

21. Oreste ZARDI(*) — **Influenza della terapia cortisonica e corticotropa nella infezione sperimentale da leptospire.**

Riassunto. — L'A. ha trattato con cortisone ed ACTH animali infettati sperimentalmente con *L. ictero-haemorrhagiae*, ceppo « Wijnberg ».

Dosi minime di ormoni, paragonabili a quelle in uso in terapia umana, hanno precocemente accentuato il quadro anatomopatologico ed istologico della malattia con aumento del tasso delle agglutinine rispetto agli animali non sottoposti a trattamento ormonale, il cui quadro si è manifestato solo più tardivamente.

Résumé. — L'auteur a traité avec le cortisone et l'ACTH des animaux infectés expérimentalement avec *L. ictero-haemorrhagiae*, souche « Wijnberg ».

Des doses minimales d'hormones, comparables à celles qu'on emploie dans la thérapeutique humaine, ont accentué précocement le cadre anatomopathologique et histologique de la maladie avec une augmentation du taux des agglutinines par rapport aux animaux qui n'avaient pas été soumis au traitement hormonal, dont le cadre s'est manifesté seulement plus tard.

Summary. — Animals experimentally infected with *Leptospira ictero-haemorrhagiae*, strain « WIJNBERG », were treated with cortisone and ACTH.

An early appearance of a marked form of the anatomopathological and histological pattern of the disease was produced by minimal doses of hormones comparable to those used in human therapy. The agglutinin titre was increased relative to animals which had not been given the hormone treatment, in which the pattern did not appear until rather late.

Zusammenfassung. — Experimentell mit *L. ictero-haemorrhagiae* Wijnberg infizierte Tiere wurden von dem Verfasser mit Kortison und ACTH behandelt.

Kleinste Hormondosen, die denen bei der Behandlung von Menschen gebräuchlichen vergleichbar sind, haben das anatomisch-pathologische und histologische Bild der Krankheit verstärkt, wobei der Agglutinin-Spiegel sich gegenüber den nicht mit Hormonen behandelten Tieren erhöhte. Bei den letzteren zeigte sich das Krankheitsbild erst später.

(*) Ospite.

Le sindromi emorragiche di natura angiopsattorica e protrombinemica possono trovare nell'ACTH e nel cortisone elementi favorevoli sulle modificazioni dei complessi chimico-tessutali fisiopatologici e pertanto sul processo della diapedesi delle emazie e della resistenza dei microvasi (LUNEDI A., GIUSTI G. e MORANI G. A. (1)).

Una certa perplessità viene alimentata dal fatto che risultati totalmente opposti solitamente si ottengono nel gruppo delle porpore legate a malattie infettive dietro trattamento di ACTH e cortisone.

I tentativi di chiarificazione di questi difficili problemi sulla cosiddetta « resistenza » terapeutica e sulla comparsa dei cosiddetti « effetti non desiderati » o addirittura di effetti opposti a quelli desiderati, con l'eventuale aggravamento della sintomatologia che si vuole combattere, è di importanza evidente sia dal punto di vista clinico che da quello teorico.

L'interesse è ancora più evidente se si tiene presente il fatto clinico, apparentemente paradossale, della sindrome di Cushing la quale quasi sempre porta con sé una particolare fragilità vascolare con tendenza alle emorragie sia della cute (manifestazioni purpuree, petecchie, ecchimosi) sia delle vie genitali femminili.

D'altra parte se si considera la spiccata sensibilità alle infezioni degli addisoniani e la scarsissima resistenza agli stimoli tossici ed infettivi degli animali surrenectomizzati sperimentalmente, viene spontanea la supposizione che il surrene possa avere una certa importanza nella difesa antitossica ed antinfettiva.

Le conclusioni sperimentali non sembrano concordare però con quelle teoriche poichè solitamente ci prospettano gli effetti sfavorevoli della terapia cortisonica e corticotropa che, pur tenendo conto delle condizioni particolari in cui il lavoro sperimentale viene condotto, sarebbero dovuti ad un complesso di modificazioni tali da incidere sfavorevolmente sui fenomeni immunitari.

Pur con le dovute riserve appare diversa la situazione quando si prendono in esame i dati forniti dall'osservazione clinica: questa ci insegna che il cortisone, in determinate condizioni ed in casi ben definiti, può anche avere effetti favorevoli sul decorso dei processi infettivi e come tale trovare in detti determinati casi una specifica indicazione.

