



di Malacina

Ospedali Riuniti di Napoli — Sezione Medica dell'Ospedale Incurabili
Clinica del Prof. G. RIA

Mic. B. 27.29

L' oftalmo - reazione alla tubercolina

COME NUOVO METODO

DI

DIAGNOSI DELLA TUBERCOLOSI

(Metodo di WOLFF-EISNER — CALMETTE)

PEL

Dottor GUGLIELMO SCHIFONE



NAPOLI
Stab. Tip. FRANCESCO LUBRANO
S. Pietro a Majella, 31
1908



Dopo i risultati non del tutto soddisfacenti ottenuti colla tuberculina adoperata a scopo diagnostico, questa era stata del tutto abbandonata in medicina umana, per i pericoli e gl' incidenti più o meno gravi provocati dal suo uso nei tubercolotici. Però mai si era rinunziato definitivamente ad essa per il pregio indiscusso di possedere una quasi assoluta specificità nella diagnosi della tubercolosi. Rifiutato il metodo dell'iniezione ipodermica (K o c h, L a n d o u z y), si cercò di sostituirne un altro altrettanto facile e sicuro, ma esente da qualsiasi inconveniente.

E' così che si è venuto recentemente alla proposta di nuovi metodi di adoperare la tuberculina. Nel maggio 1907, v. P i r q u e t comunicava alla Società di Medicina di Berlino, un metodo di diagnosi precoce della tubercolosi, che chiamò *cuti-reazione* o *dermo-reazione*.

Egli aveva osservato che l'applicazione di qualche goccia di soluzione di tuberculina all' 1 % sulla pelle previamente scarificata, dell'uomo e degli animali tubercolotici, provocava una viva reazione locale: rossore, ispessimento dei tessuti, placche cutanee edematose e dolorose, talora vescicole e pustole che si manifestavano 24 ore dopo l'operazione, si accentuavano per un periodo di circa 43 ore ed erano visibili anche dopo 6-7 giorni.

In una prima comunicazione v. P i r q u e t riferiva di aver eseguito 500 prove che riuscirono positive in quasi tutti i casi di tubercolosi clinica. In ulteriori ri-

cerche, su 360 fanciulli esaminati, quelli clinicamente tubercolotici dettero l'88 % di reazioni positive; tutti quelli che non reagirono (12 %) erano cachettici o pervenuti allo stadio terminale della tubercolosi miliare o meningitica. Su 109 lattanti clinicamente non tubercolotici, 2 soltanto reagirono; in uno di questi furono poi trovate all'autopsia lesioni tubercolari.

Vennero eseguite 23 autopsie di fanciulli che erano stati sottoposti alla prova; 15 di essi trovati immuni da tubercolosi, non avevano reagito; degli altri, in cui si riscontrarono lesioni tubercolari, ve ne furono 3 che inoculati pochi giorni prima della morte non avevano reagito, e 5 che avevano data reazione positiva.

Questi risultati di v. Pirquet sono stati seguiti da numerose ricerche tanto negli animali che nell'uomo, sulla cuti-reazione.

Wolff-Eisner ha confermate le osservazioni di v. Pirquet. Egli ha notato che la reazione è debole con la nuova tubercolina di Koch (T. R); servendosi invece della vecchia l'ha ottenuta alla diluizione perfino di 1:10,000.

Anche Baginsky conviene sull'importanza del metodo nella pratica pediatrica: egli raccomanda di usarlo come complemento all'iniezione di tubercolina, tanto più perchè è noto, come anche iniezioni indifferenti, provocano talvolta una ipertermia non specifica nei lattanti.

Da Sicard e Descomps il metodo fu sperimentato negli adulti. I risultati ottenuti in 27 casi non sono abbastanza concordi, e inducono gli autori a non ritenere raccomandabile il nuovo processo diagnostico. Anche Dufour, Abrami e Burnet fanno rilevare, il primo nei bambini (20 casi), gli altri negli adulti (47 osserv.) l'irregolarità e l'incostanza della cuti-reazione.

Vallée che sperimentò lo stesso metodo negli animali bovini, lo ha trovato altrettanto incostante; e finalmente Arloing sconsiglia addirittura di usarlo perchè la reazione non è specifica, e si può ottenere anche con altre sostanze (glicerina, resina ecc.) che possono essere contenute in più o meno grande quantità nelle tubercoline del commercio; sia per la poca intensità

e l'irregolarità dei fenomeni reattivi e per la dolorabilità che per lo più s'accompagna alle lesioni cutanee, alle quali essa dà luogo.

Per queste ragioni la cuti-reazione, sebbene relativamente innocua e non seguita che raramente da fenomeni reattivi generali, era lungi dal rappresentare un metodo diagnostico al riparo di ogni critica (D u f o u r).

Contemporaneamente alle ricerche sulla cuti-reazione, W o l f f - E i s n e r tentava una modificazione del metodo negli animali, introducendo nell'occhio di un soggetto tubercolotico (cavallo o bue) una goccia di tubercolina bruta diluita in siero fisiologico all'1:10. In seguito a questa instillazione egli aveva veduto prodursi dopo 12-20 ore una reazione oculare evidente: ptosi leggiera, lagrimazione, edema, congestione e spesso ecchimosi della congiuntiva.

Dopo pochi giorni V a l l é e riferiva all' *Académie des Sciences*, di aver constatato la reazione congiuntivale alla tubercolina annunciata da W o l f f - E i s n e r — però osservava che essa non poteva avere che un'importanza ristretta dal lato diagnostico perchè il dolore e le conseguenze che potevano risulterne dovevano fare scartare la sua ricerca in medicina umana.

Nella stessa seduta invece C a l m e t t e comunicava il risultato di 25 esperienze di instillazione nella congiuntiva oculare a scopo diagnostico, eseguite insieme ai suoi allievi B r e t o n , P a i n b l a n e P e t i t , negli Ospedali di Lilla.

