

Misc B73/ 23

L. GANGITANO - M. BONDÌ

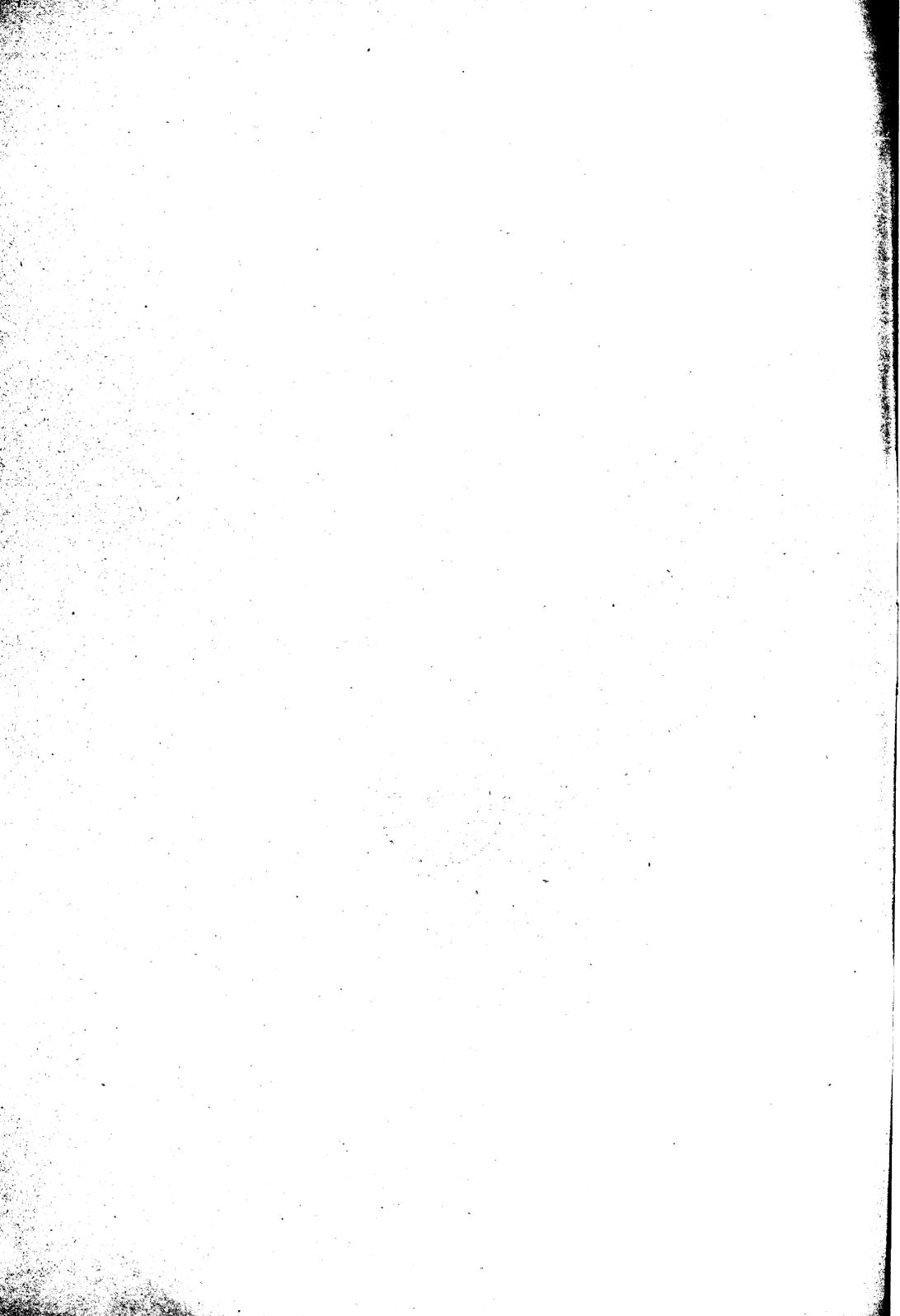
SULL'AZIONE ENDOTELIO-TOSSICA DELL'ISTAMINA DIMOSTRATA CON TECNICA ISTOLOGICA SPECIALE. (Contributo alla fisiopatologia dell'istamina).