Numerosi ed importanti sono gli studi sperimentali eseguiti sugli effetti del cortisone e dell'ACTH nelle malattie infettive, mi limiterò a ricordare i principali.

Alcuni AA. hanno segnalato che il cortisone è attivo in senso aggravante sulla poliomielite solo quando si infettano animali suscettibili all'infezione, anche se parzialmente, mentre in nessun caso il cortisone per-

metterebbe all'infezione poliomielitica di evidenziarsi quando l'ospite è completamente refrattario [MILZER A. (2)].

Altri AA. avrebbero dimostrato che iniettando il cortisone è possibile ottenere nel topino adulto, di norma refrattario all'infezione, una virosi generalizzata da *Coxsackie*, quale solitamente non si riscontra che nel topino lattante.

Anche per quanto riguarda le infezioni batteriche i risultati delle ricerche sperimentali concorderebbero in linea di massima tra loro nel senso che in tutte le infezioni prese in esame, il cortisone abbrevierebbe il tempo di incubazione, aumentando sensibilmente la morbilità e determinando un decorso più tumultuoso e rapido ed un esito più frequentemente letale delle malattie. CAVALLERO C. (3) ha osservato inoltre che gli animali trattati con cortisone presenterebbero molto frequentemente infezioni apparentemente spontanee. Il fenomeno si manifesterebbe indipendentemente dalle modalità sperimentali e dalla specie animale in esperimento e solo con dosi di cortisone tali da indurre evidenti disturbi metabolici (diminuzione di peso, elevata azoturia, alterazioni istologiche nei diversi parenchimi) e dopo prolungamento della terapia.

Sulla guida pertanto degli esperimenti condotti finora da molti AA. mi sono proposto di studiare l'influenza del cortisone e dell'ACTH nelle infezioni sperimentali da *L. ictero-haemorrhagiae*, ceppo « Wijnberg », iniziando la terapia cortisonica e corticotropa al momento dell'inoculazione, per via intraperitoneale, di due cm³ di coltura di leptospire (*).

A tale scopo ho scelto 32 conigli sani dello stesso peso (di circa due chili ciascuno) ed ho inoculato in cavità peritoneale 2 cm³ di coltura di leptospire a ciascuno; altrettante cavie (dal peso di circa 400 g ciascuna) sono state inoculate (pure in cavità peritoneale) con 1 cm³ della stessa coltura di leptospire.

Gli animali sono stati divisi in quattro lotti di otto animali ciascuno (sia per i conigli che per le cavie).

Un primo lotto venne sottoposto a terapia cortisonica nella dose giornaliera di 5 mg per i conigli e 2,5 mg per le cavie (per via intramuscolare).

Un secondo lotto venne sottoposto a terapia corticotropa nella dose giornaliera rispettivamente di 1 e di 0,5 mg (per via intramuscolare).

Un terzo lotto venne contemporaneamente sottoposto a terapia cortisonica e corticotropa rispettivamente nelle dosi suricordate.

Un quarto lotto non venne sottoposto ad alcun trattamento ormonale.

(*) *L. ictero-haemorrhagiae*, ceppo « Wijnberg », è coltivato da diversi anni in Laboratorio e la sua virulenza è pertanto piuttosto scarsa.

Tutti gli animali sono stati tenuti alla stessa dieta ed alla stessa temperatura e la terapia è stata somministrata al mattino sempre alla stessa ora.

Nessun animale è morto, almeno nei giorni di osservazione.

All'ottavo giorno di inoculazione ho incominciato a controllare gli animali facendo piccoli prelievi quotidiani di sangue per la sieroagglutinazione: inoltre ho eseguito giorno per giorno l'autopsia su di un animale per lotto.

Al decimo giorno di inoculazione il tasso delle agglutinine, rispetto al ceppo di leptospire impiegato per l'infezione, ha raggiunto titoli di positività di $1/1.000.000$, negli animali trattati con gli ormoni, mentre negli animali non trattati la positività ha raggiunto nella stessa epoca solo il titolo di $1/1000$.

Nei giorni successivi è andata via via diminuendo la sieroagglutinazione negli animali trattati con gli ormoni, mentre è andata crescendo quella degli animali non trattati, fino al punto che alla quindicesima giornata gli animali non trattati hanno raggiunto titoli di $1/100.000$ ed alcuni anche di $1/1.000.000$ mentre gli animali trattati hanno subito una flessione fino a $1/1000$ ed anche fino a $1/100$.

