

MBhCB7h 72

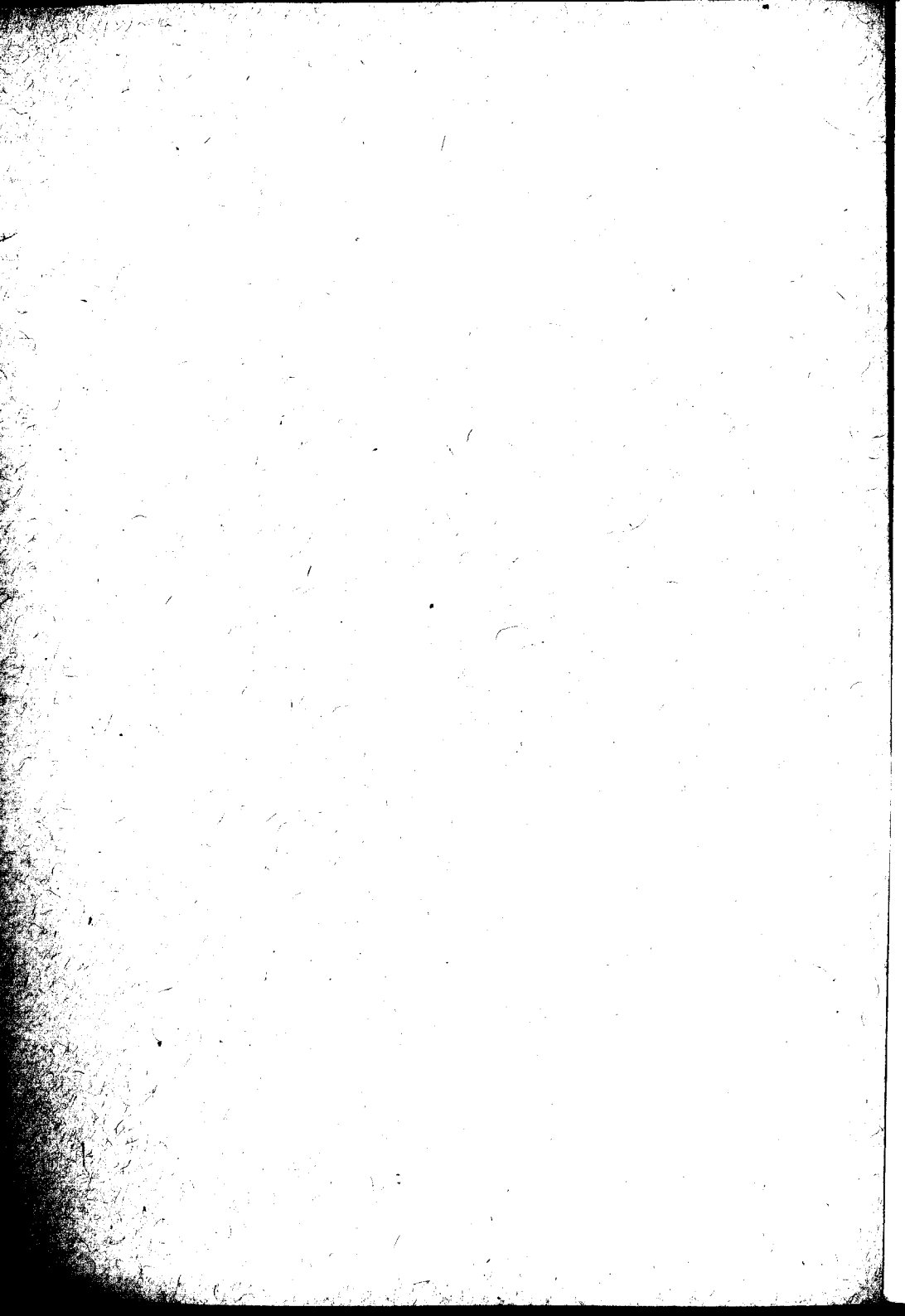
ISTITUTO « CARLO FORLANINI »
CLINICA TISIOLOGICA DELL' UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore inc. : Prof. A. OMODEI-ZORINI

Dott. D. ORICCHIO - Dott. S. SAVARINO

Influenza delle sostanze farmacodinamiche sulle intradermo-
reazioni eseguite con partigeni del B. di K. (poli. CB., cere,
poli. ter., poli. CB.) in soggetti tubercolosi

Estratto dagli *Annali dell' Istituto « Carlo Forlanini »* - Volume IX - Fasc. II

ROMA
TIPOGRAFIA OPERAIA ROMANA
1946



INFLUENZA DELLE SOSTANZE FARMACODINAMICHE SULLE IN-
TRADERMOREAZIONI ESEGUITE CON PARTIGENI DEL B. DI K.
(PROT. CB., CERE, POLIS. TER., POLIS CB.) IN SOGGETTI TU-
BERCOLOSI.

