BIBLIOTECA MEDICA ROMA
MISCELL
S 61
21

CONSORZIO PROVINCIALE ANTITUBERCOLARE DI ASCOLI PICENO
DIRETTORE: DOTT. S. DAMAGGIO

Dott. GIULIO BONANNI
Specialista in tisiologia e radiologia
Direttore del Dispensario di Fermo

Osservazioni cliniche su bambini vaccinati con bacilli morti

ESTRATTO DA « LOTTA CONTRO LA TUBERCOLOSI »
ANNO XI - NUMERO 3 - MARZO 1940-XVIII

STABILIMENTO TIP. « EUROPA » - ROMA, VIA S. MARIA DELL'ANIMA, 45

CONSORZIO PROVINCIALE ANTITUBERCOLARE DI ASCOLI PICENO
DIRETTORE: DOTT. S. DAMAGGIO

Dott. GIULIO BONANNI
Specialista in istologia e radiologia
Direttore del Dispensario di Fermo

Osservazioni cliniche su bambini vaccinati con bacilli morti

ESTRATTO DA «LOTTA CONTRO LA TUBERCOLOSI»
ANNO XI - NUMERO 3 - MARZO 1940-XVIII

STABILIMENTO TIP. «EUROPA» - ROMA, VIA S. MARIA DELL'ANIMA, 45

Il problema della lotta contro la tubercolosi, nato dalla necessità di porre un argine al male invadente attraverso la ricerca sistematica del malato iniziale e la guerra al contagio, ha raggiunto un perfezionamento quasi completo nel campo curativo assistenziale, ma non ha però camminato di pari passo, anzi è rimasto alquanto trascurato, il problema della difesa sociale preventiva.

Nel periodo dell'êra attuale che tante iniziative ha visto fiorire a beneficio della salute del popolo e specialmente a vantaggio dei bambini alla cui difesa integrale è oggi giustamente orientata la lotta antitubercolare, ogni sforzo che costituisca un contributo sia pur modesto alla soluzione del problema che è stato posto all'ordine del giorno è, più che giustificato, doveroso.

Dei mezzi finora studiati per prevenire il male ribelle, quello che tende a provocare nell'organismo umano fin dai primi giorni di vita uno stato di resistenza specifica all'infezione tubercolare costituisce indubbiamente il mezzo più facile e dovrebbe quindi essere di estesa attuazione.

La possibilità di una vaccino-profilassi antitubercolare è sorta da quando MARAGLIANO affermò l'esistenza, nell'organismo infettato dal bacillo, di un movimento immunitario. Tale principio accolto dapprima con freddezza venne riconosciuto esatto e largamente applicato nel campo della profilassi antitbc. infantile. Ma il cammino fu assai lento e difficile perchè i vari sperimentatori, che dal giorno in cui R. KOCH segnalò l'azione patogena del bacillo avevano nei laboratori di tutto il mondo atteso a ricercare l'esistenza della immunità tubercolare, non videro i loro sforzi coronati dal successo. Ciò perchè, afferma MARAGLIANO, non avevano curato tutte le condizioni di riuscita dell'esperimento. MARAGLIANO, come clinico, aveva pensato che l'infezione accidentale, quale è quella che si ha nell'uomo, non avviene con grandi quantità di bacilli, come si faceva dagli sperimentatori, ed aveva pure riflettuto che l'immunizzazione non poteva essere immediata ma doveva essere lenta, gradualmente progressiva che non avrebbe potuto difendere l'organismo che nel momento del suo pieno sviluppo. In conseguenza di ciò il MARAGLIANO in lunghe esperienze dimostrò le stigmate del movimento immunitario e stabilì il tempo necessario a raggiungere il suo acme che dimostrò avvenire dopo il secondo mese dalla vaccinazione. Questi fatti fecero a lui concepire il disegno di creare nell'uomo in modo artificiale uno stato immunitario o di rafforzarlo ove già esistesse al punto da metterlo in grado di difenderlo dall'azione morbigena dei bacilli. Questi bacilli noi sappiamo che penetrano nella maggior parte degli individui ove la capacità che ha l'organismo di distruggerli e di digerirli fa sì che da essi derivi un utile movimento di difesa contro nuove infezioni tubercolari.

La storia epidemiologica della tbc., come prima ha rilevato SANARELLI, ha ormai ben insegnato che quando il germe giunge in ambienti umani dove non è mai penetrato e trova organismi vergini li stermina con forme generalizzate ed acute della malattia, mentre ciò non avviene dove il bacillo circola ed infetta, e dove la maggior parte delle persone sono più o meno resistenti per cui difficilmente ammalano e se ammalano hanno forme lente e localizzate.

Il principio della vaccinazione antitbc. così

posto, provocò, com'era naturale, discussioni, studi, esperienze numerose da ogni parte.