Le autopsie eseguite sui diversi animali hanno fornito i seguenti rilievi:

Gli animali trattati, e soprattutto quelli trattati contemporaneamente con ACTH e cortisone, hanno presentato nei primi tre o quattro giorni di controllo quadri tipici di leptospirosi, infatti — per quanto non si sia osservata alcuna tinta itterica a carico della cute, mucose e sierose — il fegato era solitamente aumentato di volume seppur di consistenza pressochè normale con colorito tendente spesso al giallo arancione o addirittura al rossastro (*).

Nulla di particolare a carico dell'apparato digerente se non una lieve iperemia a carico del mesentere e dell'omento.

A carico dell'apparato respiratorio sono state riscontrate piccole chiazze emorragiche sottopleuriche con piccoli focolai emorragici anche in sede intrabronchiale e parenchimale (figg. 2 e 3).

I reni sono apparsi leggermente ingrossati e a volte anche edematosi.

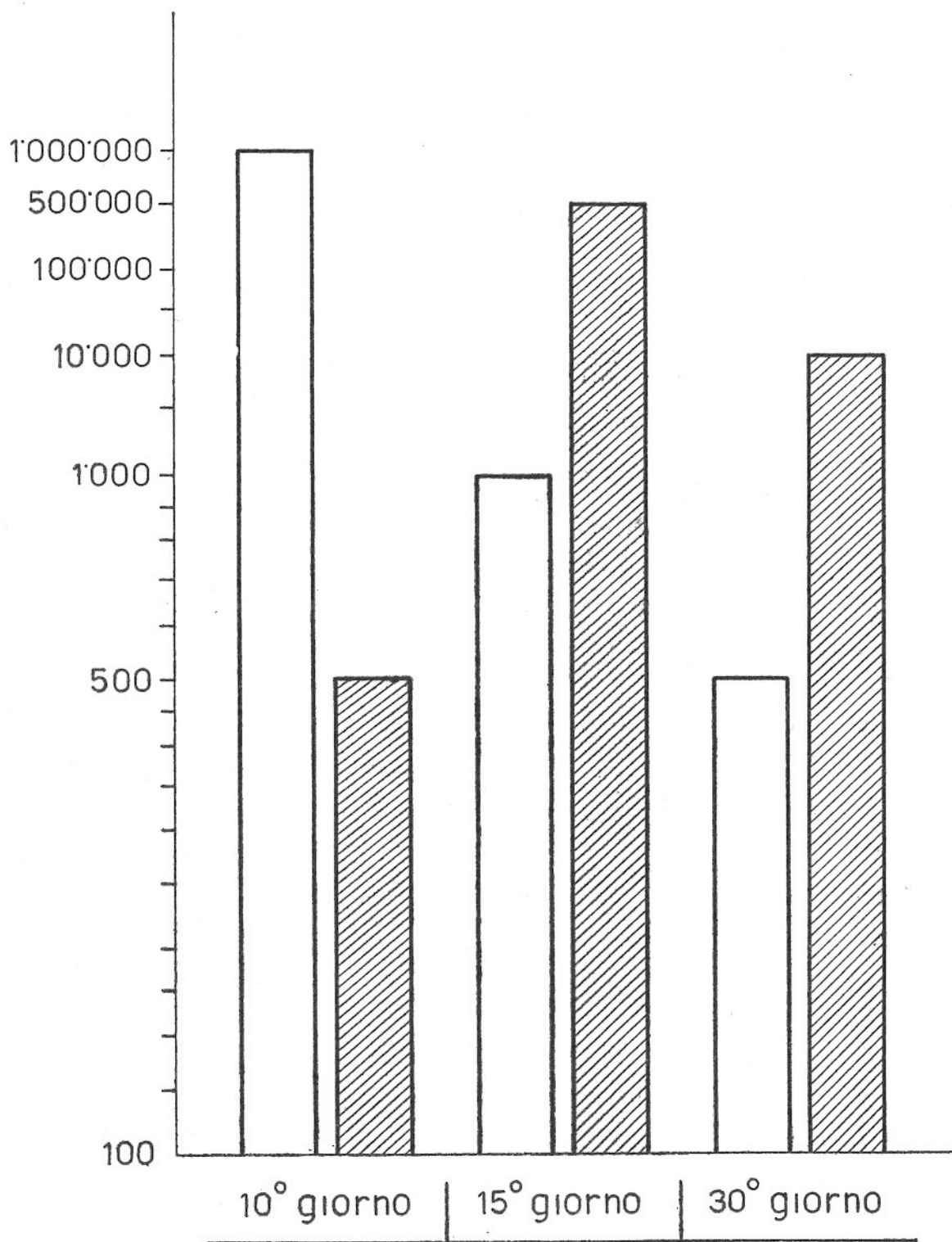
Nulla alle surrenali.

