



ISTITUTO "CARLO FORLANINI",
CLINICA FISIOLÓGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
DIRETTORE: PROF. E. MORELLI

G. DADDI, M. MORELLINI

RICERCHE ALLERGOMETRICHE NEI TUBERCOLOSI

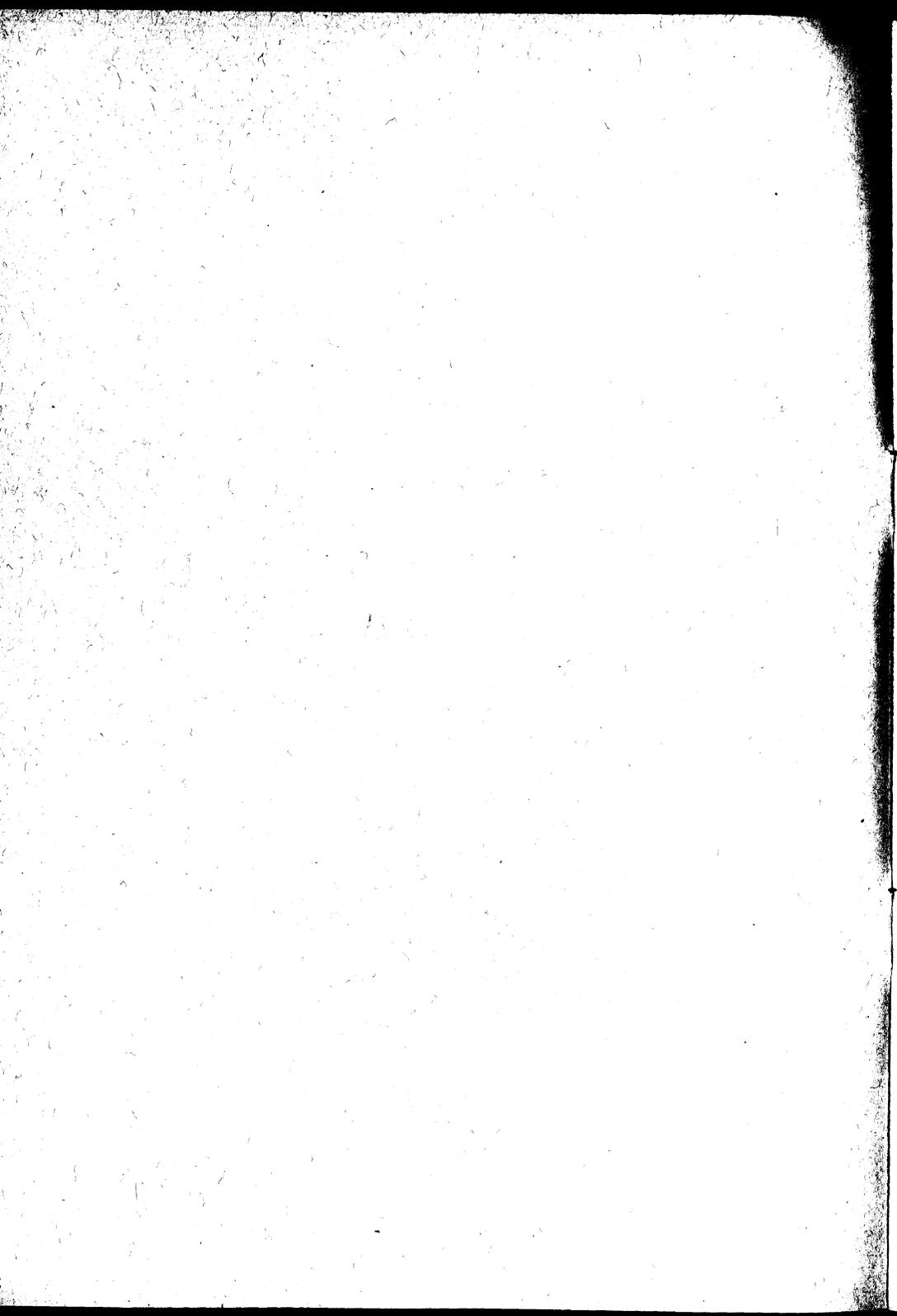
Estratto da ANNALI DELL'ISTITUTO «CARLO FORLANINI»

Anno II, N. 11-12, Pag. 912-924



ROMA
TIPOGRAFIA OPERAIA ROMANA
Via Emilo Morosini, 27

1938-XVII



RICERCHE ALLERGOMETRICHE NEI TUBERCOLOSI

G. DADDI
Aiuto e Docente

M. MORELLINI
Assistente

Numerosi recenti studi si occupano dei rapporti eventuali fra reattività cutanea alla tubercolina e stato dell'infezione tubercolare nei singoli individui. L'interesse dedicato a queste indagini si spiega pensando all'importanza dell'allergia come fattore di difesa o di maggiore reattività nei confronti di nuovi apporti bacillari; inoltre, le variabili condizioni allergiche possono imprimere una particolare fisionomia all'evoluzione della malattia e si comprendono quindi gli sforzi per cercare di controllare in qualche modo le loro modificazioni nel corso del tempo in uno stesso individuo.

In queste indagini l'allergia viene presa in considerazione non più dal solo punto di vista qualitativo, ma soprattutto da quello quantitativo. Occorre rilevare, però, che tale separazione fra indagine qualitativa e quantitativa è giustificata solo entro certi limiti, poiché è noto che anche nella ricerca dell'allergia, come per altre reazioni immunitarie, la misura dei valori delle reazioni ottenute serve a giudicare della loro specificità.

