

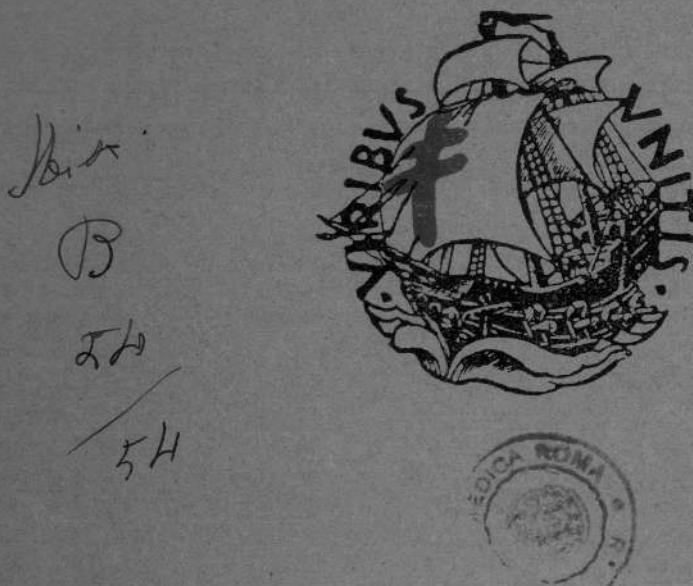


ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI SIENA
Direttore: prof. E. GREPPI

