



PONTIFICIA
ACADEMIA
SCIENTIARVM

COMMENTARII

Vol. I

N 26

ENZO CASTAGNETTA

RILIEVI ELETTROCARDIOGRAFICI NEL
CONIGLIO DOPO SOMMINISTRAZIONE DI
“O STREPTOLISINA,,



PONTIFICIA
ACADEMIA
SCIENTIARVM

COMMENTARII

Vol. I - N. 26

pag. 1-12

RILIEVI ELETTROCARDIOGRAFICI NEL CONIGLIO DOPO SOMMINISTRAZIONE DI « O STREPTOLISINA »

ENZO CASTAGNETTA

SVMMARIVM — Quid constet ex examine electrocardiographico, postquam quantitas, talis quae non sit statim letalis, *O streptolysinae* data sit cuniculo, hic exponitur: evidentes perturbationes in conductionis excitabilitate et in myocardica irroratione cernuntur, quae Auctor censet ex toxina esse effectas.

Le ricerche di BERNHEIMER e CANTONI [1], di ALBERT e coll. [3] dimostrano che la somministrazione di O streptolisina determina sull'apparato cardiovascolare della rana e del coniglio l'insorgenza di gravi disturbi funzionali sino all'arresto cardiaco irreversibile. Lesioni anatomiche miocardiche sono state osservate da SCHWAB e coll. [11], da MURPHY e SWIFT [8], da GLASER e coll. [2] e da KIRSCHNER e HOWIE [4].

SERVI [10] studiando le alterazioni istologiche indotte sul miocardio del coniglio dalla somministrazione endovenosa di O streptolisina, ha osservato costantemente lesioni di tipo degenerativo (scarsa colorabilità delle fibre muscolari, frammentazione di esse, perdita della striatura trasversale) senza fenomeni infiammatori o alterazioni delle pareti vasali.

Nota presentata dall'Accademico Pontificio S.E. DOMENICO MAROTTA il 12 ottobre 1963, durante la Sessione Plenaria della Pontificia Accademia delle Scienze.

Nei suoi effetti farmacologici la O streptolisina è stata particolarmente studiata dalla RASKOVA [9]; i risultati da essa ottenuti integrano ed ampliano quelli raggiunti da BERNHEIMER [1].

Sulla base di tali osservazioni si può affermare che la O streptolisina possiede una netta azione cardiotossica per il coniglio, azione che si manifesta nel cuore isolato attraverso una diminuzione della forza contrattile del miocardio e del flusso coronarico.

VANECEK e coll. [12] riuscirono ad isolare dai filtrati di streptococco ricchi di O streptolisina un fattore tossico sui mitocondri, chimicamente costituito da una difosfopiridin-nucleotidasi che distrugge il DPN dei mitocondri spaccandolo a livello del legame nicotinamide-ribosio.

La cardiotossicità della O streptolisina trova una documentazione anche nello studio elettrocardiografico eseguito nel coniglio da HALBERT e coll. [3] che descrissero le alterazioni conseguenti all'uso di dosi immediatamente letali della tossina; con i dosaggi impiegati si dimostra che la cardiotossicità di questo veleno batterico è un elemento dominante nella patogenesi della sindrome letale acuta conseguente alla iniezione endovenosa della tossina.

Poichè riteniamo che le dosi non immediatamente letali realizzino condizioni che più si avvicinano a quanto si può osservare in patologia umana abbiamo cercato di approfondire lo studio degli eventi patologici rilevabili all'esame elettrocardiografico dopo somministrazione di dosi di tossina capaci di provocare la morte del coniglio in alcune ore.

MATERIALE E TECNICA

Le ricerche sono state condotte su 20 conigli di entrambi i sessi, di peso variabile tra 1,7 e 2,5 kg. tenuti alla normale alimentazione di stabulario. Gli animali venivano fissati in posi-

zione supina e gli elettrodi, applicati ad aghi da iniezione, inseriti nel sottocutaneo ai quattro arti e nelle posizioni V_1 e V_6 ; dopo questa preparazione si procedeva alla registrazione dei tracciati di base nelle derivazioni I-II-III-aVR-aVL-aVF- V_1 e V_6 . Lo studio dei fenomeni cardiaci successivi alla iniezione della tossina era effettuato in una delle derivazioni precordiali mediante registrazione continua.

