

Mbiss B73 / 20
117

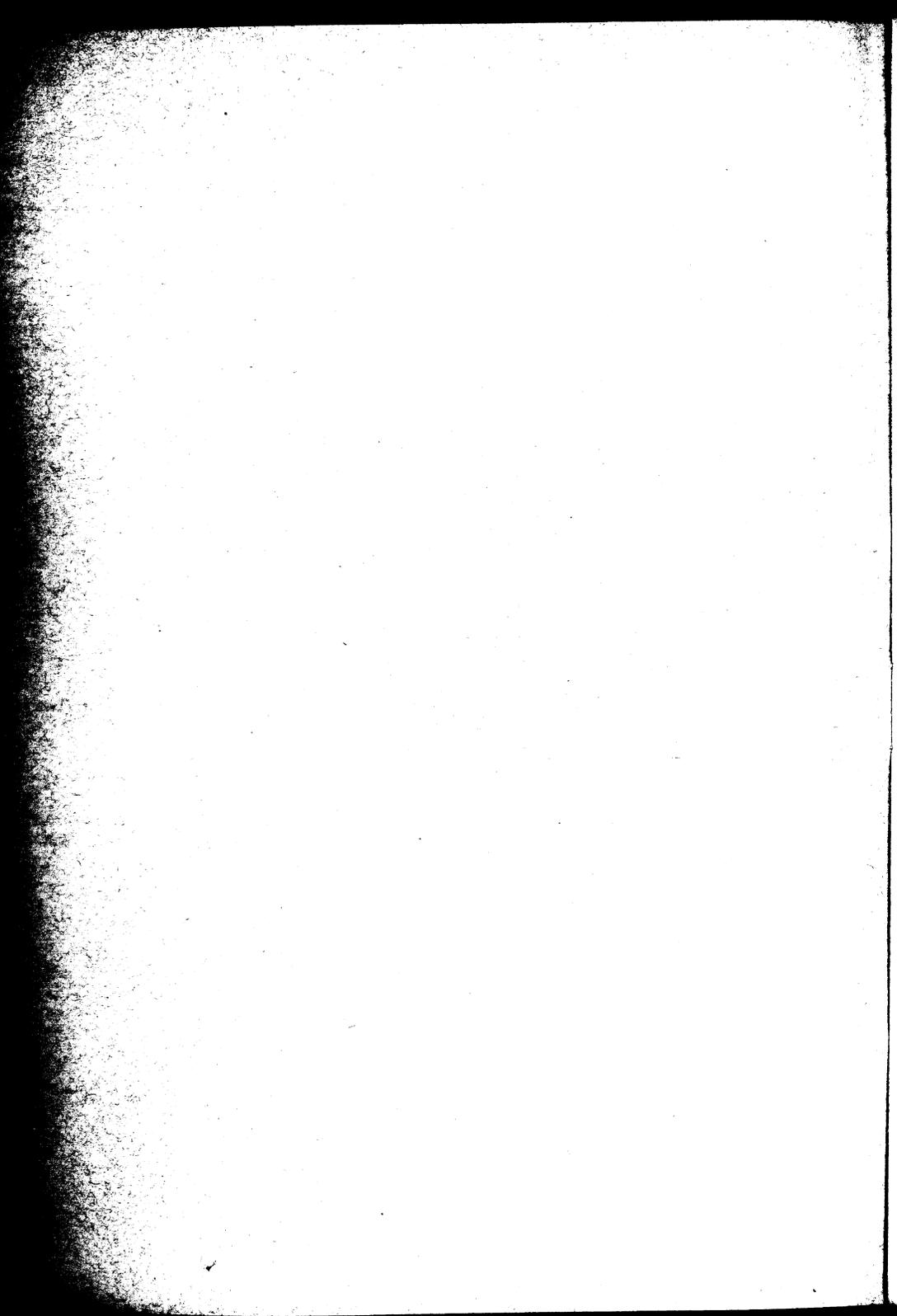
Dott. G. GIUNCHI - Dott. U. SERAFINI

L'EQUIVALENTE ISTAMINICO NEL
SANGUE DEI POLLINOSICI.

