

Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 6 (1950)

Heft: [1]: Giornate mediche italo-svizzere = Journées médicales italo-suissees = Italienisch-schweizerische medizinische Tagung

Artikel: La terapia delle malattie verneree (infezione gonococcica e sifilide) con il metodo endermico dermatoflattico

Autor: Comèl, M.

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-309028>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

Download PDF: 14.05.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

Dall'Istituto di Clinica Dermatologica dell'Università di Pisa
Direttore: Prof. M. Comèl

La terapia delle malattie veneree (infezione gonococcica e sifilide) con il metodo endermico dermatofilattico

M. Comèl

Nel corso di una serie di studi e ricerche cliniche, eseguiti nella nostra Scuola nell'ultimo biennio, e tuttora in isviluppo, abbiamo raccolto una messe di osservazioni sufficiente a dare, a nostro giudizio, non solo valore dottrinale, ma anche pratica importanza al trattamento delle principali malattie veneree (la sifilide e l'infezione gonococcica) mediante la terapia intracutanea.

L'importanza della somministrazione di farmaci per via intracutanea è nota per diversi argomenti; e le relative acquisizioni in sede di terapia si riconnettono a quelle, notevoli, ottenute in campo immunitario. Così è noto come per talune vaccinazioni la via intradermica sia risultata più efficace, a parità di dose, dalle altre vie di somministrazione. Ricerche sperimentali hanno anche consentito di constatare come la formazione di anticorpi sia più attiva quando l'antigene è somministrato per via intracutanea, ossia nel derma direttamente¹).

Momenti cutanei sembrano dunque intervenire, nei particolari fenomeni reattivi che si osservano, data la particolarità di sede; e a momenti cutanei è lecito dare importanza anche nell'esplicazione delle influenze terapeutiche. Questi momenti sono modernamente riassunti nel concetto di dermatofilassi (istofilassi cutanea). Però al metodo di cura intracutaneo da noi studiato è stato dato l'appellativo di *metodo endermico dermatofilattico*.

Talune nozioni cliniche concordano con le accezioni dell'istofilassi cutanea. Così è nota, a questo riguardo, da tempo, l'importanza dell'organo cutaneo per talune malattie infettive. Basti accennare alle malattie esantematiche, e principalmente a quelle così dette «dell'in-

¹) Per la bibliografia su questi argomenti, cf. la serie dei lavori della mia Scuola (Biagini, Grassi, Mian, Mazzacurati et al.), sulla terapia endermica (v. Atti dell'Associazione per la Dermatologia Sperimentale; e passim, nella letteratura medica contemporanea).

fanzia». Ma altrettanto vale per altre malattie infettive con estese, regolari eruzioni esantematiche; et, verbi gratia, per la sifilide. Infatti, non conviene dimenticare che anche nella cura della sifilide, gli antichi metodi delle cure sudatorie e delle inunzioni mercuriali hanno riferimento ai fenomeni dell'istofilassi cutanea. Le moderne acquisizioni della terapia mercuriale percutanea, e dell'assorbimento diadermico hanno apportato nuovi dati a quest'argomento, corroborandone l'entità¹).

Le applicazioni del metodo endermico dermatofilattico alla cura di talune malattie veneree hanno rapporto con le osservazioni fatte in altre malattie infettive di pertinenza dermatologica. Così, nelle piodermiti diffuse. In queste, anche in casi di affezioni ostinate, quali le piodermie figurate e vegetanti (streptodermie, ecc.), oltre che nelle foruncolosi, erisipela, ecc., le somministrazioni endermiche di penicillina hanno dimostrato di essere attive in modo peculiare, e superiore ai metodi di somministrazione ordinaria (intramuscolare e topica).

