

Mbhc B73 | 54

Dott. U. SERAFINI, ass. e docente - Dott. G. BIOZZI, med. interno

59
48 g



L'equivalente istaminico del sangue dopo fatica fisica nei soggetti normali e nei pollinosici

Estratto da «CLINICA NUOVA»

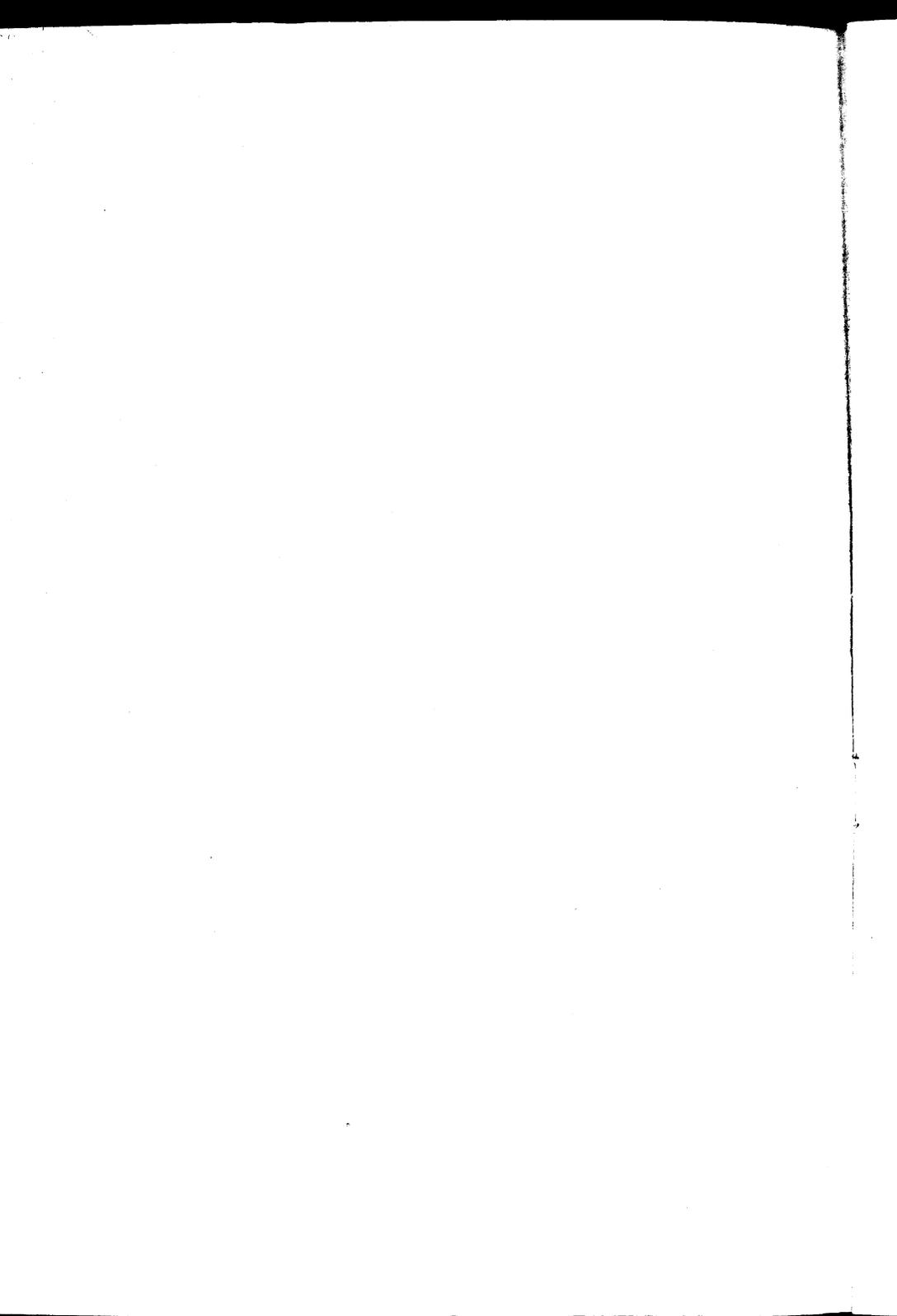
Dicembre 1946 A. II - N. 12

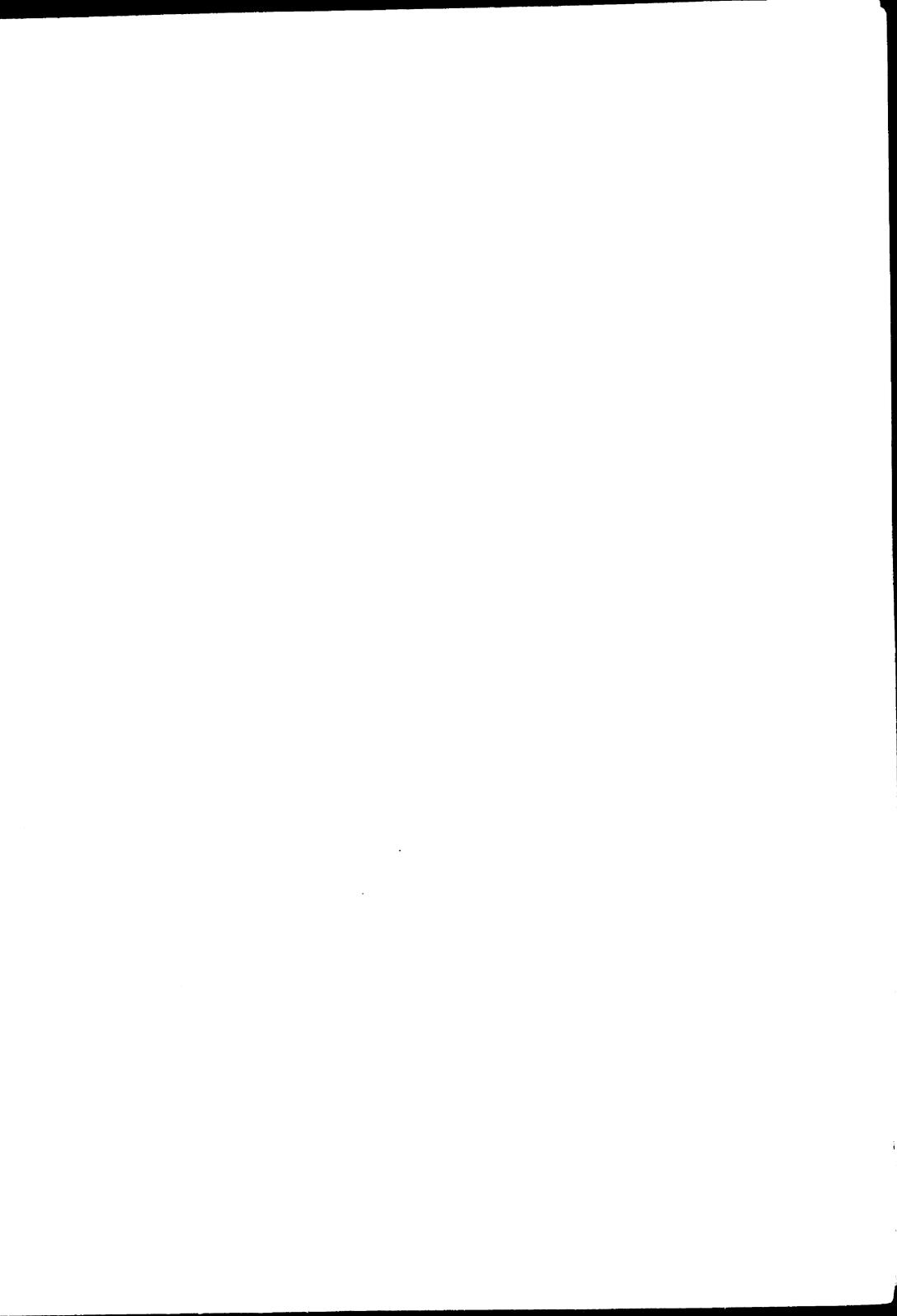
« CLINICA NUOVA »

