

Ms. B73/ 10

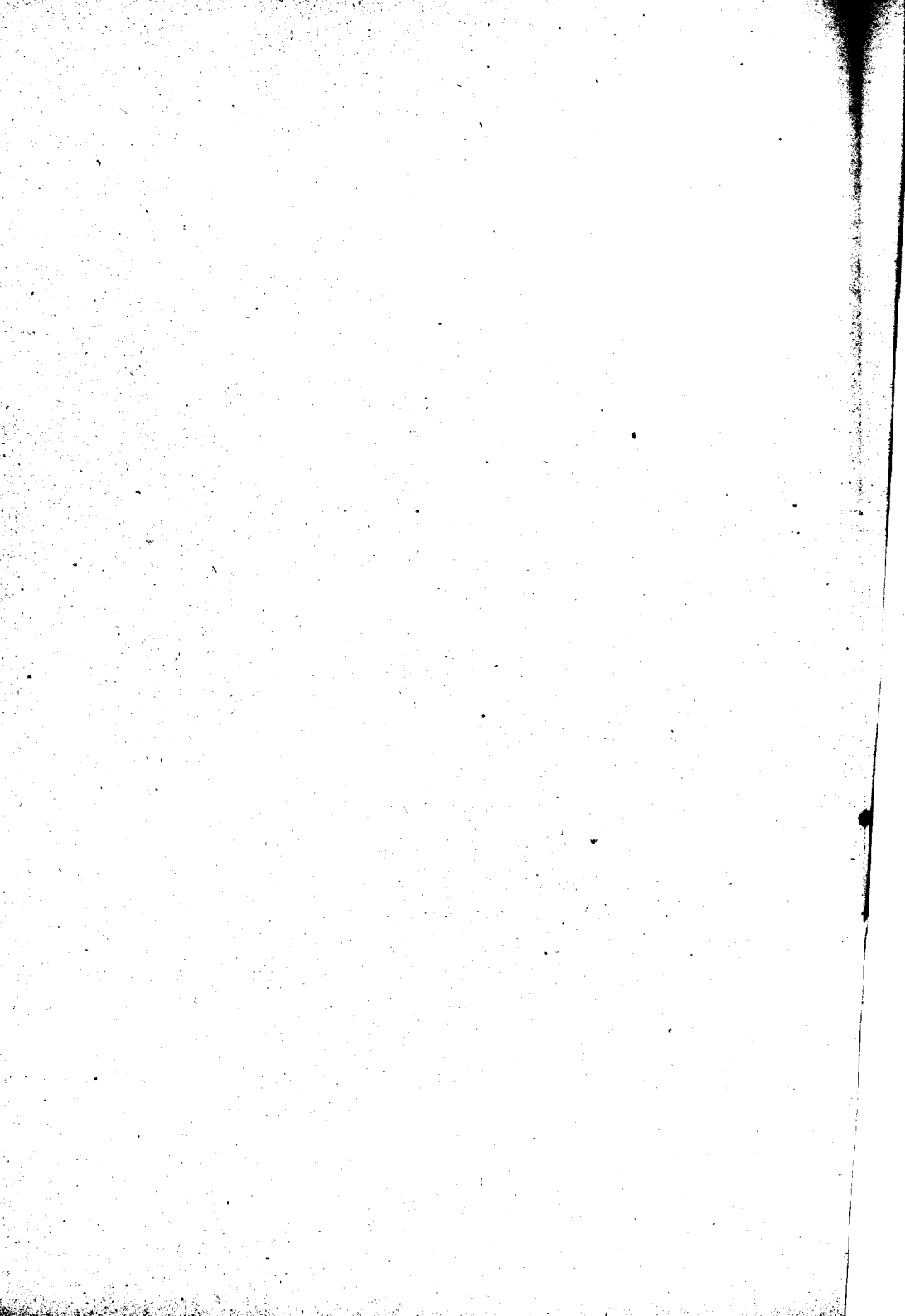
R. GOSIO - G. CERULLI-IRELLI

TENTATIVI DI RIPRODURRE LA
LESIONE ELEMENTARE DELL'E-
RITEMA NODOSO.

