

Maine B. 73 | 6

Dott. UMBERTO SERAFINI, ass. e doc. — Dott. GUIDO BIOZZI, m. int.

Dall'Istituto di Clinica Medica Generale dell'Università di Roma.

Direttore: Prof. C. Frugoni.

15
32

LA PROVA DI CARICO CON ISTAMINA IN ALCUNE MALATTIE ALLERGICHE

Estratto da »CLINICA NUOVA«

Settembre 1946 A. II - N. 9



«CLINICA NUOVA»

RASSEGNA DEL PROGRESSO MEDICO INTERNAZIONALE

DIREZIONE, REDAZIONE, AMMINISTRAZIONE

ROMA - VIALE XXI APRILE, 13 - TEL. 82458

THE UNITED STATES OF AMERICA - DEPARTMENT OF THE ARMY

OFFICE OF THE ADJUTANT GENERAL

WASHINGTON, D. C.



In una precedente nota (5), abbiamo messo in evidenza, mediante ripetute determinazioni dell'equivalente istaminico del sangue (e.i.s.), nei minuti successivi alla iniezione di 1 mg di istamina per via sottocutanea (curve istaminemiche da carico), una netta differenziazione tra normali e asmatici, nei riguardi del metabolismo dell'istamina.

Mentre nei normali l'e.i.s. risultò immutato o lievemente diminuito (curva istaminemica da carico normale, piatta e invertita), negli asmatici si notò un marcato e costante aumento dell'e.i.s. di durata variabile (curva istaminemica da carico patologica: breve e prolungata).

Dopo aver svelato, mediante questa prova di carico, un'alterazione del metabolismo dell'istamina negli asmatici, ci sembrò particolarmente interessante eseguire le curve istaminemiche da carico in altre malattie allergiche, allo scopo di indagare se i reperti conseguiti negli asmatici potessero essere estesi ad altri pazienti allergici.

I primi risultati ottenuti in alcune malattie allergiche ci hanno indotto a farne oggetto della presente nota.

Quale campo di ricerca, si sono scelti 10 pazienti affetti da malattie allergiche varie: 5 casi di pollinosi, 4 di orticaria di vario tipo e 1 di rinite vasomotoria e per controllo, due pazienti con ulcera duodenale.

Per quanto riguarda i pollinosici, questi erano tutti affetti da una tipica ipersensibilità ai pollini documentata, oltre che dalla sintomatologia oculorinica stagionale, dalla intensa positività delle cutireazioni e del trasporto passivo.

I 4 casi di orticaria, presi in esame, comprendono: 1 caso di orticaria cronica, di probabile origine alimentare; 2 casi di orticaria cronica gigante con edema di Quinke, di cui 1 probabilmente da medicinali e 1 a etiologia imprecisata, e un caso di urticaria factitia. Le cutireazioni eseguite con tutti gli antigeni risultano negative. In alcuni pazienti l'anamnesi accurata rilevò, per lo meno all'inizio della malattia, un'etiologia allergica (alimenti, medicinali), che peraltro non poté essere documentata dalle comuni prove di allergia; in altri, la etiologia fu del tutto oscura e non poté essere in alcun modo stabilita.

TABELLA

EQUIVALENTE ISTAMINICO DEL SANGUE IN ALCUNE MALATTIE ALLER

Numero	COGNOME NOME	Età	Sesso	Diagnosi	Cutireazioni	Valori dell'equivalente in $\gamma\%$ di			
						Prima	Dopo		
							Min		
							3	5	7
1	P. S.	30	M.	pollinosi.....	asteracee +++	4.2	4.2	5.4	—
2	L. P.	50	M.	»	poacee ++ asteracee +++ urticacee +++	12 -	12 -	14.4	—
3	V. G.	27	M.	»	poacee +++	12 -	15 -	15 -	—
4	C. D.	41	F.	»	poacee +++	15 -	15 -	18.8	—
5	B. A.	30	M.	»	poacee +++	4.8	4.8	4.8	—
6	L. A.	46	F.	corizza allergica.....	negative	6 -	—	—	6 -
7	A. R.	47	F.	orticaria cronica alimen- tare *	negative	3.3	6 -	6 -	—
8	L. G.	35	M.	orticaria gigante cronica ed edema di Quincke (da medicamenti?)	negative	4.9	5.2	5.4	—
9	C. M.	40	M.	orticaria gigante cronica ad edema di Quincke	negative	6 -	6 -	7 -	—
10	D. O.	33	F.	orticaria factitia	negative	7.5 -	9.3	10 -	—
1	S. N.	37	M.	ulcera duodenale	—	7.2	7.2	7.2	—
2	R. A.	35	M.	»	—	6 -	6 -	6 -	—