A carico invece degli animali non trattati, nei primi giorni di osservazione il quadro della malattia si presentava molto più attenuato nel senso che il fegato non si era ingrossato, nè era divenuto giallo-arancione;

(*) A carico del fegato di parecchi animali trattati con cortisone ed ACTH contemporaneamente, vennero riscontrati piccoli ascessi multipli.

l'apparato respiratorio non aveva chiazze emorragiche tipiche o solo rarissime (fig. 4); non è stato notato nulla a carico dell'apparato digerente; lieve iperemia a carico dei surreni.

I quadri anatomopatologici si invertirono verso la quattordicesima



Siero agglutinazione *L. ictero-haemorrhagiae* ceppo Wijnberg. Colonne bianche, dopo trattamento cortisonico e corticotropo degli animali. Colonne tratteggiate, senza alcun trattamento degli animali.

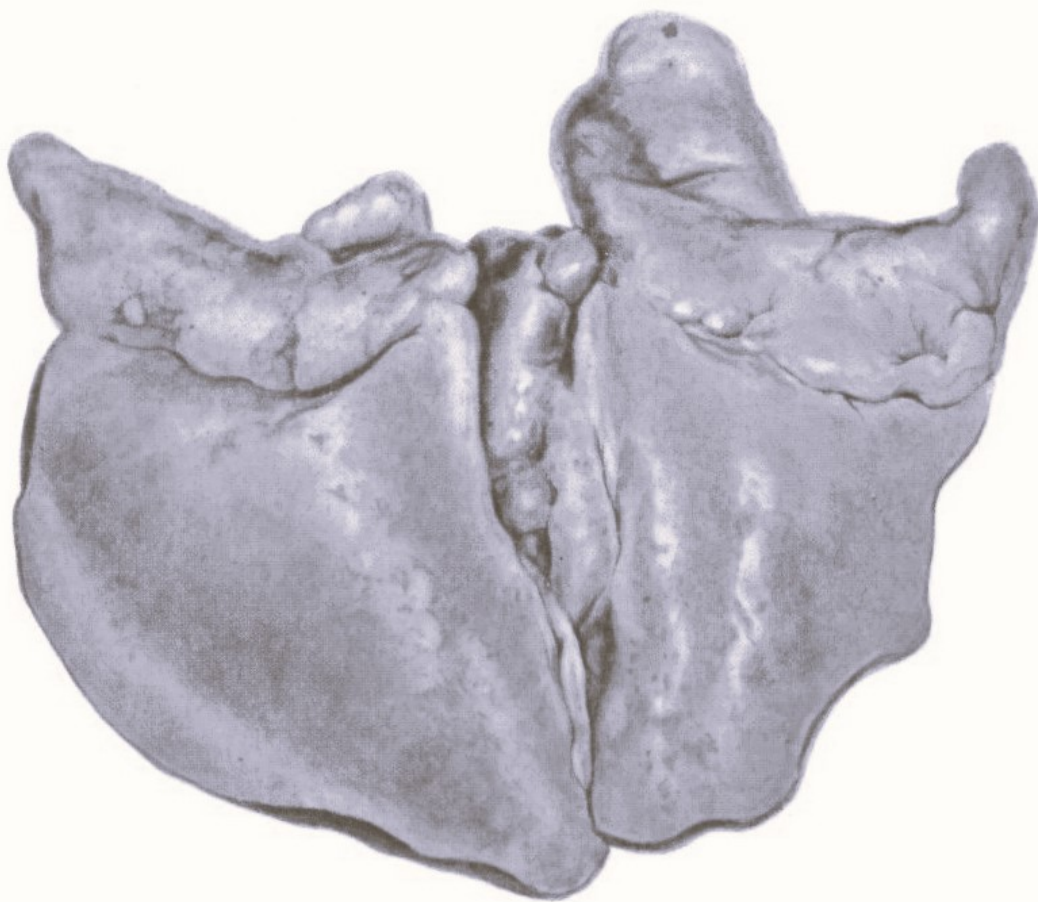


Fig. 1. - Polmone di coniglio infettato con leptospire senza essere sottoposto ad un trattamento cortisonico o corticotropico (undicesima giornata di infezione e trattamento).

