

No. 1156.

# ACCIDENTELE BISMUTICE

## TEZĂ

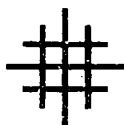
PENTRU

DOCTORAT ÎN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE

PREZENTATĂ ȘI SUSTINUTĂ ÎN ZIUA DE *2 Iulie*

DE

CLAUDIA RĂDĂȘANU



1937

TIPOGRAFIA „LYCEUM” CLUJ, STR. REGINA MARIA No. 12.

No. tezei 1156.

# Accidentele Bismutice



DOCTORAT ÎN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE  
PREZENTATĂ ȘI SUSȚINUTĂ ÎN ZIUA DE ..... 1937.

DE  
CLAUDIA RĂDĂȘANU

23 MAY 2005



INST. MED. FARM. TG-MUREȘ  
ORV. IUD. GYOGYSZ. INT. NYH.  
Zitál. Centrális-Kórház Kósztyár  
1937  
Lot. nr. *1156/9.*

# UNIVERSITATEA „REGELE FERDINAND I.“ DIN CLUJ

## FACULTATEA DE MEDICINĂ

---

**DECAN : D-NUL PROF. DR. D. MICHAÏL**

**PROFESORI :**

Clinica stomatologică . . . . .	Prof. Dr.	ALEMAN I.
Istoria Medicinii . . . . .	„ „	BOLOGA V.
Bacteriologie . . . . .	„ „	BARONI V.
Patologia generală și experimentală . . . . .	„ „	BOTEZ A. M.
Clinica oto-rino-laringologică . . . . .	„ „	BUZOIANU G.
Istologia și embriologia umană . . . . .	„ „	DRĂGOIU I.
Fiziologia umană . . . . .	„ „	BENETATO G.
Clinica ginecologică și obstetricală . . . . .	„ „	GRIGORIU Cr.
Semiologia medicală . . . . .	„ „	GOIA I.
Clinica medicală . . . . .	„ „	HAȚIEGANU I.
Clinica chirurgicală Medicina operatoare } . . . . .	„ „	POP A.
Medicina legală . . . . .	„ „	KERNBACH M.
Farmacologia și farmacognozia . . . . .	Supl. „	POPOVICIU GH.
Clinica oftalmologică . . . . .	Prof. „	MICHAÏL D.
Clinic neurologică . . . . .	„ „	MINEA I.
Igienă și igiena socială . . . . .	„ „	MOLDOVAN I.
Anatomia descriptivă și topografică . . . . .	„ „	PAPILIAN V.
Radiologia medicală . . . . .	„ „	NEGRU D.
Clinica infantilă . . . . .	„ „	POPOVICIU GH.
Balneologie . . . . .	„ „	STURZA M.
Clinica dermato-venerică . . . . .	„ „	TĂTARU C.
Clinica urologică . . . . .	„ „	ȚEPOSU E.
Chimia biologică . . . . .	„ „	MANTA I.
Clinica psihiatrică . . . . .	„ „	URECHIA C.
Anatomia patologică . . . . .	„ „	VASILIU T.

**JURIUL DE PROMOȚIE :**

PREȘEDINTE :		D-l. Prof. Dr. C. Tătaru
	}	„ „ „ I. Goia
MEMBRII :	}	„ „ „ I. Aleman
	}	„ „ „ G. Buzoianu
	}	„ „ „ M. Zolog

Supleant D-l. Docent I. Gavrila

## Introducere

Marele pericol așa de răspândit al boalelor venerice și în special al sifilisului, a condus la o serie de cercetări și experimentări, care aveau scopul să găsească remediile cele mai bune și să scape astfel omenirea de acest flagel.

Astfel, cu mult entuziasm au fost primite în terapeutică antisifilitică, preparatele arseno-benzolice clasate pe primul plan din punct de vedere al eficacității și bismutul cu sărurile lui solubile și insolubile, considerat ca al doilea și cel mai puțin nociv medicament. Mercurul încă este un bun adjuvant al preparatelor de mai sus.

Introducerea bismutului în terapeutică antisifilitică are pentru noi o dublă importanță: pe deo parte este un foarte bun spirocheticid și ocupă din acest punct de vedere al doilea loc după preparatele arseno-benzolice, iar pe de altă parte are o importanță națională fiind introdus prima oară în terapeutică antisifilitică de un autor român, Levaditi și fiind bine studiat din punct de vedere al accidentelor de Profesorul Nicolau, care a descris și dermatita livedoidă.

Studiul accidentelor bismutice ne dă posibilitate de a aprecia acest element la justa sa valoare și ne determină să-l întrebuițăm în tratamentul indivizilor sifilitici care reacționează puternic și prezintă accidente grave în urma tratamentului cu arseno-benzoli.

Cred că aici e locul să mulțumesc Domnului Profesor Dr. Tătaru pentru încredințarea subiectului de față și pentru normele pe care mi le-a indicat într'ouă alcătuirea lucrării.

*Mulțumesc Domului Asistent Dr. Cirlea pentru bunăvoința cu care mi-a pus la dispoziție unele manuale în legătură cu lucrarea.*

*Dlui Dr. Modran mulțumiri pentru prețiosul concurs.*



## Scurt istoric.

Bismutul a fost întrebuințat în terapia medicală încă dela 1768 de Odier în afecțiunile intestinale.

La 1881 Kocher îl aplică în tratamentul plăgilor chirurgicale, iar mai târziu Beck în fistulele tuberculoase.

Ca antisifilitic îl găsim prima dată în 1889 întrebuințat de Massuci în localizările faringiene și laringiene, sub formă de protoiodură de bismut. Experimentările pe animale ale lui Balzer și Porter cu citrat de bismut amoniacal au produs unele accidente, manifestate prin: slăbiciune, tulburări digestive și stomatite, fapt care i-a determinat să întrerupă cercetările. Mai târziu Ehrlich, Souton, Robert, Levaditi și Sazerac fac noi cercetări și dovedesc că bismutul este un bun antisifilitic.

În 1921 Levaditi îl aplică curent în practica antisifilitică. Accidentele grave, adevărate intoxicațiuni, observate la început se datorau, fie unei dozări imprecise a medicamentului, fie impurității sau condițiilor nefavorabile de experimentare. Mult timp ele au constituit o stavilă în aplicarea bismutului ca antisifilitic, dovedit mai târziu eficace și puțin periculos.

Autorii germani, împart accidentele bismutice în următoarele grupe :

Grupa I. Această grupă cuprinde intoxicațiunile directe cu bismut.

Grupa II. o formează cazurile unde leziunea primitivă bismutică localizată pe un organ, expune acțiunii toxice un alt organ. Expl: stomatita bismutică produce leziuni toxice în ficat.

Grupa III. cuprinde accidentele produse indirect prin acțiunea agenților infecțioși, care pătrund la nivelul organului lezat primitiv și determină infecțiuni în alte organe. Expl: nefrite bacteriene după stomatite cu bismut.

Grupa IV e constituită din accidente netoxice, care depind de reacțiunea organismului bolnav față de anumite preparate bismutice: Expl. reacția lui Jarisch Herxheimer, neuro-recidivele (Sifilisul ar cauza aceste accidente.)

Grupa V. cuprinde acele accidente ce depind de modul de administrare al medicamentului: șocul anafilactic după injecții intravenoase cu bismut și embolia arterială la locul injecției intramusculare.

Grupa VI. conține accidentele complicate ce se ivesc atunci când există leziuni ale organelor principale. (Hemoragii variate în tratamentul cu bismut).



## Considerațiuni generale asupra acțiunii bismutului, absorbției și eliminării lui

Chestiunea acțiunii bismutului în organism nu este încă complet elucidată. S'a constatat că toxicitatea este cu mult mai mare la preparatele introduse pe cale intravenoasă, astfel încât doza terapeutică se apropie foarte mult de doza toxică.

Pe cale subcutanată și intramusculară toxicitatea scade, fapt explicat de Levaditi și Sazerac în felul următor: sub piele se produce o adevărată precipitare a sărurilor solubile, metalul e fixat pe loc înainte de a fi rezorbit și asimilat de elementele celulare și umorile organismului. Dalché și Villejean arată că sărurile de bismut sunt precipitate de substanțele albuminoide ale organismului și transformate în oxid de bismut solubil.

Toxicitatea e în funcție pe lângă doza utilizată și de felul moleculei: preparatele albuminoide sunt mai toxice dar în același timp mai eficiente.

Levaditi și Nicolau explică acțiunea bismutului prin disocierea sărurilor lui în prezența unui organ (ficat, creier) și paralizarea acțiunii spirochetei prin toxalbumina bismutată, formată din combinațiunea bismutului cu proteinele organismului.

Ori care ar fi modul de acțiune, cert e că bismutul e un bun antisifilitic.

