

Influsso di alcuni gruppi di sostanze sulla reattività cutanea alla tubercolina nella cavia sensibilizzata

G. BASSOLI

Istituto di Farmacologia della Università di Milano. Direttore: prof. E. Trabucchi

Per il fisiologo l'importanza di poter influire sulla reattività dei tessuti ai veleni del bacillo di Koch si può dire che stia subito al di sotto della chemioterapia antibacillare in senso stretto.

Oggi conosciamo numerose sostanze capaci di influire sulla reattività alla tubercolina: e l'interesse forse maggiore delle nuove conoscenze in proposito sta nel fatto che molte delle sostanze attive sono sostanze fisiologiche, capaci di influire su determinati settori del sistema endocrino o a importanti livelli metabolici.

Io mi sono proposto di studiare alcuni dei problemi più discussi, mediante la serie di esperienze che sto per esporre, eseguite con vari gruppi di farmaci.

Un gruppo di essi, come il normetasimpato, l'adrenalone, il regitin, avrebbe dovuto stimolare il sistema ipofisi-surrene, e raggiungere un effetto simil-cortisonico (4) (5) (6).

Un secondo gruppo di farmaci si sarebbe dovuto inserire nel campo delle ricerche di LONG e coll. (2) (6) (7) (8), secondo le quali nel determinismo della più o meno grande reattività tissutale alla tubercolina avrebbe importanza essenziale lo stato dell'equilibrio tra ac. ascorbico ridotto e acido ascorbico ossidato (o deidroascorbico). Quest'ultimo inibirebbe in maniera elettiva la fosfoglucomutasi e, quando la fosfoglucomutasi fosse ostacolata nei suoi effetti, si verrebbe ad accumulare nell'organismo del glucosio-1-fosfato: sostanza particolarmente attiva nel sedare la reattività cutanea alla tubercolina. LONG e

coll. hanno cercato di dare a molti dei fatti osservati una interpretazione unitaria, valorizzando la importanza prevalente del glucosio-1-fosfato. Lo stesso cortisone, nella sua così spinta attività inibente la reazione alla tubercolina, agirebbe stimolando la ossidazione dell'ac. ascorbico a deidroascorbico, inibendo la fosfoglucomutasi e favorendo un accumulo di glucosio-1-fosfato: mentre le sostanze ricche in gruppi sulfidrilici, tendendo a ridurre l'ac. deidroascorbico, favorirebbero la intensità della reazione tubercolinica. La cisteamina, secondo LONG (7), potrebbe agire in un duplice senso: in un primo tempo, essa, come portatrice di gruppi sulfidrilici, potrebbe antagonizzare il cortisone, più tardi svolgerebbe invece un effetto cortisone-simile: questa azione tardiva -- legata probabilmente a un nuovo formarsi di ac. ascorbico ossidato -- non comparirebbe nelle cavie a dieta scorbutica.

A me è sembrato interessante indagare quali fossero gli effetti delle associazioni tra il glucosio-1-fosfato e le sostanze che, secondo LONG e coll., dovrebbero agire in via indiretta, tramite il glucosio-1-fosfato stesso. Ricordiamo il cortisone, le sostanze mobilizzatrici di cortisone, la dietilamide dell'ac. lisergico.

Ho inoltre studiato l'attività di alcune sostanze ricche di gruppi sulfidrilici: la cisteamina e il dietilditiocarbammato sodico (1).

Ed infine sperimentai l'attività di due so-

(1) Di quest'ultima sostanza mi sono interessato anche perchè, secondo esperienze condotte nel nostro Istituto, essa possiederebbe una attività inibente sullo sviluppo del bacillo di Koch (S. GARATTINI, A. LEONARDI: questa rivista, questo fascicolo).

stanze antimitotiche: la azoiprite e la trietanolmelamina (TEM).