I caratteri distintivi del metodo endermico di cura da noi attualmente adottato in clinica, a séguito dei risultati raggiunti nelle prove sperimentali (altri metodi, quale quello intraghiandolare, ecc., sono tuttora in corso di studio) sono i seguenti:

a) *Dose del medicamento.* Essa è molto minore che non sia il caso per le somministrazioni sottocutanee, intramuscolari o intravenose, della stessa sostanza. Così per la penicillina le dosi adottate sono di 10-20000 U.Ox. cadauna; per il bismuto di 2-3 mg; ecc.

b) *Veicolo del medicamento.* E' usata la sospensione lipidica, con miscele lipidiche varie (olio d'oliva; olio d'arachidi; cera d'api, ecc.). L'uso di soluzioni acquose, e di altri veicoli rapidamente assorbiti nella cute non è efficace.

Ambedue questi caratteri delle somministrazioni endermiche ne sottolineano il fine istofilattico. Attraverso il lento riassorbimento, per lo speciale veicolo, si persegue lo scopo di suscitare nell'ambito del tessuto una reazione propria, in rapporto alla malattia (fattore dermatofilattico).

In realtà l'effetto terapeutico si è dimostrato collegato con l'evenienza, nella sede delle iniezioni intradermiche, di reazioni cutanee più o meno vivaci, di carattere infiammatorio, con eritema, edema e infiltrazione (reazioni edematose pomfoidi, papuloidi e nodulari). Lo sviluppo di queste reazioni non è univoco nei diversi soggetti, e non ne è uniforme il decorso; e ne è spesso diversa, nei diversi casi, l'evoluzione. Si possono distinguere le seguenti possibilità: a) *reazioni immediate* (compaiono nella

¹) Cf. le monografie: M. Comèl, Assorbimento cutaneo e terapia dermatologica, Vallecchi 1946, e G. Robba, Studi sulla terapia mercuriale della sifilide, Anthol. N. 10, 1946.

stessa giornata delle iniezioni); b) *reazioni tardive* (in 2a-10a giornata); c) *reazioni subentranti* (a una successiva iniezione si sviluppano focolai reattivi anche nelle sedi delle iniezioni precedenti, sino allora silenti – fenomeno da noi chiamato della «*conflagrazione*» *dermatofilattica*); d) *reazioni recidivanti* (sviluppo di nuova acuzie reattiva in sede di reazioni precedenti, in rapporto a successive somministrazioni endermiche).

I particolari di queste reazioni sono stati indagati in ripetuti lavori della nostra Scuola (*Biagini, Grassi, ecc.*). Interessante è ch'esse si svolgono senza notevoli modificazioni delle costanti biochimiche (*Mian*¹). L'assenza di tali modificazioni indica che la notevole azione curativa sembra esplicarsi senza determinare fenomeni cospicui di partecipazione da parte della metabolia organica generale – e questo fatto va anche interpretato nel senso del fondamento *istofilo tòpico* della terapia adottata. Infatti è noto come le pratiche chemioterapiche (arsenobenzoli, sulfonamidi) determinino, nelle dosi abitualmente intense delle somministrazioni attualmente usate, modificazioni non comuni delle costanti biochimiche²), a specchio di un'azione non indifferente a danno di sistemi e parenchimi organici (fegato, ecc.). E' noto anche a questo proposito, come da tempo sia stato proposto e usato di somministrare, nella chemioterapia delle malattie veneree, anche sostanze vitaminiche istofile³), appunto per parare a quei danni *ex therapia*.

La terapia endermica da noi istituita appare dunque svolgersi, con ogni verisimiglianza, attraverso fenomeni di istofilia, e per i processi dell'istofilassi, essenzialmente nell'ambito delle reazioni immunitarie dell'individuo, con sede cutanea. Ch'esse siano di cospicua entità, è indicato dai risultati ottenuti⁴).

La tecnica usata in questi studi è semplice e univoca: e consiste in somministrazioni intracutanee (nel derma profondo) di sospensioni lipidiche di penicillina, nelle dosi più sopra indicate (iniezioni quotidiane o a giorni alterni di 0,1 cm³ di sospensione). In particolari serie di studi (nella sifilide) furono usate anche somministrazioni di 0,1 cm³ di sospensione o soluzione lipidica di bismuto, di arsenobenzoli, e di arsenossidi. Anche una serie di osservazioni con somministrazioni endermiche di

¹) V. nota alla prima pagina.