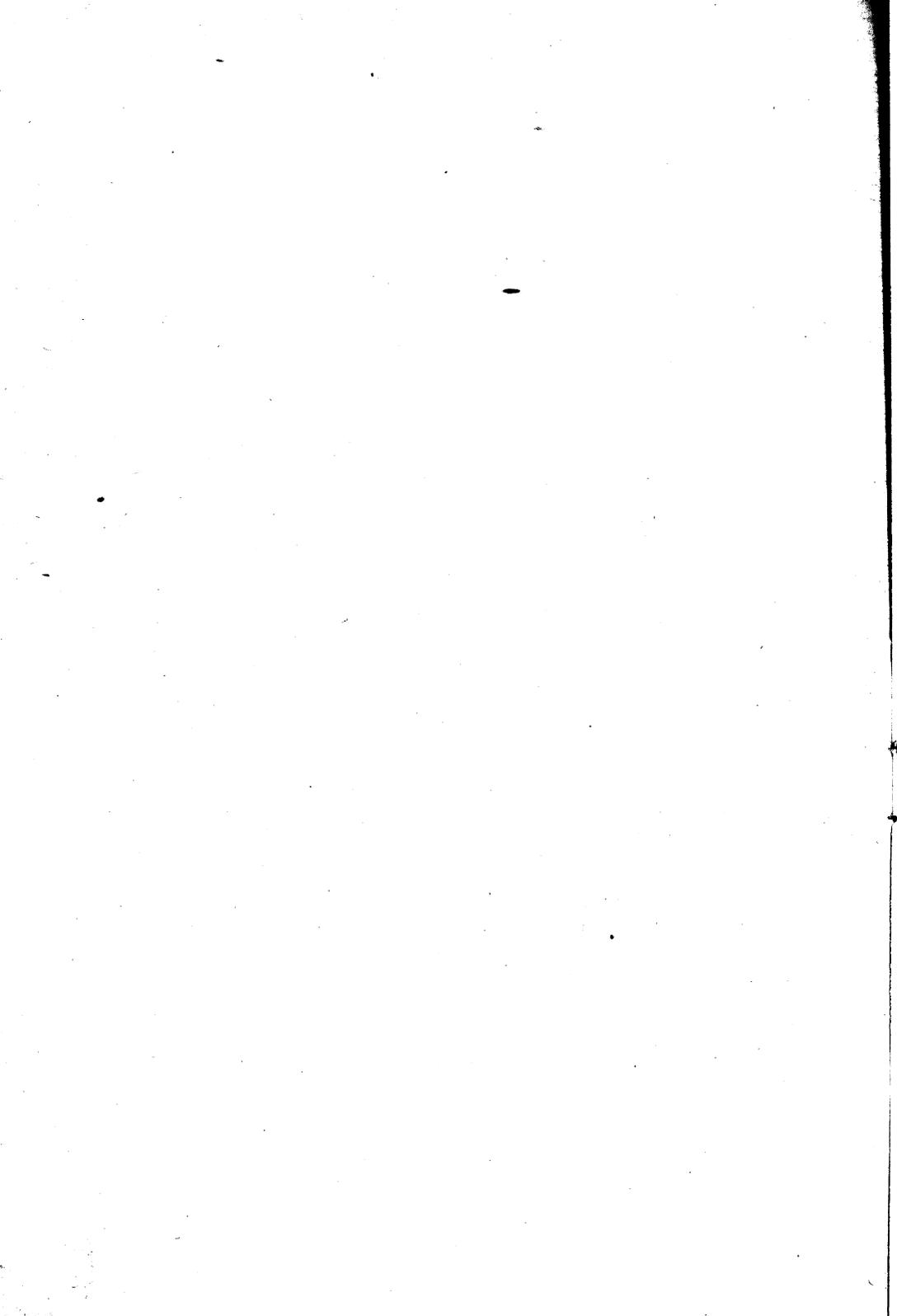
RASSEGNA DEL PROGRESSO MEDICO INTERNAZIONALE

DIREZIONE, REDAZIONE, AMMINISTRAZIONE

ROMA - VIALE XXI APRILE, 13 - TEL. 82458







Recentemente Serafini e Coari (23) hanno osservato due casi di orticaria da fatica nei quali la determinazione dell'equivalente istaminico di sangue (e.i.s.) prima e dopo lo sforzo fisico che aveva determinato le manifestazioni orticariche, ha permesso agli AA. di discutere l'importanza dell'istamina nella etiopatogenesi di questa singolare forma morbosa.

Si trattava di due giovani dell'età di 20 anni senza precedenti allergici familiari o personali, nei quali solo ed esclusivamente lo sforzo fisico intenso provocava orticaria generalizzata.

Gli aa. hanno riprodotto in ambedue i soggetti una crisi di orticaria facendo eseguire al paziente ripetuti « balzi in piedi » secondo il metodo del Riccioni, ed hanno determinato l'e.i.s. del sangue prima e dopo lo sforzo fisico.