I primi studi furono quelli della scuola italiana la quale, dopo avere intraveduto il principio della immunità tbc., segnalò e fissò i rapporti tra immunità ed allergia e li ritenne in intima connessione tra loro come due espressioni dello stesso processo.

Le più recenti indagini eseguite dalla scuola italiana per chiarire i rapporti tra potere tossico ed immunizzante dei bacilli hanno potuto dimostrare che le colture, i filtrati di esse, i bacilli lavati e non lavati hanno potere immunizzante. Questi materiali si comportano differentemente a seconda che sono vivi o morti. Se vivi dànno, nelle dosi infinitesimali usate, uno stimolo spiccato al movimento immunitario, ma l'ascesa di esso e la sua durata sono in relazione (Figari-Sivori) al tempo in cui questi germi riprendono la loro attività tossica e riproduttiva.

La prova dell'infezione sperimentale riesce positiva nel dimostrare un aumento di resistenza: questa però ha una durata non lunga e si determinano in seguito fenomeni di disseminazione tubercolare che si rivelano all'autopsia. Se trattasi di bacilli morti si dimostrano assai poco attivi nel determinare nello stesso periodo di tempo lo stesso grado di movimento immunitario, però non essendo in loro la possibilità di riprodursi e di avere un ricambio consentono una sufficiente difesa immunitaria tanto da permettere una maggiore resistenza alla infezione sperimentale ed un quadro alla autopsia molto tenue rispetto ai controlli e agli animali trattati con bacilli vivi. Queste esperienze ci indicano, in conclusione, secondo Figari-Sivori, l'azione patogenetica svolta dal bacillo sul terreno organico a mezzo del corpo bacillare nella sua parte così chiamata aderente ed a mezzo del suo involucro formato dai suoi secreti aventi carattere di diffusibilità e che comprendono le cosidette esotossine.

Quando il germe penetra nei tessuti ed ivi svolge la sua vita, per mezzo dei veleni diffusibili (ricambio) crea le varie espressioni della infiammazione tubercolare; questo stimolo sentito dai tessuti determina in essi una reazione che induce la produzione di quella attitudine reattiva che si designa col nome di movimento immunitario. I principî di reazione determinatisi non svolgono però azione di difesa nel vero senso della parola in quanto non aumentano sufficientemente la resistenza dell'organismo di fronte all'infezione sperimentale. Essi rappresentano soltanto l'espressione della partecipazione organica all'offesa. Quando invece il germe muore e viene disgregato oppure viene artificialmente immesso nei tessuti morti, questi tessuti molto lentamente risentono lo stimolo apportato dal bacillo e rispondono con la produzione di materiali effettivamente difensivi in quanto aumentano in modo più spiccato la resistenza all'infezione sperimentale negli animali così trattati.

Tutto ciò dimostra che la reale difesa è determinata prevalentemente dai materiali che costituiscono il germe ossia dalle sostanze cosidette aderenti. Esperienze fatte fin dal 1924 da Zinsser e Peroff, citati da Sivori, avevano contribuito a lumeggiare i rapporti tra potere tossico e allergizzante dei prodotti bacillari. Questi dimostrarono che i bacilli morti possono preparare le cavie ad essere suscettibili del fenomeno di ipersensibilità anche quando questi germi siano stati portati precedentemente a 100°; successivamente Zessan (citato da Sivori) ottenne pure sensibilità cutanea nelle cavie usando bacilli morti. Nakayama provando, dopo lungo tempo, la cutireazione in animali trattati con germi morti ottenne reperti positivi anche dopo 200 giorni. La stessa esperienza di H. Langer dimostra la possibilità di ottenere la ipersensibilità tubercolinica nelle cavie trattate con bacilli morti e che essa persiste dopo 5 mesi. Lo stesso autore ha notato l'identico contegno nei bambini lattanti. Questa osservazione è importante perchè ci dà la prova della possibilità di ottenere allergia tbc. con bacilli morti non solo negli animali ma anche nell'uomo. Se del resto riflettiamo (Sivori) al come può prodursi il fatto allergia e alle sostanze che la possono provocare viene naturale dovere ammettere che tanto il bacillo vivo che il morto hanno facoltà di determinarla. E' noto che sono le frazioni proteiche del bacillo suscettibili di dare luogo ad una sensibilità tubercolinica e che praticamente non è difficile di sensibilizzare un animale con delle frazioni proteiche del germe alla

stessa stregua di quello che si ottiene con i bacilli viventi considerati oggi i soli efficaci a dare una immunità antitubercolare mentre si nega ai bacilli morti qualsiasi valore immunizzante. Ma se si osservano i fatti nel loro reale svolgimento il MARAGLIANO autorevolmente aggiunge: « Perchè si deve legare alla presenza del germe la qualità di antigene e togliere o per lo meno mettere in dubbio la identica capacità al bacillo morto quanto è ormai ampiamente dimostrato che il germe nei tessuti per azione dei tessuti stessi muore e che morto è capace di provocare con la stimolazione determinata dai suoi stessi componenti il movimento immunitario la cui prima espressione è appunto il fenomeno allergico dato dalla sensibilità tubercolinica? ».