Estratto dal BOLLETTINO E ATTI
DELLA R. ACCADEMIA MEDICA DI ROMA
Anno LXVIII (1942-XX) - Fasc. 7



DITTA TIPOGRAFIA CUGGANI
ROMA - VIA DELLA PACE, 35
1942-XX



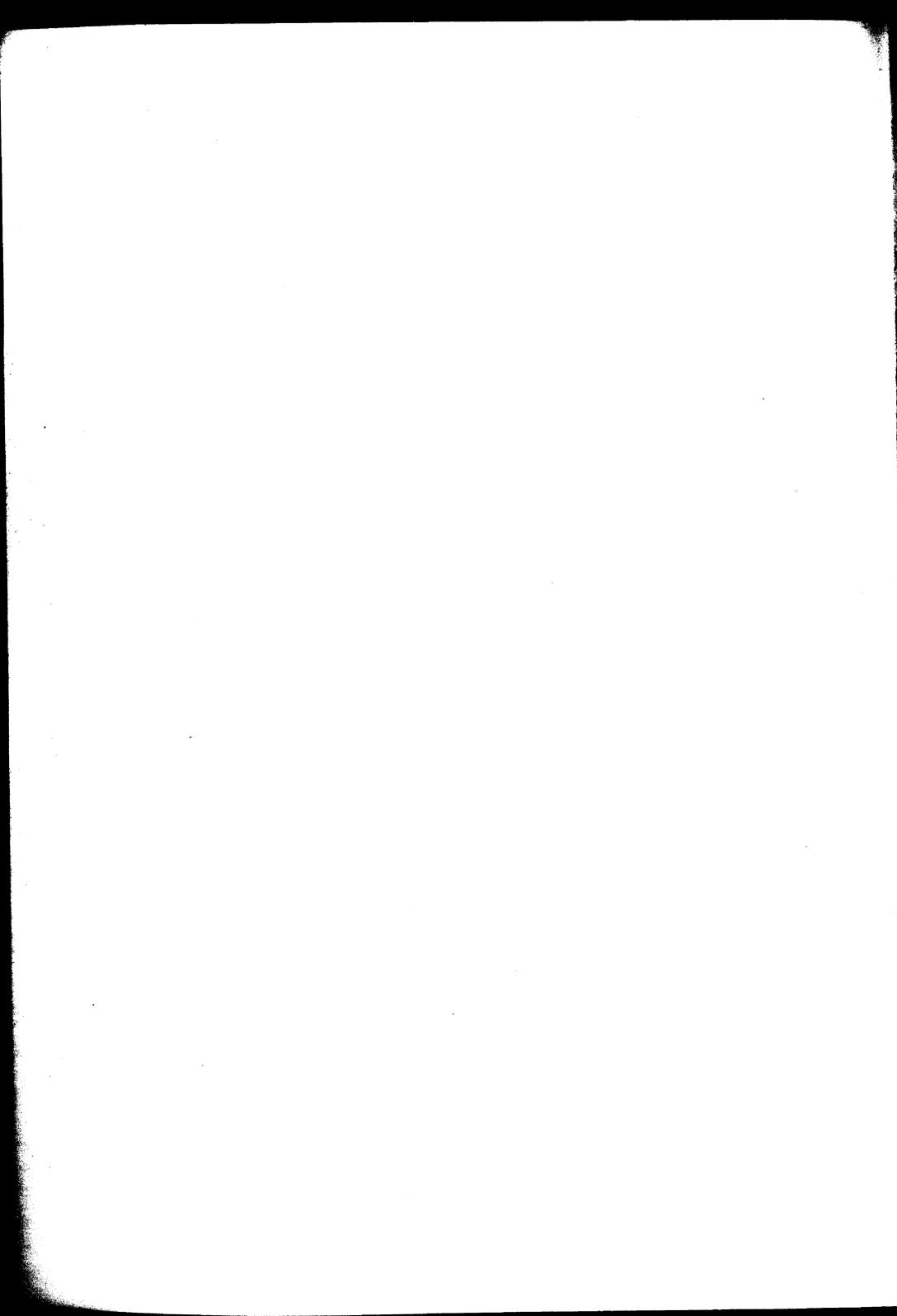
ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE E TERAPIA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: PROF. C. FRUGONI