L'e.i.s. durante il riposo era nei limiti perfettamente normali: y 4 % nel primo e y 6 % nel secondo caso (valori espressi in istamina base).

L'e.i.s. risultò notevolmente aumentato in ambedue i soggetti durante le manifestazioni orticariche prodotte dalla fatica e precisamente si elevò da 4 e 17 y nel primo e da 6 a 20 y nel secondo caso.

Un quesito che si presentava particolarmente importante per l'interpretazione dei risultati ottenuti era quello di precisare se lo sforzo fisico fosse capace di produrre nell'uomo normale e allergico un aumento dell'istamina ematica.

I dati della letteratura sull'argomento sono scarsi.

Sono note soltanto alcune osservazioni sui rapporti tra contrazione muscolare e liberazione di istamina nell'animale da esperimento e nell'uomo normale.

Già Anrep e Von Saafeld (5), in animali da esperimento, avevano dimostrato che nel sangue venoso durante la contrazione muscolare vi sono una grande quantità di sostanze vasodilatatrici. Anrep e Barsoum (2) inoltre, utilizzando il metodo di Barsoum e Gaddum per la determinazione dell'istamina, hanno constatato che nel muscolo isolato di cane la contrazione muscolare è accompagnata da un aumento dell'istamina ematica di y 0,45 per gr. di muscolo al minuto. Queste ricerche sono state successivamente confermate da Anrep, Barsoum, Talaat e Wieniger (3).

Nell'uomo una liberazione di istamina durante la contrazione muscolare è stata dimostrata dalle ricerche di Marcou e da quelle più recenti di Anrep, Barsoum, Salama e Souidan (4), i quali hanno osservato che la contrazione muscolare di breve durata produce una liberazione di istamina notevolmente più cospicua di quella che si ha dopo l'occlusione arteriosa della stessa durata.

Oggetto delle presenti ricerche è stato lo studio delle variazioni dell'e.i.s. dopo la fatica fisica nei soggetti normali e nei soggetti allergici.

Metodo di ricerca. — I soggetti normali presi in esame non avevano alcun precedente allergico nè personale nè familiare.

Per quanto riguarda gli allergici, si sono scelti soggetti affetti da pollinosi, nei

quali, come è noto, si osservano i più notevoli gradi di sensibilizzazione constatabile con la reattività locale e generale agli antigeni specifici e con il trasporto passivo di anticorpi. Caso I oculorinite e asma stagionale: cutireazioni: palme ++. Caso II oculorinite e lieve asma stagionale; cutireazioni: poacee ++. Caso III oculorinite stagionale; cutireazioni: poacee ++; caso IV oculorinite e asma prevalentemente stagionale; cutireazioni: poacee ++.

Quale mezzo per produrre la fatica fisica si è scelto il « balzo in piedi » del Riccioni (19) che consiste nella ripetizione, ad intervalli di tempo prestabiliti (3-4''), del passaggio dalla posizione orizzontale supina alla massima estensione della stazione eretta. L'individuo, che deve sforzarsi di eseguire l'esercizio nel minor tempo possibile, è portato in un tempo relativamente breve (2 minuti circa) ad un tale grado di affaticamento, da essere costretto a sospendere la prova. Si è ritenuto opportuno scegliere questo tipo di lavoro fisico, sia perchè il balzo in piedi è un esercizio fisico alla cui esecuzione concorre un numero grandissimo di muscoli e in cui l'elemento destrezza soggettiva influisce in modo trascurabile, sia perchè Serafini e Coari (17) avevano ottenuto l'aumento dell'e.i.s. e la riproduzione della crisi di orticaria per mezzo di questo esperimento.

Nei soggetti normali e in quelli allergici si è determinato l'e.i.s. prima e dopo l'esercizio fisico. I prelevamenti dopo lo sforzo fisico sono stati ripetuti a distanza di pochi minuti l'uno dall'altro allo scopo di mettere in evidenza anche un eventuale fugace aumento dell'e.i.s.

Per la determinazione dell'e.i.s. si è usato il metodo di Code. I valori sono espressi in y % di istamina base.

Per i particolari di tecnica e i valori ottenuti nei soggetti normali (da 3,96 a 7,80 y % di istamina base) si rimanda al lavoro di Giunchi e Serafini (7).

Si è anche rilevato nella maggior parte dei casi la frequenza del polso e le modificazioni della pressione arteriosa prima e dopo la fatica fisica.

Risultati. — Nella tabella seguente sono esposti i dati essenziali riguardanti gli esperimenti da noi eseguiti.