Per tutte queste sostanze, e per le loro associazioni, ho esaminato la capacità di influire sulla reazione cutanea alla tubercolina nella cavia. Gli animali sono stati preparati con una iniezione sottocutanea di 10 mg/Kg. di bacilli di Kock morti sospesi in paraffina. Dopo 21 giorni dalla iniezione preparante, le cavie venivano trattate, entro la cute previamente depilata del dorso, con cc. 0,1 di una soluzione 1:10 di tubercolina vecchia di Koch. Dopo 24 ore si misurava l'estensione della cute interessata al processo reattivo e se ne valutavano i caratteri (arrossamento, infiltrazione, ecc.). Per misurare la estensione della cute interessata se ne faceva il rilievo su carta e la misura di superficie si eseguiva poi con apposito misuratore. La estensione della cute interessata al processo reattivo venne espressa, non con il valore diretto della misurazione, ma con riferimento a quella dei controlli fatta uguale a 100. E' appena necessario dire che dette cifre hanno un valore indicativo soltanto convenzionale, perchè non esiste proporzionalità tra estensione di superficie interessata e intensità di reazione.

I vari farmaci in istudio venivano iniettati per via sottocutanea successivamente per tre volte ogni otto ore, cominciando subito dopo la infiltrazione intracutanea scatenante con tubercolina.

In una tabella riporto schematicamente i risultati delle esperienze fatte.

Dall'esame della tabella si possono dedurre le conclusioni che seguono. Anzi tutto i farmaci considerati come stimolanti del sistema ipofisi-surrene si sono dimostrati tutti attivi: il normetasimpatolo, l'adrenalone, il regitin. Più attivo fra tutti è apparso l'adrenalone: d'altra parte l'adrenalone, secondo nostre esperienze, è la meno efficace delle tre sostanze nello stimolare il sistema ipofisi-surrene.

Il glucosio-1-fosfato è per conto proprio già attivo alla dose di 10 gamma/Kg.: esso riesce a ridurre la estensione della reazione ma i caratteri di questa rimangono sempre a tipo infiltrativo.

La dietilamide dell'ac. lisergico invece è ef-

ficace già in dosi di 5 centesimi di gamma/Kg., e fa sì che la reazione acquisti un carattere soltanto eritematoso.

Anche il cortisone dà una riduzione dei caratteri infiltrativi della reazione.

Qualora si associ il glucosio-1-fosfato con il cortisone si ha un netto potenziamento di effetti.

Qualora invece il glucosio-1-fosfato si associ alla dietilamide dell'acido lisergico, il risultato è minore di quello che si avrebbe per effetto del glucosio-1-fosfato o della dietilamide dell'acido lisergico usati da soli. Inoltre la reazione cutanea conserva il suo carattere infiltrativo, come quando si faccia agire soltanto il glucosio-1-fosfato.

Il dietilditiocarbammato sodico dà una diminuzione della estensione della macchia reattiva, ma compaiono in questa delle chiazze a tipo di soffusione emorragica.

La cisteamina spiega un effetto intensissimo: la reazione cutanea è appena accennata.

La azoiprite ha dimostrato una efficacia molto rilevante. Poichè alcuni AA. (1) avevano sostenuto che l'effetto sedativo sulla reattività alla tubercolina della azoiprite era legato alla forte diminuzione che essa determina dei granulociti in circolo, ho eseguito alcune esperienze di confronto con un altro farmaco antimitotico, il TEM, capace anche esso di far diminuire nella maniera più cospicua il numero dei globuli bianchi. Nelle nostre esperienze si è passati da un valore medio di 18.000 globuli bianchi/mm³ in cavie di controllo, a 2.000 globuli bianchi/mm³ nelle cavie iniettate per otto giorni con 200 gamma/Kg. di TEM. Ebbene, nonostante la sua attività sui globuli bianchi, il TEM ha dato un aumento, anzichè una diminuzione, della reattività alla tubercolina. E' quindi probabile che la azoiprite agisca attraverso il sistema ipofisi-surrene, e non attraverso le mo-

