

19. Tommaso LUCHERINI(*) ; Antonio PALA(**) — **Mio-endocardite allergica sperimentale. - Influenza inibitrice della piressia provocata sulla insorgenza del quadro isto-patologico di reazioni carditiche iperergiche.**

Riassunto. — Gli AA., dopo aver preso in considerazione la dottrina dell'allergia nella patogenesi della malattia reumatica e della artrite reumatoide, hanno studiato sperimentalmente la mio-endocardite iperergica nel coniglio.

Inoltre hanno voluto osservare l'influenza della piressia provocata sulla eventuale inizione della mio-endocardite stessa.

In base ai risultati delle loro ricerche concludono che la mio-endocardite iperergica viene inibita dalla febbre quando venga praticato agli animali un numero limitato di shock anafilattici.

Résumé. — Les AA., après avoir pris en considération la doctrine de l'allergie dans la pathogénie du rhumatisme articulaire aigu et de la polyarthrite chronique primaire, ont étudié expérimentalement l'endocardite hyperergique dans le lapin.

En outre, ils ont voulu étudier l'influence de la pyrexie provoquée sur l'inhibition éventuelle de l'endocardite elle-même.

Se fondant sur les résultats de leurs recherches, il en viennent à la conclusion que l'endocardite hyperergique est inhibée par la fièvre lorsqu'on fait subir aux animaux un nombre limité de chocs anaphylactique.

Summary. — The AA. after taking a survey of the doctrine of allergy in the pathogenesis of rheumatic fever and rheumatoidis arthritis, have investigated experimentally the hyperergic endocarditis in the rabbit.

They have also observed the influence of experimental pyrexia on a possible inhibition of endocarditis.

On the basis of the results of their investigations, they conclude that hyperergic endocarditis is inhibited by fever when the animals are subjected to a limited number of anaphylactic shocks.

(*) Direttore dell'Istituto di Semeiotica Medica dell'Università di Roma.

(**) Assistente ospedaliero.

Zusammenfassung. — Die Verfasser haben, unter Berücksichtigung der Lehre der Allergie bei der Pathogenese der akuten Rheumarthritidis und der chronischen primären Polyarthritidis, ein experimentelles Studium der hyperergischen Endocarditis im Kaninchen durchgeführt.

Sie haben ferner beobachten wollen, wie die experimentell hervorgerufene Pyrexie auf die eventuelle Inhibition der genannten Endocarditis einwirkt.

Auf Grund der Ergebnisse ihrer Untersuchungen gelangen sie zum Schluss, dass die hyperergische Endocarditis durch das Fieber inhibiert wird, wenn die Versuchstiere einer beschränkten Anzahl von anaphylaktischen Schocks unterzogen werden.

Il concetto che la malattia reumatica o « febbre reumatica » fosse legata alla dottrina infettiva ha dominato il campo nel primo trentennio del secolo XX.

Tale concetto ha rispecchiato i dati sperimentali ed anatomo-clinici che una lunga serie di ricercatori ha avuto campo di rilevare [Aschoff ⁽¹⁾, Fahr ⁽²⁾, Graeff ⁽³⁾, Klinge ⁽⁴⁾, Berger ⁽⁵⁾, ecc.].

Ma in tema di eziopatogenesi della malattia reumatica, dobbiamo d'altra parte non ignorare che altra dottrina ha negli ultimi decenni aperto nuovi orizzonti alla migliore conoscenza dei più dibattuti problemi intorno a tale argomento.

La dottrina dell'allergia è stata la nuova concezione infatti, che ha fatto balenare suggestive possibilità interpretative nel campo della patogenesi della malattia reumatica.

Già alcuni aspetti del quadro della malattia reumatica avevano in primo tempo colpito l'attenzione dei clinici. L'esplosione brusca delle

(¹) ASCHOFF L., Muench Med. Wchnsch, II, 1597 (1935).

(²) FAHR E., Ergeb. Inn. Med., 54 (1938).

(³) GRAEFF S., Rheumaprobem. Band., II, pag. 79, Thieme, Lipsia (1931).

(⁴) KLINGE F., in Berger W. e Hansen R. (ed.), Allergie, Leipzig Thieme (1940); Virchow's Arch., 279, 15 (1930); Idem, 278, 483 (1930); Idem, 284, 626 (1932); Der Rheumatismus, Berlin, Springer (1933).

(⁵) BERGER, citato da CAPUANI G. F., Allergia e malattie allergiche, ed. « Minerva Medica », Torino (1945).

manifestazioni articolari, il loro carattere di fugacità e di flussionarietà, la comparsa di manifestazioni cutanee (urticaria ed eritema) [Coburn ⁽⁶⁾, Holt e Mc. Intosh ⁽⁷⁾], analoghe in gran parte a quelle a genesi sicuramente « allergica », come, per esempio, nella *malattia da siero* [Muller ⁽⁸⁾], avevano fatto sospettare che fra stati di *ipersensibilità* e *malattia reumatica* potessero esistere degli stretti rapporti. [Frugoni ⁽⁹⁾; Scherf ⁽¹⁰⁾; Lichtwitz L. ⁽¹¹⁾; Comroe B. J. ⁽¹²⁾]. E' merito però della patologia sperimentale aver portato contributi importanti in questo campo, alcuni dei quali riteniamo opportuno ricordare brevemente.

Magrassi ⁽¹³⁾ in Italia ha dimostrato che la presenza di un « focus » streptococcico (con streptococchi provenienti da individui affetti da reumatismo articolare acuto) crea in animali uno stato di ipersensibilità, per cui dopo un certo tempo, la sola presenza di tale « focus » nell'organismo oppure la reinoculazione di streptococchi uccisi, provoca nelle strutture mesenchimali degli stessi animali (articolazioni, connettivo periarticolare, endocardio, muscoli, ecc.), un quadro isto-patologico singolarmente simile a quello del reumatismo umano.

Recentissimamente Cavelti F. A. ⁽¹⁴⁾ mediante inoculazione in animali (ratti e conigli) di una miscela di streptococchi uccisi più emulsione di tessuti (cuore, connettivo, muscoli scheletrici) ha ottenuto alterazioni

⁽⁶⁾ COBURN A. F., *The Factor of Infection in Rheumatic State*; Baltimore William and Wilkins (1931).

⁽⁷⁾ HOLT e MC INTOSH, citati da RICH.

⁽⁸⁾ MUELLER, citato da CAPUANI G. F., *Allergia e malattie allergiche*, ed. « Minerva Medica », Torino (1945).

⁽⁹⁾ FRUGONI C., « Allergia ed artropatie » in *Boll. e Atti Acc. Lanciaiana* (1935); « Allergia e reumatismo articolare » in *Pensiero Medico*, n. 8 (1938); « La clinica delle infezioni focali », *Attualità di terapia medica*, Milano Ed. Industrie Grafiche Stucchi (1937).

⁽¹⁰⁾ SCHERF D., *Clinique et traitement des affections cardiaques et vasculaires*, ed. Roth et C., Lausanne (1942).

⁽¹¹⁾ LICHTWITZ L., *Pathology and Terapy of Rheumatic Fever.*, New York Grume and Statton (1944).

⁽¹²⁾ COMROE B. J., *Arthritis and allied Conditions*, Philadelphia, Lea (1947).

⁽¹³⁾ MAGRASSI F., *Acta Rheumatologica*, 5, 2 (1933).

⁽¹⁴⁾ CAVELTI F. A., *Schweiz. Med. Woch.*, 4, 83 (1948).

delle valvole cardiache, specie della mitrale, che somigliano molto alle alterazioni tissurali del reumatismo.

Altri autori hanno sperimentalmente ottenuto la formazione di una flogosi allergica o mediante una sola iniezione di sangue di reumatici [Andrei e Ravenna (¹⁴)] o mediante iniezione di tossina difterica in animali non sensibilizzati [[Geronne (¹⁵)], oppure mediante inoculazione di una brodocultura di streptococchi emolitici [Locatelli (¹⁶)]. Bieling (¹⁷) (1931-1932) rilevò che cavalli ripetutamente inoculati con germi, per la produzione degli immuno-sieri, presentavano tutte le alterazioni caratteristiche delle malattie reumatoidi (endocardite verrucosa cronica, miocardite granulomatosa, compromissione dei muscoli scheletrici, artriti e periartriti croniche gravi).

Secondo Bieling, molte specie di batteri possono costituire i fattori responsabili di sensibilizzazione nel determinismo delle malattie reumatiche nell'uomo, benchè gli streptococchi e i bacilli t.b.c. abbiano la massima importanza.

Le manifestazioni cardiache ed articolari non vanno comunque attribuite alle proprietà patogene primarie di tali germi, ma vanno considerate l'espressione di una alterata reattività insorta a seguito della ripetuta esposizione all'azione dei germi suddetti.

Klinge (⁴) e Chini (¹⁸) contemporaneamente (1930-1931) riuscirono a dimostrare, con tecniche differenti ma con intenti e risultati sovrapponibili, che la introduzione ripetuta in animali per via parenterale di proteine eterogenee (siero di cavallo) provocava in essi stati di ipersensibilità denunciati dalla comparsa di una reazione essudativa-produttiva del mesenchima. Tale reazione si poteva più chiaramente mettere in evidenza nei tessuti articolari e periarticolari, qualora si portasse su tali tessuti un intenso stimolo con l'introduzione nelle articolazioni di sostanze chimiche quali etere e cloroformio (Chini) o mediante la reinoculazione endo-articolare dell'antigene sensibilizzante (Klinge).

(¹⁴) ANDREI e RAVENNA, Boll. I. S., Milanese, fasc. 3 (1934).

(¹⁵) GERONNE, Wien. Med. Wchnsch, n. 14 (1930).

(¹⁶) LOCATELLI, Riv. Idro Climat., 15, 529 (1932).

(¹⁷) BIELING R., Ann. Tomark. Fond., 2, 26 (1932); Rheumaproblem, Band. II, pag. 20, Thieme, Lipsia (1931).

(¹⁸) CHINI V., Boll. I. S. Milanese, 14, 657 (1933).

I reperti isto-patologici in tali esperienze mostravano processi reattivi del connettivo collageneo (necrosi fibrinoide) con successiva proliferazione di elementi mononucleari e di eosinofili, ed una evoluzione del processo, varia per intensità e durata, verso la sclerosi. In alcuni casi l'aspetto di tali proliferazioni cellulari ricordava molto da vicino i tipici noduli di Aschoff, che erano già stati descritti come caratteristici della malattia reumatica.

E tali reperti interessavano non solo le articolazioni (col moltiplicarsi del numero di shock si poteva realizzare il quadro dell'artrite cronica), ma tutte le strutture del mesenchima comprese quelle del miocardio e dell'endocardio.

« Il reumatismo umano è una reazione di ipersensibilità del mesenchima di fronte ad allergeni vari: batterici, proteici, ecc. » (Klinge).

Non mancarono conferme a queste vedute, come pure non mancarono opposizioni. E così è stato affermato dai primi autori che si occuparono dello studio del granuloma reumatico (Aschoff, Fahr, Graff), che non si poteva parlare di identità ma solo di somiglianza tra il vero nodulo classico ed i noduli sperimentalmente ottenuti negli animali con sensibilizzazione unica o multipla, mentre si potevano raffrontare come simili i primi stadii del quadro istopatologico sperimentale e spontaneo, cioè lo stadio della necrosi fibrinoide. Inoltre Aschoff ha considerato i reperti sperimentali (noduli) non come espressione di stato allergico ed ha negato che le manifestazioni cliniche del reumatismo siano da attribuirsi all'allergia. Roessle⁽¹⁹⁾ invece ha interpretato i reperti ottenuti sperimentalmente come simili ai veri corpi di Aschoff dell'infezione reumatica umana; e dello stesso parere si son mostrati Vaubel⁽²⁰⁾ e Junghans⁽²¹⁾. Al lume delle moderne vedute i fondamenti istopatologici della malattia reumatica poggiano quindi sui pilastri della flogosi reattiva iperergica, la quale colpisce il tessuto mesenchimale nei suoi distretti non soltanto cutanei, vasali, articolari, ma anche in quelli mio-endocardici. Infatti l'endocardite verrucosa reumatica, è, come è noto, caratterizzata istologicamente dalle tre classiche fasi: inizialmente dal rigonfiamento fibrinoide

(¹⁹) ROESSLE, citato da URBACH e da CAPUANI.

(²⁰) VAUBEL E., Beitr. z. path. anat. u. z. allgm. path., 89 374 (1932),

(²¹) JUNGHANS E., Beitr. z. path. Anat. u. z. allgm. path., 82, 467 (1933-34).

del connettivo valvolare sottoendocardico; successivamente da una attiva proliferazione con caratteri del tessuto di granulazione riferibile per i suoi elementi costitutivi al nodulo di Aschoff; infine dalla trasformazione fibroblastica, cui segue la sclerosi dei veli valvolari.

Secondo Allen e Sirota ⁽²²⁾ le lesioni valvolari dell'«endocardite terminale» sono tipicamente costituite da prominenze di collagene valvolare degenerato e rigonfio, occasionalmente commisto a varie quantità di siero, fibrina, piastrine, e cellule del sangue, provenienti dai vasi della valvola divenuti permeabili oppure erosi. Esse non corrispondono cioè a formazioni trombotiche depositate sulla valvola dal sangue circolante entro le cavità cardiache come si crede comunemente. Le lesioni valvolari della cosiddetta endocardite terminale (endocarditis degenerativa verrucosa) non sono necessariamente terminali e possono osservarsi nel corso di un gran numero di malattie tanto acute che croniche: tumori maligni, scompenso di cuore, operazioni di gran mole, polmonite, glomerulonefrite acuta e subacuta, embolia polmonare, pielonefrite acuta suppurativa, colite ulcerativa, occlusione coronarica, periarterite nodosa, cardiopatia congenita, ecc. Possono riscontrarsi poi in corso di malattie che conducono a morte in pochi giorni: ciò significa che il loro sviluppo non richiede un processo morboso generale di lunga durata. In molti casi la malattia generale volge a guarigione con conseguente guarigione anche della lesione valvolare. La lesione guarita ha l'aspetto di un nodulo fibroso oppure di un ispessimento appena prominente in prossimità del bordo libero valvolare (il cosiddetto ispessimento senile o tensivo). La lesione guarita, in rapporto alla sua sporgenza ed al conseguente svantaggio emodinamico, mostra a sua volta una tendenza alla degenerazione ricorrente.

La lesione attiva è di regola primitivamente degenerativa piuttosto che infiammatoria; il termine di «endocardiosi» è quindi da preferire. La genesi va riferita aspecificamente a fattori vari da soli od in combinazione: allergia, ipovitaminosi C, sovraccarico emodinamico, sclerosi valvolare.

v. Albertini ⁽²³⁾, in base a ricerche sperimentali con Grumbach, formulò una concezione unitaria, per cui l'*endocardite reumatica*, l'*endocardite ulcerosa* e l'*endocardite lenta*, sono manifestazioni diverse di una

⁽²²⁾ ALLEN A. C. e SIROTA J. H., Am. J. Path., 6, 1025 (1944).

⁽²³⁾ v. ALBERTINI, Hel. Med. Act., 11, 256 (1944).

stessa infezione, dipendenti dal diverso reciproco influenzarsi dei due fattori fondamentali nella produzione dei processi infettivi, ossia la « virulenza » e la « resistenza ».

Gonzales e Lotomajer (1943) ⁽²⁴⁾ occupandosi della classificazione e della patogenesi delle endocarditi, considerano tali forme morbose come *malattie allergiche*. Secondo tali autori se il soggetto reagisce *iperergicamente* l'infiammazione evolve verso la cicatrice attraverso manifestazioni valvolari verrucose (endocardite verrucosa od iperergica); se l'individuo è in condizioni di *anergia* allora la lesione valvolare volge verso la fase ulcerosa con stato setticemico della malattia (endocardite ulcerosa od ipoergica). La forma di endocardite iperergica sarebbe dovuta alla reazione antigene-anticorpi nel tessuto cardiaco con infiammazione sierosa.

