

17. Franco SCANGA - Azione della Penicillina sulla iperleucocitosi sperimentale da colchicina.

E' ammesso ormai da tutti che la penicillina anche somministrata a dosi superiori a quelle terapeutiche, non esercita in vivo alcuna azione a carico dei leucociti: la letteratura infatti non registra finora alcun caso di leucopenia nè di granulocitosi consecutivi alla terapia penicillinica.

Quanto alle prove *in vitro*, lo stesso Fleming sin dai suoi primi esperimenti nel 1929 (1-2) trovò che la diluizione 1:600 del liquido di cultura grezzo diminuiva la mobilità dei leucociti non più di quanto producesse il brodo nutritivo normale; successivamente Abraham e coll. (3) dimostrarono che soluzioni di penicillina contenenti 40-50 U. O. per mgr. alla diluizione 1:100 distruggevano i leucociti, mentre non rivelavano alcuna azione se diluiti 1:500. Ulteriori ricerche di Florey e Jennings (4), di Kee e Rake (5), di Robinson (6), hanno dimostrato che, se si adoperano soluzioni di penicillina molto più pure delle precedenti, si osserva che i leucociti rimangono attivi, pur usando soluzioni più concentrate.

Tuttavia la constatazione che la penicillina, anche in dosi massive, non esplica *in vivo* alcuna azione sul numero totale e relativo dei leucociti circolanti, non fa escludere in maniera assoluta che questo medicamento non possa esplicare lo stesso una qualche azione sui leucociti. Infatti Donatelli e Papini (7) compiendo una serie di interessanti ricerche sull'eventuale azione dei sulfamidici sui leucociti, trovarono che nè per dosi terapeutiche nè per dosi tossiche si aveva alcun'apprezzabile variazione nel numero e nella formula dei leucociti circolanti, cosa che del resto era anche risultato da mie precedenti ricerche (8).

Senonchè, secondo Donatelli e Papini, potrebbe anche darsi che i sulfamidici « colpiscano i leucociti in maniera più o meno notevole, ma che le perdite vengano compensate dai serbatoi degli elementi della serie bianca (midollo osseo, milza, ghiandole

linfatiche) in maniera che il numero degli elementi circolanti resti costante o vari scarsamente. In tale evenienza però i serbatoi della serie bianca per compensare gli eventuali deficit, verrebbero progressivamente a depauperarsi ».

Per la difficoltà a poter apprezzare quantitativamente nella milza e nel midollo osseo gli elementi della serie bianca, Donatelli e Papini pensarono di risolvere il problema agendo « con stimoli farmacologici in maniera da determinare una specie di spremitura di questi serbatoi e di mobilitare nel circolo la maggior parte dei leucociti disponibili. In tal maniera, facendo la conta dei leucociti in circolo dopo la spremitura dei serbatoi, si poteva avere una idea più esatta dell'azione dei sulfamidici, rimanendo in tal modo svelato anche un'eventuale depauperamento dei serbatoi ».