TABELLA

N. di cavie utilizzate	Trattamento	Estensione della reazione cutanea alla tubercolina, fatta uguale a 100 quella media dei controlli	Caratteri della reazione cutanea
20	Controlli	100	Infiltrazione a tipo papuloso, omogenea.
8	Glucosio-1-fosfato (10 gamma/Kg.)	67	Permane prevalente il carattere infiltrativo papuloso.
8	Glucosio-1-fosfato (50 gamma/Kg.)	45	Diminuzione della reazione, ma permane il carattere infiltrativo.
8	Cortisone (2,5 mg/Kg.)	40	Carattere prevalentemente eritematoso.
8	Dietilamide dell'ac. lisergico (0,05 gamma/Kg.)	61	Nel 50 % dei casi si ha soltanto eritema.
8	Dietilamide dell'ac. lisergico (1 gamma/Kg.)	41	In tutti i casi si osserva soltanto un eritema pallidissimo omogeneo.
8	Normetasimpatolo (5 mg/Kg.)	61	Permane carattere papuloso della reazione.
8	Normetasimpatolo (25 mg/Kg.)	20	Nel 50 % dei casi manca ogni reazione: questa quando esiste, è a carattere eritematoso.
8	Adrenalone (1 mg/Kg.)	44	La reazione assume il carattere di un eritema molto pallido.
8	Glucosio-1-fosfato (10 gamma/Kg.) + cortisone (2,5 mg/Kg.)	24	4 cavie non danno alcuna reazione.
8	Glucosio-1-fosfato (50 gamma/Kg.) + cortisone (1,25 mg/Kg.)	27	In 3 cavie non si nota alcuna reazione: prevale il solo eritema.
8	Glucosio-1-fosfato (10 gamma/Kg.) + dietilamide dell'ac. lisergico (0,05 gamma/Kg.)	71	Rimane il carattere infiltrativo papuloso.
8	Glucosio-1-fosfato (50 gamma/Kg.) + dietilamide dell'ac. lisergico (1 gamma/Kg.)	67	La reazione ha sempre carattere prevalentemente papuloso.
8	Glucosio-1-fosfato (10 gamma/Kg.) + normetasimpatolo (5 mg/Kg.)	74	Il carattere è prevalentemente eritematoso.
8	Glucosio-1-fosfato (50 gamma/Kg.) + adrenalone (1 mg/Kg.)	56	Il carattere della reazione è spesso anche papuloso.
8	Cisteamina (100 mg Kg.)	44	La intensità della reazione è fortemente ridotta.
8	Dietilditiocarbammato sodico (500 mg/Kg.)	50	Si notano alcune chiazze a tipo di suffurazione emorragica.
8	Azoiprite (1 mg/Kg.)	39	Le reazioni sono appena accennate.
3	TEM (trattamento con 200 gamma/Kg. per otto giorni)	124	Reazione molto intensa.

dificazioni della serie bianca che essa determina.

Dal complesso delle mie esperienze si può dunque concludere che numerose sostanze possono diminuire la reazione cutanea alla tubercolina con meccanismi che si debbono tuttora considerare disparati. Non ci sentiamo infatti autorizzati a considerare il glucosio-1-fosfato come il mediatore chimico della maggior parte delle sostanze capaci di inibire la reattività cutanea alla tubercolina, secondo quanto avevano cercato di dimostrare LONG e coll. In realtà molte sostanze attive per conto proprio non associano affatto il loro potere a quello del glucosio-1-fosfato ma si comportano come degli antagonisti rispetto ad esso. Inoltre i caratteri stessi della manifestazione reattiva vengono modificati dalle diverse sostanze in maniera diversa. Alcune volte si modifica soltanto la estensione della zona reattiva, altre volte l'aspetto anatomico (rilevatezza, colore, infiltrazione, ecc.).

L'effetto di alcune delle sostanze attive da noi esaminate sembra degno di molto interesse perchè si tratta di sostanze non tossiche per l'organismo: così è per es. del glucosio-1-fosfato, così dell'adrenalone.

Altre sostanze, come la dietilamide dell'ac. lisergico, ad attività sorprendentemente elevata, possono invece porre dei quesiti nuovi, che sembrano degni di particolare attenzione. Qualora si consideri infatti che la dietilamide dell'ac. lisergico è una delle sostanze capaci di determinare, anche a piccole dosi, delle sindromi psichiche dissociative, appare subito la importanza di prospettare il rilievo fatto anche in tema di discussione interpretativa circa la maniera tutta particolare con cui gli schizofrenici reagiscono alla infezione tubercolare.