Ci sembra anche opportuno ricordare altre due manifestazioni endocardiche, i cui legami con i fenomeni di ipersensibilità sembrerebbero evidenti. Vogliamo alludere cioè alla sindrome descritta da Libmann-Sacks ⁽²⁵⁾, denominata *endocardite verrucosa atipica*, che si differenzia dalla comune forma verrucosa reumatica soltanto per una maggiore estensione e per una distribuzione meno uniforme, ma che riconosce una struttura istologica sostanzialmente identica. Una tale endocardite è stata inizialmente descritta in casi di lupus eritematoso acuto diffuso e di periarterite nodosa, ossia in connessione con processi morbosi la cui genesi viene attualmente riferita dai più ad un meccanismo allergico. Allo stesso gruppo di affezioni legate a stati di ipersensibilità vanno infine ricordate sia l'*endocardite parietale fibroplastica* descritta da Loeffler ⁽²⁶⁾ e caratterizzata da una costante coesistenza di una eosinofilia ematica, come pure l'*endocarditis muralis lenta* di Torres. In questi ultimi anni importanti ricerche sperimentali hanno dimostrato la riproducibilità a mezzo di antigeni aspecifici in animali sensibilizzati di alterazioni isto-patologiche nel miocardio e nell'endocardio sovrapponibili a quelle della malattia reumatica.

Recentemente (1945) documenti sperimentali sulla patogenicità del presunto « virus reumatico » vengono citati da Mac Neal e suoi collabora-

⁽²⁴⁾ GONZALES e LOTOMAYER (1943); riportato in Schweiz. Med. Wchnsch., n. 11, 16, 1025 (1946).

⁽²⁵⁾ LIBMAN E. e SACKS B., Arch. Int. Med., 33, 701 (1924).

⁽²⁶⁾ LOEFFLER, Schweiz. Med. Wchnsch., n. 16, pag. 427, 22, 4 (1944).

tori Blevins Anne, Slavkin Alice e Scalen Hellen ⁽²⁷⁾. Questi AA. hanno filtrato attraverso un filtro Mandel un campione di liquido pericardico ottenuto da un soggetto morto per cardite reumatica acuta. Il filtrato batteriologicamente sterile così ottenuto è stato inoculato per vie endovenosa in una serie di conigli i quali poi vennero uccisi a varia distanza dall'iniezione. Le sezioni rivelarono dei foci infettivi nel miocardio, in una o più valvole cardiache e nelle arterie polmonari.

Le alterazioni valvolari erano caratterizzate dall'edema, dalle produzioni verrucose e specialmente dalla concomitante attività iperplastica e riparativa dell'endotelio e del tessuto connettivo. L'endocardite verrucosa sperimentale così prodotta non era di solito fatale. Tali alterazioni sono state riprodotte dai suddetti AA. in serie attraverso 15 gruppi successivi di conigli mediante trasporto di sangue. Numerose iniezioni di controllo sono state eseguite in conigli inoculati endovena con sangue umano normale, con liquido allantoideo normale, con virus vaccinici, con virus Theiler, con virus dell'influenza, senza che si riproducessero lesioni cardiache identificabili con quelle consecutive ad inoculazione di « virus reumatico ». Mac Neal e collaboratori non traggono però alcuna conclusione da questo loro risultato circa eventuali rapporti del virus con la oscura etiologia della malattia reumatica.

Dobbiamo però a Rich e Gregory ⁽²⁸⁾ (1943) una serie di particolari ed interessanti ricerche sperimentali sul problema patogenetico dell'endocardite come processo allergico. Detti Autori, nell'intento di provare l'eventuale genesi allergica della periarterite nodosa, sensibilizzarono con una loro particolare tecnica 36 conigli, e procurarono a questi animali, dopo un tempo congruo dell'iniezione sensibilizzante, uno o più shock anafilattici reiniettando una minima quantità di antigene. Gli AA. notarono la comparsa di lesioni vascolari simili a quelle della malattia spontanea umana « periarterite nodosa ».

Ma ebbero la sorpresa di constatare in 11 dei 36 conigli (e non escluderò che la percentuale dei reperti poteva essere maggiore con una più particolare attenzione portata sulle lesioni endocardiche) la presenza di modificazioni strutturali nell'endocardio e nel miocardio degli animali

⁽²⁷⁾ Mc NEAL e COLL., Science, 101, 405, 20 april 1945, J.A.M.A., vol. 128, n. 7.

⁽²⁸⁾ RICH J. E. e GREGORY A. R., Bull. of John Hopkins Hospital, 2, 65 (febbraio 1943); Idem, 4, 239 (ottobre 1943); Idem, 75, 115 (1944).

trattati. In un secondo lavoro dello stesso anno Rich e Gregory si occuparono specificatamente del problema dell'endocardite allergica e, con la stessa tecnica del primo lavoro, sottoposero nove conigli a fasi ricorrenti di sensibilizzazione (con siero di cavallo) e di scatenamento. Notarono in conseguenza vari tipi di lesioni, in diverso stadio di evoluzione, (oltre alle lesioni perivascolari a tipo di periarterite nodosa e miocardiche aspecifiche) sia nei veli valvolari e nell'endocardio parietale all'inserzione delle valvole, sia nel miocardio immediatamente sottostante a tali zone.

Le lesioni consistevano in un edema del collagene (necrosi fibrinoide), in una proliferazione di elementi mononucleari istiodi che alle volte si organizzavano a tipo di nodulo; e finalmente, negli animali più a lungo sensibilizzati e sottoposti a shock non mortali, una tendenza alla fibrosi ed alla sclerosi. L'esame macroscopico alle volte rilevava un edema dei veli valvolari e la presenza di piccole nodosità simili a quelle dell'endocardite verrucosa reumatica.

Aggiungeremo ancora che Fox e Jones ⁽²⁹⁾ rilevarono dal canto loro, dopo shock da siero in conigli sensibilizzati, alterazioni delle arterie coronarie simili a quelle dell'arterite reumatica umana, come pure infiltrazione eosinofila del miocardio.

In un'altra serie di esperienze fatte nel 1948 Hawn e Janeway ⁽⁴⁷⁾ hanno iniettato, per via endovenosa in 60 conigli maschi, dosi massime singole di albumina serica cristallizzata di bue, di gamma-globulina serica di bue altamente purificata e di siero di bue sterile.

I suddetti AA. hanno rilevato da tali esperienze che lo stato di ipersensibilità, determinatosi negli animali (non in tutti) a seguito del trattamento, provoca lesioni varie ma analoghe nei diversi lotti di animali sottoposti alla sensibilizzazione ora con gamma-globulina, ora con siero-albumina cristallizzata, ora con siero di bue sterile.

Dal lato istologico risultarono i segni di una marcata valvulite e di una miocardite, e le fibre collagene e muscolari del cuore erano rigonfie, frammentate e poco tingibili.

In alcuni animali si rilevò un'estesa infiltrazione linfo-monocitaria dell'intima e degli strati sub-intimali dei vasi polmonari maggiori, dei grandi vasi del cuore, delle arterie mesenteriche. Erano anche presenti proliferazioni di fibroblasti, di leucociti polinucleati e di eosinofili.

⁽²⁹⁾ FOX R. A. e JONES L. R., Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 55, 294 (1944).

⁽⁴⁷⁾ HAWN G. V. Z. and JANEWAY G. A., J. Exper Med., 85, 571 (1948).

Negli animali sensibilizzati con gamma-globulina erano maggiori le lesioni a carico dei reni i quali, nei conigli uccisi dopo 2-3-4 settimane dalla sensibilizzazione, subirono una sclerosi glomerulare senza segni di flogosi cronica.

In altri animali furono trovati accumuli focali di monociti e cellule linfatiche nella sotto-sierosa sinoviale delle articolazioni.

Gli antigeni sensibilizzanti scomparvero dalla circolazione entro 1-2 settimane e subito dopo comparvero gli anticorpi, ed, in quasi tutti gli animali, si riscontrarono alterazioni nei tessuti riferibili a stati di ipersensibilità.

Tali reperti sono risultati simili a quelli ottenuti da altri AA. con siero di cavallo.

Con tali sperimentazioni si è dunque dimostrato [Urbach e Gottlieb⁽³⁰⁾] come le iniezioni ripetute di proteine e la successiva esposizione a stimoli aspecifici provochino la comparsa di una flogosi iperergica diffusa a tutto il mesenchima, con alterazioni localizzate caratteristiche, costituite da una componente degenerativa e da una proliferativa, del tutto simili a quelle riscontrabili nel reumatismo umano [cit. da Lucherini e Cecchi⁽³¹⁾]. Noi siamo partiti dallo studio dei risultati delle ricerche di Rich e Gregory⁽²⁸⁾, per intraprendere una serie di esperienze volte: 1) all'osservazione dei fenomeni di ipersensibilità del miocardio e dell'endocardio di fronte alle introduzioni ripetute di proteine; 2) a saggiare l'eventuale influenza inibitrice su tali fenomeni a mezzo della piresia provocata.

PRIMO GRUPPO DI RICERCHE SPERIMENTALI

Dobbiamo vivamente ringraziare il Direttore dell'Istituto Superiore di Sanità prof. D. Marotta che con la sua larga ospitalità ci ha permesso di eseguire questo lavoro.

In questa prima serie di esperienze si sono adoperati sei conigli il cui peso oscillava tra i 1700-2000 g.

(Ci siamo regolati nella condotta dell'esperimento sugli schemi di Rich e Gregory⁽²⁸⁾ con qualche modifica suggerita via via dall'esperienza stessa).

⁽³⁰⁾ URBACH e GOTTLIEB, Allergie, London, Heinemann (1946).

⁽³¹⁾ LUCHERINI T. e CECCHI E., Rend. Ist. Sup. San., 11, I (1948).

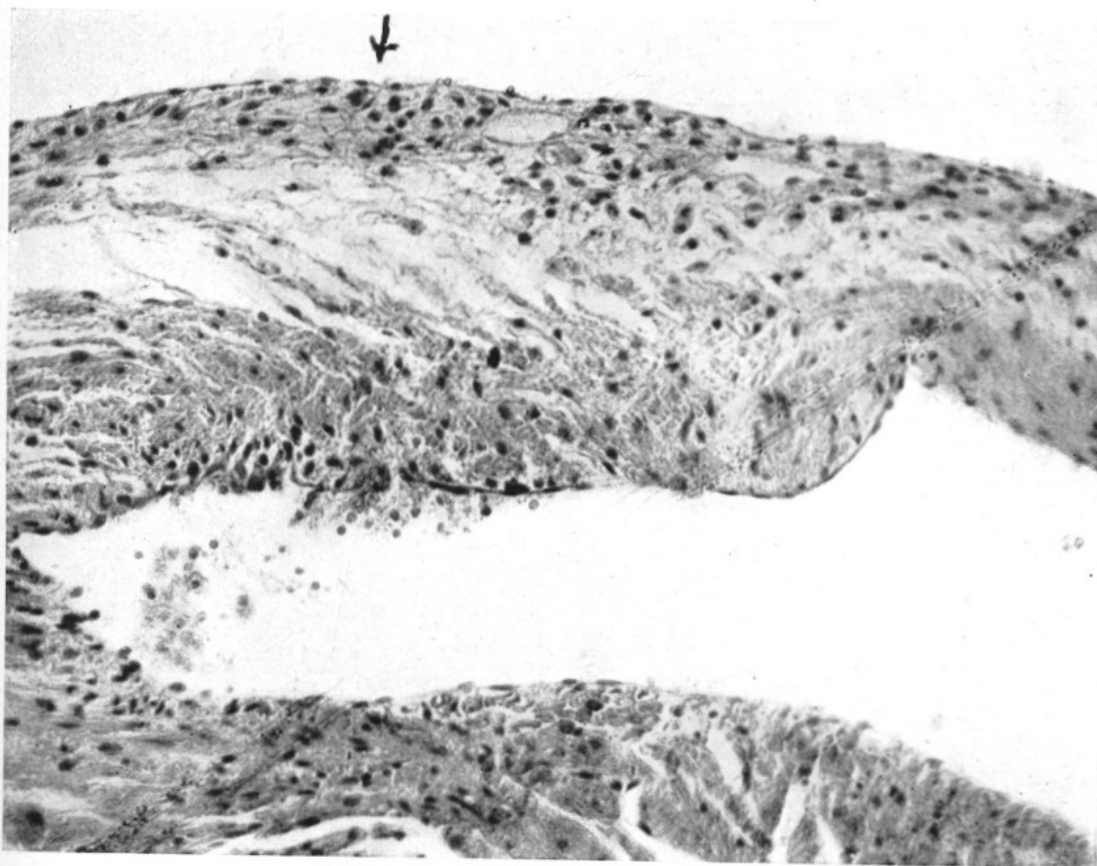


Fig. 1 - Coniglio B2. Endocardio edematoso con infiltrazione eosinofila in corrispondenza della freccia.

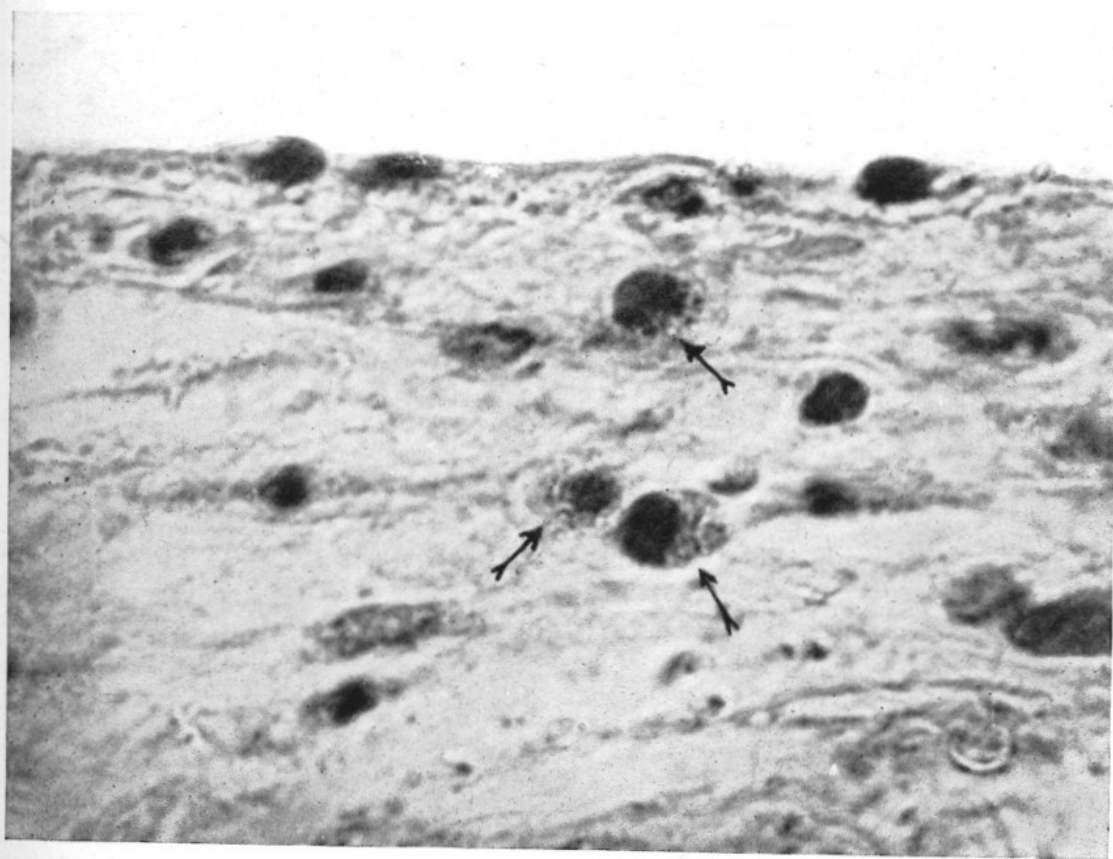


Fig. 2 - Coniglio B2. Dettaglio della figura precedente. Si osservano chiaramente tre polinucleati eosinofili immersi nel connettivo edematoso.