Il germe allo stato vivo non può dare stimolo di reazione che per mezzo dei veleni derivanti dal suo ricambio; la funzione sua essenziale è quella della riproducibilità. Quando muore solo allora si costituisce l'antigene tubercolare nella sua completezza e nella sua reale figurazione perchè la dissoluzione del corpo bacillare che si svolge in virtù delle attività fermentative sia lipolitiche che proteolitiche mette a contagio con gli elementi cellulari periambientali il contenuto del germe. I principî tossici che ne derivano rappresentano i reali stimoli della produzione di quei mezzi che nella concezione immunitaria vengono identificati col nome di fermenti. Questi, aumentando di numero, elevano l'attitudine difensiva dell'organismo e nel tempo stesso aumentano la resistenza dei tessuti al processo infettivo. Le documentazioni sperimentali date dagli studiosi sopranominati stanno a sostegno di questa concezione in quanto, pur essendo dirette a dimostrare la possibile attuazione del fenomeno dell'ipersensibilità tubercolinica anche con germi morti in luogo dei vivi, dimostrano che l'inizio stesso del fenomeno allergico si verifica per mezzo delle cosidette frazioni proteiche derivate dalla disintegrazione del bacillo. E, diversamente da quanto afferma CALMETTE, che l'allergia non è una manifestazione dell'immunità, noi dobbiamo ritenere, secondo la scuola di MARAGLIANO, che nel concetto di allergia può essere compreso anche quello di immunità poichè l'allergia compendia in sè tutte le proprietà reattive organiche dal fenomeno dell'ipersensibiliaà tubercolinica sino al fenomeno della raggiunta maggiore resistenza organica. Ciò malgrado si continua ancora a ritenere da più parti che per creare fenomeni di ipersensibilità tubercolinica sia necessario l'esistenza di bacilli vivi nell'organismo perchè le più moderne concezioni sulla resistenza antitubercolare acquisita hanno portato ad ammettere che essa è in dipendenza di una premunizione che si manifesta in seguito allo stabilirsi di un particolare stato allergico generato dalla presenza di bacilli vivi. La base sperimentale di questa concezione è costituita dal noto fenomeno di Koch, mentre osservazioni cliniche-epidemiologiche formano il fondamento nella patologia umana.

Già il PÉHU e DUFOURT, osservando la diversa condizione immunitaria in cui vengono a trovarsi di fronte alla infezione tubercolare la nostra razza bianca e certe razze di colore che vivono lontano dai contatti della civiltà, hanno fatto rilevare come esiste per la razza bianca una relativa immunità mentre nelle altre razze si nota attraverso le manifestazioni della malattia l'assenza di ogni difesa.

Il NÈGRE, BOUQUET e VALTIS avevano constatato come l'iniezione di prodotti tubercolari determini negli animali una particolare resistenza all'infezione virulenta, così il CALMETTE e VALTIS avendo iniettato un filtrato di essudato di peritonite tbc. avevano trovato che esso conferiva agli animali una speciale resistenza di fronte all'infezione virulenta.

Da ciò nacque il concetto che l'immunità fosse legata all'infezione e le opinioni in contrasto hanno portato, nel campo delle applicazioni pratiche, numerosi metodi di vaccinazione preventiva dei quali due principalmente hanno attirato l'attenzione di tutti gli studiosi: il metodo con bacilli vivi e quello con bacilli morti.

Il primo chiamato B.C.G., di origine bovina, vivo, attenuato dopo una lunga serie di trapassi, durati 13 anni, sopra patate impregnate di bile di bue e glicerinate al 5 %.

Il secondo costituito da bacilli tratti da culture virulente uccisi al calore a 120° ben triturati e frammischiati a glicerina.

Ammessa la possibilità della vaccinazione an-

titubercolare a nessuno poteva sfuggire il suo grande valore sociale. Era però necessario innanzi tutto dimostrare la sua innocuità e poi la sua efficacia nella premunizione della tbc.

La vaccinazione col B.C.G., sebbene nata molti anni dopo di quella italiana, trovò più facile accoglienza e più estesa applicazione nella pratica e destò per conseguenza più interesse da parte degli studiosi di tutto il mondo. Autori francesi e rumeni furono i primi a essere favorevoli a tale metodo che, secondo essi, aveva diminuito la mortalità per tbc. dal 25 % all'1 %. Si espressero pure favorevolmente al metodo altri autori spagnoli, belgi, bulgari e greci. Successivamente però alcuni autori francesi, italiani e tedeschi, fondandosi sulle loro esperienze e sui principî teorici, si mostrarono sfavorevoli all'uso di un tale metodo, per la possibilità del B.C.G. di fissarsi su organi delicatissimi come le meningi. Il Lemaire, Debré e Lelong, Scheel, Wallgren, Huber, Talliens e Lignières hanno riferito casi di meningite tubercolare e di altre localizzazioni tbc. osservate in bambini nei primi mesi di vita a breve distanza dalla vaccinazione col metodo Calmette.