DOTT. G. GIUNCHI
ASSISTENTE VOLONTARIO

DOTT. U. SERAFINI
ASSISTENTE VOLONTARIO

L'EQUIVALENTE ISTAMINICO
NEL SANGUE DEI POLLINOSICI

*Comunicazione alla Seduta del 31 luglio 1942-XX
della Reale Accademia Medica di Roma*



L'analogia, seppure non completa, esistente tra lo shock anafilattico e quello istaminico (DALE e LAIDLAW [1], WELLS [2] ecc.), confermata nel complesso da numerosi autori, la possibilità di dimostrare una liberazione di istamina nello shock anafilattico, (MANWARING [3], WATANABE [4], BARTOSCH e coll. [5] SPINELLI [6] BARTOSCH [7] DRAGSTEDT e coll. [8] ecc.) e infine, la somiglianza tra i ponfi cutanei, ottenuti con reiniezioni dell'antigene in soggetti sensibili e quelli prodotti con iniezioni di istamina (LEWIS [9]), hanno contribuito a fare assumere la più grande importanza all'istamina nella genesi dei fenomeni allergici.

Un notevole contributo allo studio dei problemi riguardanti la istamina e le sostanze istaminosimili è certamente dovuto a BARSOU e GADDUM [10], i quali nel 1935 hanno descritto un metodo biologico abbastanza esatto per dimostrare la presenza di queste sostanze nel sangue dell'uomo e degli animali e dosarne la quantità. CODE [11], in seguito, ha proposto una modificazione di tale metodo che è stata largamente usata da vari sperimentatori.

Si è potuto così confermare negli animali la liberazione di istamina durante lo shock (CODE [12], CODE e HESTER [13] e si è potuto portare lo studio dell'istamina ematica nel campo delle malattie allergiche.

Molti AA. (KALK [14], HORTON, BROWN e ROTH [15], RADVAN [16], FIESSINGER e GAJDOS [17], ancora prima che si possedesse il metodo di dosaggio dell'istamina sopra accennato, basandosi sui dati già esposti, avevano affermato l'importanza di questa sostanza nella genesi delle manifestazioni cliniche delle malattie allergiche.

Dopo che furono descritti i metodi di dosaggio dell'istamina sopra detti, che hanno permesso di determinare esattamente il contenuto di istamina e di sostanze istaminosimili nel sangue, le ricerche sull'importanza dell'istamina ematica nelle varie manifestazioni allergiche hanno potuto avere una documentazione più esatta. Tali osservazioni non hanno però ancora chiarito il problema sia perchè troppo scarse, sia perchè i valori ottenuti nelle varie malattie allergiche, tanto in istato di quiete che in attacco, hanno dato ai diversi ricercatori risultati in parte discordanti.

* Il lavoro spetta in parti uguali ai due AA.

CERQUA [18], studiando con il metodo di Barsoum e Gaddum l'equivalente istaminico in varie condizioni patologiche, ha notato nell'asma aumento durante l'attacco e valori normali nel periodo di quiete, nell'urticaria aumento durante le manifestazioni cliniche e un ritorno ai valori normali dopo sei ore circa, nello shock da siero ebbe invece diminuzione dell'equivalente istaminico durante l'attacco con il ritorno ai valori normali entro tre ore.

Nell'asma PARROT [11], CAPUANI [20], HAWORT e MACDONALD [21] hanno trovato valori alti dell'equivalente istaminico. Si noti che Capuani eseguiva i suoi dosaggi con un metodo colorimetrico.