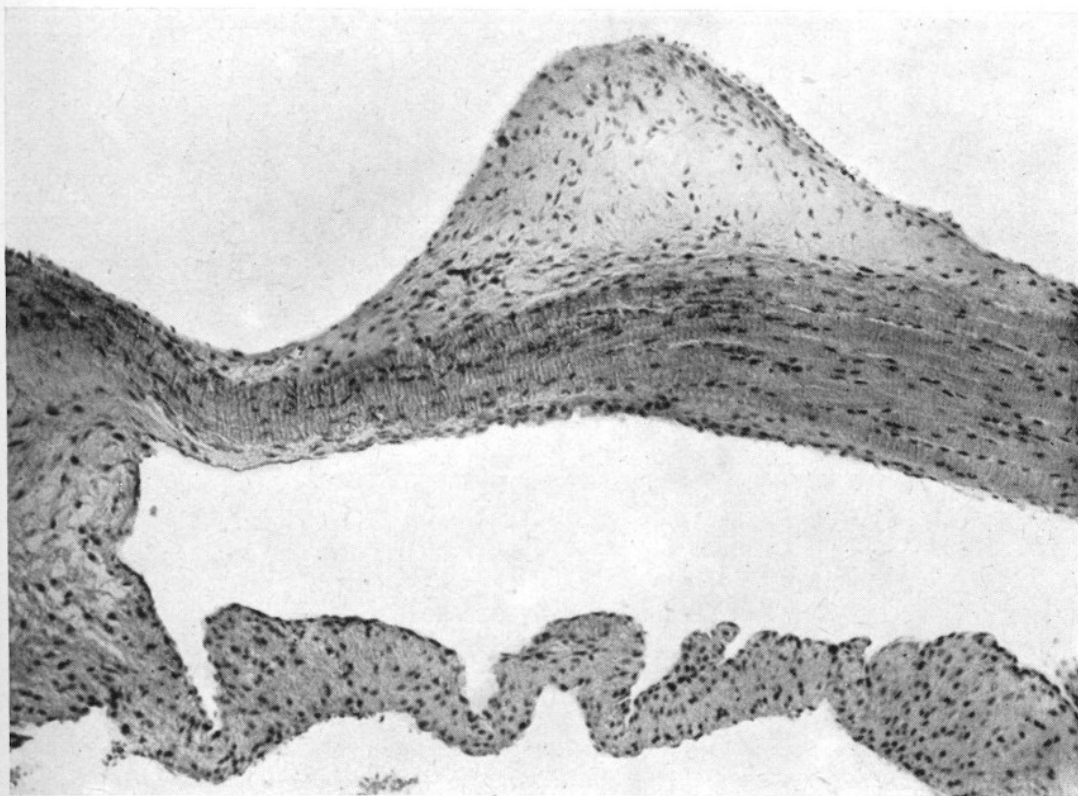


Fig. 3 - Coniglio B2. Formazione nodulare estrinsecantesi dal lembo di una valvola.

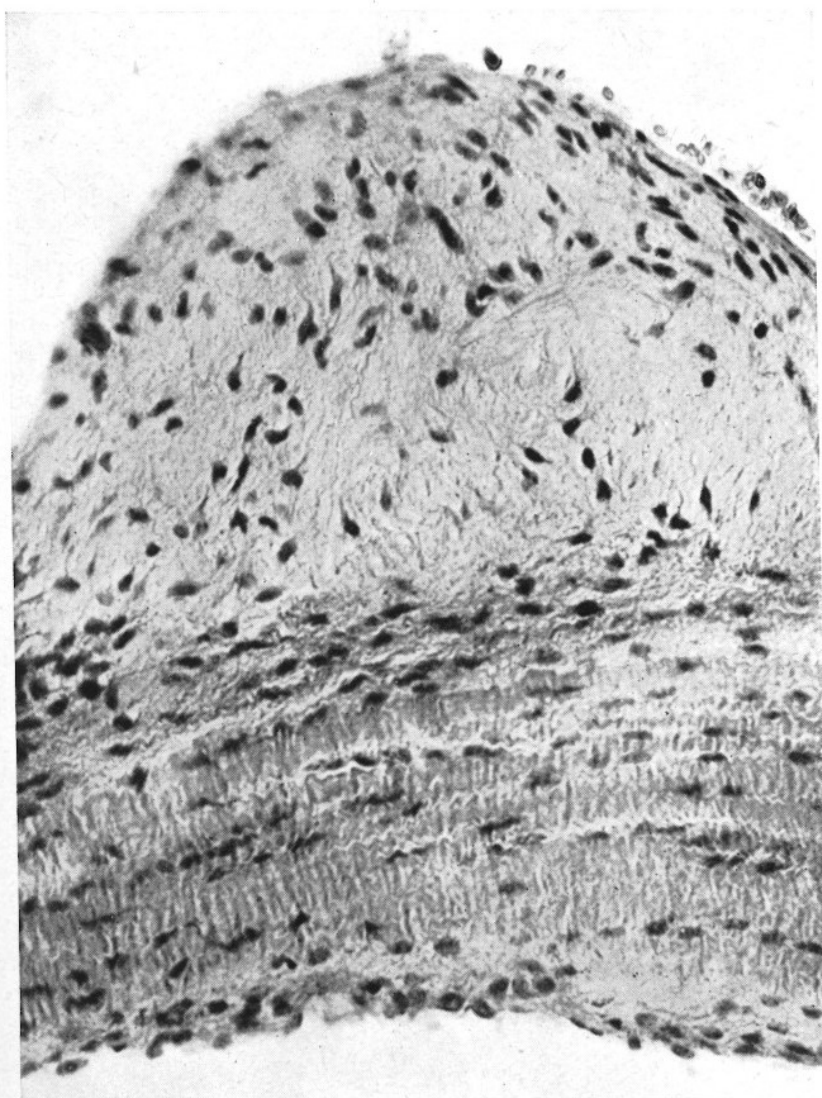


Fig. 4 - Coniglio B2. Dettaglio della figura precedente. Il nodulo è costituito da un connettivo rilassato, nelle cui maglie appaiono elementi istiocitari e fibroblastici.

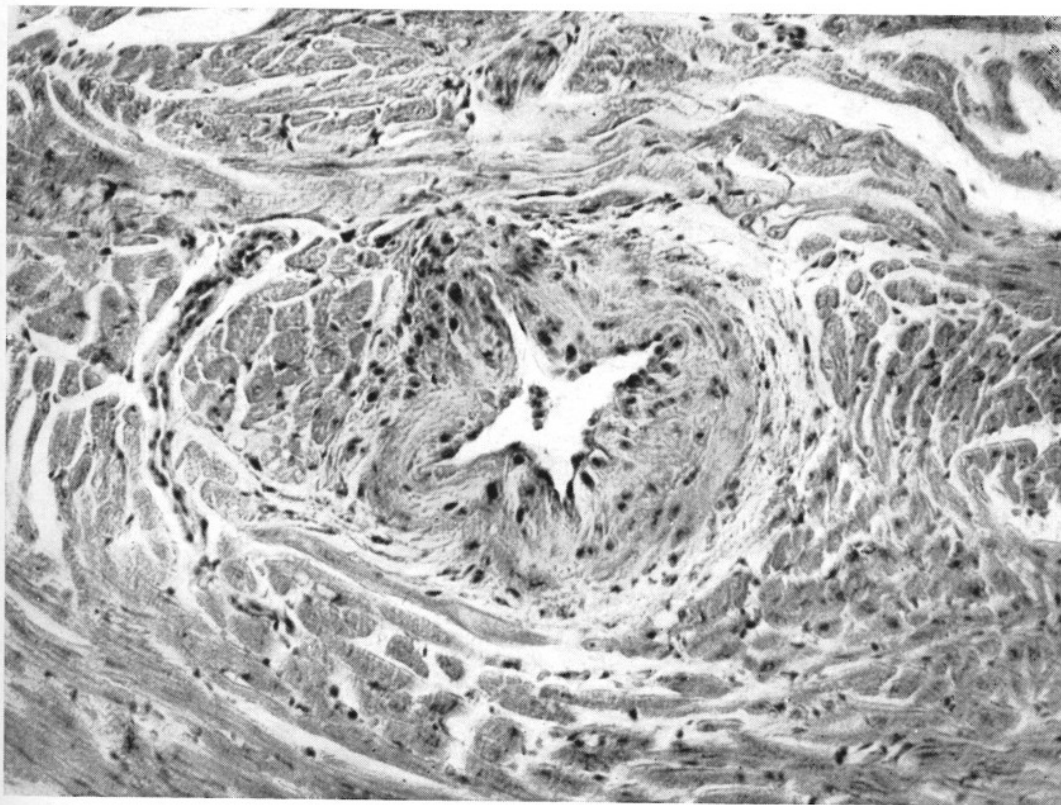


Fig. 5 - Coniglio B2. Vaso miocardico. La parete negli strati esterni appare considerevolmente omoginizzata.

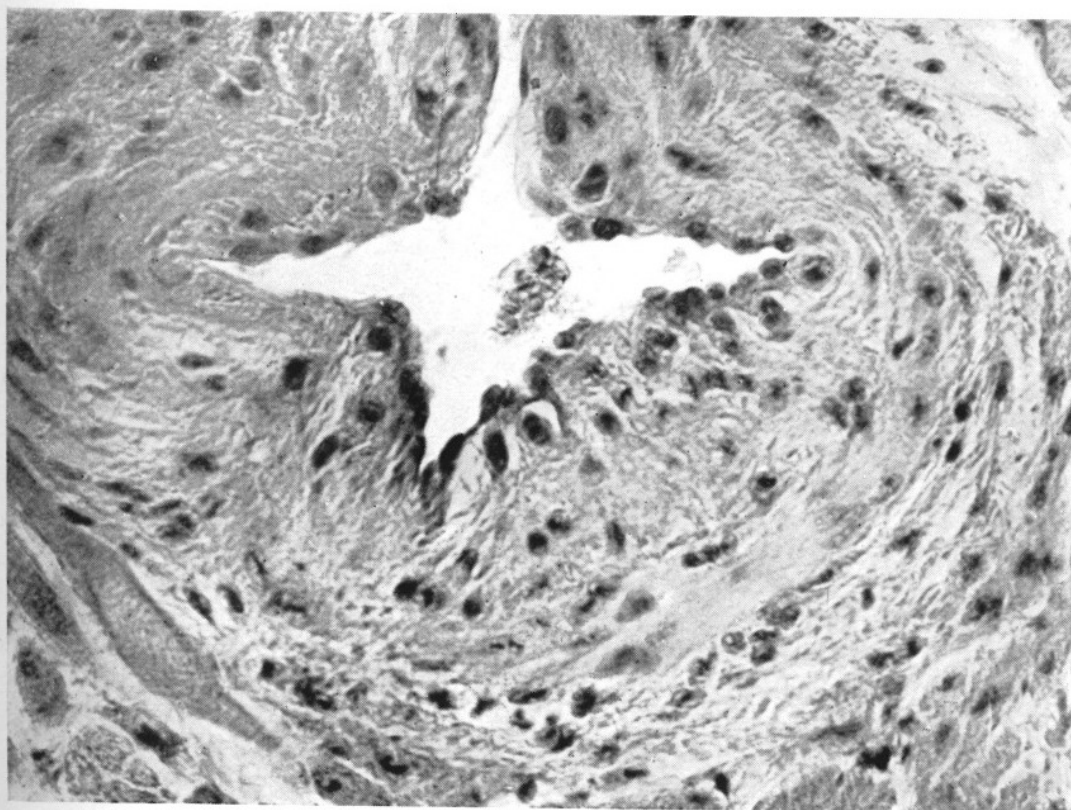


Fig. 6 - Coniglio B2. Dettaglio della figura precedente. L'omoginizzazione della parete vasale appare sostenuta da un processo di imbibizione plasmatica che dissocia gli elementi fibrillari della parete stessa.

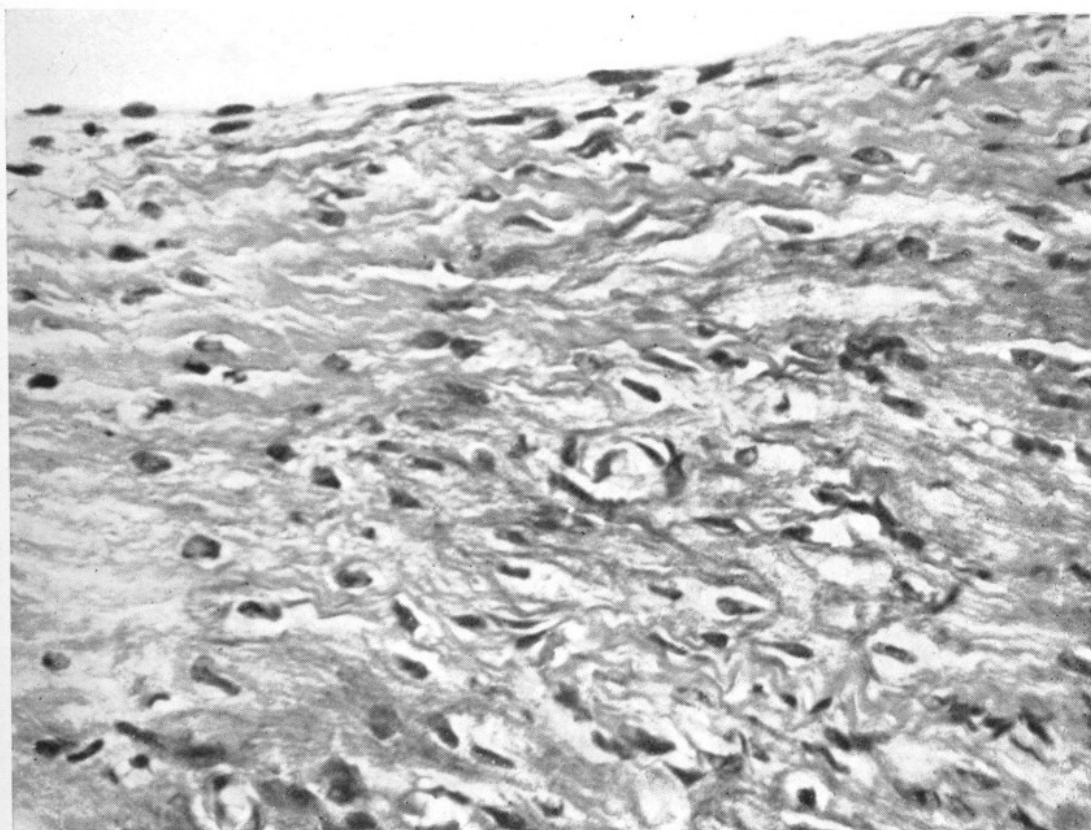


Fig. 7 - Coniglio R2. Spiccato stato di edema alla base di impianto di una lacinia valvolare.



Fig. 8 - Coniglio R2. Capillari decorrenti tra le fibrille miocardiche in stato di ectasia e congestione assai intense.



Fig. 9 - Coniglio G2. Base di una valvola che presenta un discreto stato infiltrativo.