Egli era stato spinto a queste ricerche — indipendentemente eseguite anche da W o l f f - E i s n e r in Germania — per il fatto già ben noto, che la mucosa oculare assorbe facilmente certe tossine vegetali e animali (tossina difterica ecc.) e dall'aver osservato una reazione specifica della congiuntiva dietro l'instillazione del veleno dei serpenti, in animali immunizzati contro questo veleno. La stessa speciale elettività mostra la congiuntiva verso la tubercolina nei tubercolotici — giacchè questa non provoca reazione alcuna se applicata sulla mucosa faringea o genitale degli stessi individui o su qualunque mucosa dei soggetti sani.

Proponeva perciò il metodo — secondo le sue pa-

role — molto sensibile e semplice, per la diagnosi della tubercolosi nell'uomo — metodo al quale diede il nome di *oftalmo-reazione*.

Allo scopo di evitare l'irritazione della glicerina, invece di adoperare la comune tubercolina di Koch glicerinata, si era servito della tubercolina secca precipitata coll'alcool a 95° e disciolta nella quantità di 1: 100 in acqua distillata e sterilizzata; instillandone poi una goccia all'angolo interno di un solo occhio. Dei 25 soggetti su cui aveva sperimentato l'oftalmo-reazione, 16 erano tubercolotici, 9 non tubercolotici—; in questi ultimi non aveva osservato alcun fenomeno reattivo; nei primi al contrario aveva ottenuta una reazione congiuntivale più o meno intensa con essudazione copiosa e lagrimazione, che però in tutti i casi sempre era scomparsa dopo 12-24 ore, senza lasciare alcun fatto secondario. I pazienti non avevano risentito alcun dolore, ma solo un senso di lieve bruciore e qualche disturbo visivo dovuto alla presenza dell'abbondante assudato.

Le prime osservazioni di Calmette suscitavano rapidamente dappertutto numerosissime ricerche; di guisa che le applicazioni fatte dell'oftalmo-reazione si valutano secondo De Lapersonne a centinaia di migliaia! Prendendo in esame una parte di queste ricerche è possibile quindi trarre un giudizio abbastanza attendibile sul valore diagnostico dell'oftalmo-reazione e sulla sua innocuità e praticità.

Accenniamo prima alle norme da seguire per praticare l'oftalmo-reazione, così come sono state indicate da Calmette, ed ai suggerimenti proposti da diversi autori allo scopo di renderla il più possibile innocua.

Per evitare qualsiasi inconveniente da parte dell'occhio è indispensabile di impiegare soltanto tubercolina precipitata coll'alcool e asettica. Non bisogna mai servirsi di tubercolina bruta glicerinata (o tubercolina antica di Koch) giacchè la glicerina è per sé stessa leggermente caustica, e perchè inoltre questa

tubercolina glicerinata impura contiene delle sostanze estranee irritanti. (1)

Il miglior metodo consiste sia nel servirsi di una soluzione acquosa di tubercolina precipitata, sterilizzata per mezzo del calore umido (senza sorpassare 105°); sia nel preparare estemporaneamente la soluzione, sciogliendo 5 mmgr. di tubercolina precipitata secca in 10 gocce di acqua bollita tiepida.

Alcuni autori si sono serviti come solvente, invece che dell'acqua distillata, della soluzione fisiologica di cloruro di sodio.

Il titolo della soluzione di tubercolina, è stato ordinariamente di 1: 100. Però Comby, avendo osservato con essa nei bambini una reazione eccessiva ha usato la soluzione all'1: 200. Lesné ha consigliato meglio l'uso di una soluzione ancora più debole, al 1: 500.

I risultati che se ne ottengono sono riguardo a sensibilità identici a quelli che si hanno usando la soluzione all'1: 100; mentre c'è il vantaggio di una innocuità assoluta.

Una goccia di soluzione instillata nell'angolo interno dell'occhio, avendo cura di evitare lo sbattimento involontario delle palpebre che tosto la espellerebbe, basta sempre a produrre la reazione. Si terranno quindi le

(1) La tubercolina adoperata nelle numerose applicazioni fatte dell'oftalmo-reazione è variata secondo i diversi AA; ciò che probabilmente avrà contribuito a rendere in parte discordi i risultati ottenuti e forse a dar luogo ad alcuni degli inconvenienti (congiuntiviti, blefariti ecc.) lamentati da diversi autori. La tubercolina più adoperata è stata la *Tubercolin-Test* dell'Istituto Pasteur di Lille; si sono ancora adoperate l'*Alt-Tubercolin* di Koch della casa Maistrucius e Bruning di Höchst am Main; e la *Tubercolina-Testo* preparata dall'Istituto Sieroterapico Milanese. Questo ultimo ha messo in vendita una scatola con tutto l'occorrente per praticare l'oftalmo-reazione - raccomandabilissima nella pratica. Essa contiene:

a) Un tubetto con 2 pastiglie di tubercolina, di cui ognuna può servire per 5 diagnosi;

b) Una provettina di vetro per fare le soluzioni;

c) Un contagocce.

Ogni scatola è accompagnata inoltre dalle relative istruzioni.

palpebre leggermente divaricate durante qualche minuto; si raccomanda inoltre di non fare alcuna strofinazione su di esse, e se a ciò il malato si rifiutasse si prescriverà di coprire l'occhio con una benda di tela asettica. Dopo che la reazione si è prodotta e la diagnosi è stabilita nulla si oppone a che, per evitare qualsiasi infezione accidentale delle congiuntive, si facciano delle lozioni con acqua borica tiepida.

Per prudenza è bene astenersi di saggiare la reazione nei soggetti di già affetti da lesioni oculari o delle palpebre, tanto più che qui essa perderebbe il suo valore diagnostico, rischiando di aggravare un'infezione microbica preesistente.

Nei soggetti sani l'infezione non è mai da temersi, giacché la soluzione di tubercolina impiegata non rinchiude nessun germe (Calmette, Breton, Painblan e Petit).

Quando si ripete la reazione sullo stesso soggetto bisogna farlo nell'altro occhio o attendere almeno otto giorni per farla nello stesso occhio usato precedentemente.

Una prima oculo-reazione o cuti-reazione o ipodermico-reazione non immunizza il soggetto verso una seconda oftalmo-reazione (Comby).