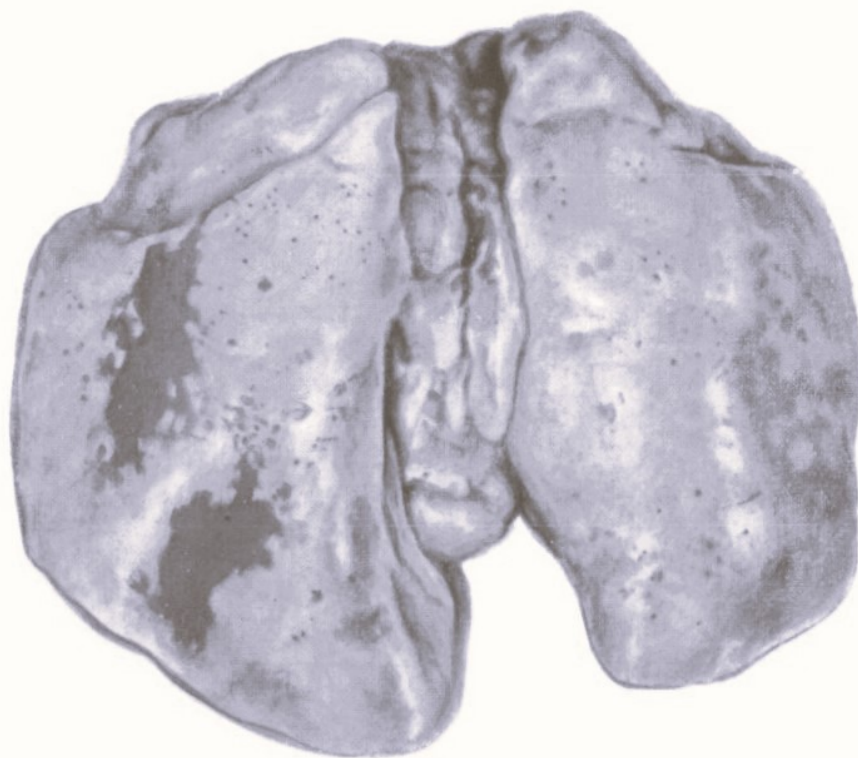


Fig. 2. - Polmone di coniglio infettato con leptospire e sottoposto a trattamento cortisonico (undicesima giornata di infezione e trattamento).



Fig. 3. - Polmone di coniglio infettato con leptospire e sottoposto a trattamento contemporaneo di ACTH e Cortisone (undicesima giornata di infezione e trattamento).

giornata dall'inoculazione quando incominciarono ad apparire nettamente più leggere le lesioni degli animali sottoposti a terapia ormonale e più accentuate invece quelle degli animali non sottoposti ad alcun trattamento terapeutico.

Per convalidare il quadro anatomopatologico ho eseguito ricerche istopatologiche. Nei primi giorni di osservazione nessuna alterazione degna di nota è stata osservata a carico del fegato di nessun animale.

A carico del tessuto polmonare sono state confermate le alterazioni vasali rilevate macroscopicamente. Infatti negli animali trattati con cortisone gli esami istologici hanno messo in evidenza nel polmone struttura alveolare normale con emorragie nelle cavità alveolari. In alcune zone gli alveoli contenevano un materiale omogeneo, debolmente acidofilo, non corpuscolato, da interpretare come liquido trasudatizio. Vasi venosi generalmente ampi e fortemente ripieni di sangue, normale l'aspetto dei bronchi nonostante una frequente desquamazione dell'epitelio di rivestimento presente ad occupare il lume bronchiale stesso. Diagnosi istologica: *polmone con emorragie a tipo alveolare e focolai di edema apparentemente non infiammatorio*.

Negli animali trattati con ACTH gli esami istologici hanno dimostrato tessuto polmonare in genere bene arieggiato con ristrette zone emorragiche nelle quali globuli rossi in discreto numero presenti nell'interno delle cavità alveolari. Vasi sanguigni generalmente dilatati. Globuli rossi ben conservati talora presenti nell'interno di alcuni lumi bronchiali. Diagnosi istologica: *polmoni con limitati focolai di emorragia alveolare*.

