

MohcB72/8

Prof. U. SERAFINI, Dott. C. DE SANCTIS, Dott. F. FABIANI

32
214

Alcune modificazioni ematiche ed emochimiche negli asmatici durante la febbre provocata

Estratto da «CLINICA NUOVA»
Luglio 1946 A. II - N. 7



«CLINICA NUOVA»
RASSEGNA DEL PROGRESSO MEDICO INTERNAZIONALE
DIREZIONE, REDAZIONE, AMMINISTRAZIONE
ROMA - VIALE XXI APRILE, 13 - TEL. 82458

113

È noto da tempo che nei soggetti affetti da asma bronchiale, l'insorgenza dei processi febbrili acuti, che non siano sintomatici di poussées congestizie bronchiali, produce notevole attenuazione, talora scomparsa, dei sintomi clinici.

Partendo da questa osservazione si è praticata la piretoterapia negli asmatici con notevoli vantaggi nella maggior parte dei casi. Gräfe, che nel 1927 è stato il primo ad usare sistematicamente tale mezzo di cura, ha confermato recentemente con Werhle (1) i risultati precedentemente ottenuti. Anche la casistica da noi esaminata, sulla quale riferirò in altra seduta, mette in evidenza l'importanza e la notevole efficacia di tale mezzo terapeutico.

Il miglioramento evidente o la scomparsa della sintomatologia asmatica, da noi ripetutamente constatati, ci ha spinti ad iniziare una serie di ricerche sulla pireto-terapia negli asmatici bronchiali e particolarmente sulle modificazioni ematiche ed emochimiche che la febbre provocata induce in questi soggetti. Lo studio delle modificazioni umorali che si accompagnano al miglioramento rapido della sintomatologia clinica, ci è sembrato particolarmente interessante anche perché ci poteva eventualmente fornire qualche nuovo spunto di ordine terapeutico.

In un primo gruppo di ricerche, i cui risultati oggi riferiamo, abbiamo esaminato da un lato il comportamento del quadro ematico e della riserva alcalina (R.A.) dall'altro l'equilibrio K/Ca del siero.

Abbiamo voluto studiare parallelamente le variazioni del quadro ematico, ed in particolare dell'eosinofilia, con quelle della riserva alcalina (le cui modificazioni negli asmatici sono state esaurientemente studiate da Molinari-Tosatti (2) nella nostra Clinica) in quantochè alcuni dati della letteratura sull'argomento si presentavano particolarmente interessanti.

Hoff (3), ad esempio, ha constatato negli stati acidotici leucocitosi prevalentemente neutrofilia, con diminuzione dei linfociti, monociti ed eosinofili, mentre negli stati alcalotici ha notato linfocitosi, eosinofilia, con diminuzione relativa dei granulociti neutrofili e deviazione a destra dello schema di Arneht. Tali variazioni questo A. messe in rapporto con lo stato neurovegetativo del soggetto.

La cosiddetta « linfocitosi di guerra » (Hoff (3)) è spiegata con una tendenza dell'organismo all'alcalosi, dovuta ad un vitto molto ricco di basi.

Esser (4), che ha esaminato su sè stesso il quadro ematico dopo 20 anni di vitto vegetariano, quindi prevalentemente basico, ha constatato una linfocitosi del 50%. Dopo 15 giorni di vitto acido, ha notato una riduzione di linfociti al 28% e un corrispondente aumento dei neutrofili.

Abbiamo inoltre preso in considerazione le variazioni dell'equilibrio K/Ca che, come è noto da ricerche eseguite nella nostra Clinica, si presenta evidentemente modificato negli asmatici e in soggetti affetti da sindrome allergiche varie. Vallogini (5) ha constatato durante la crisi asmatica e nello shock anafilattico sperimentale, un aumento del K e una diminuzione del Ca, modificazioni che ha considerato espressione di una crisi ipervagotonica. Scimone e Cardinali (6), in varie sindromi aller-

giche, hanno confermato tali osservazioni. Serafini (7) ha studiato l'equilibrio del K/Ca nei pollinosici prima, durante e dopo la terapia con estratti di polline e, pur non avendo constatato evidenti rapporti con la sintomatologia clinica, ha notato frequentemente un aumento dei valori del K con un rapporto K/Ca nettamente aumentato.