Nelle nostre esperienze abbiamo usato preparati di O streptolisina corrispondenti a filtrati di brodocultura solo parzialmente purificati, usando come unità di misura la « dose di combinazione emolitica ». Abbiamo impiegato dosi di 150 DCE/Kg che determinarono la morte dell'animale in un periodo compreso tra 6 e 48 ore dall'iniezione. Nell'animale così trattato, si manifesta rapidamente una intensa emolisi intravascolare che spesso si accompagna ad ematuria ed emoglobinuria unitamente ad una grave sindrome dissenterica.

Gli animali vennero divisi in tre gruppi:

- ad un primo gruppo di dieci conigli furono iniettate 150 DCE/Kg di tossina attiva;
- un secondo gruppo di cinque conigli ricevette lo stesso dosaggio di tossina riscaldata per 60' a 100°C;
- ad un terzo gruppo di cinque conigli prima dell'iniezione della tossina attiva, fu somministrato per via endovenosa siero standard anti O streptolisina (CAPPEL) alla dose di 600 u/Kg.

Un animale del primo gruppo morì subito dopo l'iniezione della tossina, i restanti in un lasso di tempo compreso tra 6 e 48 ore; gli animali del secondo e terzo gruppo sopravvissero tutti all'esperimento.

Nella tabella I sono riportate le alterazioni elettrocardiografiche osservate riferibili prevalentemente a turbe dell'eccita-

bilità (extrasistoli isolate, bigeminismo extrasistolico, bradicardia o tachicardia sinusali), della conduzione e della irrorazione miocardica (figg. 1-2-3).

DISCUSSIONE

I risultati delle nostre osservazioni permettono due importanti rilievi:

- anche dosaggi di gran lunga inferiori (1/10) a quelli usati dagli Autori americani determinano la comparsa di alterazioni elettrocardiografiche;
- la sintomatologia cardiotossica nei limiti delle possibilità di dimostrazione della metodologia usata ed alle dosi di tossina da noi somministrate ha carattere transitorio e non è quindi responsabile dell'azione letale che pur si manifesta quando tutto il danno svelabile con l'elettrocardiogramma è completamente risolto.

Non abbiamo al momento attuale informazioni precise sul meccanismo patogenetico responsabile di queste alterazioni; ci limiteremo pertanto a riferire alcune nozioni ormai sicuramente acquisite sull'azione tossica generale della O streptolisina e sulle sue possibili ripercussioni a carico dell'apparato cardiovascolare. Riteniamo infatti che nel determinismo delle alterazioni elettrocardiografiche indotte dalla O streptolisina abbiano non trascurabile importanza l'azione vasocostrittrice generale e coronarica e l'intensa azione emolitica.

Per l'azione vasocostrittrice della O streptolisina la RASKOVA ha emesso l'ipotesi che si tratti di un'azione dipendente dalla liberazione di 5 idrossitriptamina. Questa ipotesi ha trovato conferma nei risultati sperimentali ottenuti da MERUCCI e coll. [7] i quali hanno dimostrato che la O streptolisina ha

un'azione piastrinolitica sia in vitro che in vivo nel coniglio. Poichè le piastrine sono nell'organismo dei mammiferi il naturale veicolo della 5 HT tale dato sperimentale fornisce una documentazione alla suddetta ipotesi ed alla interpretazione fisiopatogenetica della vasocostrizione determinata dalla O streptolisina.

È da rilevare che da un punto di vista elettrocardiografico le alterazioni indotte dalla somministrazione di alte dosi di O streptolisina sono simili a quelle prodotte da un'altra tossina emolitica, la emolisina stafilococcica alfa [5-6]. In entrambi i casi trattasi di un'azione che si esplica a livello della fibra muscolare e ne altera l'eccitabilità e la contrattilità.

In conclusione il rilievo che dosi non immediatamente letali di O streptolisina determinano la precoce comparsa di transitorie alterazioni elettrocardiografiche dimostra che il cuore è uno dei bersagli della tossina; in questi casi tuttavia l'effetto letale non è tanto da riferire all'azione cardiotossica, quanto a fenomeni di intossicazione generale dell'organismo; con dosaggi più elevati l'azione cardiotossica prevale sulla emolitica e su quella tossica generale causando la morte immediata dell'animale.

