



OSPEDALE SANATORIALE « BERNARDINO RAMAZZINI » DELL'I.N.F.P.S.
Direttore: prof. FEDERIGO BOCCHETTI

Dott. RENATO D'AMBROSIO

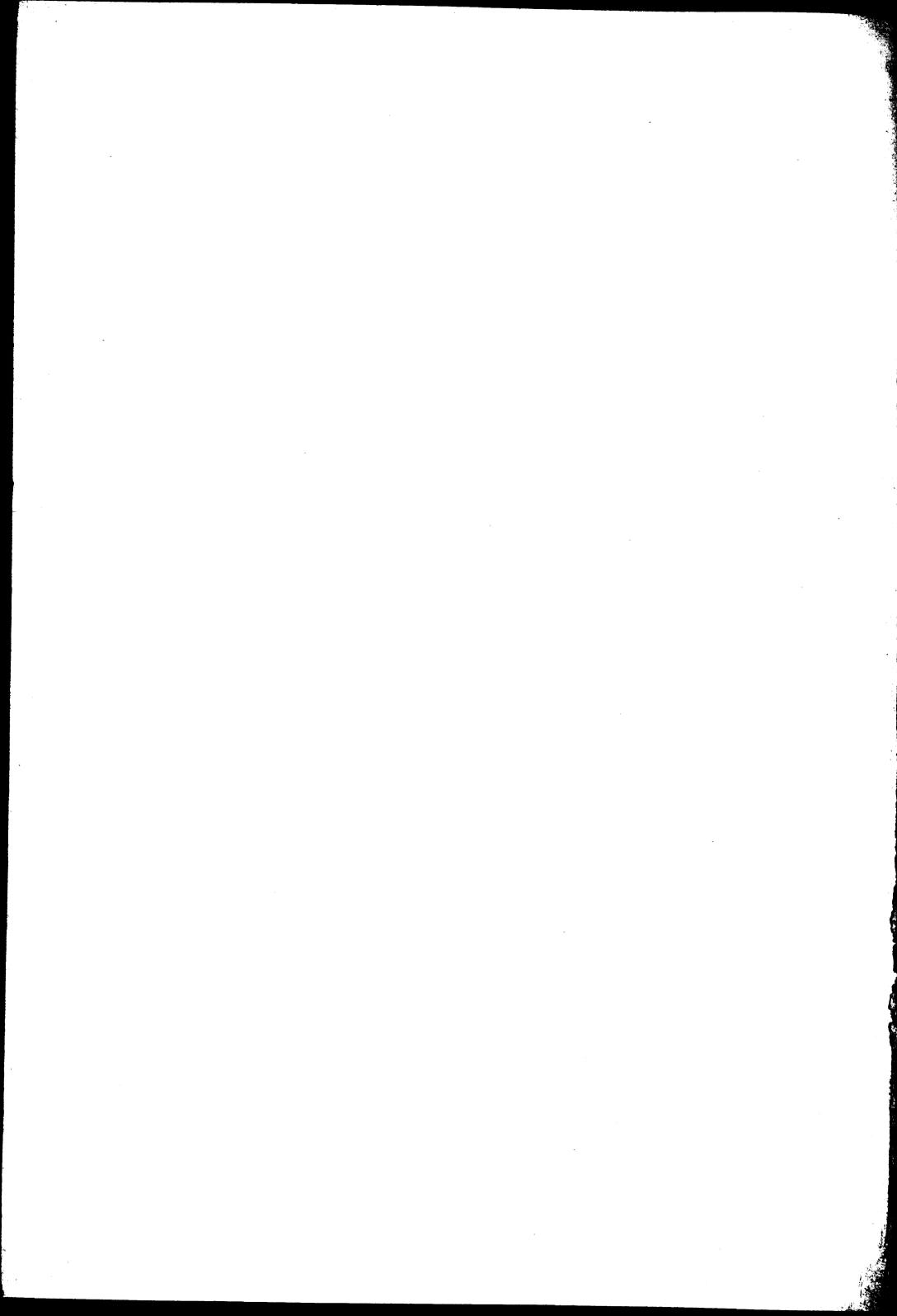
Osservazioni su alcune ricerche diagnostiche e prognostiche in uso per la tubercolosi polmonare

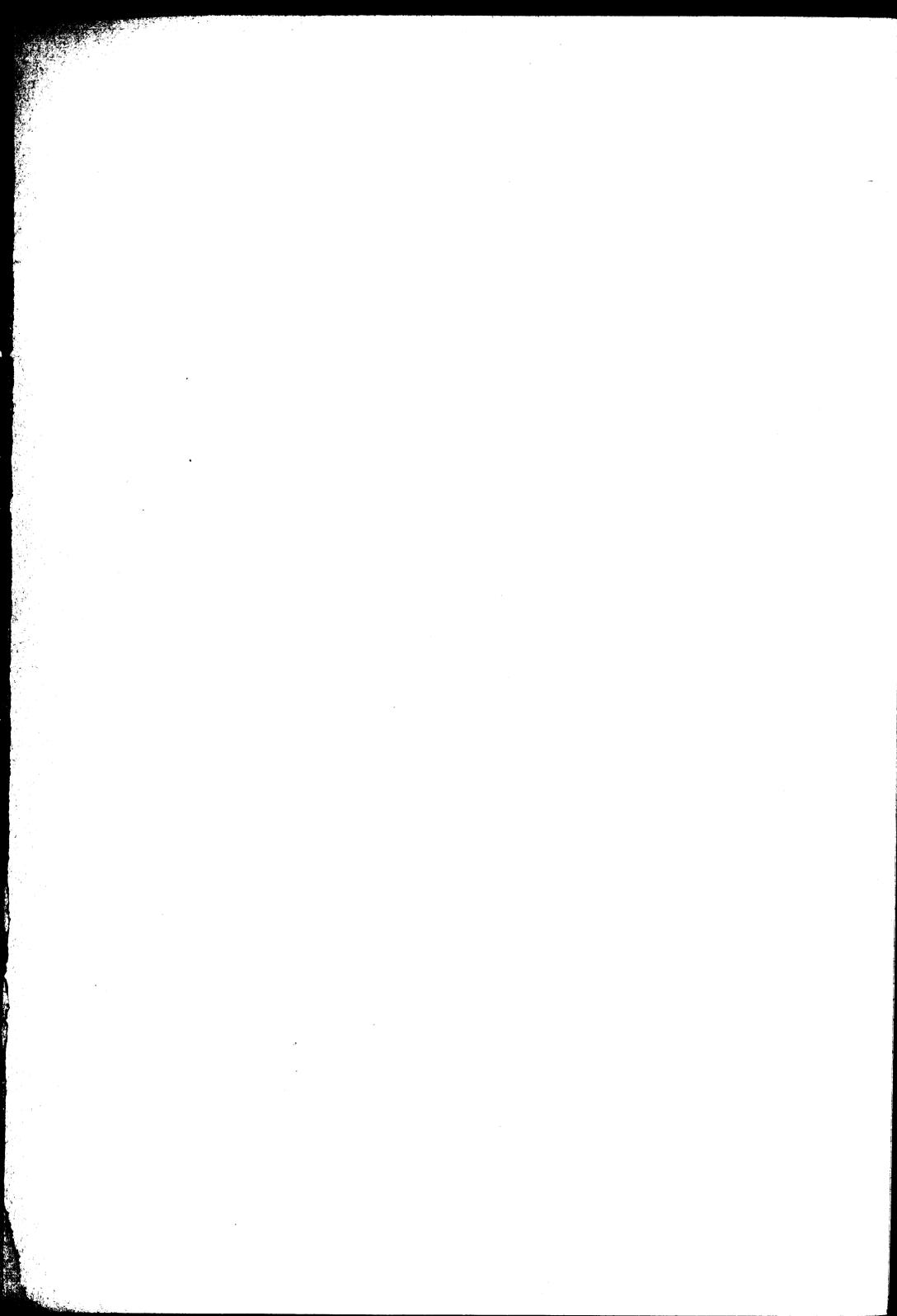
Estratto dalla Rivista "La lotta contro la tubercolosi", - Anno VII, Dicembre 1936-XV

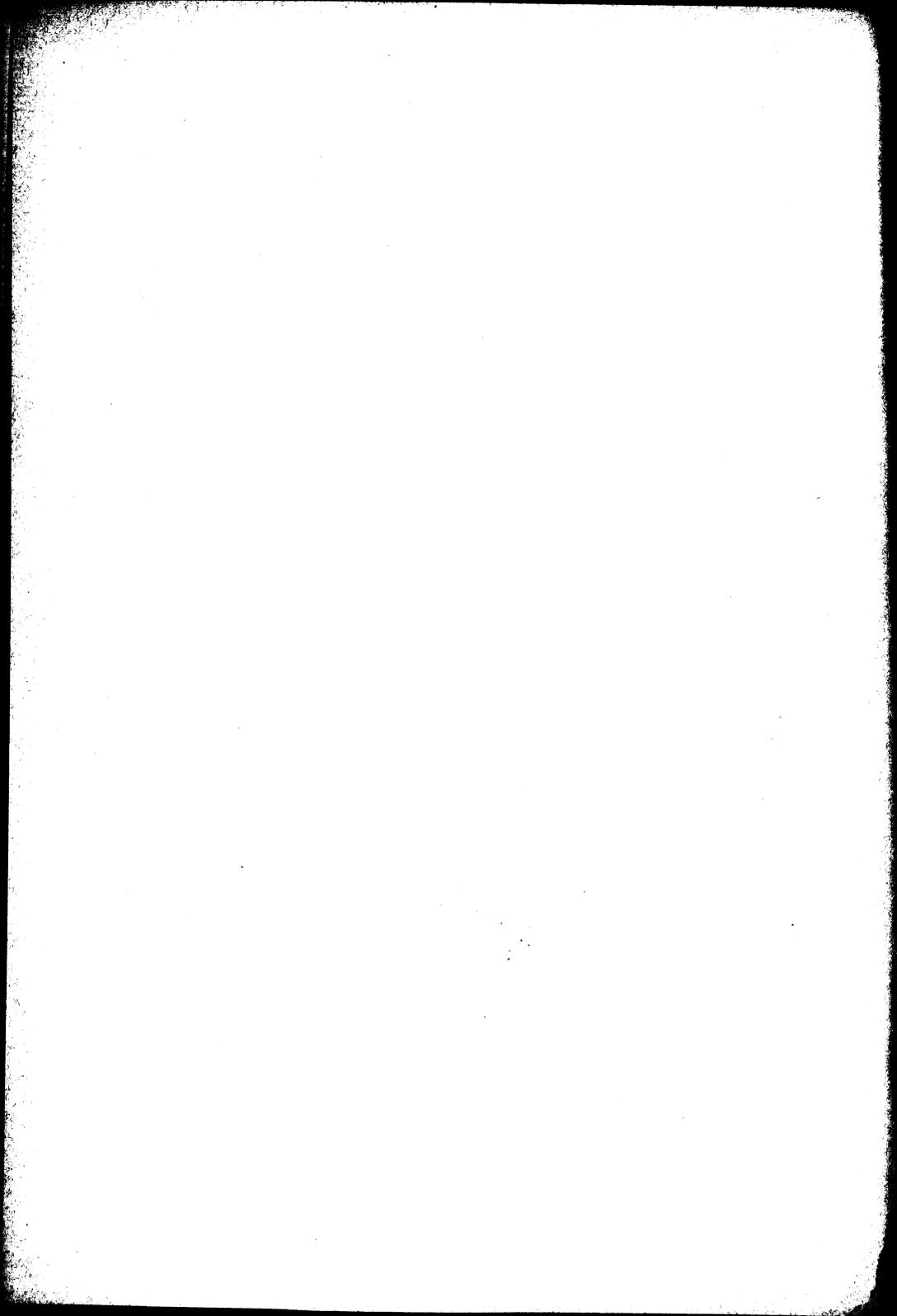
Misc.
B
54
67



STABILIMENTO TIPOGRAFICO "EUROPA",
ROMA VIA DELL'ANIMA 46







OSPEDALE SANATORIALE « BERNARDINO RAMAZZINI » DELL'I.N.F.P.S.
Direttore: prof. FEDERIGO BOCCHETTI

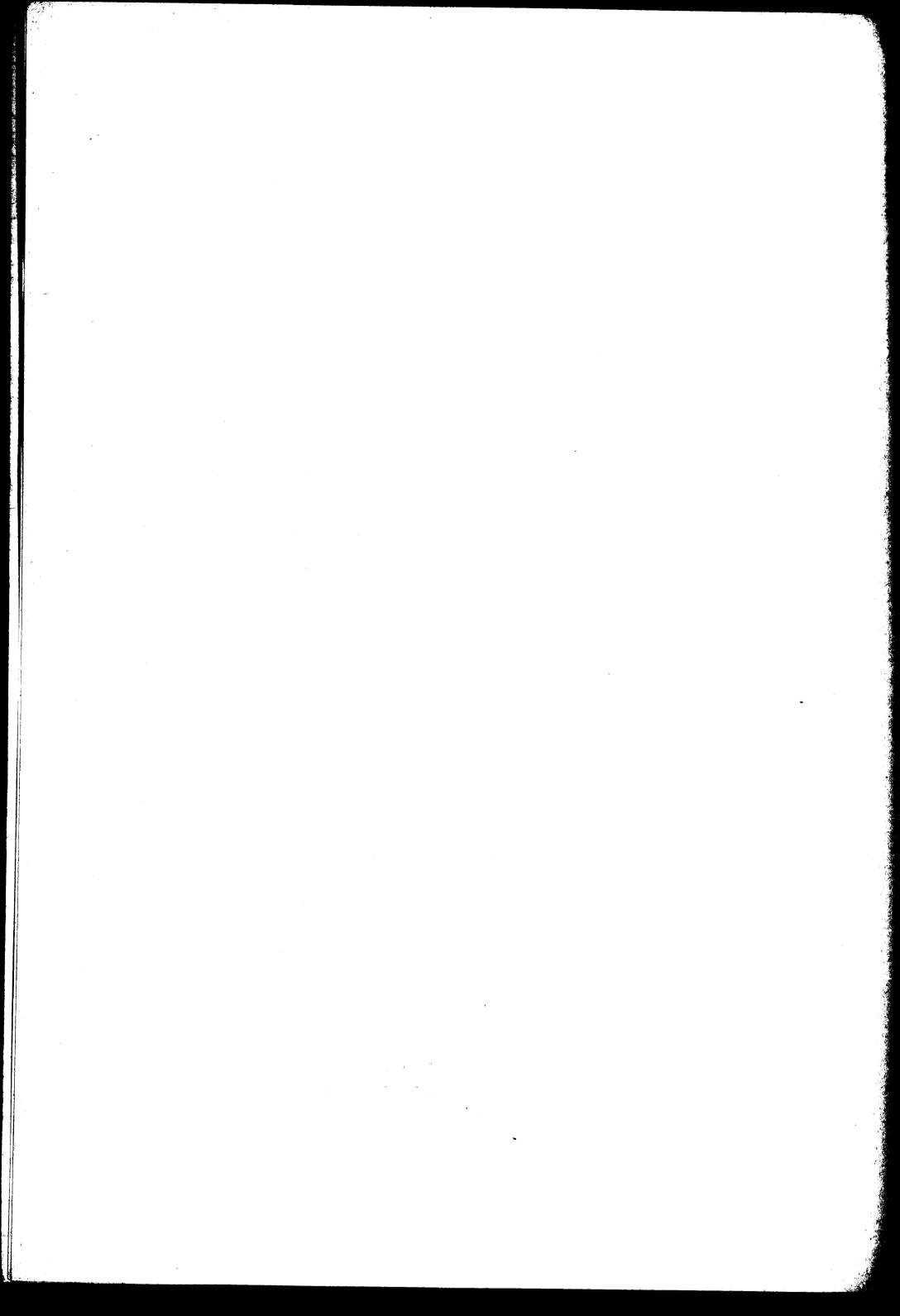
Dott. RENATO D'AMBROSIO

**Osservazioni su alcune ricerche
diagnostiche e prognostiche in uso
per la tubercolosi polmonare**

Estratto dalla Rivista "La lotta contro la tubercolosi" - Anno VII, Dicembre 1936-XV



STABILIMENTO TIPOGRAFICO "EUROPA",
ROMA - VIA DELL'ANIMA 46



Una modesta esperienza, riguardante alcune reazioni sierologiche ed altre ricerche sistematicamente eseguite nei malati ricoverati nell'Ospedale sanatoriale «B. Ramazzini», ci ha spinto a render noti brevemente i risultati ottenuti, i quali possono suscitare un certo interesse per il modo con il quale sono stati desunti, prestandosi essi inoltre a qualche osservazione di indole pratica.

Si tratta infatti di una serie di ricerche sul siero e sul sangue (R. di Witebsky K. K., R. di Klopstock, R. di Goldenberg, siero R. di Meinicke per la tbc., R. di Takata-Ara sul siero, siero-coagulazione al calore, velocità di sedimentazione delle emazie, formula nucleare, indice linfociti-monociti) eseguite, tutte contemporaneamente, su pazienti affetti da tubercolosi polmonare, mediante un unico prelevamento di sangue, in modo che per ciascun soggetto si è ottenuta una serie di risultati riferibili tutti con rigore e cronologicamente ad una unica fase della malattia. Questa inoltre è stata ben stabilita nel modo più obiettivo e preciso possibile, compito questo facilitato dalla lunga degenza dei pazienti, che ne ha permesso lo studio clinico e radiologico completo.

I soggetti in esame sono stati di età adulta (dai 18 ai 50 anni) e dei due sessi, portatori di lesioni polmonari croniche o per lo meno di non breve durata, in periodo di evoluzione varia, molti dei quali in corso di trattamento collassoterapico. Ci è mancata la possibilità di osservare casi con lesioni iniziali e con tubercolosi in stadio precoce. Trattasi in fondo di una categoria di soggetti in certo senso a caratteristiche non fortemente dissimili, almeno per ciò che riguarda la durata della malattia e l'estensione delle lesioni, queste ultime essendo sempre state presenti nei nostri soggetti in maniera evidente, clinicamente quasi sempre ben apprezzabili e radiologicamente grossolane.

I confronti che i risultati ottenuti ci hanno permesso di eseguire non sono stati privi di utilità, sia nei riguardi di una specie di graduatoria di reazioni in rapporto ai loro risultati sia perchè si sono prestati a qualche osservazione sulla utilizzazione pratica delle ricerche da noi eseguite, limitatamente, si intende, alle possibilità offerteci dal tipo dei soggetti in esame.

I nostri pazienti sono stati distinti successivamente secondo due diversi criteri, cioè secondo il criterio essenzialmente clinico e secondo il criterio essenzialmente anatomico.

Seguendo il criterio clinico i pazienti sono stati distinti a seconda delle fasi della

malattia, e naturalmente servendoci di tutti i mezzi clinici e radiologici, nei seguenti tre gruppi:

- 1) soggetti in fase regressiva;
- 2) soggetti in fase evolutiva;
- 3) soggetti in fase di stabilizzazione.

In quest'ultimo gruppo sono stati riuniti quei pazienti con lesioni in atto, semeiologicamente sempre evidenti, afebrili, in buone condizioni generali, non obbligati al riposo a letto, nei quali l'osservazione clinica, in periodo di tempo adeguato precedente e seguente la data delle ricerche, permetteva di escludere l'aggravamento o il miglioramento della malattia.

Seguendo il criterio anatomico i pazienti sono stati divisi anche in tre gruppi e cioè:

- 1) forme essudative;
- 2) forme fibrose (a seconda del prevalere in senso quasi assoluto di processi di fibrosi o essudativi);
- 3) forme miste, nelle quali in base ad accurate osservazioni radiologiche era da escludersi quella prevalenza di lesioni anatomiche nel senso accennato.

Tranne che per qualche ricerca, e per motivi che verranno accennati, quest'ultimo modo di raggruppare i pazienti si è dimostrato molto meno favorevole in risultati utili di quanto si è ottenuto raggruppando invece i soggetti secondo il criterio clinico.