Un tale metodo a Francioni « non era apparso del tutto innocuo »; per Pincherle l'innocuità del metodo era subordinata all'osservanza delle cautele volute da Calmette. Pacchioni, parlando della vaccinazione dei figli di genitori tubercolotici, dice che nei soggetti in stato allergico congenito la vaccinazione col B.C.G. può agire in senso meningotogeno perchè fa intensificare la situazione allergica in modo che possono avvenire cospicui fatti flogistici nelle meningi anche per opera di pochi o poco virulenti bacilli tubercolari. Petragnani osserva che la vaccinazione nei nati da madri tbc. che eventualmente si trovino in stato di allergia per l'avvenuto passaggio transplacentare di virus, potrebbe riuscire oltrechè inutile anche dannosa qualora l'ultravirus ereditario, anzichè aver svolto un'azione immunizzante, avesse generato invece, secondo i recenti studi dello Zironi, uno stato di maggiore recettività.

Una maggiore particolare sensibilità al B.C.G. da parte di organismi portatori di virus filtrabile tbc. l'avrebbero riscontrata Léon Tixier e Viala in bambini che dopo somministrazione di vaccino B.C.G. presentarono disturbi intestinali piuttosto gravi, talora mortali. Scarzella ha potuto di recente osservare che il B.C.G. somministrato per via orale in bambini che avevano oltrepassato l'età del neonato, portatori di lesioni spente tanto da non reagire alle prove tubercoliniche e da sfuggire all'esame clinico e radiologico, si è dimostrato capace di riattivare queste lesioni dando luogo a fenomeni immediati e tardivi; le stesse osservazioni avrebbero fatto Gomez e Cantacuzene.

I risultati sperimentali dei diversi studiosi, anche a volerli interpretare nel senso più favorevole, ci portano alla conclusione che la vaccinazione col B.C.G. non ci offre fino ad oggi le garanzie della sua assoluta innocuità quando specialmente venga praticata dove più ve ne sarebbe il bisogno ossia nei bambini figli di genitori tbc., esistendo in essi la possibilità di una trasmissione transplacentare del virus tbc. autorevolmente ammessa dallo stesso Calmette.

Per la sua efficacia poi per la quale è stata invocata l'allergia cutanea non può negarsi che la vaccinazione produca un movimento immunitario in quei casi, però, in cui si ha allergia permanente. Che se questa allergia ha una durata limitata, ciò vuol dire evidentemente che i germi sono stati distrutti dall'organismo ed allora la vaccinazione non è diversa da quella fatta coi bacilli uccisi prima.

Per queste possibilità e sopratutto per il fatto che tutti indistintamente che si occupano dell'argomento sono d'accordo nell'affermare che un vaccino, indipendentemente dal materiale che lo costituisce, per potere essere ammesso nella pratica comune deve rispondere e corrispondere ai due requisiti fondamentali dell'innocuità assoluta e dell'efficacia, molta parte dell'opinione pubblica si è rivolta al vaccino fatto con bacilli morti.

Un trentennio e più di osservazioni e di controlli hanno ormai dimostrato che esso crea nell'organismo un movimento immunitario; le stesse osservazioni hanno confermato che esso è innocuo e su questo non vi può essere discussione; da germi morti irriproducibili è evidente che l'organismo non può soffrire alcun danno.

In questo Dispensario antitubercolare, conforme alle direttive del Consorzio, la vaccinazione profilattica si pratica da vari anni, da quando passava quasi inosservata dalle autorità e prima ancora che il Ministero degli Interni dicesse ufficialmente la sua parola con la sua prima circolare del 10 febbraio 1933-XII ai Prefetti del Regno con cui si pregava di estendere la vaccinazione il più possibile affinchè potesse divenire valido aiuto nella lotta contro la tubercolosi.

Attualmente la vaccinazione ha ricevuto un grande impulso per l'opera benemerita della Direzione Generale della Sanità che ha assunto il patronato di questo mezzo preventivo che nato in Italia si è diffuso in tutto il mondo. Con ciò la concezione del nostro MARAGLIANO è entrata nella fase veramente esecutiva, essendo stati riconosciuti i principî da lui strenuamente affermati da oltre mezzo secolo.