Estratto dal BOLLETTINO E ATTI
DELLA R. ACCADEMIA MEDICA DI ROMA
Anno LXIX (1943) - Fasc. 6



DITTA TIPOGRAFIA CUGGANI
ROMA - VIA DELLA PACE, 35
1943

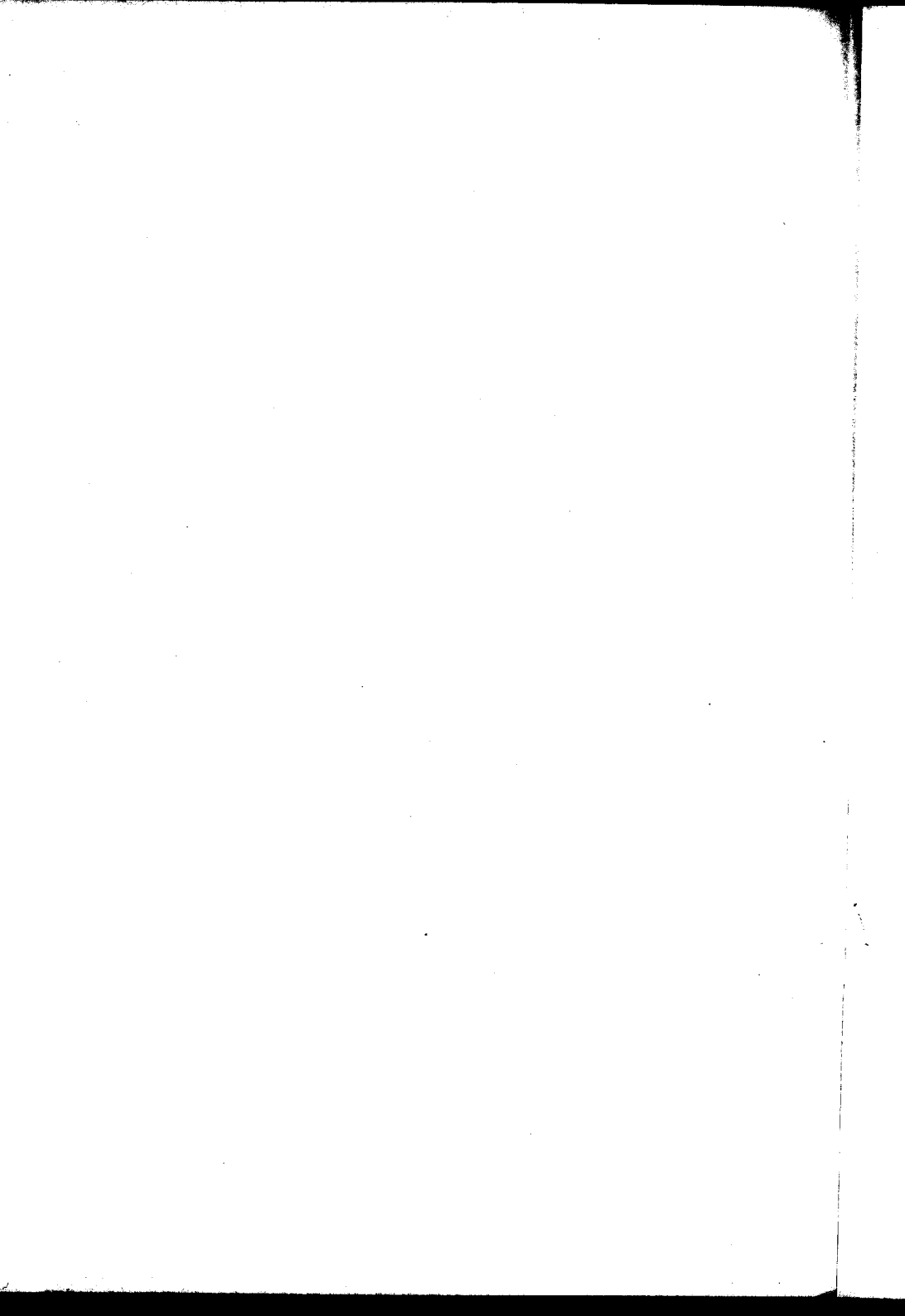


ISTITUTO DI SEMEIOTICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: PROF. ANGELO SIGNORELLI

GOSIO R. E CERULLI-IRELLI Q.