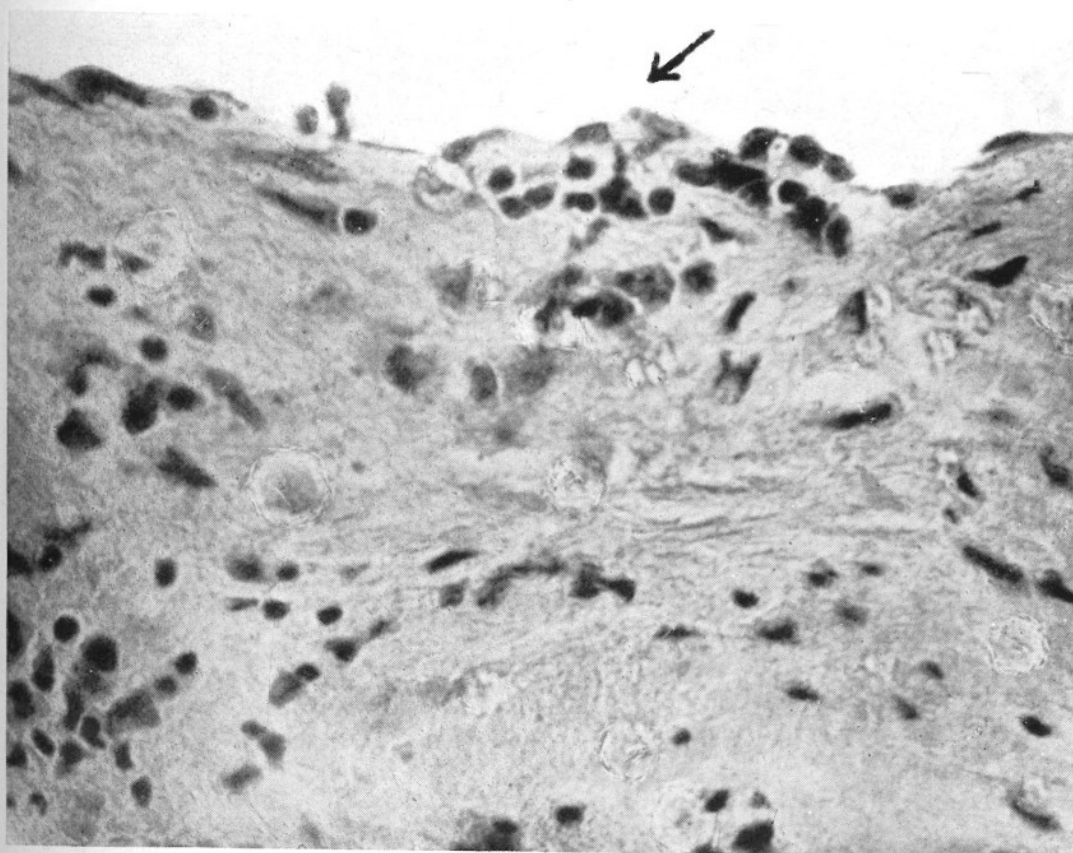


Fig. 10 - Coniglio G2. Dettaglio della figura precedente. Oltre l'infiltrato linfo-monocitario dello strato sotto endocardico è palese un edema omogeneo della stessa zona.

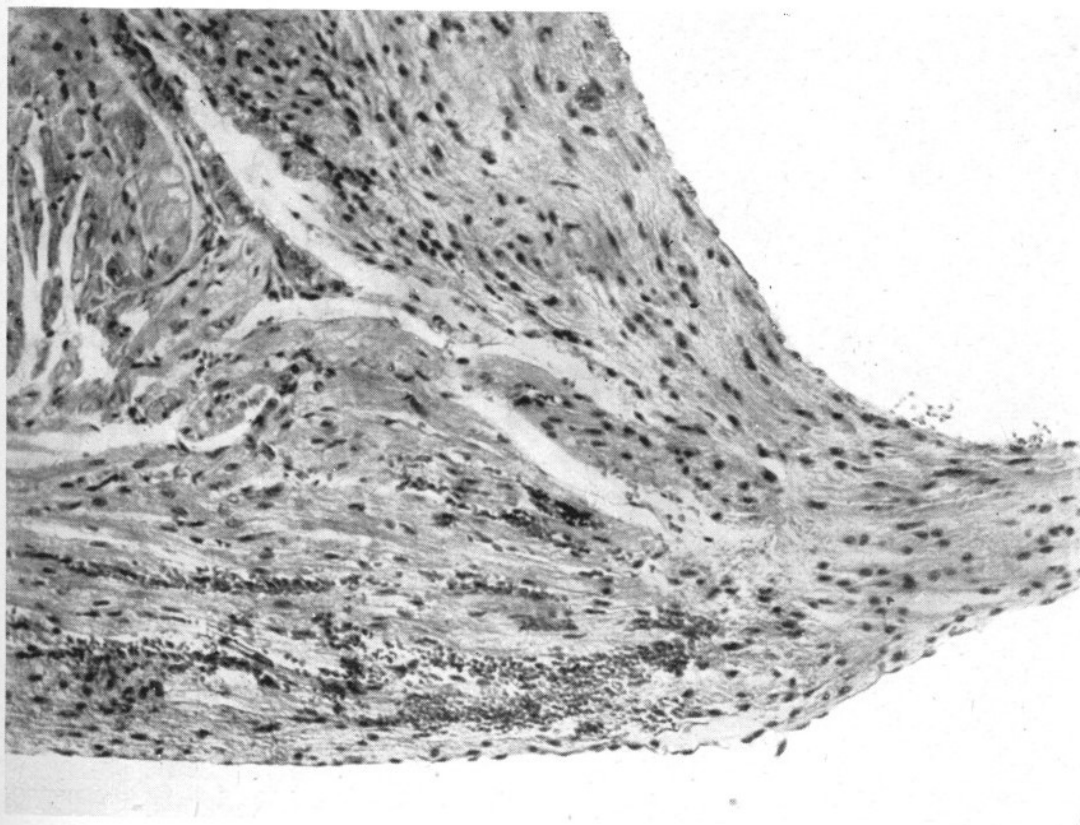


Fig. 11 - Coniglio G1. Muscolo papillare nella zona di impianto di una lacinia valvolare. Iperemia ed edema del tessuto muscolare.

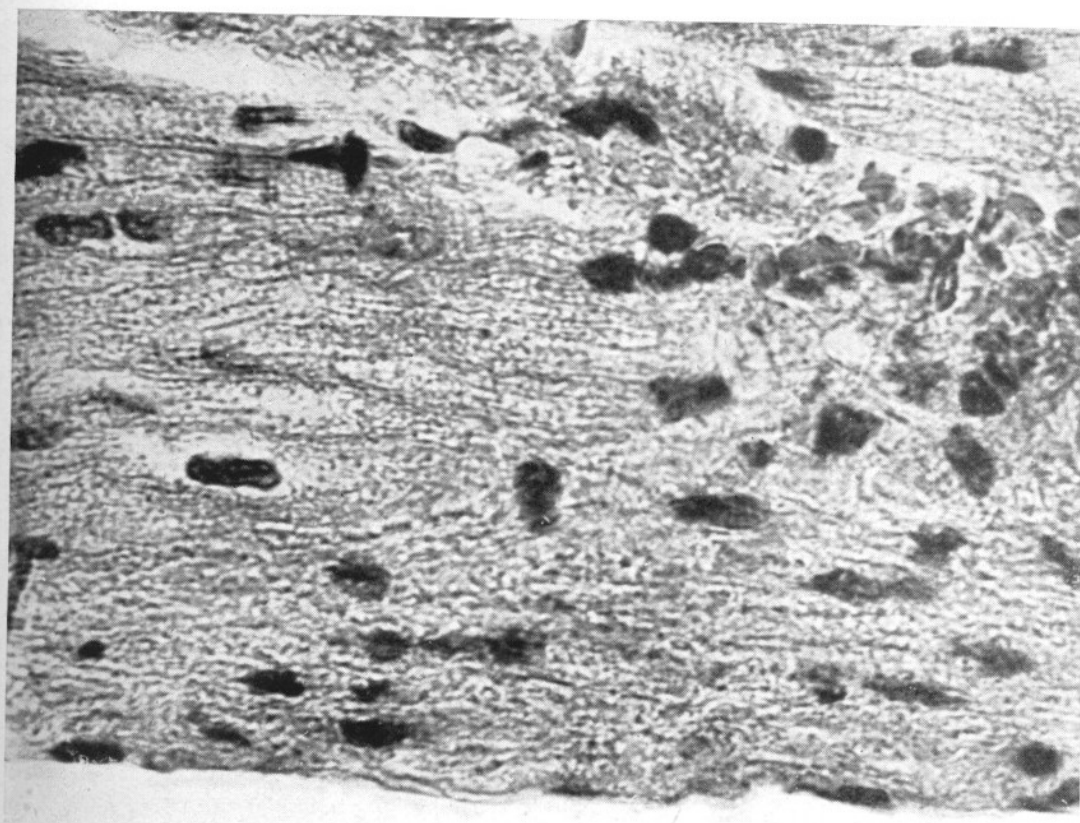


Fig. 12 - Coniglio G1. Tessuto muscolare con forte imbibizione plasmatica.

Tutti i conigli hanno ricevuto per via endovenosa una iniezione sensibilizzante di siero normale di cavallo (10 cm^3 pro chilo di peso dell'animale): l'iniezione veniva praticata con la massima lentezza.

A partire dal secondo giorno gli animali erano osservati attentamente per sorprendere la presenza di eventuale rash cutaneo sulle orecchie. Fu controllata la temperatura rettale, considerandola patologica al di sopra dei $39,5\text{ C}$. Al 17° giorno dalla sensibilizzazione gli animali hanno ricevuto, sempre endovena, un cm^3 di siero normale di cavallo. Tutti gli animali mostrarono segni rapidi ma fugaci di sofferenza, abbattimento, polipnea e qualcuno perdita di feci. Due giorni dopo tale iniezione scatenante di siero (19° giorno dalla prima iniezione sensibilizzante) nuova introduzione, in tre dei sei conigli, di 10 cm^3 di siero endovena per kg di peso. Tutti e tre i conigli, nonostante l'estrema lentezza dell'iniezione, morirono per shock dopo 5 minuti dall'iniezione. Gli altri tre conigli ricevettero il giorno seguente (20° giorno dalla prima iniezione sensibilizzante e terzo giorno dalla prima scatenante) un altro di cm^3 di siero endovena per esplorarne l'eventuale risposta. Non seguì nei tre conigli superstiti alcuna reazione. Dopo 15 minuti da tale iniezione si procedette alla ulteriore iniezione endovena di 10 cm^3 di siero pro kg per ciascun animale sempre con estrema lentezza: non comparve alcun segno di sofferenza. Nel giorno seguente questa ultima iniezione massiva di siero e per 5-6 giorni ancora si sorvegliò la comparsa di eventuale rash cutaneo e la temperatura rettale. Al 7° giorno dall'ultima iniezione di 10 cm^3 pro kg endovena (27° giorno dalla prima sensibilizzazione), uno dei tre conigli venne ucciso onde allestire preparati istologici secondo la tecnica che diremo. Al 14° giorno dall'ultima iniezione di siero di 10 cm^3 pro kg endovena un altro dei tre conigli ricevette 2 cm^3 di siero endovena. Piccolo e fugace abbattimento e breve polipnea. Il giorno dopo venne ucciso e si allestirono i preparati istologici. L'ultimo coniglio ricevette pure al 14° giorno dall'ultima iniezione di 10 cm^3 di siero pro kg, (34° dalla prima iniezione sensibilizzante) 2 cm^3 di siero endovena. Nessun disturbo apparente. Il giorno dopo (15° dall'ultima iniezione di 10 cm^3 pro kg), ricevette endovena un altro cm^3 di siero per esplorarne l'eventuale ulteriore risposta. Nessuna manifestazione di sofferenza apparve. Quindici minuti dopo ricevette endovena 10 cm^3 di siero normale pro kg. Sette giorni dopo l'ultima (3°) iniezione di siero di 10 cm^3 pro kg (42° giorno dalla iniziale

TABELLA A.
SINOTTICA DELLE RICERCHE SPERIMENTALI

Conigli	G I O R N A T E D I E S P E R I E N Z A										
	Temperatura: mattina (m) sera (s)										
	I	II	III	IV	V	VI	XI	XVII	XIX	XX	XXI
	m	s	m	s	m	s	m	s	m	s	m
R 1 gr. 1700	I. sensibil. 10 cc/kg. siero cav. endovena	40 40	39,9 40	40 40 rash	40 40	39,9 40		I. scaten. 1 cc. siero endovena lieve shock	II. sensibil. 10 cc/kg. siero endovena. Morte per shock		
G 1 gr. 1500	I. sensibil. 10 cc/kg. siero cav. endovena	40,1 40	39 39,1	39,9 40 rash	40 39,9 rash	39,8 39,9 rash	test cutaneo 0,1 di siero intrader. ++ edema pomfo dopo 24 h.	I. scaten. 1 cc. siero endovena lieve shock	II. sensibil. 10 cc/kg. siero endovena. Morte per shock		
B 1 gr. 1500	I. sensibil. 10 cc/kg. siero cav. endovena	38,8 38,9	39 39,1	39,8 40	39,8 39,5	39,5 39,6		I. scaten. 1 cc. siero endovena lieve shock	II. sensibil. 10 cc/kg. siero endovena. Morte per shock		
G 2 gr. 1550	I. sensibil. 10 cc/kg. siero cav. endovena	39,2 39,3	39,1 39,1	39,9 39,8	39,7 39,7	39,5 39,5		I. scaten. 1 cc. siero endovena lieve shock	II. sensibil. 1 cc. siero endovena; dopo 15' 10 cc/kg. endovena II. sensibil. 1 cc. siero endovena; dopo 15' 10 cc/kg. endovena II. sensibil. 1 cc. siero endovena; dopo 15' 10 cc/kg. endovena	39,9 40	
R 2 gr. 1600	I. sensibil. 10 cc/kg. siero cav. endovena	39 39,1	39,1 39,1	39,9 40	40 40	40 39,5		I. scaten. 1 cc. siero endovena lieve shock			40 40 piccolo rash
B 2 gr. 1700	I. sensibil. 10 cc/kg. siero cav. endovena	39,1 39,1	39,8 39,7	39,5 39,7	40,1 40,2 rash	39,9 39,7 rash		I. scaten. 1 cc. siero endovena lieve shock			39,8 39,7

Segue: TABELLA A. SINOTTICA DELLE RICERCHE SPERIMENTALI

Conigli	G I O R N A T E D I E S P E R I E N Z A										
	Temperatura: mattina (m) sera (s)										
	XXII m s	XXIII m s	XXIV m s	XXV m s	XXVII	XXXIV	XXXV	XXXVI m s	XXXVII m s	XL m s	XLII
R 1 gr. 1700											
G 1 gr. 1500											
B 1 gr. 1500											
G 2 gr. 1550	39,7 40	39,5 39,1	39,3 39,5	39,1 39,5	ucciso						
R 2 gr. 1600	39,8 40 piccolo rash	40 39,5	39 39,1	39 39,5	test cutaneo: 0,1 di siero intradermo +++ eritema edema, pomfo dopo 24h	II. scaten. 2 cc. siero endovena shock	ucciso				
B 2 gr. 1700	40 39,8	39,3 39,5	39 39,2	38,7 39	test cutaneo: 0,2 di siero intradermo +++ edema arrossamento e necrosi dopo 36h	II. scaten. 2 cc. siero endovena	III. sensib. 1 cc. siero endovena; dopo 15' 10 cc/kg. endovena	39,8 39,8	39,5 39,6	39,5 39,8	Morte con sintomi di enterocolite emorragica

prima iniezione e 22° dalla seconda iniezione sensibilizzante di 10 cm³ pro kg) l'animale morì con segni di enterocolite acuta emorragica.

NOTA SULLA TEMPERATURA ED IL RASH

La temperatura rettale salì fin anche di 0,5-1 grado nei primi giorni dopo la prima sensibilizzazione e dopo le successive sensibilizzazioni, ma non in tutti gli animali trattati. Pure in alcuni animali comparve, sulla faccia glabra delle orecchie, un piccolo rash di colorito rosso pallido della durata in genere di 24-48 ore. In alcuni conigli (in tre) abbiamo saggiato lo stato di ipersensibilità con un test cutaneo di 0,1-0,2 cm³ di siero intradermico (fenomeno di Arthus) con esito positivo. (Formazione di pomfo con una zona circostante eritematosa; in un coniglio necrosi superficiale).

Di ogni animale morto per shock od ucciso veniva subito praticata l'autopsia. Si esaminavano i visceri e si prelevava il cuore. Veniva esaminato macroscopicamente, con l'aiuto di una lente, lo stato delle valvole. Poi venivano asportate, con appositi tagli, le valvole atrio-ventricolari con gli anelli valvolari corrispondenti, i pilastri valvolari ed il miocardio immediatamente adiacente.