Si riconosce attualmente che la reattività cutanea alla tubercolina saggiata con i comuni mezzi non esprime tutta l'allergia e che in questa non si riassumono tutti i poteri di difesa. Ciò nonostante il saggio tubercolinico cutaneo si presenta come un utile mezzo per apprezzare alcune delle più intime e contemporaneamente più estese alterazioni suscitate negli organismi dalla presenza di antigeni tubercolari.

La ricerca quantitativa della reattività alla tubercolina si può eseguire sia valutando l'intensità delle reazioni ottenute, sia iniettando intradermicamente (il metodo preferito) diluizioni progressive di tubercolina. Con questo ultimo procedimento si è constatato che, in linea di massima, ad una forte reattività cutanea corrisponde uno stato di malattia in atto e si sono potute stabilire anche, con una certa approssimazione, le dosi limite di tubercolina, dosi variabili a seconda del prodotto adoperato. Limitandoci ad una rapida scorsa bibliografica vediamo che per es. secondo AYMAN (1) alla vecchia tubercolina 1/50.000 reagiscono in genere solo i malati di tubercolosi; secondo BLAIR e GALLAND (2) quando le reazioni si ottengono con diluizioni 1/100.000 ed oltre l'individuo è in stato di malattia mentre quando occorre iniettare tubercolina 1/10.000 e più concentrata ancora l'individuo è guarito oppure l'infezione è latente.

LIEBERMEISTER (3) che ha accuratamente studiato la situazione allergica nei tubercolosi, esegue l'allergometria con dosi scalari di tubercolina cominciando dalla diluizione di 10^{-15} . Quando la reattività compaia a concentrazioni più forti di 10^{-6} con tendenza verso i 10^{-9} , lo stato di difesa sarebbe buono; alle diluizioni massime o ad uno spostamento della soglia

reattiva verso queste corrisponderebbe uno stato di difesa insufficiente e da siffatta estrema sensibilità si passerebbe all'anergia premortale.

SIMON e REDEKER, FLOR e MERINET ed altri AA. accertano che nei bambini con tubercolosi ilare e pleuriti l'allergia è molto forte. Anche WITH (4) iniettando dosi scarsi trova elevata reattività nei bambini con tubercolosi primaria: i gradi più bassi di sensibilità si avrebbero nella meningite e nella tubercolosi miliare. OPIE e MAC PHEDRAN (5) osservano che la reattività aumenta parallelamente alla gravità delle lesioni. BRINGS-WALDSTEIN (6) conferma che nei bambini il grado di reattività può essere molto elevato e variare con lo stato di malattia ed attribuisce perciò un significato prognostico all'allergia. Secondo PARETSKI (7) con lo stabilirsi di uno stato immunitario la sensibilità può abbassarsi fortemente.

JOHNSTON, HOWARD, MARONEY (8) hanno visto che nei bambini il massimo di reattività si ha quando la sezione parenchimale regredisce mentre quella linfatica è ancora intensa.

NASTA, BLECHMANN e STANESCO (9) praticando intradermoreazioni con tubercolina 1:1000 ed 1:10.000 hanno visto che i bambini i quali reagivano fortemente ad 1:10.000 erano quelli con lesioni tbc. evolutive.

Gli interventi collassoterapici potrebbero modificare lo stato allergico. NEAL (10) avrebbe visto che il trattamento con pnt. quando dà risultati favorevoli conduce alla scomparsa della reattività alla tubercolina. Viceversa LONG e collab. trovano che mentre il pnt. non avrebbe alcun effetto le toracoplastiche avrebbero come conseguenza una rapida caduta dell'allergia.

Anche nella tubercolosi cutanea l'allergometria può fornire dati importanti come si rileva dalle ricerche di BONNEVIE e WITH (11) che hanno notato fra l'altro come il massimo di reattività si abbia nelle tubercolidi, contrariamente a quanto era stato asserito da altri (MARTENSTEIN e NOLL). Deve essere osservato che questi AA. insistono sulla necessità di fare la lettura delle reazioni dopo 4 giorni ed anche più tardi e che, in rapporto alla concentrazione della tubercolina usata, hanno variato anche il criterio per giudicare della positività ottenuta: per es. con dosi di 1/10 mmgr. di tubercolina o più la reazione era data positiva quando dopo 4 giorni aveva diametri mm. 10 x 10 per diluizioni superiori a 1/1000 mmgr. bastavano invece mm. 2 x 2.

Prendendo in esame le ricerche eseguite graduando l'allergia in base all'intensità delle reazioni abbiamo WESTWATER (12) il quale trova che nei bambini un'alta sensibilità andrebbe congiunta ad una buona resistenza. Negli adulti la sensibilità sarebbe molto forte nelle forme escavative acute ed assai più bassa in quelle cavitariie stazionarie. LONG (13) e collab. seguendo le modificazioni dell'allergia per un periodo di circa un anno osservano che realmente in caso di peggioramento i malati tendono a perdere la loro reattività, ma che questa può diminuire anche in coloro nei quali la malattia ha andamento cronico oppure favorevole.

In complesso, si deve concludere che nei malati non sempre un piccolo grado di reattività o l'abbassarsi di questa sono indice di miglioramento: infatti, quando alla regressione della sensibilità non corrisponda una remissione dei sintomi clinici, vuol dire che diminuiscono anche i poteri di reazione dell'organismo. Perciò, si viene indotti a ritenere che negli individui affetti da tubercolosi in atto una reattività tubercolinica abbastanza forte (la media indicata nella letteratura è di circa 1/100.000) consenta una prognosi più favorevole.

