



ISTITUTO «CARLO FORLANINI»
CLINICA FISILOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
DIRETTORE : PROF. E. MORELLI

C. CATTANEO e M. MORELLINI

**FATTORI CHE INFLUENZANO LA SENSIBILITA'
TUBERCOLINICA**

L'AZIONE DI SOSTANZE RIDUCENTI SULLA
REAZIONE CUTANEA ALLA TUBERCOLINA

Estratto da ANNALI DELL'ISTITUTO «CARLO FORLANINI»

Anno IV, N. 5, Pag. 321-326



ROMA
TIPOGRAFIA OPERAIA ROMANA
Via Emilio Morosini, 27

—
1940-XVIII



FATTORI CHE INFLUENZANO LA SENSIBILITÀ TUBERCOLINICA

L'AZIONE DI SOSTANZE RIDUCENTI SULLA REAZIONE CUTANEA ALLA TUBERCOLINA

C. CATTANEO e M. MORELLINI

L'influenza della vitamina C sull'andamento della reazione cutanea alla tubercolina è stato studiato negli animali infettati sperimentalmente e nell'uomo tubercoloso.

La reazione tubercolinica in rapporto con la somministrazione di vitamina C è stata studiata da BIRKHAUG (1) in cavie tubercolose. Questo A. sperimentò con due gruppi di animali di cui uno veniva tenuto a dieta normale, mentre l'altro riceveva la stessa dieta, integrata con 10 mg. di acido ascorbico per ogni animale. La reazione cutanea alla tubercolina fu eseguita dopo 24, 51 e 62 giorni dall'infezione (bacillo di Koch, tipo bovino). Come misura della maggiore o minore reattività è stato misurato il volume dell'eritema e della papula e dalla media di tali valori è risultata una evidente minore sensibilità per gli animali alimentati con la dieta addizionata con l'acido ascorbico. La determinazione della vitamina C eseguita nelle urine durante il periodo di osservazione e nelle ghiandole surrenali all'autopsia dimostrò che le cavie tubercolose, alimentate con la dieta normale presentavano, rispetto alle altre, uno stato evidente di ipovitaminosi, al quale l'Autore attribuisce la diversa risposta di fronte alla reazione tubercolinica.

Per quanto riguarda l'uomo, HEISE, MARTIN e SCHWARTZ (2) hanno dimostrato che in circa il 50 % dei casi di tubercolosi polmonare l'iniezione endovenosa di acido ascorbico porta ad una diminuzione nella sensibilità verso la reazione cutanea alla tubercolina. Gli AA. usano nelle loro esperienze una tubercolina tipo O.T. e come misura della sensibilità prendono in considerazione la superficie dell'eritema e della papula ottenuti con una determinata diluizione di tubercolina prima e dopo somministrazione di vitamina C. La minor reattività osservata dopo il trattamento vitaminico viene spiegata col fatto che in genere gli ammalati di tubercolosi si trovano in uno stato più o meno marcato di ipovitaminosi C, che viene a cessare quando si somministrano all'organismo quantità opportune di acido ascorbico. Conseguenza di questa carenza sarebbe, secondo gli AA., un affievolimento nella resistenza dei capillari sanguigni, le cui pareti diverrebbero più permeabili ad alcune sostanze elaborate durante l'infezione con conseguente maggior reattività di fronte alla tubercolina.

Inoltre poichè secondo KREITMAR (3) l'azione dell'adrenalina sarebbe esaltata dall'acido ascorbico, anche in questo meccanismo gli AA. intravederebbero un abbassamento generale dell'ipersensibilità.

Altre nostre ricerche sull'azione delle sostanze riducenti su alcune reazioni di carattere biologico ci hanno dimostrato che analogamente alla vi-

tamina C agiscono l'iposolfito di sodio, la cisteina, il glutatione ridotto e l'adrenalina, ed il comune comportamento di queste sostanze è stato interpretato in rapporto con le variazioni che esse possono indurre nei potenziali ossido-riduttivi dei tessuti. Per questo abbiamo voluto ricercare quale fosse l'azione esplicata non solo dall'acido ascorbico ma anche dall'iposolfito di sodio, dalla cisteina e dall'adrenalina sulla reazione cutanea alla tubercolina, nella speranza di poter trarre dal confronto dei nostri risultati delle deduzioni sul meccanismo di azione delle sostanze riducenti in rapporto con la reazione tubercolinica.

Abbiamo sperimentato su un gruppo di ammalati ricoverati nel nostro Istituto affetti da tubercolosi polmonare di varie forme anatomo-cliniche. La scelta è stata fatta tra quegli ammalati, che in ricerche preliminari avevano dimostrato una elevata sensibilità alla tubercolina; infatti i soggetti da noi presi in considerazione presentavano reazione cutanea positiva con dosi di tubercolina oscillanti tra 1/5.000.000 e 1/50.000 mg.