Abbiamo preso in esame 6 casi di asma bronchiale degenti nella nostra Clinica, che abbiamo sottoposti a ripetuti accessi febbrili provocati.

Gli esami (esame emocromocitometrico ed citologico del sangue, riserva alcalina (R.A.) rapporto K/Ca) sono stati eseguiti prima dell'iniezione del vaccino, durante l'acme dell'accesso febbrile ed il giorno seguente.

In quattro soggetti, si sono eseguiti i prelievi nel corso di tre accessi febbrili. Un ultimo prelievo, infine, fu fatto a distanza di tempo di una settimana circa dall'ultima piroterapia.

In due soggetti sono stati eseguiti gli stessi prelievi prima, durante e dopo un solo accesso febbrile.

Per quanto riguarda i particolari di tecnica ricordiamo:

1) Per la provocazione degli accessi febbrili fu usata la Ducreyna (vaccino curativo dell'ulcera molle, costituito da streptobacilli di Ducrey, uccisi e sospesi in soluzione fisiologica flururata all'1 % e fenicata al 3,5 %. Le dosi usate sono state progressivamente crescenti da 300 a 800 milioni di germi, per via endovenosa.

2) I prelievi sono stati eseguiti nei malati a digiuno dal giorno precedente. Il prelievo durante l'accesso febbrile, che è insorto, come risulta dai protocolli, da tre a sei ore dopo l'iniezione del vaccino, non sempre si è potuto eseguire a digiuno. Nella maggior parte dei casi, però, il malato non ingerì che dei liquidi per tutta la giornata di osservazione.

3) I valori dell'emoglobina sono stati espressi in gradi emometrici per cento, tenendo presenti le osservazioni degli autori che recentemente si sono occupati dell'argomento (Monasterio e Scotto (8), Angeleri (9), Donati (10)). Per le esperienze si è usato un emoglobimetro tarato secondo le prescrizioni della Società tedesca di medicina interna (G.I.M.), il cui valore 100 corrisponde a grammi 16 di emoglobina, in base alle ricerche di Helmeyer. La diluizione è stata eseguita dopo un minuto.

4) per i globuli rossi ed i globuli bianchi si è usato l'apparecchio conta globuli di Thoma-Zeiss.

5) Il valore globulare è stato calcolato dividendo il valore dell'emoglobina per cento per le due prime cifre dei globuli rossi.

6) Per la formula si è usata la colorazione col May Grunwald e Giemsa e, per gli eosinofili, la colorazione con ematossilina eosina. La formula si è eseguita su trecento elementi.

7) La formula di Arneth è stata eseguita con la tecnica usuale. Nella grafiche si è riportato un indice che si è ottenuto dividendo la somma dei due primi gruppi con la somma degli ultimi tre gruppi (valore normal e 0,66).

8) La determinazione della R.A. è stata eseguita con l'apparecchio di Van Slyke.

9) Per la determinazione del Ca e K è usato il metodo di Kramer e Tisdall originali.

* * *

I valori dell'emoglobina e dei globuli rossi negli asmatici esaminati non subiscono modificazioni marcate nè costanti durante gli accessi febbrili provocati sia isolati che ripetuti. Nella maggior parte dei casi si può tuttavia osservare un lieve aumento dei globuli rossi durante l'accesso febbrile.

Per quanto riguarda il numero dei *leucociti* si può notare che durante l'acme dell'accesso febbrile esiste, nella grande maggioranza dei casi, una leucocitosi di notevole entità. In qualche raro caso il numero dei leucociti non ha presentato alcuna modificazione, talvolta una lieve diminuzione.