DOTT. D. ORICCHIO - DOTT. S. SAVARINO

Una vasta serie di ricerche ha messo in evidenza la notevole variabilità della reazione cutanea alla tubercolina, sia nei soggetti tubercolotici che nei soggetti allergici non tubercolotici, in rapporto alle diverse forme e ai diversi stadii della malattia [DADDI e MORELLINI (1), ORICCHIO (2)], a condizioni locali della cute [PILCHER (3), DOLFINI (4), FROMMEL, SIERRO e BACHMAN (5)], ad affezioni intercorrenti [BASTAI (6), SPINA (7), SAVARINO (8)], alla febbre [MITCHELL, WHERRY, EDDY e STEVENSON (9), LUCHERINI (10), GERNER e MARCHANDISE (11)], ad alterazioni endocrine (FROMMEL, HERCHBERG TROTET (12)], alla gravidanza, al periodo mestruale [COTFORTO (13)], etc.

Una relazione tra la reattività alla tubercolina e le condizioni costituzionali individuali è stata riscontrata da PENDE (14). Secondo questo A. «reagirebbero fortemente i soggetti linfatici, artritici, vagotonici, essudativi, cioè quelli che vanno maggiormente incontro a manifestazioni asmatiche, a orticaria, eczemi umidi a ripetizione, idiosincrasie alimentari»; quando al contrario si esageri il tono del vago (gravidanza, esantemi etc.) si ha la scomparsa della reattività alla tubercolina che torna a manifestarsi con il cessare dello stato anormale e il ritorno del tono del simpatico.

RIGONI e ZANFROGNINI (15) riferiscono di aver notato nell'uomo l'esistenza di sensibili variazioni stagionali della reattività alla tubercolina, che tali AA. mettono in rapporto a corrispondenti oscillazioni del tono neurovegetativo.

GUALDI (16) ha osservato sperimentalmente che nelle cavie adrenalizzate o atropinizzate lo shock tubercolinico non mostra differenze.

HRUSZEK (17) studiando il comportamento della reazione cutanea ha trovato come la sua positività possa dipendere dalle condizioni locali, essendo spesso inibita dalla presenza di adrenalina e favorita dalla presenza di vitamina C e istamina.

CARLINFANTI (18) invece, iniettando intradermotubercolina e istamina o tubercolina e adrenalina, ha visto come in complesso l'aggiunta di queste sostanze ad azione vascolare immediata non determini né un aumento né una diminuzione della reazione, pure modificandone sensibilmente i caratteri.

BIRKHAUNG (19), nella cavia tubercolosa, e HEISE, MARTIN e SCHWARTZ nell'uomo affetto da tubercolosi polmonare, hanno dimostrato che in seguito

(20), a somministrazione di vitamina C si ha spesso una diminuzione della cutireattività.

CATTANEO e MORELLINI (21), pure nell'uomo, hanno notato come la somministrazione di sostanze riducenti (cisteina, glutatione ridotto, iposolfito di sodio, etc.) esercita sulla sensibilità tubercolinica modificazioni varie che sono state messe in rapporto ad una variazione della quantità di materiale eterologo tubercolare nel circolo.

Dalle ricerche eseguite da BONSIGNORE (22), LONGO (23), MARTINI (24), ed altri AA. su animali da esperimento, e da quelle eseguite sull'uomo da MICCHETTI, BARTOLINI e RONCALLO (25) risulta che, ove si provochi un aumento del tono del parasimpatico, si ha un aumento del potere riducente dei vari organi, mentre l'effetto opposto si determina con l'eccitazione del simpatico. E ciò, sia che si porti uno stimolo direttamente sui tronchi nervosi, sia che si determini con somministrazione di sostanze attive sul sistema nervoso.