**Absorbția bismutului.** Depinde foarte mult de calea de administrare.

*Per os* bismutul a fost întrebuințat sub formă de derivați insolubili (subnitrați). Levaditi și Sazerac s'au servit și de săruri solubile (nitrat de bismut amoniacal). Puterea curativă a acestor săruri administrate *per os* e foarte slabă, probabil din cauză că flora intestinală le transformă în



derivați insolubili. Hidrogenul sulfurat din intestin transformă bismutul în sulfură de bismut insolubilă împiedecându-i rezorbția. Unele intoxicații ce s'au observat totuși în aceste cazuri, s'ar datori unei transformări prin influența acidului lactic și citric în lactați și citrați de bismut solubili, sub influența florei bacteriene (bacilul coli).

La nivelul stomacului subnitratul de bismut se disolvă în suc gastric (soluție diluată de acid lactic) și bismutul pus în libertate e transformat de clorura de sodiu din suc gastric în oxiclorură.

Uneori această transformare poate să se facă numai în parte astfel că, bismutul absorbit ca atare, produce o stare de intoxicație. Carbonatul de calciu împiedecă intoxicația prin oprirea asimilării bismutului solubilizat, iar acidul lactic ca și hidrogenul sulfurat și contrar carbonatului de calciu are un efect favorabil intoxicației.

Din cele spuse tragem concluzia că absorbția și prin urmare efectul nociv al bismutului depinde de variația acidului lactic din stomac și în foarte mare măsură de flora intestinală (producerea de hidrogen sulfurat), deci depinde de starea aparatului digestiv a individului.

*Calea subcutanată și intramusculară.* Indiferent dacă preparatele bismutice sunt solubile sau nu, rezorbția pe aceste căi este aceeași deoarece ele se precipită în contact cu țesuturile. Sărurile bismutice s'ar absorbi, după Levaditi și Sazerac, printr'un proces chimic și biologic. Disociaț prin reacțiunile umorale și celulare, bismutul e transformat într'o substanță coloidală și astfel e transportat de fagocite în intimitatea țesuturilor. După H. Müller au mare rol celulele limfatice: limfocitele și celulele plasmatice, iar Zöllinger afirmă că sângele are proprietatea de a disolva sărurile insolubile de bismut și că fagocitele l-ar transporta în organism, fie pe cale sanghină sau limfatică, fie pe ambele căi.

Pe cale musculară bismutul se absoarbe foarte lent, explicând astfel depozitele ce se formează în mușchi și acțiunea de lungă durată a acestui metal, în tratamentul sifilisului.

Cu privire la distribuția bismutului în organism, s'a observat, de către diferiți autori, că se poate evidenția în cele mai variate organe (ficat, splină, rinichi, glande salivare,

lichid amniotic, lichid peritoneal, creier, sânge, lichid cefalorachidian), însă are predilecție pentru organele secretoare și excretoare cum sunt: ficatul, rinichiul, intestinul și în special glandele salivare, fapt care explică frecvența stomatitelor bismutice.

În sânge bismutul apare repede și dispare după 10—15 ore.

Nu e cunoscută precis forma sub care bismutul apare în diferitele organe, dar se presupune că formează combinațiuni proteo-bismutice evidențiate în celulele lui Kupffer și endoteliul vaselor papilare sub formă de granulațiuni negre.

**Eliminarea bismutului.** Indiferent de calea de administrare, bismutul se elimină prin: urină, bilă, materii fecale și salivă. S'a putut pune în evidență deasemenea în secreția sudorală și în lapte.

Eliminare *prin urină* depinde de dozele injectate, de permeabilitatea filtrului renal și de momentul când se face analiza.

În ce privește forma sub care se elimină bismutul, Fournier și Quénot sunt de părere că se elimină sub formă metalică și sub influența florei de fermentație a urinei, se transformă în sulfură de bismut care colorează urina în negru. După alți autori s'ar elimina sub formă de indoxyl-sulfat de bismut ce se disociază sub influența microbilor precipitând bismutul sub formă de sulfură.

Eliminarea prin urină e precoce, lentă și prelungită apărând la 18 până la 24 ore după injecția intramusculară și la 2 până la 4 ore după injecția intravenoasă și durând încă 20—30 zile dela încetarea tratamentului.

*Eliminarea prin bilă* s'a constatat la câinii intoxicați cu citrat de bismut amoniacal și la sifiliticii tratați cu trepol, prin sondaj duodenal.

Afinitatea bismutului pentru mucoasa intestinală explică leziunile produse la acest nivel și accidente diareice survenite în cursul tratamentului.

*În salivă* apare la 22—24 ore dela injecție, evidențindu-se foarte bine prin sondarea canalului lui Stenon, la indivizii tratați cu tartro-bismutul sodico potasic.

Acest fapt explică în mare parte și stomatitele.

*In lapte* bismutul nu s'a putut evidenția cu siguranță însă prezența lui ar avea o mare importanță în tratamentul sifilisului ereditar.



## Accidentele bismutice.

O clasificare a accidentelor bismutice după felul preparatului întrebuințat și după calea de administrare, în starea actuală a cunoștințelor, nu se pretează unei sistematizări didactice, efectul nociv al bismutului manifestându-se prin reacțiuni specifice din partea organelor interne, a pielei și a mucoaselor, reacțiuni a căror intensitate variază în raport direct cu conținutul în bismut metalic al preparatelor.

**La nivelul ficatului** s'au constatat adevărate intoxicațiuni cu bismut experimentându-se pe animale. La om, dozele mici întrebuințate în terapia sifilisului, au produs rare ori un icter ușor cu hepatomegalie și urobilinurie.

**La rinichiu** accidentele bismutice pot fi cauzate direct prin acțiunea metalului asupra țesutului renal și în special prin lezarea tubilor contorți, producând în acest mod o nefropatie bismutică. În mod indirect se produce nefrita hematogenă prin agenții infecției pătrunși în organism la nivelul unei porții de intrare deschisă de bismut.

Frecvent întâlnim poliuria și colorarea urinei în negru în urma tratamentului bismutic.

**Tubul digestiv** poate reacționa de multe ori în urma tratamentului cu bismut, prin o serie de tulburări; simplă indispoziție gastrică cu inapetență, greață și vărsături, dureri în regiunea epigastrică mergând până la adevărate crize gastrice. Aceste tulburări sunt însoțite mai frecvent de diaree, decât de constipație și de o stare febrilă. Neuber vorbește de veritabile enterite după bismogenol, iar Birnbaum și Gluckman prezintă cazuri de colită ulceroasă cu scaune sanghinolente.

Se pot întâlni și crize dureroase uscate, fără diaree la nivelul intestinului.

**Accidentele bismutice observate asupra sistemului nervos** nu sunt așa bine studiate, tratamentul antisifilitic fă-

cându-se adeseori combinat cu neosalvarsan. În unele cazuri totuși, tratate exclusiv cu bismut, s'au întâlnit *neurorecidive, dureri articulare și musculare* pseudoreumatice, *odontalgii*, nevroze anginoide, echivalând cu crizele nitrice ale autorilor francezi.

Șocul coloido-clazic, rar observat, constituie unul din accidentele grave. Polinevrite, paraplegii și paralizii nervoase au fost descrise în multe cazuri ale autorilor germani iar cefaleea a fost semnalată de mai multe ori în cazurile prezentate de Dl. Profesor Tătaru.

**Accidentele cutanate** sunt clasificate de unii autori în trei grupe :

Primul grup ar cuprinde reacțiunile însemnate aparținând mai ales reacției lui Jarisch Hexheimer.

Grupul al doilea îl formează simptomele subiective, fără leziuni importante obiective, caracterizate printr'o stare de indispoziție și prurit.

În grupul al treilea intră leziunile cutanate bismutice reprezentate prin exanteme. Exantemele la rândul lor pot forma două categorii : exanteme precoce și exanteme tardive.

Această schemă are însă o valoare relativă, deoarece nu a fost bazată pe starea de sensibilitate individuală a organismului, ci pe doza de bismut injectată. În felul acesta stări ușoare numite exanteme precoce, se transformă clinic, pe încetul, în forme grave sau exanteme tardive.

O altă clasificare se sprijină pe : aspectul, simptomatologia obiectivă a manifestațiunilor cutanate bismutice distingându-se astfel : pigmentați bismutice, purpură bismutică, urticarie bismutică, exantem scarlatiniform și eritemato-veziculo-scuamos, dermatită exfoliativă, dermatita livedoidă a lui Nicolau, exantemul morbiliform rareori observat, exema fisurală hipercheratozică, exantemul lichenoid, eritrodermia generalizată, acroeritrodermia.

Erupțiunile sudamnice, exantemul bulos, herpesul Zooster, exantemul nodos și furunculoza bismutică, descrișe de unii autori, nu au etiologia bine stabilită.

Tot ca accidente bismutice s'a descris un exantem de tipul eritemului multiform, maculos, papulos, etc.