Estratto dal BOLLETTINO E ATTI DELLA ACCADEMIA MEDICA DI ROMA

Annata 1945-46



DITTA TIPOGRAFIA CUGGIANI
ROMA - VIA DELLA PACE, 35
1946



ISTITUTO DI PATOLOGIA SPECIALE CHIRURGICA E PROPEDEUTICA CLINICA
DELL'UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore inc.: PROF. G. GIAGRASSO

L. GANGITANO
AIUTO F.F.

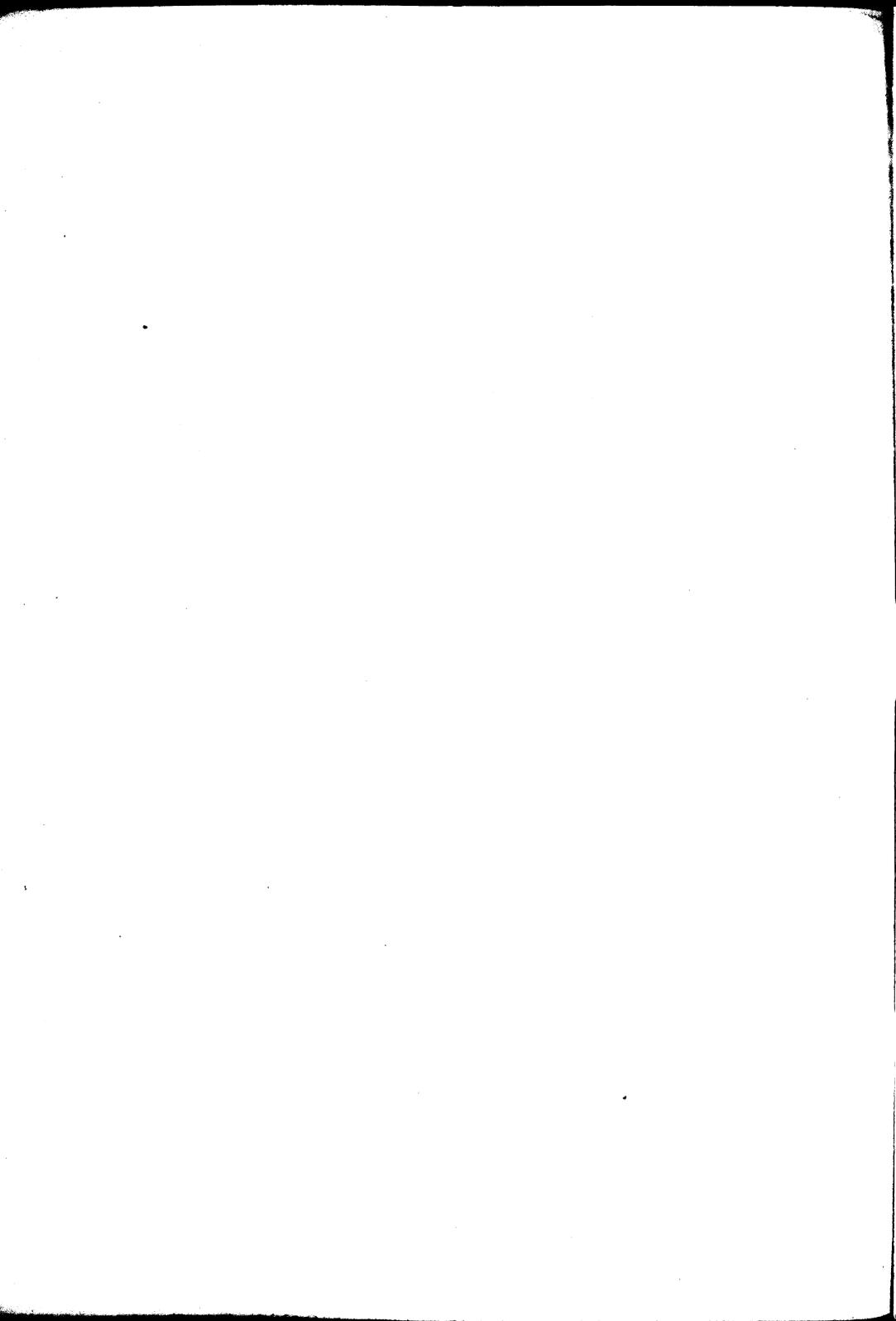
M. BONDÌ
ASSISTENTE INC.