**TENTATIVI DI RIPRODURRE
LA LESIONE ELEMENTARE DELL'ERITEMA NODOSO**

*Comunicazione alla Seduta del 30 luglio 1943
della Accademia Medica di Roma*



Da quattro anni eravamo intenti allo studio di questo argomento e ci promettevamo di darne relazione a ricerche completate per quanto riguarda i reperti istologici e biochimici che più appaiono necessari a illustrare le osservazioni fatte. Ma per la complessità e la ampiezza dell'argomento, le indagini sono ancora oggi in via di acquisizione, e d'altra parte, non si può troppo a lungo indugiare ad esporre alcune direttive di ricerca quando esse rappresentano un indirizzo originale di indagine.

Per questa ragione ci sentiamo autorizzati a riferire fin d'ora sulla tecnica usata e sui primi risultati conseguiti nel tentativo di riprodurre la lesione cutanea elementare dell'e.n. nei portatori di questa stessa manifestazione in atto o guariti, nei reumatici, nei tubercolosi e in vari altri soggetti opportunamente scelti.

Il problema etiologico dell'e.n. non si può ancora oggi considerare risolto, anche se si tende ad ammettere che questa malattia rappresenti una sindrome di affioramento cutaneo sostenuta da condizioni morbose differenti. L'origine tubercolare, l'origine reumatica, la natura infettiva autonoma dell'e.n. hanno trovato argomenti clinici e sperimentali ora positivi ed ora negativi nei rispettivi riguardi, per quanto, nel trarre le conclusioni, la maggior parte degli AA. sia stata certamente influenzata da fatto che questa malattia eruttiva molto spesso precede, coincide o consegue a lesioni tubercolari in atto chiaramente documentabili, e dal fatto che, fra le varie indagini compiute nel tentativo di chiarire la natura dell'e.n., le più significative si debbono considerare quelle che riportano anche dal punto di vista istologico le manifestazioni cutanee dell'e.n. a quelle provocate colla cutireazione tubercolinica.

Non intendiamo partecipare alla discussione in merito, che ha dato luogo ad un'ampia letteratura spesso contraddittoria; ma fra i dati sperimentali ai quali si riallacciano le nostre ricerche vanno ricordati soltanto i tentativi fatti di provocare, con materiale importato nella cute, delle manifestazioni o reazioni dermiche paragonabili a quelle spontanee dell'e.n. Le sostanze introdotte allo scopo sono molteplici e di varia natura, dalla tubercolina alle tossine o filtrati microbici, ai vaccini, ormoni, sieri di soggetti specifici e di reumatici, di portatori dell'e.n. in atto o guarito ecc. con risultati vari, spesso concordanti nel dimostrare che l'e.n.

comporta una reattività cutanea generica molto spiccata, di natura non specificamente discriminabile; in proposito basta citare le ricerche della scuola di FRUGONI e specialmente quelle di CHINI, MAGRASSI, CORELLI, GARBINI, ecc.

Dobbiamo quindi ammettere che dei criteri importanti per delucidare il problema etiologico dell'e.n. non si sono ottenuti per via sperimentale, eccezion fatta per coloro che nei noduli di e.n. avrebbero messo in evidenza bacilli tubercolari e streptococchi, oppure trasmesso una infezione t.b.c. o settica inoculando negli animali di laboratorio il materiale prelevato nella compagine dei noduli stessi.

In complesso però, nella grande maggioranza dei casi non si sono potuti mettere in evidenza, nè isolare dal nodulo elementare, germi o virus da ritenersi responsabili diretti della alterazione eruttiva, per cui, in definitiva, si è fatto strada il concetto che in determinate zone circoscritte della cute si venga a determinare una speciale recettività morbosa che sfoga nella manifestazione eritemato-nodosa col meccanismo della proiezione focale, allorquando concomitano speciali condizioni infettive generali o altrimenti localizzate.