**Accidentele mucoaselor.** Cele mai frecvente acci-

dente sunt localizate la mucoasa bucală : lizereul bismutic, gingivita și stomatita bismutică, angina și glosita bismutică,acompaniate de dureri maxilare puternice. Mai rare, totuși posibile, sunt : balanita erozivă, cervico-vaginita și conjunctivita bismutică benignă.

Alăturat capitolului de mai sus, tratez într'un grup aparte *accidentele locale* : infiltratul local, durerea, chistele uleioase, asociate de ridoarea coapsei, jenă în mers și insomnii din cauza durerii. Simptomele generale : cefaleea și febra care intră frecvent în cadrul accidentelor amintite, pot să apară uneori individualizate într'un grad atât de pronunțat încât necesită întreruperea tratamentului.

### Rolul sensibilizării.

Fenomenele de anafilaxie explică unele accidente cu bismut de multe ori greu de interpretat. Șocul coloido-clasic, unele dermatite și accidente de ordin nervos, ar aparține mai mult acestei categorii.

Mecanismul intim al transformărilor petrecute în organism, având ca rezultat o stare de hipersensibilitate nu este bine cunoscut. Și-au făcut loc o serie de teorii încercând să explice acest fenomen.

Mai plauzibilă e acțiunea asupra sistemului nervos a unei substanțe rezultate din combinațiunea bismutului cu substanțele proteice ale organismului, o toxalbumină care ar sensibiliza sistemul nervos. Reacțiuni chimice și biologice, umorale și celulare ar predispuce organismul pentru această stare.

Tot aici se poate încadra reacțiunea lui Jarisch Herxheimer, care pe lângă rolul sensibilizării, este o dovadă a acțiunii medicamentelor specifice asupra treponemei.

Müller, consideră în acest grup durerile și tumefierea articulațiilor în tratamentul cu bismut, precum și crizele uscate cu vărsături și reacțiunile la nivelul globului ocular.

Reacțiunea Jarisch Herxheimer, în tratamentul cu bismut, e mult mai puțin frecventă și mai puțin exprimată ca la preparatele arseno-benzolice și evoluiază într'un mod mult mai atenuat, fapt explicat prin acțiunea mai lentă a bismutului administrat intramuscular, asupra treponemei.

## Simptomatologia accidentelor, evoluția și combaterea lor.

La tratamentul cu doze mari de bismut, *ficatul* reacționează prezentând simptomatologia unei *hepatite toxice* constând din: hepatomegalie sensibilă, icter, tulburări gastro intestinale și erupțiuni cutanate, specifice afecțiunilor hepatice, putând duce uneori la o degenerescență acută gravă a ficatului. Acest fapt constatat în mod experimental pe animale, nu prezintă nici o importanță în practica medicală unde preparatele sunt bine dozate.

În unele cazuri s'a constatat totuși un *icter* cu o *hepato-megalie* în decursul sau după tratamentul cu bismut, interpretat foarte variat de diferiți autori.

Jeanselme și Blamoutier îl consideră ca făcând parte din reacțiunea Herxheimer; Hudelo și Rabut îl atașează unei afecțiuni hepatice preexistente; Galliot susține că în majoritatea cazurilor de icter apărute în decursul tratamentului cu bismut, ficatul a fost lezat anterior, fie de afecțiunea sifilitică, fie de o altă hepatită.

Poate fi și o coincidență a sifilisului cu un icter catarrhal ivit în timpul tratamentului.

Aceste leziuni hepatice predispun bolnavul pentru accidente bismutice localizate și în alte organe, astfel încât o urticarie și alte exanteme bismutice au putut fi vindecate prin administrarea de preparate hepatice.

Rezultă deci, că printr'un examen conștiincios al ficatului, înainte de tratament, se poate preveni orice accident la acest nivel.

Evoluția accidentelor la nivelul ficatului depinde de natura icterului, care ne indică totodată normele de urmat în ce privește tratamentul. Când e vorba de un icter sifilitic este indicat a continua tratamentul pe când la icterul

toxic se impune sistarea lui și administrarea preparatelor reglatoare a funcțiunii hepatice.

**Accidentele produse la rinichiu.** Am amintit *colorarea în negru a urinei* la câțva timp după eliminarea ei și formarea unui depozit la fundul eprubetei.

S'a atribuit de unii acest fapt permeabilității mărite a celulei renale ce, lasă să treacă particulele de bismut, ori în acest caz ar fi trebuit ca urina să fie colorată chiar la eliminarea ei, lucru ce nu s'a constatat.

Levaditi, Fournier și Quénot explică această colorare prin reducerea sulfatului de bismut eliminat în urină, sub influența florei bacteriene.

Din punct de vedere patologic această modificare a colorațiunii urinei nu prezintă nici o importanță. Alt accident, tot fără importanță la nivelul rinichiului este *polluria*, observată de Fournier și Quénot la bolnavii tratați cu trepol. Poate să apară după injecțiile intramusculare sau intravenoase a preparatelor bismutice solubile sau insolubile.

Se prezintă de obicei de la primele injecțiuni și se caracterizează prin mărirea, uneori foarte exprimată, a cantității de urină eliminată în decurs de 24 ore. Se deosebește net de diabetul insipid și zahărat prin faptul că densitatea urinei deviază foarte puțin de la normal printr'o creștere a clorurei de sodiu eliminată.

Blum explică această diureză mărită printr'o acțiune directă a bismutului asupra celulei renale. Uneori această diureză e atât de exprimată, încât se poate întrebuița în scop terapeutic.

*Nefroza bismutică* este consecința lezării celulelor tubilor contorți. Poate fi o simplă intumescență celulară sau o adevărată necroză bismutică.

După unii autori nefroza bismutică ar evolua cu o simptomatologie larvată, fără albuminurie și edeme, semne principale într'o nefroză veritabilă, ceea ce l-a determinat pe Aschoff s'o numească nefropatie bismutică și s'o explice printr'o iritație a tubilor renali. Aceste constatări s'au făcut prin experimentări pe animale. La om afecțiunea renală poate evolua în trei faze; I. Eliminarea mărită în urină a celulelor epiteliale descuamate; II. Prezența în urină a cilindrilor hialini și uneori granuloși; III. Albuminurie.



Aceste leziuni depind de felul preparatului întrebuințat, de dozarea lui și rezorbția de către celula renală. Hidroxizii sunt mai puțin vulnerabili pentru țesutul renal; iod-chininul bismutic într'o măsură mai mare, fapt explicat de unii autori prin transformarea ultimelor preparate în organism, în săruri solubile și eliminarea lor în cantitate mare prin rinichiu. Blum crede că leziunile tubului digestiv forțează o eliminare mărită prin rinichiu, unde acumulându-se bismutul distruge celula renală. O altă explicație arată o acțiune indirectă a bismutului prin microbii patogeni pătrunși la nivelul unei stomatite bismutice sau la nivelul altor mucoase afectate și urmând calea hematogenă.

Din punct de vedere al simptomatologiei și al evoluției, nefroza bismutică debutează prin eliminarea în urină a celulelor epiteliale descuamate (epitelurie), care prin particulele suspendate, dau urinei un aspect stic'os, o ușoară tulburare lucitoare.

În sediment se pun în evidență celule epiteliale descuamate poligonale, granulate, izolate și rari cilindri epiteliali și hialini. Grünblatt, descrie niște celule de 15 până la 20 micrometri, polimorfe, granulate, cu un strat refringent la periferie, pe care le numește „celule bismutice”. Nu dau reacțiunea pentru grăsimi, dar proba pentru evidențierea bismutului este pozitivă. Rareori se pot găsi în sediment și hematii.

Clinic, acest stadiu se însoțește de ușoare dureri în lombe.

În literatură găsim și câteva cazuri mai grave de *nefrită bismutică* cu albuminurie, hematurie, leucocite și cilindri granuloși în cantitate mare, iar clinic manifestându-se prin semnele unei nefrite acute: edem alb al pleoapelor și al extremităților, dureri mari lombare și chiar ascită.

Sunt greu de interpretat atât aceste cazuri cât și cele mortale prezentate de Auberton și Galliot. Probabil că acționează în același timp și agenții infecțioși.

În general, nefropatia bismutică, caracterizată prin epitelurie și cilindrurie, este un accident ușor nu necesită întreruperea tratamentului și are tendință rezolutivă fără administrarea vreunui medicament „rinichiul se obișnuiește cu bismutul”.

În caz de leziune renală sifilitică va trebui să fim mai precauți, căci pe baza reacțiunii Herxheimer încă pot surveni leziuni renale trecătoare.

Cu totul altă semnificație are *nefrita bacteriană*, amintită ca o leziune indirectă a bismutului. În acest caz e vorba de leziuni serioase renale, cu degenerescența tubilor contorți și cu toată gama de simptome aparținând nefrozei renale. Pe lângă o întrerupere a injecțiilor cu bismut aceste cazuri necesită regim sever și tratament medicamentos al afecțiunilor renale : desinfectante renale și diuretice.