SULL'AZIONE ENDOTELIO-TOSSICA DELL'ISTAMINA DIMOSTRATA CON TECNICA ISTOLOGICA SPECIALE

CONTRIBUTO
ALLA FISIOPATOLOGIA DELL'ISTAMINA (*)

*Comunicazione alla Seduta del 20 luglio 1946
della Accademia Medica di Roma*

(*) Il lavoro spetta ai due autori in parti uguali.



Studi iniziati nel nostro Istituto sin dal 1942 dal GIANGRASSO e collaboratori hanno portato ad una modificazione della tecnica istologica dell'impregnazione argenticca, che consente di mettere in evidenza i contorni cellulari in altissima percentuale. Successivi perfezionamenti di BONDÌ hanno reso possibile il totale evidenziamento di detti contorni in un tratto anche ampio di tessuto (prevalentemente sierose) e la contemporanea colorazione nucleare.

La tecnica così stabilizzata è stata applicata allo studio delle alterazioni patologiche degli endoteli vasali, nel benzolismo sperimentale (GIANGRASSO), e delle sierose, sia umane che animali, normali ed in affezioni patologiche diverse (GANGITANO, BONDÌ).

Dal complesso di dette ricerche, con l'osservazione di parecchie centinaia di preparati, abbiamo tratto la certezza che le alterazioni dei contorni cellulari sono espressione di una lesione della cellula e non dovute ad una tecnica d'impregnazione capricciosa ed incostante quale era prima del perfezionamento su accennato.

La possibilità che offre questo metodo di esaminare superfici molto estese di sierosa e di seguire per lunghi tratti il decorso e le diramazioni più sottili dei capillari sanguigni e linfatici, ci ha indotto a studiare istologicamente l'azione locale dell'istamina sulle cellule della sierosa peritoneale e sugli endoteli dei suoi capillari.

Questa animo-base ha un meccanismo d'azione assai complesso su cui esiste una letteratura vastissima. Per quello che ha attinenza con l'argomento delle nostre ricerche, è noto che ad un'azione vasocostrittrice sulle arterie si associa un'azione *capillarodilatatrice*, con enorme aumento della permeabilità della parete capillare, la quale si lascia largamente attraversare anche dai colloidi plasmatici. A questi fenomeni si ricollegano l'azione ipotensiva e l'azione locale ponfigena dell'istamina per applicazione intracutanea, dovuta a trasudazione di plasma dei capillari verso i tessuti.

« L'istamina, pur agendo sul sistema neurovegetativo, ha un'azione diretta sulle cellule endoteliali dei capillari, aumentandone la permeabilità. Questo aumento di permeabilità è *probabilmente* dovuto ad un rilassamento delle connessure degli endoteli » (STEFANUTTI).

Infatti questa azione più che dimostrata, è stata dedotta dall'osservazione dei piccoli vasi del mesentere (DALE e LAIDLAW) e dell'orecchio

di animali (HOOKER, FELDBERG, ecc.); dallo studio delle alterazioni indotte su alcune mucose (JACCHIA, ROLANDO-RICCI); dalla misurazione della massa del sangue circolante (DALE e LAIDLAW, LEWIS, RAVENNA, STEFANUTTI, ecc.); dalla determinazione delle variazioni quantitative e qualitative della linfa (PETERSEN e LEVINSON); dalle variazioni dei componenti proteici del plasma (PUDDU); dalla produzione di ponfi (LEWIS, LANSON e POPE, ecc.) integrata dall'iniezione delle sostanze coloranti nella circolazione generale (EBBECKE); ecc..

Non ci risulta che siano stati fatti lavori istopatologici per mettere in evidenza l'azione diretta dell'istamina sulle cellule endoteliali dei capillari e delle sierose.