²) Cf. le ricerche della mia Scuola (*Caccialanza, Vaccari, Pincelli*): modificazioni della crasi ematica, dell'uricemia, della proteinemia, ecc.

³) Vitamine epatofile: niacina, acido ascorbico, ecc., *Ef. Comèl, Progr. di Ter.*, 1940.

⁴) Essi sono stati ripetutamente comunicati alle Società Scientifiche. Cf. le comunicazioni dei miei allievi *Biagini, Grassi, Mazzacurati, Mian* all'Associazione per la Dermatologia Sperimentale (Atti di quest'Associazione, 1948, fasc. I) e alla Società Italiana di Dermatologia, XXXVI. Riunione, Roma, maggio 1948. Cf. anche *M. Comèl, Il Policlinico*, vol. 55, N. 15, 1948; e *Dermatologica*, vol. 96, 1948.

mercurio, è in corso. Mentre essa è appena ai suoi inizi, con il bismuto furono osservati risultati analoghi a quelli ottenuti con la penicillina nella sifilide, solo meno rilevanti.

Nell'infezione gonococcica fu saggiata, accanto alla penicillina, in sospensione lipidica, anche la somministrazione endermica, del pari in sospensione lipidica, di sulfonamidi, ma finora senz'alcun risultato apprezzabile¹⁾.

a) *Terapia della sifilide*

Le osservazioni più complete concernono un gruppo di casi di *lue iniziale* (periodo primario) e di *lue secondaria* (florida, e latente).

In 22 casi di *lue primaria*, con sifiloma in atto, e reperto positivo per la *spirocheta pallida*, fu osservata in 20 casi, dopo la prima somministrazione endermica di penicillina (20000 U. Ox. in sospensione lipidica), l'insorgenza di un'ipertermia elevata (febbre a 39-40° C). Solo in due casi, uno con sifiloma appena sviluppato (in atto da 3 giorni), l'altro in fase pre-sierologica, questa reazione ipertermica fece difetto.

Negli infermi in periodo pre-sierologico, o con reazioni sierologiche ancora appena parzialmente positive mancarono vivaci reazioni cutanee immediate nei luoghi delle iniezioni endermiche: esse furono evidenti solo in due casi del gruppo citato, e si trattava in questi di sifilomi in atto già da 30 giorni, non ancora trattati, e con positività sierologica già sviluppata. Nei pazienti con sierologia già positiva, e nei quali la cura fu iniziata a maggiore distanza dal momento del contagio, furono più evidenti le reazioni cutanee tardive.

La regressione del sifiloma fu tanto più sollecita, in séguito alle iniezioni endermiche quotidiane, quanto più vecchio era il sifiloma stesso. I sifilomi in periodo pre-sierologico si risolsero in media in 12 giorni (con 12 iniezioni intracutanee di 20000 U. Ox. ciascuna).

Le reazioni sierologiche (secondo *Wassermann*, *Kahn*, *Sachs-Witebsky*, ecc.) apparvero riattivate dalle prime iniezioni. Successivamente ne iniziò la flessione. Al termine di una serie di 30 iniezioni endermiche (dosi complessive: 600000 U. Ox. di penicillina) risultarono negative in tutti i casi studiati, ad eccezione di due, nei quali esse mantennero una parziale positività, meglio evidente per le reazioni di flocculazione.

Nella *sifilide secondaria* con manifestazioni cutanee in atto, in una serie di 45 casi, fu costantemente osservata l'insorgenza di ipertermia dopo la prima iniezione: la febbre mancò solo in un caso (donna con roseola

¹⁾ Del pari furono privi d'interesse i risultati di una prima serie di esperimenti con somministrazione intracutanea di furaldeide, nell'infezione gonococcica (cf. *A. Grassi*, Atti A. De. Spe., 1948, fasc. I).

luetica). La reazione cutanea tòpica fu precoce nella metà dei casi, e tardiva negli altri, ad eccezione di 4 casi nei quali non si sviluppò.

