

Misc B 71/45.

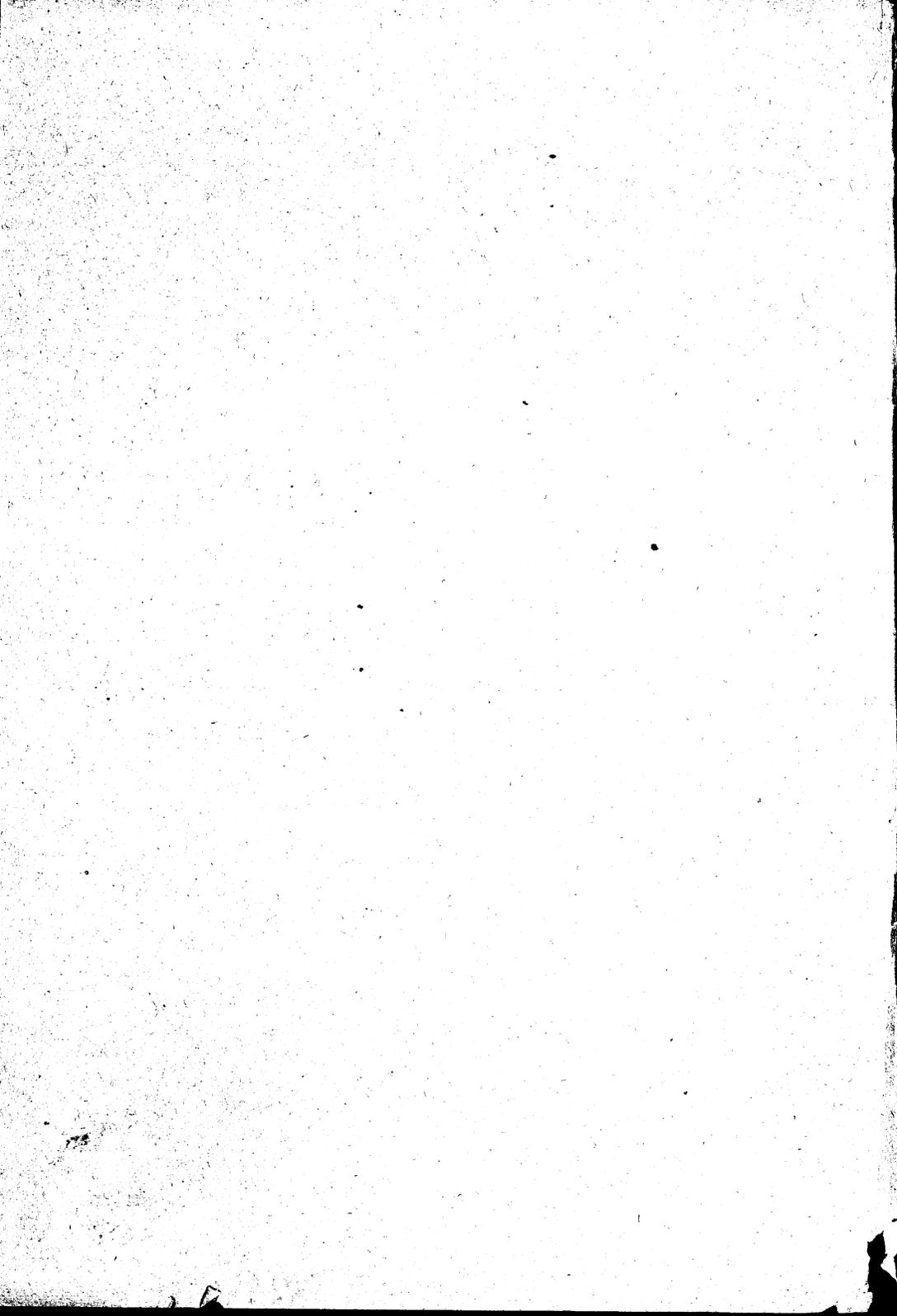
GIUSEPPE CARONIA

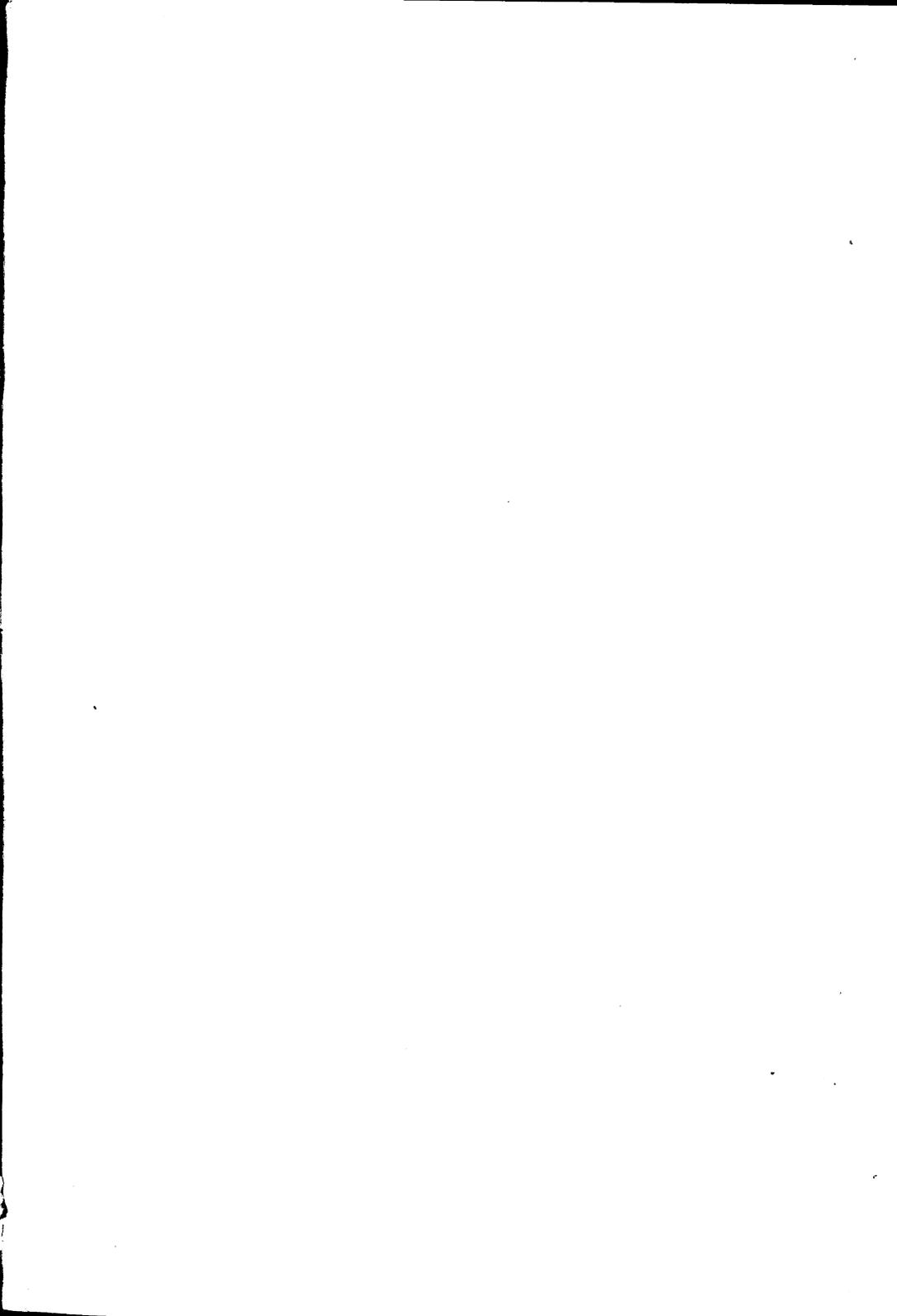
Uno sguardo d'insieme allo stato
attuale delle nostre conoscenze sulla
etiologia e la patogenesi della scarlattina