Negli animali trattati con ACTH e cortisone gli esami istologici hanno dimostrato tessuto polmonare con evidente caratteristica struttura alveolare e zone ad alveoli ampi, alternate ad arie meno espanse. In più punti stravasi emorragici nelle cavità alveolari e talvolta anche nei setti. Alcuni alveoli completamente ripieni di sangue. Sanguificazione dell'organo pressochè normale. Non modificazioni apprezzabili a carico dei vasi sanguigni. Non modificazioni dell'albero bronchiale ad eccezione di una desquamazione di alcuni tratti dell'epitelio della mucosa forse da interpretare come fenomeno postmortale. Diagnosi istologica: *polmone in parte enfisematoso con emorragie multiple prevalentemente alveolari*.

Negli animali non sottoposti ad alcun trattamento gli esami istologici hanno rilevato tessuto polmonare in genere leggermente iperemico con focolai emorragici assai limitati rappresentati da pochi globuli rossi presenti nelle cavità alveolari. Solo in qualche punto del tessuto polmonare limitati stravasi emorragici nei setti interalveolari. Diagnosi istologica: *polmone iperemico con limitati focolai emorragici*.

Gli esami istologici eseguiti sugli organi prelevati dagli stessi anima-

li in quattordicesima, quindicesima giornata di infezione hanno dato risultati completamente opposti nel senso che i focolai emorragici si sono attenuati o del tutto scomparsi nel tessuto polmonare degli animali sottoposti a trattamento ormonale, comparendo invece o accentuandosi nel tessuto polmonare degli animali non sottoposti a trattamento ormonale.

Da quanto sopra pare evidente che cortisone e ACTH, somministrati in dosi terapeutiche paragonabili a quelle cliniche comunemente in uso, stimolerebbero la formazione degli anticorpi in maniera piuttosto spiccata nelle infezioni sperimentali da leptospire anche se contemporaneamente si avrebbero più evidenti manifestazioni anatomopatologiche ed istologiche del quadro infettivo, manifestazioni che comunque andrebbero via via attenuandosi fino alla quasi completa risoluzione verso la quindicesima giornata di infezione.

Negli animali invece non sottoposti ad alcun trattamento ormonale, come dimostrerebbero le ricerche da me condotte, si avrebbe una molto più lenta formazione di agglutinine la quale culminerebbe solo verso la quindicesima giornata di infezione, quando cioè negli animali sottoposti a trattamento ormonale si avrebbe già una notevolissima flessione: altrettanto si può dire delle lesioni anatomopatologiche ed istologiche le quali comparirebbero solo verso la quattordicesima o quindicesima giornata di infezione.

Anche altri AA., come Fox C. A. e WHITEHEAD R. W. ⁽⁴⁾, DOUGHERTY T. F. e WHITE A. ⁽⁵⁾, CHASE J. H., WHITE A. e DOUGHERTY T. F. ^(6, 7) avrebbero osservato un aumento degli anticorpi in seguito a trattamento ormonale.

Dalle mie osservazioni pertanto risulta che il trattamento ormonale anticiperebbe tutte le manifestazioni inerenti alla infezione in corso: si avrebbe infatti accanto ad un più conclamato quadro anatomopatologico ed istologico una più spiccata formazione di agglutine; negli animali invece non sottoposti a trattamento ormonale tutto il quadro, per quanto non così conclamato, verrebbe ritardato di cinque o sei giorni.

BIBLIOGRAFIA

- (¹) LUNEDI A., GIUSTI C. e MORANDI G. A. - ACTH e cortisone e manifestazioni emorragiche, Symposium europeo sul Cortisone, Società Editrice Redi, Milano, 283 (1953).
 - (²) MILZER A. - J. Inf. Dis., 88: 54 (1951).
 - (³) CAVALLERO C. - Cortisone ed infezioni, Symposium Europeo sul cortisone, Società Editrice Redi, Milano, 33 (1953).
 - (⁴) FOX C. A. e WHITEHEAD R. W. - J. Immunol., 30: 51 (1946).
 - (⁵) BOUGHERTY T. F. e WHITE A. - Endocrinol., 35: 1 (1944).
 - (⁶) CHASE J. H., WHITE A. e DOUGHERTY T. F. - Proc. Soc. Exper. Biol. e Med., 56: 28 (1944).
 - (⁷) CHASE J. H., WHITE A. e DOUGHERTY T. F. - J. Immunol., 52: 101 (1943).
-