FORTUNATO, in tre casi di rinite vasomotoria [22] e in due di edema di Quincke [23], avendo trovato una istaminemia aumentata, conclude che tale reperto è un « sostanziale elemento di attribuzione alle malattie allergiche ».

ROSE [24], come risulta da una serie di lavori su varie malattie allergiche, ha notato valori normali nell'asma, nell'eczema e nella rinite vasomotoria; solamente nella urticaria trovò valori aumentati; in altri casi invece [25] [26] ebbe valori diminuiti.

L'interesse di questi problemi, i dati discordanti sopra ricordati, ottenuti dai vari AA., la recente comparsa di alcuni lavori, in cui affiora la tendenza di considerare un valore alto dell'equivalente istaminico nel sangue come indice di stato allergico (BUSINCO [27], BUSINCO e VISALLI [28], FORTUNATO [22] [23]), ci hanno spinto a studiare l'argomento.

* * *

Abbiamo scelto come campo di ricerca la pollinosi che è una malattia tipicamente allergica e nella quale si verificano i più alti gradi di sensibilizzazione constatabili con la reattività generale e locale all'antigene specifico e con il trasporto passivo di anticorpi.

Abbiamo pensato che lo studio dell'equivalente istaminico del sangue di individui affetti da tale malattia, potesse portare un notevole contributo alla chiarificazione del problema dei rapporti tra sostanze istaminosimili e fenomeni allergici nell'uomo.

E, avendo la possibilità di studiare un notevole numero di individui ipersensibili ai pollini, possibilità che ci viene dalla larga casistica della nostra Clinica, abbiamo eseguito ripetute determinazioni dell'equivalente istaminico nel sangue di 36 pollinosici in vari periodi, e precisamente:

1) nel periodo invernale, quando i pazienti non presentavano alcuna sintomatologia;

2) nel periodo maggio-giugno, quando essi presentavano la nota sintomatologia oculorinica e asmatica;

3) durante e dopo la desensibilizzazione specifica, terapia che con ottimi risultati praticiamo costantemente in questa forma morbosa.

* * *

Per le nostre esperienze abbiamo usato il metodo di Code, che è, come abbiamo detto, una modificazione del metodo di Barsoum e Gaddum.

In 39 soggetti normali abbiamo trovato valori oscillanti fra due e otto γ % cifre corrispondenti a quelle considerate come normali da CODE [31] e altri AA. e di cui ci siamo occupati in un altro lavoro in corso di pubblicazione [29]. I suddetti valori sono espressi in istamina base.

* * *

Si sono ottenuti i seguenti risultati:

1° — In venti pollinosici presi in esame nel periodo febbraio-marzo, abbiamo trovato che 11 di essi (55 %) presentavano valori dell'equivalente istaminico perfettamente normali, e 9 (45 %) valori aumentati. Di questi 4 modicamente e 5 evidentemente.

2° — In altri 16 pollinosici venuti alla nostra osservazione nel periodo maggio-giugno, privi di qualsiasi trattamento, si ebbero valori dell'equivalente istaminico normali in 10 (62 %) valori aumentati in 6 (38 %).

3° — La maggior parte dei soggetti del 1° gruppo sono stati esaminati durante la desensibilizzazione specifica, eseguendo un prelievo a metà e uno alla fine del trattamento, con i seguenti risultati:

a metà trattamento: su 14 casi, abbiamo trovato in 5 valori normali (35 %) e in 9 valori evidentemente aumentati (65 %);

alla fine del trattamento: su 13 casi in 8 si ottennero valori normali (61 %), in 5 valori aumentati (39 %).

Per quanto riguarda la sintomatologia, possiamo notare inoltre che la maggior parte dei soggetti trattati con la desensibilizzazione specifica non presentarono nel periodo maggio-giugno disturbi evidenti o li presentarono notevolmente attenuati rispetto agli anni precedenti.