I casi esaminati secondo questi criteri e mediante le ricerche enunciate sopra, sono stati 160.

Essi sono stati così raggruppati numericamente per ciascuna delle due suddivisioni:

Forme regressive	45
» stabilizzate	66
» evolutive	49
Forme fibrose	56
» miste	93
» essudative	11

Per un discreto numero di soggetti (40) la serie di ricerche è stata ripetuta una seconda volta, sempre associata alla determinazione dello stato clinico negli ammalati.

Il fatto che i nostri pazienti sono nella quasi totalità colpiti da lesioni che durano da un periodo di tempo non breve, ci ha permesso in prevalenza delle osservazioni e conclusioni dirette a scopi prognostici, che non escludono completamente quelle di ordine diagnostico, perchè questo problema non si esaurisce solo nella fase iniziale e precoce della malattia, ma permane con un largo margine di utilità pratica, anche nelle fasi avanzate della tubercolosi polmonare, in occasione di aspetti dubbi, e infrequenti delle lesioni parenchimali, ed in assenza o in collaborazione di altre indagini e metodi di osservazione.

* * *

Reazioni di fissazione del complemento. (Le reazioni eseguite sono state quelle con l'antigene di Witebsky-Klingenstein-Kuhn, con l'antigene di Neuberg-Klopstock, e con l'antigene di Besredka mediante la tecnica di Goldenberg).

Il problema essenziale, al quale l'imponente letteratura di un quarantennio cerca di dare una risposta, è quello di stabilire che cosa rappresentano gli anticorpi tubercu-

lari, cioè quei principi che si mettono in evidenza *in vitro* mediante il fenomeno biologico della fissazione del complemento e che valore bisogna attribuire ad essi dal punto di vista pratico, diagnostico e prognostico.

Il significato che oggi viene attribuito ai cosiddetti anticorpi tubercolari costituisce, intanto, il fondamento della utilità pratica delle reazioni di fissazione del complemento, nel vario modo con cui il loro meccanismo viene inteso.

In genere è comunemente ammesso che questi anticorpi, piuttosto che come principi realmente difensivi, rappresentino un segno indiretto della difesa cellulo-umorale di fronte alla impregnazione bacillare degli antigeni tubercolari; e che piuttosto che considerare questi anticorpi dal punto di vista immunitario, valga meglio constatare il fatto ormai riconosciuto quasi unanimemente che l'abbondanza di essi coincide con un aumento della resistenza del malato alla intossicazione ed alla infezione.

In genere tutte le ricerche degli autori miranti a rilevare quali siano gli speciali periodi della malattia in cui esista maggiore o minore quantità di anticorpi, cioè la maggiore o minore positività e la negatività della reazione, concludono concordemente su una forte predominanza di positività nel periodo di stato della malattia. Questo fatto ha la sua reale importanza pratica.

L'incertezza e l'irregolarità dei risultati in alcuni periodi della malattia trovano però giustificazione da parte di numerosi autori. Bisogna infatti ricordare la termolabilità degli anticorpi (CAPUANI), la lentezza di azione delle reagine tubercolari (MARAGLIANO, COSSALI) che portando necessariamente alla loro permanenza prolungata in termostato, provoca l'indebolimento dell'attività del complemento, la labilità di unione del complemento alla coppia antigene-anticorpo, nel senso dello spostamento di essa verso la coppia emolitica (KABELIK e GELLNER). Ma soprattutto bisogna tener presente le ricerche di MARAGLIANO e SIVORI sulla coesistenza nel siero di tubercolotici di anticorpi e di antigeni che può portare ad una diminuzione della quantità di anticorpi corrispondente alla quantità di antigeni circolanti.

La conseguenza di questi concetti è che se si vogliono ottenere dei risultati in un margine qualitativamente e numericamente superiore a quanto finora si ottiene, la ricerca deve essere simultanea e diretta alla conoscenza della prevalenza dell'uno e dell'altro di questi principi (antigeni-anticorpi) il che, oltre ad avere valore squisitamente diagnostico, permette delle conclusioni molto sottili sulle condizioni attuali di particolari momenti dell'affezione morbosa. Gli anticorpi hanno essenzialmente un contegno opposto a quello degli antigeni coesistenti nell'organismo; alla diminuzione di questi corrisponde un aumento di quelli e viceversa. La diversa evoluzione della malattia è intimamente legata al comportamento di questi due elementi.

Di fronte a questi concetti, che trovano possibilità di realizzazione pratica solo con l'uso di tecniche appropriate e di accorgimenti particolari che stentano a diventare di uso corrente, sta il fatto che con le comuni tecniche e con i vari antigeni in uso si ottengono dei risultati che possono raggrupparsi con un certo ordine e regolarità.

Infatti in base all'esperienza di un gran numero di autorevoli ricercatori l'aspetto dei risultati di reazioni sierologiche può essere schematizzato in questo modo:

- 1) Inizio e fase precoce della malattia: risultati negativi o con grande prevalenza negativi;
- 2) Periodi di stato: risultati positivi con una percentuale molto alta;
- 3) Periodi di aggravamenti notevoli: risultati prevalentemente negativi;
- 4) Periodi di miglioramenti: risultati prevalentemente positivi;

5) Fase di regressione con tendenza alla guarigione: risultati negativi o tendenza progressiva alla negatività delle R. S.

I risultati da noi ottenuti per quelle fasi della malattia che è stato possibile esaminare, sono, espressi con le percentuali, i seguenti:

R. W. K. K. forme regressive	R. + 22	R. — 78
R. K. » »	R. + 13	R. — 87
R. G. » »	R. + 45	R. — 55
R. W. K. K. forme stabilizzate	R. + 84	R. — 16
R. K. » »	R. + 73	R. — 27
R. G. » »	R. + 80	R. — 20
R. W. K. K. fase evolutiva	R. + 52	R. — 48
R. K. » »	R. + 50	R. — 50
R. G. » »	R. + 58	R. — 42

Questi risultati non fanno altro che confermare quello che possono dare e quello che non riescono a dare le R. S.

Dimostrano infatti che realmente si ottiene una forte percentuale di risultati negativi in fase regressiva e una forte percentuale di risultati positivi in periodi di stabilizzazione. Questo forte grado di positività nella fase di stabilizzazione (R. di Witebsky 87% e come vedremo R. di Meinicke 90%) ha un grande valore perchè dimostra che il massimo di risultati positivi coincide con un complesso di lesioni polmonari croniche, cirrotiche, cavernose, caseose più o meno miste che paiono indispensabili per confiere mediante ripercussioni biologiche generali mal conosciute la positività delle R. S. Esso indica inoltre indirettamente che il massimo della positività coincide con una fase che risulta di necessità più o meno lontana dall'inizio del processo morboso.

Dove invece sarebbe stato desiderabile ottenere, perchè utile, un comportamento dei risultati dotati di una prevalenza di risultati simili, cioè nelle fasi evolutive, i risultati delle tre R. S. non hanno mostrato la caratteristica della negatività ed invece si sono mostrati con una proporzione pressochè simile di risultati positivi e negativi (R. W. 52 +, 48 —; R. K. 50 +, 50 —; R. G. 58 +, 42 —). Si può dire però che nella fase di evoluzione le reazioni abbiano perduto in grado di positività e guadagnato in grado di negatività rispetto alla fase di stabilizzazione. Naturalmente ci sentiamo autorizzati ad affermare ciò in base alla perfetta conoscenza dei nostri casi, nei quali lo stato di evoluzione, tranne che per qualcuno, non era primitivo, cioè legato allo stadio iniziale della malattia; in queste forme che fin dall'inizio assumono l'andamento evolutivo spiccato, le R. S. non già perdono la positività e diventano negative, ma in generale sono negative perchè non ancora hanno acquistato la positività. Nella quasi totalità dei nostri casi in evoluzione si trattava invece di un episodio, datante da un periodo di tempo più o meno breve di una forma polmonare cronica già stazionaria.

Limitatamente alle tre fasi della malattia esaminate, mentre nella fase regressiva ed in quella di stabilizzazione abbiamo ottenuto dei risultati che si avvicinano notevolmente allo schema esposto, e in tal guisa possono essere utilizzabili, per la fase di evoluzione, i nostri risultati, ma non solamente i nostri, si avvicinano ad esso solo fino ad una certa misura.

Ma non si può procedere in una ulteriore analisi dei risultati delle R. S., se queste non vengono considerate dal punto di vista di due importanti proprietà, la cui conoscenza esatta ci pare indispensabile, almeno secondo linee generali, nell'atto di interpretare i risultati delle reazioni.

Tali proprietà sono quelle della «sensibilità» e della «specificità» delle R. S. di fronte ai sieri dei soggetti esaminati.

Non che queste due proprietà non siano state prese sinora in considerazione; anzi per quanto riguarda la specificità si è giunti a conoscenze abbastanza concordi che hanno messo in luce la esistenza di alcuni stati morbosi, in forte prevalenza rappresentati però dalla infezione luetica, che possono dare reazioni positive anche in assenza della tubercolosi. Si è giunti anche a ricorrere a dei procedimenti speciali di assorbimento (nella R. di W. e come vedremo anche nella siero-reazione di Meinicke) che permettono di dar luce sulla eventuale coesistenza della infezione luetica con la malattia tubercolare.

Ma è invece per il carattere della sensibilità, che ci sembra veramente il fondamento della utilità pratica della R. S., che non esiste uguaglianza di valutazione da parte dei vari AA., nè a quanto sembra, identità di vedute nel modo di intenderla. In questo senso le nostre ricerche ci sembrano dare qualche risultato utile.

Si può affermare con sicurezza che se si vuol definire la sensibilità di una R. S. mediante il numero massimo di positività che essa è in grado di fornire di fronte ad un dato numero di sieri, questo numero in pratica avrà un assai scarso valore. Saggiata in questo modo la sensibilità delle R. S. è stata sempre valutata in maniera disuguale ed alle volte profondamente differente, portando i singoli ricercatori a delle conclusioni altrettanto differenti sulle possibilità di uso delle R. S. e contribuendo così a creare quella sfiducia che tanta parte ha avuto nel determinare il semi-insuccesso della sierologia tubercolare.

Sta di fatto che in assenza di una sensibilità a tal punto spiccata da ottenere in ogni caso di tubercolosi un risultato favorevole, è stato ritenuto necessario che le R. S. venissero saggiate di fronte a gruppi di ammalati riuniti secondo delle caratteristiche affini e più o meno nettamente stabilite.

Questa necessità che ha condotto dopo un lungo periodo sperimentale a delle speciali schematizzazioni dei risultati delle R. S., ha potuto così mettere realmente in luce come debba ritenersi insoddisfacente qualsiasi criterio sintetico rivolto alla conoscenza della sensibilità, criterio che non porterebbe vantaggi neanche allo scopo di stabilire una percentuale diretta a scopi diagnostici per i quali ci sembra sia necessario, altrettanto come per gli scopi prognostici, lo studio della sensibilità ottenuta con criteri analitici.

La schematizzazione dei risultati esposta in precedenza, basata sulla suddivisione della malattia a seconda di alcune caratteristiche sue fasi, ha già mostrato che esistono per ogni reazione risultati molto differenti a secondo appunto del periodo in cui cade l'esame.

Questa schematizzazione che non è altro quindi che un particolare aspetto della sensibilità delle R. S. per la tubercolosi, ne costituisce inoltre il fondamento attuale dell'utilizzazione prognostica. Che questo schema poi risponda realmente in pratica in tutti i casi, è impossibile affermarlo. Infatti i risultati da noi ottenuti per la fase di evoluzione non sono evidentemente tali da possedere la caratteristica della negatività.

Non mancano però argomenti per giustificare questa diversità di comportamento specie nella fase di evoluzione. Lo schema indicato si basa su due direttive di osservazioni: una riguarda una valutazione indispensabile e precisa di ordine clinico generale comprendente lo studio dello stato soggettivo, l'andamento della temperatura, del peso, delle condizioni generali dei soggetti, la quantità dell'espettorato, ecc.; l'altra riguarda la somma delle osservazioni semeiologiche e radiologiche che permettono di stabilire

se le lesioni polmonari di un dato soggetto possano essere considerate in evoluzione o in regressione, o in un'altra fase. Quest'ultima determinazione è in fondo anatomica, ma per essa non è necessario scendere in particolari piuttosto minuti, se in realtà si tratta di concludere su un problema clinico generale. Vengono così nei soggetti in fase evolutiva compresi alcuni nei quali l'evoluzione è in funzione di un processo essudativo più o meno rapido; altri per l'estensione di un processo infiltrativo, altri ancora, per una diffusione ematogena o per la comparsa di complicazioni o di diffusioni in altri apparati, ecc. Ora è noto che il risultato positivo di una R. S. è in funzione di quel particolare atteggiamento delle lesioni anatomiche, rappresentato con una percentuale alta delle lesioni stabilizzate, cioè in periodo di stato, o ancora meglio nelle forme miste polmonari in fase di stabilizzazione. Se non si conosce bene in che modo ed in quale orientamento anatomico, sia esso in senso estensivo o qualitativo, rotto questo speciale equilibrio, viene a variare l'aspetto dei risultati delle R. S., questi risultati saranno irregolari e le possibilità di interpretazione di essi altrettanto dubbie ed incerte.

Inoltre la possibilità del cambiamento del risultato di una R. S. da positiva a negativa e viceversa, è un fatto che risulta accertato dall'osservazione del comportamento di quei risultati nel decorso della tubercolosi polmonare. E' certo infatti che nella tbc. conclamata possono avverarsi fasi di peggioramento a reazione negativa, alternativamente con fasi di relativo miglioramento con reazione positiva. Ma il periodo di tempo necessario perchè avvenga la variazione del risultato della reazione non è affatto determinato, ed è invece certamente incostante e variabile, fatto che si può desumere anche dalle curve costruite a dimostrazione di quel comportamento, che non sembra affatto dotato, specie nei riguardi cronologici, di sincronismo perfetto.

Con questo non si vuol mettere in dubbio il fatto osservato dagli A.A., che cioè in fase di evoluzione il risultato sia negativo. Solo è da tener ben conto del fatto importante che la negatività dei risultati deve essere ritenuta frequente solo o maggiormente se si studia il soggetto in fase evolutiva molto avanzata.

E' opportuno qui considerare i risultati delle R. S. eseguite in pazienti che sono venuti a morte, dai quali, l'evento infausto dando un particolare carattere alla fase evolutiva della malattia, ci si aspetterebbe dei risultati significativi.

Si tratta di undici pazienti deceduti fra il primo ed il secondo mese dalla data dell'esame sierologico; i risultati delle R. S. sono i seguenti:

Caso	17	W.—	K.+	G.—	
»	29	W.—	K.—	G.—	
»	36	W.+++	K.+++	G.+++	M.K.R. II+++
»	89	W.—	K.—	G.+	
»	93	W.+	K.++	G.+++	
»	94	W.+++	K.+	G.—	
»	96	W.—	K.—	G.+	
»	103	W.—	K.—	G.+	
»	111	W.—	K.—	G.—	
»	141	W.+++	K.—	G.+++	
»	153	W.+++	K.+++	G.++	

Di questi undici soggetti venuti a morte, solo in sei (casi 17, 29, 111, 96, 89, 103) le negatività delle reazioni permetteva una prognosi infausta, al contrario dei rimanenti cinque che dimostravano reazioni positive o prevalentemente positive. In quei sei casi la negatività delle reazioni (fra le quali qualcuna è stata leggermente positiva)

rientra nello schema indicato. Si trattava però di pazienti nei quali l'esame sierologico era stato eseguito in fase evolutiva avanzata. Nei casi 94, 141 e 153 la fase era evolutiva, ma non avanzata, perchè determinata da fatti acuti; infatti il caso 94 era affetto da tbc. cavitaria perilare destra e fu colpito in seguito da pleurite essudativa bilaterale; il caso 141 era affetto da tbc. fibro-ulcerosa biapicale con diffusione recente a focolai bronco-pneumonici bilaterali essudativi; nel caso 153 si trattava di una polmonite casosa del lobo superiore ed inferiore destro in soggetto affetto da tbc. sclero-ulcerosa sinistra; il caso 36 era portatore di un grave fibro-torace sinistro cavitario e di una tbc. ulcero-sclerosa contro-laterale in fase di lenta evoluzione; il decesso è avvenuto in forma acutissima, dopo una crisi di cianosi pallida durata pochi secondi (coesisteva lues; M.K.R. II ++++; risultati aspecifici?). Nel caso 93 la causa di morte è stata una nefrosi acuta degenerativa (controllata al tavolo anatomico) con ritenzione azotata e grave anasarca.

Nei casi 94, 141 e 153, a risultati positivi, la fase evolutiva non era dunque avanzata. Nei casi 36 e 93 la causa di morte è solo indirettamente legata alla malattia tubercolare.

Prendendo in considerazione i casi 94, 141 e 153 ci sentiremmo quasi autorizzati a supporre che le R. S., almeno in casi particolari, sono meno rapide nel variare dei loro risultati, di quanto possa più o meno rapidamente variare la fase della malattia, ciò che da un punto di vista teorico può sembrare abbastanza logico. Questo fatto d'altronde può riavvicinarsi a quanto avviene all'inizio della malattia, quando cioè le R. S. dovrebbero assumere risultato positivo, il che invece avviene molto in ritardo. Se tale squilibrio cronologico è constatabile anche nell'alterno decorso successivo di evoluzione e regressione, le R. S. vengono a mancare di una desiderabilissima proprietà e le incertezze interpretative aumenteranno. E così in realtà avviene.

Quel comportamento può avere conferma, seppure non assoluta, se si osservano i risultati delle R. S. eseguite in altri pazienti non venuti a morte nei quali la fase evolutiva era determinata da un processo essudativo acuto e recente:

Caso 13	W. + + +	K. + + +	G. + + +
» 23	W. + + +	K. + + +	G. —
» 131	W. + + +	K. —	G. + + + +
» 132	W. + + +	K. —	G. + +
» 135	W. + + +	K. + + +	G. + +
» 138	W. + + +	K. —	G. + + +
» 139	W. + + +	K. + + +	G. + +
» 149	W. + + +	K. + + +	G. + + +

Questi soggetti, portatori di lesioni miste, ulcerose, croniche, si trovavano in fase di stabilizzazione quando in essi s'iniziò acutamente la fase evolutiva di diffusione bronco-pneumonica. L'esame sierologico in questo ultimo periodo ha mostrato risultati prevalentemente e fortemente positivi. Per quattro di questi casi un precedente esame eseguito prima del processo di diffusione aveva dato valori identici (casi 13, 135, 139 e 149). In questi soggetti cioè, in fase evolutiva netta, ma acuta o sub-acuta, il risultato delle tre reazioni sierologiche non è diventato negativo. Negli altri cinque casi (23, 131, 132 e 138) può ammettersi la preesistenza della positività delle reazioni sia per analogia al comportamento dei casi 13, 139 e 149, sia applicando il concetto generale della forte prevalenza di risultati positivi in fase di stabilizzazione, nella quale quei quattro pazienti si trovavano poco tempo prima della diffusione delle lesioni. L'obbiezione che la positività di quei sieri fosse in funzione proprio della recente fase essudativa-evolutiva, anziché della fase di stabilizzazione, viene a perdere gran parte della sua consistenza.

Questo fatto ci sembra di poterci fare ammettere, che se non in via generale, almeno nei casi particolari precedenti, la reazione sierologica abbia bisogno, per variare il suo risultato da positivo a negativo, di un periodo di tempo non breve. Questo fatto e l'altro anche fondatamente frequente che è in fase evolutiva avanzata che si osservano in pre-

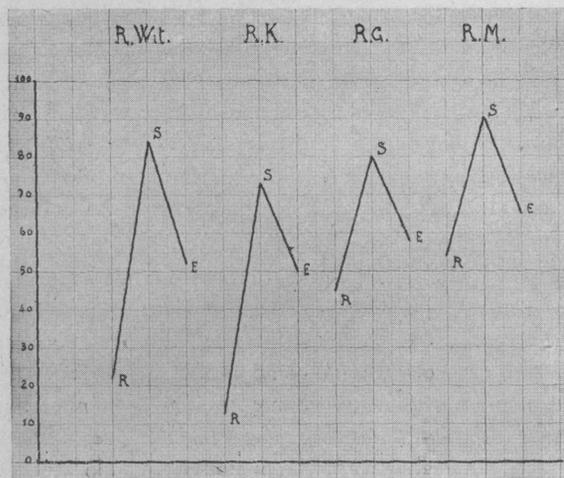


FIG. 1.