Dopo ripetuti trattamenti si è constatato in alcuni casi, come già Bierman (11) aveva osservato, che la reazione leucocitaria tende a farsi più scarsa. E' da rilevare che la leucocitosi può rimanere elevata anche quando la temperatura è ritornata alla norma.

Per quanto riguarda la *formula leucocitaria* si è notata in tutti i casi una spiccata *neutrofilia*, evidente anche in assenza di leucocitosi, una *linfocitopenia* e una *monocitopenia*.

Non modificazioni evidenti dei *basofili* che, rari sin dall'inizio, scomparvero durante l'accesso.

Gli *eosinofili*, che in tutti i casi erano in numero superiore alla norma, presentarono all'acme dell'accesso febbrile una diminuzione notevole che non era però in rapporto con il grado di elevazione termica, in quantochè la diminuzione dell'*eosinofilia* è stata evidente sia nei casi con intensa reazione febbrile, sia in quelli nei quali la reazione febbrile è stata scarsa.

Lo *schema di Arneth* ha dimostrato una modica deviazione a sinistra prima del trattamento. Durante l'accesso febbrile la deviazione a sinistra, con prevalenza di elementi a nucleo unico, divenne spiccatissima in tutti i casi esaminati.

I valori della R.A. si presentano diminuiti all'acme dell'accesso febbrile.

Non vi è un rapporto certo tra comportamento della R.A. e grado di elevazione termica. Infatti ad una maggiore elevazione termica non corrisponde una diminuzione più marcata della R.A. e nei casi con reazione termica scarsa, le variazioni della R. A. sono state egualmente marcate.

Studiando comparativamente le variazioni dei valori della R.A. e della eosinofilia si rimane colpiti della notevole concordanza della direzione delle oscillazioni nella quasi totalità dei casi.

Benchè il comportamento della R.A. sia parallelo a quello della eosinofilia, non vi è tuttavia una stretta proporzionalità tra entità della diminuzione della R.A. con l'entità della diminuzione della eosinofilia. Ad una diminuzione non molto accentuata della R.A. (da 67 a 60) corrisponde una notevolissima diminuzione dell'*eosinofilia* (da 10 a 0); così anche in un altro caso in cui ad una diminuzione modestissima della R.A. (da 62-61), corrisponde una diminuzione della eosinofilia molto marcata. D'altra parte in un caso si può notare che ad una diminuzione notevolissima della R.A. (70 a 50) non corrisponde una diminuzione proporzionale o per lo meno altrettanto evidente, della eosinofilia.

Anche l'*equilibrio K/Ca* si presenta modificato durante l'accesso febbrile provocato.

I valori della Ca non subiscono modificazioni particolarmente marcate; in alcuni casi sono lievemente aumentati e precisamente durante 7 accessi su 13. Tali oscillazioni non sono state mai superiori a 1 mg. Spesso, inoltre, i valori sono perfettamente uguali a quelli prima dell'accesso febbrile; talvolta si nota una lieve diminuzione.

Più interessante e più chiaro è il comportamento del K che presenta in tutti i casi una netta diminuzione durante l'accesso febbrile.

L'entità della elevazione termica non sembra influire sulla entità della caduta del K. Infatti diminuzioni spiccate del K si hanno anche con elevazioni non molto marcate della temperatura.

Il rapporto K/Ca che, come è noto, è intorno a 2, diminuisce costantemente du-

rante l'accesso febbrile. Il suo comportamento, in conseguenza delle minime variazioni del Ca, segue generalmente le variazioni del K.

Osservando comparativamente le variazioni del Ca e del K, si può notare che, nella maggior parte dei casi, vi è un comportamento inverso dei due valori, nel senso che ad una diminuzione del K corrisponde un aumento, sia pur lieve, del Ca.