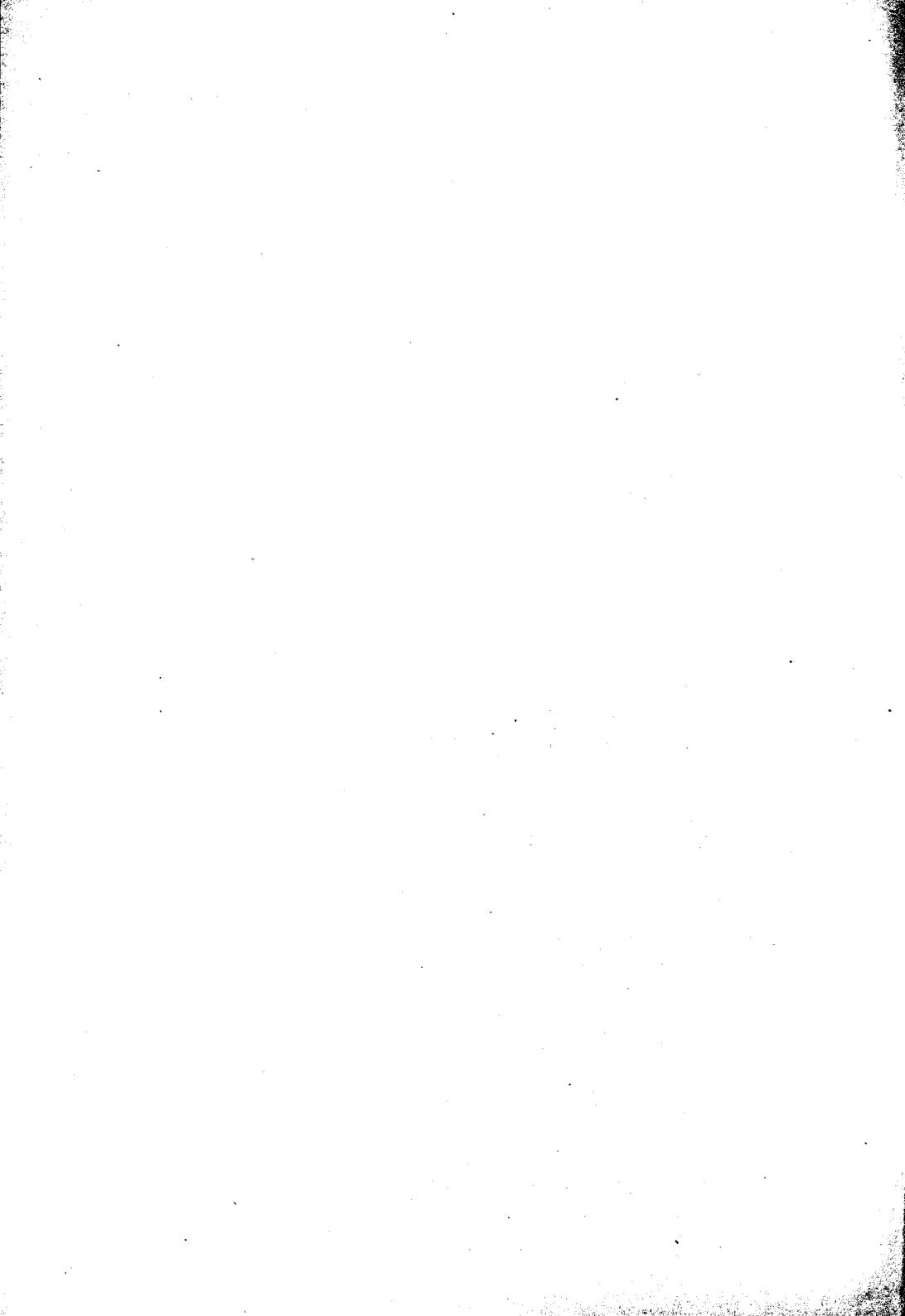
Dott. MARIO BASSI
Assistente

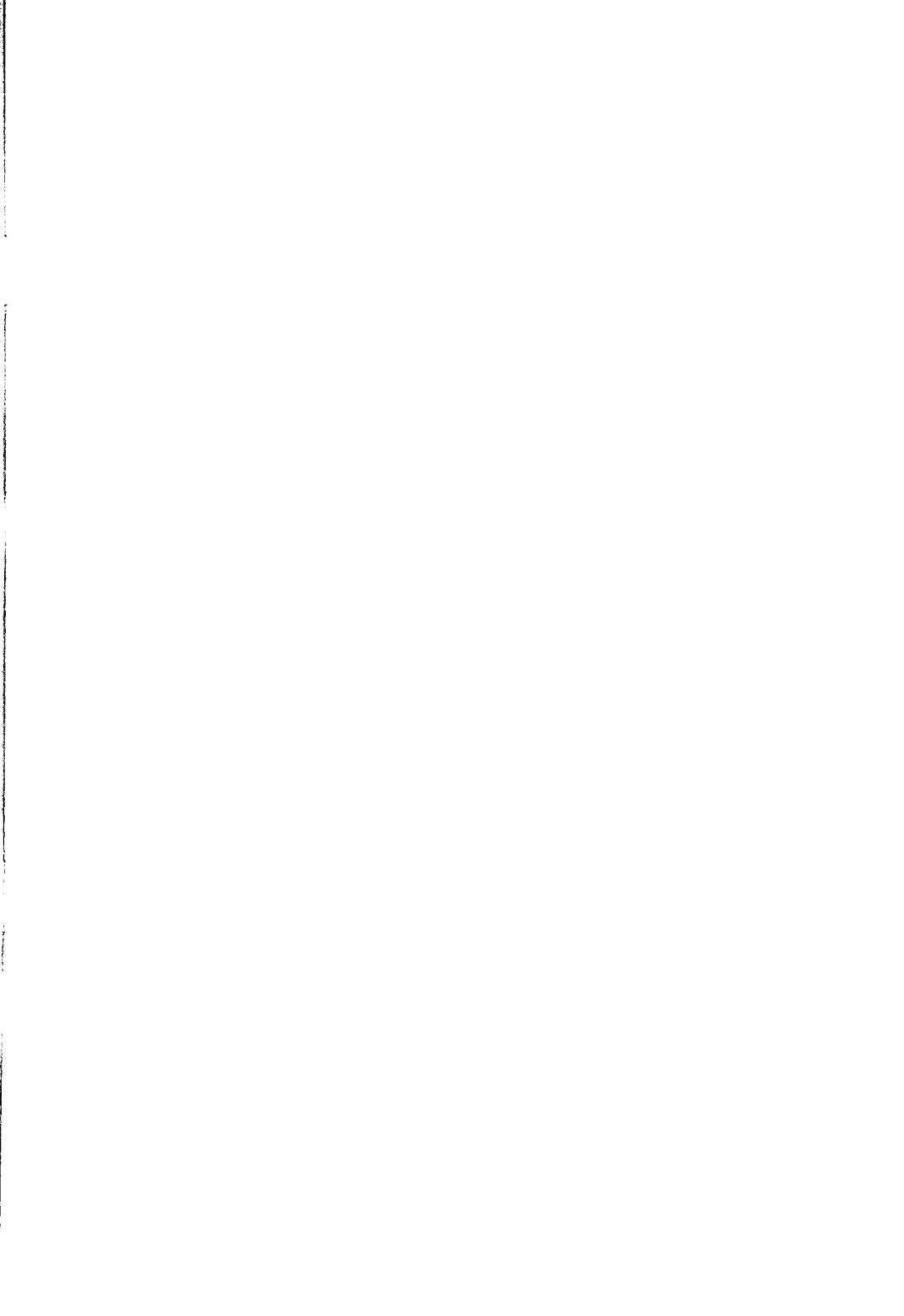
Tentativi di azione stimolante ed immunitaria con Rosso Congo endovenosa ad alte dosi nella tubercolosi polmonare

