

Articoli/Articles

LA PATOLOGIA SPERIMENTALE E ANGELO MAFFUCCI
(1845-1903)

ROSALBA CIRANNI

Storia della Medicina, Dipartimento di Oncologia, dei Trapianti e delle nuove
Tecnologie in Medicina, Università di Pisa, I

SUMMARY

ANGELO MAFFUCCI AND THE EXPERIMENTAL MEDICINE

Maffucci had been interested in experimental pathology since 1879. His activity is documented by some experimental works mainly performed at the "Incurabili" Hospital of Naples, Italy, where he first approached this discipline under the direction of the well-known German pathologist Otto von Schrön. His publications between the years 1882 and 1887, when he was already director to Pisa, were concerned with the infectious embryo pathology, the absorption in the peritoneum and in the articulations, as well as with hypertrophic cirrhosis of the liver, which represented a perfect combination of experimentation and autopsy.

His first work on infectious embryo pathology, published in 1887, strongly contributed to the understanding of the different infectious pathologies and asserted unequivocally the need for experimentation in the fields of medical and biological sciences.

For this important contribution in the field of pathology and for his brilliant ideas, the National Academy of Lincei awarded the scientist a gold medal in 1903.

Introduzione

Molte delle geniali intuizioni che hanno caratterizzato il pensiero umano dall'inizio dei tempi trovano finalmente una conferma ed una spiegazione nel corso del XIX secolo. Dal connubio dei grandi

Key words: Infectious embryo pathology – Tuberculosis - Bacteriology - "in vivo" treatment

successi ottenuti nel campo della patologia, con Rudolf Virchow, e della batteriologia, con Louis Pasteur e Robert Koch, nasce un nuovo indirizzo di studi: la patologia infettiva, il cui scopo è quello di definire le leggi che governano il processo patologico provocato da un agente infettivo.

Mentre lo studio della fisiopatologia infettiva dell'adulto raggiunge velocemente livelli di notevole sviluppo, la fisiopatologia dell'embrione - brillante nel campo dei morbi ereditari cronici - è lacunosa e stenta a individuare gli inconvenienti in cui, a causa di una malattia infettiva, un embrione può incorrere durante la gestazione e le conseguenze che questo evento può causare nella vita adulta nel caso di sopravvivenza dello stesso.

Angelo Maffucci (1845-1903) per più di sedici anni si occupò di questi problemi con la fermezza, l'abnegazione e il rigore scientifico che gli erano propri^{1, 2}.

Questo lavoro illustra le tappe del percorso logico seguito da Maffucci per realizzare l'ambizioso progetto sperimentale dal quale nacque e si sviluppò la patologia embrionale infettiva.

Per questo enorme contributo, che può essere considerato anche preparatorio ai suoi fondamentali studi sulla tubercolosi, Maffucci fu insignito della medaglia d'oro dall'Accademia Nazionale dei Lincei nel 1903³.

La patologia infettiva embrionale fino al 1885

Nella seconda metà del XIX secolo gli studi di patologia embrionale infettiva si erano concentrati sulla trasmissione ereditaria: si era dato molto peso al meccanismo di passaggio dei microrganismi attraverso la placenta, alla loro presenza nello sperma e alla possibilità di essere veicolati, attraverso questo, nell'uovo. Gli studiosi, esaltati dalla risoluzione del problema eziologico delle infezioni, erano talmente impegnati nella ricerca di nuovi microrganismi nei tessuti embrionali, da perdere di vista altri fenomeni. Il fatto di non riscontrare nell'embrione un processo infettivo simile a quello dell'adulto creava un certo imbarazzo superato ammettendo che il passaggio attraverso la placenta avveniva solo quando questa era "alte-

rata” e che alcuni bacilli, essendo immobili (*Mycobacterium tuberculosis*), non potevano passare dallo sperma all’uovo a meno che non si legassero in qualche modo ad esso o fossero dotati di motilità propria (*Treponema pallidum*). Ugualmente, il fatto di non trovare traccia di microbi in tessuti di embrioni di genitori infetti, non doveva obbligatoriamente far pensare all’impermeabilità della placenta o all’incapacità dello sperma a veicolarli ma, semplicemente, alla capacità dell’embrione di abbattere la carica microbica comportandosi diversamente dall’adulto; viceversa, trovare nell’embrione una carica microbica esasperata rispetto a quella presente nel genitore non doveva solo far pensare a trasporti eccezionali effettuati dallo sperma o a un aumento della permeabilità placentare ma che, semplicemente, l’uovo rappresentava un ambiente nutritivo eccellente per la riproduzione di quel tipo di microrganismo.