Nei portatori di e.n. la cutireattività più spiccata è risultata indifferente verso varie sostanze, ma specialmente evidente è apparsa quella streptococcica e quella tubercolinica, talvolta elettiva per l'una o per l'altra — nei soggetti giovani forse più evidente la prima, negli adulti la seconda — più spesso associata in una comune confusa reattività globale. Ciò concorda nel pensiero che si tratti di una condizione di speciale reattività cutanea che si realizza come manifestazione focale di lesioni centrali, vuoi di natura t.b.c. che di natura streptococcica, così come la manifestazione articolare della malattia reumatica rappresenterebbe l'affioramento focale sierositico di un'infezione streptococcica dovunque indovata, così come infiltrati fugaci e reazioni sierositiche potrebbero risalire a sorgenti correlate di natura tubercolare.

In sostanza, perchè il nodulo di e. n. si manifesti, occorrerebbe verosimilmente che a livello della cute allergica si sommi il substrato umorale dell'allergia nella reazione di contatto antigene-anticorpo, che sensibilizza la cute verso la reazione eritemato-nodosa. Siccome il trasporto passivo di una condizione allergica, anafilattica, di sensibilizzazione ecc. è stato dimostrato con vari esperimenti *in vitro* negli animali e nell'uomo, noi abbiamo pensato di ottenere mediante umori locali, che si svolgono cioè nella sede della manifestazione elementare di e.n., il mezzo di trasportare passivamente la condizione che favorisce o determina il dermatotropismo focale dell'e.n. Allo scopo ci ha servito egregiamente la prova del vescicante che, proposta nel 1901 da ROGER e JOSUÉ e ampiamente

studiata da HUMBERT e contraddetta nel suo significato da GERMANI e dal MEMMI, poteva nel caso concreto servire a ottenere il substrato umorale locale trasudatizio utilizzabile a scopo di intradermoreazione. D'altra parte, altro compito prefisso con questa tecnica, ma non ancora risolto, è rappresentato dallo studio della componente citologica del liquido di essudazione e del contenuto biochimico che, nelle indagini fatte in altri campi, aveva già dato modificazioni interessanti da caso a caso e nelle varie malattie.

Va premesso che la intradermoreazione eseguita con liquido di vescicola ottenuto dalla cute normale può dare una reazione locale transitoria paragonabile a quella istaminica, poichè è noto, in base alle ricerche di DEUTSCH, di JACCHIA, di WEISSENBACH e PERLÈS, che appunto in detto liquido, ottenuto con vescicante a base di cantaride, si trovano liberate le cosiddette sostanze H di LEWIS e i collodi H di KROG, che sono sostanze istaminosimili e quindi provocano dilatazione dei piccoli vasi, aumento della permeabilità capillare con formazione di flittena, mentre come trasmettitori chimici svolgono probabilmente anche una azione specifica sulla sezione vegetativa istaminergica di HUMBERT. Ma si tratta sempre di reazioni fugaci e non tardive e proiungate, con speciali caratteri morfologici differenziali da quelle che siamo per descrivere.

L'esperimento di trasporto della lesione di e.n. per mezzo del liquido di vescicante viene condotto come segue. Anzitutto è opportuno scegliere i casi di e.n. più adatti per una migliore dimostrazione del trapianto passivo; vanno preferite le forme più floride di eruzione e i noduli più estesi, che si trovino in un periodo di eritema rosso vivace e possibilmente in fase febbrile. Su di questi si applica un vescicante in maniera da coprire tutto il nodulo. Dopo 16-24 ore, quando la vescicola è turgida ma ancora intatta, se ne aspira il contenuto con ago comune a punta smussa, quindi o si conserva il liquido in provette sterili o si cambia direttamente l'ago con un altro di tipo intradermico e si procede all'iniezione intradermica di 0,20, al massimo 0,50 di liquido, preferendo le regioni cutanee degli arti sulle quali più comunemente si manifesta la malattia spontanea. Si ottiene un pomfo di colore e configurazione simili alla scorza di limone che può circondarsi di un alone rosato in maniera da ricordare nel complesso la triade di LEWIS propria della intradermoreazione istaminica. Questa manifestazione locale iniziale che, del resto, come abbiamo detto, è comune all'innesto intradermico di ogni liquido da vescicante, si cancella in breve tempo.