CATTANEO e MACCONE (26) a conferma dei rapporti che intercorrono tra sistema nervoso vegetativo (S.N.V.) e potenziale di ossidoriduzione, hanno dimostrato come la somministrazione di sostanze riducenti e vagotrope abbia i medesimi effetti sulla produzione sperimentale degli anticopri. Secondo quanto riferiscono MARIANI e INGRAO (27), la somministrazione di sostanze vagotrope determina un'attivazione delle proteasi di difesa allo stesso modo che le sostanze riducenti; con farmaci eccitanti, invece, il simpatico o deprimenti il vago, si ha una inibizione. Anche questi AA. concludono che il tono del S.N.V. può indirettamente causare variazioni nella quantità di materiale eterogeneo tubercolare circolante nel sangue dei tubercolotici.

Successivamente MARIANI (28) ha studiato l'influenza delle sostanze farmacodinamiche sulla sensibilità alla tubercolina nei tubercolosi polmonari servendosi per i suoi saggi della esoproteina del B. di K. (M.D.C. Ter.). Nei soggetti presi in esame veniva prima determinata la dose cutireattiva, quindi venivano praticate giornalmente, in quattro differenti gruppi di malati, iniezioni di pilocarpina, adrenalina, atropina, efetonina. Nei pp. trattati con pilocarpina si verificava una diminuzione della cutireattività, in quelli trattati con atropina si aveva un aumento e così pure in quelli trattati con adrenalina; quasi nessuna modificazione invece si verificava con l'efetonina. Anche MARIANI ritiene, in base ai suoi risultati e a quelli più sopra riportati di CATTANEO e collaboratori, che: «la somministrazione di farmaci vago e simpaticotropi determina delle variazioni nella sensibilità cutireattiva alla tubercolina, che con ogni probabilità sono dipendenti da corrispondenti variazioni nella quantità di materiale proteico circolante, in dipendenza dell'attivazione o della inibizione delle proteasi specifiche di difesa, attraverso le modificazioni indotte dalle sostanze farmacodinamiche sui potenziali di ossidoriduzione e citotomurali.

Poichè in precedenti lavori di DADDI, CATTANEO e nostri è stato dimostrato come anche per altri partigeni del B. di K. è possibile mettere in evidenza una loro più o meno spiccata capacità tubercolinica cutireattiva e certamente specifica per i polisaccaridi e per le cere, abbiamo ritenuto non privo di interesse esaminare il comportamento delle reazioni cutanee provocate nei soggetti tbc. con partigeni del B. di K. differenti dalle esoproteine, dopo somministrazione di sostanze attive sul S.N.V.

Le frazioni da noi prese in esame sono: le proteine del corpo del B. di K., le cere, i polisaccaridi del terreno di coltura e del corpo bacillare.

Le sostanze farmacodinamiche usate sono: la pilocarpina, quale eccitante

del parasimpatico, alla dose di 1 ctgr. ; l'atropina, quale deprimente del parasimpatico, alla dose di 1 mmgr. ; l'adrenalina, quale eccitante del simpatico, alla dose di 1 mmgr.

Abbiamo seguito per le ricerche una tecnica uguale a quella seguita da MARIANI per le proteine del terreno, dato il nostro intendimento di esaminare il comportamento delle altre frazioni in rapporto a queste. I malati sottoposti a trattamento sono stati presi tra i tubercolotici ricoverati in Istituto, avendo cura di sceglierli in modo che fossero il più possibile di normale costituzione morfologica e soprattutto che non presentassero evidenti segni di alterazioni del S.N.V., sia in senso simpaticotonico che parasimpaticotonico. A tale scopo venivano eseguite varie ricerche e particolarmente veniva preso in esame il riflesso oculomotore del DAGNINI.

I pp. venivano quindi suddivisi in 6 gruppi, ognuno dei quali composto di 16 soggetti. I componenti di ogni singolo gruppo venivano trattati con una delle sostanze per lo studio di due frazioni dal B. di K., accoppiando le prot. CB. con le cere, e i Polis. ter. con i Polis. CB.

Ogni partigene veniva inoculato a dosi scalari per via intradermica nella faccia volare degli avambracci, alla dose di 0,10 cc.

Stabilita così la dose cutireattiva, si iniziava il trattamento con i vari farmaci iniettati per via intramuscolare a dosi terapeutiche. Questo veniva protratto in tutti i pp. per 5 giorni. Al termine del trattamento veniva di nuovo eseguita allergometria con le medesime frazioni precedentemente usate, saggiando con la dose immediatamente superiore e con quella immediatamente inferiore alla dose che era risultata cutireattiva nel primo esame e che veniva pure essa ripetuta.