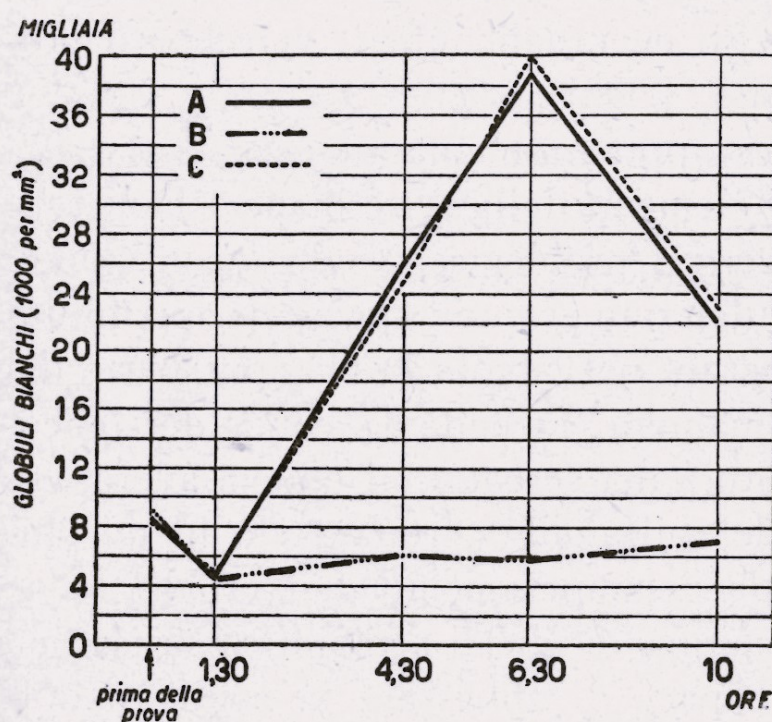
Per determinare la spremitura di questi serbatoi, essi usarono la colchicina, un alcaloide capace di abbassare la soglia midollare e mobilitare così un numero di leucociti corrispondente a 4 volte la quantità comunemente circolante. Durante l'iperleucocitosi colchicinica, « il midollo osseo appare svuotato dai leucociti. E' evidente che in caso di depauperamento di questi depositi, i leucociti che potranno passare in circolo per opera della colchicina saranno minori e quindi la conta di essi nel sangue ci potrà servire per dedurne l'eventuale azione ».

Ora appunto dalle interessanti ricerche di Donatelli e Papini è risultato che il trattamento sulfamidico inibisce la risposta iperleucocitaria alla colchicina, cioè, come abbiamo già rilevato, i sulfamidici pur non esplicando alcuna azione apprezzabile sul numero e sulla formula dei leucociti circolanti, diminuiscono notevolmente « la capacità dei serbatoi ematici a immettere in circolo granulociti ».

Ho creduto pertanto interessante ripetere questi stessi esperimenti per studiare se anche la penicillina, la quale è risaputo che non esplica nè con dosi terapeutiche nè con dosi massive, alcuna azione sul numero e sulla formula dei leucociti circolanti, potesse invece inibire o per lo meno semplicemente diminuire la risposta iperleucocitaria alla colchicina.

Per queste mie ricerche ho trattato complessivamente 4 conigli del peso medio di 2 kg., praticando le seguenti prove, riassunte nel grafico.

Prova I: Animali trattati 1 (controllo).



Si procede anzitutto alla conta dei globuli bianchi e quindi si pratica l'inoculazione della colchicina per via sottocutanea, nella dose di mgr. 2,5 *pro kilo* di peso corporeo. A vari intervalli di tempo si ripete la conta dei globuli bianchi e si rileva così che poco dopo la iniezione della colchicina si ha una marcata leucopenia, che dopo 1

h. e mezzo arriva sino a circa la metà dei globuli bianchi inizialmente presenti. Ma subito dopo il numero dei leucociti aumenta, sino a raggiungere dopo 6 h. e mezzo valori superiori al quadruplo di quelli iniziali; quindi la leucocitosi incomincia a diminuire.

Prova II: Animali trattati 1.

Al coniglio sono stati somministrati per via endomuscolare gr. 0,50 *pro kilo* di sulfamido-piridrina, ripetendo l'iniezione due volte al giorno e per 5 giorni. Quindi, previa conta dei globuli bianchi, si è proceduto all'inoculazione della colchicina, nella solita dose di mgr. 2,5 *pro kilo*. A vari intervalli di tempo è stato praticato il conteggio dei leucociti; conformemente ai risultati ottenuti da Donatelli e Papini, si constata che all'inoculazione della colchicina non corrisponde, come nell'animale controllo, alcun aumento di leucociti circolanti.

Prova III: Animali trattati 2.