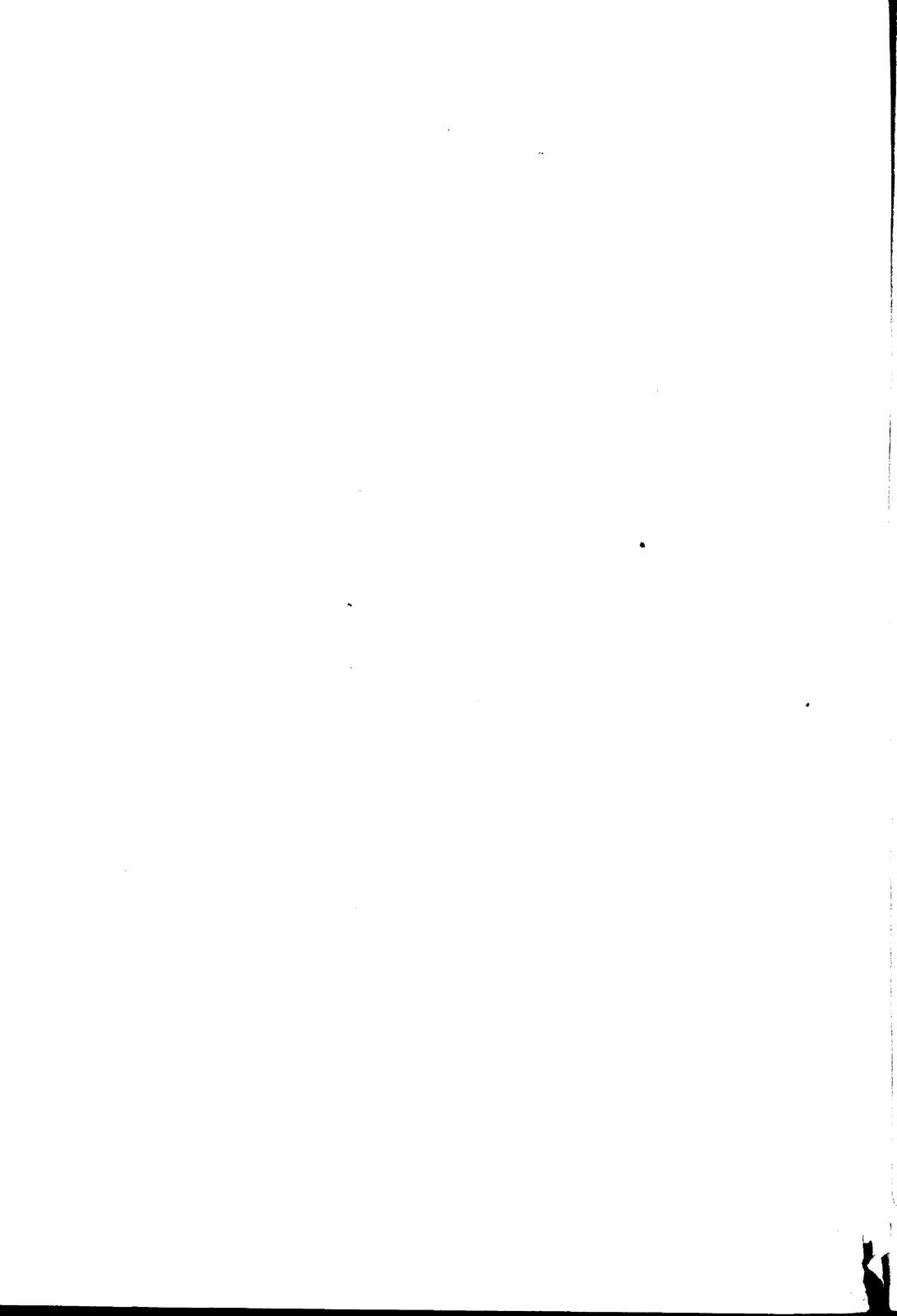


ESTRATTO DA "MEDICINA E BIOLOGIA" VOL. I

Esemplare fuori commercio per
la distribuzione agli effetti di
legge.







GIUSEPPE CARONIA

Uno sguardo d'insieme allo stato
attuale delle nostre conoscenze sulla
etiologia e la patogenesi della scarlattina

ESTRATTO DA "MEDICINA E BIOLOGIA" - VOL. I

GIUSEPPE CARONIA

UNO SGUARDO D'INSIEME ALLO STATO
ATTUALE DELLE NOSTRE CONOSCENZE
SULL'ETIOLOGIA E LA PATOGENESI
DELLA SCARLATTINA

ESISTE un agente specifico della scarlattina e conosciamo noi tale agente? Nonostante i numerosi studi in proposito, antichi e moderni, una precisa risposta a queste domande ancora non si può dare; però le più recenti ricerche portano molta luce sulla questione mettendola su una via che pare debba condurre alla soluzione.

LA SCARLATTINA QUALE SINDROME ANAFILATTICA.

La prima questione, se esiste cioè un agente specifico della scarlattina può sembrare superflua. Il decorso epidemico, i caratteri clinici, e quelli anatomo-patologici parlano nettamente per un'entità morbosa ben definita con una propria causa specifica. Ciò non pertanto, ripetutamente, e anche di recente, è stata avanzata l'ipotesi che possa trattarsi di una speciale reazione organica a stimoli variabili. Pertanto è bene accennarvi.

L'ipotesi viene formulata da diversi e, a dir vero, pochi sostenitori. Secondo alcuni (Kretschmer, Benjamin e Witzinger, Glanzmann, Schlossmann e Mayer S., Bayer, Bristol, Dabney ecc.), un individuo che abbia sofferto di un'angina o altra infezione streptococcica, se colpito altra volta da analoga infezione, reagirebbe con sintomi uniformi di anafilassi, quali l'esantema, la febbre, la linfoadenite ecc. che costituirebbero il quadro della scarlattina. Si spie-

gherebbe la scarlattina senza esantēma, ammettendo in alcuni individui una sì scarsa quantità di anticorpi preformati da non dare la compartecipazione del grande organo cute; e si spiegherebbe la rarità della forma nel lattante e la non recettività di una forte percentuale di individui, per la mancanza di una precedente sensibilizzazione. Secondo altri (Szontag) il quadro della scarlattina sarebbe dato da una crisi organica esplodente in modo acuto sotto l'influenza di stimoli diversi, sia di natura tossica che batterica.

L'una e l'altra maniera di vedere presuppongono naturalmente l'esistenza di speciali fattori costituzionali analoghi in un gran numero d'individui.

Ma nè l'una nè l'altra ipotesi resiste al confronto dei fatti.

Nel primo caso noi in realtà non ci troviamo di fronte ad una teoria etiologica che escluda un agente specifico, ma piuttosto di fronte ad una speciale concezione patogenetica della reinfezione streptococcica in armonia con le vedute di v. Pirquet, Schick, Moro, Schiff ed altri, perchè la teoria presuppone l'esistenza di uno speciale streptococco o gruppo di streptococchi, capaci di dare infezioni a sindrome variabile e reinfezione a sindrome uniforme. Ma, anche a voler accettare in via d'ipotesi la teoria come concezione patogenetica, ci troveremmo costretti ad accettare l'altra ipotesi dell'esistenza di uno *speciale quadro anafilattico*, perchè la contagiosità, la costante durata dell'incubazione, l'accentuato e persistente stato febbrile, i fenomeni infiammatori (e non iperemici!) delle mucose e delle ghiandole, le speciali, costanti caratteristiche dell'esantema, le varie complicità, costituiscono un insieme ben differente dal solito scoppio anafilattico.