I risultati ottenuti sono esposti nelle tabelle a pagina seguente :

Da un attento esame delle tabelle si rileva come : le intradermoreazioni abbiano subito per la maggior parte delle variazioni in più o in meno a seconda delle sostanze farmacodinamiche usate. E più precisamente : la pilocarpina ha provocato una diminuzione della reazione cutanea ; l'atropina ha dato più marcate modificazioni e, al contrario della pilocarpina, ha determinato un aumento del grado di reazione cutanea ; l'adrenalina ha pure essa generalmente provocato un aumento della cutireazione, ma di più scarsa entità e con effetto più variabile.

In linea generale, per quanto riguarda le diverse frazioni del B. di K. prese in esame, possiamo dire che le modificazioni maggiori si sono avute per le proteine del corpo bacillare, e con intensità decrescente per le cere, i polisaccaridi del terreno e del corpo bacillare. Tali variazioni però, pure essendo di diversa entità per le varie frazioni, in uno stesso individuo hanno mostrato un netto parallelismo.

Si rileva pure dalle tabelle l'esistenza di alcuni casi che o non hanno subito variazioni o si sono modificati in senso opposto a quello sopra descritto. Di notevole interesse è il fatto che spesso, alla seconda cutireazione, si verificavano delle variazioni iniziali caratterizzate da aloni di arrossamento più o meno marcati che non si erano avuti alla prima cutireazione e che dopo poche ore gradatamente scomparivano.

Per l'interpretazione di tali risultati osserviamo come nella genesi delle modificazioni della reattività alla tubercolina, in seguito alla somministrazione di sostanze farmacodinamiche, CATTANEO e coll. vedano l'intervento di variazioni quantitative delle sostanze proteiche tubercolari presenti nel cir-

Nome	Prot. C. B. trattata Adrenalina i mmgr. per 5 giorni	Cere Adrenalina i mmgr. per 5 giorni	Nome	Prot. C. B. Pilocarpina i cigr. per 5 giorni	Cere Pilocarpina i cigr. per 5 giorni	Nome	Prot. C. B. Atropina i mmgr. per 5 giorni	Cere Atropina i mmgr. per 5 giorni
N. N.	—	T. 1/100	P. N.	1/500 T.	1/500 T.	P. S.	1/100 T.	1/100 T. 1/500
S. G.	—	T. 1/100	F. G.	1/100 T.	1/25 T.	B. A.	1/100 T.	1/500 T. 1/50
V. G.	1/500 T.	1/500 T.	G. A.	1/500 T.	1/100 T.	M. F.	1/500 T.	1/1000 T. 1/500
C. A.	1/1000 T.	1/500 T.	B. D.	1/1000 T.	1/500 T.	G. S.	— T.	— T.
M. E.	1/100 T.	1/500 T.	N. C.	1/1000 T.	1/100 T.	R. R.	1/1000 T.	1/1000 T. 1/100
G. M.	1/100 T.	1/100 T.	P. G.	1/100 T.	1/25 T.	P. G. R.	1/50 T.	1/100 T. 1/25
C. M.	—	T. 1/50	P. F.	1/100 T.	1/500 T.	M. C.	1/500 T.	1/1000 T. 1/100
C. S.	1/50 T.	1/25 T.	—	—	—	M. C.	1/100 T.	1/500 T. 1/50

Nome	Polis. Ter. Adrenalina 15/00 i mmgr. per 5 giorni	Polis. C. B. Adrenalina i mmgr. per 5 giorni	Nome	Polis. Ter. Pilocarpina i cigr. per 5 giorni	Polis. C. B. Pilocarpina i cigr. per 5 giorni	Nome	Polis. Ter. Atropina i mmgr. per 5 giorni	Polis. C. B. Atropina i mmgr. per 5 giorni
V. G.	1/25 T.	1/25 T.	R. L.	1/50 T.	1/50 T.	G. P.	1/100 T.	1/50 T. 1/100
R. G.	1/100 T.	1/500 T.	M. P.	1/100 T.	1/50 T.	M. G.	1/50 T.	1/100 T. 1/50
A. C.	1/25 T.	1/50 T.	C. R.	1/100 T.	1/100 T.	M. M.	1/25 T.	1/50 T. 1/50
L. G.	—	T. 1/25	B. G.	1/1000 T.	1/500 T.	P. L.	1/500 T.	1/1000 T. 1/5000
C. H.	1/50 T.	1/100 T.	V. A.	1/50 T.	1/50 T.	S. O.	1/25 T.	— T.
G. B.	1/25 T.	—	R. G.	1/25 T.	1/25 T.	R. A.	1/100 T.	1/25 T. 1/25
P. P.	1/25 T.	1/50 T.	—	—	—	—	—	—

colo sanguigno, variazioni regolate dall'attività delle proteasi e di altri fattori biologici.