Lo schema indica la percentuale di risultati positivi che le reazioni di Witebsky, Klopstock, Goldenberg, Meinicke sono in grado di dare nelle fasi di regressione (R.), stabilizzazione (S.), evoluzione (E.).

clinico, oppure stabilire la presenza in senso assoluto, e magari anche in senso estensivo, di un dato tipo di lesioni anatomiche.

Secondo quest'ultimo concetto, tenendo conto della presenza in senso assoluto di processi di fibrosi o di processi essudativi, si possono ottenere dei dati utili, ma queste due categorie, così differenti, coincidono quasi esattamente o con la fase di regressione (processi fibrosi), o con la fase d'inizio della malattia (se i processi sono puramente essudativi) ed i loro risultati sono del tutto compresi ed espressi in quelle due fasi stabilite secondo il criterio classico. Se i processi essudativi non sono iniziali, rappresentando invece un episodio del quadro morboso generale della malattia, allora essi sono da considerarsi in rapporto cronologico ed estensivo di fronte alla fase anatomica che li ha preceduti, e ciò deve esser tenuto bene in conto quando si tratti di interpretare i risultati delle R. S. In modo analogo è necessario procedere se i processi di fibrosi non sono nè molto avanzati, nè prevalenti in senso assoluto.

Rimane così un numeroso gruppo di soggetti a lesioni miste nei quali, essendo l'evoluzione molto varia, si avranno scarse probabilità di ottenere risultati significativi, almeno che non si voglia ricorrere alle difficoltà della costituzione di sottogruppi in relazione al multiforme aspetto di quelle lesioni.

Nè si potrebbero avere maggiori vantaggi paragonando i risultati ad un sistema di classificazione in senso anatomo-clinico. In questi tipi di classificazione (come quella di MICHELI ad esempio), i quadri classici sono sempre gli iniziali, e le reazioni sierologiche in questi periodi hanno scarse probabilità di dare risultati utili. A mano a mano questi quadri clinici-anatomici iniziali, nel decorso della malattia, vengono a perdere la maggior parte delle loro caratteristiche al punto o da non poter essere riconosciuti,

prevalenza risultati negativi, rappresentano quindi due soli aspetti riferibili a due fasi estreme di un periodo (evolutivo) della tbc. polmonare, tanto vario di atteggiamenti e di evenienze cliniche, e necessariamente tanto vario per ciò che riguarda i risultati delle R. S.

Questi notevoli punti deboli non possono neanche essere esclusi o attenuati ricorrendo ad altri criteri di classificazione differenti da quello che si può dire classico, esposto ed attuato anche per i nostri soggetti.

Se ci si volesse attenere ad un metodo di classificazione basato unicamente sui dati anatomici, bisognerebbe o seguire un criterio fondato su una delle classificazioni in senso anatomo-

o da essere solo più o meno fondatamente sospettati. Questi gruppi di pazienti vengono così perdendo la loro vera fisionomia clinica ed anatomica, convergendo gradatamente, tranne nel caso di interventi terapeutici tempestivi, verso una nuova fase della malattia, non necessariamente e fatalmente progressiva, il periodo della tisi. L'inizio di questa coincide con il periodo favorevole per la sierologia, ma esso è legato nella grande maggioranza dei casi ad un tipo di lesioni anatomiche miste ed in periodo di evoluzione varia, riconducendoci nelle identiche condizioni, considerate poc'anzi, sfavorevoli cioè ad una sistemazione soddisfacente dei risultati delle R. S.

In complesso la sensibilità delle R. S. è sempre con preferenza verso le fasi essenzialmente cliniche della malattia che deve essere valutata e tale criterio non sembra in realtà essere stato finora sostituito in modo più vantaggioso o tale da ovviare ai punti deboli accennati in precedenza. Ed è infatti seguendo il criterio clinico che si sono ottenute una serie di acquisizioni generali non prive di valore pratico, le quali non attendono altro per vedersi accrescere d'importanza, che di essere meglio conosciute in alcuni particolari. Volendole riassumere si può dire che:

1) La positività di una R. S., essendo in funzione dell'abbondanza di quei principi (siano o no essi identificabili con i veri anticorpi), coincidendo con una buona resistenza del malato, deve essere intesa in senso prognostico «relativamente» favorevole. In linea generale anche l'aumento del grado di positività delle R. S. deve essere interpretato in questo senso. Riportiamo i risultati di due esami sierologici eseguiti a notevole distanza tra loro (oltre due mesi) in alcuni soggetti nei quali si è notato un sensibile miglioramento specialmente nei riguardi delle condizioni generali:

Caso	6	...	W. +	K. +++	G. —	W. +++	K. +++	G. +++
»	11	...	W. —	K. —	G. —	W. +	K. +	G. +++
»	37	...	W. —	K. —	G. —	W. +	K. +	G. —
»	75	...	W. —	K. —	G. +	W. +	K. +	G. +++
»	82	...	W. +	K. +++	G. —	W. +++	K. +++	G. +++
»	85	...	W. —	K. —	G. ++	W. +++	K. +++	G. ++
»	95	...	W. —	K. —	G. +++	W. +	K. +	G. +++
»	98	...	W. —	K. —	G. ++	W. +++	K. +	G. +

Sempre tenendo presente che tutti questi soggetti sono affetti da lesioni estese e più o meno gravi, al risultato del secondo esame sierologico può attribuirsi un significato favorevole relativamente al criterio prognostico e nei limiti che a questo si devono assegnare.

2) La negatività delle R. S. in periodi iniziali non comporta nessun valore prognostico.

3) La negatività in periodo di regressione ha un notevole valore nell'ammettere l'attenuazione e la scomparsa dell'impregnazione bacillare dell'organismo e la tendenza alla guarigione. I risultati da noi ottenuti in questo periodo sono:

R. W.	...	78 %	di reazioni negative
R. K.	...	87 %	» » »
R. G.	...	55 %	» » »

Nei seguenti ricoverati nel «Reparto Lavoratori» del nostro Istituto, prossimi ad essere dimessi per guarigione clinica, due successivi esami hanno dato questi risultati:

Caso	19	...	W. —	K. —	G. —	W. —	K. —	G. —
»	70	...	W. —	K. —	G. +	W. —	K. —	G. +
»	78	...	W. —	K. —	G. —	W. —	K. —	G. —
»	100	...	W. —	K. —	G. ++	W. —	K. —	G. —
»	109	...	W. —	K. —	G. ++	W. —	K. —	G. ++
»	148	...	W. —	K. —	G. ++	W. —	K. —	G. +
»	150	...	W. —	K. —	G. +++	W. —	K. —	G. +



4) E' in periodo di stabilizzazione che si ha il massimo dei risultati positivi. I risultati ottenuti con le nostre ricerche sono:

R. W.	84 %	di risultati positivi
R. K.	73 %	» » »
R. G.	80 %	» » »

5) La negatività in periodo di evoluzione è segno sfavorevole, attestando scarsa resistenza del malato. In questa fase noi abbiamo ottenuto un buon numero di risultati negativi ma non risultati prevalentemente negativi:

R. W.	48 %	di risultati negativi
R. K.	50 %	» » »
R. G.	42 %	» » »

Abbiamo anche esposto a che cosa si possa in parte attribuire la causa di questa irregolarità di comportamento e come questa sia osservabile specialmente nei periodi di transizione tra l'una e l'altra delle varie fasi della malattia. In conclusione finchè non si abbiano delle idee molto chiare sulla conoscenza esatta del modo di comportarsi delle R. S. in queste fasi della malattia, che abbiamo dette di transizione, è unicamente nei periodi conclamati, quelli di stabilizzazione, evoluzione avanzata, regressione, che esiste la possibilità di utilizzazione delle R. S. in senso prognostico, sempre però che questo giudizio si riferisca limitatamente all'epoca della ricerca, rinunciando del tutto al vero significato legato al concetto prognostico, vale a dire alla possibilità di emettere giudizi per una ulteriore evoluzione in bene od in male della malattia.

I risultati dunque dei quali allo stato attuale è lecito fidarsi, sono solo quelli che coincidono perciò con un'epoca della malattia in cui la fase è ben chiara, cioè in una data che risulta molto in ritardo su quella utile, il che, tenendo conto che anche in questi casi favorevoli si possono ottenere solamente buone e magari forti percentuali di dati utili, deve far molto meditare sulla reale utilità delle R. S. in senso prognostico.

Altri aspetti della sensibilità delle R. S. riguardano il suo comportamento nella tbc. nelle varie età. Nella fanciullezza e nella infanzia le R. S. sono scarsamente positive, fatto messo in rapporto con la deficienza in questa età di presunti anticorpi. Nella prima infanzia le prove tubercoliniche sono insostituibili. La sensibilità delle R. S. in rapporto alle forme di tbc. polmonare ed extra-polmonare è sicuramente risolta nel senso che è nelle prime che si può ottenere un numero maggiore di applicazioni utili.

Per l'uso diagnostico è necessario, come per gli usi prognostici, procedere, ad una valutazione analitica della sensibilità delle R. S. di fronte alle varie forme di tbc. polmonare, non sembrandoci sufficiente una valutazione sintetica di essa di fronte ad un dato numero di forme non esattamente specificate. Ma è inoltre necessario dover distinguere le caratteristiche di questa sensibilità comuni a tutte le reazioni sierologiche da quelle proprie di ciascuna reazione.

Infatti se si osservano i risultati da noi ottenuti dalle tre R. S. eseguite, si può notare che la R. di W.K.K. e la R. di K. da un lato e la R. di G. dall'altro, mentre in linea generale mostrano un parallelismo nei risultati di fronte alle varie fasi della malattia, si distinguono notevolmente nei risultati particolari che ciascuna di esse è in grado di fornire. La grafica dimostra bene in che misura vi sia parallelismo e in quale l'altra vi sia diversità di comportamento tra la R. di G. e le R. di W.K. e K.

La R. di W. e la R. di K. mostrano, almeno di fronte alla fase regressiva e stabilizzata della malattia, un grado notevolmente differente di sensibilità, e la R. di G. invece di fronte alle stesse fasi, e saggiata sugli stessi sieri, mostra una differenza di sensibilità molto meno spiccata. In particolare la reazione di G. nelle forme regressive

ed anche in quelle evolutive dà un numero percentuale di reazioni positive sensibilmente superiore a quello che le R. di W. e K. danno nelle stesse forme, mentre nella fase di stabilizzazione i risultati positivi sono pressochè uguali nelle tre reazioni. Appare evidente che proprio in questo senso deve essere intesa la nota deficienza di sensibilità della R. di G., cioè in questa differenza di comportamento, messa in evidenza dai risultati comparativi, in confronto delle R. di W. e K.

Mentre quindi queste due reazioni possono prestarsi bene prevalentemente ad un uso prognostico, la R. di G. (e le reazioni di fissazione del complemento che eventualmente si comportano come la R. di G.) si presta invece, appunto per questa deficiente sensibilità, meglio ad un uso diagnostico, poichè è appunto in questo campo che essa offre le migliori probabilità di successo, dato che oltre a non mostrare nelle varie fasi esaminate un comportamento molto dissimile, mostra invece per ciascuna di queste un numero soddisfacente di reazioni positive. Ora lo studio eseguito in modo sintetico di una R. S. non è in grado di fornire tale grado di possibilità di valutazione pratica diagnostica, al contrario di quanto invece avviene, come abbiamo osservato, se si saggiavano le reazioni di fronte a differenti soggetti, raggruppati secondo i criteri già espressi.

Procedendo in questo modo e valendoci di questi criteri comparativi, si possono fare osservazioni utili analogamente per il comportamento delle altre ricerche, per le quali non è inutile riferire brevemente sullo stato attuale dell'argomento.

Siero-reazione di Meinicke per la tubercolosi. (Reazione di flocculazione).

SPINEDI che si è interessato estesamente di questa S. R., controllandone i risultati sia in casi di tbc. polmonare che in malattie non tubercolari, ritiene in base alla sua esperienza che tali risultati siano da accettarsi in linea generale abbastanza favorevolmente e che possono, in casi particolari, essere utili. Egli ha riscontrato in 105 casi di tbc. polmonare ben 94 risultati positivi che rientrano nei limiti indicati da MEINICKE. Di 216 casi di malattie infettive varie, in 190 ottiene risultati negativi; in 12 casi il risultato fu positivo per la tbc. ed in alcuni di questi « un diligente esame con controllo radiologico dimostrò lesioni tbc. di vario genere e intensità, che facilmente avrebbero potuto sfuggire se l'esito della S. R. non avesse invitato ad una ricerca più minuziosa ». Di 131 casi di altre affezioni a lungo decorso, di solito esaurienti e causa di discrasie più o meno profonde (tumori, diabete, nefrite, ulcera gastro-duodenale, colite, ittero, cirrosi epatica, ecc.) nel 90% trovò risultato negativo. In 22 casi di affezioni polmonari acute ebbe 20 risultati negativi; in 8 casi di ascesso polmonare, 2 di gangrena, 2 di bronchiectasia ebbe esito negativo; altri 2 casi di bronchiectasia furono positivi per la tubercolosi. Quindici casi di bronchite cronica, 3 di bronchite asmatica, 5 casi di tumore polmonare ebbero risultato negativo.

In complesso dalla forte esperienza in proposito SPINEDI conclude che pur ottenendo un forte numero di risultati utili, vale a dire una buona sensibilità generale della S. R., esiste tuttavia un numero non trascurabile di risultati aspecifici ed inoltre un certo numero di risultati presentanti positività anche nel tubo di controllo contenente l'estratto *Standard* per la M.K.R. II; di questi ultimi risultati, solo alcuni erano giustificabili da una coesistente infezione luetica. Il procedimento dell'« assorbimento » non ha dato a questo A. risultati costanti e soddisfacenti. Per SPINEDI, intesa come mezzo sussidiario all'esame clinico radiologico, la S. R. è utile in casi particolari. « Maggiore importanza essa potrà avere nella diagnostica delle malattie extra-polmonari tubercolari ove elementi diretti diagnostici di natura, meno frequentemente possono aversi, qualora essa si dimostri al riguardo su più alto materiale, sufficientemente sensibile ».

In tal senso fu preconizzato l'uso della S. R. anche dallo stesso MEINICKE, che avrebbe ottenuto dei risultati favorevoli specie nella diagnostica delle malattie ossee. Abbastanza recentemente FERNANDEZ ha saggiato questa S. R. in casi di tbc. extra-polmonare chirurgica giungendo a dei risultati che gli fanno ritenere di utilità relativa l'uso della S. R. a tale scopo diagnostico. Ciò per la scarsa sensibilità osservata e per l'esito nettamente positivo ottenuto in qualche caso che al controllo operatorio non si dimostrò di natura tbc.

Nei bambini la S. R. si comporta in maniera discordante secondo l'esperienza dei vari AA. KIELHORN ha trovato in bambini tubercolotici abbisognevola di cure il 90% di reazioni positive. BOHNE ad Amburgo ha concluso in maniera ugualmente favorevole in casi di piccoli pazienti. JOCHINNS per contro in 50 bambini tbc. ebbe solo 13 reazioni positive ed egli crede che la S. R. sia da scartare perchè nei bambini essendo molto debole la formazione di anticorpi le reazioni sierologiche non possono dare delle risposte soddisfacenti. BRACKMANN ha per circa due anni eseguito 450 e 650 reazioni rispettivamente nei bambini e nei grandicelli ricoverati per cura. Le reazioni dubbie, che sono una delle cause di discredito della ricerca, furono da questo A. ritenute negative. I risultati furono i seguenti: su più di 200 R. positive, il massimo di risultati fortemente positivi corrispondeva a forme attive di tbc. polmonare aperte, delle quali 72 ebbero esito positivo e 15 negativo; in forme tubercolari polmonari prima aperte e poi chiuse da un anno, 18 risultati positivi e 3 negativi; nella tbc. dell'ilo 55 R. positive e 84 negative; in forme pleuriche, in bronchiectasie e tbc. extra-polmonare l'A. ebbe reazioni del tutto incerte. BRACKMANN nota ancora come il massimo delle R. positive si abbia dai 12 ai 16 anni e che si possono avere R. a risultato aspecifico in forma non tbc. (lues, difterite, scarlattina). In conclusione per la discordanza dei risultati e per il grado di aspecificità riscontrato questo A. ritiene che nei bambini la reazione non vada presa in considerazione.

DOMINGO e SAYÉ hanno usato la S. R. di Meinicke in un buon numero di casi, trovando una forte positività nei soggetti con espettorato bacillifero, risultati negativi o debolmente positivi nelle forme tubercolari non attive chiuse o in via di guarigione. Nei sani e nei vaccinati col B.C.G. non hanno riscontrato nessuna influenza da parte dello stato allergico sui risultati della S. R.; hanno potuto anche riscontrare risultati positivi in soggetti non reagenti alla tubercolina.

I risultati da noi ottenuti nei nostri 160 sono i seguenti:

Forme regressive	R. + 54 %	R. — 46 %
» stabilizzate	R. + 90 %	R. — 10 %
» evolutive	R. + 65 %	R. — 35 %

Se si paragona la curva dei risultati positivi della S. R. di Meinicke con quella dei risultati positivi della R. di Goldenberg (cfr. lo schema), si può notare che le caratteristiche di questa ultima reazione, che sono tali da renderla praticamente preferibile per scopi diagnostici, esistono nella S. R. di M. in misura anche più favorevole. Ed in realtà la S. R. di M. è effettivamente in grado di servire agli scopi diagnostici meglio delle tre R. sierologiche precedentemente considerate. Il comportamento dei risultati della S. R. di M. però si scosta alquanto al pari della R. di G., di fronte alle tre fasi morbose considerate, rispetto a quello delle reazioni di W. e di K., mostrandosi la S. R. di M. meno variamente sensibile, dando cioè un numero meno alto di risultati negativi in fase di regressione e in fase di evoluzione. L'uso prognostico dei risultati della S. R. di M. quindi risulta meno favorevole di quello delle reazioni di W. e K., nè d'altronde

essi possono essere interpretati a tale scopo alla stessa stregua di queste reazioni di fissazione del complemento.

E' bene perciò riferire brevemente sulle idee e sulla esperienza dello stesso MEINICKE. Secondo MEINICKE il modo di comportarsi della siero-reazione è in funzione della esistenza di anticorpi specifici. Questi anticorpi, seguendo le leggi generali della immunità, sono a loro volta in funzione del tipo anatomico e della durata della malattia, essendo essi scarsi all'inizio di questa, scomparendo quando l'infezione è superata e raggiungendo un massimo in periodo di stato. E' in questo periodo che MEINICKE ottiene il maggior numero di risultati positivi completi (noi abbiamo ottenuto il 90% complessivamente di risultati positivi forti, medi, deboli nella fase di stabilizzazione), in forme cioè prevalentemente croniche, cavernose o fibro-caseose. Rapide variazioni dell'andamento generale della malattia non si rivelano con variazioni ugualmente « rapide » nell'esito dei risultati della ricerca. A scopi prognostici la S. R., secondo MEINICKE, può essere usata a condizione di eseguirla a periodi di tempo sufficientemente estesi. Una progressiva diminuzione della intensità del risultato ed in seguito la scomparsa della positività, attestando una diminuzione di anticorpi, può significare una reale tendenza alla guarigione, in maniera meno tardiva di quanto, sempre secondo MEINICKE, suole avvenire utilizzando i dati della velocità di sedimentazione delle emazie e quelli della formula nucleare.