Un'altra forma di allergometria è quella proposta da LUCACER e D'ALESSANDRO (14), che praticano due iniezioni intradermiche di tubercolina 1/5000 l'una ad un braccio e l'altra sul torace in vicinanza della lesione polmonare,

facendo infine una terza iniezione di tubercolina 1/100.000 pure al braccio. Quando la malattia abbia andamento favorevole la reazione in vicinanza del focolaio sarebbe più forte di quella al braccio; viceversa quando le lesioni siano gravi, evolutive. Già molto prima PARODI (15) aveva visto come nei casi di tubercolosi chirurgica nei quali in corrispondenza della sede della lesione mancava la reattività alla tubercolina la, malattia avesse andamento evolutivo ed a eguali conclusioni circa la cutireattività nella tubercolosi polmonare era pervenuto con ulteriori ricerche (16). PARODI pensa che queste differenze regionali siano dovute ad una lesione trofica del sistema nervoso locale determinata dal focolaio tubercolare. BANDI e NELLI (17) confermano che la reazione tubercolinica in corrispondenza del focolaio polmonare è vivace quando questo abbia tendenza fibrosa, mentre è scarsa o assente quando le lesioni siano estesamente caseose. TREPICIONI (18) invece si dimostra assai riservato sulla correlazione fra reattività cutanea a livello dei focolai ed attività dei medesimi.

Un posto a parte fra le ricerche quantitative dell'allergia occupano gli studi di VON GROER (19), che, invece di considerare l'allergia tubercolinica in blocco così come era stato fatto dagli altri AA. ha proposto un metodo per precisare nei singoli individui lo stato rispettivamente di sensibilità e di reattività nei confronti dell'agente patogeno particolare.

Riportando i risultati della prova di VON GRÖER in un sistema di ordinate si possono ottenere due curve, che partendosi da zero esprimerebbero: l'una il potere reattivo (R) o allergia pleoergica e terminerebbe nella adioforia, cioè ad una insensibilità ai veleni tubercolari che non sarebbe dovuta ad anergia bensì ad una completa efficienza dei poteri difensivi; l'altra la sensibilità (S) o l'allergia pleoestesica e terminerebbe nella anergia per mancanza assoluta di difesa. Fino ad un certo punto dal momento della prima infezione, cioè a partire dal momento in cui si ha zero allergia, i valori di S e R si equivarrebbero e l'organismo si verrebbe a trovare in uno stato detto di omodinamia.

Occorre notare subito che fino dal 1924 ZIRONI (20) aveva affermato che nell'allergia occorre distinguere due componenti, la sensibilità e la reattività dall'armonica cooperazione delle quali deriva l'immunità. Non vi è dubbio che in questo concetto di ZIRONI, largamente condiviso anche da altri studiosi, si trovino già implicitamente espressi i vari possibili tipi della reattività allergica.

Il metodo di VON GRÖER, anche nella sua forma più semplice è piuttosto complicato e varie critiche sono state mosse ad esso. Citiamo BONELL (21) che osserva anzitutto come un piccolo errore nella misurazione delle dimensioni della papula reattiva porti a differenze sensibili nei risultati e come le dimensioni stesse possano variare in rapporto a fattori non tubercolari. BONELL nota, inoltre, che il metodo di VON GRÖER non tiene conto dello spessore e del tempo di evoluzione dell'infiltrato reattivo. CHASIS e FUNDARÒ (22) richiamano l'attenzione sul fatto che le reazioni praticate nelle regioni interscapolo-vertebrali possono venire influenzate dalla vicinanza delle lesioni polmonari.

Si ritiene generalmente che il metodo di VON GRÖER non abbia molto valore pratico, per quanto in alcuni casi si sia avuta corrispondenza fra i dati clinici e quelli allergometrici, constatando che esistono curve di allergia a tipo pleoestesico e pleoergico. Particolarmente significativa appare l'osservazione di FLARER (23) che nella tubercolosi cutanea i due tipi di reazione tubercolinica hanno struttura istologica differente: le reazioni pleoergiche posseggono i caratteri del granuloma classico, mentre in quelle pleoestesiche invece prevalgono i fenomeni a tipo essudativo aspecifico.

Ripetendo a distanza di tempo la prova di VON GRÖER si dovrebbero avere buone indicazioni prognostiche, ma CHASIS e FUNDARÒ e MILLER (24) prospettano la possibilità che le ripetute iniezioni di tubercolina possano produrre una supersensibilizzazione cui sarebbero da riferire almeno alcuni dei casi con variazione pleoestesica dell'allergia. Vedremo fra poco, tuttavia, come il pericolo di una supersensibilizzazione da reazioni tubercoliniche ripetute abbia in genere poca importanza.

Quello che viene osservato a carico del metodo di VON GRÖER, oltre alle critiche già riferite circa gli errori derivanti dalla tecnica del procedimento, è che fra i vari fenomeni biologici la reazione tubercolinica cutanea è fra quelli che meno facilmente possono esprimersi attraverso formule matematiche, in quanto suscettibile di modificazioni notevoli per effetto di circostanze indipendenti dalla situazione allergica specifica.

A parte i vantaggi e gli inconvenienti dei diversi metodi impiegati, rimane da domandarsi se le modificazioni quantitative dell'allergia osservate di volta in volta siano tutte riferibili alle variazioni dello stato di reattività prodottosi nel corso della malattia. I risultati ottenuti dai singoli AA., per quanto concordanti nelle grandi linee, si presentano troppo diversi sotto molti riguardi per non ammettere che la differente tecnica usata non abbia influito su di essi assieme ad una serie di altri fattori, molti dei quali sufficientemente conosciuti.

Per quanto concerne la tecnica della ricerca allergometrica è opinione quasi unanime che debba essere usato il saggio intradermico, il quale molto più che non le cutireazioni garantisce la dose di antigene portata in contatto della pelle. È ovvio, inoltre, come per poter unificare tutti i risultati occorre che l'antigene usato sia uno solo e possieda un'attività biologica ben graduata: a questo scopo sono da preferire i prodotti ben definiti come il PPD usato dai più recenti AA. americani o preparati analoghi.