Le iniezioni intracutanee di penicillina addussero una rapida regressione della roseola, e sollecita fu anche la risoluzione delle altre manifestazioni cutanee secondarie della lue. L'azione risolvante coincise in modo evidente con l'insorgenza delle reazioni cutanee tòpiche alle iniezioni endermiche.

Le prime iniezioni diedero a constatare anche nella lue secondaria un'azione attivante sulle reazioni sierologiche. La loro flessione ebbe inizio dopo 20-25 giorni di trattamento. Al termine di un ciclo di 30-35 iniezioni endermiche (pari a 600-700000 U. Ox. di penicillina complessive) le reazioni sierologiche erano completamente negative in 20 infermi; negli altri si mantenevano parziali positività, per lo più nelle reazioni di flocculazione. Tale fu anche il risultato in un piccolo gruppo di casi con lue secondaria latente, sottoposto allo stesso trattamento di quelli con manifestazioni cutanee in atto. In un caso di seconda infezione luetica la regressione del sifiloma, ottenuta sollecitamente, non si accompagnò a flessione sierologica.

Le osservazioni in casi di lue terziaria sono troppo scarse per poterne attualmente riferire. Interessanti dati sono stati acquisiti¹⁾ in un caso di periarterite luetica, e in un caso di ulcera perforante plantare. Anche casi di lues nervosa sono attualmente in istudio, mediante il trattamento endermico²⁾.

b) *Terapia dell'infezione gonococcica*

L'esperienza fatta con il trattamento endermico penicillinico poté essere più ricca di casistica, nell'infezione gonococcica. Sono stati finora seguiti nella nostra Clinica 305 casi, in uomini e donne. La tecnica seguita consistette abitualmente in due coppie di iniezioni intradermiche, praticate in regioni diverse³⁾, in due giorni successivi (complessivamente, dunque, 40-80000 U. Ox.). In casi di complicanze gonococciche, si giunse a otto iniezioni complessive (160000 U. Ox. complessive, nelle cervico-uretriti, annessiti, ecc.).

I risultati sono particolarmente cospicui, in quanto la percentuale delle guarigioni definitive ottenute è del 98%. Si sono constatati solo 5 casi di recidiva dell'infezione gonococcica, dopo 20-25 giorni dalla

¹⁾ Studi in corso, da parte di E. Biagini.

²⁾ Nella Clinica Neurologica dell'Università di Pisa.

³⁾ Per le iniezioni vengono scelte di volta in volta regioni diverse della cute (braccio, avambraccio, coscia) per provocare reazioni non interferenti tra loro, e nell'ambito cutaneo più vasto possibile.

remissione, in soggetti curati ambulatoriamente, e un caso di possibile reinfezione (a un mese di distanza).

Anche nell'infezione gonococcica la somministrazione con penicillina (a parità di dosaggio) usata in veicolo acquoso non diede alcun risultato apprezzabile. E del pari furono scarsi i risultati con somministrazioni, in veicolo acquoso o lipidico, per via intramuscolare.

Lo studio batteriologico dei casi ha permesso di constatare che il gonococco si comporta, nel trattamento con iniezioni intracutanee, analogamente a quanto si osserva con le iniezioni di dosi massive di penicillina per via intramuscolare (modificazioni strutturali, ecc.). Nel corso della terapia, fenomeni degni di nota sono la comparsa di reazioni cutanee precoci (cospicue reazioni eritemato-urticate dopo 24-48 ore) e quella di reazioni tardive (dopo 8-14 giorni dall'inizio del trattamento). Notevole a questo proposito anche il fenomeno da noi chiamato della «conflagrazione» (sviluppo simultaneo, tardivo, di tutte le reazioni tòpiche, nelle sedi precedentemente trattate, a una data giornata, ossia alla 8a-10a iniezione). Queste reazioni tardive furono osservate più di frequente in casi di infezioni gonococciche complicate (epididimiti, cerviciti con uretrite, annessiti, ecc.), in soggetti con fatti di precedente resistenza al trattamento ordinario con penicillina (intramuscolare), e in individui che già in passato avevano sofferto per infezione gonococcica.