I pezzi venivano messi in soluzione di formalina al 10% od in liquido di Zenker-formolo ed i preparati venivano colorati sia all'ematosilina-eosina, sia al Weigert-fibrina per le fibre elastiche, sia al Mallory per il connettivo.

Le modalità tecniche da noi seguite sono annotate nella tabella A.

REPERTI ISTOLOGICI

Coniglio R1. — Trattato con iniezione sensibilizzante e con la scatenante alla distanza di 17 giorni (vedi tabella A).

Reperto istologico. — Nessuna particolare alterazione a carico del pericardio. Il tessuto muscolare è in ogni sua parte di aspetto normale. Così pure il connettivo interstiziale. Normale è ugualmente la struttura dei vasi, sia in quelli di maggior calibro che nei capillari. E' tuttavia da rilevare uno spiccato stato congestizio soprattutto evidente nei muscoli papillari.

Coniglio G1. — Trattato e morto come R1 (vedi tabella A).

Reperto istologico. — Nessuna particolare alterazione a carico del pericardio. Il tessuto muscolare si presenta piuttosto rilassato (vedi fig. 13). Le fibrille appaiono in talune zone come leggermente dissociate fra loro. Nella zona sotto-endocardica, in corrispondenza dei muscoli papillari, tale dissociazione prende un aspetto particolarmente notevole. Si tratta di un processo di edema che ha interessato tutti i componenti istogeni della regione (vedi fig. 11-12). Al processo di imbibizione edemigena si accompagna, sempre nella stessa regione, una sensibilissima congestione vasale. A carico delle corde valvolari e delle valvole stesse non si mette al contrario in evidenza alcun particolare segno di sofferenza.

Coniglio B1. — Trattato e morto come il coniglio R1 e G1 (vedi tabella A).

Reperto istologico. — Il quadro istologico si presenta normale in tutti i suoi componenti. Sia nel pericardio, sia nel miocardio, sia nell'endocardio mancano segni di particolari deviazioni morfologiche dal quadro normale. Ugualmente è da dirsi per quanto può specificatamente riferirsi al connettivo, ai vasi e alle valvole.

E' però da rilevare una considerevole congestione, particolarmente evidente nei piccoli vasi.

Coniglio R2. — Trattato con prima iniezione sensibilizzante e con scatenamento dopo 17 giorni. Nuova sensibilizzazione e successivo scatenamento dopo 14 giorni (vedi tabella A).

Reperto istologico. — Nessuna particolare anomalia si nota a carico del pericardio. La muscolatura cardiaca non mostra apprezzabili alterazioni per quanto riguarda la struttura delle fibre e la loro tingibilità. Il connettivo interstiziale si presenta in generale di aspetto normale. Soltanto in prossimità della zona sottoendocardica, e dei veli valvolari, si nota qualche aggruppamento di cellule di tipo istiocitario. In queste stesse zone si osserva un certo grado di edema (vedi fig. 7). I grossi vasi non presentano speciali segni di sofferenza. I capillari, al contrario, sono tutti considerevolmente dilatati e stipati in modo assai sensibile di globuli rossi (vedi fig. 8). A carico di alcuni punti dell'endocardio e di talune zone del tessuto valvolare, si osservano stati di edema. Assenti i segni di infiltrazione eosinofila.

Coniglio G2. — Trattato come il coniglio R2; ma viene ucciso sette giorni dopo la seconda iniezione sensibilizzante (vedi tabella A).

TABELLA B.

ANIMALI TRATTATI CON PIRESSIA PROVOCATA

Conigli	G I O R N A T E D I E S P E R I E N Z A									
	Iniezione di 5 cc di sulforsim . Temperatura all'acme									
	I	III Sulforsim	V Sulforsim	VII Sulforsim	X	XI	XVII	XVIII	XXI Sulforsim	XXIII Sulforsim
B 4 gr. 1800	<i>I. sensibil.</i> 10 cc/Kg. siero cav endovena	41	41,2	41,6	test cutaneo negativo	test cutaneo negativo	<i>I. scaten.</i> 1 cc siero cav endovena	ucciso		
B 3 gr. 1700	<i>I. sensibil.</i> 10 cc/Kg. siero cav endovena	40,7	41	40,8	test cutaneo negativo	test cutaneo negativo	<i>I. scaten.</i> 1 cc siero cav endovena	<i>II. sensibil.</i> 1 cc siero endovena; dopo 15' 10 cc/Kg. endovena	40,5	41,1
RF 2 gr. 2000	<i>I. sensibil.</i> 10 cc/Kg. siero cav endovena	41	41,6	41,5	test cutaneo negativo	test cutaneo negativo	<i>I. scaten.</i> 1 cc siero cav endovena	<i>II. sensibil.</i> 1 cc siero endovena; dopo 15' 10 cc/Kg. endovena	41	40,7
R 3 gr. 1800	<i>I. sensibil.</i> 10 cc/Kg. siero cav. endovena	40,6	40,8	46,6	test cutaneo negativo	test cutaneo negativo	<i>I. scaten.</i> 1 cc siero cav endovena	<i>II. sensibil.</i> 1 cc siero endovena; dopo 15' 10 cc/Kg. endovena	40,3	40,5

Segue: TABELLA B. ANIMALI TRATTATI CON PIRESSIA PROVOCATA

Conigli	G I O R N A T E D I E S P E R I E N Z A									
	XXV Sulforsim	XXIX	XXXII	XXXIII	XXXIV Sulforsim	XXXVI Sulfor	XXXVIII Sulfor	XLIII	XLVII	XLVIII
B 4 gr. 1800										
B 3 gr. 1700	40,2	test cutaneo negativo	II. scaten. 1 cc siero cav endovena	ucciso						
RF 2 gr. 2000	41	test cutaneo negativo	II. scaten. 1 cc siero cav endovena	ucciso						
R 3 gr. 1700	40,5	test cutaneo negativo	II. scaten. 1 cc siero endovena	III. sensib. 1 cc siero cav endovena; dopo 15' 10 cc/Kg. endovena	40,2	40,9	40,2	test cutaneo negativo	III. scaten. 1 cc siero endovena;	ucciso

Reperto istologico. — Membrana pericardica di aspetto normale. Ugualmente normale si presenta la struttura della muscolatura. Nel connettivo si rileva la presenza di qualche raro addensamento istiocitario. I vasi di minor calibro ed i capillari mostrano segni di spiccata congestione con considerevole ectasia del lume. In una valvola, verso la base di attacco sul tessuto muscolare, si rileva la presenza di un edema con sensibile infiltrato di aspetto linfo-monocitario (vedi fig. 9-10). Zone di edema si riscontrano irregolarmente nel connettivo sottoendocardico.

Coniglio B2. — Trattato con prima sensibilizzazione e scatenamento dopo 17 giorni; con seconda sensibilizzazione e scatenamento dopo 14 giorni; con terza sensibilizzazione seguita da morte con sintomi di enterocolite emorragica dopo 7 giorni (vedi tabella A).

Reperto istologico. — La membrana fibro-elastica pericardica non presenta alcuna particolare anomalia. Normale è l'aspetto delle fibre muscolari cardiache per struttura, per tingibilità e frequenza di immagini nucleari. Il connettivo interstiziale non mostra in genere particolari segni di infiltrazione. In alcuni punti si rileva la presenza di un discreto numero di cellule connettivali dal nucleo con ampio e rilassato reticolo cromatinico, molto addensate fra loro come a costituire un focolaio recente di proliferazione. I vasi sono in genere ben conservati, senza particolari alterazioni. In una sezione tuttavia si mette in evidenza un vaso la cui parete mostra un discreto stato di imbibizione edematosa e di parziale sofferenza nucleare (vedi fig. 5-6). Oltre a ciò sulla parete è in atto un processo proliferativo dell'avventizia. Le alterazioni più spiccate si possono però osservare nella regione sottoendocardica. Qui, alla radice di una valvola, l'endocardio appare distaccato dal piano muscolare sottostante. Lo strato connettivale interposto fra l'endotelio ed il tessuto muscolare appare considerevolmente aumentato di spessore. Tale aspetto è da riferirsi ad un processo di edema che ha rilassato le fibre connettivali portando ad una disgregazione di talune di esse. Questa zona così alterata presenta una modica infiltrazione di elementi polinucleari tra i quali prevalgono sensibilmente gli eosinofili. In taluni punti si osservano anche varie cellule di tipo monocitico (vedi g. 1-2). Seguendo la sezione di un lembo valvolare si scorge una formazione nodulare che fa corpo colla membrana stessa. Trattasi di edema della parete con discreta proliferazione dei suoi elementi connettivali (vedi fig. 3-4).

SECONDO GRUPPO DI RICERCHE SPERIMENTALI

N. 4 animali trattati con uno o ripetuti cicli di sensibilizzazione endovena a mezzo di siero eterologo e rispettivo scatenamento ad intervalli di tempo opportuni. Tra la fase sensibilizzante e la fase scatenante, singola o ripetuta, sono stati provocati accessi di piressia a mezzo di introduzione muscolare di un preparato piretogeno oleoso di zolfo (Sulforfism piretogeno di II grado) nella quantità di una fiala da 5 cm³.

In questo secondo gruppo di ricerche abbiamo voluto studiare la eventuale influenza o meno della piressia provocata sulla comparsa dei fenomeni iperergici mio-endocarditici.

Per brevità riportiamo nella tabella B l'esposizione delle singole fasi di sensibilizzazione e di scatenamento alle quali abbiamo sottoposti gli animali. Nella stessa tabella B è anche registrata la cifra dell'acme febbrile raggiunta da ciascun coniglio a seguito dell'iniezione ipertermizzante. Per il test cutaneo ci riferiamo a quanto abbiamo già precedentemente detto a pag. 316.

Coniglio B4. — Trattato con iniezione di siero normale sensibilizzante per via endovenosa e con iniezione scatenante dopo 17 giorni; fra le due iniezioni tre accessi di febbri provocata a mezzo di cm³ 5 di Sulforfism (vedi tabella B).

Reperto istologico. — Il cuore di questo coniglio non mostra all'esame istologico alcuna particolare deviazione dal quadro normale in tutti i suoi costituenti istogeni (vedi fig. 17-18).

Normali sono, in particolare, la morfologia delle fibre muscolari sotto endocardiche e quella dei veli valvolari, che in genere si dimostrano più sensibili agli stimoli iperergici, come si è visto nei precedenti casi esaminati (vedi tabella A).

Coniglio RF2. — Trattato con due iniezioni sensibilizzanti e due scatenanti per via endovenosa, alla distanza di giorni 17 e 14 rispettivamente dalle iniezioni sensibilizzanti. Fra ogni sensibilizzante e scatenante tre attacchi di febbre provocata; in totale sei crisi febbrili (vedi tab. B).

Reperto istologico. — Pericardio di struttura normale. Il tessuto muscolare non presenta segni di speciali alterazioni. Così pure il connettivo ed i vasi sanguigni. In un muscolo papillare si riscontrano modici segni di

edema che si osservano ugualmente nello strato di connettivo lasso che è situato sotto la lamina endoteliale endocardica (vedi fig. 14-15).

Nessuna alterazione sui lembi valvolari.

Coniglio B3. — Trattato come il coniglio RF2 (vedi tabella B).

Reperto istologico. — Normale la struttura pericardica; il tessuto muscolare è ugualmente privo di particolari alterazioni, eccezion fatta per una porzione di un muscolo papillare, che, in corrispondenza di una lacinia di tendine valvolare, presenta uno scarso edema delle sue fibrille. (vedi fig. 16).

Nel connettivo assenza di qualsiasi segno reattivo o di infiltrazione. Vasi normali.

Nessuna alterazione a carico delle valvole.

Coniglio R 3. — Trattato con tre successive iniezioni sensibilizzanti; e tre iniezioni scatenanti alla distanza di giorni 17-14, 14 rispettivamente dalle iniezioni sensibilizzanti. Tra ogni iniezione sensibilizzante e quella scatenante, tre attacchi di febbre provocata; in totale nove accessi febbrili.

Reperto istologico. — A carico del pericardio nessuna alterazione degna di rilievo. Il tessuto muscolare è modificato nella sua normale struttura da una minuta vacuolizzazione delle sue fibre.

Tale vacuolizzazione prende più spiccata evidenza negli strati sotto endocardici, dove l'edema assume carattere di notevole estensione. (vedi fig. 19-20).

Imbibizione edematosa si nota a carico del connettivo della stessa regione ed è accennata in taluni vasi.

Qua e là modici segni di reazione istiocitaria.

Sulle zone di impianto del tessuto valvolare si riscontrano ancora segni di edema, unitamente alla presenza di polimorfonucleati ed eosinofili (vedi fig. 21-22). Tali elementi, seppure di rado, si osservano anche in qualche lembo valvolare.

Come si vede i risultati conclusivi di questo secondo gruppo di esperienze ci hanno fatto rilevare che la iperpiressia provocata in tutti gli animali trattati è riuscita ad inibire quasi totalmente (ad eccezione del coniglio R3) la comparsa di quei fenomeni di reazione iperergica a carico del cuore e dei veli valvolari, che abbiamo visto invece insorgere nei conigli non sottoposti all'ipertermia artificiale. Soltanto nell'ultima prova

(ossia nel coniglio R₃) sono comparsi segni di reazione iperergica, il cui significato verrà discusso nelle considerazioni.

CONSIDERAZIONI

Indubbiamente nelle interessanti ricerche di Rich e Gregory non può non scorgersi ben prospettata ed aperta una via di studio intorno al dibattuto problema della patogenesi della malattia reumatica (m.r.) e più precisamente dei rapporti di questa malattia e della sua complicazione endocardica con la dottrina della allergia.

Inoltre le esperienze da noi controllate, sulla scorta di quelle di Rich e Gregory (²⁸), ci sono servite di base per stabilire poi sperimentalmente se la piressia provocata riuscisse ad inibire la comparsa della reazione endocardica allo stato di ipersensibilità.

La prima parte delle nostre ricerche, come risulta dai protocolli, ha dimostrato che la provocazione di shock anafilattici da siero eterologo provoca nei cuori dei conigli alterazioni varie che consistono in:

a) Manifestazioni di edema a carico del tessuto muscolare, ed in particolare di quello che entra a costituire i muscoli papillari.

b) Manifestazioni di edema a carico del connettivo sottoendocardico.

c) Manifestazioni di edema a carico di zone più o meno circoscritte dei lembi valvolari ove possono determinare, in conseguenza, formazioni nodulari.

d) Manifestazioni di edema, più rare, a carico delle pareti di qualche vaso sanguigno.

e) Infiltrazione eosinofila in corrispondenza del connettivo sottoendocardico e di quello valvolare. Si tratta di polinucleati eosinofili che si dispongono di preferenza in prossimità degli strati endoteliali. L'infiltrazione eosinofila si accompagna, di solito, all'edema, specialmente quando questo ha assunto carattere di speciale gravità.

f) Infiltrazione linfomonocitaria nelle sedi ora ricordate. Tale infiltrazione è solitamente di modico grado e ricorre saltuariamente.

g) Congestione spiccata dei capillari soprattutto in corrispondenza del tessuto muscolare sottoendocardico.

h) Lesioni istopatologiche più evidenti ed estese negli animali sot-

toposti a shock anafilattici più volte ripetuti rispetto a quegli animali che ebbero un solo shock. (Confrontare reperti istologici che seguono alla tabella A).

L'analisi dei nostri risultati sperimentali, riassuntivamente esposti, fa rilevare che essi, messi in comparazione con i risultati ottenuti da Rich e Gregory, sono in gran parte a questi sovrapponibili, per quanto i nostri dimostrino l'esistenza di manifestazioni istologiche che possiamo considerare alquanto più attenuate, o, per meglio dire, costituenti l'espressione della fase più iniziale della flogosi iperergica.