BERGER e LANG hanno studiato istologicamente il ponfo istaminico della cute umana ed hanno messo in evidenza la dilatazione capillare, l'essudazione liquida, manifestantesi con edema perivascolare ed infiltrazione a focolai in mezzo al connettivo del derma, la leucocitosi intravasale, ecc..

Essi non accennano ad alterazioni endoteliali, che d'altronde non era possibile studiare su comuni sezioni istologiche e con le comuni colorazioni.

* * *

La tecnica da noi usata è stata la seguente:

Sono state usate soluzioni d'istamina (Imido Roche) a diverse concentrazioni, da 1:1000 ad 1:10.000, diluendola con soluzione fisiologica.

Di dette soluzioni è stata saggiata l'azione locale sia sull'uomo che su animali da esperimento (coniglio, cavia, rana) e precisamente:

1°) *Sull'uomo*: durante interventi laparotomici quando l'epiploon era sicuramente sano, si iniettavano tra i due foglietti della sierosa epiploica da 1/3 ad 1 cc. di soluzione istaminica, lasciandola agire 5' e 10'. Contemporaneamente si iniettavano per controllo uguali quantitativi di soluzione fisiologica. Indi si asportava il tratto di epiploon infiltrato che veniva trattato con la nostra tecnica dell'impregnazione argentea.

2°) *Sul coniglio e sulla cavia*, previa laparotomia, sono state praticate infiltrazioni sul peritoneo parietale, sull'epiploon e sul mesentere, lasciando agire la sostanza per tempi variabili di 5', 10', 30', 1^h, 12^h e praticando controlli con soluzione fisiologica.

3°) *Sulla rana* è stato preparato il mesentere come per l'esperienza di COHNHEIM.

Data la sottigliezza del tessuto non si è praticata infiltrazione, ma si è fatta agire la sostanza per contatto, osservando direttamente al mi-

croscopio le alterazioni prodotte (circolatorie e tissurali) e lo svolgersi della *reazione argantica* ad animale vivo.

L'esame dei numerosi preparati ha messo in evidenza alterazioni endoteliali che crediamo interessante riferire brevemente, descrivendo separatamente, per maggiore chiarezza, le alterazioni della sierosa e quelle dei capillari.

Le superfici endoteliali normali (controlli con sol. fisiol.) si presentano costituite da un insieme di cellule poligonali, di volume diverso disposte in unico ordine, aventi un protoplasma di colorito brunastro in mezzo al quale spicca il nucleo rotondo od ovalare, come immagine negativa nei preparati con sola impregnazione argantica, tenuemente colorato in rosso se si pratica la colorazione nucleare con fuxina basica. I contorni di dette cellule spiccano come un orletto nero, sottile, uniforme nel suo spessore, ora rettilineo, ora più o meno ondulato o sinuoso. L'insieme delle cellule ha l'aspetto di un mosaico regolarmente disposto.

Le alterazioni prodotte sono progressivamente più accentuate in rapporto alla concentrazione ed al tempo d'azione dell'istamina, senza apprezzabili differenze tra la sierosa umana e quella dei vari animali usati.

Dapprima si vedono comparire delle immagini rotondeggianti di varia grandezza, disposte unicamente sui contorni cellulari, per cui questi perdono il loro aspetto normale ed assumono quello di una irregolare corona di rosario (Fig. 1).

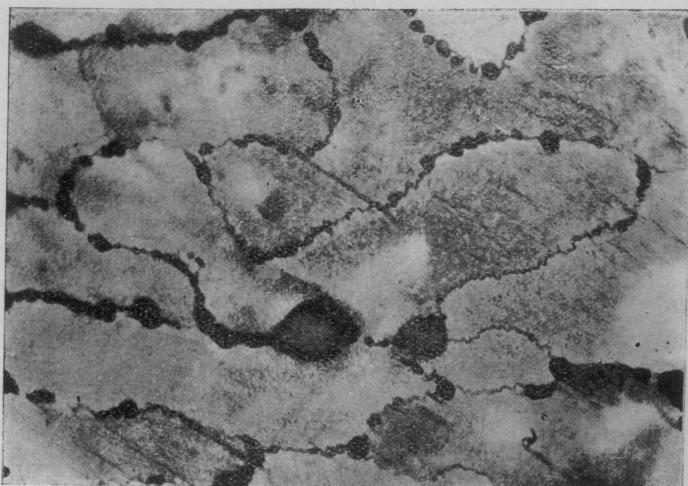


FIG. 1. ($\times 880$)