È ben noto poi che la risposta cutanea al saggio allergico può essere influenzata da numerosi altri fattori (oltre le succitate modalità tecniche) estranei all'andamento dell'infezione tubercolare e cioè: mestruazioni, gravidanza, malattie acute intercorrenti, affezioni cutanee, le condizioni circolatorie del distretto dove viene praticato il saggio etc. Forse, riferendoci a quanto sappiamo attualmente, anche nella malattia tubercolare lo stato di ipersensibilità in cui trovasi eventualmente il paziente al momento della prova cutanea può modificarne i risultati di questa indipendentemente dalle condizioni effettive della malattia.

Un'evenienza da tenere presente quando si eseguano prove cutanee in periodi di tempo differenti è che la reattività alla tubercolina sembra poter variare nelle diverse stagioni ed anche giornalmente. Già da molti anni HAMBURGER aveva rilevato come nei mesi di primavera la reattività alla tubercolina fosse maggiore. PEYRER (25) aveva successivamente trovato che nei mesi da dicembre a giugno la risposta cutanea è più forte e nei mesi di primavera si riscontra anche un'aumentata morbilità della cute.

HAMBURGER e PEYRER hanno stabilito l'esistenza di una maggiore reattività nella primavera dal fatto che in questa stagione fra gli individui esaminati mensilmente il numero dei cutipositivi è maggiore che non in autunno. OSSOINIG (26), che adopera dosi scalari di tubercolina, osserva variazioni periodiche nella reattività, ma non ritiene dimostrato, pur senza poterlo escludere, che esse siano in rapporto a variazioni meteorologiche.

SCHNIPPENKÖTTER (27) pure, eseguendo il saggio cutaneo con dosi scalari, constata che nei primi mesi dell'anno la reattività alla tubercolina è diminuita e riferisce tale evenienza alla minore resistenza verso l'infezione

tubercolare che gli organismi avrebbero in tale stagione. RIGONI e ZANFRONGINI (28) confermando l'esistenza di oscillazioni di reattività alla tubercolina con massimo nella primavera e nel tardo autunno, ammettono che queste variazioni siano un epifenomeno di determinate oscillazioni a lungo periodo del tono neuro-vegetativo, fundamentalmente indipendenti dall'azione diretta di fattori esterni.

Dalle ricerche che HOWE (29) ha compiuto prendendo in considerazione da un lato la reattività cutanea e le condizioni circolatorie e dall'altro la pressione atmosferica e la temperatura, appare che la diminuzione della reattività cutanea si verifica in rapporto a periodi di vasocostrizione periferica che influiscono sulla permeabilità tissurale e vasale e che coincidono con l'avanzarsi di masse di aria polare; viceversa, a periodi di aumentata vasodilatazione periferica corrisponderebbe un'aumentata permeabilità dei tessuti ed una maggiore reattività alla tubercolina. In realtà, a parte le variazioni nei fenomeni cutanei dell'allergia, è ben noto come in alcune stagioni (primavera e pre-primavera) la malattia tubercolare assuma spesso una particolare gravità e si ripetano con maggiore frequenza alcune delle sue manifestazioni morbose (emottisi) SCHROEDER (30).

A proposito delle ricerche di HOWE, che sono le più recenti e complete in argomento, deve essere osservato che il saggio cutaneo essendo stato praticato solo con due diluizioni (secondo una modificazione del metodo di VOX GRÖER) non permetteva certo una visione particolareggiata della reattività. Un altro fatto che sicuramente ha avuto importanza nel produrre le sensibili variazioni di reattività registrate nelle grafiche di HOWE è che questo A. ha preso in considerazione l'intensità della reazione misurando dai limiti dello eritema, manifestazione che effettivamente può variare con notevole facilità anche senza che si modifichi il reale livello della reattività alla tubercolina, che deve essere stabilito in base all'esistenza ed all'ampiezza dell'infiltrazione papulosa persistente dopo 48 h.

Nel caso che uno stesso individuo venga ripetutamente sottoposto a saggi cutanei, si deve anche tener presente la possibilità di una supersensibilizzazione, cioè che nei saggi cutanei successivi la reazione sia più forte che non nei primi per effetto dell'aggiungersi di una sensibilizzazione artificialmente provocata dal ripetuto contatto con gli allergeni tubercolari. Ricerche recenti fanno però apparire come poco probabile questa supersensibilizzazione [(NELSON, MITCHELL, BROWN (31)] ed infatti si tenga presente da un lato la minima quantità di allergene che volta a volta viene somministrato e dall'altro che adoperando tubercolina altamente purificata, e magari sottoposta ad azioni alteranti la funzione antigene come quella del calore, il potere antigene in vivo delle tuberculine è scomparso pur rimanendo intatto o quasi il loro potere cutireattivo specifico. Perciò, adoperando i preparati altamente purificati che attualmente entrano sempre più nell'uso, l'eventualità di una supersensibilizzazione viene ad essere sempre più ridotta.

Da quanto è stato brevemente esposto, si rileva che il saggio allergometrico (sia pure con tutte le debite riserve) può contribuire alla diagnosi generica di infezione tubercolare in atto ed alla prognosi nel corso della malattia. Tuttavia poichè il saggio allergometrico può essere falsato dall'intervento di numerosissimi fattori, occorrono un lungo esercizio e molta prudenza per interpretarne correttamente i risultati.

Anche le ricerche oggetto di questa nota rappresentano un lavoro preparatorio, una base di orientamento per le più vaste indagini che si stanno svolgendo nel nostro Istituto.