Infatti mentre nelle nostre ricerche il quadro istologico era fondato essenzialmente sulle manifestazioni di edema del connettivo, sulla congestione dei capillari e sulla infiltrazione eosinofila e linfomonocitaria, in quelle di Rich e Gregory il quadro istologico fondamentale era costituito dai seguenti rilievi: edema focale del connettivo con gonfiore e degenerazione delle fibrille collagene; infiltrazione infiammatoria del pericardio e dell'endocardio valvolare e murale localizzata particolarmente sulle e vicino alle inserzioni delle valvole; accumulo nodulare e focale di cellule per alcuni caratteri chiaramente riportabili ai corpi di Aschoff, situate nell'endocardio e nelle valvole adiacenti, nei setti connettivali del miocardio. Questi accumuli cellulari sono costituiti, negli animali in esperimento, oltre che dai macrofagi e da pochi linfociti, da tipi peculiari di cellule comuni nei corpi di Aschoff, e, come in questi ultimi, le cellule possono essere trovate intorno alla periferia di un focus di collagene degenerato (Rich e Gregory).

Concludendo i risultati delle nostre ricerche, fatte con la stessa tecnica usata da Rich e Gregory, sono, ripetiamo, fondamentalmente analoghi a quelle degli autori americani, pure apparendo nel complesso di grado più attenuato. L'analogia dei risultati è precisamente fondata sulla comparsa di un quadro istologico caratterizzato da tipiche *reazioni di ipersensibilità*.

Tali reazioni sia in sede valvolare che miocardica, sia in sede vasale che perivasale, ricordano strettamente quelli che si osservano nella mioendocardite reumatica. Già in precedenza Bruun ⁽³²⁾, in base a ricerche

⁽³²⁾ BRUUN E., Exper. Investig. in Serum Allergy with Refer. to the Etiol. of Rheum. Joint Diseases, London, Oxford (1940).

sperimentali fatte con iniezione di siero di cavallo nei conigli, pur ritenendo che nei suoi esperimenti non è possibile riprodurre elementi analoghi ai corpi di Aschoff, osservò delle alterazioni cardiache e ritenne che queste fossero sufficientemente seducenti da far pensare che le lesioni reumatiche debbano legarsi a stati di ipersensibilità.

Indubbiamente fra le teorie patogenetiche della m.r., quella allergico-iperergica domina il campo, e possiamo dire che questa teoria è fondata sopra un'abbondante storia di esperienze, che, pur diverse nella impostazione sperimentale e nell'uso di antigeni di natura la più svariata (fattori tossi-infettivi, proteici, ecc.), portano a concludere [specie per opera di Klinge ⁽⁴⁾ e di Talalajeff ⁽³³⁾], l'importanza del fattore allergico-parallergico.

Argomenti sia d'ordine istopatologico che d'ordine clinico convaliderebbero la fondatezza della dottrina allergico-parallergica nella patogenesi della m.r.

Ricordiamo infatti come questa malattia sia essenzialmente caratterizzata da alterazioni regressive del mesenchima, da una capillaropatia diffusa e da una proliferazione reattiva degli elementi reticolo-istiocitari. Infatti nel cuore, nelle pareti vasali, nelle capsule articolari, nei muscoli, nelle sierose, nei reni, nelle linfoglandole, nelle tonsille [Lucherini e Cecchi ⁽³¹⁾], il quadro istopatologico è fondato su una reazione mesenchimale, la quale si estrinseca attraverso i tre noti stadii della flogosi iperergica. Quanto poi alla manifestazione mio-endocarditica reumatica, che, come è noto, offre macroscopicamente l'aspetto dell'endocardite verrucosa, anche essa è caratterizzata istologicamente dai tre classici stadii: il primo da un rigonfiamento fibrinoide del connettivo valvolare sottoendocardico; il secondo da una attiva proliferazione con i caratteri del tessuto di granulazione riferibile per i suoi elementi costitutivi al nodulo di Aschoff; il terzo dalla sclerosi dei veli valvolari.

Ora è evidente come il reperto isto-patologico delle esperienze di Rich e Gregory ⁽²⁸⁾, di Moore e coll. ⁽⁴³⁾; di Hawn e Janeway ⁽⁴⁷⁾ e delle

⁽³³⁾ TALALAJEFF V., *Acta Rheum*, 8, 204 (1936).

⁽⁴³⁾ MOORE E. G. e COLL., *Production of acute Rheumatic type Heart lesions in mice*, *Proc. of the Soc. for Exper. Biol. and Medicine*, 65, 1 (1947).

⁽⁴⁷⁾ HAWN G. V. Z. and JANEWAY G. A. « *J. Exper Med.*, 85, 571 (1948).

nostre sia identificabile con la prima fase della reazione iperergica (edema, infiltrazione linfo-monocitaria ed eosinofila, fenomeni regressivi del connettivo) a livello del tessuto muscolare del cuore e del connettivo valvolare sottoendocardico.

A tal proposito occorre ricordare come nella cardite acuta reumatica un reperto istologico di notevole interesse ed abbastanza frequente sia l'infiltrazione estensiva di eosinofili messa in evidenza da Watjen ⁽³⁴⁾ e da Monckenberg ⁽³⁵⁾. Ora abbiamo già fatto notare come tra i nostri reperti sperimentali l'infiltrazione eosinofila in corrispondenza del connettivo sottoendocardico e di quello valvolare, abbia avuto un ruolo importante, almeno in alcuni casi (conigli B2-R3 corrispondenti alla fig. 2-22).

Noi abbiamo ancora riscontrato una congestione spiccata dei capillari soprattutto in corrispondenza del tessuto muscolare sottoendocardico. Ora potrebbe avere un certo riferimento con tale reperto l'intensa vascolarizzazione della valvola mitrale, che Koletsky ⁽³⁶⁾ ha rilevato come stigmata di malattia reumatica del cuore. Secondo tale autore, in assenza di alterazioni reumatiche macroscopiche, una evidente vascolarizzazione della valvola si accompagna quasi costantemente con un reperto microscopico di flogosi reumatica.

Fra gli argomenti di ordine clinico accenneremo al fatto che la molteplicità del quadro sintomatologico della m. r. è ravvicinabile, come già abbiamo ricordato all'inizio di questo lavoro, a quello della *malattia da siero* che costituisce il paradigma più tipico fra le malattie allergiche per l'esistenza della febbre, delle manifestazioni articolari, degli esantemi cutanei (eritema, porpora, ecc.); per l'esistenza delle lesioni vasali del tipo della periarterite nodosa (Rich e Gregory); per l'eosinofilia dei tessuti; per il rigonfiamento e la degenerazione focale del collagene cardiaco ⁽²⁸⁾;

⁽³⁴⁾ WATJEN H., Verhndl. d. dtsh. path. Gllschft., 18, 233 (1921).

⁽³⁵⁾ MONCKENBERG J., Die Erkrankungen des Myocards und des spezifischen Muskel-systems, in Lubarsch, Handbuch d. spez. path. Anat. u. Histol; Berlin, S, 290 (1924).

⁽³⁶⁾ KOLETSKY S., A. J. of Path., 2, 351 (1946).

per le manifestazioni allergiche tonsillari nella forma della angina acuta eritematosa [Lucherini e Cecchi (³¹)].

Boots e Swift (³⁷) hanno anche dimostrato come la citologia e la clinica dell'essudato articolare siano simili nella febbre reumatica come nella malattia da siero.

Ciò porta a rendere indefinibili i confini della m.r., nel senso che tale processo morboso, legato ad alterazioni mesenchimali ad evoluzione cronica in soggetti particolarmente recettivi, viene a riprodurre in maniera e misura più estesa, più grave e meno reversibile lo stesso quadro di flogosi iperergico-reattiva che caratterizza quel complesso di affezioni, le quali, da un rappresentante di grado lieve e fugace come da *malattia da siero*, vanno sino ai reumatismi infettivi e tossici sia acuti che cronici (tra i quali ultimi l'artrite reumatoide), anch'essi a substrato squisitamente allergico [Lucherini (³⁸)].

La patogenesi allergica verrebbe suggestivamente a giustificare l'unicismo anatomo-clinico e nosologico dei reumatismi infettivi acuti e cronici, poliartrite cronica primaria compresa, pur offrendo ognuno di questi processi morbosi, presi isolatamente, un quadro sintomatologico che a seconda dei vari fattori (recettività individuale; età dei soggetti; entità, ricorrenza, persistenza e qualità dell'antigene; capacità reattiva delle singole strutture mesenchimali; organo-tropismo; ecc.), è per la sua variabilità anatomo-clinica d'ordinario ascrivito ad una delle molteplici forme di artropatie oggi nosologicamente tenute ancora distinte.

Tale concetto, espresso pure con ogni riserva, che cioè i limiti tra m. r., reumatismi infettivi e poliartrite cronica primaria siano più sfumati ed indecisi, trova alla luce delle odierne acquisizioni un suggestivo sostegno nella esistenza della cosiddetta *endocardite verrucosa aspecifica*, la quale, come abbiamo accennato precedentemente, si osserva non già in rapporto alla localizzazione di germi, ma per una condizione di ipersensibilità che può stabilirsi in corso di varie malattie infettive e cachettiz-

(³⁷) BOOTS R. H. e SWIFT H. F., J.A.M.A., 80, 12 (1923).

(³⁸) LUCHERINI T., Clinica e Terapia delle artropatie acute e croniche, ed. Universitas, Roma (1946).

zanti. E' infatti frequente il riscontro al tavolo anatomico (Klinge e Dietrich) di piccole vegetazioni verrucose, di colorito grigio-roseo e della grandezza di grani di miglio, disposti ad orletto più o meno continuo sui margini liberi dei veli valvolari, in soggetti deceduti a seguito di affezioni il più delle volte e decorso prolungato (tubercolosi, nefrite, carcinoma, malattie mentali [Breutsh] ⁽³⁹⁾, leucemia, artrite reumatoide), verrucosità che vengono in genere considerate come un epifenomeno aspecifico della malattia che ha condotto a morte il paziente. Ed in tali endocarditi abatteriche aspecifiche, le quali riproducono in miniatura l'aspetto dell'endocardite verrucosa reumatica, si distinguono come in quest'ultima le tre caratteristiche fasi: la essudativa-degenerativa, la proliferativa e la cicatriziale.

Per «incidens» diremo che Hale e Anderson ⁽⁴⁰⁾ dall'esame di 124 cuori, dei quali 12 con segni di endocardite considerati come controlli, hanno rilevato numerose stigmati indicative di lesione reumatica (necrosi e rigonfiamento fibrinoide, corpi di Aschoff, aumento degli istiociti cardiaci nelle regioni dei vasi e nel tessuto interstiziale, arterite reumatica) nel 60,8%; mentre nel 32% tali stigmati erano moderate e nel 7% dubbie. I noduli di Aschoff furono trovati nei 30%. Secondo i suddetti AA. tali stigmati reumatici in cuori non reumatici, pur non provocando alterazioni funzionali, rappresentano probabilmente delle reazioni iperergiche a sensibilizzazioni ricorrenti da parte di proteine streptococciche da infezioni delle vie aeree superiori.

Baggenstass e Rosenberg ⁽⁴¹⁾ in seguito ad indagini autoptiche su trenta casi di poliartrite cronica primaria, hanno riscontrato lesioni cardiache in 24 casi: in 16 di questi casi (53%) non distinguibili dalle lesioni della febbre reumatica; in otto casi (27%) diverse dalle reumatiche. In nove dei 16 casi con lesioni cardiache reumatiche, la malattia di cuore era stata causa del decesso.

Secondo i suddetti AA. l'alta frequenza di lesioni mio-endocardiche di tipo reumatico è suggestiva di una relazione fra artrite reumatoide e malattia reumatica.

⁽³⁹⁾ BREUTSCH, A. J. of Psych. (sett. 1938).

⁽⁴⁰⁾ HALE E. M. e ANDERSON L. R., Am. J. of Path., 4, 778 (1942).

⁽⁴¹⁾ BAGGENSTOSS A. H. e ROSENBERG E. F., Am. J. of Path., 4, 772 (1942).

Tali riscontri autoptici indicano come fra questi due processi morbosi vi siano (nei riguardi del cuore) legami patogenetici che, pure espressi in maniera e grado diversi, suffragano ancora di più l'importanza per entrambi della concezione allergica.

Quanto alla p.c.p. si sa che vari ricercatori, fra i quali recentemente Rogen ⁽⁴²⁾ (1947), hanno qualche volta rilevato a carico del cuore alterazioni semeiologiche ed elettrocardiografiche. E' pur vero che comunemente nella p.c.p. il cuore appare dal punto di vista clinico indenne. Ma quei casi, e non sono rari, nei quali si riscontrano i segni di un vizio mitralico son proprio da considerarsi come l'espressione sicura e genuina di una accidentale associazione morbosa (artrite reumatoide + endocardite cronica da malattia reumatica), oppure come la risultante di una endocardite cronica aspecifica, particolarmente e massivamente evoluta sino alla sclerosi valvolare diffusa?

Pur essendo tenuti oggi distinti i due suddetti processi morbosi, tuttavia attinenze anatomico-cliniche, oltre che patogenetiche, esistono fra di loro: reattività del mesenchima; periodicità delle ricorrenze reumatiche; manifestazioni cutanee; infantilismo; ecc. *Quanto al destino dei due organi di shock (articolazioni e cuore) si sa che nella malattia reumatica si creano difficilmente condizioni di reversibilità nel cuore, a differenza di ciò che accade nelle articolazioni, per ragioni che ancora sfuggono; mentre nella p.c.p. tali condizioni, a differenza che nel cuore, non si creano nelle articolazioni.*

Quale significato e quali limiti possono avere i risultati delle ricerche nostre e degli autori americani (Rich e Gregory; Hawn e Janeway), nei riflessi della cardite reumatica vera e propria non è facile poter dire. Pur essendo assai interessanti tali risultati, occorre però prudenza nel valutarne il significato, quando essi si vogliano trasferire dal campo sperimentale alla patologia umana. Cade opportuno citare, per amore di obiettività, anche il parere emesso in un recentissimo studio (1947) da E. J. Moore, Ridge, Huntington, Hall, Griffith, Knowles ⁽⁴³⁾ sull'endocardite

⁽⁴²⁾ ROGEN A., Brit. Med. Jour, 4489, 87 (18 genn. 1947).

sperimentale ottenuta nei topi con iniezioni sensibilizzanti e scatenanti multiple di proteine eterogenee: albume di uovo.

Detti AA. hanno notato che::

1) gli animali che ebbero una unica dose shock e che vennero sottoposti all'autopsia dopo 8 giorni, avevano generalmente delle lesioni molto meno floride di quelle trovate nei cuori degli animali che ebbero più di una dose shock: ciò fa supporre che ripetute dosi shock possano sommarsi nei loro effetti;

2) non vi è sempre costante relazione tra la intensità delle manifestazioni cliniche dello shock e l'evidenza dei reperti istologici negli animali trattati;

3) i reperti istologici, in tali esperienze, hanno rivelato nel cuore la presenza di focolai numerosi, in varie fasi di evoluzione, ben ravvicinabili a quelli che si trovano nella malattia reumatica cardiaca spontanea dell'uomo.

Il ravvicinamento istologico non è però, a parere esplicito dei suddetti autori, di tale grado da fare ammettere senz'altro una decisiva e definitiva sovrapponibilità ai reperti umani; e per questo essi parlano di cardite « simil-reumatica ».

Da quanto abbiamo detto, la strada ci sembra, pur con ogni riserva, aperta ad ulteriori e più ampie ricerche, onde tentare di chiarire il complesso e dibattuto problema dei rapporti fra endocarditi specifiche ed aspecifiche e la dottrina dell'allergia.