Particolarmente degno di nota il fatto che con le cure penicilliniche per via endermica sono stati guariti casi d'infezione gonococcica resistenti alle cure con penicillina per via ordinaria (con dosi molto maggiori). Del pari furono guarite sindromi uretritiche post-gonococciche. Invece non furono influenzate in modo cospicuo uretriti catarrali batteriche non collegate con l'infezione gonococcica. Esisterebbe dunque maggiore specificità d'azione per questa infezione venerea.

Allo scopo di interpretare il modo d'azione di questo trattamento endermico, e il fondamento dermatofilattico della cura, sono in corso nella nostra Scuola anche altri ordini di ricerche (dosaggio degli anticorpi, studio quantitativo delle reazioni sierologiche, ecc.). Su queste ricerche, tuttora in corso, sarebbe prematuro estendersi: ma da esse appare sempre meglio corroborato il concetto dell'istofilassi.

Da notare che in una recente serie di ricerche¹⁾ s'è potuto constatare un'efficacia d'azione anche nella terapia sperimentale della sifilide primaria con iniezioni intraghiandolari di penicillina (con le dosi e il veicolo adottato per la terapia endermica) nell'adenite satellite del sifiloma. Notevole infine la negatività dei risultati, finora osservati nel tratta-

¹⁾ Cf. *A. Grassi*, Atti A. De. Spe. 1948, fasc. I.

mento endermico (con vaccino specifico) dell'ulcera streptobacillare. Ma anche in questo campo ulteriori ricerche sono in corso.

Riassunto

Resultati interessanti, sia nei riguardi dottrinali, sia in quelli pratici sono stati ottenuti adottando, nella cura della sifilide e dell'infezione gonococcica, il trattamento mediante iniezioni intracutanee di penicillina sospesa in veicolo lipidico. Le somministrazioni intracutanee comprendono dosi singole e dosaggi complessivi molto inferiori a quelli abituali per le usuali vie di somministrazione. Data l'importanza, nel metodo di cura adottato, delle reazioni cutanee all'introduzione del medicamento e dei verisimili momenti istofilattici, esso viene definito quale «*metodo terapeutico endermico dermatofilattico*». Tra i fenomeni d'istofilassi cutanea sono degne di nota le reazioni eritematose, pomfoidi e nodulari, successive alle iniezioni intradermiche (reazioni precoci, tardive, recidivanti, conflagranti).

Con il trattamento penicillinico secondo il metodo endermico dermatofilattico sono stati raggiunti cospicui risultati nella sifilide primaria e secondaria (regressione del sifiloma e delle manifestazioni secondarie: flessione e negativazione delle reazioni sierologiche). L'optimum di attività viene esplicato, stando ai risultati sinora ottenuti, nella lue secondaria con manifestazioni in atto.

Nell'infezione gonococcica i risultati della terapia endermica permettono di considerarla superiore a tutti gli altri metodi di cura sinora proposti: nel 98% dei casi trattati si è ottenuta rapida e definitiva guarigione. I risultati sono stati parimenti buoni nell'uretrite gonococcica acuta, nelle recidive, in casi di complicanze maschili e femminili, in casi di resistenza alla penicillina somministrata per altra via, in casi di uretrite catarrale post-gonococcica.

Zusammenfassung

Es wurde eine Methode zur Behandlung der Lues und der Gonorrhöe mit intradermalen Injektionen von öligen Penicillin-Suspensionen ausgearbeitet. Auch intradermale Injektionen von öligen Wismut- und Quecksilber-Suspensionen kamen zur Anwendung. Die gesamten Dosen der verschiedenen Medikamente liegen weit unter den üblichen Dosierungen. Der Autor bezeichnet diese cutane Verabreichung als «*intradermale dermatophylaktische therapeutische Methode*».