Successivamente dette formazioni di colorito brunastro, confluendo tra loro, prendono un aspetto irregolarmente reticolare e dal contorno si estendono poi sul protoplasma cellulare, il quale si presenta anch'esso alterato, mentre il nucleo è ancora parzialmente visibile (Fig. 2).

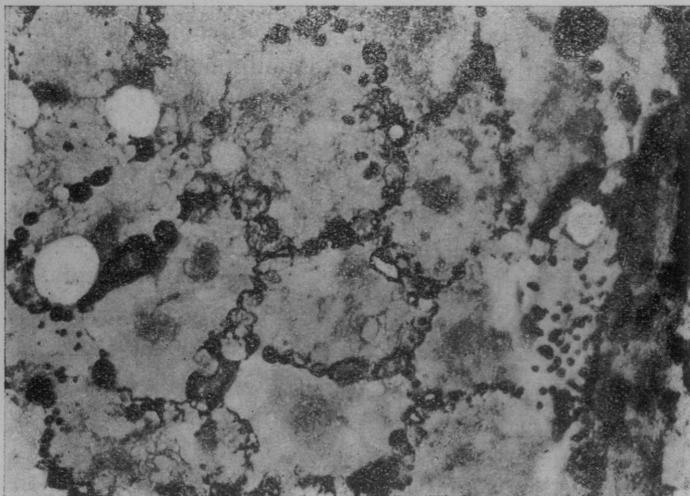


FIG. 2. ($\times 1000$)

Oppure dall'immagine a corona di rosario si passa ad un ispessimento notevolissimo dei contorni (evidente soprattutto negli anfibi) con alterazioni della struttura della cellula, sino alla distruzione della sierosa di cui residuano delle isole irregolari, mentre si fanno evidenti i contorni cellulari del foglietto sottostante (Fig. 3).

Quindi la struttura a mosaico scompare ed i contorni cellulari si presentano in alcuni punti ispessiti, in altri assottigliati, spezzettati, irregolarmente disposti sulla superficie, per cui non è più possibile riconoscere le singole cellule di cui s'intravedono qua e là residui nucleari.

Nella fase finale (esperienze di 12^h) la sierosa è completamente distrutta e rimane allo scoperto lo strato connettivale sottostante in cui si sono frattanto iniziati fatti di flogosi.

Di ciò si ha la riprova clinica nel fatto che dopo 12 ore è frequente il reperto di aderenze fra la parete intestinale ed il peritoneo parietale esattamente corrispondenti al punto in cui era stata praticata l'infiltrazione.

Sul contorno dell'area infiltrata si vede il passaggio dalla sierosa sana alla sierosa completamente distrutta.

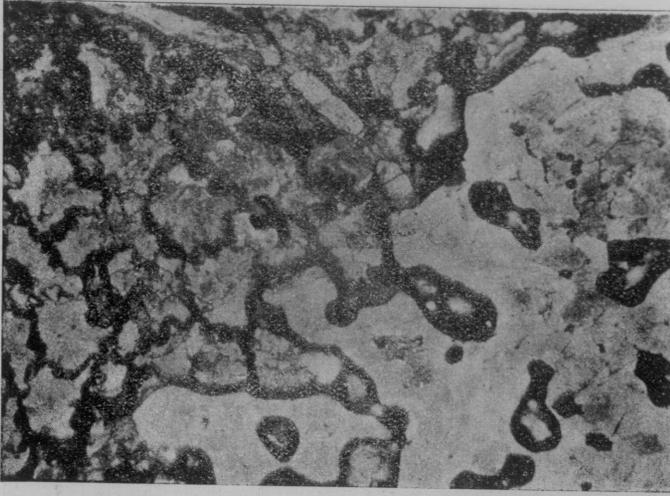


FIG. 3. ($\times 400$)