E' interessante esaminare i rapporti tra le variazioni osservate e la sintomatologia clinica.

Per quanto riguarda le variazioni leucocitarie è da ricordare che Jaquelin e Bésançon (12) hanno ammesso che il miglioramento clinico degli asmatici conseguente all'accesso da fissazione e ad altre terapie è in rapporto con la polinucleosi neutrofila. Noi abbiamo osservato durante l'accesso febbrile provocato una più spiccata leucocitosi con neutrofilia evidente sia nei valori percentuali e ancor più nei valori assoluti. Tale leucocitosi neutrofila si è accompagnata a miglioramento o scomparsa della sintomatologia nella maggior parte dei casi, però, dobbiamo notare che in un caso, in cui non vi fu alcun miglioramento dopo ripetuti accessi febbrili, si ebbe egualmente una spiccata leucocitosi neutrofila.

Le stesse considerazioni valgono per gli altri elementi della formula quale la monocitopenia e la linfocitopenia.

Anche l'eosinofilia diminuisce regolarmente durante l'acme dell'accesso febbrile in cui di solito si aveva miglioramento della sintomatologia asmatica, ma varie volte si sono notati una diminuzione della eosinofilia e nessun miglioramento della sintomatologia clinica.

Anche la diminuzione della R.A. è di solito in accordo con il miglioramento dei sintomi clinici, in un caso anzi il comportamento della R.A. è veramente suggestivo; con lo scomparire dei sintomi asmatici i valori della R.A. diminuiscono continuamente dopo ogni accesso febbrile, finché il paziente esce dalla Clinica libero da ogni disturbo, con R.A. notevolmente bassa. In altri casi però, si hanno diminuzione della R.A. e nessun miglioramento clinico.

Per quanto riguarda il K si può notare in genere che la diminuzione dei valori del K si accompagna nella maggior parte dei casi al miglioramento della sintomatologia. In altri casi tale rapporto non è chiaro.

I risultati ottenuti possono essere interpretati in vario modo. Le variazioni osservate dell'emoglobina o dei globuli rossi sono state minime e non univoche: esse debbono essere probabilmente messe in rapporto con le reazioni vasomotorie generali e localizzate che si verificano durante l'accesso febbrile.

La leucocitosi neutrofila all'acme dell'accesso febbrile con lo schema di Arnth deviato a sinistra in modo costante ed evidente, sarebbe dovuta, secondo l'interpretazione classica, ad una maggiore produzione di questi elementi dal midollo osseo. E' da notare però, che ricerche di Messini (13) e Coppo (14) nella nostra Clinica hanno dimostrato che la presenza nel sangue circolante di leucociti maturi al nucleo poco segmentato non starebbe ad indicare sempre un passaggio in circolo di elementi più giovani in quanto che si può ottenere una diminuzione dell'indice nucleare in assenza di tessuto emopoietico, per diretta azione di prodotti batterici sull'attività dei granulociti.

Le scarse modificazioni del numero dei leucociti, talvolta osservate durante l'accesso febbrile, possono essere spiegate con la leucopenia che è stata osservata di solito dopo una o due ore dalla iniezione del vaccino e che nei nostri casi può essere stata più prolungata; essa è probabilmente dovuta a variazioni vasomotorie generali e localizzate dipendenti dai tono neurovegetativo.

Quale è la causa della diminuzione della eosinofilia durante l'accesso febbrile?

Si possono prospettare varie ipotesi. L'eosinofilia può essere mascherata dalla introduzione in circolo di un notevole numero di polinucleati neutrofili che, come abbiamo visto, aumentano in modo cospicuo. Abbiamo esaminato però non solo i valori percentuali, ma anche i valori assoluti, tenendo conto delle variazioni numeriche talvolta notevoli dei leucociti durante l'accesso febbrile, e abbiamo constatato che effettivamente gli eosinofili sono notevolmente diminuiti nella maggior parte dei casi.