I pollinosici studiati nel periodo maggio-giugno privi di qualsiasi trattamento, presentavano all'atto del prelevamento disturbi a tipo di oculorinite, però in nessun caso particolarmente intensi.

Dall'esame dei risultati si nota che nel 55 % dei soggetti esaminati nel periodo invernale, si avevano valori dell'equivalente istaminico nel sangue perfettamente normali. Questo dato, in accordo con le osservazioni di CERQUA [18] ROSE [24] e altri AA., mette in evidenza che soggetti sicuramente ipersensibili nel periodo di quiete possono avere valori normali dell'equivalente istaminico; e questo non stupisce dato che tali individui in detto periodo di osservazione non erano sicuramente a contatto con l'antigene (polline).

D'altra parte anche nei soggetti esaminati nel periodo di evidenza della malattia (maggio-giugno), quando cioè presentavano oculorinite non molto accentuata, ma tuttavia evidente, la percentuale dei valori normali dell'equivalente istaminico è alta (62 %); quindi il continuo, certo contatto con l'antigene pollinico non provoca in detti individui un aumento costante dell'equivalente istaminico.

Questo reperto viene a infirmare il concetto affermato recentemente da alcuni AA. che l'aumento dell'equivalente istaminico abbia notevole importanza quale esponente di stato allergico.

Durante e dopo la desensibilizzazione specifica non si sono potute notare modificazioni univoche dell'equivalente istaminico tali da poterne trarre deduzioni importanti.

I valori aumentati dell'equivalente istaminico del sangue constatati in un discreto numero di casi, sia nel periodo di quiete della sintomatologia (45 %) che nel periodo delle manifestazioni cliniche (38 %), e le oscillazioni sensibili rilevate in alcuni soggetti in dosaggi successivi distanziati di pochi giorni, specie nel periodo primaverile, non sono facilmente interpretabili.

In mancanza di elementi diretti di giudizio, che ci permettano di precisare la genesi dell'aumento dell'equivalente istaminico in questi casi, dobbiamo per ora limitarci a prospettare delle ipotesi.

Le ipotesi più logiche sono quelle che tengono conto dei vari fattori, ormai noti, dimostratisi capaci di provocare un aumento dell'equivalente istaminico del sangue.

In prima linea naturalmente viene l'ipotesi di un meccanismo allergico.

Infatti lo studio sperimentale dello shock anafilattico trova consenzienti un grande numero di AA. nell'ammettere che l'istamina si libera dai tessuti (specie dall'organo di shock) per effetto della reazione antigene-

anticorpo. Meno chiari però sono i risultati delle ricerche condotte sull'istamina ematica durante lo shock anafilattico sperimentale. Recentemente CODE e HESTER [13], studiando l'istaminemia nello shock anafilattico in diverse specie animali, trovarono che, mentre nel cane e nella cavia si aveva un aumento evidente dell'equivalente istaminico, nel cavallo e nel vitello vi era invece una diminuzione.

Risultati ancor meno univoci si sono avuti studiando l'equivalente istaminico in varie malattie allergiche. ROSE [25], ad esempio, afferma che in coincidenza delle manifestazioni cliniche delle malattie allergiche l'equivalente istaminico del sangue può essere abbassato e questo più frequentemente di quanto non si creda.

Questi reperti si possono mettere in rapporto con quelli ottenuti da CERQUA [18] nella malattia da siero, nella quale questo A. ha osservato costantemente una diminuzione dell'equivalente istaminico.

Valori aumentati sono stati invece trovati nell'asma, nell'orticaria ecc. da vari AA., come già è stato riferito più sopra.

L'equivalente istaminico del sangue, come risulta dalla letteratura, può essere quindi aumentato, normale o diminuito nelle malattie allergiche, anche durante le manifestazioni cliniche.

Dalle nostre osservazioni si può rilevare questa incostanza di comportamento.

Un'altra possibilità da prendere in considerazione è che gli aumenti da noi trovati siano in rapporto con variazioni del quadro ematologico.