La tubercolina (MDC) da noi adoperata in queste esperienze, che è quella usata comunemente nel nostro Istituto, è costituita totalmente da proteine separate dal terreno di coltura (terreno di Sauton) dei bacilli di Koch tipo bovino (Vallée), ottenute allo stato secco, pulverulento. Le varie diluizioni sono state preparate alla concentrazione voluta sciogliendone una determinata quantità, esattamente pesata, in Na₂ CO₃ diluito; si porta a volume con acqua distillata dopo aver neutralizzato la soluzione con HCl diluito. La quantità di soluzione tubercolinica iniettata è stata sempre di 0,1 cc. ed uno stesso volume di soluzione fisiologica veniva usato come controllo. Abbiamo inoltre avuto cura di seguire tutti quegli accorgimenti che la pratica ci ha dimostrato necessari per ottenere dei risultati perfettamente paragonabili.

Fu determinata per ogni individuo la dose capace di provocare sulla cute un'eritema papuloso di diametro superiore a 10 mm.; per mezzo dell'iniezione contemporanea sui due avambracci di quantità corrispondenti a: 1/10.000.000, 1/5.000.000, 1/1.000.000, 1/500.000, 1/100.000, 1/50.000, 1/10.000, mg. in 0,1 cc. Stabilito questo dato gli ammalati furono trattati quotidianamente per 5 giorni con acido ascorbico, iposolfito di sodio, cisteina e adrenalina; alla fine del trattamento si ripeterono le prove cutanee iniettando la dose che aveva precedentemente provocato la reazione, quella immediatamente superiore e quella immediatamente inferiore della scala che abbiamo riportato.

Le letture sono state fatte mediante un comune compasso di spessore dopo 24, 48 ore e nella tabella (v. pag. seguente) sono riportate le quantità di tubercolina MDC, necessarie per ottenere dopo 48 ore una papula di diametro superiore a 10 mm.

Come risulta dalla tabella, la somministrazione di vitamina C, di iposolfito sodico, di cisteina e di adrenalina ad ammalati di tubercolosi polmonare, provoca una diminuzione nel grado di sensibilità alla tubercolina. Una evidente diminuzione è stata ottenuta in circa il 37 % dei casi, ed in definitiva i nostri risultati si accordano con quelli ottenuti da HEISE e COLL. e da BIRCHAUG con la sola vitamina C.

Per l'interpretazione dei risultati delle nostre esperienze, noi non crediamo sufficiente, come hanno fatto gli AA. citati, farli dipendere dai perturbamenti prodotti dallo stato più o meno profondo di ipovitaminosi C, che si riscontra abbastanza frequentemente nel corso dell'infezione tuberculare. Più giusto per l'interpretazione dei nostri e dei loro risultati è, secondo il nostro parere, prendere in considerazione la proprietà riducente comune a tutte le sostanze somministrate, che influisce sui potenziali di ossido-riduzione

Nome	Allergometria mg. tub. MDC	Trattamento	Allergometria mg. tub. MDC	Trattamento	Allergometria mg. tub. MDC
R. M.	I: 5.000.000	Iniezione di vitamina C mg. 100 per 5 giorni	I: 5.000.000	Iniezione di vitamina C mg. 100 per 5 giorni	I: 1.000.000
M. I.	I: 1.000.000		I: 1.000.000		I: 1.000.000
C. L.	I: 5.000.000		I: 5.000.000		I: 5.000.000
M. I.	I: 10.000.000		I: 10.000.000		---
A. A.	I: 5.000.000		I: 1.000.000		---
F. E.	I: 500.000	Iniezione di Na iposolfito gr. 1,5 per 5 giorni	I: 100.000	Iniezione di Na iposolfito gr. 1,5 per 5 giorni	I: 100.000
C. C.	I: 5.000.000		I: 5.000.000		I: 5.000.000
D. M.	I: 1.000.000		I: 1.000.000		I: 1.000.000
M. V.	I: 1.000.000		I: 1.000.000		I: 500.000
D. M.	I: 100.000		I: 100.000		---
D. A.	I: 500.000	I: 500.000	---		
D. G.	I: 100.000	Iniezione di adrenalina mg. 1/5 per 5 giorni	I: 100.000	Iniezione di adrenalina mg. 1/5 per 5 giorni	I: 50.000
C. M.	I: 50.000		I: 50.000		I: 50.000
R. M.	I: 1.000.000		I: 1.000.000		---
N. A.	I: 100.000		I: 50.000		---
S. C.	I: 1.000.000	Iniezione di cisteina gr. 1 per 5 giorni	I: 1.000.000	---	---
D. B.	I: 1.000.000		I: 1.000.000		---
Z. A.	I: 1.000.000		I: 1.000.000		---
F. R.	I: 500.000		I: 100.000		---
M. G.	I: 500.000	Controlli allergometrati ogni 8 giorni	I: 500.000	Controlli allergometrati ogni 8 giorni	I: 500.000
C. G.	I: 500.000		I: 500.000		I: 1.000.000
A. G.	I: 1.000.000		I: 1.000.000		I: 1.000.000
F. A.	I: 1.000.000		I: 1.000.000		I: 1.000.000
F. G.	I: 1.000.000		I: 5.000.000		I: 1.000.000