Pure riconoscendo l'importanza di tali variazioni del materiale proteico tuberculare, noi riteniamo, d'accordo con CATTANEO e coll., che anche altri-fattori, purtroppo non ancora determinati, possano influire e dare una spiegazione delle variazioni osservate nel nostro lavoro.

RIASSUNTO

Gli AA. dopo somministrazione di sostanze vago e simpaticotrope hanno osservato in individui tubercolotici variazioni nella intensità delle intradermoreazioni provocate con partigeni del B. di K.

SUMMARY

The Authors, after the administration of substances exciting the vagus and sympathetic nerves, have observed, in tuberculous individuals, variations in the intensity of the endodermal reactions provoked by partigens of Koch's bacillus.

BIBLIOGRAFIA

- (1) DADDI e MORELLINI. — « Ann. Ist. C. Forlanini », 1938, 2, 912.
- (2) ORICCHIO D. — « Ann. Ist. C. Forlanini », 1942, 6, 633.
- (3) PILCHER. — « Am. Rev. Tbc. », v. 31, 568, 1935.
- (4) DOLFINI. — « Lotta contro Tbc. », a. V, 700, 1934.
- (5) FROMMEL, SIERRO, BACHMAN. — « Presse Méd. », 1916, 1933.
- (6) BASTAI. — « Arch. Sc. Med. », v. 45, 288 e 329, 1922.
- (7) SPINA G. — « Ann. Ist. C. Forlanini », 1942, 3, 321.
- (8) SAVARINO S. — « Ann. Ist. C. Forlanini », v. 4, 5, 6, 1943.
- (9) MITCHELL, WHERRY, EDDY, STEVENSON. — « Am. Journ. Dis. Child », v. 36, 720, 1923.
- (10) LUCHERINI. — « Lotta contro Tbc. », a. VII, 837, 1936.
- (11) GERNEZ, MARCHANDISE. — « C.R.S. Biol. », t. 118, 996, 1935.
- (12) FROMMEL, HERSEMBERG, TROTTET. — « Rév. de la Tbc. », C. serie, t. 1, 399, 1935.
- (13) CONFORTO. — « Ann. Ist. C. Forlanini », 1941, 1, 121.
- (14) PENDE. — « Quaderni dell'allergia » n. 2, 35, 1936.
- (15) RIGONI, ZANFROGNINI. — « Minerva Med. », II, 161, 1937.
- (16) GUALDI. — « Lotta contro Tbc. », anno VII, 274, 1936.
- (17) HRUSZEK. — « Dermat. Woch. », b. 101, 1, 91, 1935.
- (18) CARLIFANTI. — « C. R. S. Biol. » t. 123, 445, 1936.
- (19) BIRKHAUNG K. E. — « Acta Tuberc. Scand. » 13, 45, 1939.
- (20) HEISE F. H., MATRING, SHARTZ S. — « British J of Tuberc. », gennaio 1937.
- (21) CATTANEO e MORELLINI. — « Ann. Ist. C. Forlanini », 4, 321, 1940.
- (22) BONSIGNORE A. — « Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. », 10, 62 e 505, 1935.
- (23) LONGO D. — « Bioch. e Terap. Sper. », 20, 333, 1933.
- (24) MARTINI E. — Citato da BONSIGNORE.
- (25) MICELLI G., BARTOLINI B., RONCALLO F. — « Boll. Soc. It. Biol. Sper. », 13, 179 e 181, 1938.
- (26) CATTANEO C. e MACCONE V. — « Giorn. Batt. e Imm. », 1941, 27.
- (27) MARIANI B., INGRAO F. — « Ann. Ist. C. Forlanini », 1941, 4, 751.
- (28) MARIANI B. — « Ann. Ist. C. Forlanini », 19, 10, 664, 1941.