In definitiva, la patologia clinica del momento si era limitata a stabilire che le malattie infettive si trasmettevano dai genitori ai figli all’atto della fecondazione, dalla madre ai figli nei diversi periodi della gestazione, che alcuni dei feti sopravvivevano con lesioni manifeste della malattia e altri abortivano e, infine, che placenta e sperma avevano un ruolo fondamentale nel trasferimento di agenti patogeni.

Gli stessi studi non avevano considerato quale fosse il rapporto fra agente infettivo ed embrione, nelle diverse fasi dello sviluppo, e quanto questo rapporto potesse essere modulato dall’interferenza materna.

Il limite all’avanzamento delle conoscenze stava nel fatto che l’osservazione clinica e microscopica da sole non erano più sufficienti a risolvere i nuovi problemi. A quel punto era necessario un enorme sforzo per dare una svolta radicale al significato di patologia infettiva in generale e di quella embrionale in particolare:

il ricercatore assetato di verità potè illudersi per un momento di aver afferrato nel batterio la causa prima della malattia dimenticando che [...] essa ha sede ben più profonda e celata nell’intimo lavoro fisico e chimico della cellula vivente [...]. Nell’universale lavoro della ricerca batteriologica, che attraeva a se i più eletti fra i cultori della patologia,

questa era la parte forse meno brillante ma più difficile e importante: non lo studio eziologico di una determinata malattia d'infezione, ma quello, più generale, delle leggi che governano il processo infettivo⁴.

La patologia infettiva embrionale di Angelo Maffucci

Angelo Maffucci (1845-1903) anatomo-patologo pisano, intravide la possibilità di realizzare uno studio pionieristico dal momento che le nuove problematiche potevano essere risolte solo con la sperimentazione:

... Lo studio della fisiologia degli esseri semplici fino agli unicellulari, come pure lo studio della patologia cellulare ci ha portato alla conquista delle più grandi verità fisiologiche e patologiche, così che questo stesso indirizzo devesi per me dare allo studio delle infezioni embrionali; e quanto più possiamo avvalerci di esperimenti ed osservazioni di animali inferiori, tanto più potremo ritrarre verità ed orizzontarci sulle questioni più complesse⁵, e, rinunciando ad essere lo scopritore acclamato di un nuovo microrganismo, si riservò il ruolo di paziente indagatore della dottrina dell'infezione⁶.

Si ritagliò una nicchia nell'ambito della patologia dove, dal 1885, rimase fino alla morte producendo una ricerca articolata in migliaia di esperimenti basati su un lungo e rigorosissimo studio teorico.

Profondo conoscitore dell'anatomia e della fisiopatologia dell'adulto e dell'embrione, nell'interrogarsi sul problema del comportamento dell'embrione di fronte a un agente patogeno, aveva individuato un grosso errore biologico in cui erano caduti i suoi colleghi: era stata data per scontata l'uguaglianza fra embrione e individuo adulto ed erano state sottovalutate le caratteristiche biologiche generali ed individuali dei vari microrganismi.

Se noi poniamo mente a questi fatti:

- 1. Che la vita embrionale è ben diversa dalla vita adulta, poiché nella prima dominano gli atti nutritivi e formativi sui funzionali.*
- 2. Che i microbi sono elementi cellulari ognuno coi suoi bisogni puramente nutritivi e formativi.*
- 3. Che fra gli esseri cellulari organizzati la capacità di lotta per*

l'esistenza è tanto maggiore quanto più sono privi di funzioni specifiche; di conseguenza la fisiopatologia dell'embrione dovrebbe essere diversa da quella dell'adulto anche nel caso in cui i tessuti embrionali vengano assaliti dai microbi, in qualsiasi modo questi vi pervengano [...]