Delle diverse centinaia di vaccinazioni fatte in questo Dispensario, sugli esiti delle quali non potrei dare alcun giudizio per l'impossibilità pratica di un controllo, trattandosi di bambini nella maggior parte provenienti dai 44 comuni della zona, desidero particolarmente riferire su un numero di casi ristretto, circa 50, appartenenti ai comuni di Montappone e Massa Fermana ove l'infezione tbc. ha dato in questi ultimi anni più numerose manifestazioni. Questi casi mi sono proposto di seguire e studiare e con la collaborazione attiva dei colleghi BARBIERI, CARDARELLI e SERAFINI, medici condotti dei Comuni, li ho potuti tenere in osservazione per un periodo di oltre 5 anni così da poter raccogliere qualche elemento utile per avere un criterio approssimativo sul valore pratico della vaccinazione. Ho detto « approssimativo » perchè le condizioni nelle quali si sono svolte le osservazioni, come è facile desumere, non sono state quelle ideali da garantire una valutazione precisa rispondente in modo assoluto alle esigenze di una documentazione scientifica rigorosa.

Sono a tutti note le difficoltà di ogni genere che si incontrano nell'attuazione di tali ricerche specie quando si praticano al di fuori di un Istituto adatto e non fa meraviglia il conoscere che la maggioranza degli autori non sono riusciti a mettere in pratica la raccomandazione di CALMETTE di isolare i vaccinati per almeno sei settimane dopo la vaccinazione allo scopo di tenere i bambini lontani da ogni possibile causa di contagio fino allo stabilirsi di una eventuale immunità.

Queste diverse difficoltà hanno forse contribuito a fare interpretare con poca fiducia i risultati delle vaccinazioni antitbc. che solo quando saranno attuate su larga scala potranno consentire un giudizio veramente sicuro. Le nostre ricerche sono state eseguite su bambini, previo esame clinico e radiologico e prova tubercolinica, scelti in prevalenza tra quelli con carattere di disposizione costituzionale o appartenenti a famiglie tubercolose o sospette ma esenti da lesioni tbc. in atto.

Il materiale adoperato è stato il vaccino Maragliano e il modo di applicarlo è stato per scarificazione cutanea.

Seguendo gli insegnamenti del Maestro, il quale consiglia di fare 2 o 3 innesti, per garantire una immunizzazione di maggior durata, dopo eseguita la prima vaccinazione abbiamo atteso un mese per ripetere la seconda vaccinazione e qualche volta è stato possibile anche ripetere la terza, trascorso un mese dalla seconda. Trascorsi 100 giorni, epoca in cui dovrebbe iniziarsi il movimento immunitario, i vaccinati sono stati tutti sottoposti di nuovo alla prova tubercolinica. Successivamente i colleghi BARBIERI, CARDARELLI e SERAFINI hanno avuto cura di non perdere di vista i soggetti dei quali erano stati da me forniti di un apposito elenco nominativo ove poter annotarvi eventuali malattie che potessero incogliere i bambini e tutte quelle variazioni dello stato di salute necessarie ai fini della ricerca. Quando un bambino presentava disturbi di una qualche importanza veniva inviato al Dispensario per il controllo radiologico. L'assistente sanitaria eseguiva la visita domiciliare per segnalare le condizioni igieniche dell'abitazione dei bambini e soprattutto le nuove fonti di contagio familiare. Dopo un periodo di osservazione di oltre 5 anni tutti i vaccinati che si sono potuti rintracciare sono stati ad uno ad uno sottoposti a visita clinica e radiologica i risultati della quale vengono riportati nell'annessa tabella. Da essa si rileva che il numero dei bambini complessivo preso in