Cazurile de *ptelocistite* și *cistite* cu hiperemie și descumare a mucoasei vezicale și a bazinetului și cu alterațiune murdară-necrotică a peretelui vezical, aparțin tot acestui grup de leziuni indirecte cu etiologie infecțioasă. Accidentele bismutice la nivelul rinichiului sunt mult mai ușoare ca cele observate în cursul tratamentului cu mercur și neosalvarsan, situând, din acest punct de vedere bismutul, înaintea celorlalte preparate specifice.

Trebuie însă, controlată foarte bine funcțiunea renală înainte și în decursul tratamentului și întrebuințate, mai mult în caz că s'ar ivi vreun semn al leziunii renale, preparatele ce se elimină pe cale digestivă.

**Tulburările gastro-intestinale** ivite în urma tratamentului cu bismut sunt de mică importanță.

Mai frecvent survine o tulburare digestivă caracterizată prin inapetență, greață, vărsături și ușoare dureri în regiunea epigastrică.

Foarte rar se întâlnesc cazuri de *crize gastrice* și tulburări grave cu scaune diareice, sanghinolente, însoțite de febră. Neuber vorbește despre o enterită după tratamentul cu bismogenol iar Ducrey prezintă două cazuri de colită ulceroasă după tratamentul cu trépol.

**Simptomele intestinale** : scaune apoase, sanghinolente, dureri abdominale, ulcerații, observate la rectoscopie, se explică prin prezența, în cantitate mare, a hidrogenului sulfurat în intestin. Hidrogenul sulfurat favorizează eliminarea bismutului la acest nivel și acumularea lui în vasele capilare, predispunând astfel pentru leziuni bismutice în caz de administrare a unor doze prea mari.

Cazurile grave, cu *hemoragii marl intestinale* și cu o

depunere exagerată a bismutului în splină, producând moartea sugacilor eredo-sifilitici, nu sunt deplin clarificate.

Se impune ca tratament, în aceste forme grave, pe lângă o întrerupere a injecțiilor, o hemostază perfectă.

Accidentele ușoare, amintite mai sus, nu necesită întreruperea tratamentului; ele dispar la a treia sau a patra injecție cu bismut. Când însă avem de a face cu un organism debilitat, intolerant față de orice medicament, se impune o întrerupere a tratamentului și o fortificare a individului.

**Simptomatologia accidentelor neuroase.** Grupa mai importantă o formează *neuroreclduvele*, caracterizate prin: moleșeală, oboseală, insomnie, dureri de cap și palpitații cu stări anxioase.

Apar în general după preparatele solubile dar se pot ivi și după preparatele insolubile.

Görl și Voigt au observat la patru indivizi tratați cu bismogenol, *dureri localizate la ceafă*, însoțite de moleșeală, furnicături în vârful degetelor, stare de indispoziție generale și depresiune. Într'un caz de sifilis visceral cu leziuni ale fibrelor nervoase cardiace, a apărut după o injecție cu 0,4 bismogenol, o stare gravă cu debilitate cardiacă, disociație atrio-ventriculară, anxietate. Aceste simptome s'au ameliorat după administrarea de strofantină și cataplasme recit

A fost interpretată această stare de unii autori, ca o reacție Herxheimer; de alții ca răspuns al unei idiosincrazii bismutice.

Tot prin o intoxicație a fibrelor nervoase se explică durerile de cap și ceafă precum și odontalgiile, frecvente în decursul tratamentului cu bismut. Mai des survin după injecțiile intravenoase și după administrarea preparatelor solubile, mai rar după preparatele insolubile date intramuscular sau subcutanat. Jadassohn a descris totuși dureri în regiunea frontală dreaptă, după injecții cu bismogenol. Acest accident a fost interpretat ca o reacție de hipersensibilitate, fapt dovedit prin dispariția lui în cursul tratamentului, când se produce o desensibilizare lentă. Existența unei debilități a sistemului nervos și în special a fibrelor de inervație cardiacă poate cauza accese de stenocardie cu puls aritmic și sincopă mortală.

*O colică uscată* asemănătoare celei dela nivelul ab-

domeniului s'a descris și la nivelul toracelui de către Milian. Adesea în cursul tratamentului cu bismut apăreau *durert musculare și articulare, cu caracter reumato d*, fără a-și găsi o cauză explicativă, localizate fiind mai ales în oasele extremităților inferioare. Ele nu aparțin reacției lui Jarisch Herxheimer căci nu apar și după tratamentul cu salvarsan. Astfel de crize dureroase se pot ivi și în coloana vertebrală, în oasele toracelui, în membrele superioare și la nivelul nervului sciatic.

Dovadă că sunt cauzate de bismut e că dispar la sistarea tratamentului și reapar la reluarea lui.

Uneori sunt foarte exprimate rezistând chiar la pantopon; alteori dispar spontan.

Pare a fi interesat mai mult sistemul nervos simpatic, deoarece adrenalina acționează mai prompt ca derivatele morfinei.

Tulburări bazate pe *complexe anglo-neurotice* au fost prezentate de Simon și Branley care observă după o injecție cu o sare bismutică insolubilă o roșeață a feței cu tumefierea pleoapelor, cu lăcrimare și dureri de cap, agravându-se și complicându-se cu o senzație de sufocare.

Aceste simptome, numite *crize nitritolde*, au fost descrise și de Emery și Morin după injecțiile cu bismut coloidal, fapt care-i determină să nu mai permită decât injecțiile pe cale intramusculară. Nardis prezintă un asemenea caz după o injecție cu 2 cmc. bismut-oleiat: imediat după injecție, bolnavul prezintă mâncărime în gât, tuse rebelă, lăcrimare, eritem al feței-însoțite de senzația de sufocare.

Aceste simptome au dispărut imediat după tratamentul cu adrenalină.

Soluțiile de bismut coloidal pot produce un șoc coloido-clazic. Leredde și Civatte descriu cazuri excepțional de grave cu anxietate, pierderea cunoștinței, debilitate cardiacă și cianoză foarte pronunțată, ce s'au ameliorat după 20 de minute.

Au fost considerate de Civatte întâiu de crize nitritolde, apoi interpretate ca o intoxicație cu bismut.

Emery le explică prin pătrunderea bismutului în circulația sanghină și determinarea unui șoc coloido-clazic.

Cazurile mortale ale lui Chenoy și Magnus cu crampe

musculare, dureri în torace, palpitații, senzații de sufocare, paralizii, pupile miofice, paloare, puls și respirație frecventă și superficială, au fost explicate fie prin injecții greșite într-o regiune gluteală, fie printr'un șoc coloido clazic sau o embolie. Embolia s'ar produce în urma unei injecții intramusculare rău administrate, iar șocul coloido-clazic s'ar datori în mare parte stării constituționale a pacienților (limfatism cu hipoplazie aortică).

*Pollneuritele* bismutice, apărute la 4—6 săptămâni dela prima injecție, debutează prin parestezii la vârful degetelor cu păstrarea sensibilității și a reflexelor normale. Urmează o stare de greutate în membre, ataxie motorie cu dureri puternice musculare și uneori o modificare a stării de sensibilitate. În această fază reflexele bicipitale și tricipitale pot să dispară.

Accidentele aparținând reacției lui *Herxheimer* s'au manifestat în special în cazurile de sifilis nervos; la tabetic și se produce o intensificare a durerilor lancinante existente și a cefaleei, la hemiparetici tulburări în vorbire, semne de meningism, paralizie oculo-motorie cu ptoză și chiar nevrită cu atrofia nervului optic.

În caz de *encefalită sifilitică* s'a constatat o cefalee mai exprimată, însoțită de tulburări vizuale și icter.

*Neurorecidive* constatate după tratamentul cu bismut sunt: paralizia facială cu dureri de cap intense și apariția unor erupțiuni sifilitice corimbice. Mai importantă este însă *nevrita optică* dublă, asociată cu dureri de cap, anisocorie și reacțiuni pozitive în lichidul cefalo-rachidian. Aceste simptome cedează la administrarea pe cale intravenoasă a cianurei de mercur.

Apariția așa de tardivă a simptomelor, 6 până la 8 săptămâni dela tratament, își află explicația în acumularea bismutului care produce astfel o atenuare a virulenței spirochetelor.

**Accidentele cutanate** apar frecvent în urma tratamentului cu bismut, în special dacă pacienții au fost tratați anterior cu mercur sau neosalvarsan și au suferit de toxidermii. Ele apar de obicei la a. 3—5 injecție, printr'un *prurit* localizat la nivelul înțepăturii sau generalizat, luând orna de *urticarie*. Evoluiază mai târziu sub forma unor

papule eritematoase, însoțite de un prurit intensiv și uneori de tulburări generale. Simptomele împreună cu plăcile urticace dispar repede la 10—12 ore și s'au interpretat ca un eritem sifilitic, consecință a unei reacțiuni Herxheimer.