Abbiamo creduto opportuno eseguire a nostra volta delle ricerche allergometriche non solo perchè l'argomento è di interesse attuale, ma soprattutto perchè possiamo disporre di sostanze ad altissima attività tubercolinica, molto purificate ed esattamente dosabili. Riteniamo, infatti, che nelle indagini allergometriche sia di importanza essenziale servirsi di prodotti con attività specifica tanto forte da poter mettere in evidenza nei singoli organismi e precisare tutta la gamma delle diverse possibili sensibilità, dalle più scarse alle più elevate.

Le nostre ricerche sono state compiute fra i tubercolosi ricoverati nell'Istituto C. Forlanini, che potevamo studiare in modo completo e seguire nell'evoluzione della loro malattia.

Per le prove cutanee ci siamo serviti di diluizioni progressive in soluzione fisiol. di proteine estratte col metodo di CATTANEO (32) dal terreno di SAUTON dove si erano sviluppati per 4 settimane *b. tbc.* del ceppo VALLÉE (MDC Ter.). Le diluizioni furono allestite di volta in volta. Per il saggio cutaneo abbiamo prescelto l'iniezione intradermica di cc. 0,10. In ogni individuo le iniezioni vennero praticate sulla faccia palmare degli avambracci, quattro su uno e quattro sull'altro, cominciando distalmente con il controllo e le diluizioni più elevate. È da far presente che onde evitare le zone cutanee meno reattive le iniezioni furono eseguite sempre nei 2/3 superiori degli avambracci, lontano dal polso. La lettura delle reazioni veniva fatta dopo 48 h. considerando come positive quelle con papula avente un diametro minimo superiore agli 8 mm..

Prima di iniziare i saggi nei tubercolosi, abbiamo eseguito molte prove allergometriche fra 173 adulti allergici senza segni di tubercolosi, appartenenti al personale di servizio nel nostro Istituto e nei quali i periodici esami clinici e radiologici assicuravano l'assenza di lesioni tubercolari in atto. I risultati delle prove in questi individui sono stati assai interessanti, in quanto hanno dimostrato che, meno pochi casi reagenti ad 1/25.000 di mmgr. (19 in tutto) l'adulto allergico senza malattia tubercolare reagisce solo ad intradermorazioni fatte con MDC Ter. a concentrazioni più forti di 1/10.000 mmgr. Mai si ebbero reazioni positive con 1/50.000 di mmgr. ed in un certo numero di casi i primi segni di reazione positiva si ebbero solo ad 1/1000 mmgr.

I tubercolosi esaminati allergometricamente sono stati 238; il loro numero non è molto grande, ma ciò non farà meraviglia quando si pensi che spesso in uno stesso individuo si sono dovute ripetere due o tre serie di intradermorazioni prima di poter precisare il grado di allergia.

Nelle prove compiute fra i tubercolosi, oltre alla reattività generica di individui con infezione attiva, abbiamo preso in considerazione i rapporti fra i dati allergometrici, il tipo anatomo-clinico della malattia e la tendenza evolutiva della malattia stessa.

Per quanto riguarda la reattività in generale, deve essere rilevato che la grandissima maggioranza dei casi ha risposto positivamente a diluizioni superiori ad 1/50.000 mmgr.: in taluno si sono accertate punte di reattività estrema fino ad 1/50.000.000 mmgr. Solo pochissime volte è stato necessario scendere a concentrazioni fra 1/10.000 ed 1/50.000 mmgr. Da ciò appare chiaro che lo stato di malattia tubercolare, tanto che si trovi in un momento non evolutivo come nelle sue fasi di gravità, va quasi sempre associato ad una reattività cutanea molto maggiore di quella esistente negli adulti allergici sani.

Per studiare i rapporti fra forma anatomo-clinica e reattività cutanea, si è presentata la necessità di riunire in vari gruppi le diverse forme di tuber-

colosi polmonare, cosa assai difficile poichè si può dire che nessuna delle classificazioni della tbc. polmonare proposte sfugga a critica. Per questa ragione abbiamo pensato di dividere le forme di tubercolosi polmonare in quattro grandi gruppi: *forme essudative*, che comprendono le lobiti, gli infiltrati, le broncopolmoniti tubercolari, (sono mancati casi di polmonite caseosa massiva); *forme fibro-ulcerative*, che rappresentano per lo più una fase successiva delle precedenti, cui pervengono gli organismi che hanno potuto superare il periodo acuto della fase essudativa e localizzare il processo morboso; *forme miliari*, fra le quali abbiamo riunito le miliari acute e subacute; *forme di tubercolosi ematogena localizzata* (tubercolosi nodulare degli apici, fibrosi densa degli apici, gruppi di noduli in varia localizzazione polmonare). Abbiamo ritenuto opportuno adottare questa suddivisione considerando che essa, sia pure in senso lato, contempla in ciascun gruppo una particolare tendenza reattiva organica; una grande sensibilità ai veleni tubercolari nel primo gruppo; uno stato di recettività al b. Koch e nello stesso tempo una buona reattività nei confronti di questo (che si esprime istologicamente con la formazione dei granulomi tubercolari tipici, così caratteristici delle miliari) nel gruppo delle miliari; una minore sensibilità ed una maggiore resistenza nel gruppo delle forme ematogene localizzate; una condizione di relativo equilibrio fra la resistenza organica e la malattia tubercolare nelle forme fibro-ulcerative. Va da sè che non tutti i casi possono venire nettamente ascritti all'uno e all'altro gruppo offrendo contemporaneamente le caratteristiche dell'uno o dell'altro: questi casi sono stati classificati secondo la prevalenza in ciascuno di essi dei fenomeni dell'uno e dell'altro tipo. In un gruppo a parte, poi, sono stati riuniti i casi di tubercolosi ossea.