L'aver constatato infine che molte sostanze stimolanti il sistema ipofisi-surrene agisco-

no tuttavia con individualità propria sulla reazione alla tubercolina pone il problema della possibilità che sussistano sostanze capaci di sedare, analogamente al cortisone, la reattività tissutale agli elaborati del bacillo di Koch, senza interessare tuttavia quei meccanismi difensivi che sono invece bloccati dal cortisone.

Riassunto. L'A. osserva che la dietilamide dell'ac. lisergico in dose di pochi gamma per chilogrammo può inibire intensamente la reazione cutanea alla tubercolina nella cavia. Anche il glucosio-1-fosfato in concentrazioni basse — sebbene non così basse come per l'amide dell'ac. lisergico — si dimostra attivo nel ridurre la reattività tubercolinica. Le modificazioni però indotte dalle due sostanze nel quadro della reazione cutanea sono di aspetto diverso. Inoltre i due farmaci, anzichè sinergici, si sono dimostrati tra loro antagonisti. Si ritiene che il loro meccanismo di azione non sia univoco.

Il cortisone invece agisce sinergicamente al glucosio-1-fosfato.

La cisteamina, e così pure una sostanza ricca di gruppi sulfidrilici, il dietilditiocarbammato sodico, diminuiscono la reattività cutanea alla tubercolina. Non si può quindi sostenere la tesi che le sostanze ricche di gruppi sulfidrilici stimolino in generale la reattività dei tessuti alla tubercolina.

Una serie di altri farmaci, come l'iprite azotata, l'adrenalone, il metasimpatolo e il regitin: farmaci tutti dotati di un potere di stimolo per il sistema ipofisi-surrene, inibiscono la reattività cutanea alla tubercolina. Ma non tutti detti farmaci agiscono con la medesima forza (l'adrenalone possiede un effetto particolarmente intenso), nè in maniera parallela al loro effetto « stressante ». Inoltre il quadro della reattività locale non è modi-

ficato qualitativamente in maniera univoca.

Si ritiene che, accanto a un meccanismo comune fondato sul potere di stimolo sul sistema ipofisi-surrene, ciascuna di queste sostanze abbia una attività sua propria.

Summary. The A. has remarked that low doses of a few gamma/Kg. of diethylamide of the lysergic acid may intensely inhibit the tuberculin cutireaction in guinea-pig. Glucose-1-phosphate at low concentrations is shown to be active in reducing the tuberculin-cutireaction. The changes produced by both these substances on the cutireaction are of different kind. Moreover the two drugs proved to be antagonist rather than synergist. Their mechanism of action is considered as not being coincident.

Cortisone, on the contrary, exerts an activity which is synergic to glucose-1-phosphate.

Cysteamin and diethyldithiosodiumcarbamate, substances which have a large content of SH groups, produce a decrease in the tuberculin-cutireaction. The suggestion that the substances containing a large amount in SH groups do generally stimulate the tuber-

culin-cutireaction of the tissues is not to be supported.

Some other drugs, as nitrogen mustard, adrenalone, metasympatol, and «Regitin», which have a stimulating power on the adrenohypophysis system, inhibit the tuberculin-cutireaction. Not all these drugs, however, have a similar intensity (adrenalone is particularly efficient) nor do they exert an activity which is parallel to their «stressing» effect. Moreover the picture of the local reactivity is not qualitatively changed in the same way.

It is to be believed that the overmentioned substances do exert, each of them, a particular activity, which is to be added to the stimulating power on adreno-hypophysis system, ascribable to all of them.

BIBLIOGRAFIA

- 1) COHEN MOKYCICH: J. Inf. Dis., 1954, 94, 39.
- 2) CORNFOTH, LONG: Lancet, 1952, 1, 950. — 3) CORNFOTH, LONG: Lancet, 1953, 1, 161.
- 4) E. COSTA: Boll. Soc. It. Biol. Sper., 1951, 27, 671.
- 5) E. COSTA: Boll. Soc. It. Biol. Sper., 1951, 27, 676.
- 6) E. COSTA: Arch. Soc. Biol., 1952, 36, 548.
- 7) LONG: Brit. J. Pharm. Chem., 1954, 9, 118.
- 8) LONG, SPENSLEY: Lancet, 1954, 1, 645.