Nei casi a reazione positiva, che verranno in seguito discriminati, in capo a 12 ore come media, talora 16, ma certamente dopo 24 ore, si

osserva la formazione di un infiltrato nodulare eritematoso rotondeggiante o ovalare che misura 3-4 cm. di diametro, che progressivamente acquista un colorito uniforme roseo vivo, che si estende di quanto è estesa l'infiltrazione dermica. Possiamo dire che nel complesso, salvo il puntino emorragico di inoculazione, l'elemento ha un aspetto macroscopico analogo a quello spontaneo dell'e. n. Dopo 24-36 ore dall'innesto e in media tra 12 e 24 ore dalla comparsa dell'elemento trapiantato, questo cambia colorito, tende al violaceo, quindi in 48, al massimo 72 ore si attenua e scompare.

È particolarmente interessante il fatto che se il prelevamento del materiale trasudatizio viene fatto nella fase di decrescenza di un nodulo di e.n., cioè quando esso già assume colorito debolmente cianotico, nell'esperimento di trapianto si ottiene una minor percentuale di positività, ma quando la intradermoreazione riesce ancora positiva, la fase rossa si presenta di durata assai più breve e quasi subito l'elemento entra nella fase regressiva cianotica.

Quando il liquido da vescicante è fortemente dermoreattivo esso resiste alla comune inattivazione per un'ora a 56°; pare invece che si attenui col invecchiamento, in ogni caso però dopo 6 giorni dal prelevamento si è ancora dimostrato efficiente. L'elemento trapiantato riesce sensibile al fenomeno di riattivazione del CORELLI nei limiti osservabili per la lesione spontanea.

Le prove di controllo, a parte la contemporanea inoculazione del liquido da vescicante ottenuto da cute integra dello stesso ammalato, o di altri ammalati in genere, fra cui soggetti reumatici e specifici, hanno consistito nel saggiare la cutireattività intradermica verso il siero del malato stesso, verso il siero di malati omologhi ed eterologhi, verso il siero di vescicante applicato su chiazze di malattia da siero o prelevato da intense dermoreazioni positive di CASONI, e, secondo direttive che fanno oggetto di speciali indagini, verso estratti lipoidali di miocardio reumatico, verso il peptone intradermico; particolarmente è stata anche saggiata la cutireazione streptococcica, stafilococcica e tubercolinica.

La cutireattività da liquido vescicatorio proveniente da chiazze di malattia da siero è precoce, rapidamente esauribile (regredisce in 12-24 ore) e poco infiltrata, quella analogamente ottenuta da prelevamento del liquido vescicatorio sopra intensa dermoreattività per cisti da echinococco (reazione di CASONI), quando si trasmette, si presenta molto pallida ma bene infiltrativa in profondità, quando è più circoscritta si può paragonare ai noduli abortivi di e. n. Ciò comunque è notevole, perchè si dimostra anche in questi casi che il complesso umorale dermoreattivo

responsabile della cutireattività echinococcica è provatamente trasmissibile in serie.

L'intradermoreazione streptococcica è in genere precoce, più irregolare ed estesa, meno nodosa, spesso più accesa di colore con contorni non netti e talora frastagliati, la fase cianotica di regressione più limitata. La cutireazione tubercolinica dà luogo ad una manifestazione cutanea molto simile a quella ottenuta per trasporto passivo del liquido esudatizio dell'e.n. È importante notare che pur essendovi spesso cutireattività combinata streptococcica, tubercolinica e vescicatoria, dell'una o dell'altra soltanto, pure talvolta la riproduzione della lesione elementare è così caratteristica come non lo è la reattività alla tubercolina o ai prodotti streptococcici.

La evoluzione del nodulo passivamente trasportato è nettamente bifasica, cioè comporta dapprima l'eritema roseo o rosso, poi l'eritema violaceo cianotico come suole accadere per la lesione elementare spontanea. La forma della manifestazione sperimentale è in genere a chiazza ovale con contorni regolari, con arrossamento esteso di quanto è estesa l'infiltrazione cutanea; questa perciò nell'aspetto e per la durata complessiva riesce spesso inconfondibile rispetto alle altre dermoreazioni.