GICHE PRIMA E DOPO INIEZIONE DI ISTAMINA (1 mg. istamina dicloridrato)

istaminico del sangue istamina base					Sintomi				
p o u t i					Durante la prova	Dopo iniezione di istamina			
						Reazione vasomotoria			V a r i
						Inizio	Massimo	Fine	
						Tempo in minuti			
10	15	20	25						
5.4	7.2	—	—	—	3	10	15	—	
14.4	18 -	—	—	—	2' - 30''	5	15	lieve cefalea	
19.2	20.7	—	—	qualche starnu- to	1' - 30''	3	5	palpitazione al 2'; sensa- zione di calore alle estremità al 12'	
16.5	21.9	—	—	—	2	3	20	—	
6.3	3.8	—	—	rinite	2	5	15	—	
—	7.9	8.8	7.4	rinite	1	3	8	—	
6 -	4.9	—	—	qualche pomfo orticar.	4	10	25	cefalea dal 4' al 25'; al 20' comparsa di numerosi pomfi orticarici con prurito	
6 -	4.9	—	—	qualche pomfo orticar.	1' - 30''	4	20	—	
7.6	7.6	—	—	—	2	3	5	cefalea al 15'	
11.1	11.1	—	—	—	2	5	25	cefalea al 2'; lipotimia dall'11' al 16'	
7.2	7.2	—	—	—	1	5	15	—	
6 -	6 -	—	—	—	4	6	25	—	

Il caso di corizza allergica presentava una sintomatologia rinitica pluristagionale di notevole entità ed un reperto specialistico tipico. Le cuti-reazioni furono negative.

Per le nostre ricerche sono stati scelti pazienti che non avevano eseguito alcun trattamento nel periodo immediatamente precedente alla prova, allo scopo di evitare eventuali influenze della terapia sulle curve istaminemiche. Soltanto il caso 2° (pollinosi) aveva praticato, due mesi prima della prova la terapia desensibilizzante specifica.

In questi pazienti, dopo aver prelevato un campione di sangue per controllo, si è iniettato 1 mg di dicloridrato di istamina per via sottocutanea e si sono effettuati i prelievi, per la determinazione dell'e.i.s., dopo 3' - 5' - 7' - 10' e 15 minuti, nella maggior parte dei casi.

La determinazione dell'istaminemia fu eseguita col metodo di Code (2) e i risultati ottenuti, espressi in % di istamina base, sono riportati nella tabella a pag. 144, nella quale sono anche registrati i dati essenziali riguardanti i casi da noi studiati, e riassunti nella grafica.

RISULTATI DELLE RICERCHE.

Le curve istaminemiche da carico si sono dimostrate di tipo patologico in tutti i soggetti allergici esaminati.

Nei pollinosici si ebbe un marcato e costante aumento dell'e.i.s. nei minuti successivi all'iniezione di istamina.

La media dell'elevazione massima fu del 54,22 %. L'aumento si osservò, nella maggior parte dei casi, dopo 15 minuti, per cui, alla fine dell'osservazione, l'e.i.s. era ancora notevolmente aumentato. L'elevazione massima si verificò quindi più tardi di quella degli asmatici, che avvenne nei primi minuti (in media al 6°).

Nel caso di corizza allergica pluristagionale si osservò un aumento massimo del 40 % dopo 20 minuti.

Alcuni dei pazienti affetti da pollinosi e da rinite vasomotoria, al momento della prova, presentavano sintomi rinitici di lieve entità. L'iniezione di istamina non provocò alcun sintomo degno di nota.

