersi dei precipitati.

Secondo Pinard (aprile 1919) i disturbi da novarseno-benzolo si avevano con una certa frequenza in Francia, perchè i preparati Francesi contenevano quantità maggiori di arsenico, difatti, mentre, egli dice, il neosalvarsan Meister Lucius contiene il 20,74 % di arsenico, i prodotti francesi, messi in vendita, da due differenti case, contengono uno il 21,42 %, l'altro il 27,44 %. Pensa che il neosalvarsan non ha ancora una formula ben definita e costante, e che ogni qualvolta si produce una data quantità del sale, questo varia nella sua composizione molecolare, perciò queste differenze talvolta apportano campioni di sale tossico. Per avvalorare le sue idee cita i seguenti fatti: una casa fabbricante, dopo avere preparato, per esempio, un chilogramma del sale, lo suddivideva tutto, previo controllo biologico, in fiale della stessa quantità, fiale che portavano perciò lo stesso numero di controllo, e la stessa serie di fabbricazione.

Avveniva che le fiale di grammi 0,30, appartenenti tutte alla serie X, davano disturbi in quasi tutti gli ammalati che ricevevano tale dose.

Lacapère (aprile 1919), in una sua comunicazione alla Società di Dermatologia e Sifilografia, ha segnalato che esistevano alcune serie tossiche o difettose di novarseno-benzolo e le comunicazioni di Lacapère sono state confermate da Pautrier, Levy

Franckel, Emery; ma poi, avendo anche osservato che, iniettando di queste fiale ad altri pazienti, non tutti hanno avuto disturbi, anch'egli propende per il fattore individuale per spiegare le crisi.

Hudelo, nel maggio del 1921, pensava che in Francia certi numeri di fabbricazione sono stati difettosi a causa del modo della rapidità dell'essiccamento del sale.

E c'è chi ha perfino attribuito i disturbi da novarseno-benzolo alla presenza di cibi nel tubo digerente degli infermi che vengono sottoposti a tali cure; che i casi gravi e mortali si hanno quando vengono iniettati ammalati che non sono affetti da sifilide. Ma anche questa asserzione dovette essere scartata, poichè si è provato che non solamente individui sani non hanno affatto disturbi quando viene iniettato loro un buon preparato, ma infermi che sono affetti da altri morbi sopportano bene dosi forti di 914; quando, però, il sale è buono.

Spesso i Clinici, in seguito ai disturbi che gli ammalati avevano, si sono rivolti, segnalando tali disturbi, alle case produttrici, le quali con molta freddezza rispondevano che sui conigli questi fatti non erano mai avvenuti, senza che si fossero preoccupate di risolvere tale gravissima questione.

I vari autori hanno descritto tutti fatti obiettivi ed osservazioni anatomo-patologiche, nessuno ha mai accennato a fatti fisici o fisico-chimici presentati dalle soluzioni di novarseno-benzolo.

Intendo parlare di soluzioni freschissime del preparato, non mai di fiale che erano state aperte anche da una mezz'ora.

Spessissimo ho potuto avere tra le dita delle soluzioni che presentavano caratteri molto diversi dalle soluzioni chiare e molto limpide che il prodotto normale dà appena in contatto con acqua distillata. Molte volte ho visto delle fiale appartenenti a serie diverse, sciolto il sale dentro la stessa fiala di vetro, che non presentava nessuna fenditura o traccia di lesione, nè dall'esame della polvere si notava affatto alterazione,

perchè questa appariva perfettamente normale; nella quale fiala la casa fabbricante aveva chiuso il medicinale; questo invece di dare una soluzione limpida e di colore giallo citrino, più o meno carico a secondo la concentrazione, presentava una soluzione torbida, nella quale si vedevano chiaramente sospese moltissime particelle che avevano appartenuto al medicinale che era dentro la fialedda.