Secondo Dufour allorchè la si ripete 2 volte nello stesso fanciullo non si ottengono sempre risultati concordanti; se la si ripete 3 volte, si vede aumentare considerevolmente il numero dei risultati positivi alla terza reazione. Il fanciullo è divenuto quindi più sensibile alla tubercolina, senza che si possa inferirne trovarsi esso in uno stato di tossinfezione tubercolare, prima di qualunque esperimento.

La reazione s'inizia nei tubercolotici secondo un tempo variabile, per cui Sabrazès e Dupériè hanno distinta, una oftalmo-reazione *precoce* che compare di solito 6 ore e talvolta anche 3 ore dopo l'insillazione e una oftalmo-reazione *tardiva* che si verifica soltanto dopo 10, 12, 18 ore.

La reazione varia in intensità: Comby distingue una reazione *leggera*, una *moderata* e una *violenta*;

Ambaret e Lafon distinguono 4 forme: *leggiera*, *media*, *intensa*, *intensissima*.

a) *Forma leggiera*. — Si ha un rossore diffuso e leggero della congiuntiva del tarso inferiore; i follicoli linfoidei diventano un po' turgescanti e le pieghe del cul di sacco si ispessiscono; la tumefazione non tarda a guadagnare la piega semilunare e la caruncola. I sintomi funzionali sono minimi: il dolore manca, la secrezione è insignificante, si ha una leggiera lacrimazione. I fenomeni durano 24 a 36 ore. E' questa una forma frequente delicata ad apprezzare essendo la tumefazione dell'angolo interno così minima da sfuggire. Per riconoscerla è buona pratica estrofflettere le due palpebre inferiori paragonando l'aspetto delle congiuntive e facendo portare alternativamente ciascun occhio in abduzione forzata per spiegare la congiuntive e paragonare così le caruncole e le pieghe semilunari (Cocci).

b) *Forma media*. — L'iperemia della congiuntiva del tarso inferiore aumenta e guadagna i due cul di sacco; alla periferia della congiuntiva bulbare si designa una leggiera iniezione vascolare spesso più accentuata all'angolo interno. La secrezione meibomiana agglutina i cigli e si dissecca sul bordo libero delle palpebre. Esiste un po' di pizzicore e una sensazione di corpo estraneo. La reazione dura da 2 a 4 giorni.

c) *Forma intensa*. — L'iperemia si generalizza a tutta la congiuntiva del tarso e bulbare, restando però interessato il solo territorio vascolare superficiale; non si ha iniezione pericheratica, ciò che indica mancanza di reazione corneale, dell'iride e delle membrane profonde. La congiuntiva palpebrale ha un aspetto velutato, le pieghe del cul di sacco sono tumefatte e nel globo oculare sono disegnati grossi tronchi vasali. La lacrimazione e la secrezione purulenta sono più abbondanti che nel caso precedente; il secreto si raccoglie in filamenti nei cul di sacco e di più all'angolo interno. Le ciglia sono agglutinate, si ha fotofobia, forte sensazione come di arena nell'occhio. Durata 5 a 6 giorni.

d) *Forma intensissima*. — Eccezionalmente in alcuni soggetti le diverse parti della congiuntiva sono invase rapidamente: si ha edema della mucosa bulbare da dare l'apparenza di chemosi, tumefazione dal lato del tarso e della caruncola, edema palpebrale tanto che la rima si restringe. La lacrimazione è abbondante e la secrezione purulenta. Si hanno dolori che si irradiano alla fronte e alle tempie. In qualche caso, questo stadio acuto è durato 8 giorni e la scomparsa totale è stata assai lunga.

I caratteri citologici dell'essudato che si raccoglie all'angolo interno dell'occhio quando la reazione è intensa, sono stati studiati da Sabrazés e Duperrieré. I grumi hanno aspetto filante, jalino; sono formati, come lo dimostrano le reazioni istochimiche da muco concreto e non da fibrina. Inglobati nel muco si trovano:

a) una quantità enorme di leucociti polinucleati per la maggior parte ben conservati, qualcuno vacuolizzato o in via di degenerazione grassa; un buon numero con reazione jodofila più o meno marcata;

b) qualche cellula epiteliale alterata;

c) dei rari linfociti, a volte scarse emazie, eccezionalmente eosinofili; assenza di mastzellen, di microbi, malgrado la intensità della polinucleosi ed il carattere purulento dell'essudato. Alcune volte la ricerca prolungata mostra qualche batterio del tipo pseudodifterico.

Questi caratteri dell'essudato dimostrano dunque, trattarsi di una congiuntivite tossica.

Riguardo alla durata, la infiammazione congiuntivale non si prolunga parecchi giorni, che solo nel caso in cui non si ha la genuina reazione, cioè in concomitanza di lesioni già esistenti, dell'occhio e della congiuntiva. E' allora che essa può durare 2-3 settimane perchè si complica a vere congiuntiviti follicolari o ad altre lesioni più o meno importanti.

Circa l'intensità, tutti gli autori hanno osservato, che la reazione tardiva può esser così intensa come la reazione precoce, non avendovi alcuna influenza il tem-

po che decorre dal momento in cui si fa l'istillazione e la manifestazione della reazione congiuntivale.

Non pare esistere alcuna influenza fra l'intensità della reazione e la gravezza delle lesioni. Individui affetti da semplici adeniti tubercolari reagiscono sovente più che i tubercolotici con caverne polmonari. In molti casi la reazione è stata violenta pur non essendovi che lesioni poco avanzate (Calmette, Breton, Painblan, Petit, Bayet, Sabrazés e Duperié, Calzolari ecc.)

Un rapporto invece esiste tra l'età, le condizioni generali del soggetto e la precocità e l'intensità della oftalmo-reazione. I soggetti giovani ancora resistenti, aventi delle localizzazioni tubercolari più o meno invadenti reagiscono energicamente e in modo precoce (Sabrazés e Duperié, Roncagliolo, Simonin ecc.), sebbene in modo non assolutamente costante (Cocci). I malati affetti da lesioni polmonari antiche non rilevantisi che per segni stetoscopici molto limitati e aventi l'apparenza di una buona costituzione generale, possono reagire vivamente, quantunque tardivamente. Per contrario i vecchi e i cachettici hanno reazioni deboli fino a non mostrarne addirittura, come avviene negli ultimi stadi della tubercolosi generale e nei moribondi.