I conigli sono stati inoculati per via sottocutanea ogni 8 h. e per 5 giorni con 2.000 U. O. *pro chilo* di peso corporeo. Ciascun animale pertanto ha ricevuto complessivamente 60.000 U. O. di penicillina. Queste quantità, rapportate ad un uomo del peso di

60 kg. corrispondono a 120.000 U. O. pro dose, a 360.000 U. O. pro die ed a 1.800.000 U. O. complessivamente somministrate. La conta dei globuli bianchi praticata all'inizio e dopo il trattamento non ha rivelato alcuna modifica apprezzabile.

Dopo 5 giorni di somministrazione della penicillina i due conigli sono stati inoculati come al solito con colchicina. Il comportamento dei leucociti in questi animali è stato identico a quello ottenuto nel coniglio controllo (prova I); cioè all'inoculazione dell'alcaloide è seguita una mobilitazione enorme dei leucociti dai serbatoi, come se gli animali non avessero subito alcun precedente trattamento.

Pertanto noi possiamo affermare che la penicillina, al contrario dei sulfamidici, neanche con dosi massive inibisce o diminuisce la risposta iperleucocitaria all'inoculazione della colchicina.

Rappresenta questa un'altra prova — se ancora ce n'era bisogno — dell'assoluta mancanza di tossicità della penicillina in vivo, anche con dosi superiori alle terapeutiche.

Roma - Istituto Superiore di Sanità — Laboratorio di batteriologia.

RIASSUNTO

L'A. studia l'eventuale azione della penicillina sulla iperleucocitosi sperimentale provocata nel coniglio mediante la colchicina e constata come la penicillina non modifica la risposta iperleucocitaria all'inoculazione dell'alcaloide.

RESUMÉ

L'Auteur étudie l'action éventuelle de la pénicilline sur l'iperleucocytose provoquée chez le lapin par l'usage de la colchicine et constate que la pénicilline ne modifie pas la réponse iperleucocytaire à l'inoculation de l'alcaloïde.

SUMMARY

The author investigates the eventual action of penicillin on the experimental iperleucocytosis produced in the rabbit by treatment with colchicin and establishes that penicillin does not modify the iperleucocytic response to the inoculation of the alkaloid.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Verfasser erforscht die etwaige Wirkung des Penicillins auf die experimentelle Hyperleukocytose, welche durch Colchicin im Kaninchen hervorgerufen wird, und beobachtet dass das Penicillin die Hyperleukocytose Reaktion nicht ändert, welche auf Impfung des Alkaloids folgt.

BIBLIOGRAFIA

- (¹) FLEMING A., On antibacterial action of the cultures of *Penicillium* with special reference to their use in the isolation of *b. influenzae*. Brit. J. Exper. Path., 10-226 (1929).
- (²) FLEMING A. Discussion on chemotherapy and wound infection. Proc. Roy. Soc. Med. 34 - 302 (1941).
- (³) ABRAHAM E. P., CHAIN E., FLETCHER C. M., GARDNER A. D., HEATLEY N. G., JENNINGS M. A. a. FLOREY H. W. Further observation on penicillin. Lancet 2 - 177 (1941).
- (⁴) FLOREY H. W. a. JENNINGS M. A. Some Biological properties of highly purified penicillin — Brit. J. Exper. Path. 23 - 120 (1942).
- (⁵) MCKEE C. M. a. RAKE G. Activity of penicillin against strains of pneumococci resistant to sulfonamide drugs. J. of Immun. 51 - 275 (1942).
- (⁶) ROBINSON H. J. Toxicity and efficacy of penicillin. — J. Pharmacol. a. Exper. Therap. 77-70 (1943).
- (⁷) DONATELLI L. e PAPINI A. L'azione dei derivati sulfamidici sui leucociti. Policlinico 47 (1940).
- (⁸) SCANGA F. Ricerche sistematiche sul meccanismo d'azione della Solfanilalfa-aminopiridina (Nota 1). Rend. Ist. Sup. San. IV - 111 - (1941).