BIBLIOGRAFIA

- [1] BERNHEIMER A.W., e CANTONI G.L.: *The cardiac action of preparations containing the oxygen-labile hemolysin of streptococcus pyogenes. I. Increased sensitivity of the isolated frog's heart to repeated application of the toxin.* « J. Exp. Med. », 1945, 81, 295.
- [2] GLASER R.J., THOMAS W.A., MORSE S.I., e DARNELL J.E.: *The incidence and pathogenesis of myocarditis in rabbits after Group A streptococcal pharyngeal infections.* « J. Exp. Med. », 1956, 103, 173.
- [3] HALBERT S.P., BIRCHER R., e DAHLE E.: *The analysis of streptococcal infections.* « J. Exp. Med. », 1961, 113, 759.
- [4] KIRSCHNER L., e HOWIE J.B.: *Rheumatic-like lesions in the heart of the rabbit experimentally induced by repeated inoculation with hemolytic streptococci.* « J. Path. and Bact. », 1952, 64, 367.
- [5] MERUCCI P. e CASTAGNETTA E.: *Azione letale acuta della tossina stafilococcica alfa: Studio elettrocardiografico nel coniglio.* Nuovi Annali d'Igiene e Microbiologia, 1962, 13, 408.
- [6] MERUCCI P. e CASTAGNETTA E.: *Studio delle alterazioni elettrocardiografiche indotte nel coniglio da dosi letali di tossina stafilococcica alfa.* Rend. Istit. Sup. di Sanità, 1963, 26, 91.
- [7] MERUCCI P., VELLA L., CACCIAPUOTI B. (comunicazione personale): *Study of the lytic action of O-Streptolysin on rabbit platelets in vitro and in vivo.* In corso di stampa sugli Atti dell'VIII Congresso Internazionale di Standardizzazione Biologica, Berna, giugno 1962.
- [8] MURPHY G.E., e SWIFT H.G.: *Induction of cardiac lesions, closely resembling those of rheumatic fever, in rabbits following repeated skin infections with Group A streptococci.* « J. Exp. Med. », 1949, 89, 687.
- [9] RAŠKOVÁ H.: *Pharmacology of some Toxins.* Publishing House of the Czechoslovak Academy of Sciences, Prague 1958.

- [10] SERVI M.: *Osservazioni sulle lesioni indotte sperimentalmente nel coniglio con una sostanza di origine streptococcica: la streptolisina O.*
« Boll. Ist. Sier. Mil. », 1955, 34, 392.
- [11] SCHWAB J.H., WATSON D.W., e CROMARTIE W.J.: *Further studies of Group A streptococcal factors with lethal and cardiotoxic properties.*
« J. Infect. Dis. », 1955, 96, 14.
- [12] VANECEK J., citato in RAŠKOVÀ.