dei tessuti, che tanta importanza hanno per lo svolgimento delle reazioni biologiche.

Cause che possono influenzare la reazione cutanea alla tubercolina sono anche, come è noto, la gravidanza, le mestruazioni, le malattie intercorrenti, i fattori stagionali, ecc., e non può escludersi a priori, sebbene manchino esperienze dirette in questo senso, che tutti questi stati non portino a delle alterazioni dei valori dei potenziali ossido-riduttivi dei tessuti e che proprio a queste alterazioni si debbano riferire le differenze osservate.

Comunque, quale potrà essere il meccanismo secondo cui si stabiliscono rapporti tra sistemi di ossido-riduzione e risposta cutanea alla tubercolina?

DADDI e MORELLINI (4), studiando la reattività tubercolinica in un rilevante numero di tubercolosi in rapporto sia alle varie forme anatomico-cliniche che all'attività del processo morboso, sono giunti alla conclusione che la sen-

sibilità alla tubercolina è in generale più elevata nelle forme miliari e in quelle in cui prevale la componente essudativa, che non nelle altre forme e che il miglioramento della malattia tubercolare è caratterizzato di norma da una diminuzione della capacità reattiva.

Una diminuzione di questa attività è stata osservata da alcuni AA. (5) dopo interventi collasso-terapici e ciò stiamo constatando anche noi in alcune ricerche in corso nel nostro laboratorio, che indirettamente si ricollegano a questo argomento.

Un'altra reazione biologica che è stata studiata in relazione con le diverse forme di tubercolosi è quella relativa alla comparsa in circolo delle proteasi specifiche di difesa. Le ricerche di MINGAZZINI (6), eseguite nel nostro Laboratorio sui fermenti protettivi nelle varie forme anatomo-cliniche di tubercolosi umana, dimostrano in modo evidente che questi poteri enzimatici si ritrovano in generale in maggior quantità nei casi di tubercolosi miliaria e nelle forme essudative. Inoltre esperienze dello stesso A. (7) sul comportamento delle proteasi specifiche di difesa dopo l'istituzione del pneumotorace terapeutico, hanno permesso di constatare che il potere idrolizzante specifico sul polmone tubercoloso è tanto più forte quanto più gravi ed estese sono le lesioni e si abbassa fino anche a scomparire in tutti quei casi nei quali, in seguito al pneumotorace, la malattia assume un decorso favorevole.

Da questa breve esposizione risulta in modo abbastanza evidente come il saggio allergico ed i fermenti protettivi, pur differenziandosi sostanzialmente nella loro natura e nel loro significato, presentino un andamento parallelo nella tubercolosi umana. Ora il potere idrolizzante dei fermenti protettivi, dato il loro significato fisiologico, oltre che essere in rapporto con determinate condizioni di attività, come hanno dimostrato CATTANEO e MARIANI (8) dipende anche dalla quantità di substrato (materiale tubercolare di natura proteica) che compare in circolo.

Ai fini delle conclusioni, alle quali vogliamo giungere in questo nostro lavoro, risulta perciò che la reazione tubercolinica, è, almeno in parte, influenzata dalla quantità di materiale proteico tubercolare presente nel torrente sanguigno, di cui i fermenti protettivi rivelano non solo la presenza, ma anche, grosso modo, la quantità. Del resto anche HEISE e COLL (2), come abbiamo riportato nella prima parte di questa nota, pur non specificandone la natura, cercano di spiegare la maggior sensibilità alla tubercolina, osservata negli ammalati di tubercolosi polmonare prima del trattamento con vitamina C in rapporto con sostanze che l'aumentata permeabilità dei vasi lascerebbe passare in circolo.