L'influenza della oftalmo-reazione sullo stato generale è secondo quasi tutti gli autori perfettamente nulla. Non si verifica elevazione termica, o al più in casi tutt'affatto eccezionali; lo stato generale e l'appetito rimangono eccellenti. Sabrazés e Duperié hanno potuto solo in qualche caso isolato osservare un lieve aumento della temperatura, come anche cefalalgia, sensazioni subbiettive penose e in donne nevropatiche delle crisi nervose.

Le lesioni tubercolari — d'altra parte — non hanno provato mai nessun aggravamento nè modificazione, durante e dopo la reazione, che resta un fatto tutto locale. Solo Serafini cita un caso in cui si verificò l'aggravamento di una tubercolosi polmonare, oltre una violenta reazione oculare. Ma queste sono contingenze così estremamente rare, da non esser tenute nemmeno

in conto dagli oppositori dell' oftalmo-reazione, come argomento valido per combatterla.

Quando si ha da fare con soggetti clinicamente immuni da tubercolosi, si osserva qualche volta dopo l' instillazione della tubercolina un leggiero rossore fugacissimo. Ma questo rossore, dovuto secondo *Calette* e i suoi collaboratori, alla strofinazione esercitata sull' occhio, non persiste giammai al di là di 5-6 ore e non interessa che la congiuntiva — la caruncola non è colorata e non si forma nessuna essudazione. Queste che egli chiama *pseudo-reazioni* non possono perciò causare nessuno errore nella diagnosi. *Cocci* però ritiene che qualora si osservassero, si dovrebbero ritenere come vere e proprie reazioni, rimaste allo stato iniziale — giacchè l' iperemia congiuntivale non rappresenta che il primo stadio della reazione.

L' influenza che può avere l' oftalmo-reazione sull' occhio in cui si pratica o anche su entrambi gli occhi è quella che soprattutto merita la più grande attenzione. Moltissimi autori hanno riferito di incidenti più o meno gravi susseguiti alla oftalmo-reazione; incidenti che hanno deciso alcuni a rigettare senz' altro come pericolosa tale pratica diagnostica. — *Netter* in una seduta della *Société des hôpitaux* di Parigi, invocava il parere degli oculisti sulla questione di sapere fino a qual punto l' oftalmo-reazione sia inoffensiva per l' occhio.

Simonin — per citare qualche esempio — osservò talvolta congiuntivite follicolare, con lo stato granuloso limitato alla mucosa palpebrale inferiore. In un caso cherato-congiuntivite benigna.

Renon ha notato una congiuntivite prolungata, una cheratite leggiera e una cheratite grave con iridite. *Bayet* ebbe in un caso congiuntivite con chemosi che persistette per 3 mesi.

Poirir una congiuntivite violenta — in un caso di lupus tubercolare — che persistette per 3 settimane. *Lesné* su 150 casi, due volte una cherato-congiuntivite tenace.

Lemaire ha avuto dei casi di congiuntivite flit-tenulare.

Barbier un caso di cheratite.

Serafini uno di congiuntivite, uno di cheratite e

in un terzo oltre fenomeni gravi oculari, febbre, e tumefazione delle glandole sotto mascellari e preauricolari.

A questi più o meno gravi inconvenienti suscitati dall'oftalmo-reazione—per quanto molto pochi, in confronto al numero straordinariamente grande delle applicazioni fatte innocuamente—occorre dare il loro giusto significato e valore.

Il *D e L a p e r s o n n e* occupandosene di proposito rileva come l'accusa che l'oftalmo-reazione possa arrecare danno all'occhio è per sua natura abbastanza grave, per quanto si debba tener conto di due circostanze e cioè, l'enorme diffusione data alla reazione senza nessun esame preliminare degli occhi, e la grande rarità degli accidenti segnalati. Bisogna pensare che alcuni hanno praticata la oftalmo-reazione, senza la considerazione più elementare.

Ricordo qui *K a l t* il quale pratica l'instillazione di tuberculina all'occhio, in un uomo di 64 anni, affetto da diversi mesi di irido-coroidite dell'occhio destro e sclero-cheratite dell'occhio sinistro (!). L'instillazione fu seguita subito da forte iperemia della congiuntiva; i giorni seguenti l'infiltrazione della sclerotica e della cornea dell'occhio destro aumentò in maniera considerevole e la vista fu ridotta soltanto alla percezione luminosa.

Questi incidenti però, non ostante la leggerezza con cui in molti casi si è praticata l'oftalmo-reazione, sono molto rari — e la grande maggioranza degli autori, avendo avuto cura di eliminare soggetti con lesioni oculari acute o croniche, non hanno avuto mai a deplorare inconvenienti di sorta.

C a l m e t t e ha insistito sul fatto che allorquando esiste una lesione oculare in atto o pregressa l'oftalmo-reazione oltre a rischiare di aggravare la lesione in atto o di far rivivere l'antica, resta senza nessun valore.

C o m b y dice che per aversi una oculo-reazione netta e senza danno bisogna agire su di un occhio sano; tutte le lesioni (blefariti, congiuntiviti, cheratiti ecc.) controindicano la oftalmo-reazione. Anzi afferma che non basta nemmeno che un solo occhio sia sano; bisogna che entrambi gli occhi siano incolumi da qua-

lunque lesione. Se vi è un occhio malato, l'oftalmo-reazione rischierà di attirare sull'occhio sano l'affezione del suo congenere.

De La personne conchiude che *l'oftalmo-reazione non presenta alcun pericolo per l'occhio*, purchè si adottino le seguenti misure di prudenza.

1.° Non si dovrà mai tentare la oftalmo-reazione senza aver precedentemente eseguito l'esame completo degli occhi del malato.

2.° Per la diagnosi di lesioni oculari il suo impiego deve essere sconsigliato in ogni lesione del bulbo o della congiuntiva e riservato solo nelle lesioni degli annessi (palpebre, orbita, vie lacrimali).