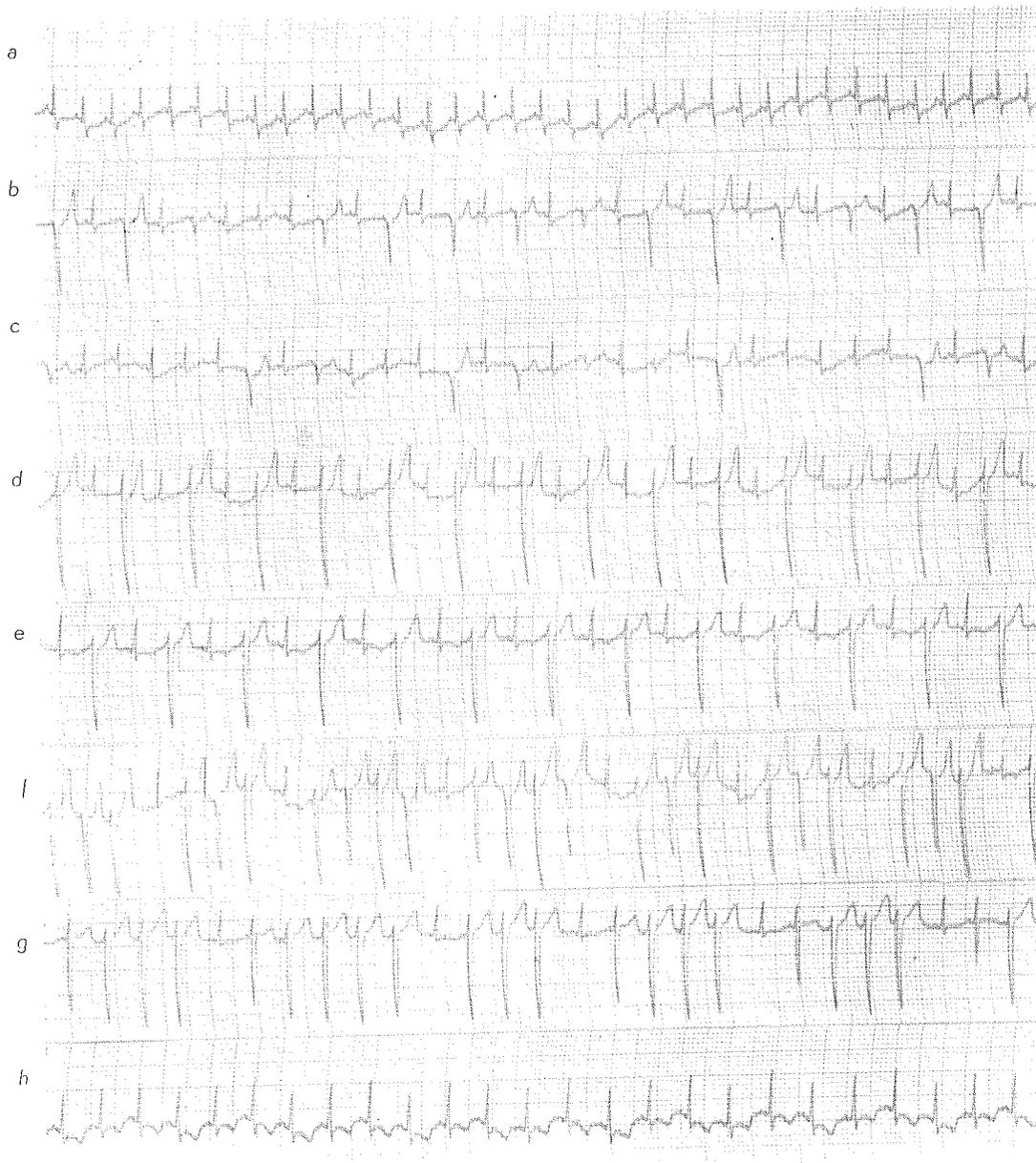


FIG. 1 — Coniglio n. 3: a) elettrocardiogramma di base in V_6 ; b) dopo 20" dall'iniezione di 1 mg DCE/Kg di O streptolisina; c) dopo 30"; d) dopo 1'30"; e) dopo 3'; f) dopo 5'; g) dopo 10'; h) dopo 120'.