Nell'accesso febbrile inoltre possono essere modificate le sostanze atte a stimolare la produzione degli eosinofili, ad esempio l'istamina, che è capace di produrre l'eosinofilia (probabilmente attraverso stimolazione parasimpatica), diminuisce durante l'accesso febbrile provocato. Cerqua (15) in soggetti malarici, Businco (16) nella febbre sperimentale e Lucherini (17) in artro-pazienti sottoposti a piretoterapia lo hanno documentato. D'altra parte è da ricordare che secondo Code (18) gli eosinofili sono i vettori dell'istamina nel sangue; in tal caso la diminuzione di istamina nella febbre potrebbe essere secondaria alla diminuzione degli eosinofili. Sta di fatto che ricerche inedite della Scuola di Vernoni non hanno messo in evidenza aumento dell'equivalente istaminico del sangue in soggetti con spiccata eosinofilia. Non si deve infine dimenticare la possibilità di un blocco temporaneo del midollo osseo per gli eosinofili. Angelini (19) infatti ritiene che nelle malattie infettive vi sia un blocco midollare degli eosinofili e quindi, per analogia, l'ipotesi sopradetta si può ragionevolmente prospettare anche nel caso dell'accesso febbrile provocato.

Per quanto riguarda la constatata diminuzione della R.A. dobbiamo ricordare che due fattori hanno importanza nel determinare le modificazioni dell'equilibrio acido-basi nell'accesso febbrile: le deviazioni metaboliche e la polipnea febbrile. Questi due fattori sono antagonisti rispetto alla reazione del sangue, pur facendo ambedue diminuire la R.A.

Nel primo caso si ha la diminuzione della R.A. per abnorme produzione di metaboliti acidi per cui la diminuzione esprime un accumulo di acidi fissi e quindi un'acidosi.

Nel secondo caso si ha una diminuzione della R.A. per eccessiva eliminazione di CO_2 dovuta alla polipnea febbrile, per cui si ha una deficienza di CO_2 e conseguente eliminazione di alcali fissi o per il rene o verso i tessuti; in tal caso la diminuzione della R.A. esprime un'alcalosi gassosa da eccessiva ventilazione polmonare.

L'iperpnea non è d'altra parte un compenso alla immissione in circolo di acidi metabolici perchè vi è polipnea termica senza variazioni metaboliche.

Quale delle due possibilità è prevalente nell'accesso febbrile? La maggior parte degli A.A. afferma l'esistenza di una acidosi febbrile.

Le osservazioni di Sigon e di altri A.A. (20) invece danno la più grande importanza, per spiegare la diminuzione della R.A. alla polipnea febbrile e quindi la interpretano come alcalosi gassosa.

Noi non abbiamo misurato il pH e quindi non possiamo essere più precisi in proposito. Quello che possiamo osservare è che la diminuzione del CO_2 fu molto accentuata anche dopo l'accesso febbrile e a distanza della piretoterapia, quando il fattore polipnea termica, non poteva assolutamente essere messo in discussione.

La diminuzione del K durante l'accesso febbrile è attribuibile con tutta probabilità ad una aumentata secrezione attraverso le urine, che è stata constatata durante la febbre ed è dovuta a distruzione cellulare di tessuti che sono ricchi di potassio, in confronto ai liquidi circolanti.

Dobbiamo a questo punto ricordare che nell'accesso febbrile provocato e nella febbre in genere si hanno particolari modificazioni della situazione neurovegetativa del soggetto nel senso di una prevalenza simpatica. Non riteniamo opportuno dilungarci ora sul meccanismo patogenetico della febbre. Ricordiamo che la patogenesi

della febbre può essere sinteticamente concepita o come una stimolazione nervosa centrale o come una stimolazione eccessiva, patologica, del ricambio periferico.

Le ricerche di Vernoni (21) e della sua Scuola hanno messo in primo piano la genesi periferica muscolare della piresia febbrile.