3.° E' prudente infine non fare uso di tal mezzo diagnostico nelle persone d'età avanzata, troppi elementi essendovi riuniti per falsare i risultati; la reazione è meno netta e le complicazioni che eventualmente avessero a prodursi guariscono più difficilmente.

Questi consigli sono essenzialmente utili per prevenirsi contro qualsiasi incidente, che nella pratica privata riuscirebbe molto doloroso pel medico; per quanto è opportuno aggiungere che oculisti di valore indiscusso si mostrano molto più ottimismi sulle conseguenze dell'oftalmo-reazione.

Morax ritiene, per quello appunto che riguarda i pericoli del metodo dal punto di vista oculistico, che debbono distinguersi due ordini di fatti, a secondo che l'oftalmo-reazione alla tubercolina viene ricercata in individui immuni da ogni lesione oculare, oppure in soggetti con lesioni tubercolari degli occhi. Nel primo caso si ammette che l'oftalmo-reazione non possa esporre l'organo della vista a seri pericoli; per quanto riguarda l'altro caso riferisce di non aver veduto sopraggiungere alcun aggravamento in individui affetti da tubercolosi della congiuntiva — ed aggiunge che gli oculisti, i quali hanno praticata l'oftalmo-reazione in soggetti con lesioni del bulbo oculare, ed anche con tubercolosi dell'occhio, riconoscono concordemente l'innocuità del metodo.

Dopo ciò ci sembra inutile insistere ulteriormente su questa parte.

Vediamo piuttosto subito l'altro lato importantissimo o meglio, il lato più importante dell'oftalmo-reazione cioè la sua utilità clinica — se corrisponde e fino a qual punto alle speranze sollevate in tutti dalle parole di Calmette.

Una statistica completa in cui si tenesse conto del numero delle applicazioni praticate fin' ora è assolutamente impossibile — giacchè su ogni giornale, su ogni rivista di medicina, si può dire, han visto la luce lavori su questo argomento.

Noi tenendo conto delle pubblicazioni che ci sono più facilmente potute capitare in esame, presentiamo una statistica di **2286** oftalmo-reazioni; e tale cifra ci sembra sufficiente per poter trarre una conclusione abbastanza esatta, sul valore della reazione di **Wolff-Eisner-Calmette** nella diagnosi della tubercolosi.

Le osservazioni sono state prese a caso qua e là, senza studio alcuno — e riguardano applicazioni fatte in contingenze cliniche disparatissime e variatissime: quindi anche da questa parte, ci sembra, si abbiano gli elementi concreti per un giudizio spassionato.

Nella seguente tabella si trovano esposti accanto al nome dell'autore, il numero delle osservazioni eseguite e il relativo risultato. L'indicazione di *tubercolotici, sospetti e non tubercolotici* s'intende riferita alla diagnosi clinica dell'ammalato.

N. d'ordine	A U T O R I	N. delle Osservazioni	Tubercolotici		Sospetti		Non tubercolotici		Reazione dubbia
			Reazione positiva	Reazione negativa	Reazione positiva	Reazione negativa	Reazione positiva	Reazione negativa	
			1 Calmette	25	16		1		
2 Letulle	125	72	3				19	31	
3 Calmette, Breton, Paimblan e Petit	115	61				2			
4 Comby	132	62						52	
5 Montagnon	32	14	1	3			2	70	
6 Meille	18	5	2	4			2	7	
7 Grasset e Rimbaud	31	7	1	5	3		1	14	
8 Désplats	10	4					1	5	
9 Bazy	20	19	1						
10 Salvolini	23	14	1				1	7	
11 Marie e Bourilhet	40	19	3					18	
12 Calzolari	31	12						19	
13 Biey e Masenti	170	104	16	5	1			44	
14 Cocci	55	16	7	7	7		9	16	
15 Mery	910	190	16				4	700	
16 Derscheid	21	7		1				13	
17 Prouff	18	8		3			1	6	
18 Zaniboni e Ronco	40	16		7				17	
19 Halipré e Hue	22	14						8	
20 Bertoli	108	15					2	87	
21 Grillot	9	7			4			2	
22 Desbonnets	4	2						2	
23 Paronzini	43	10	2				2	27	
24 Alessandri	75	14	6	24	2		3	23	
25 Malan	40	23	3					12	
26 Olmer e Terras	15	9	1	2			3	2	
27 Serafini	64	23	3	1			3	22	
28 Citron	90	25	6	11	3		1	44	
Totale	2286	788	65	74	25	52	1266	16	

Esaminando le cifre esposte abbiamo che su 2286 casi in cui è stata praticata l'oftalmo-reazione, 853 hanno riguardato *tubercolotici* diagnosticabili clinicamente; 99 individui soltanto *sospetti* e 1318 *sovrapposti clinicamente non tubercolotici*; le altre 16 osservazioni riguardano risultati dubbi dell'oftalmo-reazione, per cui le trascuriamo.

Ora sui 853 tubercolotici, 788 hanno dato reazione positiva, ossia il 92,3%; e reazione negativa 65 ossia il 7,6%.

Su 99 individui sospetti, 74 hanno reagito positivamente, cioè il 74,7 %; e 25 negativamente, cioè il 25,2 %.

Degli individui non tubercolotici, su 1318 solo 52 hanno dato reazione positiva, ossia il 3,9 % — mentre ben 1266 non hanno reagito, cioè il 96,0 %!

Mettendo a raffronto queste cifre risulta ancora più agevolmente la grande importanza di esse.

DIAGNOSI CLINICA	Osserv.	REAZIONI +	REAZIONI -
Tubercolotici	853	788 (92,3 %)	65 (7,6 %)
Sospetti	99	74 (74,7 %)	25 (25,2 %)
Non tubercolotici	1318	52 (3,9 %)	1266 (96 %)

Alla sufficiente eloquenza di queste cifre, poco ci sarebbe da osservare, per affermare la notevole importanza dal punto di vista diagnostico dell'oftalmo-reazione; ma discutendo qui del valore assoluto da assegnare a questo metodo nella clinica — dobbiamo analizzare i casi di tubercolosi in cui la reazione si è mostrata negativa (65) — quelli dei sospetti di tubercolosi in cui anche si è dimostrata negativa (25) e finalmente i casi in cui l'oftalmo-reazione è stata positiva in soggetti clinicamente immuni da tubercolosi.