Il meccanismo poi secondo il quale le sostanze riducenti influirebbero sull'andamento della reazione cutanea alla tubercolina, noi crediamo di poterlo dedurre dalle osservazioni del fatto che con la somministrazione ai tubercolosi di vitamina C, iposolfito sodico, ecc., si ottiene, come abbiamo a suo tempo dimostrato (8) un aumento nella proteolisi del substrato proteico tubercolare, dovuto allo stabilirsi di condizioni ottimali di attività, dipendenti dalle variazioni dei potenziali ossido-riduttivi dei tessuti. Questa esaltata attività delle proteasi specifiche di difesa, permettendo una più rapida e completa idrolisi delle sostanze proteiche eterogenee di natura tubercolare circolanti, porterebbe, secondo la nostra ipotesi, ad una diminuzione della reazione cutanea alla tubercolina. Tale reazione perciò, nelle condizioni osservate, dipenderebbe indirettamente, attraverso l'attività dei fermenti protettivi, dai sistemi di ossido-riduzione tissurali. Se poi vi siano anche relazioni più dirette noi non possiamo ancora affermarlo poiché il problema dei rapporti tra fenomeni allergici e potenziali di ossido-riduzione non è ancora sufficientemente chiarito.

RIASSUNTO

In continuazione di ricerche precedenti, gli AA. hanno studiato l'azione di sostanze riducenti sulla reazione cutanea alla tubercolina in ammalati di tubercolosi polmonare. La minore reazione osservata dopo il trattamento in una buona percentuale di casi è stata interpretata come conseguenza della diminuita quantità di materiale proteico tubercolare presente in circolo, dipendente dalle condizioni di maggior attività delle proteasi specifiche di difesa, dovute alle variazioni indotte dalle sostanze somministrate nei potenziali ossido-riduttivi dei tessuti.

RÉSUMÉ

En poursuivant de précédentes recherches les AA. ont étudié l'action de substances réduisantes sur la reaction cutanée à la tuberculine dans les malades de tuberculose pulmonaire.

La reaction plus faible obtenues, après le traitement, dans la plupart des cas a été interprété comme le résultat de la reduction dans la quantité de materiel proteique tbc. present dans le sang, qui depend par les conditions d'une plus grande activité des prothéases speciphiques de défense, dues aux variations produites par les substances données dans les potentieux ossido-reductifs des tissus.

SUMMARY

In continuation of precedent researches, the authors have studied the action of reducing substances on the cutaneous reaction to tuberculin in pulmonary tb. patients. The lesser reaction observed after treatment in a good percentage of cases has been interpreted as a consequence of the diminished quantity of tubercular proteic material present in circulation, dependent upon conditions of greater activity of the specific defensive proteasi, due to the variations brought about by the substances administered in the oxide-reductive potentials of the tissues.

ZUSAMMENFASSUNG

Im Anschluss an vorherige Untersuchungen haben Verff. die Wirkung Redoxsubstanzen auf die Hautreaktion gegen Tuberkulin in Lungentuberkulösen untersucht. Die geringste Reaktion, beobachtet nach der Behandlung in einem hohen Prozentsatz der Fälle, wurde als Folge der verminderten, im Kreislauf vorhandenen, Menge proteischen Materials gedeutet, abhängig von der gesteigerten Aktivität der spezifischen Schutzproteasen welche Aktivität durch die verabreichten Substanzen in den Redoxpotential das Geweben ausgelöst wird.

RESUMEN

A continuación de investigaciones precedentes, los autores han estudiado la acción de sustancias reductoras en la reacción cutánea a la tuberculina en enfermos de tuberculosis pulmonar. La menor reacción observada, des pués del tratamiento en una buena porcentual de casos ha sido interpretada como

consecuencia de la disminuida cantidad de material proteico tuberculoso presente en circulo, dependiente de las condiciones de una mayor actividad de los proteasas especificas de defensa, debidas a las variaciones inducidas de las sustancias suministradas en los potenciales oxido-reductivos de los tejidos.

BIBLIOGRAFIA

- (1) BIRKHAUG K. E. — « Acta Tuberc. Scand. », 1939, **13**, 45.
- (2) HEISE F. H., MARTIN G. a. SCHWARTZ S. — « British J. of Tuberc. », January, 1937.
- (3) KREITMAR H. — « Arch. f. Exper. Path. », 1935, **2**, **3**, 176.
- (4) DADDI G. e MORELLINI M. — « Ann. Ist. C. Forlanini », 1938, **2**, 912.
- (5) NEAL J. R. — « Am. Rev. Tbc. », 1935, **32**, 326; LONG e COLL. citati da DADDI e MORELLINI (4).
- (6) MINGAZZINI U. — In corso di stampa.
- (7) MINGAZZINI U. — « Ann. Ist. C. Forlanini », 1939, **3**, 927.
- (8) CATTANEO C. e MARIANI B. — « Arch. Sci. Biol. », 1938, **24**, 193; « Ann. Ist. C. Forlanini », 1939, **3**, 319. — MARIANI B. e MINGAZZINI U. — Ann. Ost. e Ginec., 1940, **3**, 323.

58803

~~337101~~

1000

1000