Considerando i nostri soggetti dal punto di vista del grado di positività (che risulta dalla determinazione ottenuta da due letture, la prima dopo 24 ore circa di permanenza a 37°, la seconda dopo 24 ore circa di permanenza a temperatura ambiente rigorosamente vicina ai 20°), abbiamo ottenuto i seguenti risultati:

1) Fase di regressione - Risultato	+++	10 %
»	++	18 %
»	+	26 %
»	—	46 %
2) Fase di stabilizzaz. - Risultato	+++	34 %
»	++	39 %
»	+	17 %
»	—	10 %
3) Fase di evoluzione - Risultato	+++	18 %
»	++	35 %
»	+	12 %
»	—	35 %

L'aspetto generale di questi risultati non è in disaccordo, specie per quanto riguarda la fase di regressione, con i dati di MEINICKE.

Ha importanza qualche dato circa l'interpretazione delle differenze dei risultati tra prima e seconda lettura. Secondo MEINICKE, se il siero aveva reagito positivamente solo nella seconda lettura, mentre la prima lettura è risultata negativa, la seconda lettura deve essere presa in considerazione se il tubo di controllo (contenente l'estratto *Standard* per la M.K.R. II) è sicuramente e completamente negativo. Se invece la prima lettura è negativa, e la seconda è positiva, ma è positivo sospetto il quarto tubo, vale il risultato negativo della prima lettura.

Ancora a scopo diagnostico MEINICKE calcola isolatamente i risultati delle due letture. Egli ha osservato nel decorso di una tubercolosi attiva dapprima solo risultato positivo a temperatura ambiente (a circa 20°, temperatura *optimum* per la S. R.). Nel decorso successivo anche la prima lettura può dare risultato positivo. Oppure, consi-

derando lo stesso caso, se in seguito si ha il miglioramento diventa negativo per primo il risultato della prima lettura, mentre quello della seconda lettura rimane positivo più a lungo.

Nei casi di tubercolosi fortemente attiva si può avere flocculazione spontanea nella seconda lettura, che dopo alcuni mesi può scomparire col declino dell'acutezza del processo. Bisogna guardarsi però dalla flocculazione spontanea che avviene se la temperatura ambiente è inferiore ai 20°. In casi di coesistenza della infezione luetica, MEINICKE dà una serie di norme tecniche mediante le quali, col procedimento dell'assorbimento del siero da parte dell'estratto *Standard* per la M.K.R. II, secondo l'ideatore del metodo, si giunge assai spesso ad un risultato sicuro con controllo negativo. Solo in casi di sieri luetici eccezionalmente forti, la provetta di controllo, anche usando quantità minime (cc. 0,10) di siero assorbito, dà risultato positivo. Con simili sieri non si può praticare la S. R. di M. Ancora a scopi prognostici MEINICKE consiglia un procedimento di valutazione quantitativa della positività della reazione nei sieri i quali si mostrano fortemente positivi nella prima lettura. A questo scopo egli diluisce il siero in esame con siero di non tbc. in quattro proporzioni decrescenti (1/2, 1/4, 1/10, 1/20), eseguendo la reazione solamente con l'estratto alcoolico debole (terzo antigene).

In conclusione per l'uso prognostico della reazione, MEINICKE si basa su questi tre criteri:

- 1) valutazione qualitativa e quantitativa di risultati successivi;
- 2) valutazione e confronto a distanza di tempo dei risultati isolati delle due letture;
- 3) valutazione quantitativa della positività della reazione mediante il procedimento accennato sopra.

Dei 40 soggetti nei quali la siero-reazione è stata ripetuta dopo circa due mesi, per i seguenti casi si è notata una variazione del risultato nel senso della comparsa della positività e dell'aumento del grado di questa:

Caso	S.R.M.	dopo due mesi circa
3	S.R.M. ++	+++
» 7	S.R.M. —	+++
» 15	S.R.M. +	+++
» 18	S.R.M. —	+++
» 22	S.R.M. +	+++
» 26	S.R.M. —	+++
» 28	S.R.M. —	+++
» 37	S.R.M. —	+++
» 38	S.R.M. —	+++
» 82	S.R.M. —	+++
» 85	S.R.M. —	+
» 98	S.R.M. —	+
» 103	S.R.M. —	+++
» 110	S.R.M. ++	+++
» 144	S.R.M. +	+++
» 150	S.R.M. —	+++

Di questi pazienti è stato notato miglioramento in 12 casi; in 4 casi (22, 38, 7 e 103) si è avuto peggioramento causato dalla diffusione delle lesioni polmonari. Di 16 pazienti nei quali non si è notato nei due esami variazioni del grado di positività del risultato della S. R. di M., in cinque si è notato miglioramento, in 8 le condizioni sono stazionarie, in 3 sono peggiorate.

Nei seguenti tre soggetti si è notato netto peggioramento:

Caso 13	S.R.M. +++	dopo due mesi circa	++
» 35	S.R.M. +++	» » »	+
» 72	S.R.M. +++	» » »	—

In un caso, in buone condizioni, in regressione progressiva delle lesioni, si è avuta scomparsa della positività:

Caso 100	S.R.M. +	dopo due mesi circa	—
--------------------	----------	---------------------	---

In 4 casi, in regressione, il risultato è stato ugualmente negativo nel primo e nel secondo esame (19, 70, 109 e 148).

In 4 casi su 6 abbiamo ottenuto, mediante assorbimento, risultato positivo anche per la tubercolosi:

Caso 36	M.K.R. II ++++	siero assorbito	0,40 —	0,20 —	0,10 —
» 66	M.K.R. II ++++	» »	0,40 ++++	0,20 ++++	0,10 ++++
» 92	M.K.R. II ++	» »	0,40 —	0,20 ++	0,10 ++
P. S.	M.K.R. II ++++				
	M.T.R. ++++				
	R.W. ++++	» »	0,40 —	0,20 —	0,10 ++++
L. S.	M.K.R. II ++	» »	0,40 ++++	0,20 ++++	0,10 ++++
A. A.	M.K.R. II ++++	» »	0,40 —	0,20 —	0,10 —

In conclusione dal paragone del comportamento dei nostri casi ci è sembrato che la S. R. di M., in base ai risultati unicamente qualitativi sia meno utilizzabile a scopi prognostici di quanto non possa esserlo per scopi diagnostici, poichè i suoi risultati sempre dal punto di vista qualitativo, sono di fronte alle tre fasi considerate, più fortemente positivi di quanto non siano differenzialmente positivi; è cioè un comportamento differente da quello osservato nei risultati delle reazioni di W. e K., che non permette di trarre elementi prognostici diretti, in quella misura, sia pur limitata, con la quale è lecito procedere mediante queste due reazioni sierologiche.

In base ai caratteri qualitativi e quantitativi dei risultati paragonati in epoca successiva abbiamo ottenuto parecchi risultati soddisfacenti, ma non sono mancati i risultati dubbi ed, almeno apparentemente, irregolari.

Con i confronti a distanza dei risultati isolati, delle due letture abbiamo ottenuto risultati molto irregolari; non c'è capitato però di osservare dei casi che rassomigliassero al comportamento della eventualità clinica prospettata in proposito da MEINICKE.

Il procedimento della valutazione quantitativa della positività dei singoli risultati non è stato da noi eseguito.

Ogni elemento prognostico che è lecito istituire mediante i criteri di MEINICKE, è necessariamente legato ad esami ripetuti. Occorre tempo non breve per ottenere, e non sempre, dei dati utili i quali poi sono sempre a preferenza nella fase di regressione che si delineano con una certa sicurezza in un'epoca della malattia che si definisce bene anche con mezzi molto più semplici e più diretti.

Tutto ciò fa pensare con molto scetticismo a tutti gli sforzi che si eseguono per intendere i risultati delle reazioni sierologiche, di schematizzarli cioè in base a elementi quasi certi (quelli obiettivi clinici e radiologici) con la speranza poi di chiarire a tal punto le cose da sopporre di poter fare, in senso inverso, un uso delle R. S. diretto al controllo del quadro clinico dei singoli pazienti affetti da tbc. polmonari, che volta per volta e con mezzi molto più efficaci eseguiamo.

Siero-reazione di flocculazione mediante il reattivo di Takata-Ara. (Reazione di Takata-Ara sul siero).

• E' la ricerca che ha dato risultati più disparati ad un gran numero di ricercatori. Basta ricordarne alcuni:

PONGOR: 90 % di risultati positivi nelle forme cavitarie; 85 % nelle forme infiltrative; casi esaminati 500.

SCHINDEL: in 97 casi, 14 risultati positivi, 6 dubbi, 77 negativi (14,4 % di risultati positivi).

DE MICHELIS-OLIVETTI: 20 % di risultati positivi.

SKOUGE: 7 casi positivi in 77 (9 %).

CELOTTI: 6 % di risultati positivi.

OLIVA e PESCARMONA: nessun caso positivo su 7.

CASTRO e CARRASCO: 23 risultati positivi su 25 casi esaminati.

DELL'AQUILA: 50 reazioni positive su 50 casi.

BERIO: 22 risultati positivi su 44 casi.

CARRIÈRE, MARTIN, DUFOSSE: 6 risultati positivi su 27 (22 %).

Ugualmente differenti sono poi le opinioni circa il valore delle reazioni. PONGOR che nel 1931 per primo utilizzò il reattivo di T.-A. nella tbc. polmonre, è naturalmente favorevole all'uso della ricerca sia in senso diagnostico che prognostico. ZACH e BRANCOLINI ritengono che la R. T.-A. è in grado di rivelare con molta precisione l'attività del processo morboso. DE MICHELIS ed OLIVETTI non trovano un netto parallelismo tra comportamento della R. T.-A. e quadro clinico. DELL'AQUILA trova in tutti i casi esaminati una positività proporzionale all'attività del processo morboso. BERIO giunge alle conclusioni che la R. T.-A. non è in grado di svelare un processo di natura tubercolare, che può dare risultati negativi in forme evolutive avanzate e in tossiemici gravi, che può dare risultati positivi in forme lievi iniziali e che non è in grado di rivelare l'attività del processo tbc. in atto. TIMPANO considera la R. come un buon mezzo diagnostico di attività.

Per una più esatta comprensione dei risultati di questa reazione è necessario però ricordare alcuni dati messi chiaramente in luce da autorevoli Autori.

La reazione di Takata-Ara, già prima del suo uso per la tbc. polmonare fu utilizzata a lungo allo scopo di rivelare gli stati più o meno latenti di insufficienza epatica. In questo senso la R. T.-A. può dare risultati positivi.

Esiste inoltre notevole accordo fra gli AA. nel ritenere utile la R. T.-A. nella diagnosi differenziale di alcune lesioni epatiche, specie di quelle inizianti con aumento di volume del fegato, ittero ed ascite. Essa è infatti molto spesso positiva nelle epatopatie cirrogenerie e negativa in quelle non cirrogenerie e nei neoplasmii.

Dalle ricerche di BERIO risulta ancora che questo A. ha ottenuto in otto casi di malattie non tubercolari (cirrosi, pleurite, lues, bronchite asmatica, miocardite, gangrena polmonare), sette risultati positivi ed uno negativo.

Inoltre, senza qui entrare in particolari sulla intima essenza della reazione, è importante ricordare che dallo JETZLER (che fu il primo a stabilire l'uso del reattivo modificato in seguito da TAKATA ed ARA) fu già accennato che la reazione era da attribuirsi alle variazioni del rapporto tra globuline ed albumine del siero. In favore di questo concetto, che ebbe consensi ed opposizioni, parlano autorevolmente i risultati ottenuti nel 1927 da NICOLE che dimostrò essere l'aumento di globuline nel liquor cerebro-spinale causa della positività della reazione.

Ed anche in favore della vecchia interpretazione di JETZLER parlano i risultati recentissimi di SCHREUDER, il quale deduce dalle sue osservazioni, compiute su materiale clinico vario, che la R. T.-A., eseguita sul siero, dipende da una aumentata labilità delle proteine di esso. Secondo SCHREUDER la R. riesce positiva in due casi, sia quando esiste un aumento del contenuto di globuline nel siero, sia quando esiste una diminuzione eccessiva del contenuto di albumina. SCHREUDER infine conclude che la R. T.-A. non può essere considerata come specifica per una data malattia, ma che in realtà la R. può dare risultati positivi in una serie di stati morbosi che si accompagnano a variazioni del contenuto di globuline e albumine nel siero. Egli ammette inoltre la possibilità che nelle malattie epatiche, cirrogeneri, entri in scena anche un altro fattore capace di aumentare la labilità delle proteine del siero, favorendo così la particolare positività della reazione in tale gruppo di epatopatie.

Tali osservazioni sul meccanismo della R. T.-A. abbiamo riportato per ricordare il fatto che realmente la R. T.-A. non deve essere considerata specifica per una data malattia e tanto meno per la tubercolosi polmonare, fatto messo in luce anche dalle ricerche di BERIO; e per ricordare che anche nella tubercolosi polmonare la positività della reazione è legata nell'aspetto e nel significato allo stato del rapporto albumine e globuline.

I risultati ottenuti da noi sono i seguenti:

Fase di regressione	R. T.-A. + 8%	R. T.-A. — 92%
» » stabilizzazione	R. T.-A. + 44%	R. T.-A. — 56%
» » evoluzione	R. T.-A. + 55%	R. T.-A. — 47%

Questi risultati portano alla deduzione diretta che una buona percentuale di positività si è ottenuta in quelle due fasi della malattia dove è facile, per il noto complesso di circostanze cliniche e di atteggiamenti anatomici, avverarsi l'inversione del rapporto albumine-globuline; e che inoltre la positività della R. T.-A. si associa ad un delicato significato prognostico, in senso del tutto parallelo a quello che può comportare l'inversione del rapporto albumine-globuline.

Che la positività della R. T.-A. sia legata necessariamente ad un giudizio prognostico sfavorevole non è da ammettersi perchè l'abbiamo vista positiva in qualche caso di certa regressione e perchè può esser positiva, per ragioni ignote, anche nei sani; è importante anche il fatto che la positività della R. T.-A. c'è sembrata in diversi soggetti, nei quali è stato a distanza ripetuto l'esame, come transitoria e sensibile a miglioramenti anche non marcati della malattia.

In questo modo essa si è comportata nei seguenti soggetti:

Caso 6	R. T.-A. +++	dopo due mesi circa —
» 11	R. T.-A. ++++	» » » » —
» 14	R. T.-A. ++++	» » » » —
» 15	R. T.-A. ++++	» » » » —
» 26	R. T.-A. ++++	» » » » —
» 28	R. T.-A. +	» » » » —
» 83	R. T.-A. ++++	» » » » —
» 133	R. T.-A. +	» » » » —
» 144	R. T.-A. ++++	» » » » —

Questi 9 casi fanno parte dei 40 studiati successivamente. Tutti questi 9 pazienti sono in miglioramento; nei casi 133, 6, 11 il miglioramento è limitato almeno alle condizioni generali.

I seguenti casi invece hanno subito un netto peggioramento sia nelle condizioni generali, sia per lo stato delle lesioni polmonari:

Caso 7	R. T.-A. ++	dopo due mesi circa	—
» 13	R. T.-A. +++	» » » »	—
» 22	R. T.-A. ++++	» » » »	—
» 35	R. T.-A. +	» » » »	—
» 38	R. T.-A. ++	» » » »	—

La positività in questi casi è stata transitoria, ma la malattia ha subito una evoluzione.

La comparsa della positività nel caso 86 non ha coinciso nè con un miglioramento nè con un peggioramento. Nel caso 103 invece essa ha coinciso con un netto peggioramento. Negli altri 24 casi (18 negativi e 6 positivi) dei 40 studiati, in due riprese, non si sono avute variazioni del risultato dalla R. T.-A., pur essendosi avverati in questi pazienti miglioramenti e peggioramenti.

Il comportamento della R. T.-A. è quindi molto irregolare in guisa tale che alle variazioni del risultato della reazione non ci sembra di poter dare un valore per il criterio prognostico di cui ci stiamo interessando.

Rimane da constatare che qualsiasi significato da attribuire alle variazioni del risultato della R. T.-A. è legato, molto fondatamente, alle variazioni del rapporto albumine-globuline, il che è lungi dall'esser noto con esattezza e pel quale può solamente dirsi che coincide con discrete regolarità con la fase di attività del processo tubercolare. Data questa interdipendenza deve però ammettersi che il valore prognostico di una R. T.-A. positiva deve piuttosto tendere, se non in modo assoluto almeno in linea generale, nel senso sfavorevole.

In tal senso è opportuno riferire che di 11 nostri pazienti decessi, in ben 9 casi la reazione eseguita circa due mesi prima della morte aveva dato esito positivo.

Occorre riflettere però sulla necessità di indagare volta per volta di fronte ad una R. T.-A. positiva, data la aspecificità di questa, per la eventuale coesistenza di qualcuna delle cause che possono conferire positività alla reazione, specie tenendo conto della particolare frequenza di questa positività nelle epatopatie cirrogene.

In assenza di segni diretti e di dati più attendibili una R. T.-A. positiva potrebbe concorrere, in casi favorevoli, ad indirizzare un problema clinico e terapeutico verso una direzione più esatta.

Indice linfociti-monociti.

Lo studio del comportamento dei monociti nella tubercolosi polmonare può dirsi a ragione essere stato sottoposto in questi ultimi anni ad una completa trasformazione, nei riguardi delle conoscenze sull'argomento. Infatti l'opinione corrente, prima degli studi di revisione compiuti specialmente da AA. americani, era quella che esistessero in realtà variazioni numeriche dei monociti, e che l'aumento di questi significasse una prognosi favorevole indicando uno stato di maggior resistenza dell'organismo di fronte alla infezione tubercolare (DATWITZ in questi casi parla di un tipo iperplastico della formula leucocitaria). Al contrario la diminuzione dei monociti era considerata di prognosi generalmente infausta. Questo concetto deve essere profondamente modificato in seguito alle osservazioni di WEICHSSEL ed agli studi sperimentali e clinici di CUNNINGHAM, SABIN, SUGIYAMA, KINDSWALL, DOAN, TOMPKINS, BREDECK, sul comportamento dei

linfociti e dei monociti nel decorso della tubercolosi. Dalle osservazioni di questi AA. risulta che i due elementi (linfociti e monociti) si comportano di fronte all'infezione tbc., in maniera del tutto indipendente. La reazione linfocitaria è in rapporto nella sua intensità col potere di resistenza dell'organismo, mentre la reazione monocitaria è in rapporto con l'estensione ed il grado di attività della lesione tubercolare. La monocitosi viene quindi ad assumere un significato opposto a quello una volta ammesso, essendo essa legata ad un criterio prognostico sfavorevole. La reazione monocitaria inoltre aumenta con l'aggravamento della lesione tubercolare, diminuisce con il miglioramento di essa.

CAPUANI riprendendo l'argomento conferma le vedute accennate, nel senso che la monocitosi esprime meglio di ogni altro emogramma il grado di diffusione della malattia tubercolare. Ritiene però che la monocitosi non è utilizzabile per la diagnosi precoce essendo scarsa e difficilmente apprezzabile negli stadi iniziali della tubercolosi.