Per formulare il giudizio di attività o meno delle lesioni abbiamo preso in esame: lo stato generale, la febbre, i sintomi polmonari al momento del saggio cutaneo, e, soprattutto, il decorso della malattia nel periodo immediatamente successivo. Tale controllo dell'andamento della malattia ha costituito la parte più lunga e più delicata delle nostre ricerche, principalmente perchè occorreva distinguere gli episodi morbosi che rappresentavano l'evoluzione continua e diretta delle lesioni esistenti da quegli altri episodi che, magari incidendo gravemente sullo stato dei pazienti, potevano tuttavia venire considerati come evenienze accidentali, non necessariamente legate ad una particolare forma di lesione tubercolare e, nel caso nostro, ad una particolare reattività organica: così per es., non abbiamo tenuto conto dei peggioramenti che si verificavano in seguito ad una emottisi.

Passando ad analizzare i risultati da noi ottenuti e riassunti nella tabella I. constatiamo anzitutto che i vari gruppi di affezioni tubercolari, indipendentemente dallo stato di attività del processo morboso, hanno diversa percentuale globale di reattività al di sopra di 1/50.000 mmgr.: la tbc. essudativa il 98,70% la tbc. fibro-ulcerativa, il 95,23%, la tubercolosi miliare il 91,42%, la tubercolosi ematogena localizzata l'89,47%, la tubercolosi ossea il 75%. Ciò conferma come a base dei processi con forte componente essudativa stia una elevata reattività nei confronti degli antigeni tubercolari. Percentuali globali pressochè corrispondenti si hanno anche quando si prenda come punto di riferimento la reattività a partire da 1/500.000 mmgr.: infatti, per la tbc. essudativa l'80%, per la tbc. fibro-essudativa il 60,31%, per la tbc. miliare il 57%, per la tbc. ematogena localizzata il 65,78%, per la tbc. ossea il 55%.

Esaminando l'allergia cutanea in rapporto all'attività del processo morboso nei vari gruppi, troviamo che nei casi reagenti a partire da 1/500.000 di milligrammo nella tbc. essudativa il 50% è dato da individui con forme attive, mentre questi sono rispettivamente il 44,73% nella tbc. fibro-ulcerativa,

il 43,33 % nella tbc. miliare, il 47,82 % nella tbc. ematogena localizzata e il 46,66 % nella tbc. ossea. Da queste percentuali si desume che il grado di reattività cutanea non cresce parallelamente all'attività delle lesioni e ciò si spiega facilmente pensando che oltre un certo limite, quando la malattia sia molto grave, l'allergia cutanea, anzichè aumentare, diminuisce progressivamente. Che tale rilievo corrisponda a verità si può dedurre anche dal fatto che per es., nella tubercolosi essudativa i gradi più elevati di reattività cutanea si hanno nei casi in fase non evolutiva, mentre nella tubercolosi fibro-ulcerativa, nella tbc. ematogena localizzata e nella tbc. ossea le punte massime di reattività si riscontrano nelle forme attive. Questo significa che la reattività cutanea tende ad abbassarsi quando il processo tubercolare sia tale che una sua eventuale tendenza evolutiva compromette rapidamente e gravemente lo stato generale (tbc. essudativa), mentre può rimanere a gradi molto elevati o raggiungerli quando l'attività delle lesioni non rappresenti una minaccia immediata per lo stato dell'individuo (tbc. fibro-ulcerativa, tbc. ematogena localizzata, tbc. ossea).

In un gruppo di 59 tubercolosi polmonari il saggio cutaneo è stato eseguito ripetutamente, due tre ed anche quattro volte, alla distanza minima di tre mesi l'una dall'altra, controllando le condizioni del processo tubercolare ad ogni prova cutanea. I risultati ottenuti sono stati riuniti nella tabella II, dalla quale si possono fare alcune osservazioni molto significative :

TABELLA II.

	numero	REATTIVITA'		
		invariata	aumentata	diminuita
casi migliorati	19	1	1	17
casi aggravati	6	—	5	1
casi stazionari	34	13	9	12

1° ad un miglioramento dei pazienti corrisponde quasi sempre una diminuzione della reattività cutanea ; possiamo aggiungere che questa diminuzione è in genere proporzionale al miglioramento : quanto più notevole questo, tanto più forte quella ;

2° ad un aggravamento corrisponde in genere un aumento della reattività. Tenendo presente che nessuno dei pazienti peggiorati era in condizioni di gravità estrema, questo accrescersi della reattività cutanea non contraddice quanto è stato sopra rilevato e cioè che nelle forme di tubercolosi polmonare più minacciose si può avere il massimo di reattività cutanea anche durante i periodi non evolutivi. Si è visto, inoltre, che nei pazienti che sono migliorati la reattività cutanea non era nè troppo bassa nè troppo alta, stando compresa fra 1/100.000 ed 1/1.000.000 mmgr. Invece fra i pazienti rimasti stazionari o aggravati si sono avute reattività a tutti i gradi delle scale delle diluizioni. Si può quindi confermare il rilievo fatto da altri AA. che nei malati di tbc. con prognosi buona la reattività è discretamente forte.

Queste osservazioni sono molto importanti in quanto dimostrano il prevalere dell'una o dell'altra situazione allergica in rapporto all'andamento della malattia, ma non consentono di concludere che i risultati di una serie di allergometrie ripetute in uno stesso individuo possano da sè soli essere

sufficienti a formulare una prognosi. Infatti, vediamo che anche nei casi rimasti stazionari la reattività cutanea va incontro a modificazioni talvolta molto sensibili sia in un senso che nell'altro e quindi di fronte alla sola variazione dei dati allergometrici rimane impossibile poter giudicare dell'andamento complessivo della malattia.