Nel secondo caso è ovvio osservare come non si trovano, nei singoli infermi, i vari stimoli determinanti l'esplosione della crisi organica che si dovrebbero trovare; mentre d'altro canto si constata ogni giorno che stimoli ben conosciuti, come l'infezione tifoidea, o pneumococcica, o morbillosa, o difterica ecc., nei casi di reinfezione, danno le forme cliniche proprie di queste infezioni e non l'esplosione a sindrome scarlattinosa, come dovrebbe avvenire secondo l'ipotesi di Szontag.

Gli stessi fatti che dimostrano la poca consistenza dell'ipotesi della non specificità della scarlattina, portano ad ammettere l'esi-

senza di un agente specifico e mettono dinanzi alla seconda quistione, se, cioè, oggi si conosce tale agente.

Le ricerche tentate in proposito sono numerose e sarebbe assai lungo il volerle solamente accennare.

Tralasciando perciò di trattenerci sui vari tentativi d'identificazione di microrganismi batterici o protozoari, non confortati da sufficienti prove e che per la loro stessa diversità si escludono a vicenda (*), ci limitiamo ad esporre brevemente ed obiettivamente le ricerche che presentano maggiore consistenza, e che più sembrano avvicinarsi alla verità. Queste ricerche si polarizzano intorno a due teorie: l'una, più antica, che attribuisce la scarlattina allo streptococco e ad uno speciale streptococco; l'altra, più recente, che mette a base della malattia un virus filtrabile, secondo alcuni bene identificato.

TEORIA STREPTOCOCCICA.

Il primo accenno allo streptococco nella scarlattina risale a Litten, che lo notò nel pus articolare di uno scarlattinoso, e a Loeffler (1882), che quasi contemporaneamente lo isolò dall'essudato faringeo, dalle tonsille e dagli organi di cinque morti per scarlattina. Subito dopo le osservazioni si moltiplicarono e streptococchi furono isolati dalle mucose, dal sangue e dagli organi interni; e, mentre i più non facevano distinzione tra gli streptococchi della scarlattina e quelli di altre malattie, alcuni tentavano di dare allo streptococco della scarlattina una sua individualità. Così Kurth parla di uno *streptococcus conglomeratus*, D'Espine, Marignac e Brunner

(*) Per dare un'idea della molteplicità e diversità dei microrganismi volta a volta scoperti citiamo: la tilletia scarlatinae di HALLIER (1869), i micrococchi di HOFFMANN, i bacilli di COZE e FELTZ (1872) e quello di RIESS, il monas scarlatinusum di KLEBS, i batteri di TSCHERER (1879) e quelli di POHL PINKUS e KLAMANN, i micrococchi di BABES, i diplococchi di CLASS e CJAICOWSKY, il bacillo di JAMIESON ed EDINGTON, i plasmodi di PFEIFFER, i primi corpuscoli di DOHLE, i citoryctes scarlatinae di SIEGEL, i corpi di MALLORY, di PROWAZECK e di BERNHARDT, i corpi di DUVAL, il synantozoon di GAMALEIA, i corpi di PASCHEN, di HOEFER, i corpi di BARANKOW, i nuovi corpi inclusi di DOHLE e quelli di AMATO, i corpuscoli di CANTACUZÈNE, il nematosoma di ABRAMOW ecc.

di uno *streptococcus scarlatinae*, Hlava di un *leuconostoc hominis*, Jungelmann di uno *streptococcus hemoliticus*, ecc.

Naturalmente le varie ricerche morfologiche, culturali, serologiche avevano man mano portato a varie concezioni patogenetiche e a tentativi di sieroterapia e vaccinoprofilassi. I più concepivano la scarlattina come una setticemia streptococcica con punto di partenza dal faringe o da una ferita, qualcuno (Bergé, 1895) la concepiva come un'infezione locale a sindrome tossica generale, in armonia con il reperto frequente dello streptococco nel faringe e raro nel sangue e negli organi. Marmoreck (1895) e Moser (1902) preparavano con gli streptococchi isolati dalla scarlattina un siero antibatterico, che per qualche decennio aveva fortuna, mentre Gabritschewski (1905) introduceva l'uso di un vaccino, capace di reazioni tossiche e, secondo le larghe applicazioni della sua scuola, atto a conferire immunità.

Ma l'incostanza e la varietà dei reperti batteriologici, serologici, patogenetici ed in definitiva l'insuccesso dei tentativi sierocurativi e vaccinoprofilattici, di contro ad una piccola schiera di sostenitori della specificità dello streptococco, avevano schierato la maggioranza dei più autorevoli ricercatori, che attribuivano allo streptococco il valore di un germe di associazione, esaltato nella sua virulenza dall'agente proprio della scarlattina.

Stava a questo punto la questione, quando veniva ripresa da altri ricercatori con nuovi criteri e approfondita con perfezionati procedimenti tecnici.

Dochez (1916-19), ritornando al concetto che lo streptococco della scarlattina fosse uno speciale streptococco da non confondere con il comune streptococco piogeno, isolava quasi costantemente dalla gola degli scarlattinosi uno streptococco emolitico, del tipo di quello precedentemente descritto da Jungmann, e con i suoi collaboratori riusciva ad ottenere nel cane, nella scimmia, nel porco febbre, eritema e desquamazicne, nonchè specifiche reazioni serologiche ed in seguito una quasi costante azione patogena anche sulla cavia (febbre e desquamazione). Dick G. F. e Dick G. H. più tardi, dopo vari e vani tentativi d'infezione sperimentale nell'uomo, sia con essudato faringeo che con sangue di scarlattinosi, riuscirono ad ottenere in 2 su 10 individui una forma

lieve di scarlattina mediante spennellature in gola di culture di streptococco emolitico fermentante la mannite, di recente isolato da una ferita del dito di un'infermiera in cui si sviluppava poi la scarlattina. Nessuna azione ottenevano dall'inoculazione di filtrati delle stesse culture.

Ulteriormente gli stessi Dick, partendo dal concetto di Bergè, già fatto proprio e confortato con dati sperimentali da Dochez, che la scarlattina fosse un'infezione localizzata con manifestazioni tossiemiche sul tipo della differite, prepararono dalle culture di streptococco una tossina, che, inocolata nel derma di individui che mai avevano avuto scarlattina, dava in una forte percentuale una reazione locale più o meno intensa, mentre in individui convalescenti di scarlattina o che avevano sofferto precedentemente la malattia non dava alcuna reazione. Vennero così a stabilire un parallelo tra la reazione di Schick e la reazione da loro sperimentata con lo streptococco, proclamando recettivi per la scarlattina gli individui con reazione positiva e non recettivi quelli con reazione negativa. A convalida di questo concetto tentarono l'infezione sperimentale con spennellature in gola di uno streptococco emolitico non fermentante la mannite in un individuo con reazione positiva ed in uno con reazione negativa ed ottenevano fenomeni scarlattinosi nel primo, nessuna manifestazione nel secondo. Una conferma a queste ricerche davano Nicolle, Conseil e Durand (1926), ottenendo una tipica forma di scarlattina in un individuo a reazione di Dick positiva, inoculato nella tonsilla con cultura di 4° passaggio di uno streptococco emolitico di recente isolato dalla gola di uno scarlattinoso.