ELENCO DEI BAMBINI VACCINATI NEGLI ANNI 1933-34 CON VACCINO MARAGLIANO ED ESITI

COGNOME E NOME	Età	Ambiente famigliare	Risultato dell'esame clinico-radiologico	Cutireazione	1a vaccinazione	2a vaccinazione	3a vaccinazione	Reazione locale dopo vaccinazione	Cutireazione 4 mesi dopo	Stato di salute dopo 5 anni dalla vaccinazione
Cernetti G.	10 m.	Padre affetto da bronchite cronica	negativo	negativa	9-XI-33	2-XI-33	12-I-34	iperemia modica	negativa	Irreperibile per trasferimento della famiglia in altro comune.
Corradetti Ida	10 m.	negativo	negativo	negativa	9-XI-33	20-XII-33	20-I-34	nulla	negativa	Reperto clinico-radiologico negativo. Sta benissimo.
Calamida Antonio	8 m.	negativo	negativo	negativa	20-XI-33	21-XII-33	21-I-34	nulla	negativa	Idem, idem.
Calamida Maria	8 m.	negativo	negativo	negativa	20-XI-33	21-XII-33	21-I-34	iperemia della regione scarif.	negativa	Ha avuto influenza guarita. Ora ottimo stato di salute.
Calamida Maurilio	6 a.	negativo	negativo	negativa	22-XI-33	23-XII-33	21-I-34	scarsa reazione	negativa	Idem, idem.
Calamida Modesto	12 m.	negativo	negativo	negativa	9-XI-33	2-XII-33	12-I-34	nulla	negativa	Idem, idem.
Calamida Primo	7 a.	negativo	linfoghiandole piccole latero-cervicali - es. raggi negativo	negativa	20-XI-33	22-XII-33	12-I-34	iperemia e varie vescicole piccole con pus	positiva	Ha avuto influenza. Es. ragg. neg. Ora gode ottimo stato di salute.
Ercoli Zena	9 m.	negativo	buono sviluppo generale - es. raggi negativo	negativa	19-XI-33	21-XII-33	12-I-34	lieve iperemia della zona scarif.	negativa	Idem, idem.
Fioretti Italo	8 m.	negativo	nulla da rilevare	negativa	19-XI-33	21-XII-33	12-I-34	lieve esantema morbilliforme su tutto il corpo — iperemia nella zona scarif.	positiva	Idem, idem.
Fermani Piero	8 m.	negativo	negativo	negativa	20-XI-33	2-XII-33	12-I-34	iperemia della zona scarif. con qualche pustoletta	positiva	Ha avuto morbillo. Ora sta benissimo. Esame raggi negativo.
Forti Antonio	6 a.	negativo	stato di deperimento - esame raggi negativo	negativa	22-XI-33	24-XII-33	12-I-34	lieve arrossamento della zona scarif.	negativa	Reperto radiologico negativo. Stato di salute buono. Ebbe varicella di cui guarì.
Grasselli Nello	12 m.	padre e sorella + tbc. polmonare	aumento ombra ilo destro	positiva	—	—	—	—	—	Escluso dalla vaccinazione.
Grasselli Costantino	5 a.	idem	calcificazioni ilari a destra	positiva	—	—	—	—	—	Idem.
Grasselli Sterno	3 a.	idem	negativo	negativa	29-XI-33	1-XII-33	12-I-34	discreta iperemia della zona scarificata	negativa	Reperto radiologico negativo. Stato di salute buono.
Jannini Ave	12 m.	fratello affetto da tbc. polm.	negativo	negativa	28-X-33	1-XII-33	12-I-34	scarso arrossamento dei punti scarif.	negativa	Idem, idem.
Lattanzi Giacomo	7 a.	un fratello affetto da polisierosite	ombre ilari lievemente aumentate	negativa	30-X-33	2-XII-33	12-I-34	iperemia fugace	negativa	Idem, idem.
Lattanzi Remo	19 m.	un fratello affetto da tbc.	negativo	negativa	12-XI-33	2-XII-33	12-I-34	iperemia con qualche pustola	positiva	Idem. Gode ottima salute.
Mazzoni Francesco	8 m.	padre affetto da tbc. polm.	aumento ombra ilo destro	positiva	—	—	—	—	—	Escluso dalla vaccinazione.
Menicucci Umberto	8 m.	madre + di tbc. polm.	negativo dispeptico	positiva	—	—	—	—	—	Idem.
Miti Giovanna	6 a.	sorella affetta da tbc.	negativo	positiva	—	—	—	—	—	Esclusa dalla vaccinazione.
Miti Pasqualina	4 a.	madre + di tbc. polm., sorella affetta da tbc.	complesso primario calcificato a destra	positiva	—	—	—	—	—	Idem.
Miti Virgilio	8 m.	una cugina affetta da tbc. non convivente	negativo	negativa	23-XI-33	25-XII-33	—	iperemia con alcune pustolette	positiva	Reperto radiologico negativo. Ha avuto morbillo, poi è stato sempre bene.
Mazzoni Umberto	7 g.	padre affetto da tbc. polm.	negativo	negativa	23-XII-33	15-I-34	—	scarsa iperemia	negativa	Idem. Poliomielite ant. acuta con esiti.
Nori Umberto	6 a.	negativo	negativo	negativa	22-XI-33	24-XII-33	—	leggero arrossamento	negativa	Idem. Ottimo stato di salute.
Porfiri Felice	1 a.	negativo	negativo	negativa	19-XI-33	21-XII-33	—	lieve iperemia	negativa	Idem., idem. Ebbe morbillo.
Rastelli Elvira	5 a.	padre affetto da pleurite	negativo	negativa	13-XI-33	21-XII-33	—	iperemia con varie pustolette	positiva	Idem, idem. Ha avuto elmintiasi intestinale, da allora null'altro.
Rastelli Luigi	5 a.	idem	raggi negativi	negativa	13-XI-33	21-XII-33	—	intensa iperemia seguita da pustolette gialastre	positiva	Idem, idem.
Romagnoli Gino	7 a.	negativo	veget. adenoidi	negativa	20-XI-33	21-XII-33	—	lieve iperemia	negativa	Idem, idem.
Romagnoli Maria	6 a.	negativo	negativo	negativa	19-XI-33	21-XII-33	—	nulla	negativa	Idem, idem.
Santucci Luciano	6 a.	negativo	negativo	negativa	22-XI-33	23-XII-33	—	iperemia fugace	negativa	Idem, idem.
Scaccia Enrico	6 a.	negativo	negativo	negativa	22-XI-33	23-XII-33	—	debole arrossamento	negativa	Perduto di vista.
Santucci Marcello	6 a.	negativo	esiti di empiema destro	negativa	19-XI-33	22-XII-33	—	iperemia fugace	negativa	Reperto rad. negativo per tbc. Gode buona salute.
Subissi Antonio	7 m.	negativo	negativo	negativa	20-XI-33	21-XII-33	—	nulla	negativa	Negativo. Sta benissimo.
Sforzini Alessandrina	6 a.	negativo	negativo	negativa	22-XI-33	23-XII-33	—	nulla	negativa	Idem. Gode buona salute.
Santucci Lorenza	3 a.	padre asmatico	negativo	negativa	2-XI-33	12-XII-33	—	discreta iperemia	negativa	Reperto rad. negativo. Gode buona salute. Ha avuto influenza e otite.
Scoccia Ginesio	6 a.	negativo	negativo	negativa	20-XII-33	21-I-34	—	nulla	negativa	Idem. Gode buona salute.
Scoccia Celestina	17 m.	sorella sospetta di tbc.	negativo	negativa	28-XII-33	21-I-34	—	lieve iperemia	negativa	Idem, idem.
Santucci Velia	6 a.	negativo	ha avuto ittero catarrale;	negativa	22-XI-33	24-XII-33	—	nulla	negativa	Idem, idem.
Tesei Giuseppina	6 a.	negativo	piccolo nucleo ilo sinistro	negativa	22-XI-33	23-XII-33	—	iperemia	negativa	Idem, idem.
Tamburrini Antonia	2 a.	nonno affetto da asma	raggi negativi enterocolite	negativa	2-XI-33	23-XII-33	—	notevole iperemia con qualche pustoletta	positiva	Idem, idem. Ebbe morbillo, poi più nulla.
Tamburrini Luigi	5 a.	idem	negativo	negativa	2-XI-33	12-XII-33	12-I-34	lieve iperemia	negativa	Ha avuto influenza. Reperto radiologico negativo. Ora gode ottima salute.