Estratto dalla Rivista «Lotta contro la tubercolosi» - Anno VIII - giugno 1937-XV



STABILIMENTO TIPOGRAFICO «EUROPA» - ROMA







ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITA' DI SIENA
Direttore: prof. E. GREPPI

Dott. MARIO BASSI
Assistente

Tentativi di azione stimolante ed immunitaria con Rosso Congo endovenosa ad alte dosi nella tubercolosi polmonare

Estratto dalla Rivista «Lotta contro la tubercolosi» - Anno VIII - giugno 1937-XV



STABILIMENTO TIPOGRAFICO «EUROPA» - ROMA



Le prime osservazioni sull'azione antitermica del Rosso Congo risalgono, com'è noto, a GREPPI, che alcuni anni fa constatò casualmente — studiando la massa sanguigna nei luetici malarizzati — l'attenuazione e talvolta la scomparsa degli attacchi febbrili dopo una o due iniezioni consecutive del preparato (10 cc. di soluzione all'1%).

Successivamente a tali rilievi GREPPI e BUCCANTI vollero rendersi conto del fenomeno, estendendo le proprie ricerche ad altre malattie febbrili (sierositi acute in special modo) ed elevando la dose a 20 cc. di una soluzione di Rosso Congo al 4%. I risultati pure incostanti, ma netti, indussero GREPPI e DELEONARDI a proseguire, a Catania, queste esperienze in casi di malaria e di brucellosi, constatando una influenza decisa nei primi, minore — ma più difficile a valutare per la natura stessa dell'affezione — nella melitense.

Quasi contemporaneamente intanto si svilupparono altre osservazioni sull'effetto terapeutico del Rosso Congo in varie discrasie sanguigne di tipo emorragico o anemico.

SACCHETTI, KOSTER e BEDSON, ad esempio, misero in evidenza l'aumento delle piastrine, la diminuzione del tempo di emorragia e di coagulazione con l'iniezione endovenosa di alcune sostanze coloranti, come l'inchiostro di china, il carbone e così via.

A risultati analoghi giunsero BECKER e WIERNERT, i quali — dopo l'osservazione di VEDEKIND a scopo diagnostico nella tubercolosi polmonare — adoperarono il Rosso Congo in cinquanta pazienti con evidente aumento anche in tali casi del numero delle piastrine, diminuzione del tempo di emorragia e di coagulazione.