Altri argomenti sulla specificità dello streptococco emolitico venivano contemporaneamente cercati nelle prove serologiche, quali l'agglutinazione e la deviazione del complemento (Dochez e Bliss), l'indice opsonico (Tunncliff), la precipito-reazione (Rosenow), ecc.; mentre rapidamente si passava alla preparazione di sieri antitossici (Dochez, Dick) o misti (Mayer) e di vaccini, largamente applicati in questi ultimi anni con risultati più o meno felici, secondo le varie epidemie ed i vari ricercatori.

Oggi possiamo così riassumere gli argomenti su cui si basa la rinnovata teoria streptococcica:

1° Uno speciale gruppo di streptococchi emolitici si trova costantemente nella gola e rispettivamente nelle ferite e nel secreto vaginale degli ammalati di scarlattina. Tali streptococchi spesso vengono agglutinati e precipitati dal siero di ammalati o convalescenti, ed in presenza di tale siero deviano il complemento e sono facilmente fagocitati.

2° Essi hanno potere patogeno per alcuni animali e per l'uomo, dimostrandosi capaci di provocare talvolta caratteristici sintomi di scarlattina.

3° Dalle loro culture in terreni liquidi, mediante filtrazione, si ottiene una sostanza (tossina, dicono gli AA.), la quale ha le seguenti proprietà: *a*) introdotta nell'organismo umano in forti dosi per via sottocutanea, può provocare sintomi scarlattiniformi (febbre, malessere e fugace esantema); *b*) inoculata nel derma a piccole dosi dà una reazione locale a carattere di specificità, perchè positiva solo negli individui recettivi; *c*) viene neutralizzata dal siero di convalescenti e dal siero degli individui non recettivi per la scarlattina, perdendo la sua capacità di dare reazione generale e locale, mentre conferisce al siero di animali, con essa trattati, la capacità di provocare il fenomeno d'estinzione; *d*) adoperata in dosi adeguate, può provocare negli individui recettivi immunità verso la scarlattina.

4° Il siero di cavalli, trattati con i filtrati di cultura, secondo i Dick, o con streptococchi sviluppati nello stesso organismo dell'animale, secondo Dochez, acquista proprietà curative e profilattiche. Sembrerebbe così finalmente risolto il problema dell'etiologia della scarlattina e ne apparirebbe chiara la patogenesi. In brevi termini, la scarlattina sarebbe un processo infiammatorio locale (gola, ferite, genitali femminili) da speciali streptococchi, le cui tossine darebbero i fenomeni tossici generali e le lesioni a distanza (febbre, esantema, nefrite ecc.).

Noi saremmo lieti di poter chiudere qui la questione dell'etiologia e patogenesi, se gravi e molteplici obiezioni non fossero sorte contro la rinnovata concezione e se altri dati sperimentali non si imponessero alla nostra considerazione.

1° La prima obiezione riguarda l'incostanza della presenza dello streptococco nella gola degli scarlattinosi e la sua variabilità, sia nei caratteri culturali che in quelli biologici.

A dir vero non si può dare grande importanza al fatto che non in tutti i casi si trova lo streptococco negli scarlattinosi, perchè si può rispondere che la negatività potrebbe talvolta dipendere dal procedimento tecnico adottato. Del resto, osserva giustamente lo Zlatogoroff, trovare un germe come lo streptococco anche nel 100 % dei casi nell'organismo, specie in una superficie esterna come la gola, dove albergano tanti germi, non significa necessariamente che tale germe sia l'agente specifico della scarlattina. Più importanza invece assume la variabilità dei caratteri del germe. La proprietà emolitica attribuita allo streptococco della scarlattina per differenziarlo dagli altri streptococchi banali si è dimostrata incostante. Lo streptococco emolitico può essere trasformato in viridans (Valentin, Krumwied, Satake ecc.) e viceversa il viridans in emolitico (Notvig, Rosenow ecc.). La proprietà di fermentare speciali zuccheri è variabile; gli stessi Dick trovano che degli streptococchi emolitici da loro isolati quali agenti della scarlattina l'84 % fermenta la mannite ed il 16 % non la fermenta.

Le varie prove biologiche, quali l'agglutinazione o la saturazione delle agglutinine, l'indice opsonico, la deviazione del complemento, sono riuscite quanto mai discordanti, anche in mano degli stessi sostenitori della specificità dello streptococco emolitico, in quanto che non sempre nel sangue degli ammalati si dimostrano i relativi anticorpi e, quando si dimostrano, essi non hanno caratteri di specificità per lo streptococco ritenuto agente della scarlattina, potendosi ottenere le reazioni con streptococchi di provenienza la più diversa.

In proposito sono molto importanti e potrebbero spiegare la discordanza dei risultati le ricerche di Cantacuzène e Bonciu e quelle di Martin e Lafaille, di Zlatogoroff, Palante e Fessenko, di Zöeller e Meerseman, di Ritossa, di Sacquépée, Liégeois e Fricker, di Abramov. Esse dimostrano che uno streptococco non emolitico, non agglutinabile dal siero di scarlattinosi, diventa agglutinabile se messo in contatto di prodotti scarlattinosi (essudato faringeo, urine) filtrati, mentre non lo diventa in contatto con gli stessi prodotti filtrati di persone sane. Dimostrano inoltre che non solo gli streptococchi non scarlattinosi acquistano la proprietà di essere

agglutinati e di deviare il complemento, se tenuti in contatto con filtrati di essudato faringeo e di urine di scarlattinosi, ma anche gli stafilococchi, i bacilli tifoïdi, i paratifoïdi, i pseudodifterici. Secondo queste ricerche lo streptococco nella scarlattina verrebbe ad assumere il significato che ha il proteus X 19 nel tifo esantematico.

Parallelamente alle ricerche, dimostranti l'incostanza dei caratteri dello streptococco ritenuto specifico della scarlattina, altre ricerche hanno accertato che lo stesso streptococco si può trovare in svariate forme morbose, quali: grippe, morbillo, angine catarrali, angine settiche, flemmoni, erisipela, febbre puerperale, infezioni chirurgiche, osteomielite ecc., nonchè in individui sani viventi in ambienti liberi da scarlattina (Seligmann, Zlatogoroff).

In conclusione, per quanto riguarda i caratteri culturali e biologici, oggi la questione è quasi allo stesso punto in cui era prima delle nuove ricerche. È soltanto accertato in più che l'apparente specificità delle reazioni sierologiche è conferita agli streptococchi dai filtrati scarlattinosi.

2° La seconda obiezione riguarda le prove di riproduzione sperimentale negli animali e nell'uomo (Dochez, Dick, Nicolle, Durand e Conseil), di cui abbiamo sopra riferito.