Un ultimo rilievo deve essere fatto a proposito dell'asserita diversa reattività nelle varie stagioni. I nostri pazienti esaminati periodicamente erano stati suddivisi in gruppi e per ciascuno di questi gruppi i saggi cutanei venivano ripetuti contemporaneamente allo scopo di controllare la reattività dei vari individui componenti i gruppi stessi, che erano malati di differenti forme di tubercolosi polmonare a differenti stadi. Orbene, abbiamo potuto constatare che nei vari saggi dei singoli individui, anche di quelli rimasti stazionari la risposta allergica non si modificava parallelamente, così come avrebbe dovuto avvenire nel caso di una decisiva influenza di fattori esterni agenti contemporaneamente su tutti gli individui. Pur non potendo escludere che i fattori stagionali possano in qualche modo influenzare la reattività cutanea, dobbiamo dire, quindi, che le modificazioni del clima non sempre hanno una parte preponderante nella diversa reattività alla tubercolina presentata dai singoli individui. Forse nel nostro caso ciò può essere in rapporto ad una particolare situazione meteorologica locale che sarebbe utile prendere in più attento esame.

Riassumendo quanto abbiamo potuto rilevare nel corso di queste lunghe osservazioni, pure con tutte le riserve necessarie riguardo ai molteplici fattori specifici e non specifici che intervengono a modificare la reattività tubercolinica, possiamo affermare:

1° Mediante l'uso di sostanze che, come quelle da noi impiegate (MDC Ter.), abbiano attività tubercolinica elevatissima, si arriva a precisare con esattezza il grado di reattività allergica cutanea nel quale si trovano al momento della prova cutanea i singoli individui.

2° Nella grande maggioranza dei casi, gli individui allergici alla tubercolina ma senza segni di malattia tubercolare in atto hanno una reattività cutanea specifica nettamente inferiore a quella degli individui malati di una o qualsiasi forma di tubercolosi: perciò, il saggio allergometrico tubercolinico può avere un valore diagnostico anche nell'adulto.

3° In quelle forme di tubercolosi polmonare nelle quali prevale la componente essudativa la reattività cutanea tubercolinica è in genere più elevata che non nelle altre forme.

4° Il miglioramento della malattia tubercolare si accompagna quasi sempre ad una diminuzione della reattività cutanea ed il peggioramento viceversa.

5° Nelle più gravi forme anatomico-cliniche di tubercolosi la reattività cutanea non aumenta parallelamente all'attività del processo morboso.

6° Il saggio allergometrico, specialmente se ripetuto in serie, serve senza dubbio a rendere più completo il giudizio clinico, permettendo una conoscenza più diretta di almeno alcuni dei poteri reattivi dell'organismo. Ciò nonostante, ai risultati del saggio allergometrico anche eseguito periodicamente in uno stesso individuo non deve essere attribuito valore prognostico assoluto, perchè la reattività cutanea può variare indipendentemente dalle condizioni morbose.

RIASSUNTO

Gli AA. hanno eseguito, servendosi di una sostanza ad elevata reattività tubercolinica, (M. D. C. Ter.), prove allergometriche in soggetti adulti normali e in soggetti tubercolosi, studiando, in un certo numero di malati, le variazioni di questa reattività a distanza di tempo, in rapporto alle condizioni del processo tubercolare. Dalle loro ricerche è risultato che: è possibile con preparati ad elevata attività tubercolinica stabilire con esattezza il grado di reattività cutanea in cui si trova un individuo al momento del saggio allergometrico; gli individui allergici senza segni di malattia tubercolare hanno una reattività cutanea nettamente inferiore a quella degli individui malati di una qualsiasi forma di tubercolosi; nelle forme di tubercolosi polmonare in cui prevale la componente essudativa, la reattività cutanea alla tubercolina è in genere più elevata che nelle altre forme; nelle più gravi forme anatomo-cliniche di tubercolosi la reattività cutanea non aumenta parallelamente all'attività del processo morboso; il miglioramento della malattia tubercolare si accompagna quasi sempre a una diminuzione della reattività cutanea e il peggioramento viceversa; il saggio allergometrico, specie se ripetuto in serie, serve a rendere più completo il giudizio clinico sul malato.

RÉSUMÉ

Les Auteurs ont effectué, en se servant d'une substance à réactivité tuberculinique élevée, (M. D. C. Ter) des recherches allergométriques chez des adultes normaux et chez des tuberculeux; ils ont étudié chez un certain nombre de malades les variations de cette réactivité au bout d'un certain temps, en rapport avec les variations de conditions du processus tuberculeux. De leurs recherches ils ont déduit que: il est possible d'établir exactement, à l'aide de préparations à activité tuberculinique élevée, le degré de réactivité cutanée dans laquelle se trouve un individu au moment de l'épreuve allergométrique: les individus allergiques sans signes de tuberculose possèdent une réactivité cutanée nettement inférieure à celle des individus affectés d'une forme quelconque de tuberculose; dans les formes pulmonaires ou prédomine le facteur exsudatif, la réactivité cutanée à la tuberculine est en général plus élevée que dans les autres formes; dans les formes anatomo-cliniques les plus graves de tuberculose, cette réactivité n'augmente pas parallèlement à réactivité du processus morbide; l'amélioration de la maladie accompagne presque toujours d'une diminution de la réactivité cutanée et vice versa; la réaction allergométrique, surtout si elle est pratiquée en série aide à compléter le jugement clinique sur le malade.