Di ciò non si può incolpare assolutamente nè l'acqua adoperata, nè la quantità nè altra causa, poichè, con la stessa siringa, dopo averla ben lavata, con la stessa acqua distillata, continuando ad aprire e sciogliere altre fiale appartenenti ad altre serie, sciogliendole con un quantitativo costante di acqua distillata sterile (cinque o sei cc.) quando i cristalli del sale appartenevano ad una ottima preparazione, anch'io avevo una bella soluzione chiara, trasparente e senza precipitato alcuno.

Anche in Italia le crisi nitritoidi sono state spesso segnalate.

Il Philippon (1917-18) aveva osservato che un Neo-Salvarsan messo in vendita in soluzione fialedda acquistava dopo un paio di mesi la proprietà di provocare forti disturbi angioneurotici che prima non aveva, il che gli fece sospettare che anche per il Novarseno-benzolo tali disturbi potessero dipendere da qualche difetto di fabbricazione.

Il Trossarello, nella Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche N. 39 Milano 1921, ha denunciato dei fatti occorsigli in seguito a somministrazione di Novarseno-benzolo Francese.

Il D'Amato (nel 1921) credette che tali crisi debbano mettersi in rapporto con la tossicità del prodotto.

Il Lucchetti, dicembre 1921, ha per primo decisamente affermato che le crisi nitritoidi debbano tutte attribuirsi ad una difettosa composizione chimica del preparato, per spiegare gli accidenti in serie. Egli però ha potuto constatare che le soluzioni di molte fiale di 914 Maister Lucius, che hanno dato dei disturbi, presentavano reazione

acida, mentre quella delle fiale normali gli è apparsa sempre neutra o leggermente alcalina, perciò dice, che bisogna pigliare in considerazione tali fatti per spiegare le crisi.

Verrotti, nel 1923, attribuisce la causa dei suddetti disturbi a difetti di fabbricazione del medicamento, specie perchè molti sono gli accidenti accaduti con una stessa serie.

Castelli, nel 1923, crede che bisogna ricercare la causa, prima nella scissione del prodotto nell'organismo umano, poi in alterazioni grossolane del preparato per la presenza di impurezze.

Scorrendo la letteratura dei disturbi del Salvarsan e Neo-Salvarsan una cosa subito colpisce: in Germania ove il medicamento è nato, dopo il suo impiego in terapia umana, bisogna arrivare al 1922, perchè vengano segnalati dei disturbi. Difatti Jodasohn, per la questione del Salvarsan negli Atti della seduta del Consiglio di sanità di Prussia 1922 a pag. 26 così dice: « non fu che nella seconda metà del 1921 che io mi persuasi che effetti concomitanti acuti del 914 erano indubbiamente provocati da singoli numeri di fabbricato. Effetti simili erano stati visti da me anche nei primi saggi di Argento-Salvarsanico. Mentre io lo ritenni malattia infantile del nuovo rimedio, per il Neo-Salvarsan, da tanto tempo già in uso, invece tale supposizione non mi pareva probabile a prima vista. Intanto ulteriori osservazioni la confermarono. A mia domanda il Kolle rispose: « dalla prova su topi, su ratti e cavie, il numero incriminato non era più tossico di quelli ordinari. Risulta che gli animali il primo giorno, dopo l'iniezione, erano malati, ma poi si ripresero e guarirono ». Ciò è fatto insolito, il che intanto indica che qui sia avvenuta qualche cosa di anormale nel riempimento o nella conservazione delle fialedda ». Non solo in Germania furono fatte tali constatazioni, ma specialmente anche in Francia, in Ginevra, in Olanda etc.

In Italia, ove si è riusciti a fabbricare il Neo-Salvarsan circa 8 anni più tardi, si sono per lo più adoperati preparati tedeschi e

Francesi, i disturbi che sono stati segnalati, in massima parte, sono da attribuirsi a fiale di 914 di provenienza Francese; rari, rarissimi sono i disturbi da attribuire a prodotti Tedeschi.

Può succedere che anche un buon preparato dia dei disturbi, ma allora si tratta di individui isolati nei quali è innata l'idiosincrasia o si sviluppa durante il trattamento.