Vediamo prima in quali circostanze si è verificata la reazione negativa in individui con diagnosi clinica di tubercolosi.

Letulle riporta 3 casi di questo genere: ora di questi, due erano moribondi e uno aveva sclerosi polmonare probabilmente, secondo l'autore, non tubercolare.

I 2 casi di Meille riguardavano il primo una donna all'ultimo stadio e che era stata sottoposta per un anno alla cura di tubercolina; l'altro un uomo al 2° periodo, in piena cura colla tubercolina. Sorge qui il dubbio, secondo Meille, che l'uso prolungato di dosi progressivamente crescenti di tubercolina, abbiano provocato una certa insensibilità alla sostanza tanto che essi non reagivano più nè localmente, nè generalmente, a

dosi anche elevate di tuberculina somministrata per via sottocutanea.

Nell'unico caso di Grasset e Rimbaud si trattava di una pleuro-bronchite cronica, senza reperto bacillare specifico.

Bazy riscontra reazione negativa in un caso di fistola tuberculare.

Biey e Masenti hanno in 11 tubercolotici tutti all'ultimo periodo e in 5 casi di tubercolosi chirurgica, reazione negativa.

Paronzi in 2 volte in tubercolotici allo stato di cachessia.

Alessandri in 6 tubercolotici: in 3 trattavasi di tubercolosi polmonare al 3° stadio e cachessia; in 1 di tubercolosi addominale in condizioni gravissime.

Malan, dei 3 tubercolotici con reazione negativa, l'ha osservata in 2 che erano nel periodo terminale—l'altro caso era una tubercolosi del piede in via di guarigione.

Olmer e Terras notano reazione negativa in 1 caso di tubercolosi polmonare al primo stadio, ma con tubercolosi peritoneale.

Citron tra i 6 tubercolotici con reazione negativa, ha 2 cachettici e un moribondo.

Come si vede quindi la oftalmo reazione si è dimostrata negativa nel periodo ultimo della tubercolosi nella quasi totalità dei casi in esame. E ciò si spiega colla mancanza in queste condizioni di potere reattivo da parte dell'organismo già distrutto dall'infezione. Però ciò non può togliere valore alla oftalmo-reazione giacchè non è certo in questi casi che si va in cerca o si dubita della diagnosi.—Negli altri casi o si tratta di affezioni chirurgiche in cui la percentuale delle reazioni positive è un pò più bassa (75 % secondo Biey e Masenti) senza che potessimo indovinarne la causa, o si tratta di casi non bene accertati di tubercolosi.

Passiamo ai casi *sospetti* con reazione negativa.

Calmette, Breton, Painblan e Petit, hanno due casi in cui si aveva soltanto induramento leggero dell'apice.

Cocci tra 7 sospetti con reazione negativa, solo

in uno potè confermare la diagnosi di tubercolosi all'autopsia.

Alessandri ne ha due con polisierosite.

Scrafini nei 3 sospetti negativi, osserva rispettivamente una gomma del gomito, una siflide ossea del cranio, una adenite profonda del bacino.

Grasset e Rimbaud notano 3 sifilitici con lesioni probabilmente tubercolari ai polmoni.

In queste osservazioni sicchè, toltane una di tubercolosi accertata all'autopsia, il dubbio dell'esistenza della infezione sarebbe giustificato; il risultato quindi dell'oflalmoreazione è presumibilmente esatto.

La reazione positiva si è avuta in individui clinicamente *non tubercolotici* 52 volte su 1318 osservazioni. Sarebbe una cifra senza dubbio elevata qualora ad essa non si desse la giusta significazione.

Letulle ha reazione positiva in 2 casi di nefrite saturnina, in due cancri dello stomaco, in una aortite cronica e infine in un morfinomane. In quest'ultimo, fatta l'autopsia si riscontrò morbo di Pott.

Nei due casi osservati da Montagnan si trattava in uno di una bambina con vulvo vaginite non gonococcica e micro-poliadenite; nell'altro di un empiema con segni di probabile tubercolosi intestinale.

Grasset e Rimbaud in un caso, che riguardava un epilettico immune apparentemente da tubercolosi.

Cocci ha osservato 9 individui non tubercolotici con reazione positiva: nel primo si scoprì al lobo superiore di sinistra respirazione aspra e qualche finissimo rantolo; nel secondo gli stessi fatti a destra; nella terza, una donna, si aveva il marito morto da qualche mese di tubercolosi e un figlio al Sanatorio; nel quarto costituzione gracile micropoli-adenopatie, suppurazioni auricolari, blefarite e congiuntivite pregresse; nel quinto pleurite sierosa destra e bronchiti recidivanti. Restano quindi 4 casi in cui non vi era nulla di sospetto.

Prouffriscontra reazione positiva in un alcolico molto dimagrato.

Paronzi in una vecchia con bronchite cronica e con congiuntivite anche cronica; in un altro caso si trattava di un vecchio con emorragia cerebrale.

Olmer e Terras in un caso di favo e in due tifosi. A proposito dei casi di tifo è utile notare come la reazione positiva sia frequente, sebbene non costante come in alcuni casi di Calmette Breton, Painblan e Petit. Infatti Netter su 12 malati di febbre tifoide e non sospetti di tubercolosi ottenne 16 volte reazione positiva. Krause però ha dimostrato che la congiuntiva dei tifosi reagisce di fronte a gran numero di sostanze e in modo particolare alla tubercolina.

In quanto alla reazione dubbia Malan la ottiene in 2 casi di pleurite con linfocitosi; Alessandri in un soggetto clinicamente sospetto bacillare, e in due altri casi di pleurite e polisierosite; Serafini in 9 casi, nei quali si trattava di tubercolosi, di schiacciamento traumatico del piede, di artrite blenorragica, di fratture ecc.