È infatti accertato, in base alle ricerche di CODE [30], che l'istamina del sangue è legata in massima parte ai granulociti. Di più CODE [31] afferma che l'istamina del sangue è contenuta in molti casi nei leucociti eosinofili.

È pertanto necessario, in uno studio più approfondito del problema, tener conto anche del quadro ematologico dei soggetti esaminati, ricerca che noi non abbiamo ancora compiuto in maniera sistematica e che ci ripromettiamo di ultimare e render nota in un successivo lavoro.

Un altro fattore, che si è dimostrato capace di provocare aumento dell'istaminemia, come risulta dalle ricerche sperimentali di BARSOUM e GADDUM [32], è costituito da variazioni del tasso di CO_2 del sangue e dall'accumulo di metaboliti acidi. Anche con questo meccanismo potrebbe aversi un aumento dell'equivalente istaminico in un certo numero di pollinosici.

Molte altre condizioni fisiopatologiche sono pure note, nelle quali si può avere un aumento, talora cospicuo, dell'equivalente istaminico del sangue. Ricordiamo gli *shock* traumatici, gli *shock* operatori, le ustioni,

l'ischemia dei tessuti, la contrazione muscolare, condizioni queste, le quali evidentemente non entrano neppure in discussione nel nostro caso.

Ma vi è di più; esiste un altro aspetto del problema della regolazione dell'istamina ematica, che non si può dimenticare: la distruzione dell'istamina eventualmente liberatasi.

Il sangue e i tessuti possiedono infatti un potere istaminolitico variabile, sul quale insiste a ragione LOEPER [33], dovuto come è noto all'istaminasi, che è un fermento contenuto in quasi tutti i tessuti, capace di distruggere *in vitro* e *in vivo* l'istamina. L'istamina infatti scompare rapidamente dal sangue, come ROSE e BROWNE [34] hanno dimostrato, forse in conseguenza di questo potere istaminolitico del sangue e dei tessuti che potrebbe anche essere diverso da individuo a individuo e renderci così ragione delle variazioni in più o in meno dell'istaminemia.

* * *

Dalle nostre esperienze possiamo quindi concludere che in soggetti sicuramente allergici, affetti da pollinosi con cutireazioni e trasporto passivo nettamente positivi, l'equivalente istaminico nel sangue fu nella maggior parte dei casi normale sia nel periodo invernale, di quiete della sintomatologia, sia nel periodo primaverile, in cui la sintomatologia era evidente per un certo, continuo contatto con l'antigene specifico.

In un discreto numero di casi (45 % e 38 %) si è constatato invece un aumento dell'equivalente istaminico oltre le massime oscillazioni osservate nei soggetti normali.

Questi ultimi risultati sono per ora difficilmente interpretabili, potendo essere la risultante di vari fattori, capaci di elevare i valori dell'equivalente istaminico del sangue.

Per ora non si possono formulare che delle ipotesi quali:

eventuale liberazione di istamina in seguito a reazioni antigene-anticorpo (iperistaminemia allergica);

aumento dell'istamina in rapporto con modificazioni del numero e qualità dei leucociti (iperistaminemia granulocitica eventualmente da eosinofilia);

incremento dell'istamina per variazioni della tensione CO_2 e O_2 nel sangue (iperistaminemia anossiemica).

Per stabilire l'importanza di questi diversi fattori sono necessari ulteriori studi, i quali potranno forse mettere in luce altre condizioni, oltre quelle sopra riferite, capaci di influenzare il tasso istaminemico.

Le presenti ricerche ci permettono però di affermare che allo stato attuale delle nostre conoscenze non è possibile stabilire rapporti ben definiti ed univoci tra le variazioni del valore dell'e.i.s. e lo stato allergico.

RIASSUNTO. — Gli AA. hanno determinato l'equivalente istaminico nel sangue di 36 soggetti pollinosici nel periodo di quiete della sintomatologia (inverno), nel periodo delle manifestazioni cliniche (primavera) e durante la desensibilizzazione specifica.