Nella seconda parte delle nostre indagini, eseguite nei conigli sottoposti ad un unico o a ripetuti shock anafilattici e trattati con febbri artificialmente provocate fra la iniezione sensibilizzante e la scatenante, si è potuto osservare all'esame istologico dei cuori quanto segue:

a) ripetute sensibilizzazioni e ripetuti scatenamenti nello stesso animale riproducono in genere le alterazioni istologiche da stimolo iperergico, già da noi descritte, nonostante i varii accessi iperpiretici provocati (confronta per es. tabella A, coniglio B2 e tabella B coniglio R3 e relativi reperti istologici);



Fig. 13 - Coniglio G1. Qui il tessuto muscolare si mostra meno adematoso, ma in discreto stato di congestione vasale.

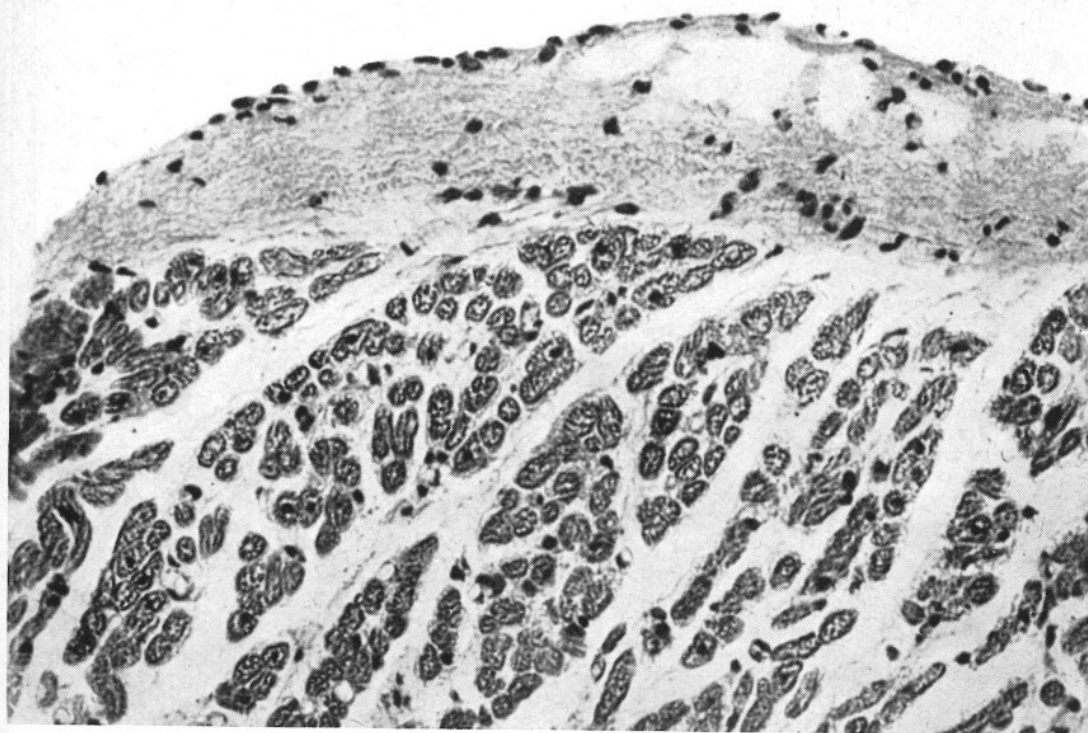


Fig. 14 - Coniglio RF2. Il connettivo sottoendoteliale è aumentato di spessore per un processo di edema. Tale edema si riscontra anche a carico delle fibre muscolari sottostanti.

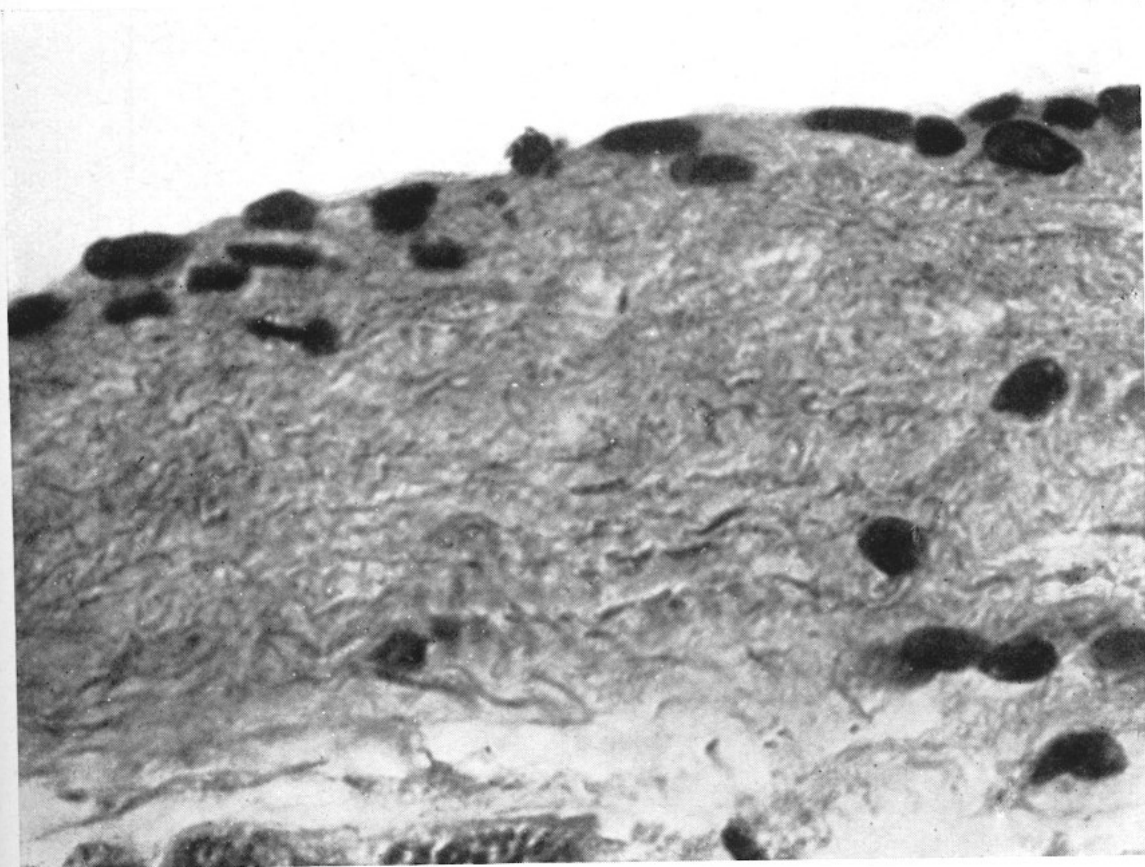


Fig. 15 - Coniglio RF2. Dettaglio della figura precedente, con edema del connettivo sottoendoteliale.

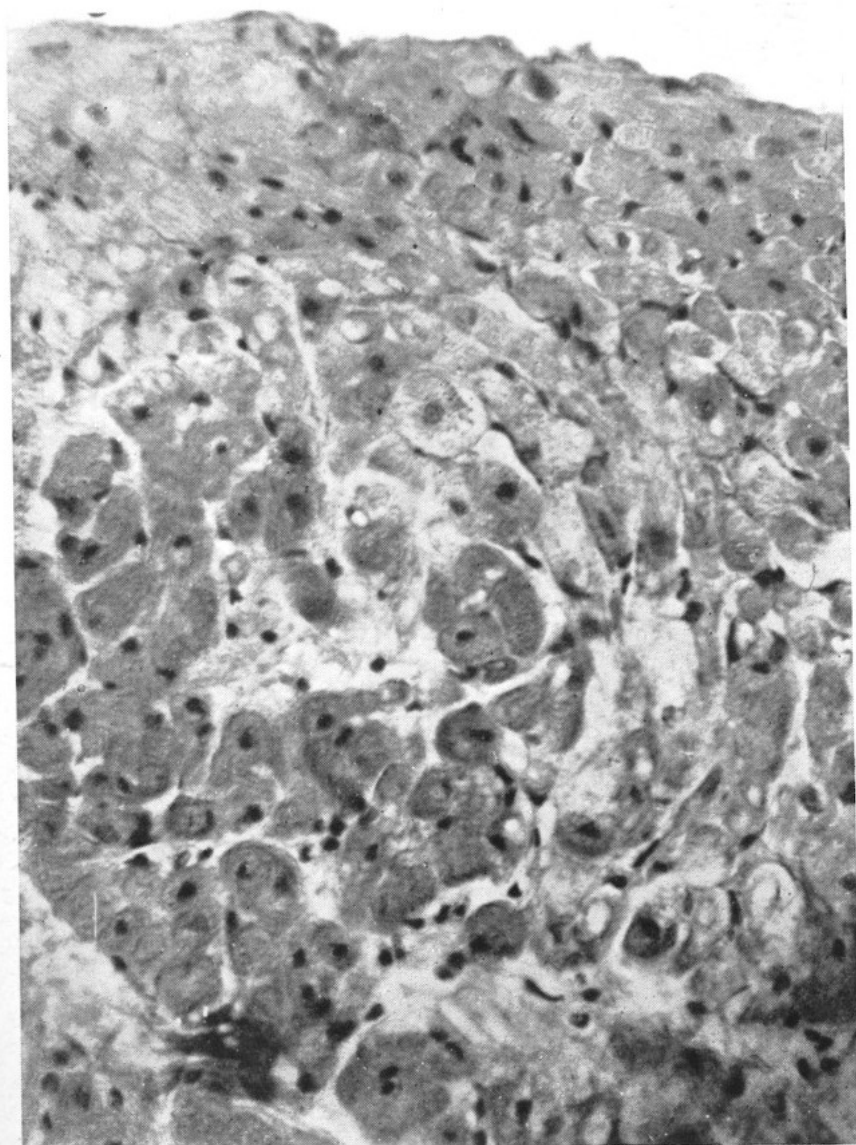


Fig. 16 - Coniglio B3. Tessuto muscolare con aree adematose.

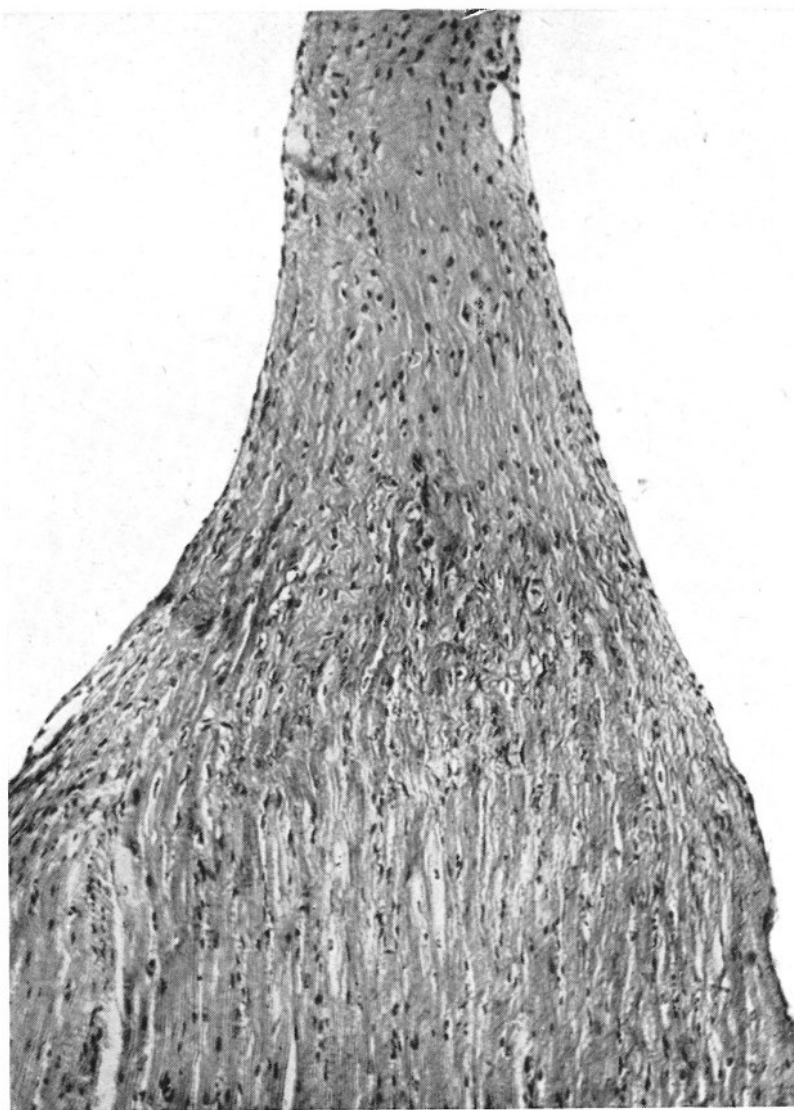


Fig. 17 - Coniglio B4. Muscolo papillare al suo vertice da dove si parte la lacinia tendinea della valvola. Aspetto normale.

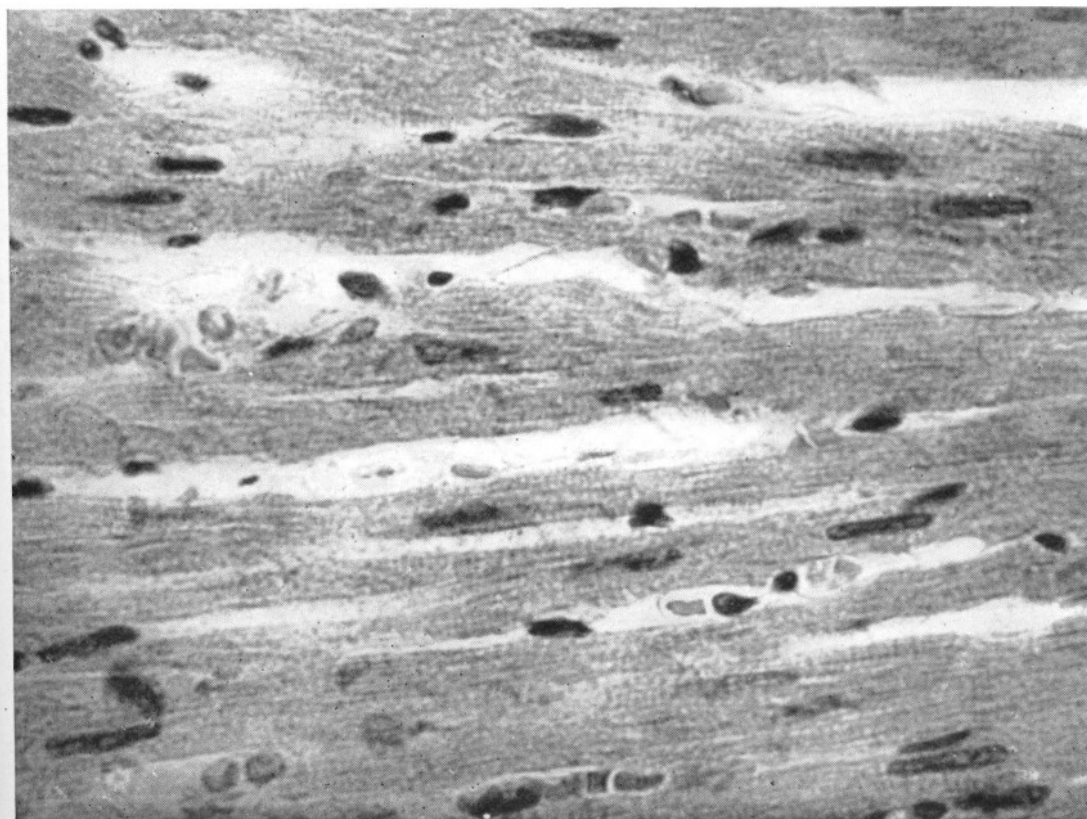


Fig. 18 - Coniglio B4. Muscolo cardiaco normale, in dettaglio tolto dalla figura precedente.