Da questa rassegna dei casi in cui il risultato della reazione di Calmette, sembra togliere importanza a questo nuovo metodo di diagnosi della tubercolosi—si vede che tranne qualche eccezionale caso di reazione positiva in individui clinicamente immuni da tubercolosi—la reazione negativa è costante nei soggetti non tubercolotici. E qui risiede il valore del metodo di Wolff-Eisner-Calmette; giacchè la reazione mancante in individui tubercolotici nel periodo protratto della malattia—quindi con segni più che evidenti clinicamente delle lesioni tubercolari—non può togliere certo valore al metodo. Altrettanto si dica dei casi sospetti con oftalmo-reazione negativa: giacchè niente di più fallace può esserci diagnosticamente del criterio del sospetto di un processo specifico.

Tutti sanno l'estrema difficoltà in clinica di scoprire dei focolai limitati o latenti; mentre è assodato che in individui presunti immuni un' oftalmo-reazione positiva, inducendo una osservazione accurata, ha fatto scoprire dei segni per quanto limitati per altrettanto chiari di lesione specifica in qualche organo (Cocchi).

Certamento restano di difficile interpretazione quei casi di tubercolosi che non si trovano nel periodo ultimo della malattia e con diagnosi sicuramente accer-

tata, in cui la oftalmo-reazione si è mostrata negativa. Chaffard, per es. ha osservato un uomo affetto da appendicite cronica che per molteplici ragioni sembrava di natura tubercolare. L'oftalmo-reazione fu negativa, non pertanto il malato operato fu trovato affetto da tubercolosi appendiculo-cecale.

Così difficile appare la spiegazione di quei casi in cui l'oftalmo-reazione positiva non è stata confortata dal reperto necroscopico. Labbè ha ottenuto una reazione positiva in un malato che morì improvvisamente e nel quale l'autopsia praticata con grande cura non permise di scoprire la minima lesione tubercolare.

Però queste osservazioni così bene accertate, sono talmente scarse che non possono annullare il valore del nuovo metodo.

E' indubitato che la maggior parte degli autori, in ispecie quelli che hanno praticate numerose oftalmo-reazioni, si mostrano se non tutti entusiasti, sinceramente convinti dell'utilità grande del metodo di Wolff-Eisner-Calmette.

Piuttosto che negare valore ad esso, è necessario insistere sulla delicata questione dell'interpretazione dell'oftalmo-reazione. Essa è in effetti impiegata ordinariamente per cercare di delucidare la natura di un accidente in corso; pleurite, artrite ecc. Se la reazione è positiva si ha tendenza ad ammettere l'origine tubercolare del processo morboso in evoluzione, allorchè esso può benissimo essere di tutt'altra natura, ma mostrarsi in un soggetto con tubercolosi latente. Barbièr richiama giustamente l'attenzione su questo fatto. Quando però ciò accade, l'oftalmo-reazione avrà reso un altro servizio al medico scoprendo il terreno su cui si svolge il processo del quale si indaga la natura, senza dire inoltre quanto spesso possano essere stretti i rapporti tra una tubercolosi latente o non riconosciuta fin allora in un organismo e un processo morboso sospetto che in esso si manifesti.

* *

Le applicazioni della oftalmo-reazione hanno riguardato tutte le branche della medicina e chirurgia.

Lépine ha sperimentato la reazione di Wolff-Eisner-Calmette in psichiatria. I risultati ottenuti negli alienati, secondo l'autore, confermano l'alto valore di questo metodo; mostrano inoltre la sua utilità per determinare in psichiatria delle etiologie dubbie specialmente in certi casi di confusione mentale. Marié e Bourilhet l'hanno adoperata negli alienati e in quanto ai risultati sono d'accordo con Lépine.

Comby che largamente ha applicata la oftalmo-reazione in pediatria, ritiene che con essa si potrebbe fare la selezione dei fanciulli tubercolotici nelle famiglie, nelle scuole, negli ospedali, in tutte le collettività e prendere in conseguenza le misure per il trattamento e la profilassi antitubercolare. Dufour e Bruslé hanno impiegato il metodo in gran numero di fanciulli con buonissimo risultato. Comby e Guinau trovano la percentuale delle reazioni positive poco elevata, in ragione della rarità della tubercolosi a quella età.

Bayet ha adoperata l'oftalmo-reazione in dermatologia. Dall'esame di una dozzina di casi di lupus tubercolare non associato a tubercolosi polmonare, conclude che in dermatologia l'importanza della oftalmo-reazione è debole. Se esiste in qualche punto dell'organismo un focolaio tubercolare passato inosservato (ganglio, periostio ecc.), l'oftalmo-reazione — come avanti abbiamo accennato — sarà positiva e potrebbe far credere a torto alla natura tubercolare della dermatosi sospetta. Calmette Breton, Painblan e Petit in un caso di lupus tubercolare senza altra lesione ottennero reazione positiva — in 2 casi di eczema invece la reazione fu negativa. Poirier ottenne anche reazione positiva nel lupus tubercolare.

Bazy comunica i risultati ottenuti dall'oftalmo-reazione nelle affezioni chirurgiche, comprendenti adenopatie tubercolari, osteo-artriti e pleuriti tubercolari, tubercolosi renale ecc. con un solo risultato negativo, in una fistola tubercolare. Biey e Masenti in 20 casi di tubercolosi chirurgica osservano 15 reazioni positive.

Simonin nei soldati ospedalizzati per affezioni varie e nei quali l'esame clinico non poteva far sup-

porre alcuna lesione tubercolare latente, ha constatato la reazione positiva nel 40% dei casi. Egli conclude che la pratica dell'oftalmo-reazione nell'armata permetterà di riconoscere la natura di certe dispepsie, tachicardie, di certe sindromi neurasteniche mal definite osservate nei soldati — però non la vorrebbe applicata per l'esclusione di tutti quelli anche in apparenza robusti che reagissero all'oftalmo-reazione, perchè ciò sarebbe la rovina dei contingenti.

Delorme è contrario all'applicazione della reazione di Wolff-Eisner-Calmette nell'armata, perchè secondo egli, oltre a non essere specifica, nè infallibile, nè innocua—si presterebbe facilmente alle simulazioni: d'altra parte è di parere che non si debba imporre ai soldati una prova capace di influenzare gravemente il loro morale, rilevando loro senza utilità per molti fra essi, l'esistenza di una tubercolosi latente.