Nei soggetti normali non si è potuto mettere in evidenza alcuna modificazione dell'e.i.s. sia immediatamente dopo lo sforzo fisico, sia dopo 5-12-15-18 minuti dall'inizio della prova.

Nei pollinosici invece si è constatato che la fatica fisica provocò in tutti i casi un aumento dell'e.i.s. talvolta lieve, talvolta notevolmente marcato.

E' da rilevare che l'aumento fu più manifesto nei pazienti affetti da oculorinite e asma da pollini rispetto a quelli che presentavano soltanto prevalentemente oculorinite. L'elevazione dell'e.i.s. non avvenne nello stesso tempo; 2 volte fu osservata immediatamente dopo lo sforzo fisico e 2 volte dopo 10 minuti.

Particolarmente interessante è il caso n. 4. Si trattava di un soggetto affetto da asma da pollini in periodo di quiete della sintomatologia. L'esame obiettivo prima della prova mise in evidenza soltanto qualche raro sibilo alla base polmonare sinistra. Il paziente fu sottoposto allo sforzo fisico che lo portò rapidamente a un notevole grado di affaticamento. Appena finito l'esercizio fisico, il paziente accusò dispnea a tipo asmatico e presentò all'esame obiettivo respiro broncospastico diffuso su tutto l'ambito polmonare. La sintomatologia si andò attenuando dopo 18 minuti; però dopo 2 ore rimaneva ancora lieve stato asmatico. In questo paziente si poté mettere in evidenza un notevole aumento dell'e.i.s. dopo 5 minuti dall'inizio della prova, vale a dire dopo 3 minuti circa dalla fine dell'esercizio fisico. L'e.i.s. risultò diminuito dopo 12 minuti, non soltanto rispetto alla elevazione precedente, ma anche rispetto ai valori iniziali; tale diminuzione divenne ancora marcata dopo 18 minuti.

NORMALI

NOME	Anni	Sesso	Numero degli esercizi	Intervallo di tempo fra gli eser.	TEMPI DEL PRELEVAMENTO	e. i. s. %
T. G.	19	m.	22	5''	Prima dell'esercizio fisico	7,2
					Dopo 2 minuti dall'inizio dell'esercizio	7,2
					Dopo 12' dall'iniz. dell'eserc. fisico	7,2
B. G.	24	m.	15	5''	Prima dell'esercizio fisico	6
					Dopo 1' e 30'' dall'inizio dell'esercizio	6
					Dopo 10' dall'inizio dell'esercizio fisico	6
					Dopo 30' dall'inizio dell'esercizio fisico	6
R. G.	24	m.	22	5''	Prima dell'esercizio fisico	6
					Dopo 5' dall'inizio dell'esercizio fisico	6
					Dopo 12' dall'inizio dell'esercizio fisico	6
					Dopo 18' dall'inizio dell'esercizio fisico	6
POLLINOSICI						
P. F.	19	m.	21	5''	Prima dell'esercizio fisico	4,5
					Dopo 1' e 45'' dall'iniz. dell'es. fisico	4,5
					Dopo 12' dall'inizio dell'esercizio fisico	17
V. S.	22	m.	20	4''	Prima dell'esercizio fisico	6
					Dopo 1' e 20'' dall'iniz. dell'eserc. fisico	7,5
					Dopo 15' dall'inizio dell'esercizio fisico	6
					Dopo 25' dall'inizio dell'esercizio fisico	6
G. P.	20	m.	30	4''	Prima dell'esercizio fisico	7,5
					Dopo 2' dall'inizio dell'esercizio fisico	7,5
					Dopo 15' dall'inizio dell'esercizio fisico	12,5
S. G.	17	m.	24	5''	Prima dell'esercizio fisico	9
					Dopo 5' dall'inizio dell'esercizio fisico	22
					Dopo 12' dall'inizio dell'esercizio fisico	6
					Dopo 18' dall'inizio dell'esercizio fisico	3,6

In un soggetto normale (caso n. 3), che fu sottoposto ad identico esercizio fisico ed in cui i prelevamenti furono eseguiti esattamente negli stessi intervalli di tempo, l'e.i.s. non risultò affatto modificato.