ELENCO DEI BAMBINI VACCINATI NEGLI ANNI

COGNOME E NOME	Età	Ambiente famigliare	Risultato dell'esame clinico-radiologico	Cutireazione	1ª vaccinazione
Tamburrini Sesto	4 a.	nonno affetto da asma	negativo	negativa	2-XI-33
Tirabasso Lorenza	6 a.	negativo	anemico	negativa	22-XI-33
Tirabasso Blandina	12 m.	negativo	negativo	negativa	9-XI-33
Tamburini Anna	8 m.	nonno tbc.	negativo	negativa	20-XI-33
Tamburini Tullia	7 m.	idem	negativo	negativa	20-XI-33
Tarulli Filoteo	6 a.	negativo	gracilità esame raggi negativo	negativa	20-XI-33
Tarulli Luigi	17 m.	negativo	negativo	negativa	19-XI-33
Vita Anita	6 a.	negativo	negativo	negativa	22-XI-33
Vecchi Nicola	6 a.	negativo	negativo	negativa	22-XI-33
Valeri Maria	6 a.	negativo	negativo	negativa	22-XI-33
Miti Emilio	11 m.	una cugina tbc. polm.	pallido es. rad. negativo	negativa	23-XI-33

esame è stato di 52, che sei di essi hanno presentato la cutireazione positiva e sono stati esclusi dalla vaccinazione. Dei rimanenti 46, tutti vaccinati, la reattività alla tubercolina, eseguita dopo circa 100 giorni dalla vaccinazione, è risultata presente in 11 soggetti (23,90 %). Durante il periodo di osservazione 2 dei vaccinati sono morti per infezione tifoidea, 2 sono stati perduti di vista per cambiamento di residenza delle famiglie, 1 si è ammalato di poliomielite anteriore acuta con esiti, 1 è risultato affetto da adenopatie tracheo-bronchiali, gli altri si sono mantenuti tutti in ottimo stato di salute sebbene qualcuno di essi sia vissuto in ambiente infetto.

Come reazione locale della vaccinazione abbiamo notato talora il semplice arrossamento dei punti scarificati, talora una piccola zona iperemica e la comparsa di punticini biancastri talora sollevati da dar luogo a piccole pustole: queste all'esame microscopico hanno dimostrato la presenza di corpuscoli bianchi, di cellule epiteliali e qualche bacillo.

Esauritosi il processo reattivo qualche volta abbiamo notato nella zona scarificata piccoli noduli del derma che starebbero a rappresentare i focolai di infezione cutanea contenenti bacilli morti da cui passerebbero in circolo materiali antigeni.