Hanno constatato che l'equivalente istaminico del sangue è nella maggior parte dei casi normale.

In un discreto numero di casi i valori dell'equivalente istaminico del sangue erano invece più elevati, oltre i limiti della norma, senza evidenti rapporti nè con le manifestazioni cliniche della malattia nè con l'andamento della desensibilizzazione specifica.

Vengono prospettate varie ipotesi per l'interpretazione di questi dati.

BIBLIOGRAFIA

- [1] DALE H. M. e LAIDLAW P., « J. Physiol. », 43, 318, 1910.
- [2] WELLS H., « Physiol. Rev. », 1, 44, 1921.
- [3] MANWARING W. H. e coll., « Journ. of Immun. », 10, 575, 1925.
- [4] WATANABE K., « Ztschr. f. Immunitätsforsch. Orig. », 72; 50, 1931.
- [5] BARTOSCH R., FELDBERG W. e NAGEL E. P., « Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. », 230; 129, 1932.
- [6] SPINELLI A., « Soc. Int. di Microbiol. Boll. d. Sez. it. », 4; 257, 1932.
- [7] BARTOSCH R., « Klin. Wchnschr. », 14; 307, 1935.
- [8] DRAGSTEDT C. A. e MEAD F. B., « J. Pharmacol. and Exper. Therap. », 57; 419, 1936.
- [9] LEWIS TH., *Die Blutgefäße der menschlichen Haut und ihr Verhalten gegen Reize*. Traduz. dall'inglese di E. SCHILF, S. Karger, Berlino, 1928.
- [10] BARSOUM G. S. e GADDUM J. H., « J. Physiol. », 85, 1, 1935.
- [11] CODE C. F., « J. Physiol. », 89; 257, 1937.
- [12] ID., « Am. J. Physiol. », 127, 78, 1939.
- [13] CODE C. F. e HESTER H. R., « Am. J. Physiol. », 127; 71, 1939.
- [14] KALK H., « Klin. Wchnschr. », 8, 64, 1929.

- [15] HORTON B. T., BROWN G. E. e ROTH G. M., « J.A.M.A. », 107; 1263, 1936.
- [16] RADVAN I., « J. d. praticiens », 51; 449, 1937.
- [17] FIESSINGER N. e GAJDOS A., « Presse méd. », 2; 1913, 1935.
- [18] CERQUA S., « Minerva med. », 27; 542, 1936.
- [19] PARROT J. L., cit. da CAPUANI [20].
- [20] CAPUANI G. F., « Riforma med. », 55; 1539, 1939.
- [21] HAWORT E. e MACDONALD A. D., « J. Hyg., Camb. », 37, 234, 1937.
- [22] FORTUNATO V., « Arch. It. di Ot. Rin. e Laring. », 53; fasc. III, 1941.
- [23] — « Valsalva », 1940.
- [24] ROSE B., « J. Clin. Investigation », 20; 419, 1941.
- [25] — « J. Allergy », 12; 327, 1941.
- [26] — « Science », 92; 454, 1940.
- [27] BUSINCO L., « Boll. Soc. It. Biol. Sper. », 16; 667, 1941.
- [28] BUSINCO L. e VISALLI F., « Policlinico - Sez. prat. », 48; 16, 1941.
- [29] GIUNCHI G. e SERAFINI U., « Diagn. e tecn. di laboratorio », 1942. in corso di pubblicazione.
- [30] CODE C. F., « J. Physiol. », 90; 485, 1937.
- [31] — « Lancet », 233, 730, 1937.
- [32] BARSOU M. S. e GADDUM J. H., « J. Physiol. », 85, 13 P., 1935.
- [33] LOEPER e coll., cit. da FIESSINGER e GAJDOS [17].
- [34] ROSE B. e BROWNE J. S. L., « Am. J. Physiol. », 124, 412, 1938.

100
100
100