Lo studio del rapporto linfociti-monociti è stato di nuovo recentemente ripreso da FABRIS, dal punto di vista clinico, in due lavori, nei quali fra l'altro viene riferito ampiamente sull'argomento. FABRIS conferma che l'indice linfociti-monociti, che normalmente oscilla fra 3 e 4, è in un rapporto, sia pur grossolano, entro limiti piuttosto ampi col quadro clinico della forma morbosa. Ed infatti egli nota un valore normale o superiore al normale quasi regolarmente in forme circoscritte ad evoluzione benigna ed a prognosi favorevole, mentre osserva un indice inferiore o di poco superiore all'unità solamente in forme avanzate, evolutive ed a prognosi infausta. In alcuni casi ad evoluzione rapida nota un progressivo abbassamento del rapporto, che diventa negativo nell'imminenza dell'esito. Tale rapporto è in funzione di due elementi, della diminuzione dei linfociti e dell'aumento dei monociti. In lesioni circoscritte la reazione monocitaria è lieve o assente e la sua ricerca è di scarsa importanza. Paragonando la reazione monocitaria tra le forme ematogene (produttive) e le forme essudative, FABRIS nota che l'aumento del numero dei monociti è più intenso nelle prime che non nelle seconde, pur mantenendo il rapporto L.-M. entro certi limiti il suo valore prognostico, in quanto nelle forme essudative più intensa è in genere la linfopenia e quindi il valore della frazione resta ugualmente abbassato. Sul valore clinico diagnostico nelle forme di tbc. iniziali, FABRIS si dichiara in modo sfavorevole al pari di CAPUANI. La conclusione prognostica che si può ottenere dal valore dell'indice L.-M. è inoltre apprezzabile, secondo FABRIS, solo a malattia conclamata in cui vi è ricchezza di dati clinici e radiologici. Egli osserva inoltre che le variazioni dell'indice hanno valore unicamente attuale, riferendosi esso allo stato della malattia al momento dell'esame. Conclude che in alcuni casi la determinazione dell'indice L.-M. potrebbe avere maggior valore dei vari metodi di studio riguardanti il numero dei neutrofilo e lo schema nucleare, specie quando si voglia prescindere dalla influenza esercitata sull'aspetto morfologico e numerico dei neutrofilo da parte delle infezioni secondarie (BREDECK) che spesso meritano un particolare apprezzamento diretto a considerarle estranee all'attività ed al grado di estensione del processo tubercolare.

I risultati da noi ottenuti, in confronto delle fasi cliniche della malattia, sono i seguenti:

Indice L.-M. da 1 a 4:	
Periodo di regressione	11 %
» » stabilizzazione	27 %
» » evoluzione	56 %

Indice L.-M. da 5 a 15:	
Periodo di regressione	62 %
» » stabilizzazione	62 %
» » evoluzione	44 %
Indice L.-M. oltre 16:	
Periodo di regressione	27 %
» » stabilizzazione	11 %
» » evoluzione	0 %

Paragonati alle forme anatomiche delle lesioni, i risultati hanno avuto questo aspetto:

Indice L.-M. da 1 a 4:	
Forme fibrose	10 %
» miste	50 %
» essudative	82 %
Indice L.-M. oltre 4:	
Forme fibrose	90 %
» miste	50 %
» essudative	18 %

Il 50 % delle forme miste che hanno dato l'indice inferiore a 4, erano in evoluzione.

Conformemente ai limiti indicati da FABRIS, i valori dell'indice linfociti-monociti possono quindi, anche in base ai nostri risultati, considerarsi in linea generale soddisfacenti.

Nei 40 casi esaminati a distanza, si sono avute variazioni dell'indice nella seguente misura:

- 1) Soggetti in miglioramento (generale e locale): n. 18.

Aumento dell'indice	8 casi
Indice L.-M. invariato	5 »
Diminuzione dell'indice	5 »

 (in un caso l'indice è sceso ad 1; negli altri 4 casi non è sceso al di sotto di 5).
- 2) Soggetti in peggioramento: n. 10.

Aumento dell'indice	2 casi
Indice L.-M. invariato	2 »
Diminuzione dell'indice	6 »
- 3) Soggetti in condizioni stazionarie: n. 12.

Aumento dell'indice	0 casi
Indice L.-M. invariato	5 »
Diminuzione dell'indice	7 »

Da questi risultati appare evidente, quindi, come il comportamento particolare dell'indice L.-M. sia molto meno favorevole e soddisfacente dell'aspetto generale dei risultati di questa ricerca, in maniera da poter concludere analogamente a FABRIS (di cui abbiamo seguito tutti gli accorgimenti tecnici per poter ottenere risultati e cifre attendibili), che l'indice linfociti-monociti pur essendo da interpretare nel modo stabilito dagli AA. ricordati, si comporta, di fronte ai vari soggetti, in un rapporto piuttosto grossolano ed oscillante entro limiti piuttosto ampi col quadro clinico della forma morbosa.

Tenendo conto anche del fatto che la determinazione dell'indice si presta a maggiore utilità in certi casi particolari (forme non recenti, forme ermatogene, ecc.), ci sembra di poter concludere che la valutazione pratica dell'indice L.-M. non sia nè superiore nè inferiore alla percentuale dei dati utili che si possono ottenere da altre ricerche ematologiche quali la formula nucleare ed il rapporto neutofili-linfociti (indice di Krebs).

Formula nucleare. (Formula di Arneth).

L'argomento è troppo ben conosciuto e ci limiteremo solo a ricordare che secondo l'opinione originale di ARNETH la deviazione della formula nucleare a sinistra costituisce un segno di gravità per il fatto che le forme paucinucleate sarebbero quelle meno adatte a combattere il processo infettivo a causa della loro scarsa capacità a produrre sostanze difensive e che l'aspetto della formula nucleare è comunemente considerato un elemento molto sensibile per apprezzare lo stato attuale di attività di una lesione tbc. Riportiamo inoltre solo alcune osservazioni di AA. che dissentono da ARNETH nei riguardi della ipotesi fornita a giustificazione della interpretazione dei vari aspetti della formula nucleare. POLLITZER ritiene che la segmentazione del nucleo dipende da artifici di tecnica, ed è soggetta a mutamenti, mentre i neutrofili del sangue circolante avrebbero un nucleo scarsamente lobato. GRAVITZ e GRUNEBERG mediante l'osservazione fotografica del sangue con i raggi ultravioletti, ed altri AA., mediante l'esame del sangue a fresco, hanno ammesso che il polimorfismo nucleare dei neutrofili sia in rapporto con i movimenti ameboidi di essi.

RINDONE emise l'ipotesi, basandosi sui risultati sperimentali, che le variazioni dello schema di Arneth siano da riferire in gran parte alle modificazioni del plasma sanguigno che stimolerebbe i neutrofili circolanti, forniti di una spiccata tendenza al polimorfismo nucleare.

Un'altra osservazione importante appartiene a BREDECK ed ad altri AA., secondo i quali la comparsa di metamielociti e lo spostamento a sinistra della formula nucleare è in rapporto non già con l'infezione in sè considerata, ma con una stimolazione del sistema mieloido da parte delle infezioni secondarie, che intervengono molto spesso nella tisi polmonare.

Lo studio della formula nucleare, comunque, ha ottenuto un impiego pratico notevolissimo sia nel campo della clinica generale, che nel campo della patologia tubercolare, dove giustamente è considerata come una delle ricerche ematologiche più sensibile e più ricca, nell'impiego pratico, di risultati utili.

I risultati da noi ottenuti sono:

1) Fase di regressione	Form. di Arneth a S.	0 %	a D.	100 %
» » stabilizzazione	» » »	a S. 12 %	a D.	88 %
» » evoluzione	» » »	a S. 57 %	a D.	43 %
2) Forme fibrose	Form. di Arneth a S.	0 %	a D.	100 %
» miste	» » »	a S. 42 %	a D.	58 %
» essudative	» » »	a S. 64 %	a D.	36 %

Dei casi con lesioni miste e a formula di Arneth deviata a sinistra, il 67% appartenevano a forme miste evolutive.

In esami successivi (40 casi) si sono avute variazioni della formula nucleare nel seguente modo:

1) Formula di Arneth deviata da D. a S. n. 3	}	Peggioramenti 3
2) » » » » S. a D. n. 10		Cond. stazion. 2
		Miglioramenti 7
3) » » » immutata nella deviazione a S. n. 6		Peggioramenti 6
4) » » » » » » a D. n. 21		Nessun peggioramento

Velocità di sedimentazione delle emazie.

E' uno dei metodi più diffusi dal quale la tisiologia trae con discreta sicurezza dati di una certa utilità pratica. Per esso è anche superfluo ricordare i seguenti tre punti fondamentali:

1) il risultato diagnostico della prova è nullo, perchè l'aumento della velocità di sedimentazione delle emazie si ha in tutti i processi che si accompagnano a distruzione di tessuti (infiammazioni, infezioni, traumi, tumori maligni, ecc.);

2) i risultati forniti da questa prova hanno una reale utilità come criterio di attività o meno di un processo tubercolare, senza però giudicare questa utilità a tal punto, come è stato affermato, da ritenerla superiore al giudizio clinico ed al rilievo della febbre, a meno che non si tratti di casi particolari;

3) esistono una serie di cause capaci di alterare il valore della prova che non è inutile elencare:

a) cause legate al soggetto in esame: epoca mestruale, gravidanza, influenze ormoniche, digiuno, ecc.;

b) cause legate a metodi tecnici: concentrazione dei globuli rossi, posizione della pipetta in modo più o meno rigorosamente verticale, intervallo di tempo tra prelevamento del sangue ed inizio della prova, diametro della pipetta, stasi prolungata provocata dal laccio, ecc.;

c) cause legate ad eventuali sostanze medicamentose ed a mezzi terapeutici fisici (roentgenterapia, ultravioletoterapia);

d) azione del caldo e del freddo della temperatura ambiente (a 37° la velocità di sedimentazione è molto rapida).

I nostri risultati ottenuti con le pipette di Westergreen ed espressi con l'indice di Katz, sono i seguenti:

Indice di Katz da 1 a 10 (limiti normali):	
Forme regressive	47 %
» stabilizzate	27 %
» evolutive	4 %
Indice di Katz de 11 a 30:	
Forme regressive	48 %
» stabilizzate	39 %
» evolutive	34 %
Indice di Katz oltre 31:	
Forme regressive	5 %
» stabilizzate	34 %
» evolutive	62 %

Per la fase di regressione e di evoluzione i nostri risultati sono conformi a quanto comunemente è noto. Anche tenendo conto solo dei risultati estremi da noi ottenuti, si può osservare che questi confermano l'esistenza di un buon margine di risultati utili. Infatti:

Fase di regressione: indice di Katz da 1 a 10	47 %
Fase di evoluzione: indice di Katz oltre 31	62 %

Nella fase di stabilizzazione, nella quale lo speciale equilibrio fra lesioni anatomiche, stato allergico e stato generale, già di per sè richiede un giudizio prognostico riservato, i risultati sono meno netti e quindi meno esattamente interpretabili. Però nei soggetti appartenenti a questa fase, quelli con lesioni prevalentemente fibrose hanno

dato un indice di Katz superiore a 10 nella misura del 46%; quelli con lesioni miste lo hanno dato invece nella misura del 76%. E' un comportamento in fondo parallelo al criterio prognostico che deve essere, in via generale, più sfavorevole nel secondo caso e meno sfavorevole nel primo.

Nei 40 esami ripetuti a distanza, i nostri risultati hanno ancora riconfermato il noto soddisfacente comportamento della prova:

- 1) di 18 casi in miglioramento: in 13 si è notato abbassamento sensibile dell'I. di K. ed in 5 l'indice è stato stazionario o è lievemente aumentato;
- 2) di 10 casi in peggioramento: in tutti si è avuto aumento dell'I. di K. in misura più o meno notevole;
- 3) in 13 casi stazionari, le variazioni dell'indice, più o meno marcate, non hanno potuto avere un riscontro clinico ugualmente sicuro.

L'opinione di molti AA., recentemente sostenuta ancora da SCHREUDER, secondo la quale la V. S. E. decorre parallelamente alla reazione di Takata-Ara, non è decisamente confermata dai nostri risultati. Infatti non sempre abbiamo notato nei nostri casi che l'aumento o la diminuzione della velocità di sedimentazione delle emazie abbia coinciso con la comparsa della positività o della negatività della R. di T.-A., o, rispettivamente, con l'aumento e la diminuzione del grado e dell'intensità della positività della R. di T.-A.

Il parallelismo che SCHREUDER riporta a conferma dell'opinione di cui egli è strenuo difensore, essere cioè la R. di T.-A. in funzione dell'inversione del rapporto albumine-globuline al pari della V. S. E., non può essere compromesso dalla irregolarità che si osserva nei singoli risultati, la quale non è sufficiente ad escludere l'esistenza di tale affinità nel meccanismo intimo delle due prove. Le irregolarità ottenute dal confronto di quei risultati possono infatti dipendere dai seguenti motivi: 1) difficoltà della valutazione quantitativa della positività della R. T.-A.; 2) incertezza nel poter stabilire quale sia la cifra limite dell'indice di Katz la quale possa attestare con sicurezza l'avvenuta inversione del rapporto albumine-globuline.

Siero-coagulazione al calore. (Reazione di Weltmann).

Questa reazione provoca una coagulazione al calore nei sieri molto diluiti, ai quali però siano state aggiunte in precedenza piccole dosi di un sale neutro. Il fenomeno avviene con grande regolarità se si adopera il cloruro di calcio. L'aggiunta di questo elettrolita fa ricomparire nei sieri la proprietà di coagulare, che era venuta a perdersi a causa della forte diluizione, producendo in definitiva una flocculazione, per la divisione delle due fasi acqua-proteine. La soglia elettrolitica che così si determina è quasi sempre compresa, anche in condizioni patologiche, tra le diluizioni (per il cloruro di calcio) da 1 per mille a 0,1 per mille; in condizioni fisiologiche essa è compresa tra le diluizioni di 0,5 e 0,4 per mille. WELTMANN applicando la sua siero-coagulazione alla tubercolosi polmonare, affermava che essa era di gran valore nella diagnosi di qualità della forma tbc. ed indirettamente utile a scopi prognostici, avendosi un aumento di coagulazione (verso le soluzioni più diluite) nei processi produttivi e di fibrosi non attivi ed una diminuzione di coagulazione (verso le soluzioni più concentrate) nelle forme essudative, a decorso evolutivo.

La reazione, per la quale esiste una grande letteratura in seguito alle numerosissime prove di controllo alle quali è stata sottoposta, non si è mostrata nei suoi risultati di

pratica applicazione clinica, fornita di un largo margine di utilità. Inoltre essa è variamente valutata dagli Autori, dei quali alcuni esprimono giudizio favorevole, altri sfavorevole. Tra i primi bisogna ricordare NANNINI, DAVOLIO, MARANI, VANNUCCI, CARRIÈRE, MARTIN, DUFOSSÉ, MAKITRA, TYNDEL, BARSOTTELLI, POGGIANI, RUBINI, ecc., i quali ottengono risultati in senso più o meno favorevole, al contrario di ZAMBRANO (nei bambini), ACCORRIMBONI, DISMANN, VOIGTLANDER, ecc.; IMPERATI e LENCI hanno provato la reazione nelle forme di tubercolosi extra-polmonare, l'uno riscontrando aumento più o meno notevole della coagulazione, l'altro negando utilità pratica. DASSOBRIO, DE MICHELIS, PELLEGRINI, BARSINI hanno studiato la soglia elettrolitica negli essudati e trasudati. La reazione è stata inoltre eseguita in malattie svariate; ricordiamo i risultati interessanti di DI BENEDETTO e STORNELLO i quali nel Kala-Azar hanno riscontrato una soglia elettrolitica a tal punto alta (aumento della siero-coagulazione), da avvertirsi non solo con concentrazioni minori di quella di 0,1 per mille, ma anche con semplice acqua distillata.

Conformemente a quanto WELTMANN ha indicato ed attuato, abbiamo considerato i risultati da noi ottenuti in rapporto alle forme anatomiche delle lesioni dei nostri soggetti:

1) Soglia elettrolitica da 1 a 0,6 per mille:

Forme fibrose	3 %
» miste	19 %
» essudative	91 %

2) Soglia elettrolitica da 0,5 e 0,4 per mille:

Forme fibrose	43 %
» miste	72 %
» essudative	9 %

3) Soglia elettrolitica da 0,3 a 0,1 per mille:

Forme fibrose	54 %
» miste	9 %
» essudative	0 %

Queste percentuali indicano un buon margine di utilità per le forme essudative (91 %), ed uno discreto per le forme fibrose (54 %).

Nelle forme miste abbiamo ottenuto una forte percentuale (72 %) nei limiti che coincidono con quelli normali. Ciò si avvicina ai risultati di ACCORRIMBONI e di DISMANN, i quali appunto hanno osservato risultati normali nelle forme fibro-caversone e fibro-caseose stazionarie. E' utile ancora ricordare inoltre l'osservazione di EKHART, circa la scarsa sicurezza dei risultati della reazione di Weltmann nelle forme miste; in queste forme, nelle quali è difficile determinare con sicurezza la prevalenza dei processi di fibrosi e di quelli essudativi, si potrebbe ammettere con EKHART, che la reazione dia il risultato del processo ogni volta presente in prevalenza.

In realtà i punti deboli della reazione appaiono fondamentalmente due, e cioè:

- 1) quale estensione devono avere i processi di fibrosi e essudazione per determinare la corrispondente soglia elettrolitica?
- 2) quali sono i limiti di tempo necessari per determinare le variazioni della soglia?

Per le forme essudative l'estensione del processo, nei nostri casi che hanno dato risultati netti, è stata sempre notevole. Trattandosi di soggetti quasi tutti colpiti da diffusione broncogenica per aspirazione, con focolai bronco-pneumonici essudativo-casosi, l'esame non è neanche caduto in periodo iniziale, bensì in fase sub-acuta con lesioni di grossolano apprezzamento, che davano una impronta decisa alla malattia. Nel caso 23 (M. L.) affetto da infiltrato parailare D. scavato, il processo essudativo invece era netto nei riguardi di una pleurite essudativa di recentissima insorgenza; la soglia elettrolitica era a 0,5 per mille. Il caso 29 (S. E.) sembra molto utile nei riguardi del comportamento della reazione: la paziente era affetta da una forma mista ulcero fibro-cavernosa D., in fase di stabilizzazione da circa 4 mesi con soglia elettrolitica di 0,3. Si determinò improvvisamente un aggravamento: il campo polmonare sinistro ben presto fu invaso per aspirazione, da molte immagini lobulari e sub-lobulari a tipo bronco-pneumico essudativo, che in successivi radiogrammi confluirono e si escavarono rapidamente. La reazione di Weltmann dopo 15 giorni dall'inizio febbrile di questa diffusione scese a 0,4 ed infine dopo ancora 20 giorni a 0,8 per mille.

Ora il tipo quasi massivo delle lesioni essudative e la fase sub-acuta di queste nei nostri pazienti, il comportamento del caso 23 e quello del caso 29, sembrano doverci fare ammettere abbastanza fondatamente che per determinare l'aumento della sierocoagulazione occorrono processi essudativi estesi e di data non recente, e che è possibile in condizioni non simili a queste (caso 23 e 29) trovare delle soglie elettrolitiche in contrasto con il principio della reazione.

Per le forme fibrose è molto difficile invece stabilire i seguenti fatti:

- 1) limiti di tempo nei quali può avvenire la trasformazione fibrosa delle lesioni parenchimali, che in realtà sono molto vari caso per caso;
- 2) necessità di stabilire se sia cronologicamente corrispondente l'andamento della sierocoagulazione, che *a priori* dovrebbe supporre procedere in ritardo.

Ora queste difficoltà non sono facilmente superabili coll'esperimento clinico, anche se si pensa che è difficile poter con sicurezza valutare, in via generale, anche con mezzi radiologici, l'estensione precisa e la presenza assoluta di soli processi di fibrosi. In definitiva lo studio della sierocoagulazione nei processi essudativi sembra più semplice di quello che per i processi di fibrosi; soprattutto per quanto riguarda l'apprezzamento di questi ultimi, che non ci sembra fortemente dotato di obiettività, maggiormente garantita invece per i processi essudativi. In senso del tutto parallelo i risultati sono molto più netti per le forme essudative, che non per le forme di fibrosi.