4. Ma vi ha di più, l'azione dei microbi patogeni deve essere diversa sui tessuti embrionali secondo che l'infezione avviene fin dal primo sviluppo dell'embrione, o quando questo è già avanzato nelle sue parti, e ciò perché l'anatomia e la fisiologia dell'embrione variano secondo i diversi periodi del suo sviluppo⁷.

D'altra parte l'analisi comparata di funzioni di base come la circolazione, la termoregolazione, la respirazione e la nutrizione dimostravano chiaramente che questi processi avvengono attraverso modalità profondamente diverse nell'embrione rispetto all'adulto e che, paradossalmente, dal punto di vista fisiologico l'embrione somiglia più ai batteri che all'individuo adulto, se non altro per le funzioni che esplica.

Questi aspetti erano stati ampiamente esposti e sottolineati nella introduzione alla "*Contribuzione sperimentale alla patologia degli infezioni nella vita embrionale*" pubblicato nel 1887 e di cui Maffucci si scusa:

Qui sento il bisogno di dichiarare che se ho premesso a questo studio un breve cenno alla fisiologia dell'embrione e alla biologia dei parassiti non è per vanità di erudizione ma per porre le basi indispensabili sulle quali si sono fondate le mie ricerche, i miei esperimenti e [...] i problemi che mi sono proposto di risolvere⁸.

Il progetto sperimentale

Chiarito l'errore biologico Maffucci organizza il lavoro sperimentale ponendosi degli obiettivi concreti. Elabora un progetto di ricerca, molto ambizioso e a lunga scadenza, diviso nelle seguenti parti pubblicate sotto forma di *Memorie* separate:

- 1. Studi sulla reazione dell'embrione di pollo alle infezioni ed alle intossicazioni microbiche dirette.*
- 2. Studi sulla discendenza dei polli tubercolotici.*
- 3. Studi sulla trasmissione ereditaria del bacillo tubercolare e della ri-*

spettiva tossina nei mammiferi (coniglio).

4. Studi sulla discendenza dei mammiferi tubercolotici.

5. Studi sull'intossicazione tubercolare provocata nella femmina da accoppiamento con maschio tubercoloso⁹.

I risultati ottenuti dallo “*Studio sulla reazione dell’embrione di pollo alle infezioni ed alle intossicazioni microbiche dirette*”, argomento del presente lavoro, furono fondamentali per l’evoluzione del progetto: infatti il grande obiettivo di Maffucci era lo studio dell’infezione embrionale causata dal bacillo tubercolare, prima nei gallinacci poi nei mammiferi, attraverso gli studi esplicitamente rivolti a questo problema e successivi allo studio generale.

Essendo il valore dei risultati legato al modello sperimentale, alla natura degli agenti infettivi e ai metodi di indagine, la realizzazione del progetto implicava una serie di scelte e di studi preliminari indispensabili alla piena riuscita dello stesso:

... è obbligatorio dire come questi, esposti con molti particolari dal Maffucci, siano improntati ad un profondo rigore scientifico, e come alle prove si accompagnino le controprove e i controlli in larga misura¹⁰.

Scelta del modello sperimentale

Il progetto di Maffucci prevedeva l’uso di un gran numero di animali. Per la scelta dell’organismo da usare si prospettavano due vie: una era quella di studiare le uova di pollo infettate artificialmente, l’altra era quella di infettare gli embrioni dei mammiferi in utero iniettando patogeni del liquido amniotico. Maffucci scelse la prima strada senza però tralasciare la seconda che si riservò di affrontare successivamente.

Il pollo era l’organismo adatto per una serie di ottimi motivi: era un animale anatomicamente e fisiologicamente ben conosciuto che aveva in comune con i mammiferi alcune patologie infettive (per es., la tubercolosi), ma soprattutto, e qui sta una delle improvvisazioni geniali di Maffucci, l’uovo di pollo fecondato ben si prestava ad essere infettato artificialmente per studiare la malattia negli embrioni, indipendentemente dalla vita della madre, e per indagare

il rapporto embrione/agente patogeno nelle varie fasi dello sviluppo

... per esempio, come la flaccidezza e la pebrina del baco da seta ci hanno dato le cognizioni le più esatte di trasmissione ereditaria nella patologia embrionale infettiva, così l'uovo di pollo ci darà il modo come l'embrione reagisce alle diverse infezioni e ci dirà gli esiti delle stesse sul decorso della vita di un essere nato sotto il loro dominio; e ci darà inoltre la diversità delle manifestazioni morbose di una malattia portata congenitamente da quella acquisita nella vita adulta¹¹.