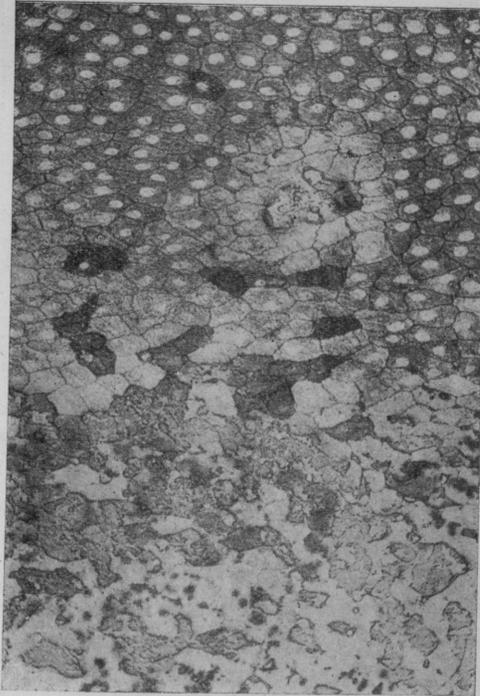


FIG. 4. ($\times 90$)

Esiste però una zona intermedia in cui si vedono isole di sierosa in via di distruzione (Fig. 4).

Per quanto riguarda i vasi abbiamo potuto confermare in parte e soprattutto documentare istologicamente, quanto dai ricercatori precedenti era stato dedotto.

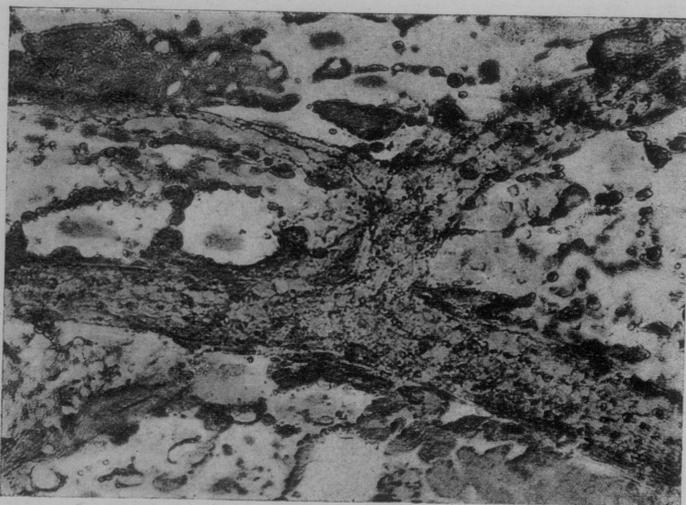


FIG. 5. ($\times 700$)

Alla dilatazione dei capillari segue la fuoriuscita di plasma che viene coagulato e messo in evidenza dalla reazione argentea rendendo possibile lo studio delle vari fasi del fenomeno.

All'inizio compaiono minute goccioline lungo il contorno degli endoteli vasali che già presentano alterazioni iniziali; quindi la trasudazione si fa più abbondante ed il plasma si presenta sotto forma di piccole chiazze disposte lungo le pareti dei vasi, poi di chiazze più grandi sino ad arrivare ad una falda omogeneamente colorata che si espande sulla sierosa, la quale presenta evidenti le alterazioni suddescritte (Fig. 5).

Insieme al plasma escono scarsi globuli rossi, assunti una forma allungata, che spiccano in mezzo ad esso come immagini negative oppure si hanno rotture della parete del capillare con formazione di piccole emorragie. (Fig. 6)

Nella fase finale, quando la sierosa è completamente distrutta, sono evidenti i fatti di flogosi con diapedesi di elementi bianchi polimorfocellulari ad alta percentuale di eosinofili.

Per quanto riguarda le alterazioni dei contorni cellulari dei singoli elementi endoteliali dei capillari sanguigni e linfatici, possiamo dire che sono del tutto simili a quelle osservate sugli endoteli della sierosa senza peraltro arrivare alla completa distruzione cellulare.