Sono quindi da attendersi mediante la reazione di Weltmann risultati regolari solo in due condizioni quasi estreme, quando cioè si esaminino sicuri di soggetti con estese lesioni essudative o con processi unicamente di fibrosi. Queste due condizioni possono spesso coincidere o con la fase iniziale o di evoluzione (pr. essud.), o con la fase regressiva (pr. di fibrosi). Nei soggetti portatori di lesioni miste e in quelli che non coincidono con i due gruppi con le caratteristiche accennate, la prova è senza valore pratico, perchè i risultati sono irregolari. Sono questi i casi (a lesioni miste) in cui manca quell'impronta anatomica netta, che è condizione assoluta per un risultato altrettanto netto, e nei quali la successione delle fasi cliniche della malattia è legata ad un andamento

torpido e subdolo delle lesioni anatomiche variamente alternantisi in senso cronologico, estensivo e qualitativo. In questi casi, come in quelli di ACCORIMBONI e di DISMANN, i risultati della reazione di Weltmann hanno coinciso nei nostri soggetti con i valori fisiologici (72 % di risultati normali nelle forme miste), con lievi e difficilmente interpretabili percentuali nel senso dell'aumento o della diminuzione della siero-coagulazione.

In quasi tutti i 40 soggetti esaminati successivamente le variazioni della soglia elettrolitica sono state lievi, poco nette e scarsamente significative, per essere la maggior parte di quei soggetti portatori di lesioni miste, le quali, come si è accennato, sono le forme meno favorevoli per prestarsi ad un uso soddisfacente della reazione di Weltmann. Eppure in diversi di quei soggetti si sono avverate forti variazioni delle condizioni cliniche, sia in miglioramento sia in peggioramento. Però in alcuni si sono notati dei valori da prendere in considerazione.

Questi 4 soggetti:

Caso 78	Soglia electr.	0,3	dopo 2 mesi circa	0,1
» 80	»	» 0,4	» 2 »	» 0,2
» 109	»	» 0,5	» 2 »	» 0,3
» 110	»	» 0,4	» 2 »	» 0,2

sono in regressione avanzata ed in ottime condizioni generali. Essi presentavano all'epoca del primo e del secondo esame, radiologicamente, estese lesioni fibrose; in essi sono scomparsi quei segni clinici che non permettevano di ammettere la presenza in modo assoluto di processi di fibrosi (rantolini, ecc.). La soglia elettrolitica ha subito in questi soggetti una diminuzione notevole e netta.

Il caso 13 era affetto all'epoca del primo esame da empiema para-pneumotoracico acuto: soglia elettrolitica a 0,8. La complicazione veniva dominata, data la gravità del caso, mediante intervento chirurgico; contemporaneamente si istituiva un focolaio essudativo polmonare contro-laterale, che lentamente si andava escavando. La soglia elettrolitica, ricercata a notevole distanza di tempo, si era spostata a 0,5 (limite fisiologico). Il caso in esame mostra bene che la diminuzione della siero-coagulazione si è avuta solo in periodo di forte essudazione, e che per il suo permanere non è stata sufficiente la presenza del processo essudativo polmonare, che mancava di una forte estensione e di una spiccata tumultuosità.

Il caso 15 era anche affetto da empiema para-pneumotoracico acuto all'epoca del primo esame: soglia elettrolitica a 0,6 (diminuzione lieve della siero-coagulazione). In questo soggetto si ebbe abbastanza rapidamente un forte miglioramento; in esso si è notato una rapida scomparsa dell'essudato purulento, con una invincibile tendenza al fibro-torace mediante un attivo processo di fibrosi pleuro-polmonare. A distanza la soglia elettrolitica era, parallelamente al netto processo di fibrosi, salita a 0,3.

Anche il comportamento di questi casi può servire a conferma delle possibilità di utilizzazione della reazione di Weltmann limitatamente alla estensione, alla prevalenza in senso assoluto o relativo ed al carattere di acutezza e di cronicità dei processi essudativi, rispettivamente di fibrosi.

I risultati delle nostre ricerche sono, raggruppati per ogni fase clinica considerata, i seguenti:

I. — FASE DI STABILIZZAZIONE

	R. Mein.	R. Gold.	R. Wit.	R. Klo.	R.T. A.	R. Welt.	I. L. M.	F. Arm.	I. K.	Note
C. 1 - B. R.	+++	-	+++	-	-	0,4	1	S.	74	
C. 2 - B. A.	++	++	+++	-	+	0,4	1	D.	47	
C. 4 - C. R.	++++	-	+++	+++	+++	0,5	6	D.	22	
C. 5 - C. A.	++	+++	++	++	+++	0,4	15	i.	17	
C. 6 - C. A.	++++	-	-	+++	++	0,5	9	D.	37	
C. 8 - C. G.		+	+++	++	++	0,4	9	D.	8	
C. 11 - D. F.	++	-	-	-	+++	0,5	4	D.	34	
C. 15 - G. G.		+	+++	-	+++	0,6	4	D.	65	
C. 16 - G. A.	++	++	+++	+++	-	0,5	16	D.	10	
C. 20 - M. A.	+++	+++	+++	+++	-	0,4	6	D.	21	
C. 24 - P. F.	+++	+	+++	+++	-	0,4	6	D.	6	
C. 28 - P. V.	-	+++	+++	+++	+++	0,5	1	D.	26	
C. 29 - S. E.	++	-	-	-	+	0,3	10	S.	77	Deceduta
C. 32 - S. D.	+++	+	-	+++	-	0,4	4	D.	10	
C. 33 - S. L.	++	+++	+++	+++	+++	0,3	3	D.	26	
C. 35 - Z. P.	+++	++	+	-	+	0,5	2	D.	45	
C. 40 - D. S.	-	-	+++	++	-	0,7	10	D.	27	
C. 41 - C. R.	+++	+	+++	+++	-	0,4	13	D.	43	
C. 42 - V. E.	+++	+++	+++	+++	+++	0,3	19	D.	80	
C. 47 - P. A.	+++	+++	+++	+++	-	0,7	7	D.	30	
C. 49 - C. G.	+++	++	+++	+++	++	0,4	6	D.	4	
C. 50 - D. A.	+++	++	+	++	-	0,7	14	D.	7	
C. 51 - T. A.	++	++	+	-	++	0,4	12	D.	11	
C. 55 - R. T.	-	++	++	+++	-	0,4	9	D.	2	
C. 56 - R. E.	++	+++	+++	+++	++	0,4	14	D.	50	
C. 57 - M. U.	-	-	+++	+++	-	0,4	10	D.	61	
C. 58 - P. L.	-	++	+++	+++	++	0,4	3	D.	4	
C. 61 - O. A.	+++	+++	+	-	-	0,4	5	D.	20	
C. 62 - D. T.	++	++	+++	-	-	0,8	22	D.	6	RWass +++ MKR 2° -
C. 65 - I. F.	+	-	++	-	-	0,5	10	D.	16	
C. 66 - V. E.	+++	+++	++	-	+++	0,2	11	D.	47	MKR 2° +++
C. 25 - P. O.	A. 0,40	+	-	++	-	0,3	15	D.	26	

segue: Fase di stabilizzazione.

	R. Mein.	R. Gold.	R. Wit.	R. Klo.	R. T. A.	R. Weit.	L. M.	F. Ara.	I. K.	Note
C. 68 - F. R.	++	-	+++	-	-	0,4	17	D.	6	
C. 69 - S. E.	+++	+++	-	+++	-	0,4	7	D.	3	
C. 71 - A. G.	+	-	+++	+++	-	0,6	6	S.	16	
C. 76 - D. A.	++	-	++	+++	-	0,4	2	D.	31	
C. 79 - R. B.	+	++	+++	+++	-	0,5	5	S.	14	
C. 81 - B. M.	+++	-	+++	++	-	0,5	1	S.	13	
C. 83 - B. N.	++	+++	+++	+++	+++	0,4	4	S.	74	
C. 86 - G. I.	++	++	-	-	-	0,4	10	S.	7	
C. 88 - R. A.	+++	+++	+++	+++	-	0,3	20	D.	9	
C. 101 - L. F.	++	+++	+++	+++	-	0,4	5	D.	9	
C. 105 - B. F.	++	+++	+++	+++	+++	0,4	9	D.	19	
C. 106 - I. A.	++	+++	+++	+++	-	0,5	5	D.	22	
C. 107 - G. V.	++	++	+++	-	-	0,4	5	D.	66	
C. 108 - S. L.	+++	+++	+++	-	-	0,4	5	D.	15	
C. 110 - F. L.	++	+++	+++	+++	+	0,4	12	D.	37	
C. 113 - A. M.	+	++	++	++	+++	0,4	4	D.	19	
C. 117 - A. L.	++	++	+++	+++	++	0,6	4	D.	45	
C. 119 - L. F.	++	+++	+++	+++	+++	0,3	16	D.	8	
C. 124 - R. A.	++	+++	+	+++	-	0,4	6	D.	6	
C. 126 - M. G.	++	+++	-	-	-	0,4	15	D.	19	
C. 127 - C. G.	+++	+++	-	+	-	0,6	6	D.	8	
C. 128 - M. A.	+++	+++	+++	+++	+++	0,3	11	D.	14	
C. 130 - D. A.	+++	+++	+++	+++	+	0,3	15	D.	30	
C. 133 - M. B.	+++	+++	+++	+++	+	0,4	3	S.	33	
C. 140 - B. C.	++	++	-	+++	-	0,4	8	D.	37	
C. 143 - P. A.	++	++	-	+++	-	0,4	8	D.	22	
C. 144 - F. A.	+	+++	+++	+++	+++	0,4	16	D.	30	
C. 146 - T. D.	++	+++	+++	-	-	0,3	5	D.	6	
C. 147 - L. P.	++	++	+++	-	-	0,3	6	D.	84	
C. 151 - M. F.	+	+++	+++	+++	+++	0,5	9	D.	24	
C. 152 - M. F.	+	++	+++	+++	-	0,2	3	D.	30	
C. 157 - S. L.	-	++	+++	+++	-	0,3	2	D.	64	
C. 158 - R. S.	+	+++	+++	+++	-	0,2	9	D.	30	
C. 159 - D. S.	++	+++	+++	+++	+	0,4	1	D.	80	

II. — FASE DI EVOLUZIONE

	R. Mein.	R. Gold.	R. Wit.	R. Klo.	R. T. A.	R. Welt.	I. L. M.	F. Arn.	I. K.	Note
C. 7 - C. O.	—	—	—	—	++	0,5	8	D.	22	
C. 13 - S. L.	++++	++++	++++	++++	++++	0,8	1	S.	55	
C. 17 - G. E.	++	—	—	—	—	0,5	7	S.	63	Deceduto
C. 18 - M. R.	—	++++	++++	—	—	0,4	8	D.	14	
C. 22 - M. R.	+	++++	++++	++++	++++	0,4	9	D.	24	
C. 23 - M. L.	—	—	—	—	++++	0,5	5	S.	25	
C. 26 - P. F.	—	++++	++++	++++	++++	0,4	3	D.	86	
C. 31 - S. T.	++	—	++++	++++	—	0,4	14	S.	59	
C. 34 - V. V.	++++	++	++++	++	—	0,5	2	D.	19	
C. 36 - M. G.	A —	++++	++++	++++	++	0,4	9	D.	33	Deceduta MKR 2 +++
C. 37 - G. A.	—	—	—	—	++	0,6	4	S.	28	
C. 38 - M. P.	—	++	++++	++++	++	0,4	6	S.	58	
C. 39 - P. N.	++++	—	—	+	++++	0,5	8	D.	36	
C. 52 - G. B.	++	—	++	++++	++	0,4	2	D.	25	
C. 53 - G. A.	+	++++	++++	++++	++	0,6	6	D.	52	
C. 60 - C. A.	++++	—	—	—	—	0,6	5	D.	51	
C. 63 - M. S.	++	—	++++	—	+	0,9	2	D.	43	
C. 63 - M. S.	++	—	++++	—	—	0,7	6	S.	31	
C. 72 - R. L.	++++	++++	—	—	—	0,5	1	S.	8	
C. 85 - R. L.	++	+	—	—	—	0,5	1	S.	8	
C. 77 - F. A.	+	—	++++	++++	++	0,3	5	D.	5	
C. 82 - D. N.	—	—	++	++++	—	0,5	2	S.	64	
C. 85 - C. V.	—	+	—	—	—	0,8	1	S.	50	
C. 87 - V. P.	++++	—	—	++	++	0,6	4	D.	56	
C. 84 - M. S.	—	+	—	—	+	0,2	4	S.	90	Deceduto
C. 90 - R. I.	++	—	—	++++	++	0,4	4	S.	40	
C. 91 - C. E.	++++	++++	++++	++++	++++	0,6	4	D.	17	
C. 93 - M. M.	++++	++++	+	++	++++	0,4	7	S.	33	Deceduto
C. 94 - C. F.	++	—	++++	+	+	0,5	3	S.	41	Deceduto
C. 95 - S. A.	+	++++	—	—	—	0,4	5	D.	17	
C. 96 - F. L.	—	—	—	—	++++	0,4	8	S.	53	Deceduto
C. 98 - D. M.	—	+	—	—	—	0,5	7	D.	12	
C. 102 - M. M.	—	+	—	—	—	0,4	4	S.	28	Deceduto

segue: Fase di evoluzione.

	R. Mein.	R. Gold.	R. Wit.	R. Klo.	R. T. A.	R. Welt.	I. M.	F. Arn.	I. K.	Note
C. 111 - R. L.	++	-	-	-	-	0,5	2	S.	24	Deceduto
C. 112 - A. G.	++	-	-	-	-	0,4	8	D.	22	
C. 114 - C. P.	+	+++	-	+++	-	0,5	4	S.	31	
C. 121 - R. M.	+	++	-	-	-	0,5	5	S.	11	
C. 131 - D. L.	++	+++	+++	-	-	0,5	2	S.	42	
C. 132 - R. C.	++	++	-	-	-	0,7	2	S.	39	
C. 133 - M. E.	+	+++	+++	+++	++	0,6	3	D.	38	
C. 136 - S. E.	++	-	+++	-	-	0,6	1	S.	21	
C. 137 - S. A.	-	-	+++	-	-	0,7	1	D.	37	
C. 138 - N. C.	++	+++	+++	-	-	0,6	6	D.	33	
C. 139 - A. G.	++	++	+++	+++	+++	0,6	2	S.	77	Deceduto
C. 141 - G. B.	++	+++	+++	-	++	0,4	5	S.	66	
C. 142 - P. M.	+ +	-	-	-	-	0,4	5	D.	23	
C. 145 - B. C.	-	++	-	-	-	0,4	2	S.	52	
C. 149 - A. R.	++	+++	+++	+++	+++	0,5	3	S.	27	Deceduto
C. 153 - T. A.	-	++	+++	+++	++	0,5	1	S.	68	
C. 160 - L. R.	-	-	-	-	-	0,6	1	S.	60	

III. — FASE DI REGRESSIONE

C. 3 - B. G.	+	-	+++	+++	+++	0,4	10	D.	21
C. 9 - C. M.	+	-	-	-	-	0,5	7	D.	20
C. 10 - D. M.	+	++	++	++	-	0,3	9	D.	3
C. 12 - F. E.	++	-	+++	+	-	0,4	7	D.	25
C. 14 - T. E.	+	-	-	-	++	0,3	11	D.	28
C. 19 - M. M.	-	-	-	-	-	0,3	25	D.	13
C. 21 - M. E.	-	-	+++	+++	-	0,3	6	D.	19
C. 27 - P. E.	++	-	-	-	-	0,3	9	D.	10
C. 30 - S. M.	-	-	-	-	-	0,3	7	D.	15
C. 43 - L. G.	-	-	-	-	-	0,3	20	D.	12
C. 44 - S. B.	++	-	-	-	-	0,4	12	D.	2
C. 45 - P. R.	-	++	-	-	-	0,3	30	D.	5
C. 46 - S. D.	-	-	+	-	-	0,6	10	D.	1
C. 48 - C. B.	+	-	-	-	-	0,4	28	D.	12
C. 54 - D. C.	+	-	+++	-	-	0,4	15	D.	10

segue: Fase di regressione.

	R. Mein.	R. Gold.	R. Wit.	R. Klo.	R. T. A.	R. Welt.	I. L. M.	F. Arn.	I. K.	Note
C. 59 - B. F.	-	-	+++	-	-	0,5	12	D.	14	
C. 64 - V. A.	+++	+	-	-	-	0,5	13	D.	4	
C. 67 - N. E.	-	+++	-	-	-	0,3	32	D.	4	
C. 70 - W. K.	-	+	-	-	-	0,3	36	D.	8	
C. 73 - N. F.	+	+++	+	-	-	0,3	17	D.	2	
C. 74 - D. B.	+++	-	-	-	-	0,3	5	D.	11	
C. 78 - G. A.	+++	-	-	-	-	0,3	11	D.	13	
C. 80 - D. D.	+++	-	-	-	-	0,4	9	D.	12	
C. 84 - T. G.	+	+++	-	-	-	0,4	5	D.	3	
C. 92 - M. A.	A +++ 0,40	-	-	-	-	0,3	58	D.	8	MK R 2 +
C. 97 - C. R.	+	-	-	-	-	0,3	16	D.	2	
C. 99 - D. R.	-	-	-	-	-	0,6	7	D.	70	Puerperio
C. 100 - E. M.	+	+++	-	-	-	0,3	12	D.	17	
C. 102 - C. A.	+++	+++ B	+	-	-	0,3	14	D.	10	
C. 104 - M. V.	+++	+++	-	-	-	0,4	15	D.	5	
C. 109 - B. C.	-	+++	-	-	-	0,5	3	D.	39	
C. 115 - Z. G.	-	-	-	-	-	0,4	4	D.	9	
C. 116 - D. L.	-	+++	-	-	-	0,4	6	D.	11	
C. 118 - D. C.	-	+++	-	+++	-	0,3	4	D.	20	
C. 120 - P. A.	+++	+++	-	-	-	0,3	19	D.	21	
C. 122 - M. L.	-	+++	-	+	-	0,4	4	D.	12	
C. 123 - L. A.	+++	+	-	-	-	0,4	8	D.	5	
C. 125 - R. G.	-	+++	-	-	-	0,5	12	D.	8	
C. 129 - E. C.	-	+++	-	-	-	0,3	6	D.	16	
C. 134 - C. M.	+	-	-	-	-	0,4	12	D.	12	
C. 148 - R. F.	-	+++	-	-	-	0,2	9	D.	3	
C. 150 - P. A.	-	+++	-	-	-	0,4	28	D.	2	
C. 154 - C. M.	-	-	+	-	+	0,3	4	D.	29	
C. 155 - C. M.	-	-	-	-	-	0,3	40	D.	8	
C. 156 - C. M.	+++	-	-	-	-	0,3	9	D.	6	

IV. — Nei seguenti 40 soggetti le ricerche sono state ripetute dopo circa du mesi:

CASI IN MIGLIORAMENTO

	R. Mein.	R. Gold.	R. Wit.	R. Klo.	R. T. A.	R. Welt.	I. L. M.	F. Arn.	I. K.
Caso 14	—	+++	—	—	—	0,3	13	D.	21
» 15	+++	+++	++++	—	—	0,3	4	D.	42
» 18	+++	+++	++++	+	—	0,3	10	D.	18
» 26	+++	+	++++	++++	—	0,4	6	D.	70
» 28	+++	+++	++++	++++	—	0,4	5	D.	18
» 31	+++	+++	++++	++++	—	0,4	5	D.	59
» 37	+++	—	+++	+++	+++	0,5	28	D.	20
» 75	+++	+++	+	+++	—	0,5	6	D.	65
» 82	+++	+++	+++	+++	—	0,4	6	D.	54
» 83	+++	+++	+++	+++	—	0,3	3	D.	46
» 85	+	+++	++++	++++	—	0,6	7	D.	47
» 98	+	+++	++++	+	—	0,4	10	D.	8
» 110	+++	+++	++++	++++	+++	0,2	1	D.	20
» 144	+++	+++	++++	++++	—	0,4	5	D.	20

SOGGETTI RICOVERATI NEL «REPARTO LAVORATORI»
IN ULTERIORE STADIO DI REGRESSIONE

Caso 19	—	—	—	—	—	0,2	17	D.	17
» 68	+++	—	+++	—	—	0,3	12	D.	14
» 70	—	—	—	—	—	0,3	13	D.	2
» 78	+++	—	—	—	—	0,1	7	D.	25
» 80	+++	—	—	—	—	0,2	7	D.	24
» 100	—	—	—	—	—	0,3	11	D.	7
» 109	—	+++	—	—	—	0,3	13	D.	10
» 148	—	+	—	—	—	0,2	18	D.	5
» 150	+++	+	—	—	—	0,3	8	D.	2

SOGGETTI IN PEGGIORAMENTO

Caso 7	+++	—	++++	—	—	0,4	5	D.	19
» 13	+++	+++	++++	++++	—	0,5	1	D.	60
» 22	+++	+++	++++	++++	—	0,4	1	S.	40

segue: Soggetti in peggioramento.