Scelta degli agenti patogeni

Maffucci lavorò con i bacilli dell'antrace, del colera dei polli, del barbone bufalino e di Friedlaender che fornirono un numero imponente di dati utili sia per capire i meccanismi generali della trasmissione adulto-embrione sia per mettere a punto le metodiche sperimentali, dal momento che l'obiettivo primo del progetto era quello di risolvere il problema della trasmissione del bacillo tubercolare.

Scelta del metodo

Per risolvere la delicata questione del metodo, Maffucci si era rifatto alla dottrina di Johannes Müller (1801-1858) famoso per avere trasferito i metodi di studio propri della fisica allo studio della fisiologia, e i metodi della fisiologia all'analisi psicologica:

si sceglie il metodo secondo il problema e non viceversa: il metodo in fisiologia e patologia non è unico, il problema, viceversa lo è¹².

Per Maffucci quindi il problema dell'infezione embrionale è unico, lo studio invece può variare a seconda di ciò che si vuole studiare:

... io ho variato metodo appunto a seconda del lato del problema da risolvere, cioè per istudiare la reazione dell'embrione ai microbi ed alle tossine, mi sono servito della diretta iniezione dei microbi e delle tossine nelle uova di pollo; per lo studio del meccanismo dell'infezione

embrionale mi sono servito delle uova provenienti dai polli previamente infettati, come pure degli embrioni di mammiferi provenienti da genitori previamente infettati, e per lo studio delle conseguenze della malattia sofferta, durante la vita embrionale, io mi sono servito sia delle uova di polli sani, ma infettati, dalle quali nacquero pulcini, che furono mantenuti in vita, sia dei pulcini provenienti da uova di genitori infettati, come pure di conigliuoli provenienti da genitori infettati¹³.

L'uso del pollo e il problema delle uova innestate (microbi nell'albume) costringono Maffucci ad un'ulteriore riflessione focalizzata sul comportamento degli agenti infettivi in presenza di albume di uovo non fecondato o fecondato (modificato dall'embrione) con la conclusione generale che l'albume modificato dall'embrione, vivo e presente, non consentiva lo sviluppo e la sopravvivenza dei patogeni prima elencati.

Dai quesiti ai risultati

I quesiti ai quali Maffucci cerca di rispondere in questa prima fase del lavoro sono di ordine generale e possono essere applicati a tutti i tipi di microrganismi testati:

- 1. Quale influenza hanno i microbi patogeni dell'animale adulto nel caso di trasmissione ereditaria sullo sviluppo del rispettivo embrione.*
- 2. Se la resistenza contro i microbi patogeni nella vita embrionale sia maggiore o minore di quella della vita adulta.*
- 3. Se l'azione di un microbio patogeno dell'animale adulto è sempre la stessa sull'embrione, o che ricapiti nei tessuti al principio dello sviluppo dell'embrione o quando questo è avanzato nella sua evoluzione.*
- 4. Se l'embrione infezionato venendo a completo sviluppo, i microbi patogeni, ricapitati nei suoi tessuti sono distrutti, attenuati, od incorporati negli organi embrionali con lo stesso potere di virulenza.*
- 5. I microbi incorporati nei tessuti dell'embrione, nel neonato, posteriormente sono capaci di generare il morbo coi loro soliti caratteri? Gli animali nati da uova infettate, i quali continuano a vivere, sono capaci di essere di nuovo infettati dallo stesso microbio, che era penetrato nei tessuti durante il loro sviluppo?*
- 6. L'immunità per un dato microbo patogeno è una questione ereditaria dalla vita embrionale alla vita adulta? O questa immunità cambia secondo l'ambiente in cui vive l'essere attaccato?*

Le conclusioni, ottenute in seguito a 1200 esperimenti effettuati

sull'embrione di pollo, ovviamente non sono le stesse per tutti gli agenti patogeni sperimentati che presentano comportamenti infettivi diversificati a seconda della loro natura. Si possono però trarre delle conclusioni generali che sono più o meno valide per tutte le infezioni prese in considerazione.