Die erythematösen, vesiculären und nodulären Reaktionen, die die intradermalen Injektionen nach sich ziehen, erklären die histophylakti-

schen Hauterscheinungen (frühzeitige, verzögerte, recidivierende, inflammatorische Reaktionen).

Man hat mit dieser Methode interessante Resultate bei der Behandlung der primären und sekundären Lues erhalten (Zurückbildung der Syphilome und der sekundären Symptome, Verminderung und Verschwinden der serologischen Reaktionen). Optimale Wirksamkeit ist nach den bis heute bekannten Resultaten bei den aktiven Formen der sekundären Lues beobachtet worden.

Die Resultate bei der Gonorrhöe-Behandlung zeigen die Überlegenheit dieser Methode gegenüber allen bis heute vorgeschlagenen Verfahren: in 98% der behandelten Fällen gelang eine rasche und definitive Heilung. Ebenso gute Erfolge sah man auch bei der akuten gonorrhöischen Urethritis und bei komplizierten Recidiven bei Männern und Frauen; ferner in jenen Fällen, in denen gegenüber der Penicillin-Behandlung auf anderem Weg eine Resistenz beobachtet wurde, und endlich bei der post-gonorrhöischen katarrhalen Urethritis.

Résumé

On a mis au point une méthode de traitement de la syphilis et des gonococcies au moyen d'injections intradermiques de pénicilline en suspension huileuse. On a également utilisé des injections intradermiques de bismuth et de mercure en suspension huileuse. Les doses totales des différents médicaments sont très inférieures aux doses habituelles. L'administration se faisant par voie cutanée, l'auteur désigne cette méthode du nom de: «méthode thérapeutique endermique dermato-phylactique». Les réactions érythémateuses, vésiculaires et nodulaires, consécutives aux injections intradermiques traduisent les phénomènes d'histiophylaxie cutanée (réactions précoces, tardives, récidivantes, inflammatoires).

On a obtenu par cette méthode des résultats intéressants dans le traitement de la syphilis primaire et secondaire (régression du syphilome et des manifestations secondaires; atténuation et négativation des réactions sérologiques). L'activité optimum est enregistrée, d'après les résultats obtenus jusqu'à présent, dans les formes actives de la syphilis secondaire.

Les résultats de cette thérapeutique dans les gonococcies, permettent de la déclarer supérieure à toutes celles proposées jusqu'à aujourd'hui: dans le 98% des cas traités, on a obtenu une guérison rapide et définitive. Les résultats ont été tout aussi bons dans l'urétrite gonococcique aiguë et dans les récidives, en présence de complications chez l'homme.

et la femme, dans les cas résistant à la pénicilline administrée par d'autres voies, et enfin dans les cas d'urétrite catarrhale post-gonococcique.

Summary

A method has been perfected for the treatment of syphilis and gonococcal diseases by means of intradermal injections of penicillin in oily suspension. Intradermal injections of bismuth and mercury in oily suspension have also been used. The total doses of the different medicaments are very much smaller than those usually given. Since administration is carried out by the cutaneous route, the author has called this method an "intradermal dermatophylactic therapeutic method". The erythematous, vesicular and nodular reactions consequent upon intradermal injections, represent the phenomena of cutaneous histiophylaxis (early, late, recurrent and inflammatory reactions).

By this method, interesting results in the treatment of primary and secondary syphilis have been obtained (regression of the syphiloma and of the secondary symptoms; diminution and disappearance of the serological reaction). The optimum activity is observed, according to results so far obtained, in the active forms of secondary syphilis.

The results of this therapy in gonococcal diseases entitle it to be regarded as superior to all those so far proposed: in 98% of the cases treated, rapid and final recovery was obtained. Results have also been good in acute gonococcal urethritis and in relapsing cases, in the presence of complications in men and in women, in cases resistant to penicillin by other routes and, finally, in cases of post-gonococcal catarrhal urethritis.