Per quanto riguarda le modificazioni della pressione arteriosa e della frequenza del polso, che per brevità non riportiamo, si è constatato tanto nei soggetti normali che in quelli allergici un aumento della frequenza del polso subito dopo l'esercizio fisico; dopo 15 minuti dall'inizio della prova, i valori della pressione arteriosa ritornarono ai livelli di partenza e la frequenza del polso risultò diminuita, pur rimanendo nella maggior parte dei casi a livelli lievemente superiori a quelli iniziali.

Discussione dei risultati. — L'assenza di modificazione dell'e.i.s. nei normali può sembrare in contrasto con le ricerche sperimentali di Anrep, Barsoum, Talaat e Wiegner (3) e di Anrep, Barsoum, Salama e Souidan (4). Però i primi AA. hanno constatato, nel cane, un aumento di istamina nel sangue venoso durante la contrazione del muscolo isolato, i secondi, nell'uomo, dopo flessione dell'avambraccio sul braccio preceduta da ischemia. Le condizioni sperimentali degli AA. detti risultano quindi notevolmente diverse da quelle in cui noi ci siamo posti; infatti la fatica fisica che abbiamo provocato nei soggetti in esame, non è il risultato della fatica muscolare vera e propria (i numerosi muscoli in azione sono affaticati soltanto parzialmente) ma piuttosto del superlavoro dell'apparato circolatorio e respiratorio. D'altra parte è da ricor-

dare che nell'uomo normale esistono dei potenti meccanismi antistaminici per cui, come abbiamo potuto dimostrare in altre ricerche (21), dopo l'iniezione sottocutanea di 1 mg. di dicloridrato di istamina non si ha alcuna variazione dell'e.i.s., anzi talvolta si osserva una diminuzione. E' possibile quindi che nel normale durante la fatica fisica si liberi istamina, la quale viene però prontamente neutralizzata dai meccanismi antistaminici, cui abbiamo accennato.

Le variazioni dell'e.i.s. osservate nei pollinosici non sono di facile interpretazione.

L'aumento dell'e.i.s. non può essere il risultato di una reazione antigene anticorpo (iperistaminemia allergica) poichè non è possibile pensare che proprio durante la prova i pazienti siano venuti in contatto con l'allergene a cui erano sensibili; la stagione dei pollini era finita e i soggetti erano liberi da sintomi allergici prima dell'esperimento.

Nè può essere messo in rapporto con alcune modificazioni umorali che si riscontrano nella fatica quali la leucotosi (iperistaminemia granulocitica), la diminuzione della riserva alcalina (iperistaminemia anossiémica), poichè tali variazioni si riscontrano anche nei soggetti normali, senza che in questi si sia potuto osservare iperistaminemia.

L'aumento osservato non può neanche essere considerato come la conseguenza di manifestazioni cliniche allergiche poichè, ad eccezione del caso n. 4, gli altri soggetti non presentarono alcuna sintomatologia.

Due ci sembrano le ipotesi più probabili che possono essere prospettate:

1°) o nei pollinosici durante lo sforzo muscolare si ha, per particolari condizioni tessutali allergiche, una abnorme liberazione di istamina;

2°) o nei pollinosici si ha una diminuzione dell'attività istaminolitica del sangue o dei tessuti.

La prima ipotesi deve essere presa in particolare considerazione poichè alcuni AA. ritengono che nei tessuti allergici vi sia una grande facilità a liberare sostanze istaminomili per azione dei più vari stimoli (« angiofilia tessurale pomfogena » Lunedei (15), « malattie disreattive » Jiménez Diaz (20).

La seconda ipotesi è documentata tanto dalle ricerche di Albus (1) che ha constatato una diminuzione dell'istaminasi nel sangue degli allergici, quanto dalle nostre ricerche (21-22) sulle curve istaminemiche da carico che risultarono patologicamente alterate nei soggetti allergici.

Sarebbe suggestivo mettere in rapporto questo aumento dell'e.i.s. con una diminuzione del potere istaminolitico dei soggetti allergici, rispetto ai normali. In tal caso si potrebbe anche supporre che la istamina si liberi durante la fatica fisica, in analogia a quanto fu osservato da Anrep e coll.; nei soggetti normali l'istamina viene rapidamente distrutta dai normali meccanismi antistaminici, di guisa che non si riesce a dimostrarne un aumento del sangue periferico; nei pollinosici invece il potere istaminolitico non sarebbe sufficiente a distruggere l'istamina liberatasi, che può essere così messa in evidenza nel sangue venoso.