La deduzione fondamentale è che la reazione dell'embrione verso i microbi rispetto a quella degli esseri adulti è differente.

Uno dei comportamenti a cui lo scienziato fa spesso riferimento è la *resistenza*. L'embrione è *resistente* ad agenti patogeni che nell'animale adulto portano alla morte, anche se presenti in carica molto più bassa (colera di pollo). Questa *resistenza* si instaura attraverso vari meccanismi: l'embrione può contrastare i microbi patogeni bloccandone lo sviluppo, può distruggerli o attenuarne la patogenicità (colera di pollo), può anche fargli acquisire una forma diversa, non virulenta, e come tale inglobarli nei propri tessuti (bacillo della tubercolosi); questa forma silente può ridiventare virulenta dopo la nascita e dare origine alla malattia in un qualsiasi momento della vita adulta. Maffucci sostiene che il fenomeno di *resistenza* da lui osservata non è un fenomeno cellulare meccanico (fagocitosi etc...) ma umorale, intuendo così l'esistenza di un qualche cosa che oggi definiamo immunità innata, che agisce attraverso meccanismi vari uno dei quali può essere ciò che oggi chiamiamo lisozima e di uno stato biologico particolare della vita intrauterina che oggi definiamo tolleranza immunitaria.

Da questo studio era emerso un fatto di grande importanza per la clinica, cioè che il decorso di un'infezione contratta nella vita embrionale e svoltasi nella vita adulta è ben diverso dal decorso della stessa malattia contratta direttamente nella vita adulta (tubercolosi di pollo). L'infezione si presentava in questo caso molto attenuata, come se le cellule adulte derivate da quelle embrionali avessero mantenuto una memoria di *resistenza*. Questa osservazione metteva in campo l'esistenza di fattori di immunizzazione e preludeva ad un successivo studio, compiuto in collaborazione con Alfonso Di Vestea (1854 - 1938) famoso infettivologo e igienista pisano, il cui obiettivo era la ricerca di un vaccino antitubercolare¹⁴.

Discussione

Maffucci, già dal 1879, si era appassionato alla patologia sperimentale. Il suo interesse risaliva agli anni compresi fra il 1882 e il 1887, quando pubblicò gli studi sull'assorbimento del peritoneo, sull'assorbimento delle articolazioni e sulla cirrosi ipertrofica del fegato, perfetto esempio del connubio fra sperimentazione ed osservazione del cadavere.

Il primo lavoro sulla patologia embrionale infettiva sperimentale fu pubblicato nel 1887 e, oltre a contribuire alla comprensione di varie patologie infettive, e soprattutto della tubercolosi, affermò inequivocabilmente la necessità della sperimentazione nel campo delle scienze mediche e biologiche.

Nessun commento potrebbe essere più adeguato e attuale di quelli elaborati dai contemporanei di Maffucci che furono presenti e condivisero le difficoltà e le emozioni delle grandi svolte del pensiero scientifico di quegli anni e di cui la sperimentazione rappresentava uno dei tratti più salienti:

... perché solo quando si è in grado di riprodurre a volontà in tutte le sue caratteristiche un processo morboso, si può affermare di aver compiuto un passo definitivo verso la sua conoscenza scientifica; e d'altra parte soltanto l'esperimento costituisce il suggello di ogni dottrina patologica, ispirata alla conoscenza clinica ed anatomo-patologica della malattia. Queste affermazioni, che appaiono a noi tutti talmente ovvie da parer superfluo l'enunciarle, non erano ancora così universalmente accettate negli anni in cui il Maffucci faceva le sue prime armi nei laboratori di Napoli e poi di Catania; e, malgrado l'opera di uomini quali il Bizzozzero, il Foà, il Marchiafava, il Golgi, il trionfo definitivo del metodo sperimentale in patologia non era del tutto assicurato¹⁵.

A quella prima pubblicazione ne seguirono altre, di cui la più completa fu pubblicata dall'Accademia dei Lincei nel 1902, e dall'Accademia stessa premiata nel giugno del 1903, quattro mesi prima che Maffucci morisse.