Recentemente Collicelli (22), studiando la situazione neuro vegetativa degli asmatici, ha trovato che il trattamento pirogeno provocato nell'asma con prevalenze vagali assolute o relative, spostamenti decisivi in senso simpatico assoluto o relativo.

Le modificazioni del quadro ematico e della R.A. osservate nelle nostre esperienze riteniamo siano espressione, in accordo con le ricerche di Hoff, di una variazione brusca della situazione neuro vegetativa nel senso simpatico-tonico, indotte dall'accesso febbrile provocato.

Le variazioni del K e del Ca (diminuzione del K e lieve elevazione del Ca) che sono perfettamente inverse a quelle ottenute da Vallogini (5) durante l'accesso asmatico e che sono state considerate come crisi vagali, riteniamo possano essere interpretate nello stesso senso.

* * *

Concludendo: In questo primo gruppo di esperienze si è seguito negli asmatici il comportamento del quadro ematico, della R.A. e dell'equilibrio K/Ca prima, durante e dopo ripetuti accessi febbrili provocati.

Si è constatato durante l'accesso febbrile, diminuzione della R.A. e contemporaneamente modificazioni del quadro ematico consistenti in leucocitosi neutrofila, linfocitopenia, eosinofilia e deviazione a sinistra dello schema di Arneth.

Si è potuto inoltre mettere in evidenza una diminuzione costante ed evidente dei valori del K e una lieve non costante elevazione dei valori del Ca.

Le modificazioni osservate, che si sono accompagnate nella maggior parte dei casi a miglioramento o scomparsa della sintomatologia clinica, si ritiene siano dovute alle profonde modificazioni neuro-umoralì indotte dall'accesso febbrile, il quale produce una deviazione del sistema neurovegetativo in senso simpatico-tonico. (*Dalla Clinica Medica Generale dell'Università di Roma. Direttore: Prof. C. Frugoni.*)

BIBLIOGRAFIA

- (1) Gräfe e Werhle, *Münch. Woch.* 90; 108, 1943.
- (2) Molinari Tosatti, *Arch. per le Sc. Med.* 59; 485, 1935.
- (3) Hoff F., *Ergebn. d. inn. Med. u. Kund.* 33; 195, 1928.
- (4) Esser F., *Kgrzbltt.* 93; 107, 1938.
- (5) Vallogini G., *Fisiologia e Medicina* 7; 803, 1936.
- (6) Scimone e Cardinali M., *Biol. Soc. It. di Biol.* 15; 1196, 1940.
- (7) Serafini U., *Rass. di Fisiol. Clin. e Terap.* 14; 391, 1942.
- (8) Monasterio G. e Scotti G., *Min. Medica* 32; 1405, 1941.
- (9) Angeleri C., *Min. Medica* 32; 11, 557, 1941.
- (10) Donati G., *Min. Medica* 1; 32-1; 597, 1941.
- (11) Bierman W., *Am. J. M. Sc.* 187; 545, 1934.
- (12) Jacquelin e Bezancon, *La Presse Méd.* 39; 1685, 1931.
- (13) Messini M., *Rinnovamento Medico* 6; 31, 1927.
- (14) Coppo M., *Lo Sperimentale* 85; 365, 1931.
- (15) Cerqua S., *Min. Medica* 27; 542, 1936.
- (16) Businco L., *Citato da Vernoni* (20).
- (17) Lucherini T., *Le Med. Intern.* 149; 258, 1941.
- (18) Code, *Lancet* 123; 730, 1937.
- (19) Angelini G., *Acta Medica Patavina* 3; 147, 1942.
- (20) Sigon M., *Equilibri fisico-chimici del sangue nelle febbri e nelle infezioni.* Ed. Pozzi, Roma, 1935.
- (21) Vernoni G., *Lo Sperimentale* 94; 3, 1940.
- (22) Collicelli A., *La Settimana Medica* 29; 683, 1941.

353166