La riproduzione sperimentale, quando è realmente raggiunta, è la migliore prova di specificità. Ma nel caso dello streptococco emolitico vi è da osservare che: *a)* i casi di riproduzione nell'uomo sono molto limitati in rapporto al numero dei tentativi; *b)* tali casi sono ottenuti con streptococchi di provenienza e caratteri diversi; *c)* nella più gran parte di questi casi i dati clinici forniti dagli sperimentatori (periodo d'incubazione e decorso dei sintomi) non sono tali da permetterci una netta differenziazione tra scarlattina e semplice angina streptococcica (*); *d)* anche

(*) Queste obiezioni sono soprattutto giustificate dalle esperienze dei Dick. Essi, in una serie di ricerche (1921) su 50 individui inoculati in gola con culture recenti di streptococco emolitico isolato da scarlattinosi, osservarono in 7, dopo circa 48 ore, elevamento termico ed infiammazione della gola, che in uno arrivò sino alla tonsillite follicolare. In una seconda serie (1925), su 10 individui inoculati con culture di uno streptococco emolitico fermentante la mannite, isolato dalla ferita del dito di un'infermiera, in cui si sviluppò poi scarlattina, ottennero in 5 semplice angina ed in 2 una forma lieve di

volendo ammettere di trovarci di fronte ad una vera sindrome scarlattinosa (come, per esempio, nel caso di Nicolle e collaboratori), non abbiamo dati per escludere la presenza di un altro virus, avendo gli AA. operato con culture di recente isolate (3^a-4^a generazione); e) le molteplici prove di riproduzione della malattia sugli animali con lo streptococco sono generalmente fallite, e, quando son riuscite, sono valse a dimostrare la patogenicità di un dato streptococco, non la sua capacità a riprodurre l'infezione scarlattinosa: assumono in proposito valore dimostrativo le recenti ricerche di Zlatogoroff e Derkatch, i quali, controllando le prove di riproduzione sperimentale sulla cavia, secondo il metodo di Dochez, ottengono la stessa forma (febbre e desquamazione), sia con lo streptococco emolitico ritenuto specifico della scarlattina, sia con altri streptococchi (su 21 cavie inoculate con streptococco scarlattinoso, 13 reagirono con febbre e desquamazione; su 26 inoculate con altri streptococchi, 16 diedero la stessa reazione); f) di fronte ai discutibili successi di riproduzione con streptococco emolitico non filtrato ed al costante insuccesso con i suoi filtrati, stanno le prove di riproduzione della sindrome scarlattinosa con sangue e con altri prodotti scarlattinosi, passati o no attraverso i filtri.

scarlattina (angina, febbre, esantema lieve e poi desquamazione); mentre in alcuni di essi nulla avevano ottenuto con i filtrati delle stesse culture. In una 5^a serie (1924), su 2 individui, inoculati con culture di streptococco proveniente dalla gola di scarlattinosi e non fermentante la mannite, ottennero in uno, sempre dopo 48 ore circa, angina, febbre, esantema. In una 4^a serie infine, in 5 individui, inoculati con streptococchi emolitici dell'eresipela, ottennero, sempre dopo circa 48 ore, angina e febbre, traendone la seguente conclusione: « Giusto come è dimostrato dai nostri esperimenti del 1921 e 23, che cioè lo streptococco della scarlattina può provocare infiammazione della gola senza esantema, è ora dimostrato che lo streptococco emolitico dell'eresipela può provocare angina acuta senza le manifestazioni dell'eresipela ».

Qui una domanda sorge spontanea: Come mai lo streptococco emolitico proveniente dagli scarlattinosi, quando arriva per le vie naturali nella gola dell'individuo recettivo, darebbe quasi sempre, dopo un'incubazione di 6-7 giorni, angina tipica, lingua lampona, esantema di lunga durata, desquamazione e tutte le sequele della scarlattina ed eccezionalmente la sola angina, mentre, quando vi è portato sperimentalmente, darebbe quasi sempre, dopo un'incubazione di 48 ore o meno, soltanto angina semplice, ed eccezionalmente esantema e desquamazione, al pari degli streptococchi emolitici di diversa provenienza?

Queste varie osservazioni portano a concludere che, allo stato attuale delle ricerche, la prova di riproduzione sperimentale della scarlattina con lo streptococco non si può dire raggiunta, perchè dei pochi risultati positivi segnalati, alcuni dimostrano soltanto la patogenicità dello streptococco, altri non sono sufficienti a fare escludere l'eventuale presenza di un virus specifico.

3° Per quanto riguarda la proprietà dei filtrati ottenuti dalle culture di streptococco emolitico e che costituisce la parte veramente nuova e più importante delle ricerche degli AA. americani sullo streptococco, esistono molti dati sperimentali che infirmano il carattere di specificità delle varie reazioni da essi provocate. Tali osservazioni le possiamo così brevemente riassumere:

a) Le reazioni generali, che può dare la tossina dello streptococco emolitico degli scarlattinosi inoculata a forti dosi nell'uomo o negli animali e dai Dick ritenute specifiche, possono essere provocate con caratteri uguali dai filtrati di altri streptococchi (Gerbasi).

b) Una sostanza capace di dare la stessa reazione intradermica negli stessi individui si ottiene anche dai filtrati di streptococchi di natura la più diversa (Paraf, Williams, Zlatogoroff, Bieling, Shervood, Kolmer, Kirkbride e Wheler, Gerbasi, Mc Lachlan, Satake, Sacquépée e Lesbre, Jacobsohn ecc.) e perfino dai filtrati di altri germi (tifo o melitense, Gerbasi).

c) Le percentuali di recettività segnalate dalla reazione dei Dick non concordano con quelle che segnalano le statistiche di morbilità rispetto all'età, mentre concorderebbero con la diffusione dell'infezione streptococcica.

d) Non sempre la reazione diventa negativa durante e dopo la malattia e inoltre non è infrequente il manifestarsi della scarlattina in individui a reazione negativa (Bachmann), mentre viceversa possono restare indenni, non ostante sicuro contagio, individui a reazione positiva (*).

e) Non si può dare valore dimostrativo di specificità alla neutralizzazione dei filtrati da parte del siero di convalescenti e di non

(*) In proposito, oltre alle osservazioni statistiche, esistono anche rigorose prove sperimentali: CIUCA e GHEORGHIU inocularono con sangue di scarlattinosi in periodo eruttivo parecchi individui con Dick positiva e non ottennero alcun sintomo della malattia.

recettivi, perchè il fenomeno è incostante, perchè lo si può ottenere anche con sieri di individui con reazione di Dick positiva (Gerbasi, Ciuca, Baltenu e Thoma ecc.) e perchè gli stessi sieri che neutralizzano i filtrati dello streptococco emolitico neutralizzano anche i filtrati di altri streptococchi e perfino di altri batteri, come, per esempio, quelli del tifo e della melitense (Gerbasi). Parimenti non si può attribuire valore alla possibilità di conferire il potere di estinzione al siero di animali mediante trattamento con filtrati di streptococco emolitico, perchè, a parte l'incostanza e l'indeterminatezza del fenomeno d'estinzione per se stesso, è dimostrato che ad un'uguale percentuale di animali si può conferire lo stesso potere mediante trattamento con streptococchi i più diversi (Zlatogoroff).

f) Non è dimostrata ancora la capacità dei filtrati streptococcici a dare immunità, perchè anche in casi trattati si è manifestata talvolta l'infezione, perchè le statistiche sinora presentate riguardano o individui di cui è ben nota la scarsa percentuale di morbidità (medici, studenti, infermiere ecc.) o individui che non risultano sicuramente esposti a contagio, perchè infine è troppo breve ancora il periodo di sperimentazione, trattandosi di una malattia a caratteri epidemiologici tanto variabili come la scarlattina.

In sostanza, la numerosa serie di ricerche sui filtrati streptococcici, mentre accresce notevolmente le nostre conoscenze sull'azione patogena di questi germi, anche per quanto riguarda i loro rapporti con l'infezione scarlattinosa, non è sufficiente a dare la dimostrazione della specificità dello streptococco emolitico quale agente della scarlattina.

4. Dell'azione profilattica e curativa del nuovo siero antitossico o misto, giustamente si osserva che non si può ancora fare un argomento pro o contro l'etiologia streptococcica. I tentativi profilattici sono assai scarsi e quasi mai condotti su materiale dimostrativo. I tentativi terapeutici sono già numerosi, ma i risultati discordanti: buoni o dubbi, secondo molti autori americani; negativi secondo molti degli autori europei. È da tener presente in proposito che la forma per ora prevalente nell'America del Nord è a carattere benigno (1 % o meno di mortalità); mentre la forma europea ha caratteri ben più gravi (10 % e più di mortalità). Ciò spiegherebbe la ragione del contrasto. Lo stato della questione ci sembra ben

definito dalle parole di un ricercatore americano (Toomey), che in proposito ha molta esperienza e che non è ostile alla teoria streptococcica: « Noi crediamo che allo stato presente l'evidenza dell'azione del siero non è nè netta, nè decisiva ».