Concordavano con ciò le ricerche di SPADOLINI, che studiando sperimentalmente il sistema reticolo-endoteliale nei riguardi della coagulazione del sangue e dell'origine delle piastrine, notò che l'iniezione endovenosa di sostanze ad azione carioclastica (bleu trypan, bleu pirrol, ecc.) determina nelle lacune e nei seni venosi degli organi emolinfatici

una disintegrazione cellulare, accompagnata da iperpiastrenemia, da aumento del fibrinogeno e dalla trombina nel sangue.

TROSSARELLI in base a tali dimostrazioni usò il Rosso Congo in due casi di morbo di Werlhof con ottimo successo e AMANTEA dopo aver notato dei risultati pressoché identici — sebbene alquanto inferiori e passeggeri — in un ammalato pure di Werlhof, volle condurre delle ricerche sistematiche sui conigli, iniettando endovenamente 1 cc. di Rosso Congo in soluzione all'1 %. Gli effetti indotti dal preparato furono netti, sebbene sempre fugaci, verificandosi azione piastrinogenica anche in animali sani, più marcata in animali splenectomizzati.

Più recentemente (1934) MASSA e ZOLEZZI — dopo osservazioni isolate, accidentali pure in casi di morbo di Werlhof e di anemia perniciosa — trattarono con Rosso Congo 14 casi di anemia perniciosa e 2 di anemia perniciosiforme. Tali autori usarono una soluzione di Rosso Congo al 0,5 %, talvolta all'1 %, iniettando nel 1° caso cc. 16-20, 9-10 nel secondo e praticando le iniezioni o a giorni alterni o tutti i giorni per una settimana circa con un periodo pressoché uguale di riposo. I risultati furono ottimi con aumento marcato dei globuli rossi, reticolociti e piastrine, remissione della temperatura subfebbre, netta ripresa dello stato generale, riduzione del volume del fegato e della milza; la durata degli effetti conseguiti fu pure notevole, riscontrandosi condizioni generali buone anche a distanza di un anno dall'interruzione del trattamento.

In base a ricerche di controllo però eseguite successivamente, ROBECCHI negò qualsiasi azione antianemica da parte del preparato.

Ultimamente poi BARAZZONI e SPREAFICO da una nuova associazione di Rosso Congo e Blastoidina (derivato benzidinico a presunta azione istiocitaria), somministrata per os, avrebbero ottenuto un'efficacia superiore ai prodotti simili in tutte le emopatie in genere ed in alcune con particolare potere curativo.

Riprendendo, per consiglio del mio maestro prof. GREPPI, le ricerche da lui stesso iniziata nelle forme morbose, cui ho sopra accennato, ho voluto sottoporre all'iniezione di Rosso Congo per via endovenosa un certo numero di pazienti con affezioni tuberculose del polmone, onde farsi un chiaro concetto quale fosse l'influenza spiegata dalla sostanza in esame sulla temperatura (azione antitermica), sullo stato generale (azione antitossica), sulle eventuali perdite emorragiche (azione emostatica), sul tasso infine dei globuli bianchi e sulla formula leucocitaria.

Ho voluto inoltre saggiare quale potesse essere la tolleranza del preparato nei soggetti così trattati.

Ho raccolto perciò 15 casi in diverso stadio di evoluzione, alcuni con forme apicali tendenti alla sclerosi, accompagnate da febbricole e da scarso interessamento dello stato generale, altri con lesioni ulcerocaseose attive (la maggioranza), associate ad elevate temperature ed a condizioni generali più o meno compromesse.

Nei riguardi della posologia ho adottato le stesse dosi usate da GREPPI e cioè una soluzione di Rosso Congo al 4 %; iniettando endovenamente — per solito a giorni alterni — 10 cc. del farmaco.