	R. Mein.	R. Gold.	R. Wit.	R. Klo.	R. T. A.	R. Welt.	I. L. M.	F. Arn.	I. K.
Caso 35	+	+++	+++	-	-	0,4	4	S.	57
» 38	+++	+++	+++	+++	-	0,4	5	S.	75
» 72	-	+++	-	-	-	0,6	3	S.	38
» 103	+++	+++	-	-	-	0,4	5	S.	54
» 135	+	+++	+++	+++	+++	0,8	2	S.	60
» 139	+++	+++	+++	+++	+++	0,7	3	S.	65
» 149	+++	+++	+++	+++	+++	0,7	1	S.	50

SOGGETTI IN CONDIZIONI STAZIONARIE

Caso 6	+++	+++	+++	+++	-	0,4	3	D.	55
» 11	+++	+++	+++	+++	-	0,4	5	D.	19
» 86	+++	+++	-	-	+++	0,4	8	D.	7
» 95	+	+++	+++	+++	-	0,4	6	D.	37
» 105	+++	+++	+++	+++	+++	0,4	7	D.	43
» 130	+++	+++	+++	+++	+++	0,3	20	D.	50
» 133	+++	+++	+++	+++	+++	0,3	3	D.	52

Osservazioni sulla valutazione pratica prognostica delle ricerche eseguite.

Il genere di ricerche eseguite permette, notoriamente, solo di venire a conoscenza, con un margine di sicurezza e di frequenza vario, a secondo della ricerca considerata, di alcuni dati riguardanti lo stadio più o meno evolutivo, più o meno grave della malattia del soggetto, notizie riferibili tutte al momento del prelevamento del sangue. Nessuna delle ricerche considerate autorizza a far previsioni sull'andamento futuro della malattia. Il risultato cioè ha valore unicamente, come si suol dire, attuale; ma esso, pur in limiti così ridotti, non sarebbe privo di significato notevole ed utile praticamente, qualora rappresentasse un responso sicuro. Purtroppo l'interpretazione dei dati di queste ricerche è invece poche volte sicura, spesso attendibile, spesso però anche dubbia. Può essere quindi utile stabilire quali siano le ricerche che diano maggiore affidamento, e in che occasione ciò è più facile che si avveri.

Se alle reazioni ed alle ricerche da noi eseguite non compete un valore prognostico nel senso esatto della parola, si può dire che esse, nei casi in cui è possibile, collaborino nella determinazione di alcune speciali condizioni cliniche; esse possono cioè essere utili nella diagnosi di evoluzione, di stabilizzazione, di regressione. Solo indirettamente, stabilita la diagnosi di fase clinica, può scaturire, assieme ai dati clinici, un concetto prognostico, che oltrepassando gli angusti limiti accennati guadagna qualcosa in consistenza ed in utilità. L'assenza per i risultati di tutte le ricerche considerate di un aspetto particolare, il quale possa mediante il suo carattere per così dire di specificità, permet-

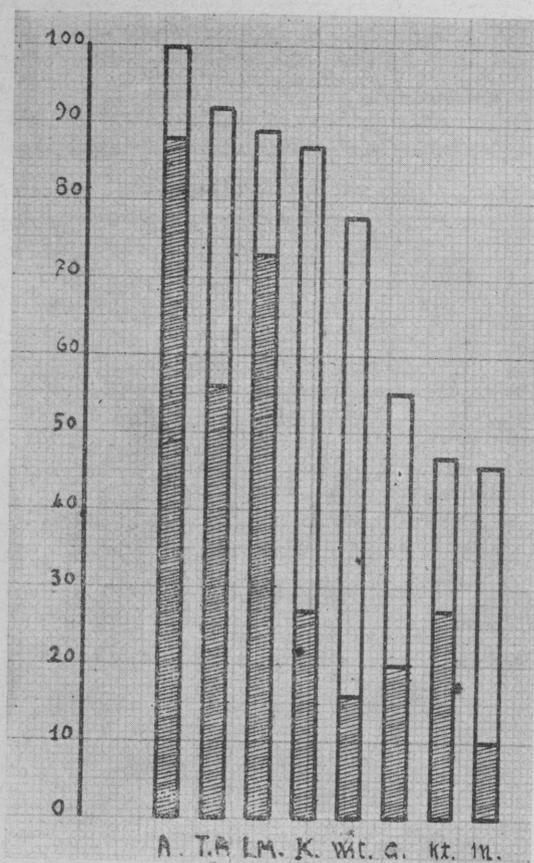


FIG. 2.

Valutazione delle ricerche per la diagnosi di regressione: A. = formula di Arneth deviata a destra; T.A. = reazione di Takata-Ara negativa; L.M. = indice linfocitomonociti superiore a 4; K. = reazione di Klopstock negativa; Wit. = reazione di Witebsky negativa; G. = reazione di Goldenberg negativa; Kt. = indice di Katz da 1 a 10; M. = reazione di Meinicke negativa. L'altezza dei diagrammi indica la percentuale dei risultati che si ottengono in fase di regressione (valutazione relativa). La parte tratteggiata indica la percentuale di identici risultati (margine di aspecificità), che si osservano nella fase di stabilizzazione (colla quale deve essere posta la diagnosi differenziale). La differenza indica in che misura la ricerca può considerarsi caratteristica per la diagnosi di regressione (valutazione assoluta).

mente esteso; se quei dati coincidono poi, il che può anche accadere spesso, con l'andamento della malattia, c'è da constatare il fatto di questa coincidenza, ma il decorso della malattia in quel dato periodo, essendo quasi sempre termine di paragone, e non argomento, è già stato determinato con mezzi più sicuri. Se invece, come può anche accadere, i risultati non coincidono con il decorso della malattia, della quale ci si è fatto in quel lasso di tempo non breve un quadro ben definito allo stesso modo che nel caso precedente, essi in genere difficilmente possono a tal punto influenzare, da farci

tere direttamente la diagnosi di evoluzione, stabilizzazione, regressione, rende, come in qualsiasi altro campo medico, indispensabile la stretta collaborazione tra clinica e laboratorio. Questa facilita molto spesso la valutazione diretta nel senso giusto di un risultato, quando per esempio a questo identico risultato è da attribuirsi, in condizioni cliniche differenti, un significato del tutto opposto. E' questo il caso delle reazioni sierologiche negative in periodo di evoluzione ed in periodo di regressione.

L'interpretazione delle ricerche eseguite a scopo prognostico può essere fatta in modo diretto ed immediato, oppure in via diretta o mediata.

Nel primo modo è utilizzabile il risultato di un solo esame; nel secondo modo l'interpretazione delle ricerche è legata ad una serie di due o più esami, ripetuti a distanza di tempo. In linea generale l'interpretazione ottenuta in questo ultimo modo è più soddisfacente di quella che si può ottenere mediante una valutazione diretta, ottenuta con un solo esame.

La valutazione dei risultati in serie, se però guadagna qualcosa in precisione interpretativa, perde terreno nel campo della utilità pratica delle ricerche prognostiche (più giustamente ricerche dirette alla diagnosi di evoluzione della malattia), perchè i dati che queste offrono come a controllo del decorso della tubercolosi, vengono ad essere di necessità desunti in un periodo cronologica-

modificare il concetto clinico ed il corrispondente criterio prognostico, a meno che non si tratti di casi particolari riguardanti risultati persistentemente in contrasto, ottenuti da reazioni molto attendibili.

In fondo il successo o l'insuccesso di questo parallelismo fra comportamento dei risultati delle ricerche e decorso clinico è legato ad alcune condizioni note e ad altre poco note e difficilmente definibili. Allo stesso modo con cui la schematizzazione qualitativa dei singoli risultati in confronto colle fasi cliniche della malattia polmonare tubercolare, ha altrettanto probabilità di presentare valori significativi in senso assoluto, quanto più decisamente netta e definitiva è la fase clinica che si prende a confronto; così se la serie dei risultati è stata desunta mediante esami ripetuti in periodi di tempo « sufficientemente » estesi, i dati ottenuti hanno assai grandi probabilità di coincidere con esattezza, mediante le loro variazioni, ad eventuali variazioni della fase clinica della malattia, che possono essersi avverate in quel periodo di tempo. Ma se si volesse poi cercare di stabilire la misura quantitativa da attribuire a quel periodo di tempo, trascorso il quale occorre ripetere la ricerca, si incorrerebbe in difficoltà notevolissime, perchè questi periodi non possono essere che essenzialmente variabili, e perchè di quel periodo di tempo occorre stabilire con una certa esattezza uno dei termini, cioè quello iniziale o precoce, allo scopo di avere la possibilità di sorprendere al più presto, e cioè in epoca ancora utile e non in ritardo, la variazione del risultato. In questo senso le ricerche che per il particolare aspetto del loro risultato, danno la possibilità di una valutazione quantitativa in margini più o meno estesi (indice di Katz, indice linfocitomonociti, formula di Arneth) e non limitati a due soli aspetti qualitativi (risultato positivo o risultato negativo) hanno un reale ed effettivo vantaggio.

Al contrario esami ripetuti sistematicamente in periodi tempo molto ravvicinati porterebbero per lo meno al vantaggio della conoscenza di particolari importanti nei riguardi del comportamento dei risultati delle ricerche nei periodi di transizione tra una fase e l'altra. Gli esami però dovrebbero essere numerosi, le varie possibilità cliniche da esaminare non risulterebbero affatto limitate, e le difficoltà di una simile ipotesi di lavoro crescono in modo proporzionale.

Ci rimane da considerare fino a qual grado di utilizzazione pratica, in base ai nostri risultati, siano da valutare le singole ricerche da noi eseguite, in confronto delle tre fasi cliniche considerate, tenendo presente il fatto importante, che per ogni soggetto la serie di ricerche è stata eseguita contemporaneamente, e che i confronti fra i risultati vengono perciò ad essere rigorosi.

L'aspetto dei nostri risultati mostra che per alcune fasi cliniche è lecita una interpretazione diretta abbastanza esatta dei risultati isolati, in base all'aspetto qualitativo, oppure in base ad un particolare aspetto quantitativo di essi.

Nei riguardi di qualche altra fase clinica l'interpretazione diretta o non è possibile o non è soddisfacente, almeno per alcune ricerche, rendendosi invece necessaria l'interpretazione indiretta in base alla valutazione di due o più risultati ottenuti con esami ripetuti a distanza.

Per la fase di regressione è possibile, per qualche reazione, l'interpretazione diretta dei risultati in misura non trascurabile.

Diremo subito che tra le ricerche da noi eseguite, quelle che si prestano meglio a questo uso sono la reazione di Witebsky e la reazione di Klopstock, perchè in base alla valutazione da noi eseguita ci è risultato che quelle due reazioni sierologiche sono in grado di dare un maggior numero di risultati utili per una diagnosi diretta di regressione.

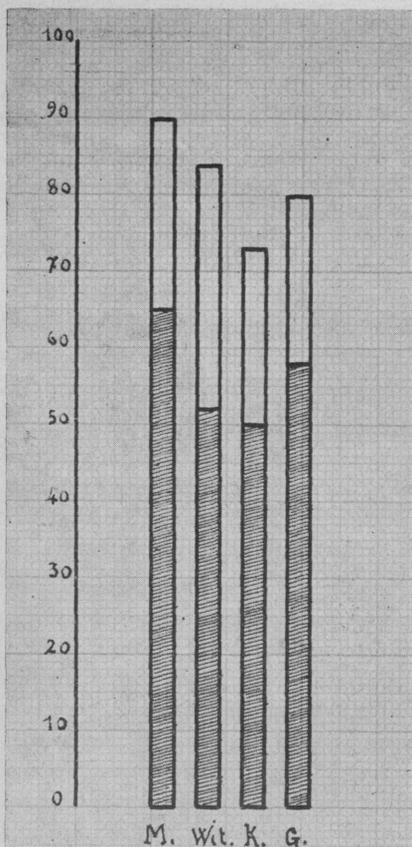


FIG. 3.

Valutazione delle ricerche per la diagnosi di stabilizzazione: M. = reazione di Meinicke positiva; Wit. = reazione di Witebsky positiva; K. = reazione di Klopstock positiva; G. = reazione di Goldenberg positiva. L'altezza dei diagrammi indica la percentuale dei risultati che si ottengono in fase di stabilizzazione (valutazione relativa); la parte tratteggiata indica la percentuale dei risultati identici (margine di aspecificità), che si ottengono nella fase di evoluzione (colla quale deve essere posta la diagnosi differenziale). La differenza indica in che misura la ricerca può considerarsi caratteristica per la diagnosi di stabilizzazione (valutazione assoluta).

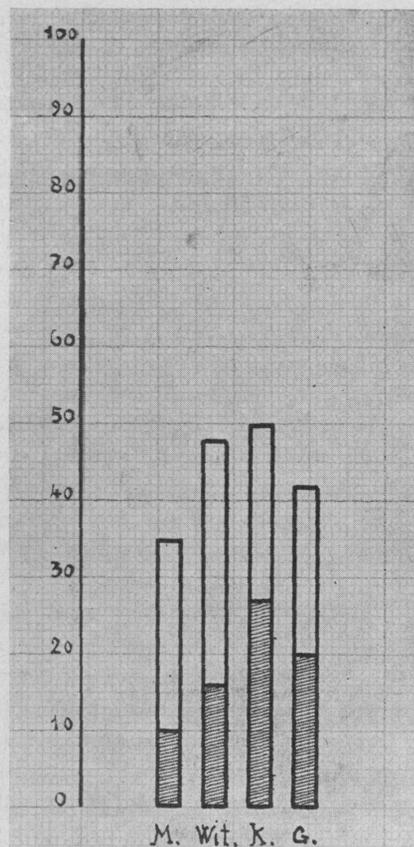


FIG. 4.

Valutazione delle ricerche per la diagnosi di evoluzione: M. = reazione di Meinicke negativa; Wit. = reazione di Witebsky negativa; K. = reazione di Klopstock negativa; G. = reazione di Goldenberg negativa. L'altezza dei diagrammi indica la percentuale dei risultati che si ottengono in fase di evoluzione (valutazione relativa). La parte tratteggiata indica la percentuale d'identici risultati (margine di aspecificità) che si ottengono nella fase di stabilizzazione (colla quale deve essere posta la diagnosi differenziale). La differenza indica in che misura la ricerca può considerarsi caratteristica per la diagnosi di evoluzione (valutazione assoluta).

L'aspetto dei risultati che le singole ricerche devono mostrare, come regola generale, nella fase di regressione, e le percentuali corrispondenti da noi osservate nei nostri casi, sono i seguenti:

1. F. Arneht: deviata a D.	nei nostri casi	100 %
2. R. Takata-Ara: negativa	» » »	92 %
3. Indice Lin.-Mon.: superiore a 4	» » »	89 %
4. R. Klopstock: negativa	» » »	87 %
5. R. Witebsky: negativa	» » »	78 %
6. R. Goldenberg: negativa	» » »	55 %
7. Indice di Katz: non superiore a 10	» » »	47 %
8. R. Meinicke: negativa	» » »	46 %

Potrebbe sembrare che per una buona valutazione delle varie ricerche nella fase di regressione che stiamo considerando, sia sufficiente osservare le singole percentuali in dati utili che esse danno in questa fase, e giudicare le ricerche secondo queste, nel modo cioè con cui le varie reazioni sono state elencate poco sopra. Ci sembra invece che il grado di utilità pratica, nei riguardi della diagnosi di regressione, non corrisponda in realtà alla graduatoria delle reazioni stabilita secondo l'aspetto delle percentuali.

Bisogna considerare che se ci interessa la diagnosi di regressione occorre ricercare tra le varie ricerche quelle i cui risultati, se non rappresentano proprio una vera caratteristica specifica per la fase di regressione, siano almeno piuttosto fortemente prevalenti in questa fase. Se si tien conto che la grande maggioranza dei casi che sono in regressione (nei nostri casi la totalità), provengono quasi di necessità dalla fase di stabilizzazione, risulta che proprio con questa fase deve essere posta la diagnosi differenziale.

Nella fase di stabilizzazione abbiamo ottenuto nei nostri casi, risultati di aspetto identico a quelli della fase di regressione, con le seguenti percentuali:

1. F. di Arneht deviata a D.	88 %
2. R. Takata-Ara negativa	56 %
3. Indice Lin.-Mon. superiore a 4	73 %
4. R. Klopstock negativa	27 %
5. R. Witebsky negativa	16 %
6. R. Goldenberg negativa.	20 %
7. I. di Katz non superiore a 10	27 %
8. R. Meinicke negativa	10 %

Questa serie di risultati ottenuti in fase di stabilizzazione ha il valore, per così dire, di risultati specifici nei riguardi della diagnosi di regressione, e di essi bisogna tener ben conto se si vuol ricercare quale sia la reazione fornita di una caratteristica più o meno prevalente, utile per la diagnosi diretta di regressione.

Se diamo il nome di « valutazione relativa » alle percentuali ottenute in fase di regressione e il nome « margine di aspecificità » alle percentuali ottenute in fase di stabilizzazione, eseguendo la differenza fra queste due percentuali, otterremo delle cifre che possono rappresentare una specie di « valutazione assoluta ».

Questa cifra indicherà in che misura le varie ricerche posseggono una caratteristica, più o meno prevalente, che è utilizzabile in definitiva per la diagnosi diretta della fase di regressione (cfr. lo schema n. 2).

	Valutazione relativa in fase di regressione	Margine di aspecificità in fase di stabilizzazione	Valore assoluto per la diagnosi di regressione
1. F. di Arneht deviata a D.	100	88	12
2. R. Takata-Ara negativa	92	56	36
3. Indice L.-M. superiore a 4	89	73	16
4. R. Klopstock negativa	87	27	60
5. R. Witebsky negativa	78	16	62
6. R. Goldenberg negativa	55	20	35
7. I. Katz non superiore a 10	47	27	20
8. R. Meinicke negativa	46	10	36

In base a questo criterio la valutazione delle varie ricerche nei riguardi della loro utilizzazione per la diagnosi di regressione è la seguente:

1. R. Witebsky	62	di	valutazione	assoluta
2. R. Klopstock	60	»	»	»
3. R. Meinicke	36	»	»	»
4. R. Takata-Ara	36	»	»	»
5. R. Goldenberg	35	»	»	»
6. Indice di Katz	20	»	»	»
7. Indice linfociti-monociti	16	»	»	»
8. F. di Arneith deviata a D.	12	»	»	»

Si può concludere che di queste ricerche, solo due, la reazione di Witebsky e la reazione di Klopstock, mostrano una valutazione assoluta per la diagnosi di regressione da prendersi in considerazione per essere essa rappresentata da cifre (62% e 60%) non trascurabili.

Fra le altre ricerche qualcuna, pur non avendo una valutazione assoluta elevata, è ancora bene utilizzabile perchè è fornita di un margine di specificità basso. E' questo il caso della reazione di Meinicke.

Ora le due graduatorie indicate, non solo non sono sostituibili, ma sono necessariamente, nell'interpretazione dei risultati, legate tra loro in modo più che stretto, e devono quindi essere contemporaneamente prese in considerazione quando si voglia, in base all'aspetto di questi risultati, procedere alla diagnosi diretta di fase di regressione.