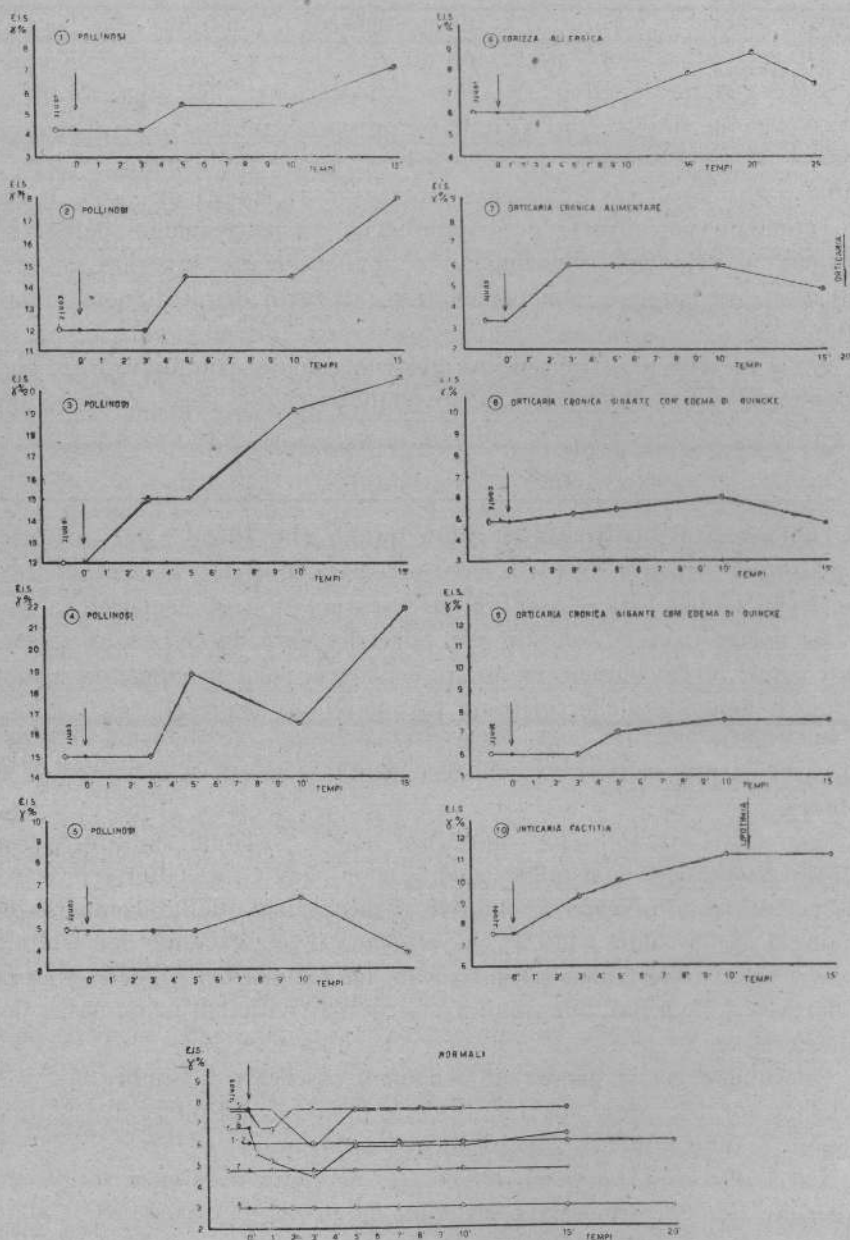
Anche nei casi di orticaria, che consideriamo in un unico gruppo si constatò un marcato costante aumento dell'e.i.s. nei minuti successivi all'iniezione sottocutanea di istamina.

La media delle elevazioni massime fu del 44,7 %. L'aumento massimo dell'e.i.s. si verificò in tutti i casi dopo 10-15 minuti, quindi avvenne, anche in questi casi, con lieve ritardo rispetto a quello degli asmatici.

Alcuni di questi pazienti presentavano, all'inizio della prova, qualche pomfo di orticaria.

Dopo l'iniezione di istamina si osservò in due orticariici la comparsa di una sintomatologia degna di rilievo. Nel caso 7° (orticaria di origine

GRAFICA



Curve istaminemiche da carico di istamina in alcune malattie allergiche.

Sulle ordinate il valori dell'e.i.s. in $\gamma\%$ di istamina base.

Sulle ascisse i tempi dei prelevamenti in minuti primi. La freccia indica l'iniezione sottocutanea di 1 mg. di istamina dicloridrato.

alimentare), al 20° minuto dell'iniezione, insorse intenso prurito e una crisi di orticaria generalizzata. I sintomi comparvero dopo un notevole aumento dell'e.i.s., allorchando questo tendeva a diminuire. Nel caso 10° (urticaria factitia), dopo pochi minuti dall'iniezione, si osservò cefalea, malessere generale, pallore del volto, sudorazione. Tali disturbi furono particolarmente intensi fra l'11° e il 16° minuto e coincisero con il massimo aumento dell'istaminemia. La paziente si riprese rapidamente e dopo 25 minuti i sintomi erano totalmente scomparsi. In questi due casi, il massimo aumento percentuale dell'istaminemia (rispettivamente dell'81,8 % (orticaria) e del 48 % (lipotimia) risultò nettamente superiore a quello degli altri due casi che non presentarono disturbi degni di nota (22,4 % e 26,6 %).

Nei 2 pazienti affetti da ulcera duodenale non si poté dimostrare alcun aumento dell'e.i.s. dopo iniezione di istamina.

CONCLUSIONI

Dall'esame dei risultati si rileva quindi che anche i pazienti affetti da pollinosi, orticaria di vario tipo, e corizza allergica presentano curve istaminemiche patologiche simili a quelle osservate negli asmatici.