Allo stato attuale delle conoscenze è difficile poter dire quale delle due ipotesi sia la più probabile. E' possibile che ambedue i fattori intervengano nei soggetti allergici.

* * *

I risultati delle presenti ricerche ed in particolare l'osservazione del pollinosico n. 4 permettono di richiamare l'attenzione sul problema dell'importanza dello sforzo fisico nell'insorgenza delle manifestazioni cliniche allergiche e di discutere se l'aumento dell'istamina ematica può considerarsi importante nella etiopatogenesi di queste manifestazioni.

La possibilità che durante la fatica fisica possano insorgere varie sindromi allergiche risulta documentata.

E' nota l'orticaria che insorge dopo sforzo fisico.

Dopo il primo caso descritto da Joltrain nel 1921 (11), altri AA. hanno riportato casi simili [Lortat Jacob e De Gennes (13) Aron (6) Ulrich (26) Torok (25) Joltrain, de Gennes e O' Brien (12) Debidour (7), Jiménez Diaz (9) (2 casi) Mitchell (17) (3 casi) Schildkraut (20), Serafini e Coari (2 casi) (23)].

Sono stati osservati anche dei pazienti nei quali lo sforzo fisico produceva, oltre le manifestazioni orticarie, crisi di asma [Vallery Radot, Carrié, Blamontier e Laudat (27) Von Domarus (28)] e crisi di emicrania [Luckner e Mann (14)].

Sézary, Horowitz e Rivoire (24) constatarono l'insorgenza di un esantema con carattere orticario e di dolori alle articolazioni dopo leggeri sforzi fisici.

Ormsby (18) ha descritto alcune manifestazioni cutanee eritematose che insorgevano in un soggetto di 35 anni dopo esercizio fisico.

Nonostante la rarità dei casi di manifestazioni allergiche imponenti dopo fatica fisica, si deve supporre che allorquando si prendano in considerazione anche le manifestazioni lievi, lo sforzo fisico possa, in un certo numero di casi, avere una notevole importanza nel provocare la sintomatologia.

Joltrain e coll. (12) dopo aver esaminato le anamnesi di tutti i casi di allergia venuti all'osservazione nella Clinica Medica di Widal nel periodo di 2 anni, hanno messo in rilievo il ruolo incontestabile della fatica all'origine della sintomatologia di numerosi casi di orticaria, asma, eczema, e di un gran numero di soggetti affetti da diatesi colloidoclasica.

E' noto d'altra parte, per comune osservazione clinica, quanto sia facile negli asmatici avere una crisi di asma o una accentuazione dei disturbi dopo lieve sforzo fisico.

In Clinica abbiamo osservato alcuni asmatici nei quali l'anamnesi diligente ha messo in evidenza in modo indiscutibile l'importanza dello sforzo fisico nel riprodurre le manifestazioni cliniche.

Uno dei pollinosici esaminati (caso n. 4°) riferì che ogni qualvolta eseguiva una fatica di qualsiasi tipo (corsa a piedi, in bicicletta ecc.) presentava sintomi asmatici. In questo paziente si osservò la comparsa di una crisi asmatica non violenta, ma indiscutibilmente chiara, dopo la fatica fisica. Nello stesso soggetto, l'e.i.s. risultò notevolmente aumentato in coincidenza con le manifestazioni cliniche.

Può l'aumento dell'istaminemia essere la causa determinante delle manifestazioni cliniche? Tale possibilità ci sembra che nel nostro caso debba essere presa in particolare considerazione. E' noto infatti che l'iniezione di istamina può produrre negli asmatici un aumento dell'istaminemia a cui segue, in alcuni casi, una crisi di asma (21)

L'elevazione dell'e.i.s. indubbiamente non è sufficiente a scatenare la sintomatologia perchè negli altri pollinosici, all'aumento dell'e.i.s. (peraltro meno rapido e meno marcato) non seguì l'insorgenza dei sintomi asmatici. Si deve quindi ammettere che le manifestazioni cliniche insorgano soltanto in quei soggetti nei quali vi è una particolare reattività dei tessuti all'istamina.

L'aumento dell'istaminemia constatato nei pollinosici dopo fatica fisica e la insorgenza in uno di questi di una crisi asmatica, permette di formulare l'ipotesi che la sintomatologia che alcuni asmatici, e probabilmente altri allergici presentano dopo sforzo fisico, sia dovuta ad un aumento dell'istaminemia che produce le manifestazioni cliniche nei soggetti dotati di una particolare sensibilità dei tessuti all'istamina.