La zona di elezione per detta cutireazione è quella degli arti come lo è per la manifestazione spontanea; si provoca nei tratti di cute sana accanto alle lesioni spontanee o anche dopo la cessazione di queste per un periodo non ancora determinato, ma certamente in ritmo di esaurimento cutireattivo. Vi sono individui reumatici e individui tubercolosi che reagiscono bene all'intradermoreazione da vescicante di e.n., altri assai meno, in gradazione fino alla negatività, e questo coincide in genere con i casi fortemente allergici verso ogni cutireattività. In particolare si può soltanto per ora dichiarare che quando esiste negatività alla cutireazione tubercolinica, non sempre coincide anche la mancata riproduzione del nodo sperimentale di e.n.

È fondamentale, e va ripetuto, che il materiale da inoculare deve provenire da noduli floridi, specialmente iniziali e ben estrinsecati.

Queste indagini non confortano naturalmente l'ipotesi etiologica dell'e.n. ma servono soltanto a dimostrare che a livello del nodulo cutaneo esiste una condizione umorale passivamente trasportabile come nelle situazioni allergico-anafilattiche, capace di provocare una dermoreazione isolata analoga a quella spontanea, ma che resta circoscritta e non si diffonde come malattia e che a sua volta può essere ancora trasportabile per successiva vescicazione fino ad esaurimento, il ché avviene al massimo al 3°-4° trasporto.

Va specialmente segnalato che anche il liquido vescicatorio ottenuto su cutireazione tubercolinica positiva è suscettibile di dermoreazioni analoghe a quelle di provenienza, e queste sono le più simili nel comportamento a quelle dell'e.n. spontaneo o trasmesso. È probabile quindi che per effetto dell'inoculazione si svolga localmente un meccanismo adatto a sviluppare una manifestazione tissurale indipendente che mimetizza quella creata dai fattori etiologici della malattia. Non è probabile che il vescicante applicato sopra un nodulo già trasmesso si serva di aliquote residue del liquido precedentemente iniettato, ma piuttosto che questo sia stato in grado di provocare localmente una reazione dermica e umorale tale da essere biologicamente analoga a quella spontanea e quindi capace di fornire un utile, per quanto sempre più attenuato, materiale di trasmissione. Se poi, data la positività e la negatività di trasmissione osservate in singoli soggetti, concorrano condizioni generali o locali inerenti al terreno e favorevoli alla riproduzione del nodulo sperimentale di e.n., come avviene del resto per la cutireattività in generale, ciò è questione per ora di assai più difficile discriminazione. A questo proposito, soprattutto interessante appare lo studio, non facile a condurre, della esauribilità dell'attecchimento sperimentale del nodulo nei convalescenti di e.n. oppure in soggetti che ne hanno sofferto a varia distanza di tempo.

Molto lungo si presenta il cammino suggerito da queste prime basi di orientamento sperimentale; intanto un utile lavoro di confronto si sta ora svolgendo sui reperti istologici e biochimici comparati dei noduli spontanei, dei noduli trasmessi e nello stesso liquido vescicatorio.

RIASSUNTO. — Si tratta di una intradermoreazione provocata con liquido transudatizio ottenuto applicando sull'elemento florido di e.n. un vescicante cantaridato.

La manifestazione eritemato-nodosa riprodotta ha caratteri macroscopici e di decorso molto simili a quella spontanea e si differenzia nel comportamento dalle altre intradermoreazioni di controllo, salvo che da quella provocata con liquido vescicatorio proveniente dalle cutireazioni tubercoliniche.

L'esperimento, almeno per ora, non porta speciale contributo alla questione etiologica dell'e.n. ma intanto dimostra che a livello del nodulo di e.n. esiste una condizione umorale passivamente trasportabile, come nelle situazioni allergico-anafilattiche, capace di provocare una dermoreazione isolata, analoga a quella spontanea, ma che resta circoscritta e non si diffonde come malattia, che a sua volta può essere ancora trasportabile passivamente per successiva vescicazione fino ad esaurimento, che è capace di reagire localmente nella cute recettiva col meccanismo di una reazione di contatto.