Per evitare inconvenienti dovuti alla poca stabilità del preparato, ho eseguito la soluzione al momento dell'uso, sterilizzandola successivamente in autoclave e filtrandola su filtro e matraccio, anch'essi previamente sterilizzati.

Così facendo non ho mai riscontrato alcun inconveniente né immediato,

nè mediato ed ho potuto condurre le mie esperienze, come mi ero prefisso, con l'unica avvertenza di praticare l'iniezione al mattino a digiuno e con una certa lentezza. Il numero di iniezioni eseguite in ogni ammalato è stato di cinque o sei al massimo; in soli due casi esse furono praticate quotidianamente, anzichè a giorni alterni.

Riepilogando ora in breve i risultati ottenuti posso affermare anzitutto che non ho potuto apprezzare un'azione antitermica, neppure parziale, da parte del preparato. Sia le elevate temperature infatti che le febbricole non subirono alcuna influenza decisiva.

Ciò non concorda con le osservazioni fatte da MASSA e ZOLEZZI nell'anemia perniciosa, nella quale accanto all'azione ematopoietica del Rosso Congo, cui abbiamo sopra accennato, fu pure notata — parallelamente alle migliori condizioni generali — la scomparsa delle febbricole, che erano presenti in tali casi.

Anche nella nostra Clinica sono stati ripresi i tentativi di trattamento antitermico con Rosso Congo in ammalati di tifo, per opera del DELEONARDI, il quale — da ricerche tuttora in corso — ha potuto riscontrare un'azione antifebbrale abbastanza netta in una buona percentuale di casi.

Per saggiare poi l'eventuale azione antitossica spiegata dal preparato, non ho trascurato di seguire in tutti i pazienti esaminati il peso corporeo, sempre controllato prima e dopo il trattamento, e le modificazioni dello stato generale ed ho potuto rilevare spesso, specie nei casi a pronta risposta leucocitaria, di cui tratterò, un aumento di qualche chilogrammo dopo i dieci giorni di terapia, non disgiunto da una certa ripresa — sia pure passeggera e non sempre facile ad apprezzarsi — delle condizioni subiettive ed obiettive.

Il fenomeno però che nella maggioranza dei soggetti (9 su 15) così trattati ha avuto più risalto è l'aumento del numero dei leucociti (da 1/3 al doppio e perfino al triplo del tasso iniziale) con variazioni parallele, ma non costanti, né univoche della formula leucocitaria.

Tenendo conto dello stato generale di tali infermi, posso asserire che i casi, i quali hanno reagito maggiormente allo stimolo indotto, sono rappresentati da quei soggetti, le cui condizioni erano alquanto migliori, tali cioè da poter consentire — almeno *quoad vitam* — una prognosi più favorevole.

E' da notare però come in un paziente con forma cavitaria assai grave e nel quale esisteva inoltre notevole leucopenia, l'aumento del numero dei leucociti fu pure assai cospicuo.

Nei riguardi della formula leucocitaria, mentre in molti casi l'aumento è stato a carico dei polinucleati neutrofili, in altri — minor numero — esso si è verificato soprattutto per la serie linfocitaria.

Anche sotto questo aspetto i soggetti, che risposero al trattamento praticato con modificazioni leucocitarie più evidenti, furono rappresentati da coloro, il cui stato generale era meno scadente, tale cioè da poter permettere — a parer mio — una risposta favorevole allo stimolo suddetto.

Tale rilievo non ha però — s'intende — valore assoluto, essendosi riscontrata qualche eccezione al comportamento suaccennato.

Dei rimanenti sei casi (su 15 controllati), in quattro le variazioni quantitative furono più modeste con scarsa o nessuna variazione della formula leucocitaria; in due trattati — a differenza del maggior numero — con dosi giornaliere di 10 cc. per sei giorni consecutivi, si verificò piuttosto una netta tendenza alla diminuzione progressiva dei leucociti, durante e dopo il trattamento, con rilevazione successiva fin quasi al livello di partenza dopo circa una settimana dall'ultima iniezione praticata.