*Purpura* observată de Hudelot și Rabut se manifestă fie ca puncte discrete, diseminate, fie sub formă de plăci. Localizată mai frecvent la membrele superioare, ea poate să apară și generalizată, acompaniată fiind de intense dureri de cap. A fost interpretată ca o purpură a meningelui sau ca o reacție Herxheimer. Exantemul apare sub forma unor plăci neregulate, roșii-albăstrui sau brune, apărând la *vitro*-presiune ca niște puncte mici hemoragice.

Microscopic, găsim o infiltrație celulară în corion, în special în jurul vaselor sanghine, care apar dilatate, cu sufuziuni în jurul lor.

*Exantemele scarlatinoase* observate întâiu de Galliot sub forma unei plăci eritematoase la locul injecției, pot fi și generalizate, cu o durată mai lungă, însoțindu-se de erupțiuni veziculoase sau eritemato-scuamoase. Poate evolua până la o adevărată *dermatită exfoliativă*. Aceasta a apărut în urma injecțiilor cu hidroxid de bismut și s'a manifestat ca o eritrodermie și descuamație în lambouri mari. Era localizată pe trunchiu și în special în axile și p'icele inghinale și se însoția de albuminurie și lizereu bismutic pronunțat. Hudelo, Simon și Ricord observă o dermatită exfoliativă sub formă de plăci mici ca țărâța, la nivelul articulațiilor; apăreau tot după injecțiile cu hidroxid de bismut. În unele cazuri poate lua forma unei *eczeme fisurale*, hipertrofice a tălpilor și a palmelor, sau poate îmbrăca un aspect lichenoid. Forma aceasta se localizează în special pe abdomen și coapse având aspectul unei papule peri-pilare cât o gămălie de ac, puțin ascuțită și dură, de culoare roșie închisă, acoperită cu scuame superficiale.

Sărățeanu prezintă un caz de *eritrodermie generalizată* bismutică care a durat 6 luni și a atacat și unghiile. Poate să se manifeste și sub formă de eritrodermie generalizată cu scuame lameloase și plăci veziculoase, dispuse pe o piele edemațiată și interesând în același timp și mucoasa obrazilor, faringele și amigdalele.

*Acroeritrodermia* este o dermatită toxică, localizată pe

brațe și gambe însoțită de dureri de cap, febră, senzații de uscăciune în gât și furnicături în vârfurile degetelor ; este urmată de dureri articulare.

Dermatitele amintite se pot ameliora prin tratamentul cu quart, sau pot evolua ca neurodermite luând aspectul de grilaj. După unii autori aceste cazuri ar fi în legătură cu o insuficiență epatică.

*Sudamina*, apare ca niște pustule mici, înconjurate de o bordură eritematoasă. Mai târziu aceste pustule confluează dând naștere unor plăci mari, roșii exudative, ce se vindecă lăsând ușoare pigmentațiuni. Müller amintește un exantem bulos, asemănător cu dermatita herpetiformă. Nu s'a precizat existența unui herpes zooster bismutic, fiind vorba în aceste cazuri, probabil, de o mobilizare prin bismut a virusului herpetic existent.

Pigmentațiile bismutice, observate de multe ori, se prezintă sub forma unor pete de culoare negricioasă cu localizare variată, ocupând de preferință urmele unor sifide papuloase a căror pigmentație o accentuează. După exanteme salvarsanice, când tratamentul a fost continuat cu bismut, putem constata pigmentațiuni formate prin depozitarea bismutului în stratul subpapilar ca niște granulațiuni brune închise.

*Dermatita luedoldă Nicolau* (embolia cutis medicamentosa). A fost descrisă prima oară de Profesorul Nicolau și prezintă următoarele caractere : imediat după injecție sau mai târziu după câteva minute sau ore, se prezintă în regiunea fesieră, unde s'a administrat injecția, dureri intense, iradiate ; la câțva timp după aceasta, se produce o tumefiere a regiunii respective și o colorare caracteristică a pielii de unde provine și numirea dată afecțiunii : în primele zile o înmarmorare albastră-roșietică a ploieiei, în zilele următoare o pată de mărimea unei palmi, de culoare roșie purpurică, înconjurată de puncte intens roșietice. Marmorizația la început devine mai lămurită, după aceea tot mai puțin exprimată, până dispăre. Porțiunea centrală lasă fie o pigmentație, fie că se produce în cazurile grave o necroză a țesuturilor ce duce la o eliminare a sfacelului și o ulceratie consecutivă. Afecțiunea se poate însoți și de o tulburare a stării generale : frison, temperatură până la

39 grade, durata ei medie este de patru săptămâni.

Patogenia afecțiunii a stabilit-o tot Nicolau confirmând-o în mod experimental la iepuri, producând aceleași leziuni la nivelul urechii și dovedind că afecțiunea e datorită unei embolii arteriale, care dintr-o arteră mai profundă ajunge până în arterele pielei și produce astfel o obliterare fie totală, fie parțială a lor.

Tot exantemelor bismutice aparține și *conjunctivita bismutică benignă*, recidivantă, care apare la 5—6 ore după injecția intramusculară și la 30 minute după injecția intravenoasă. Bismutul nu s'a putut evidenția în lacrimi, totuși e caracteristic faptul că dispare la întreruperea tratamentului și apare din nou la reluarea lui.

Diagnosticul diferențial al manifestațiilor cutanate se face mai greu la exantemul scarlatiniform care se aseamănă foarte mult cu scarlatina. Examenul tabloului sanghin clarifică situația, căci în exantemul bismutic găsim totdeauna o leucopenie cu scăderea leucocitelor polinucleare și o eozinofilie normală, față de exantemul scarlatinos unde găsim o eozinofilie destul de pronunțată și o formulă nemodificată a leucocitelor polinucleare.

Tratamentul cazurilor ușoare cu prurit se reduce la calmarea pruritului cu ajutorul pomelilor calmante, adrenalinei și prin administrarea de calciu intravenos. Cazurile grave cer o îngrijire deosebită prin toate mijloacele prevăzute de terapia afecțiunilor cutanate.

**Accidentele la nivelul mucoaselor și în special a cavității bucale** sunt cele mai frecvent întâlnite. Ele apar fie ca *pigmentații localizate* la nivelul mucoasei gingivale, producând *lizereul bismutic*, fie că iau o greutate mai mare dând naștere unor *leziuni ulcerose* pe întreaga mucoasă bucală, (*stomatita generalizată*).

*Lizereul bismutic*, a fost cunoscut încă înainte de întrebuițarea bismutului în terapia sifilisului. Mai târziu, după aplicarea bismutului în terapia acestei boale, simptomatologia lui a fost precizată și bine studiată.

Apare la nivelul gingiilor, ca o bandă pigmentată neagră-cenușie, localizată pe un număr redus de dinți sau pe o întreagă serie. Această bandă e constituită de un depozit format de sulfura de bismut rezultată din combina-



țiunea hidrogenului sulfurat, aflat în cavitatea bucală, ca rezultat al putrefacțiunilor alimentare, cu bismutul. Momentele predispozante sunt pe de-o parte igiena neglijată a gurii: dinții cariati, tartru dentar, resturi de rădăcini, etc., pe de altă parte o cauză generală care debilitază organismul. O cantitate prea mare de bismut, administrată sub formă de injecții, declanșează această afecțiune.

Lizereul bismutic se prezintă ca o dungă semilunară gri-albăstrue la baza papilelor dentare și se extinde apoi ca o bandă pe părțile din jur a gingiilor. Bismutul se depune fie pe partea externă, fie mai ales, pe partea internă a dinților și formează niște pigmențațiuni asemănătoare pe mucoasa jugală, buze, bolta palatină, limbă și amigdale. Culoarea acestor impregnațiuni depinde de cantitatea de bismut și de conținutul în sânge al gingiilor. Uneori poate surveni o pigmentare la comisurile bucale pe baza unei leucoplachii, sau apare sub forma unor puncte negricioase albăstrui pe marginea limbei, pe bolta palatină și împrejurul glandelor mucoase ale gurii. Aceste puncte se datoresc depozitării sulfurei de bismut la vârful papilelor.

Localizarea mai frecventă la nivelul incizivilor inferiori, se explică prin iritarea gingiilor în acest loc de tartru dentar.

Anatomo-patologic, lizereul bismutic se caracterizează printr'un proces inflamator al gingiei ce privește fața internă a dinților, cu depozite de granule bismutice și aglomerare de polinucleare în jurul capilarelor sanghine. Bismutul străbate aceste vase și se absoarbe la nivelul endoteliilor depunându-se sub formă de sulfură.

*Gingivita bismutică* ar fi un stadiu mai avansat al lizereului, căruia se adaugă un proces inflamator al gingiilor. Ea reprezintă o stomatită parțială și după Fournier este clasificată în două forme, în analogie cu stomatita mercurială: o *formă ușoară* benignă care cuprinde gingivita retromolară, mediană, inferioară, periferică a dinților cariati și a rădăcinilor și o *formă gravă ulceroasă* cu membrane difteroidice, cu edem pronunțat și tumefierea ganglionilor.