La nostra non breve esperienza su molte centinaia di casi non mostra differenza di comportamento dei casi sottoposti a sieroterapia, rispetto a quelli non sieroterapizzati, salvo i casi di evidente invasione streptococcica.

5. A queste varie obiezioni oggi può aggiungersene altra di non trascurabile valore. È nota ormai la netta efficacia dei preparati sulfamidici contro le varie infezioni streptococciche, generalizzate o localizzate. Orbene, questi preparati non dimostrano alcuna influenza sulla infezione scarlattinosa pura, mentre agiscono favorevolmente sulle complicanze determinate dallo streptococco (Roscoff, Nussbaum, Carey, Caronia ecc.).

Circa la concezione patogenetica che scaturisce da questa serie di studi, si osserva che, anche a voler tener conto delle serie obiezioni mosse alle singole ricerche, esistono molti fatti non in armonia con tale concezione e cioè: 1° La clinica e l'anatomia patologica dimostrano che le varie lesioni a distanza che si possono osservare nella scarlattina, specialmente le lesioni renali, non hanno il carattere di lesioni tossiche, quali, per esempio, la nefrite differica, ma di vere lesioni infiammatorie in rapporto ad un agente patogeno pervenuto nei singoli organi per le vie ematiche. 2° Corrispondentemente a questi dati, il sangue degli ammalati di scarlattina ha il potere di riprodurre la scarlattina e così i filtrati di essudato faringeo e di organi di scarlattinosi, mentre generalmente nel sangue e negli organi non si hanno streptococchi o, se talvolta si trovano, si tratta di forme tossiche in cui lo streptococco ha invaso l'organismo, come nelle comuni setticemie. 3° La scarlattina dà immunità permanente, mentre non la danno le altre infezioni streptococciche, quali l'eresipela, l'infezione puerperale, la setticemia, il flemmone ecc. 4° I filtrati di streptococco emolitico, come abbiamo detto, non hanno dimostrato al controllo più rigoroso un comportamento strettamente specifico, nè riguardo alla produzione di fenomeni tossici generali, nè riguardo al potere immunizzante, nè riguardo alla reazione intradermica. Inoltre i loro caratteri differiscono

notevolmente da quelli di una vera tossina del tipo, per esempio, della difterica o della tetanica, che sono a base di malattie tossemiche: essi sono termostabili, resistenti all'azione del tempo, privi di tossicità, anche a dosi elevate, sia per l'uomo che per l'animale, e danno una reazione cutanea con caratteri diversi dalla reazione di Schick ecc. (Cooke). Tutto tenderebbe a far ritenere che tali filtrati non siano vere sostanze antigene in senso specifico, ma veleni batterici ad azione vasodilatatrice, comuni a molti germi e influenzabili dai fattori più diversi (*).

Volendo trarre una conclusione dall'insieme di tutte le ricerche sullo streptococco emolitico in rapporto all'etiologia e patogenesi della scarlattina, noi oggi obiettivamente dobbiamo convenire che, mentre è certa una notevole influenza di questo germe sul decorso della malattia, nessuno degli argomenti portati a sostegno della sua specificità resiste al controllo dei fatti.

TEORIA DEL VIRUS FILTRABILE.

Prima e durante gli studi sullo streptococco emolitico, si sono andate svolgendo una serie di ricerche che portano ad attribuire, come abbiamo detto, la scarlattina ad un *virus filtrabile*, non ancora bene identificato secondo alcuni, coltivabile e ben determinato nei suoi caratteri secondo altri. Gli uni e gli altri però si accordano in alcune osservazioni fondamentali, quali: 1) i caratteri clinici e anatomicopatologici dell'infezione scarlattinosa, che sarebbero più quelli di una vera e propria setticemia, che quelli di una tossiemia; 2) la possibilità di riprodurre sperimentalmente la malattia con il sangue

(*) Torna in proposito ricordare che non solo i sieri di individui a reazione di Dick negativa, o di animali trattati con streptococchi i più diversi, o con altri germi, o con proteine eterogenee, o non trattati affatto, possono neutralizzare questi filtrati *in vitro*, ma anche vaccini non streptococcici e proteine eterogenee introdotte per via sottocutanea, possono provocare la scomparsa della reazione dei Dick in individui che la presentavano (BROKMAN, FEJGIN, H. HIRSZFELD, MAYZNER, PRZESMYCKY).

e con i filtrati di essudati rino-faringei, di umori o di organi interni di scarlattinosi (*).

Un *virus filtrabile*, dunque, sarebbe la causa determinante della scarlattina e lo streptococco avrebbe il significato di un germe di associazione.

In armonia con questa concezione sono le ricerche degli AA. italiani e russi, iniziate dal Di Cristina e culminanti nelle più recenti dello Zlatogoroff. Di Cristina nel 1921 annunciò in una breve Nota preventiva di aver potuto coltivare dal sangue e dal midollo osseo degli scarlattinosi, in speciali terreni catalizzatori (**), e in relativa anaerobiosi, piccolissimi corpuscoli a diplo, a sviluppo lento e scarso, i quali, inoculati nelle cavie o nei conigli, davano una forma morbosa identica a quella prodotta dal sangue degli ammalati. Più tardi, confermando le prime ricerche, aggiunse di aver potuto provocare, con iniezioni di culture morte, immunità attiva nei bambini esposti a contagio.

Queste ricerche vengono seguite da quelle di Caronia e Sindoni (1923), i quali determinano meglio i caratteri dei corpuscoli (elementi globoidi, isolati o accoppiati, di dimensioni tali da raggiungere appena il limite della visibilità, tingibili con i colori di anilina, gram-positivi); ottengono con il liquido culturale ricco di tali corpuscoli specifiche reazioni serologiche (agglutinazione-precipitazione, deviazione del complemento, indice opsonico); provocano una più caratteristica forma morbosa nei piccoli conigli albini e cioè: dima-

(*) La riproduzione della scarlattina o di sintomi scarlattinosi è stata ottenuta da CANTACUZÈNE nelle scimmie inferiori con sangue od emulsione di organi di scarlattinosi e nei conigli con sangue e con liquido pericardico; da CANTACUZÈNE e BONCIU nei conigli con filtrato di sangue e di essudato faringeo; da LANDSTEINER, LEVADITI e PRAVZEK nello scimpanzè e nell'*urang-utang* mediante inoculazione di sangue; da HLAVA nella scimmia con inoculazione di sangue; da BERNHARDT nella scimmia con filtrati di essudato faringeo e di gangli linfatici; da CASAGRANDE, IBBA e VERONESE nei cani e nei conigli con filtrati di mucosa orale e di organi; da DI CRISTINA nei conigli con sangue; da CARONIA e SINDONI nel coniglio con sangue e con filtrati di essudato faringeo; da ZLATOGOROFF, DERKATCH e NASLEDISCHewa nella scimmia e nel coniglio con sangue, emulsione di organi, filtrati di patina linguale ecc.