Nei riguardi della formula leucocitaria in questi due soggetti, le cui condizioni generali erano piuttosto scadenti, si poté notare — parallelamente alle modificazioni quantitative dei globuli bianchi — una certa diminuzione dei linfociti.

A giudicare da queste ultime osservazioni, sembrerebbe che le dosi sudette, continue ininterrottamente, anzichè a giorni alterni, provocassero talvolta, piuttosto che uno stimolo, una vera inibizione alla leucopoesi (azione di blocco?).

Per la comparsa dell'aumento del tasso leucocitario, si può dire che in prevalenza esso si verificò — con rare eccezioni — dopo la terza e quarta iniezione (talvolta un accenno si manifestò già dopo la seconda) per raggiungere il suo massimo alla fine del trattamento.

La durata di esso fu piuttosto breve, esaurendosi in media dopo una diecina, quindici giorni dalla sospensione del farmaco.

All'aumento dei leucociti si associò pure nel sangue circolante un aumento delle piastrine, già constatato da altri autori anche con dosi molto più basse, pressoché inefficaci — secondo i loro risultati — a indurre delle vere modificazioni sul tasso leucocitario.

Non volendo — per l'analogo comportamento dei globuli bianchi — attribuire ciò ad un fenomeno di inibita piastrinolisi, si può molto verosimilmente ricollegare con un'azione espressiva, se non formativa, sul midollo osseo.

A tale iperpiastrenemia si riferisce l'effetto antiemorragico del preparato, verificato da altri osservatori e che io pure ho potuto confermare in alcuni ammalati in preda ad emottisi, nei quali il trattamento con solo Rosso Congo — non associato ad altri emostatici — coincise per lo meno con la cessazione delle perdite emorragiche.

Ben lungi dal volere obbligatoriamente attribuire ciò all'influenza diretta del farmaco — sapendo già come emottisi, anche di una certa entità, siano soggette ad arresti spontanei — posso ad ogni modo asserire che più di una volta mi è occorso di assistere a tale evenienza.

Nei riguardi dell'eventuale azione dannosa del preparato, posso dire che non ho mai apprezzato fenomeni di intolleranza, né — attraverso ripetuti esami di urine — alcun segno pur lieve, di sofferenza renale.

Faccio notare come dopo le prime due iniezioni di 10 cc. i pazienti pre-

sentavano già una lieve colorazione rosca, che si faceva intensissima alla fine del trattamento, raggiungendosi una impregnazione massiva dell'organismo da parte del farmaco, che nella sua azione richiama — almeno in parte — i rapporti esistenti tra le sostanze coloranti e l'elemento reticolico-istiocitario e cioè l'influenza di tali preparati endoteliotropi, mediante meccanismi, che vanno dal concetto di blocco a quello opposto di stimolo.

Tale colorazione si dileguava poi dopo una settimana circa di riposo, allo stesso modo delle urine, le quali — come la cute — assumevano un colorito pure intensamente scuro.

In un caso gravissimo, che ugualmente volli sottoporre all'azione del farmaco e che venne a morte subito dopo la serie delle iniezioni praticate, potei constatare anche all'esame necroscopico un colorito rosso cupo assai carico dei visceri interni (milza, fegato, ecc.), che messi a contatto con acido cloridrico concentrato lasciavano spremere — in seguito a coartazione dei tessuti — la sostanza colorante in parola.

Dirò infine come il tentativo terapeutico suddetto rientri nei tentativi di azione stimolante ed immunitaria, da parte di sostanze coloranti, attraverso il sistema reticolo-endoteliale, con conseguente variazione degli elementi morfologici del sangue.

Tale azione, la quale si svolge, ripeto, con meccanismi, che vanno dal concetto di stimolo a quello opposto di blocco, è pure dimostrata dall'analogia, che tale sostanza possiede per forme infettive a tipico carattere granulomatoso istiocitario.