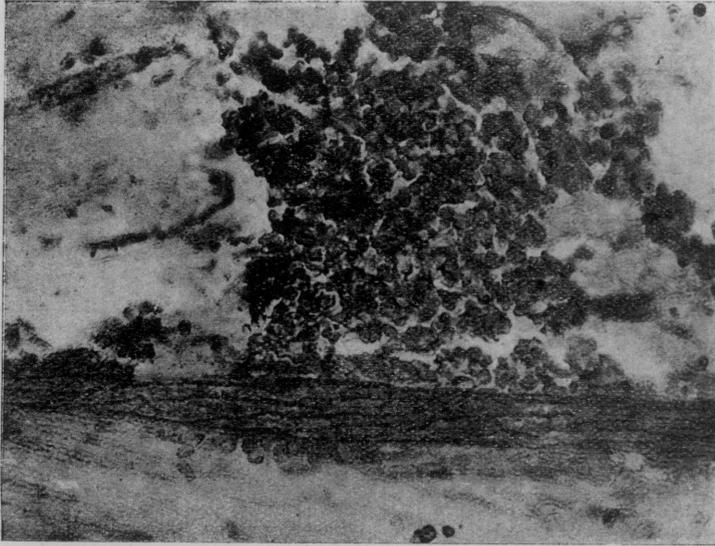


FIG. 6. ($\times 600$)

Dal complesso delle nostre esperienze risulta dimostrata l'azione tossica dell'istamina sugli elementi endoteliali sierosi e vasali, i quali presentano una sensibilità verso questa sostanza superiore a quella di altri elementi cellulari,

L'azione distruttiva è dovuta evidentemente alle concentrazioni fortissime da noi usate.

È lecito pensare che quando l'istamina, la quale oltre che un veleno deve essere considerata un ormone, agisce in dosi fisiologiche, essa fa risentire il suo effetto su quello stesso terreno che in dosi farmacologiche distrugge, determinando modificazioni notevolissime di permeabilità per azione diretta sul protoplasma cellulare.

RIASSUNTO. — Mediante tecnica istologica speciale d'impregnazione argentea, è stata studiata l'azione locale dell'istamina iniettata in diverse diluizioni nella sierosa peritoneale dell'uomo e di animali ad esperimento. Viene dimostrata l'azione

tossica di questa sostanza che a forti dosi distrugge gli elementi endoteliali. Se ne deduce che le modificazioni di permeabilità provocate dall'istamina sono dovute ad un'azione diretta sul protoplasma cellulare.

BIBLIOGRAFIA

- BERGER U. e LANG F., «Zeit. f. Hygiene», 113: 206, 1939.
- BONDI M., «Boll. Soc. It. Biol. Sperim.», XXII: 7, 1946.
- DALE e LAIDLAW, «Jour. Physiol.», 41: 318, 1911; 43: 182, 1912; 52: 365, 1919.
- EBBECKE, «Arch. f. d. ges. Physiol.», 169: 1, 1917.
- FELDBERG W., «Jour. Physiol.», 61: 518, 1926.
- GIANGRASSO G., «Boll. Soc. It. Biol. Sperim.», 6-7: 340, 1945; 6-7: 341, 1945.
- HOOKEER D., «Am. Jour. of Physiol.», 54: 30, 1920.
- JACCHIA, «Boll. Ass. Med. Triestina», 1. 1033.
- LANSON e POPE, «Jour. of Immunol.», 14: 365, 1927.
- LEWIS T., *The blood vessels of the human skin and their responses.*, Shaw e Sons. Ed., London, 1927.
- PETERSEN e LEVINSON, «Jour. of Immunol.», 8: 394, 1931.
- PUDDU V., «Boll. Soc. It. Biol. Sperim.», 9: 3, 1934.
- RAVENNA P., «Lo Sperimentale», 84: 165, 1930.
- ROLANDO-RICCI, «Rinasc. Med.», 6: 76, 1929.
- STEFANUTTI P., «Fisiol. e Med.», 2: 5, 1934.

353644