Simptomele subiective aproape inexistente la stadiul de lizereu, se manifestă acum printr'o hipersalivație, halenă

fetidă și o sensibilitate mai exprimată în timpul masticației, putând ajunge uneori până la disfație.

*Ulceratiunile bismutice ale mucoasei bucale* pot fi localizate sau generalizate, acoperite cu o secrețiune albă membranoasă și însoțite totdeauna de adenite regionale. Ele se produc printr'un proces de necroză care interesează mucoasa pigmentată; gingiile sunt edemațiate, roșii, la presiune se elimină o secrețiune purulentă, fetidă.

Pe lângă simptomele subiective și obiective mai pronunțate: hipersalivație lipicioasă, dureri periostale, trismus, halenă fetidă, ganglioni măriți și mobilitate a dinților, apar întotdeauna și tulburări de ordin general caracterizate prin inapetență, constipație, oboseală, febră și frisoane. Obiectiv, ulceratiunile se prezintă ca o lipsă de substanță, cu margini neregulate, ușor dințate, înconjorate de o zonă cenușie-albăstruie care se distinge net de mucoasa sănătoasă. Fundul ulceratiunii, ușor sângerând, prezintă după eliminarea falselor membrane o culoare cenușie ca oțelul. Limba se tumefiază, se acopere cu un depozit cenușiu cleios, prezentând impresiuni ale dinților din cauza inflamației.

Diagnosticul diferențial se face cu stomatita mercurială care are un prognostic mai grav, o evoluție mai îndelungată, salivația și mirosul fetid mai pronunțate. În sânge la această stomatită se găsesc multe globule cu granulațiuni bazofile, fapt care lipsește la stomatita bismutică.

Imprejurările care favorizează stomatita cu bismut sunt: lipsa de îngrijire a gurii, cariile dentare, afecțiunile renale și anomaliile capilarelor sanghine, care predispun organismul la acumularea bismutului.

*Prognosticul*, la o îngrijire bună a gurii, e bun, nu necesită întreruperea tratamentului; neglijată însă, această afecțiune are o evoluție de lungă durată și recidivează frecvent.

*Anatomo-patologic*, la suprafața ulceratiunilor găsim resturi de polinucleare, microbi, o masă necrotică compusă din fibrină și resturi leucocitare. Vasele din jur sunt dilatate, în parte distruse, în parte impregnate cu bismut. Papilele intacte ce înconjoară această zonă, sunt un semn caracteristic și favorizează diagnosticul diferențial față de alte stomatite asemănătoare. Epiteliul din jur prezintă o ușoară

acantoză, edem cu infiltrații de celule fagocitare, celulele epiteliale pierzându-și în parte nucleul și colorându-se foarte slab. La nivelul ulceratiunii aceste celule dispar complet. Flora microbiană, care găsește un teren favorabil în această zonă, este foarte variată și poate fi socotită ca fiind dispusă în trei straturi: stratul superficial format din poli-microbismul obișnuit al gurii, cel mijlociu din bacili fuziformi, iar cel profund din spirili.

Acțiunea acestor microbi se explică printr'o înmulțire exagerată la nivelul mucoasei anterior inflamată și iritată mecanic prin bismut. Stempel și Heckelmann atribue un rol important fibrelor vegetative vazo-motoare care s'ar paraliza sub acțiunea metalului și ar produce astfel o stomatită necrotică de natură ischemică. Se admite și rolul trombozelor vasculare.

Acestui grup de accidente aparțin și câteva forme foarte rar întâlnite: 1) stomatita vegetantă, cu sediul pe bolta palatină sau între dinții incizivi, se prezintă ca o tumoretă moale, fără simptome subiective și având o durată de 2 luni; 2) gingivita hemoragică însoțită de glosită și purpură; 3) stomatita gangrenoasă cu necroza maxilarului inferior; 4) angina bismutică simplă, care apare ca un depozit cenușiu în preajma amigdalelor și 5) angina ulceroasă asemănătoare anginei descrise de Plaut Vincent.

*Profilaxia accidentelor* produse la nivelul mucoasei bucale, constă într'o îngrijire bună a gurii înainte de tratament prin: repararea dinților cariați, extracția rădăcinilor și repararea protezelor dentare, o întreținere igienică a gurii în decursul și după tratamentul cu bismut.

*Tratamentul*, în caz de lizereu bismutic, constă într'o igienă riguroasă a gurii și tratarea oricărui proces inflamator, ce eventual s'ar ivi, prin gargară cu clorat de potasiu, apă oxigenată, ceai de commomilla, badijonări cu tra. Ratanhia, tra. Myrhae, ori cu alcool iodat. La cazurile renitente la acest tratament, s'a aplicat cu succes o metodă constând din badijonare cu acid tricloracetic combinată cu incizia papilelor dentare și galvano-cauterizarea. Țesutul impregnat se necrotizează prin aceste metode și se elimină.

În cazurile cu dureri de dinți atroce: șocul dentar și nevralgiile trigemenului, se recomandă spălături fierbinți

cu opiu și tablete de 0,25 gr. trigemin înainte injecției cu bismut.

**Accidentele la locul injecției** depind de felul preparatului întrebuințat și de sensibilitatea individului.

Prin tartro-bismutat se produce uneori un *infiltrat local* — *uletos* ce se rezoarbe spontan.

*Durerea* constituie de multe ori o piedecă în tratamentul bismutic. Ea se explică pe deoparte printr'o iritație directă a fibrelor nervoase, pe de altă parte prin modificările chimice suferite de derivații bismutici în țesuturi, care în ultima analiză ar acționa tot prin iritația fibrelor nervoase. Durerea apare la 18—20 de ore dela injecție la locul înțepăturii. Iradiază apoi în membrul inferior corespunzător, dealungul sciaticului, putând da o rigiditate a coapsei cu impotență funcțională a membrului respectiv. Se poate preveni 1. alegând bine locul injecției, 2. evitând difuziunea medicamentului în țesutul celular subcutanat, 3. prin repaus complet timp de 10—15 minute după injecție.

**Ca accidente de ordin general** am amintit *reacția Herxhelmer și cefaleea* pe care am încadrat-o între simptomele de ordin nervos. Amintesc încă *febra* care apare în special după preparatele insolubile la 24 de ore după injecție și se caracterizează printr'o ridicare a temperaturii cu câteva zecimii sau chiar cu 2—3 grade.

Domnul Profesor Tătaru făcând injecții cu trépol, observă aproape la toți bolnavii febră cu frison și cefalee. Aceste simptome durează cel mult 24 de ore și ar fi un indiciu al eficacității preparatului, existând un paralelism între rapiditatea dispariției treponemei și intensitatea febrei. Febra aceasta nu apare și la injecțiile următoare, ceea ce a lăcut să se interpreteze tot ca o reacțiune Herxheimer.

*Cefaleea bismutică* trebuie bine diferențiată de cefaleea sifilitică care dispare la tratamentul cu bismut, în timp ce cefaleea bismutică dispare numai la întreruperea tratamentului și apare odată cu reluarea injecțiilor.

## Cazurile observate în Clinica Dermatovenerică în ultimii trei ani.

*Cazul I.* M. Ion. 23 de ani, brutar. Intrat în clinică în II/II 1935 și eșit la 23/IV 1935.

Diagnosticul: sifilom primar, tip eroziv pe marginea liberă a prepuțului. Scleradenită regională. Scabie.

Tratament: în 2/II 0.15 Neosalvarsan, în 6/III. 0,30 Neo. în 7/III i-se administrează 2 cmc. bismijochin i. m. după care face o febră de 39°5, dureri de gât și cap, în 8/III temperatura e 36°9, în 9/III i se administrează 0,45 Neo., febra e 37°9, în 10/III, injecția cu 2 cmc. bismijochin ridică din nou temperatura la 38°8—39. Se suspendă tratamentul cu bismut. În 14/III i-se dă din nou 0,30 Neo. febra se ridică la 40°5, apar dureri de cap, vărsături, hematurie.

Tratament repaus, 2 cc, ano'on. Se continuă tratamentul cu salvarsan. Persistă durerile de cap.

*Cazul II.* L. Margareta 21 ani. Intrată la 25/III, 1935, eșită în 25/IV 1935.

Diagnostic: Sifilis ereditar tardiv. Cicatrice după gomă palatină.

Tratament cu Neosalvarsan și bismo-salvan dela soluția VIII la soluția XIV (7 injecții). La început suportă bine tratamentul. În 3/I. se suspendă tratamentul cu bismo-salvan din cauza apariției unei stomatite ulceroase.

*Cazul III.* C. Floarea, 21 ani, servitoare.

Diagnostic: sifilis secundar. Exantem maculo-papulos. Tratament: Neosalutan, Neosalvarsan, Bisomijochin 2 cc. Neolesal injecții 2 cc.