L'applicazione del preparato nelle suddette forme morbose trova pure attualmente una certa conferma nell'elaborazione farmacologica di prodotti ad effetto chemioterapico analogo (antistreptococcico, ad esempio), quali il Pronotosil, che ha anche esso il suo punto di attacco, com'è noto, sul sistema reticolo-istiocitario.

Concludendo dunque sugli effetti del Rosso Congo per via endovenosa, posso riassumere in breve i seguenti dati:

1) la soluzione di Rosso Congo al 4%, per via endovenosa, nella tubercolosi polmonare, in ragione di 10 cc. ogni giorno od a giorni alterni, non ha mai offerto alcun fenomeno di intolleranza;

2) l'azione sulla temperatura febbrale — sia che si tratti di temperature elevate, come anche di temperature sub-febbili — si è rivelata praticamente nulla;

3) una certa influenza si è invece constatata nelle emorragie più o meno cospicue, in rapporto forse ad una iperpiastrenemia indotta dal preparato;

4) il peso corporeo ha subito in molti casi un certo aumento nel breve periodo di cura;

MODIFICAZIONI LEUCOCITARIE RISCONTRATE NEI CASI TRATTATI CON ROSSO CONGO

Nome	Eta	Condizioni generali	Iniezioni praticate	Globuli bianchi			Formula leucocitaria		
				prima	dopo	privima	d o p o	o	
1) C. Elia	17	discrete	6, a giorni alterni	10.500	14.800	N = 69 %, L = 26 % E = 1 %, M = 5 %	N = 80 %, L = 12 % M = 2 %		
2) L. Rosa	42	squadenti	5, a giorni alterni	7.600	11.400	N = 71 %, L = 24 % E = 2 %, M = 3 %	N = 83 %, L = 14 % E = 1 %, M = 2 %		
3) T. Angelo	36	discrete	6, a giorni alterni	8.450	12.150	E = 68 %, L = 30 % E = 1 %, M = 5 %	N = 79 %, L = 18 % M = 3 %		
4) C. Sabatino	32	discrete	5, a giorni alterni	12.350	18.250	N = 61 %, L = 34 % E = 1 %, M = 4 %	N = 85 %, L = 15 % E = 1 %, M = 3 %		
5) C. Paolo	54	gravissime	5, a giorni alterni	2.250	6.800	N = 79 %, L = 16 % E = 0 %, M = 5 %	N = 88 %, L = 10 % E = 0 %, M = 2 %		
6) B. Cesare	65	discrete	6, a giorni alterni	5.900	8.400	N = 72 %, L = 24 % E = 1 %, M = 3 %	N = 64 %, L = 33 % E = 1 %, M = 3 %		
7) S. Maria	36	discrete	5, a giorni alterni	9.400	13.600	N = 76 %, L = 22 % E = 2 %, M = 4 %	N = 64 %, L = 32 % E = 1 %, M = 4 %		
8) C. Caterina	34	discrete	5, a giorni alterni	5.900	10.500	N = 76 %, L = 19 % E = 1 %, M = 4 %	N = 85 %, L = 12 % E = 1 %, M = 3 %		
9) Z. Ettore	54	piazzisti scadenti	5, a giorni alterni	6.500	9.850	N = 65 %, L = 31 % E = 1 %, M = 5 %	N = 81 %, L = 17 % E = 1 %, M = 5 %		
10) P. Dina	22	gravi	6, a giorni alterni	7.300	7.900	N = 79 %, L = 17 % M = 4 %	N = 70 %, L = 21 % M = 3 %		
11) F. Eleonora	44	gravi	5, a giorni alterni	8.450	9.500	N = 75 %, L = 21 % E = 1 %, M = 3 %	N = 80 %, L = 17 % E = 1 %, M = 3 %		
12) V. Assunta	64	puntato gravi	5, a giorni alterni	6.900	7.200	N = 69 %, L = 23 % E = 1 %, M = 7 %	N = 70 %, L = 22 % E = 1 %, M = 5 %		
13) A. Luigi	43	gravi	6, a giorni alterni	7.550	8.100	N = 72 %, L = 21 % E = 1 %, M = 6 %	N = 76 %, L = 20 % E = 1 %, M = 3 %		
14) L. Genoveffa	47	discrete	6, tutti i giorni	8.950	5.600	N = 65 %, L = 32 % M = 2 %	N = 70 %, L = 21 % M = 3 %		
15) C. Pia	54	discrete	6, a giorni alterni	9.600	6.250	N = 62 %, L = 34 % M = 4 %	N = 74 %, L = 28 % M = 3 %		