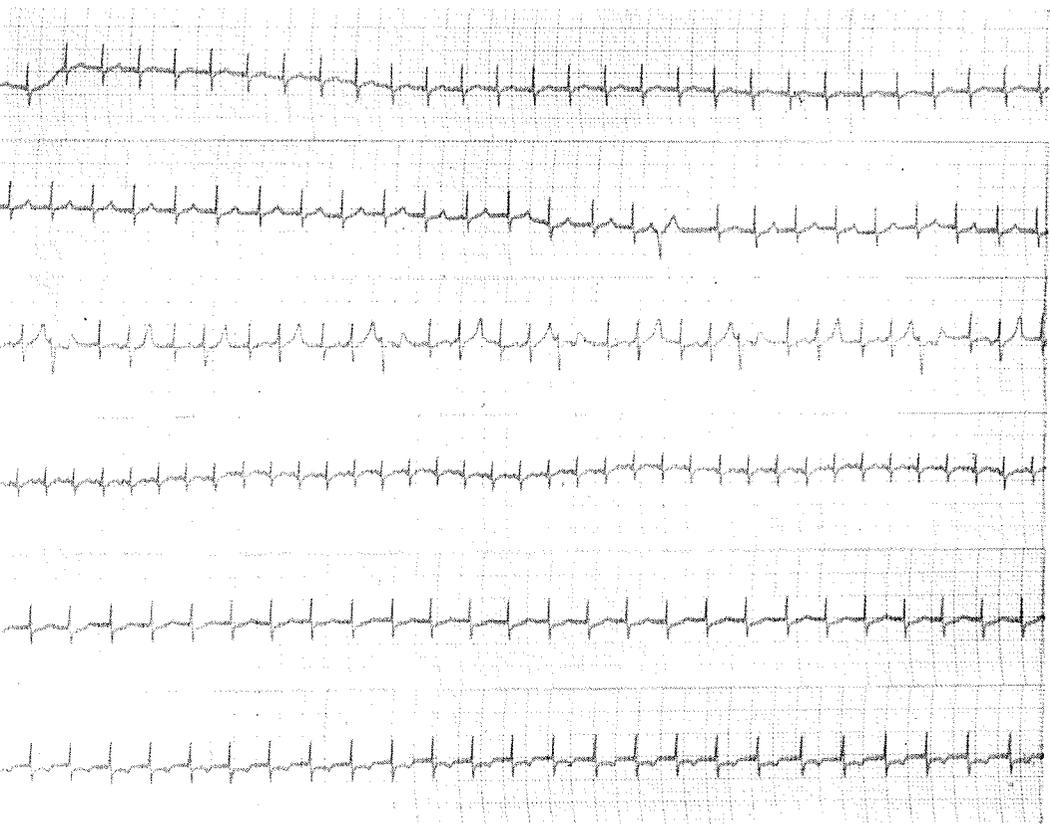


Fig. 2 — Coniglio n. 6: a) elettrocardiogramma di base in V_6 ; b) dopo 20" dall'iniezione di 150 OCE/Kg di O streptolisina; c) dopo 1'30"; d) dopo 10'; e) dopo 30'; f) dopo 120'.

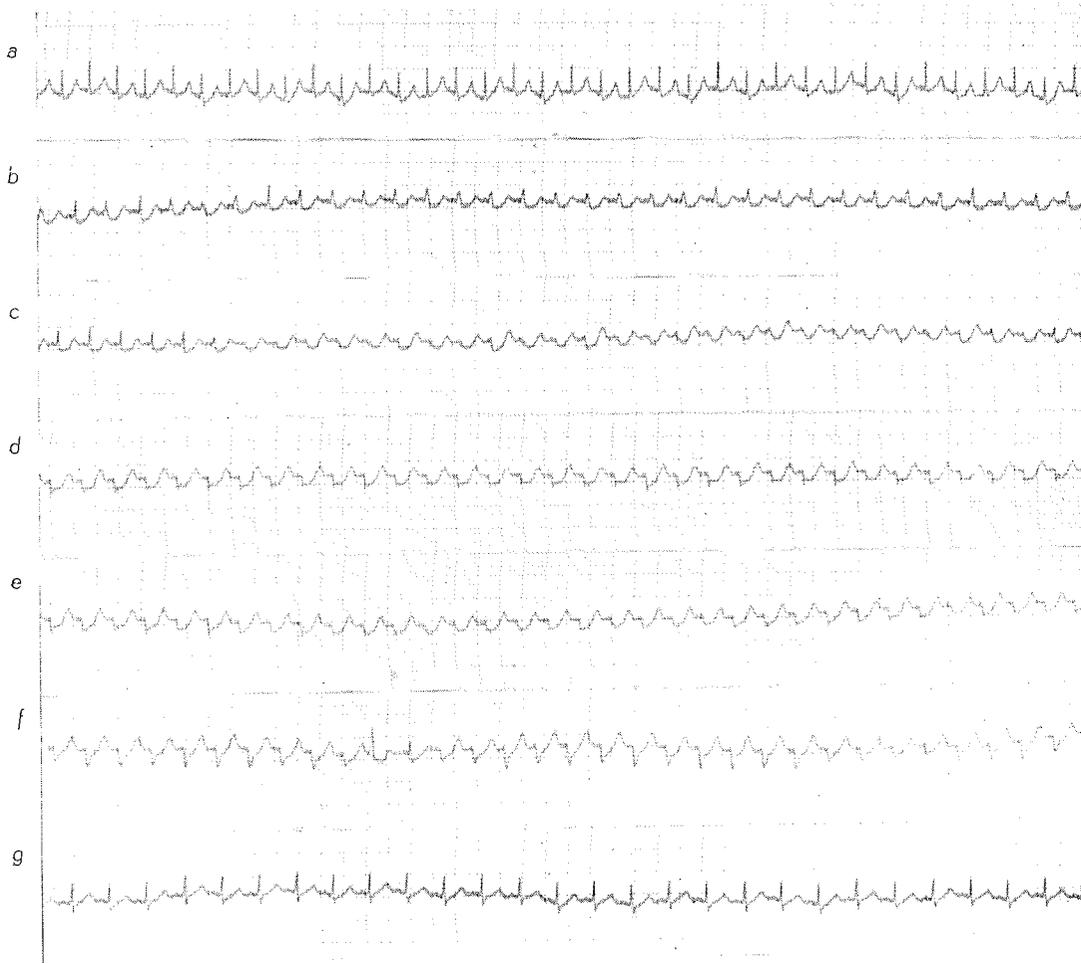


FIG. 3 — Coniglio n. 7: a) elettrocardiogramma di base in V_6 ; b) dopo 1' dalla somministrazione di 150 DCE di O streptolisina; c) dopo 5'; d) dopo 6'; e) dopo 8'; f) dopo 10'; g) dopo 120'.