După injecția din 10/VI cu neosal prezintă leucodermie. Se suspendă tratamentul cu bismut pe scurt timp din cauza unui lizereu cenușiu gingival.

*Cazul IV.* V. Ana, 16 ani servitoare.

Diagnostic: Sifilis secundar. Exantem maculos. Papule erozive la genitale. Plăci mucoase hipertrofice.

Tratament: Neosalutan 6 injecții. Neo-olesal 6 injecții. Bismijochin 2 inj. și Hidro-bismijochin 1/2 cmc. i. v. după care bolnava acuză frisoane și apariția unui herpes fără temperatură.

*Cazul V.* A. Ioan 21 ani, elev de liceu. Intrat la 10/X. 1935, eșit la 20/X. 1935.

Diagnostic: Sifilis I și II. Sifilom primar cicatrizat, sifilis secundar precoce. Exantem maculo papulos, papule erozive la genitale. Plăci numeroase amigdalene. Scleradenită generalizată. Phtiriază.

Trat. Neosalvarsan 4 injecții, Bismiol câte 2 cc. 3 injecții i. m.

Accid: Durere mare la locul injecției cu Bismiol.

*Cazul VI.* D. Adalbert 25 de ani, pantofar. Intrat la 7/12 1935 eșit la 16/I. 1936.

Diagnostic: Sifilis grav. Sifilide micropapuloase, papulo scoamase, orbiculare, circinate și papulo-eritematoase. Scleradenită generalizată. Neurorecidive; miozită cu hemiplegie.

Tratament: Neosalutan 11 injecții. Cianură de Hg 3 injecții Bismiol 4 injecții.

Accidente: infiltrat și eritem pronunțat la locul injecției cu Bismiol.

*Cazul VII.* B. Petre, 29 de ani. Reangajat. Intrat la 24/XII 1935 eșit la 4 XI 1936.

Diagnostic; Sifilis II. Exantem maculo-papulos. papulo pustos; alopecie reticulară Scleradenită gen. Bala-nită erozivă circinată. Fimoză.

Tratament: Neosalutan. Bism'ol 8 injecții a 2 cc.

Accidente: după a 1 a injecție cu bismiol, infiltrat la locul Injecției cât un bob de mazăre cu eritem în jur.

*Cazul VIII.* R. Veronica 20 ani, zileră. Intrată la 5/IX 1934, eșită la 29/X 1934.

Diagnostic: Sifilis congenital tardiv. Gomă superficială pe față și buza superioară. Nus în șea. Boltă ogivală Distrucția lutei. Surditate.

Tratament: Neolesal 18 injecții.

Accidente: Durere la locul injecției care se menține 10 zile.

*Cazul IX* B. Iosif, 33 ani plugar.

Diagnostic: Sifilis III. Sifilide tubero-ulcero-serpiginoase pe gât și regiunea frontală dreaptă. Scleradenită gen. Acnee cheloidă. Adenită subacută. Fistulă supurată.

Tratament: Lipobi 14 injecții tot a 3-a zi câte 2 cc.

Accidente: Lizereu bismutic cu gingivită, deși a păstrat în timpul tratamentului cea mai perfectă igienă a gurii, făcând gargară cu H<sup>2</sup>O<sup>2</sup> și apă de gură.

*Cazul X* P. Ana 44 ani, bucătăreasă. Intrată 8/IX. 1934, eșită 30/X. 1934.

Diagn. Sifilis III. gomă superficială ulcerată la nivelul gambei stângi.

Tratament: Neolesal 17 injecții câte 2 cmc tot a 3-a zi.

Accidente: Dureri vii la locul injecției.

*Cazul XI* A. Avram, 35 ani, nec, brutar. Intrat la 19/IX 1934, eșit la 24/IX. 1934.

Diagnostic: Sifilis II recidivant. Sifilide papuloase și papulo-crustoase. Condilome late erozive la genitale. Scleradenită generalizată.

Tratament: neosalvarsan injecții. Lipobi injecții

Accidente: Durere la locul injecții cu Lipobi.

*Cazul XII* B. Etelca, 20 ani, necăsăt., păzitoare de baie. Intrată 16/X, eșită la 13/XII 1934.

Diagnostic: Sifilis latent. Scabie. Piodermie.

Tratament: Neosalvarsan 12 injecții începând cu 0,45 cmc.

Accidente: După injecția 11-a cu bismijochin prezintă pe gât și față o erupție formată din plăci eritematoase. Se întrerupe tratamentul 7 zile și se administrează Ca gluconat.

*Cazul XIII* V. Ileana, 28 ani, cas. casnică. Intrată 29/X, eșită la 19/XII 1934.

Diagnostic: Sifilis III. Sifilide tubero-serpiginoase, gome cutanate ulcerate. Cicatrice sifilitice.

Tratament: Neolesal 17 injecții.

Accident: După a 8-a injecție dureri în umărul stâng. După a 9-a injecție, dureri în lombe, cefalee inapetență, temperatură 38,5, dureri de cap. Dispar după prafuri antigripale.

*Cazul XIV.* Z. Maria 37 ani, căsăt. casnică. Intrată la 29/X, eșită la 17/XII 1934.

Diagnostic: Sifilis III. Gomă perforată a vălului palatin.

Tratament. Neosalvarsan 7 injecții doze dela 0,10—0,45

Neolesal 18 injecții a 2 cmc tot a 3-a zi.

Accidente: o stare gripală.

*Cazul XV.* J. Ana 25 ani, căs., casnică. Intrată la 2/XI, eșită la 13/XII 1934.

Diagnostic: Sifilis I și II. Edem indurativ al labiei mici drepte. Papule erozive la genitale. Scleradenită univ.

Tratament: 14 injecții Neolesal, a 2 cmc. tot a 3-a zi.

Accidente: Dureri mari la locul injecții.

*Cazul XVI.* R. Simion, 30 ani, fochist C. F. R. Intrat la 8/I, eșit la 24/II. 1936.

Diagnostic: Sifilis sec. recidivant. Exantem maculos, maculo papulos și papulo-scuamos. Papule seboreice pe pielea păroasă a capului. Scleradenită inghinală.

Tratament: 9 injecții cu Neosalvarsan dela 0,15—0,60.

Bismuth 3 injecții câte 2 cmc.

Accidente: Lizereu bismutic la incizivii inferiori. Se prescrie gargară cu  $H_2O_2$  și badijonare cu tra. de gură.

*Cazul XVII.* D. Francisc de 22 ani, necăs. pantofar. Intrat la 9/XI. 1934 eșit la 7/IV. 1935.

Diagnostic: Sifilom primar eroziv pe gland. Scleradenită regională. Lupus vulgar ulcero-crustos, Scabie. Pediculoză.

Tratament: 11 injecții Neosalvarsan. 15 injecții Lipobi.

Accident: După injecția a 7-a lizereu gingival bismutic.

*Cazul XVIII.* G. Iancu, 22 ani, necăsătorit, croitor intrat la 13/XI. eșit la 6/III. 1936.

Diagnostic: Sifilis primar, Șancru mixt pe penis. Scleradenită regională. Dermatită (după petrol).

Tratament: Neosalvarsan 5 injecții. Lipobi 1 injecție cu 1 cmc.

Accidente: Stomatită bismutică.

*Cazul XIX.* T. Emil student, 21 ani, intrat 27/II, eșit 28/IV 1936.

Diagnostic: Sifilis secundar recidivant. Exantem maculo-papulos recidivant. Papule lenticulare (corona veneris) pe frunte. Papule seboreice pe cap și față. Papule erozive



la genitale. Scleradenită generalizată.

Tratament: Neosalvarsan 14 injecții dela 0.30—0.60 pe doză. Bismijochin 16 injecții à 2 cmc.

Accident: Febră de 38°6 la a 4-a injecție cu Bi.

*Cazul XX.* E. Pavel 53 ani, căs. paznic. Intrat la 27/II, eșî la 18/IV.

Diagn. Sifilis sec. recidivant. Sifilide pigmentate pe tegumente și pielea scrotală. Fimoză inflamatorie. Balaniță. Candilome late hipertrofice, erozive, perianale. Leucoplachie specifică pe mucoasa buzelor. Laringită sifilitică. Scleradenită gen. Alopecie sifilitică.

Trat. Naosalvarsan 7 injecții cu doze 0,15—0,60. Lipobi 15 injecții.

Accident: Lizereu bismutic și febră de 38°9 cu cefalee.

*Cazul XXI.* D. Vasilie 16 ani elev. Intrat la 13/III, eșit la 2/IV.

Diagn. Sifilis II recidivant. Papule hipertrofice pe gland și meatul urinar. Plăci mucoase amigdalene opaline. Gușă parachimațoasă. Scleradenită generalizată.

Trat. Lipobi 6 injecții cu 1 cmc.

Accident: ascensiune termică de 39°4 însoțită de dureri de cap.

*Cazul XXII.* B. Elena 23 ani nec. servitoare. Intrată la 4/V, eșită la 29/III 1936.