(**) I terreni sono di 2 tipi: brodo citratato all'1 % con ph 7,4-7,6, liquido ascitico transudativo e sangue umano; brodo citratato, liquido ascitico transudativo o succo di carne filtrato e pezzo di organo di cavie o di coniglio (CARONIA). L'anaerobiosi relativa è ottenuta con sovrapposizione di olio di vaselina.

gramento, eruzione cutanea, desquamazione e qualche volta morte con alterazioni anatomo-patologiche analoghe a quelle dell'uomo, con presenza negli organi di elementi identici a quelli culturali; riescono anche a riprodurre una lieve ma caratteristica malattia in 5 bambini in speciali condizioni di recettività (convalescenti di morbillo), dopo di essersi assicurati dell'attenuata virulenza del virus con esperimenti sugli animali e su se stessi; e degli stessi bambini dimostrano la conseguita immunità con la controprova della spennellatura in gola di essudato faringeo di ammalati in atto, e casualmente anche ne constatano la contagiosità per il manifestarsi dell'infezione scarlattinosa in un 6° bambino venuto a contatto con essi.

Questi AA. però, preoccupati dell'apparente contrasto che veniva a stabilirsi tra queste ricerche e la dimostrata filtrabilità del virus della scarlattina, praticarono altre ricerche con cui pervennero alla dimostrazione che dal filtrato delle culture, attraverso Berkefeld N o W o Chamberland L₅-L₁₃, si può ottenere sviluppo culturale con gli stessi caratteri delle culture ottenute direttamente dal sangue, come lo si può ottenere dal filtrato dell'essudato faringeo. Vengono pertanto alla conclusione che accanto agli scarsi elementi visibili esistono più numerose forme invisibili capaci di attraversare i filtri e che quindi non vi è contrasto tra la teoria del virus filtrabile e i risultati del Di Cristina.

L'estensione delle ricerche da parte della scuola del Caronia portava poi ad altre importanti osservazioni, quali:

- a) la presenza del virus nei filtrati di elementi eruttivi e di squame (Sindoni), nel filtrato di urine degli ammalati in atto (Ritossa), nel liquido cefalo-rachidiano (Catteruccia), nel filtrato di essudato pleurico (Sindoni), otitico (Cartia), ascessuale (Ortoleva), nei filtrati di urine dei nefritici post-scarlattinosi (Nastasi);
- b) il potere immunizzante del vaccino preparato con culture inattivate o attenuate (Sindoni), dimostrato da vari autori su migliaia di casi di individui esposti a contagio;
- c) il potere curativo del vaccino ottenuto dalle stesse culture (Caronia);
- d) la proprietà del virus culturale di provocare, se inoculato a piccole dosi nel derma (cc. 0,10), una reazione locale maculo-papu-

losa (*) a caratteri di specificità analoghi a quelli della reazione di Schick (De Villa): essa infatti è negativa durante la malattia, nei convalescenti, negli individui che hanno avuto la malattia; è positiva in una piccola percentuale di neonati e di lattanti piccoli ed in una più alta percentuale di lattanti più grandetti e di bambini della 2^a e 3^a infanzia che mai hanno sofferto di scarlattina (il che si accorda con i dati epidemiologici); diventa negativa negli individui vaccinati ed è quasi un indice sicuro d'immunità perchè gli individui con reazione negativa non s'ammalano di scarlattina, anche se esposti a contagio (Troili);

e) il potere tossico del filtrato di cultura, in forte concentrazione, sui conigli e sulle cavie, di cui può anche determinare la morte rapida (Ritossa).

Raccogliendo questi vari dati positivi, Di Cristina e Caronia (1925) vengono alla conclusione che il virus da loro isolato presenta caratteri di specificità tali da meritargli una speciale considerazione nell'etiologia della scarlattina; mentre dei caratteri attribuiti allo streptococco emolitico nessuno si dimostra strettamente specifico, ma tutti concordano nel farlo ritenere un germe di associazione la cui influenza è innegabile nella patogenesi della malattia.

Com'è ovvio immaginare, queste ricerche, date le notevoli difficoltà tecniche, hanno trovato sinora limitate per quanto valide conferme e più facili critiche. Non è pertanto possibile ancora dire su di esse la parola definitiva. Sono in corso altre ricerche nella nostra scuola con più perfetti metodi culturali, che porteranno probabilmente maggior luce.

Tralasciando di citare i vari risultati negativi, che non possono distruggere quelli positivi, l'obiezione più importante riguarda

(*) La tecnica della reazione è la seguente: si iniettano nel derma dell'avambraccio cc. 0,10 di liquido culturale ricco di sviluppo fenolizzato al 0,5 % e decantato per 24 ore e contemporaneamente si iniettano, come controllo, ad una certa distanza cc. 0,10 di liquido culturale sterile e fenolizzato. Quando la reazione è positiva si ha entro 24-36 ore una reazione maculo-papulosa del diametro di cc. 1-2. Si può avere una pseudo-reazione di minore intensità e durata. Il controllo dà soltanto un lieve arrossamento nelle prime ore o una pseudo-reazione nei casi in cui questa è data anche dall'emulsione culturale. Queste pseudo-reazioni sono frequenti soprattutto negli essudativi e nei tubercolotici.

l'esistenza dei corpuscoli descritti dagli AA. italiani. Secondo Bürgers, S. Mayer, Friedmann e Deicher ed altri, i corpuscoli descritti da Di Cristina, Caronia e Sindoni e da quanti hanno confermato le loro ricerche non sarebbero corpuscoli viventi, ma semplici precipitati provenienti dall'autolisi del mezzo culturale. Gli Autori italiani veramente, con rigorosi controlli, avevano dimostrato, nel corso delle loro ricerche, che gli stessi corpuscoli non si trovano mai nelle culture lasciate all'autolisi spontanea o insemensate con sangue od altre sostanze (filtrati di muco naso-faringeo, di urine, di essudati) provenienti da individui normali o affetti da malattie ad etiologia ben conosciuta. Ma, anche a voler ammettere che non si tratti di elementi viventi, non si esclude con questo la presenza nelle culture di un virus con caratteri di specificità. È soprattutto anzi sul potere patogeno di questo virus culturale che basano le loro conclusioni Di Cristina e Caronia, più che sui vari dati morfologici, da loro accuratamente riportati per obiettività.

Senonchè più di recente Zlatogoroff e la sua scuola, mentre confermano i dati culturali, serologici, di riproduzione sperimentale riferiti dagli AA. italiani, dimostrano con rigorose prove, che i corpuscoli del Di Cristina sarebbero veri microrganismi rappresentanti una fase visibile del virus filtrabile della scarlattina, come avevano già enunciato Caronia e Sindoni. Questi corpuscoli si differenziano nettamente dalle minute e non ben delimitate granulazioni che provengono dall'autolisi dei tessuti. Essi non si trovano mai nelle culture insemensate con materiale non scarlattinoso, culture in cui però si trovano le granulazioni indifferenti che hanno potuto indurre in errore i soprannominati autori.