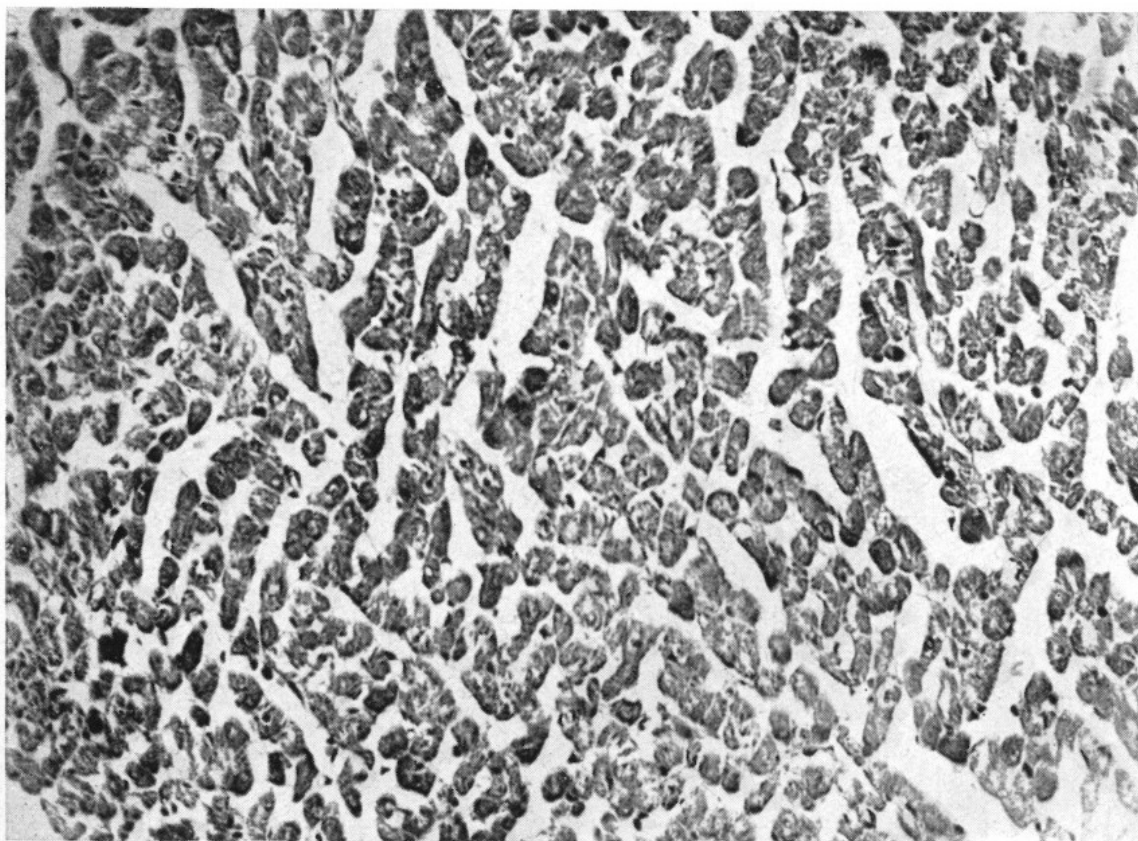


Fig. 19 - Coniglio R3. Edema diffuso del tessuto muscolare.

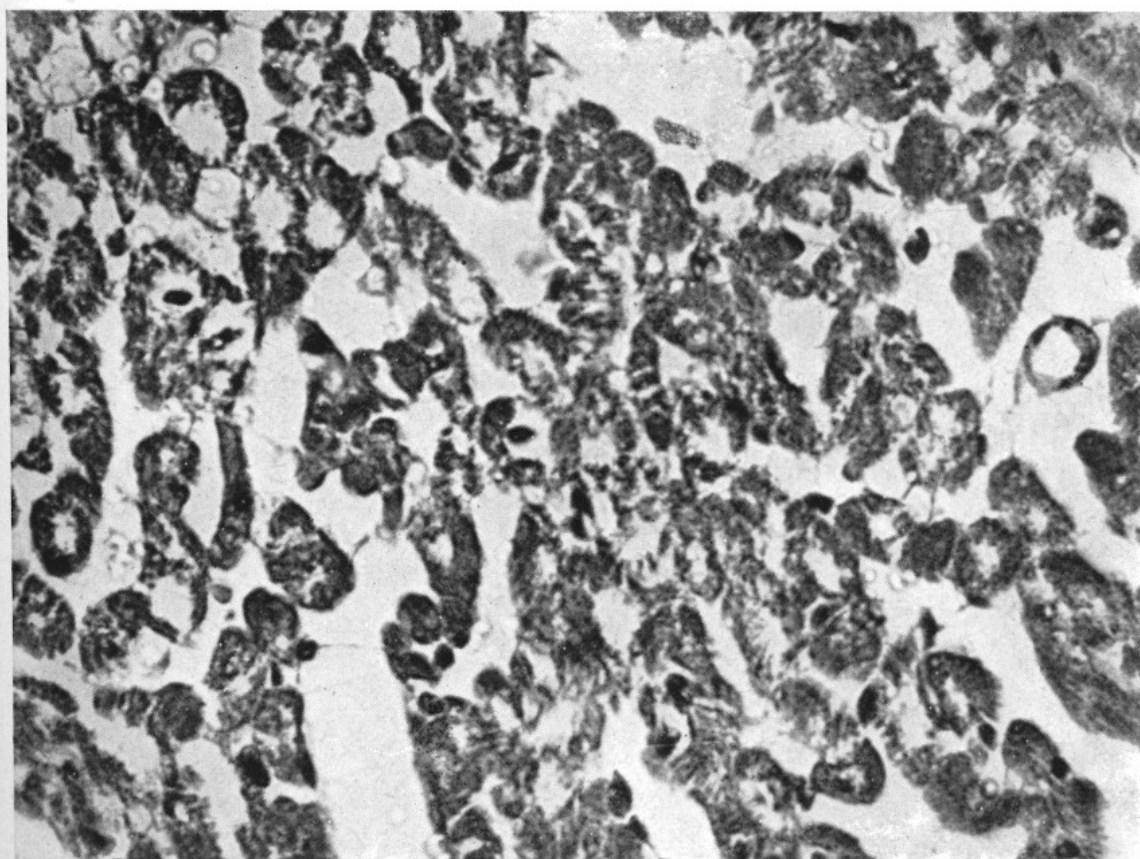


Fig. 20 - Coniglio R3. Dettaglio della precedente a più forte ingrandimento.

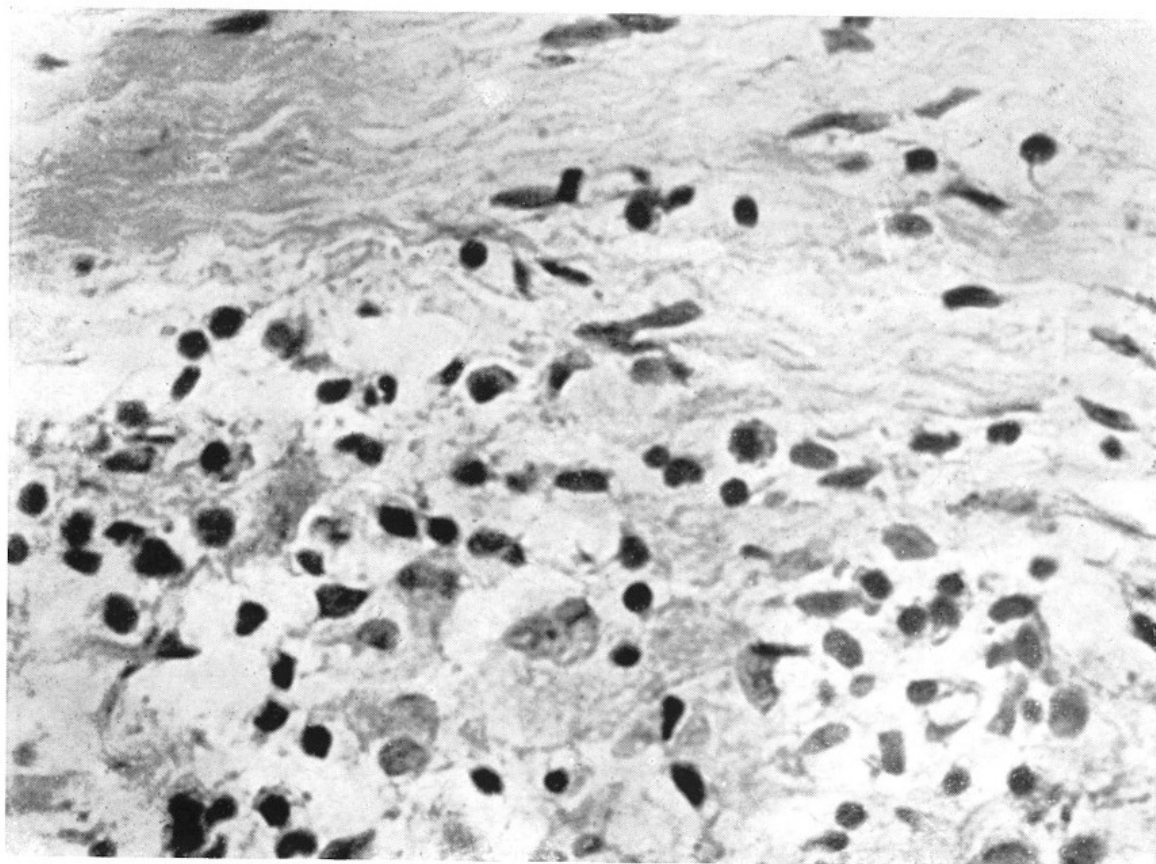


Fig. 21 - Coniglio R3. Infiltrato eosinofilo nel connettivo sottoendocardico.

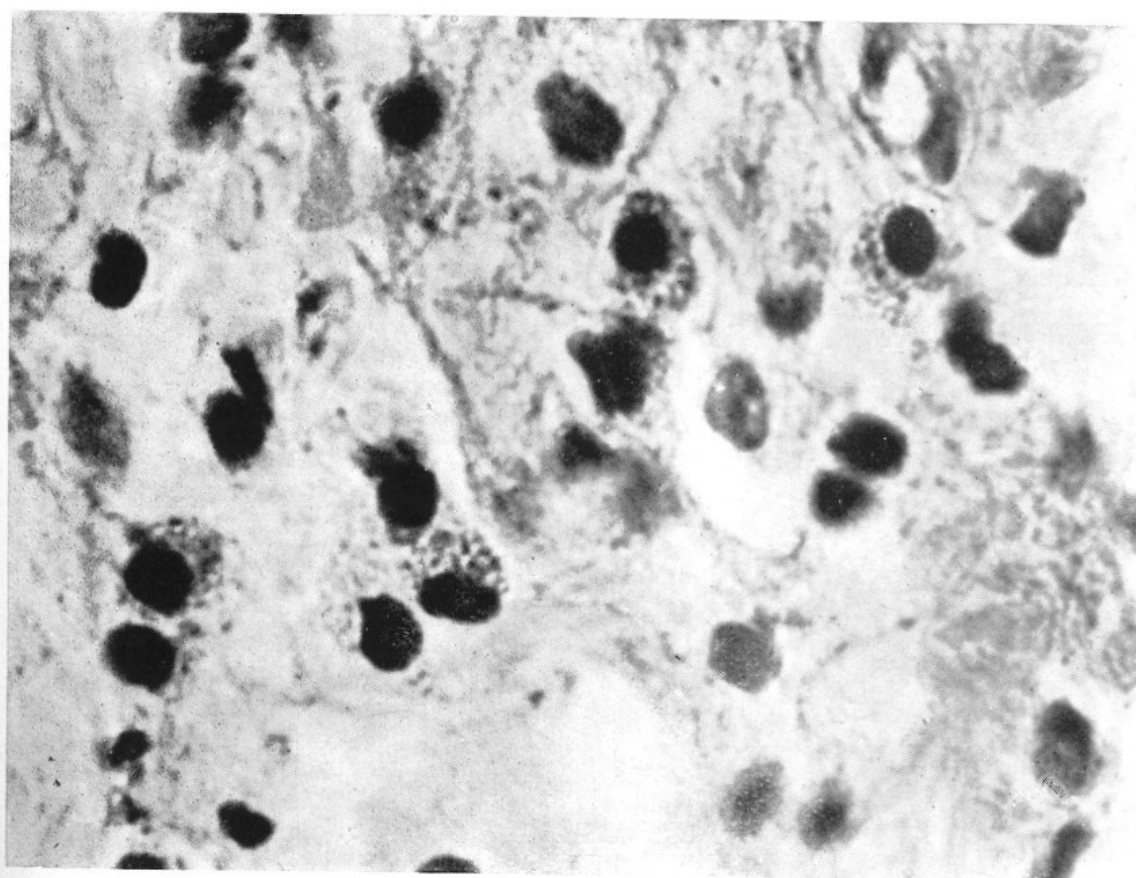


Fig. 22 - Coniglio R3. Dettaglio degli eosinofili.

b) nei conigli invece trattati con un numero limitato di shock (uno o due) la febbre riesce a svolgere un'azione antiallergica nel senso che limita la reazione iperergica a semplici e tenui fatti di edema riscontrabili nelle sedi di elezione (muscoli papillari, connettivo sottoendocardico).

Sono mancate, in questi ultimi animali da noi presi in esame, quelle manifestazioni più gravi dell'iperergia istogena (infiltrazione eosinofila, reazioni linfomonocitarie), che invece erano presenti negli animali-controllo trattati in maniera analoga, ma senza attacchi febbrili. (Confronta tabella A e B e relativi protocolli).

Dai reperti istologici dei due gruppi di animali in esperimento può dedursi, in sostanza, che la febbre riesce ad ostacolare nei cuori le reazioni istogene alla crisi iperergica, quando però gli stimoli di questa non raggiungano limiti di particolare gravità.

E così si potrebbe spiegare, in via di ipotesi, il perchè della mancanza di una chiara inibizione dei fenomeni iperergici istopatologici nel coniglio R₃ (tabella B), nonostante i nove attacchi febbrili a cui l'animale era stato sottoposto fra i periodi di sensibilizzazione e di scatenamento.

I risultati del nostro secondo gruppo di esperienze vengono nel loro insieme a completare la serie di precedenti ricerche che Lucherini e collaboratori ⁽⁴⁴⁾ hanno praticato per documentare, in campo sperimentale, il potere antiallergico della febbre artificiale.

Infatti Lucherini e coll. sono riusciti a provare che la piressia provocata inibisce nei conigli il fenomeno di Sanarelli-Shwartzman, il fenomeno di Th. Smith (shock anafilattico della cavia), come pure impedisce nei conigli l'insorgenza del quadro isto-patologico di reazioni articolari allergiche. Inoltre Cecchi e Schiavetti ⁽⁴⁵⁾ sono ugualmente riusciti ad ostacolare a mezzo di febbre artificiale l'insorgenza della colecistite allergica sperimentale. Anche i fenomeni di *shock serico locale* (fenomeno di Arthus) e generale possono nel coniglio essere inibiti a mezzo di ipertermia (A. Pala, in corso di pubblicazione).

⁽⁴⁴⁾ LUCHERINI T., CECCHI E. e ALBERINI A., Policlinico (sez. Medica), 50, 1174 (1946); *Progresso Medico*, 12, 355 (1946); *Rendiconti Ist. Sup. di Sanità*, 9, I (1946).

⁽⁴⁵⁾ CECCHI E. e SCHIAVETTI L., *Rendiconti Ist. Sup. di Sanità*, 10, (1947).

In questo complesso di indagini si è particolarmente rivolta l'attenzione allo sviluppo della crisi iperergica istogena, al fine di poter valutare, nei dettagli, l'attività antiallergica della piressia provocata.

Concludendo possiamo dire che tutta questa serie di sistematiche ricerche costituiscono una specie di *documentazione metodologica sperimentale* dell'influenza inibitrice che la piressia provocata può esercitare sul comportamento dei fenomeni allergici.

Ulteriori indagini, che ci ripromettiamo di fare, mireranno a documentare l'influenza o meno che la somministrazione di *salicilato di sodio* e di *pirazolici* può avere sulla provocazione di reazioni sperimentali allergiche mio-endocardiche.

Roma. — Istituto Superiore di Sanità e Istituto di Semeiotica medica dell'Università, 5 maggio 1948.