Senza scendere ad una valutazione particolare delle singole ricerche, si può affermare che è altrettanto indispensabile per la sicurezza della diagnosi di regressione, che la reazione di Witebsky e la reazione di Klopstock siano negative, ciò che rappresenta un fatto caratteristico, quanto è necessario che la formula di Arneith sia deviata a destra, la reazione di Takata-Ara sia negativa, l'indice linfociti-monociti sia superiore a 4, fatti che se non sono caratteristici, sono invece più o meno fortemente costanti, e quindi altrettanto utili. Poco valore ha poi il fatto della positività della reazione di Goldenberg e della reazione di Meinicke in fase di regressione, o che l'indice di Katz non sia proprio nei limiti fisiologici o invece lo superi più o meno fortemente.

Un'osservazione utile riguarda la reazione di Meinicke nel senso che i suoi risultati negativi, pur presentandosi in proporzione scadente (valutazione relativa del 46%), possono essere utilizzati con buona sicurezza per la diagnosi di regressione, essendo piuttosto scarso il margine di specificità (10%) e relativamente alta la valutazione assoluta (36%). Al confronto la reazione di Takata-Ara che ha una identica valutazione assoluta (36%) le è inferiore nel senso che per la reazione di Takata-Ara il margine di specificità è del 56%. A sua volta però la reazione di Takata-Ara presenta il vantaggio della prevalenza relativa, ma non caratteristica dei risultati negativi (92%).

Ci pare però che sia fondamentale il dato che le reazioni di Witebsky e Klopstock per il fatto di avere una valutazione relativa alta (78% e 87%) e contemporaneamente una buona valutazione assoluta (62% e 60%) siano le ricerche che più delle altre considerate possano essere usate, nella fase di regressione, con maggiore fiducia.

Le soddisfacenti possibilità di una utilizzazione diretta delle ricerche considerate per la diagnosi di regressione, non ci sembrano un contributo superfluo per completare e rafforzare, in collaborazione con gli altri mezzi, un criterio prognostico, che spesso può richiedere, per il suo delicato significato, prudenza e circospezione.

Dati pratici altrettanto soddisfacenti, o anche più precisi, sono da attendere se l'interpretazione dei risultati anzichè in via diretta, è stato possibile ottenere in via indiretta, mediante cioè esami ripetuti ed in serie.

Poichè i casi che noi abbiamo raggruppati nella fase di regressione, per essere stati sottoposti ad un lungo periodo di osservazione obiettiva, possono essere, con una sufficiente sicurezza, considerati effettivamente in regressione, cioè in via di guarigione, ad essi coincidono risultati delle ricerche notevolmente soddisfacenti, come si può rilevare dall'elenco generale delle ricerche, in guisa che il binomio fase clinica-risultato delle ricerche può essere interpretato, in questa fase, quasi in modo reversibile.

Solo in 4 casi (3, 10, 12, 21) il risultato è irregolare; per questi naturalmente il giudizio di regressione è, in base alla positività della reazione di Witebsky e della reazione di Klopstock, da accogliersi con riserva.

* * *

L'utilizzazione dei risultati di queste ricerche ci è sembrata meno favorevole nella fase di stabilizzazione e di evoluzione che in quella di regressione.

Però la possibilità che una ricerca di laboratorio possa facilitare una diagnosi di evoluzione o di stabilizzazione deve essere giustamente presa in considerazione, se si pensa che, tranne un certo numero di casi particolari come per esempio soggetti con estese lesioni polmonari essudative per le quali l'evoluzione clinica si rende manifesta da sè, esistono in realtà un numero maggiore di casi nei quali la presenza di lesioni a tipo misto e l'assenza di una sintomatologia obiettiva e soggettiva netta, può richiedere il sussidio del laboratorio, a meno che il problema prognostico, non avendo un motivo di urgenza, possa essere definito mediante un adeguato periodo di osservazione. Ad ogni modo, poichè possono essere svariate le ragioni (cliniche, terapeutiche, sociali, ecc.) che richiedono la conoscenza immediata di una delle due fasi in discussione (stabilizzazione o evoluzione), ci sembra utile di osservare, in base ai risultati da noi ottenuti, in che misura e con quali ricerche si possa rispondere ad un simile quesito, mediante l'interpretazione diretta dell'aspetto qualitativo (per alcune ricerche) ed anche quantitativo (per altre ricerche) dei risultati ottenuti da un unico esame.

Si può dire che il tentativo di una interpretazione diretta nel senso accennato, mostra una ben notevole differenza fra le reazioni sierologiche e quelle non sierologiche.

I risultati delle reazioni sierologiche e della reazione di Meinicke mostrano, come è noto, una forte percentuale di risultati positivi nella fase di stabilizzazione. Questo forte

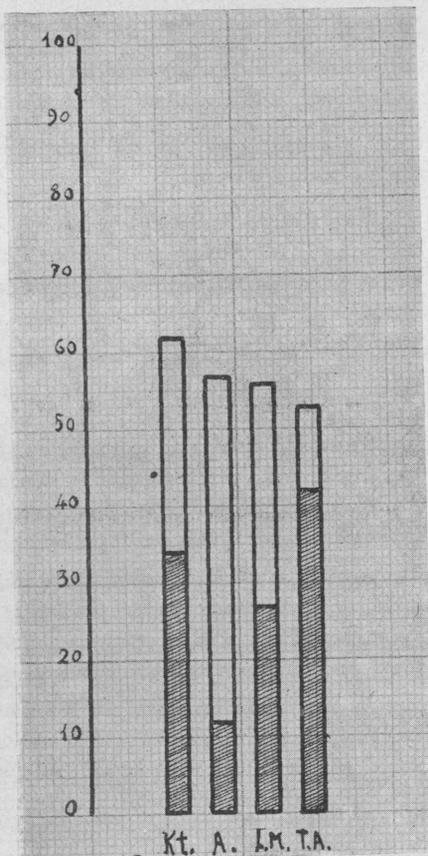


FIG. 5.

Valutazione delle ricerche per la diagnosi di evoluzione: Kt. = indice di Katz superiore a 30; A. = formula di Arneht deviata a S.; L.M. = indice linfociti-monociti inferiore a 4; T.A. = reazione di Takata-Ara negativa.

Cfr. la fig. 4.

grado di positività non è però utilizzabile per la diagnosi di stabilizzazione; esso però indica una valutazione relativa fortemente alta, e cioè:

1. R. Meinicke	valutazione relativa in fase di stabilizzazione	90 %
2. R. Witebsky	» » » » » » » » » »	84 %
3. R. Klopstock	» » » » » » » » » »	73 %
4. R. Goldenberg	» » » » » » » » » »	80 %

La valutazione assoluta però (cfr. lo schema n. 3) è bassa perchè il margine di aspecificità è notevole: cioè la fase di evoluzione con la quale deve esser posta essenzialmente la diagnosi differenziale, mostra cifre percentuali di positività ugualmente alte:

1. R. Meinicke	margine di aspecificità in rapporto alla fase di evoluzione	65 %
2. R. Witebsky	» » » » » » » » » »	52 %
3. R. Klopstock	» » » » » » » » » »	50 %
4. R. Goldenberg	» » » » » » » » » »	58 %

In conclusione la forte positività di queste quattro reazioni rappresenta una condizione necessaria per la fase di stabilizzazione, ma non è la condizione assoluta per la diagnosi di stabilizzazione, non potendo essere considerata come una caratteristica di questa. Rimane da constatare il fatto non privo di importanza che effettivamente in fase di stabilizzazione al risultato positivo delle reazioni sierologiche è da conferire un significato attestante l'aumento del potere di resistenza del soggetto di fronte all'infezione.

Questa constatazione però non può essere fornita di un valore assoluto per la diagnosi, perchè percentuali sensibilmente forti di positività sono riscontrabili anche in periodi di evoluzione accertata, più o meno iniziale e più o meno avanzata. Ma anche in questo caso c'è da constatare il fatto importante già accennato, che in fase di evoluzione, parallelamente alla perdita di quel potere di resistenza, diminuisce il valore delle percentuali di risultati positivi, sebbene non in via esattamente proporzionale.

Se consideriamo invece i risultati negativi in fase di evoluzione (che nei nostri soggetti non era sempre avanzata) dobbiamo osservare che quei risultati negativi, date le percentuali da noi ottenute (cfr. lo schema n. 4), non possono essere considerati una condizione necessaria alla fase di evoluzione (valutazione relativa piuttosto bassa), al punto cioè che praticamente una reazione sierologica che non sia negativa non può escludere una diagnosi di evoluzione clinica. La valutazione assoluta è ugualmente bassa (R. Meinicke 25%; R. Witebsky 32%; R. Klopstock 23%; R. Goldenberg 22%), e non può essere in grado di permettere di considerare la negatività delle reazioni sierologiche come una caratteristica sufficientemente costante e legata alla fase di evoluzione. Parallelamente a questa valutazione pratica insoddisfacente, l'utilità reale delle reazioni sierologiche nei riguardi della interpretazione diretta dell'aspetto dei risultati ottenuti con un solo esame, offre, nelle due fasi cliniche considerate, un margine di sicurezza limitato e dubbio.

Se invece supponiamo che gli esami sierologici fossero stati eseguiti in soggetti in evoluzione avanzata, e non in casi in evoluzione cronologicamente varia, si sarebbe ottenuto come è noto, una percentuale molto alta di risultati negativi. In questo caso (evoluzione avanzata) si può affermare che la negatività delle reazioni sierologiche rappresenta non solo la condizione necessaria ad osservarsi nella fase di evoluzione (avanzata), essendo molto alto il margine di valutazione relativa, ma anche la caratteristica di quella fase (valutazione assoluta alta), che in definitiva rappresenta molto per permettere la diagnosi diretta.

Questa valutazione naturalmente è del tutto parallela al fatto che la negatività

delle reazioni sierologiche è la regola in fase evolutiva, quando però questa sia sufficientemente avanzata.

Mediante esami sierologici ripetuti sistematicamente si può invece più spesso dare un'interpretazione più esatta ai risultati delle reazioni sierologiche; ma la vera utilità pratica delle reazioni sierologiche non raggiungerà un grado soddisfacente se, come si è accennato per la fase di regressione, non venga stabilito un gruppo di regole riguardanti i limiti da assegnare ai periodi di attesa fra una ricerca e l'altra, in modo da poter sorprendere a tempo eventuali variazioni utili e significative dei risultati o da non osservare (se gli esami sono troppo ravvicinati) dei risultati identici e non significativi.

Maggior valore hanno invece le ricerche non sierologiche nei riguardi della valutazione diretta dei loro risultati per la diagnosi di stabilizzazione e per quella di evoluzione.

Alla deviazione della formula di Arneft a S. si può concedere per la diagnosi di evoluzione una valutazione relativa discreta (57%), ma in confronto a questa, la valutazione assoluta è relativamente alta (45%) ed abbastanza sicura. Le altre tre ricerche (cfr. schema n. 5) si prestano per la diagnosi diretta di evoluzione in misura sensibilmente più bassa perchè ad una valutazione relativa non molto alta si accompagna una valutazione assoluta scadente e cioè: indice di Katz oltre 30, 28%; indice linfocitomonociti inferiore a 4, 29%; R. Takata-Ara positiva, 9%. Queste tre ricerche possono cioè dare spesso risultati regolari nei riguardi della fase di evoluzione, ma non utili per la diagnosi di evoluzione, perchè essi non sono sufficientemente caratteristici per permettere una diagnosi diretta di evoluzione piuttosto che di stabilizzazione. Rimane però a queste tre ricerche la possibilità importante di dare con esami ripetuti, valori interpretabili con sufficiente sicurezza ed utilità.

BIBLIOGRAFIA

Reazioni di fissazione del complemento.

- SIVORI: *Immuno-diagnosi nella tubercolosi*. Ed. della Fed. Ital. Naz. Fascista per la lotta contro la tbc., 1934.
- WITEBSKY-KLINGESTEIN-KUHN: «Klin. Woch.», 1931-1932.
- NAGELL: «Münch. Med. Woch.», 193.
- NEUBERG-KLOPSTOCK: «Klin. Woch.», 1927.
- NEKAM JR.: «Beitr. Z. Kl. der Tbk.», (Bd. 86).
- GOLDENBERG: «C. R. Soc. Biog.», 1922.
- PICCIOLE: «Giorn. di med. milit.», 1934.
- URGOIT-BEATO: «Rev. de Sanid. e Hig. publ.», 1934.
- ROMES-D'AGOSTINO: «Giorn. di Tisiol.», 1931.
- VANNUCCI: «Sanatorium», 1934.
- ROSDORF: «Poliçl.» (S. M.), 1934.
- LUMBRERAS-MORANTE: «Med. Ibera», 1935.
- COSSALI: «Riv. Pat. Clin. Tub.», 1932.
- SATTA-BUONOMINI: «Boll. Ist. Sier. Mil.», 1935.
- DABDI-TONETTI: «Atti Acc. Fisioc. Siena», 1932.
- FAVRO: «Lotta contro la Tuberc.», 1931.

Reazione di Meinicke.

- MEINICKE: «Klin. Woch.», 1931.
- «Klin. Woch.», 1933.
- «Klin. Woch.», 1934, n. 7.
- «Klin. Woch.», 1934, n. 23.
- «Med. Klin.», 1933.
- «Die Tuberk.», 1934.
- «Br. Beitr. Klin. d. Tbk.», 1934.

- NAGEL: «Klin. Woch.», 1933.
 HAAG-DAHNE: «Klin. Woch.», 1934.
 DOMINGO-SAYÉ: «C. R. Soc. Biol.», 1934.
 SPINEDI: «Riv. Pat. Clin. d. Tuberc.», 1935.
 FERNANDEZ: «Lotta c. la Tuberc.», 1935.
 BRACKMANN: «Deut. Tbk.», 1936.

Reazione di Takata-Ara.

- JETZLER: «Zeit. Klin. Med.», 1930.
 PONGOR: «Beitr. Klin. Tbk.», 1935.
 BOHRER: «Zeit. Klin. Med.», 1933.
 DOMINICI-OLIVA: «Atti R. Acc. Med. Torino», 1933.
 OLIVA-PESCARONA: «Min. Medica», 1933.
 CELOTTI: «Tubercolosi», 1933.
 CIONINI: «Arch. Scienze Med.», 1933.
 SKOUGE: «Klin. Woch.», 1933.
 D'ANTONA-PELLEGRINI: «Diagn. Tecn. Labor.», 1934.
 BIONDI: «Policl.», (S. P.), 1934.
 CASTRO-CARRASCO: «Med. Argentina», 1934.
 SIVORI: *Immuno-diagnosi nella tubercolosi*, 1934.
 SCHINDEL: «Klin. Woch.», 1934.
 D'ALESSANDRO: «Policl.», (S. M.), 1935.
 BERIO: «Riv. Pat. Clin. Tuberc.», 1935.
 CARRIÈRE-MARTIN-DUFOSSÉ: «C. R. Soc. Biol.», 1935.
 TIMPANO: «Riv. Pat. Clin. Tub.», 1935.
 DE MICHELI-OLIVETTI: «Clin. Med.», 1935.
 SCHREUDER: «Klin. Woch.», 1936.

Siero-coagulazione di Weltmann.

- WELTMANN: «Wien. Klin. Woch.», 1930.
 — «Med. Klin.», 1930.
 ERHARDT: «Med. Klin.», 1931.
 KISCH: «Klin. Woch.», 1931.
 NANNINI-D'AVOLIO-MARANI: «Riv. Pat. Clin. Tub.», 1932.
 TROST-SCHERLEITNER: «Wien. Med. Woch.», 1932.
 ZAMBRANO: «Pediatria», 1932.
 PONTONI: «Riv. Clinica Med.», 1933.
 ACCORIMBONI: «Giornale di Tisiologia», 1933.
 DISMANN: «Beitr. z. Klin. Tbk.», 1933.
 KRETZ LINZ: «Wien. Klin. Woch.», 1933.
 SCHNEIDERBAUR: «Wien. Klin. Woch.», 1933.
 ZAMBRANO: «Lotta c. la Tuberc.», 1933.
 LONGO: «Boll. Soc. Med. Chir. Catania», 1934.
 SIVORI: *Immuno-diagnosi nella tubercolosi*, 1934.
 IMPERATI: «Diagn. Tecn. Labor.», 1934.
 MASSOBRIO-DE MICHELIS: «Minerva Med.», 1934.
 PELLEGRINI-BARSINI: «Min. Med.», 1934.
 VOIGTLÄNDER: «Klin. Woch.», 1934.
 KLAFTEN: «Med. Klin.», 1934.
 KAISER: «Beitr. Z. Klin. Tbk.», 1934.
 MAZZINI: «Riv. Pat. App. Resp.», 1934.
 MAKITRA-TYNDEL: «Beitr. Z. Tbk.», 1934.
 SALVINI: «Riv. It. Ginecol.», 1934.
 VANNUCCI: «Sanatorium», 1934.
 LENCI: «Gazz. Osped.», 1935.
 BARSOTTELLI-POGGIONI: «Riv. Pat. Clin. Tuberc.», 1935.
 CARRIÈRE-MARTIN-DUFOSSÉ: «C. R. Soc. Biol.», 1935.
 RUBINI: «Consorzio Antituberculare», 1935.
 DI BENEDETTO-STORNELLO: «Diag. Tecn. Laborat.», 1936.
 BARSOTTELLI-POGGIONI: «Riv. Pat. Clin. Tuberc.», 1936.

Indice linfociti-monociti - Formula di Arneth.

- BOSSDORF: « Folia haem. », 1910.
 WEICHSSEL: « Med. Klin. », 1920.
 FORTUNATO: « Riforma Med. », 1921.
 NICOLETTI: « Cult. Med. Mod. », 1922.
 CUNNINGHAM-SABIN-SUGIYAMA-KINDWALL: « Bull. Rev. o. T. Johns Hopkins hosp. », 1925.
 SCHELLING: « Med. Klin. », 1926.
 — *Das Blutbild und seine klinische Vwertung.* Jena, Fischer, 1926.
 RINDONE: « Annal. Clin. Sperimentale », 1927.
 SABIN-DOAN: « Journal of Exper. Med. », 1927.
 LUCAGER-REALMUTO: « Ann. Med. e Med. Sper. », 1929.
 DI NATALE: « Riv. Pat. Clin. Tub. », 1929.
 LUCAGER: « Annali Clin. Med. », 1929.
 BLACKFAN-DIAMONT: « Amer. J. Dis. Childr. », 1929.
 BREDECK: « Am. Rev. of Tub. », 1929.
 GENNARI: « Boll. Sperim. Med. Chir. », 1930.
 GRAVITZ-GRUNBERG: *Die Zellen des menschlichen Blutes in ultravioletten Lichten.* Leipzig, 1930.
 CAPUANI: « Clin. Med. Ital. », 1930.
 PONTONI-BELLI: « Clin. Med. Ital. », 1931.
 MORETTI: « Riv. Pat. Clin. Tub. », 1932.
 STEPHANI-ADAMO: « Riv. Pat. Clin. Tub. », 1932.
 GIUFFRÈ: « Riv. Pat. Clin. Tub. », 1932.
 RABBONI-MALATO: « Lotta c. la Tub. », 1933.
 GUARINO: « Il Morgagni », 1933.
 FABRIS: « Lotta c. la Tub. », 1933.
 — « Lotta c. la Tub. », 1934.
 LANZA: « Riv. Pat. Clin. Tub. », 1935.
 PASTINE: « Pathologica », 1935.
 SEGHEZZO: « Riv. Clin. Ped. », 1935.

Velocità di sedimentazione.

- SIVORI: *Immuno-diagnosi nella tubercolosi*, 1934.
 FRIEDMANN: « The Amer. Rev. of Tub. », 1934.
 VOIGTLÄNDER: « Klin. Woch. », 1934.
 LOUIS-E. SILTZBACH: « The Amer. Rev. of Tub. », XXIX.
 MASTEN: « The Amer. Rev. of Tub. », XXIX.
 BÉTHOUX-GÉNIN: « Rev. de la Tub. », 1935.
 CECI: « Policl. Inf. », 1935.

55528



~~315124~~