Nelle culture dove c'è sviluppo dei granuli diploformi il ph passa da 7,5 a 6,2, il che non avviene nei controlli. Se queste culture vengono riscaldate a 58°-60°, non si ha più sviluppo negli ulteriori passaggi e non si ha più alcuna azione patogena sui conigli. Se una cultura, con presenza dei corpuscoli elementari, viene iniettata nella cavità addominale della cavia e si estrae a distanza di parecchie ore l'essudato peritoneale, si osserva in esso, accanto a leucociti ed endoteli, una grande quantità di tali corpuscoli con gli stessi caratteri di quelli culturali; e, se dello stesso essudato si fa il

trapianto in terreno di Tarozzi-Noguchi, si riottiene la cultura caratteristica. Il passaggio dell'essudato da una cavia all'altra riproduce il reperto. Nulla di tutto questo si osserva nella cavia inoculata con terreno normale in cui sono i prodotti di autolisi. L'innesto in terreni solidi (agar-ascite) in anaerobiosi della cultura pura in Tarozzi-Noguchi non dà sviluppo; ma l'innesto di materiale proveniente dalla gola di scarlattinosi su agar-ascite, in anaerobiosi, dà sviluppo di caratteristici diplo-granuli accanto a vari germi; il che non si osserva innestando materiale di altra origine. Queste e le altre ricerche sul virus filtrabile (culturali, serologiche, di riproduzione sperimentale nei conigli e nelle scimmie), condotte parallelamente ad altre sullo streptococco, conducono Zlatogoroff alla conclusione:

- a) che l'agente etiologico della scarlattina è rappresentato dal virus filtrabile il quale dà nei terreni liquidi di Tarozzi-Noguchi in anaerobiosi elementi visibili isolati o a diplo, secondo la descrizione di Di Cristina e Caronia;
- b) che lo streptococco proveniente dagli scarlattinosi non presenta alcun carattere il quale possa essere considerato specifico, perchè tutti i caratteri ritenuti specifici sono comuni anche agli streptococchi di diversa provenienza.

LA ODIERNA CONCEZIONE PATOGENETICA DELLA SCARLATTINA,
SECONDO I SOSTENITORI DEL VIRUS FILTRABILE.

I dati positivi a favore del virus filtrabile e coltivabile, secondo gli AA. italiani e russi, e d'altro canto l'innegabile azione patogena dello streptococco nella scarlattina, hanno fatto sorgere l'ipotesi dell'esistenza di forme filtrabili dello streptococco emolitico scarlattinoso; ipotesi che toglierebbe ogni contrasto tra le due teorie etiologiche.

In questo senso Ramsine ha condotto una serie di ricerche che dimostrerebbero la filtrabilità dello streptococco attraverso candele Chamberland F. Ma rigorosi controlli istituiti da Palante e

Kondriavitzewa, dimostrano che lo streptococco emolitico non passa in nessuna forma i filtri Chamberland L₅, accuratamente controllati, e che gli streptococchi eventualmente rinvenuti nei topolini iniettati col filtrato da Ramsine sono germi di sortita. In armonia del resto con questi risultati dei russi sono tutte le precedenti e successive ricerche di Caronia e Sindoni e di Zlatogoroff e suoi collaboratori, che escludono con sicurezza la presenza dello streptococco nel loro virus filtrabile.

La spiegazione invece dell'azione patogena dello streptococco, esplicitamente ammessa da Di Cristina e Caronia, e quindi l'eliminazione di una reale discordanza tra i dati positivi in favore dello streptococco e quelli in favore del virus filtrabile, sembra essere raggiunta dalle più recenti indagini di Zlatogoroff e della sua scuola. Abbiamo già detto delle ricerche di Cantacuzène e Bonciu, confermate da Martin e Lafaille, da Zoëller e Meerseman, da Sacquépée, Liégeois e Ficker, da Ritossa, da Abramov, dimostranti come lo streptococco, proveniente o no da scarlattinosi, possa acquistare caratteristiche di specificità (agglutinazione e flocculazione con siero di scarlattinosi), se tenuto in contatto con materiale scarlattinoso filtrato (essudato faringeo, urine).

Zlatogoroff, Palante e Fessenko confermano ed estendono queste ricerche. Essi tengono in contatto per 24 ore con filtrato di patina linguale di scarlattinosi streptococchi eresipelatosi, bacilli del tifo e del paratifo A, poi li coltivano in brodo ed infine li sottopongono alla prova dell'agglutinazione con siero attivo di convalescenti di scarlattina. Trovano che questi germi, prima non agglutinabili con lo stesso siero, acquistano forte agglutinabilità. Trovano inoltre che il siero di conigli, inoculati con il filtrato di patina linguale di scarlattinosi acquista proprietà agglutinanti verso gli streptococchi emolitici isolati dagli scarlattinosi.

Questa possibilità di conferire allo streptococco proprietà specifiche mediante il contatto con prodotti scarlattinosi è già una notevole prova a favore della simbiosi patogenetica tra virus filtrabile e streptococco emolitico. Ma lo stesso Zlatogoroff va oltre tentando la controprova della separazione del virus dallo streptococco. Egli dal filtrato, attraverso candele Chamberland L₅, di culture fresche di streptococco scarlattinoso, tenute per due giorni in agi-

tatore, riesce ad ottenere la cultura dei tipici corpuscoli diploformi del Di Cristina, nonchè la riproduzione della sindrome scarlattinosa nella scimmia. L'inoculazione del sangue di queste scimmie e dell'emulsione dei suoi organi, filtrati o no, dà nei conigli la solita reazione morbosa caratterizzata da febbre, eritema, desquamazione ed alterazione del rene e degli organi emopoietici. Le scimmie invece inoculate con lo stesso streptococco, agitato, centrifugato e ripetutamente lavato non danno alcuna reazione e così i conigli inoculati col sangue o con gli organi di queste scimmie. Egli viene alla conclusione che il virus, il quale si trova in stretta simbiosi con lo streptococco, ne può essere separato mediante scuotimento e filtrazione.

Noi, con analoghe ricerche, abbiamo potuto osservare che, immunizzando conigli con streptococchi non scarlattinosi ed inoculando poi nel peritoneo di essi uno streptococco scarlattinoso di recente isolato, si ottiene dal filtrato del liquido ascitico insemensato in terreni di Tarozzi-Noguchi lo sviluppo dei corpuscoli elementari di Di Cristina.

Abbiamo inoltre constatato che streptococchi di diversa provenienza, che non dimostrano azione patogena verso i conigli, diventano patogeni dopo prolungato contatto con il filtrato di culture in Tarozzi-Noguchi del virus del Di Cristina o con il filtrato di essudato faringeo di scarlattinosi in atto.

Queste ricerche, se ulteriormente confermate, darebbero la spiegazione di tutti i dati positivi ottenuti dai sostenitori delle due contrastanti teorie, dello streptococco e del virus filtrabile, confermando la concezione etiologica e patogenetica degli AA. italiani e russi, che si può così formulare:

Il virus filtrabile e coltivabile determinerebbe la setticemia scarlattinosa con punto di partenza dal faringe (o dalle ferite, o dalle vie genitali femminili); mentre lo streptococco emolitico assumerebbe una parte notevole nell'evoluzione della malattia, sia per l'attività patogena ad esso conferita dal virus, col quale può vivere in simbiosi, sia per le modificate condizioni del terreno organico provocate dall'invasione dello stesso virus.

È facile intuire quale serie di felici applicazioni diagnostiche profilattiche e terapeutiche potrebbero scaturire da queste vedute, se confermate dalle ulteriori osservazioni.

*UNO SGUARDO
D'INSIEME AL-
LO STATO ECC.*

RIASSUNTO

Sono obiettivamente esposti i dati principali su cui sono fondate le due teorie etiologiche della scarlattina, la teoria streptococcica e quella del virus filtrabile; ed in base alla loro revisione critica e ad ulteriori ricerche sperimentali, viene formulata l'ipotesi che il virus filtrabile determinerebbe la setticemia scarlattinosa con punto di partenza dal faringe (o dalle ferite); mentre lo streptococco emolitico verrebbe ad assumere una parte notevole nell'evoluzione della malattia, sia per l'attività patogena ad esso conferita dal virus, col quale può vivere in simbiosi, sia per le modificate condizioni del terreno organico provocate dall'invasione dello stesso virus.

98006

Esemptio in commercio
la dicitazione agli effetti di
legge.

346719