In costoro si nota che in principio i disturbi sono molto lievi, ma, continuando il trattamento, crescono di intensità. È questo graduale aumento dei disturbi che fa differenziare l'idiosincrasia dagli effetti deleteri di un prodotto tossico, che li produce subito e in tutti quelli ai quali viene iniettato, quantunque anche in questi esistano delle differenze individuali.

Posso concludere dunque che le crisi nitritoidi, o sindrome angio-nevrotica, di cui tanto si è parlato e discusso, escluso qualche caso di idiosincrasia, non hanno ragione di esistere come entità morbosa a se, non sono niente altro che difetto di fabbricazione che le Case produttrici possono evitare, come difatti per lo più hanno evitato, e come lo evitano negli ultimi anni.

## BIBLIOGRAFIA

- Milian — *Les crises nitritoides secondaires.* — Soc. Franc. de Derm. et de Syphil., Sed. 6 dic. 1912.
- Milian — *L'adrénaline antagoniste du Salvarsan.* — Soc. Franc. de Derm. et de Syphil., Sed. 6 Novembre 1913.
- Milian — Discussione alla Soc. Franc. de Derm. et de Syphil. pag. 124, Sed. 8 maggio 1919.
- Ravaud — *Nouveau procédé d'injection intraveineuse du Neosalvarsan.* — Soc. Franc. de Derm. et de Syphil. Sed. 6 febbraio 1913.
- Leredde e Yanim — *Sur un cas de mort après convulsions épileptiformes chez un paralytique général traité par le Salvarsan. Accidents du Salvarsan et réaction de Herxheimer.* — Soc. Franc. de Derm. et de Syphil., Sed. 8 gennaio 1914.
- Danysz — Citato da Emery nella seduta del 10 aprile 1919, Soc. Franc. de Derm. et de Syphil.
- Duhot — Citato da Emery nella seduta del 10 aprile 1919, Soc. Franc. de Derm. et de Syphil.
- Lacapère — *Sur quelques accidents dus à la toxicité de certains échantillons arsenicaux.* — Soc. Franc. de Derm. et de Syphil. Sed. 10 aprile 1919.
- Levy Franckel — Soc. Franc. de Derm. et de Syphil. pag. 104, Sed. 10 apr. 1919.
- Bory — Soc. Franc. de Derm. et de Syphil. p. 109, Sed. 10 aprile 1919.
- Pautrier — Soc. Franc. de Derm. et de Syphil. pag. 103, Sed. 10 aprile 1919.
- Marcel Pinard — Soc. Franc. de Derm. et de Syphil. pag. 105. Sed. 10 aprile 1919.
- Emery — Soc. Franc. de Derm. et de Syphil. pag. 106, Sed. 10 aprile 1919.
- Hudelo — Soc. Franc. de Derm. et de Syphil. Réunion provinciale de Bordeaux pag. 241, Sed. 17 maggio 1921.
- Jadassohn — *Die salvarsan.* — Frage, Stenographischer Bericht über die Sitzung des Preussischen Landesgesundheitsrats am Sonabend, den 14 Januar 1922, vormittags uhr, im Preussischen Wohlfahrtsministerium.
- Philippson L. — *Osservazioni cliniche.* — 1917, 1918.
- D'Amato V. — *La sifilide e sua guarigione colle nuove cure perfezionate.* — Pag. 287, anno 1921.
- Trossarello — *Sulla tossicità di alcuni campioni di arseno-benzolo Billon.* — Gazz. degli Osp. e delle Clin. Milano N. 39, 1921.
- C. Lucchetti — *Sovra la crisi nitritoida da neosalvarsan.* (914) Giorn. Ital. Malatt. Ven. e della pelle, anno 1922.
- Castelli G. — *A proposito del controllo biologico degli arsenobenzoli.* — Giorn. Ital. Malattie Ven. e della pelle.
- Verrotti — *La sifilide nelle malattie veneree.* — Vol. I. Idelson Edit. pag. 419 anno 1923.
- Fontana A. — *Diagnosi e terapia della sifilide e delle malattie veneree.* — Unione Tip. Edit. Torinese 1924, pag. 188.

463 26