Le nostre ricerche, quindi, pur dovendo senza dubbio essere ulteriormente estese ad un numero molto più elevato di pazienti affetti da malattie allergiche non allergiche, mettono in rilievo che negli allergici, sino ad ora esaminati, vi è una particolare alterazione del metabolismo della istamina, che si può mettere in evidenza mediante la prova di carico da noi proposta.

Allo stato attuale delle conoscenze non è possibile stabilire l'esatta interpretazione delle constatate modificazioni dell'e.i.s. Ulteriori ricerche sono necessarie allo scopo di chiarire il meccanismo della scomparsa dell'istamina dal circolo e i fattori che regolano il metabolismo dell'istamina. E' da ricordare che Albus (1) ha trovato nel sangue dei soggetti allergici, a differenza dei normali una diminuzione dell'attività dell'istaminasi e della colinesterasi.

Qualunque sia la genesi dei fenomeni osservati ci sembra che le ricerche da noi intraprese abbiano un certo interesse dal punto di vista fisiopatologico, interpretativo, diagnostico e terapeutico.

Dal punto di vista fisiopatologico — la netta differenza tra normali e allergici, da noi dimostrata mediante la prova di carico con istamina, apre un campo di studio fino ad ora poco noto: il metabolismo dell'istamina nell'uomo, in condizioni normali e patologiche.

Dal punto di vista interpretativo — l'aumento e le successive fluttuazioni dell'e.i.s., dopo iniezione di istamina, possono chiarire le variazioni non univoche dell'e.i.s. ottenute dai vari A.A. negli allergici, specialmente durante le manifestazioni cliniche.

Infatti è logico supporre che l'istamina, liberata durante le manifestazioni allergiche, rimanga in circolo per un tempo più o meno lungo, in rapporto alla diversa capacità di distruzione o neutralizzazione dell'istamina che i vari soggetti posseggono. I valori dell'e.i.s. possono quindi risultare, a seconda del tempo del prelevamento, aumentati o diminuiti o non modificati, anche in presenza di sintomi allergici.

Dal punto di vista diagnostico — la prova di carico con istamina può servire a documentare un'alterazione del metabolismo dell'istamina, nella stessa guisa che la prova di carico con glucosio può mettere in evidenza un'alterazione del metabolismo degli idrati di carbonio.

Dal punto di vista terapeutico — l'aver documentato nelle malattie allergiche un'alterazione del metabolismo di una sostanza, come l'istamina, sicuramente importante nella etiopatogenesi delle manifestazioni allergiche, poichè capace di scatenare i sintomi clinici, indica che la terapia razionale delle malattie allergiche deve orientarsi attualmente non soltanto alla distruzione o neutralizzazione della istamina, ma anche verso quei medicamenti e quei mezzi terapeutici che influenzino detto metabolismo.

Infine la stessa sistemazione nosologica delle malattie allergiche verrebbe ad essere prospettata sotto una nuova luce.

Jiménez Diaz (3) recentemente ritiene che le malattie allergiche, che egli chiama « disreattive » siano caratterizzate essenzialmente dalla facilità a liberare sostanze attive (sostanze H) negli organi di shock, per effetto della reazione antigene anticorpo o di altri stimoli.

D'altra parte Lunedei (4) da molti anni sostiene che le reazioni ipergiche, siano dovute fondamentalmente a una variata reattività del tessuto sensibilizzato, intesa nel senso di un aumento quantitativo della produzione di sostanze istaminosimili, per azione dei più diversi stimoli, sia specifici che aspecifici, da parte delle cellule patologicamente alterate nel loro metabolismo (« angiofilia tessurale pomfogenica »).

La prova di carico con istamina ha permesso di mettere in evidenza negli allergici una particolare alterazione del metabolismo dell'istamina che riteniamo possa costituire, analogamente alla « disreattività » (Jiménez Diaz) e alla variata reattività (Lunedei), uno dei caratteri fondamentali delle malattie allergiche.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Albus G., *Z. exper. Med.*, 108, 592, 1931.
- (2) Code C. F., *J. Physiol.* 89; 275, 1937.
- (3) Jiménez Diaz C., *Algunos problemas de la patología interna*. Ed. Científico Médica - Madrid - Barcellona - Valencia, 1944.
- (4) Lunedei A., *Riv. Clin. Med.* 33; 499, 513, 629, 1932.
- (5) Serafini U. e Biozzi G., *Curve istaminemiche da carico nei normali e negli asmatici*. Comunicaz. alla Seduta Ordinaria Accademia Med. - Roma, 22 giugno 1946.