Concludendo: 1) nei soggetti normali sottoposti a un determinato tipo di fatica fisica (ripetuti « balzi in piedi », Riccioni) non si notarono modificazioni dell'e.i.s.;

2) nei pollinosici sottoposti alla stessa fatica si osservò in tutti i casi, una elevazione più o meno notevole dell'e.i.s. dopo 5 e 12 minuti;

3) in un caso di asma da pollini, in periodo di quiete della sintomatologia lo sforzo fisico produsse oltre che un aumento notevole e rapido dell'e.i.s. anche una crisi asmatica;

4) le osservazioni sull'insorgenza di manifestazioni allergiche dopo fatica fisica, l'aumento dell'e.i.s. osservato nei pollinosici sottoposti ad esercizio fisico, la comparsa in uno dei casi esaminati di una crisi asmatica con contemporanea notevole elevazione dell'e.i.s., rende suggestiva l'ipotesi che l'aumento dell'e.i.s. possa avere notevole importanza nella etiopatogenesi delle manifestazioni cliniche che alcuni soggetti allergici presentano dopo sforzo fisico. (Dall'Istituto di Clinica Medica Generale e Terapia Medica dell'Università di Roma. Direttore: Prof. C. Frugoni).

BIBLIOGRAFIA

- (1) Albus G., *Z. exper. Med.* 108; 592, 1941.
- (2) Anrep G. V. and Barsoum G. S., *J. Physiol.* 85; 409, 1935.
- (3) Anrep G. V., Barsoum G. S., Talaat and Wieniger. *J. Physiol.* 90; 240, 1939.
- (4) Anrep G. V., Barsoum G. S., Salama S. and Soudan Z., *J. Physiol.* 103; 297, 1944.
- (5) Anrep G. V. e Von Saafeld E., *J. Physiol.* 85; 375, 1935.
- (6) Aron, *Ztrbl. f. Haut und Gesch.* 27; 472, 1928.
- (7) Debidour A., *Bull. et Mém. Soc. de Méd. Paris*, 97; 1931.
- (8) Giunchi G. e Serafini U., *Diagn. e Tecn. Lab.*, 13; 121, 1942.
- (9) Jiménez Díaz C., *El asma y otras enfermedades alergicas*. Ed. Espana-Madrid, 1932.
- (10) Jiménez Díaz C., *Algunos problemas de la patologia interna*. Ed. Cientifico Medica Madrid, Barcelona, Valencia, 1944.
- (11) Joltrain E., *Soc. Méd. Hôpit. de Paris*, 34; 330, 1921.
- (12) Joltrain E., de Gennes et O' Brien, *Ann. de Médecine*, 28; 32, 1930.
- (13) Lortat Jacob et de Gennes L., *La Semaine des Hôp de Paris* 19, 1925.
- (14) Luckner H. und Mann E., *Klin. Wochenschr.*, 18; 767, 1939.
- (15) Lunedei A., *Riv. Clin. Med.*, 33; 499, 543, 629, 1932.
- (16) Marcou, cit. da Cheymol exposés ann. de biochimie méd. Masson et Cie ed. 1945.
- (17) Mitchell J. H., *Arch of Dermat. and Syphil.*, 27; 171, 1933.
- (18) Ormsby O., *Arch of Dermat. and Syphil.*, 27; 171, 1933.
- (19) Riccioni B., *Boll. Soc. it. Biol. Sper.* 15; 671, 1940.
- (20) Schildkraut J. M., *Arch. of Dermat. and Syphil.* 40; 652, 1939.
- (21) Serafini U. e Biozzi G., *Policlinico Sez. Prat.*, 53; 895, 1946.
- (22) Serafini U. e Biozzi G., *Clinica Nuova*, 2; 142, 1946.
- (23) Serafini U. e Coari L., *Clinica Nuova* 1; 100, 1945.
- (24) Sézary, Horowitz et Rivoire, *Bull. et Mém. Soc. Méd. d. Hôp. de Paris*, 47; 760, 1931.
- (25) Torock L. - cit. da Luckner e Mann (14).
- (26) Ulrich V., *Ceska Dermatologia*, 7; 57, 1925.
- (27) Vallery Radot P., Carrié P. A., Blamontier P. et Laudat M., *Presse Méd.* 35; 737, 1927.
- (27) Von Domarus A., *Klin. Wchenschr.*, 18; 1551, 1939.

354442