Diagn. Sifilis sec. recidivant. Condilome late hipertrofice genitale și perianale. Plăci mucoase amigdalene. Leucodermie. Scleradenită universală.

Trat. Neosalutan 16 injecții. Bismiol, Biol-Sapic 15 injecții.

Accidente: Dureri la locul injecției și febră de 38°6 după Bismiol. Biol Sapic, nu dă dureri locale.

*Cazul XXIII.* M. Vilma 32 ani, văduvă, lucrătoare în fabrica de ghețe. Intrată la 25/V, eșită la 24/VII 1936.

Diagn. Sifilis secundar. Exantem maculo-papulos, papulo-scuamos. Plăci mucoase amigdalene și pe limbă. Scleradenită universală.

Tratament: Neosalutan 14 injecții. Bismiol. Biol-Sapic 17 injecții.

Accidente: Abces peridental al molarului II inf. din dreapta care necesită extracția și febră de 39°.

*Cazul XXIV.* C. Nastasia, 24 ani, căs. căsnică. Intrată 12/VI, eșită la 16/VI 1934.

Diagnostic: Sifilis II recidivant. Exantem maculos. Papule erozive la genitale. Scleradenită univ. Gravidă una III—IV. Leucodermie și alopecie sifilitică.

Tratament: Neosalvarsan 12 injecții începând cu doza de 0,45. Bismiol 11 injecții.

Accidente: Cefalee și febră.

*Cazul XXV.* Cr. Nastasia 27 ani, necăs. casn.

Diagnostic: Sifilis II recidivant. Sifilide papuloase și hipertrofice în regiunea genitală (labii mari) perianal și perinial. Leucodermie sifilitică. Scleradenită univ. Pielonefrită stg. Fistulă recto-vaginală.

Tratament: Bismiochin 3 injecții. Neosalutan 3 injecții.

Accidente: Ascensiune termică de 40°, dureri în spate, în regiunea lombară și membrele inferioare.

Se întrerupe tratamentul în urma unei rinofaringite acute și otită catarală dreaptă

*Cazul XXVI.* B. Mihail, 28 ani, necăsătorit, agricultor. Intrat la 7/V, eșit la 26/VI 1935.

Diagnostic: Sifilis primar. Sifilom primar pe foaia internă a prepuțului. Scleradenită regională Scabie.

Tratament: Neosalutan 12 injecții începând cu doza de 0,60. Bismiol 11 injecții a 2 cmc.

Accidente: la a 2-a injecție cu Bismiol, apare o durere toracică laterală, diagnosticată ca nevralgie intercostală. După a 9-a injecție cu Bismiol, dureri pronunțate abdominale și toracice. Stomatită bismutică.

Diagnosticul de hidronefroză și perisplenită face să se întrerupă tratamentul.

*Cazul XXVII.* B. Ioan 50 ani, căs. muncitor. Intrat. la 2/IV, eșit la 9/V 1936

Diagnostic: Sifilis I și II. Sifilom gigant pe coapsa dreaptă. Exantem maculos, papulo-scuamos și papulo-fistulos. Corona veneris. Scleradenită

Tratament: Neosalutan 7 injecții. Bismiol.

Accidente: După a 2-a injecție de Bismol, dureri de cap și urechea stângă, otoree.

*Cazul XXVIII.* P. Regina 29 ani, căs. casn. Intrată la 6/III, eșită la 17/IV 1936.

Diagnostic: Sifilis II recidivant. Sifilide papuloase, circinate, în regiunea frontală și pe față. Papule sebo-reice în regiunea occipitală. Angină specifică. Scleradenită univ.

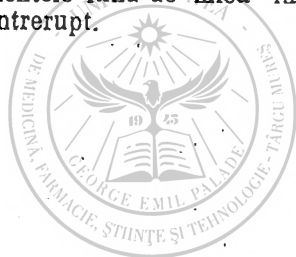
Tratament: Neosalutan 13 injecții. Biolein și Bismiol 7 injecție.

Accidente: Dermatită localizată pe față ce dispăre cu ulei zincat. Se întrerupe tratamentul cu bismut.

I. Rezumând cele 28 cazuri cu accidente bismutice întâlnite în ultimii trei ani, constat: 6 cazuri de accidente manifestate prin dureri la locul injecției, 5 cazuri cu lizeu bismutic, 3 cazuri cu febră și dureri de cap, 2 cazuri cu erupție eritematoasă pe gât și față, 2 cazuri cu stări gripale, 2 stomatite bismutice simple, 1 caz de stomatită ulceroasă, 1 caz de febră, dureri de cap, vărsături, hematurie, 1 caz de frisoane și herpes.

II. Cazurile tratate exclusiv cu bismut prezentau accidente foarte ușoare: dureri locale, febră etc. Cele combinate cu Neosalvarsan sunt mai grave. Probabil că hematuria și vărsăturile cazului amintit, aparțin Neosalvarsanului.

III. Tratamentul a fost întrerupt la șase din cazuri după cum urmează: în cazul unei stomatite ulceroase definitiv în 5 cazuri de lizeu bismutic, pentru câteva zile. În 2 cazuri din cauza unor complicațiuni de alt ordin: perisplenită, hidronefroză, angină gripală. În 8 cazuri cu dermatite localizate, pentru a împiedica agravarea. În restul cazurilor accidentele fiind de mică importanță, tratamentul nu a fost întrerupt.



## Concluzii.

I. Accidentele bismutice pot interesa cele mai variate organe.

II. Ele depind de cantitatea preparatului administrat, de modul de absorbție și de starea organelor de eliminare ale individului.

III. Cele mai frecvente accidente sunt localizate la nivelul mucoasei bucale și la locul injecției, dar sunt de mai mică gravitate, pe când accidentele renale, deși mai rare ca frecvență, sunt de o importanță mult mai mare pentru sănătatea individului.

IV. Numărul accidentelor bismutice scade în raport direct cu puritatea preparatelor și cu perfecționarea modului de administrare.

V. Din statistica clinice Dermato-Venerice asupra bolnavilor tratați cu preparate bismutice în decursul ultimilor trei ani, se constată că numărul accidentelor produse este de 28, dintre care numai 3 au fost mai grave (stomatită ulceroasă, nefrită), celelalte fiind de importanță foarte redusă (reacțiuni la locul injecției și lizereu gingival).

VI. În comparație cu accidentele produse de celelalte medicamente antisifilitice: arseno-benzoli și mercur, cele bismutice sunt de o gravitate mult mai mică, plasând din acest punct de vedere bismutul, ca cel mai puțin nociv medicament din arsenalul terapiei sifilisului.

VII. Numărul redus al accidentelor bismutice semnalate în clinica Dermato-Venerică se datorește și faptului că tratamentul a fost condus ținându-se seama de: igiena

riguroasă a gurii și de starea funcțională a rinichilor, cele două organe care stau pe primul plan al accidentelor bismutice.

IX. Bazându-ne pe eficacitatea bismutului, care în terapia anti-sifilitică este clasificat al doilea ca acțiune spirochetică și având în considerare numărul redus al accidentelor observate în decursul tratamentului cu bismut și micilor gravitate, cel mai tânăr medicament antisifilitic introdus în terapia specifică de compatriotul nostru Levaditi, se clasifică ca un medicament de mare importanță în lupta contra sifilisului și ca un adjuvant indispensabil al preparatelor arseno benzolice.

Văzută și bună de imprimat:

Președintele Juriului de promoție: Decanul Facultății:  
 (ss.) Prof. Dr. C. Tătaru, (ss.) Prof. Dr. D. Mihail.



## Bibliografie.

- Beer mann*: Les accidents mortels dus au bismuth das le traitement de la syphilis. Press. Med. Revue des Journaux. pag. 38 No. 13 1933.
- Fritz Juliusberg*: Nebenwirkungen der Wismuthbehandlung. I. *Jadahssohn*: Handbuch der Haut und geschlechtskrankheiten. Syphilis-Theraphie Vol. 8.
- C. Levaditi*: Le bismuth dans le traitement de la syphilis. Masson et. C'e edit. 1924.
- M. M. Sé:ary et Lènegre*: Crise sympathique abdominale. Press. Med. Revue des Journaux No. 30. pag. 609 1933.
- Sallak Gheorghe*: Tratamentul sifilisului cu preparate bismutice liposobile cu considerațiuni asupra „Lecibis“ ului. Teză de doctorat,
- M. Simon et Bralez*: Accidents bismutiques. Société Française de dermatologie et syphiligraphy 12. Ian. 1933.
- Prof. Dr. C. Tătaru*: Tratamentul sifilisului cu trépol. Clujul Medical III. No. 7—8, 1922.
- M Vincent*: L'étude patogénétique de la stomatite bismuthique. Press. Med. No. 28, pag. 565—1933.
- Al Dem Aricescu*: Tratamentul sifilisului prin diverse preparate bismutice. Teză de doctorat 1926.