5) degna di rilievo è stata soprattutto l'influenza esercitata dal farmaco sui globuli bianchi, i quali nella maggioranza dei soggetti sottoposti a controllo sono saliti a cifre più o meno elevate, fino a raggiungere anche il triplo del tasso di partenza;

6) quando l'iniezione è stata praticata quotidianamente, sempre in dose di 10 cc. per cinque, sei giorni consecutivi, si è notato (2 casi su 15), anziché una leucocitosi reattiva, piuttosto una leucopenia progressiva, come se l'impiego di dosi massive inducessero un'azione inibitrice, e non stimolante della leucocitosi. A ciò corrispose pure una certa diminuzione dei linfociti.

7) nei riguardi delle modificazioni della formula leucocitaria si è avuto il più spesso una neutrofilia, altre volte una linfocitosi, mentre in numero più esiguo di casi la formula è rimasta pressoché indifferente;

8) nessun segno di sofferenza infine si manifestò a carico dei principali apparati, soprattutto del rene, esplorato attraverso ripetuti esami di urine.

Tali risultati non sembrano privi di un certo interesse e meriterebbero forse di essere ulteriormente ripresi ed ampliati.

BIBLIOGRAFIA

- AMANTE F.: « Pollicino », Sez. Pratica, 1934.
 BARAZZONI e SPREAFICO: « Gazzetta Medica Italiana », 1936.
 BEDSON: « Brit. exp. Path. », n. 5, 1926.
 BECKER: « Münch. Med. Woch. », marzo 1930.
 GREPPY e DELEONARDI: « Atti XL Congr. Soc. Ital. Med. Int. », Roma, ottobre 1934.
 LEHUDORFF: « Arch. für Kinderheilk. », 1º febbraio 1934.
 MASSA e ZOLEZZI: « Min. Med. », 1934.
 NASSO L.: « La Pediatria », 1936.
 PULICA: « Sanatorium », 1935.
 ROVERSI: Comunic. Soc. Lombarda di Medicina, 20 aprile 1934.
 SACCHETTI e OSSELADORE: « Giorn. di Cl. Med. », n. 7, 1926.
 SPADOLINI: Congr. Int. di Fisiologia, novembre 1932.
 TROSSARELLI: *L'iniezione endovenosa del Rosso Congo nel morbo di Weilhoj.* « Fisiol. e Medicina » maggio 1933.
 WEDEKIND: « Klin. Woch. », 1928.
 WEDEKIND, WIERNER, BECKER: « Münch. Med. Woch. », novembre 1930.
 WOLKER: « Med. Int. », 1932.

RIASSUNTO

L'A., dopo aver saggistato il Rosso Congo, in soluzione al 4%, per via endovenosa, su 15 casi di tubercolosi polmonare, conclude affermando che il preparato, mentre dimostra una certa azione antiemorragica ed antitossica, non possiede alcuna influenza sulle temperature febbrili.

Risultano invece abbastanza evidenti -- nella maggioranza dei soggetti -- delle modificazioni quantitative e qualitative dei globuli bianchi.

55543



~~349503~~