Calmette difende al contrario, caldamente l'importanza e l'ufficio dell'oftalmo-reazione nella lotta sociale antitubercolare.

Egli rileva innanzi tutto come i neonati di madri tubercolotiche non presentano reazione alcuna mentre la madre reagisce positivamente: il fanciullo, è ormai ben noto, non nasce tubercolotico, ma contrae in seguito la infezione. Difatti la tubercolosi diviene di più in più frequente a misura che si sale nell'età. Da 1 a 2 anni il 3,42% hanno già contratta la tubercolosi — Questa proporzione si eleva a 5,26% da 2 a 5 anni a 13,54% da 5 a 10 anni, a 14,96% da 12 a 15 anni. Sottomettendo periodicamente per es. i fanciulli di una stessa famiglia di cui un membro è affetto da tubercolosi, ogni 3 mesi all'oftalmo-reazione, si arriverebbe a sorprendere, secondo Calmette, il momento esatto in cui l'organismo di questi fanciulli contrae l'infezione. Ora essendo risaputo come una tubercolosi sorpresa al suo inizio sia generalmente curabile, si potrebbe intervenire con il massimo delle speranze di successo per mezzo del soggiorno prolungato in campagna al coperto di ogni occasione di reinfezione o per mezzo dell'invio ai Sanatorii marini.

Calmette propone inoltre di introdurre l'oftal-

mo-reazione come processo di inchiesta abituale e corrente nei dispensari antitubercolari per la scoperta della tubercolosi; come anche nell'armata e nella marina, ove essa potrebbe rendere preziosi servizi ai consigli di riforma.

Questi sono fino ad oggi i risultati e queste sono le speranze che giustamente ha suscitato questo nuovo metodo di diagnosi della tubercolosi; metodo il quale pare destinato a dei notevoli successi. Per ora, da quello che abbiamo esposto, noi possiamo trarre senz'altro le seguenti conclusioni:

1. Il metodo di Wolff-Eisner-Calmette è un metodo facile, rapido, elegante e di una semplicità straordinaria — capace quindi di essere applicato su larga scala.

2. Esso ha grande valore nella diagnosi della tubercolosi, sempre che si pratichi colle precauzioni innanzi accennate.

3. E' assolutamente innocuo quando non si pratica su individui affetti da lesioni oculari.

4. Non provoca disturbi generali, come anche non aggrava o suscita lesioni tubercolari esistenti o latenti.

LETTERATURA

Per brevità riportiamo, del vastissimo numero dei lavori comparsi sull'oftalmio reazione, solo quelli citati.

(1907).

v. Pirquet — Berl. med. Gesell. 8-15 maggio; Berl. Klin. Woch. 20 maggio e 3 giugno.

Wolff-Eisner — Berl. med. Gesell. 3 giugno, Berl. Klin. Woch. n. 22.

Baginsky — Berl. med. Gesell. 8-15 maggio.

Stocard e Descomps — Soc. des hôpit. 21 juin — 22 nov.

- Abrami e Burnet* — Soc. de Biologie, 22 juin—13 juillet.
Vallée — Ac. des Sciences, 17 juin.
Arloing — Soc. de Biol. 29 juin.
Calmette — Ac. des Sciences, 17 juin — Presse méd. n° 49.
Calmette, Brcton, Painblan e Petit — Presse méd. n° 56.
Calmette — Soc. de Biologie, 28 juin — Presse méd. n° 53.
Comby — Soc. méd. des hôp. 19 juillet -- Presse méd. 10 août.
Signier — Ac. des Sciences, 28 oct.
Sabrazés e Duperié — Gaz. heb. des Sc. méd. de Bordeaux, 21 juillet.
Ambaret e Lafan—Gaz. heb. des Sc. méd. de Bordeaux, 4 août.
Dufour e Bruste — Soc. des hôp. 19 juillet.
Simonin — Soc. des hôp. 22 nov.
Bayet — Soc. Belge de Dermat. et Siphyl. 10 nov.
Calzolari — Acc. per le Scienze Med. di Ferrara, 4 luglio.
Serafini — Acc. di Med. di Torino, 15 nov.
Cocci — La Clinica moderna, 7 agosto.
Netter — Soc. des hôp., 22 nov.
Poirier — Soc. belge de Dermatol. et Siphil, 10 nov.
Renon — Soc. des hôp., 2 déc.
Lemaire — Soc. de Pédiatrie, 17 déc.
Barbier — Soc. des hôp., 9 déc.
De Lapersonne — Presse méd., 7 dec.
Kalt — Soc. d'ophtalmolog. de Paris, 8 oct.
Biey e Masenti — Riforma med., 16 nov.
Montagnon — Province médie. 20 juillet.
Meille — Rassegna di Terapia, agosto.
Grasset e Rimbaud — Journ. medic. français, août.
Désplats — Journ. de Scienc. méd. de Lille, p. 73.
Bazy — Sém. médie. pag. 384.
Salvolini — Rif. med. n° 42.
Marié e Bourilhet — Soc. de Biol., 27 juillet.
Mery — Soc. des Biol., 27 juillet.
Derscheid — Gazet. méd. belge, 1 août.
Prouff — Gazet. Méd. belge, 1 août.
Paranzini — Gazz. Osped. e Clin. n° 156.
Alessandri — Gazz. degli Osped. e Clin. n° 135.
Malan — Gazz. degli Osp. e Clin. n. 146.
Olmer e Terras — Presse med. n. 75, 1907.
Citron — Berl. med. Gesell. 24 luglio.
Chauffard — Soc. des hôp. 22 nov.



- Lépine* — Soc. de Biol. 12 oct.
Labbé — Soc. des hôp. 22 nov.
Comby e Guinon — Soc. de Pédiatrie, 17 dec.
Morax — Soc. des hôp., 6 déc.
Lesné — Soc. des hôp., 6 déc.
(1908).
Bertoli — Policl. Sez. prat. fasc. 10.
Delorme — Ac. des Sciences, 11 février.
Zaniboni e Ronco — Policl. Sez. prat. fasc. 1.
Calmette — Ac. des Sciences, 14 janvier.
-