ZUSAMMENFASSUNG

Verff. führten, mit Hilfe einer hochgradig tuberkulinreaktiven Substanz (M. D. C. Ter), allergometrische Versuche in normalen erwachsenen und in tuberkulösen Individuen aus, und untersuchten in einer gewissen Anzahl von Kranken die Variationen dieser Reaktivität nach einer gewissen Zeitdistanz in Bezug auf die Kondition des tuberkulösen Prozesses. Aus ihren Untersuchungen ging hervor: dass es möglich sei durch Präparate mit hoher Tuberkulinaktivität genau den Grad der Hautreaktion eines Indi-

viums in Moment des allergometrischen Versuches festzustellen; allergische Individuen, ohne tuberkulöse Krankheitssymptome zeigen eine deutlich geringere Hautreaktivität als jene, an irgend einer tuberkulösen Form erkrankten; bei jenen Formen der Lungentuberkulose, in denen die exudativen Bestandteile vorwiegen, ist die cutane Tuberkulinreaktivität gewöhnlich höher als bei den anderen Formen; bei den schwersten klinisch-anatomischen Tuberkuloseformen steigt die Hautreaktion nicht parallel zur Reaktivität des Krankheitsprozesses; die Besserung der tuberkulösen Krankheit ist fast immer von einer Verminderung der Hautreaktion begleitet, während man bei einer Verschlechterung das Gegenteil beobachtet. Der allergometrische Versuch dient, besonders in Serien wiederholt, zur Ergänzung der klinischen Beurteilung des Kranken.

SUMMARY

The authors, using a substance of high tuberculinic reactivity (M. D. C. Ter), have carried out allergometric tests in normal and tuberculous adults, studying the variations of this reactivity in various patients over a certain period of time, in relation to the condition of the tb. process. From their study it is evident that: it is possible, with preparations of high tuberculinic activity, to establish exactly the degree of cutaneous reactivity found in an individual at the moment of the allergometrical test; the allergic individual entirely free from tuberculosis has a cutaneous reactivity decidedly less than that of individuals affected by any form of tb. In the forms of pulmonary tb. in which the exudative component prevails, there is generally a higher cutaneous reactivity to tuberculin than in the other forms; in the more serious anatomico-clinical forms of tb. the cutaneous reactivity does not increase parallel to the reactivity of the morbid process; improvement in the tuberculous disease is almost always accompanied by a diminution of the cutaneous reactivity, and vice versa. The allergometric test, especially if repeated in series, makes the clinical evolution of the patient more complete.

BIBLIOGRAFIA

- (1) AYMAN. — J. A. M. A., v. 103, 154, 1934.
- (2) BLAIR, GALLAND. — Am. Rev. Tbc., v. 23, 1, 1931.
- (3) LIEBERMEISTER. — Ergeb. ges. Tbkforschng., B. 6, 73.
- (4) WITH. — Cit. in J. A. M. A., v. 108, 1930, 1937.
- (5) OPIE, MC. PHEDRAN. — Am. Rev. Tbc., v. 14, 347, 1926.
- (6) BRINGS-WALDSTEIN. — Beitr. Klin. Tbk., B. 87, 688, 1936.
- (7) PRETSKI. — Am. Rev. Tbc., v. 33, 370, 1936.
- (8) JOHNSTON, HOWARD, MARONEY. — Am. Rev. Tbc., v. 9, 652, 1934.
- (9) NASTA, BLECHMANN, STANESCO. — Presse méd., 415, 1938.
- (10) NEAL. — Am. Rev. Tbc., v. 32, 326, 1935.
- (11) BONNEVIE, WITH. — Arch. fur Dermat., B. 175, 181, 1937.
- (12) WESTWATER. — Tubercle, v. 14, 548, 1934.
- (13) LONG e COLLAB. — Am. Journ. med. Science, v. 194, 220, 1937.
- (14) LUCACER, D'ALESSANDRO. — Riforma medica, 1932.
- (15) PARODI. — Policlinico, Sez. Pratica, 1121, 1923.
- (16) PARODI. — Presse méd., 845, 1930.
- (17) BANDI, NELLI. — Riv. Patol. Clin. Tbc., v. 6, 423, 1932.
- (18) TREPICCONI. — Riv. Patol. Clin. Tbc., v. 6, 114, 1932.

- (19) VON GRÖER. — Schw. Med. Woch., 1936, 1281.
- (20) ZIRONI. — Boll. Ist. Sieroter. Mil., v.
- (21) BONELL. — Boll. Ist. Sieroter. Mil., v. 15, 399, 1936.
- (22) CHASIS, FUNDARÒ. — Boll. Ist. Sieroter. Mil., v. 16, 494, 1937.
- (23) FLARER. — Boll. Ist. Sieroter. Mil., v. 16, 803, 1937.
- (24) MILLER. — Giorn. Clin. Med., v. 19, n. 4, 1938.
- (25) PEYRER. — Beitr. Klin. Tbk., B. 48, 137, 1921.
- (26) OSSOINIG. — Beitr. Klin. Tbk., B. 64, 652, 1926.
- (27) SCHNIPPENKÖTTER. — Beitr. Klin. Tbk., B. 65, 41, 1926.
- (28) RIGONI, ZANFROGNINI. — Minerva Med., 1937, II, n. 33.
- (29) HOWE. — Am. Rev. Tbc., v. 37, 264, 1938.
- (30) SCHROEDER. — Ergeb. ges. Tbk. forschg., B. 8, 27, 1937.
- (31) NELSON, MITCHELL, BROWN. — Am. Rev. Tbc., v. 37, 286, 1938.
- (32) DADDI, CATTANEO. — Ann. Ist. Forlanini, v. 1, 1, 1937.

58747



~~320234~~