La Commissione composta dai Soci P. Blaserna, S. Cannizzaro e B. Grassi, a cui codesta Società ha affidato l'incarico di proporre l'Autore italiano

La patologia sperimentale e Angelo Maffucci

della migliore Memoria nelle Scienze fisiche e naturali, inedita o pubblicata dopo il 1898, si è costituita nominando Presidente il Socio Cannizzaro e Segretario relatore il Socio Grassi. Dopo maturo esame dei lavori pubblicati nei vari rami delle scienze suddette, unanimemente ha deliberato di proporre il Sig. Maffucci Angelo, Prof. nell'Università di Pisa; la Memoria prescelta porta per titolo: Patologia embrionale infettiva, Parte I; fu pubblicata dall'Accademia dei Lincei nel 1902, consta di 140 pagine e di una tavola. Riguarda gli embrioni di pollo[...]. [...]Basta riflettere anche superficialmente ai numerosi fatti qui sommariamente riferiti, per comprendere quale nuova e solida base sperimentale essi forniscano a quistioni importanti riguardanti il capitolo delle infezioni, ed, in particolare, quanta luce venga al grande problema della tubercolosi umana la cui soluzione, non solo il mondo scientifico, ma tutta l'umanità attende ansiosamente.

Da quanto si è detto fin qui risulta che il Maffucci, colle sue ricerche sperimentali intorno alla patologia embrionale infettiva, ha fatto grande onore al nostro Paese, e la sua pubblicazione sulla fisiopatologia dell'embrione di pollo, uscita nel 1902, merita veramente di essere segnalata come la migliore Memoria d'Autore Italiano nelle scienze fisiche e naturali, dopo il 1898.

BIBLIOGRAFIA E NOTE

1. CIRANNI R., GIUFFRA V., MARINOZZI S., FORNACIARI G., *Angelo Maria Maffucci (1847–1903) and the beginning of pathological anatomy in Pisa*. Med. Secoli 2000; 16(1):31–41.
2. CIRANNI R., *A forgotten Italian pathologist: Angelo Maffucci (1845–1903) and his scientific thought*. Virchows Arch. 2006; 449 (4):495-7.
3. BLASERNA P., CANNIZZARO S., GRASSI B., *Relazione sul premio per le scienze fisiche e naturali per l'anno 1903*. Memorie di Matematica e Fisica della Società Italiana delle Scienze, Reale Accademia dei Lincei 1905; Serie 3, Tomo XIII:18–24.
4. CARBONE T., *L'opera scientifica di Angelo Maffucci*. Prolusione al Corso di Anatomia Patologica, 21 gennaio 1904, Università di Pisa.
5. MAFFUCCI A., *Patologia embrionale infettiva. Intorno alla fisiopatologia dell'embrione*. Memoria I. Atti della Reale Accademia dei Lincei 1902; CCXCIX, 179-317
6. Cfr. op. cit. nota 4.
7. MAFFUCCI A., *Contribuzione sperimentale alla patologia degli infezioni nella vita embrionale*. Estratto dalla Rivista Internazionale 1887; Anno IV. Stabilimento Tipografico della Casa Editrice Nicola Jovene & C. Napoli.

Rosalba Ciranni

8. Cfr. op. cit. nota 7.
9. Cfr. op. cit. nota 5.
10. Cfr. op. cit. nota 3.
11. Cfr. op. cit. nota 5.
12. MÜLLER J., *Handbuch der Physiologie des Menschen*. Coblenz, J. Holscher, 1834-1840, translated by W. Baly, London, Taylor & Walton, 1837.
13. Cfr. op. cit. nota 5.
14. MAFFUCCI A., DI VESTE A., *Della sieroterapia della Tuberculosis*. *Rivista di Igiene e Sanità Pubblica* 1901;12: 46-57.
15. Cfr. op. cit. nota 4.

Correspondence should be addressed to:

Dr. Rosalba Ciranni, Department of Oncology, Transplants and Advanced Technologies in Medicine, Pisa University. Via Roma 55, I-56126 Pisa, Italy.

E-mail: r.ciranni@do.med.unipi.it