La ripetizione della vaccinazione, come noi abbiamo praticato, non crea inconvenienti di sorta perchè, secondo MARAGLIANO, anche se dovesse intercorrere tra un innesto e l'altro un tempo troppo breve, l'organismo provvede in modo automatico a regolare da sè l'assorbimento del materiale antigene in proporzione al quantitativo dei fermenti di cui dispone. L'utilizzazione del materiale vaccinico si effettua in modo più o meno parziale a seconda dei poteri digestivi dell'organismo. Questo spiega perchè in certi casi non si verifica nemmeno l'arrossamento della zona cutanea dove è stata fatta l'applicazione. I risultati negativi ottenuti da sperimentatori che hanno negato il potere immunizzante dei bacilli morti sarebbero dovuti all'uso di dosi massive di germi mentre è legge fondamentale di immunologia che solo piccole quantità di antigene possono creare un movimento immunitario, si è visto anzi che le piccolissime dosi (VERNONI) sono più attive delle grandi dosi.

La via che abbiamo usata nella vaccinazione (via percutanea) parte dal presupposto che nella pelle risulta essere più rapida e più completa la scissione dell'antigene.

Se si portano infatti a contatto degli elementi cellulari della pelle antigeni specifici, si stimola nel tessuto cutaneo l'avvento di quei fenomeni

1933-34 CON VACCINO MARAGLIANO ED ESITI

2° vaccinazione	3° vaccinazione	Reazione locale dopo vaccinazione	Cutireazione 4 mesi dopo	Stato di salute dopo 5 anni dalla vaccinazione
12-XII-33	12-I-34	nulla	negativa	Reperto radiologico negativo. Trovasi in ottimo stato di salute.
25-XII-33	12-I-34	iperemia discreta	positiva	Stato di salute ottimo. Reperto radiologico negativo.
20-XII-33	21-I-34	scarsa iperemia	negativa	Stato di salute buono. Esame radiologico negativo.
21-XII-33	21-I-34	nulla	negativa	Idem, idem.
21-XII-33	23-I-34	nulla	negativa	Ha avuto morbillo, poi ottimo stato di salute. Esame ragg. neg.
21-XII-33	22-I-34	iperemia intensa	positiva	Deceduto per tifo.
21-XII-33	22-I-34	nulla	negativa	Ha avuto morbillo. Ora condizioni di salute ottime. Es. rad. neg.
25-XII-33	27-I-34	nulla	negativa	Stato di salute buono. Esame raggi negativo.
23-XII-33	27-I-34	arrossamento	negativa	Va soggetto a bronchiti. Reperto radiologico segni di adenopatie tracheobronchiali.
24-XII-33	27-I-34	nulla	negativa	Morbillo. Morta per tifo tre anni dopo la vaccinazione.
25-XII-33	27-I-34	notevole iperemia	positiva	Gode buona salute. Reperto radiologico negativo.

digestivi che sono proprio dei tegumenti cutanei per cui gli elementi cellulari stimolati elaborano fermenti digestivi capaci di trasformare gli antigeni nei loro prodotti ulteriori che, penetrati in circolo, possono entrare a far parte dell'elemento cellulare dei tessuti dei vari organi avviandoli a quello stato di indifferenza verso i veleni batterici che si chiama insensibilità o immunità. Siccome però (FIGARI) come è norma costante che ad uno stimolo l'organismo risponda con una reazione esagerata, avviene una iperproduzione di fermenti specifici i quali verranno versati in circolo arricchendo la compagine organica dei mezzi specifici di difesa.

A mezzo della via cutanea si svolge dunque, secondo MARAGLIANO, un duplice ordine di fatti: il primo, dato dalla trasformazione in aminoacidi degli antigeni che vengono quindi immessi nell'organismo in quello stato in cui possono essere incorporati dai tessuti: il secondo, dato dalla iperproduzione dei fermenti digestivi e dal versarsi di questi in circolo.

Dopo la vaccinazione abbiamo eseguito con cura la ricerca della ipersensibilità tubercolinica perchè ad essa abbiamo dato la maggiore importanza per stabilire gli effetti immediati della vaccinazione. Nei casi positivi abbiamo constatato che essa è più debole di quella che si rileva nei bambini naturalmente infettati. L'abbiamo ricercata prima della vaccinazione per stabilire lo stato allergico del bambino, l'abbiamo ricercata dopo 4 mesi (tempo consigliato dal MARAGLIANO) dalla vaccinazione per constatare l'attività del vaccino.

Su 46 vaccinati lo stato allergico si è dimostrato presente, come abbiamo già detto, in 11 soggetti. Quale interpretazione dobbiamo dare ad essi? Indubbiamente in questi bambini si è avuto assorbimento di vaccino dal quale è derivata la formazione dello stato allergico. Poichè la *vexata quaestio* dei rapporti tra allergia e immunità, secondo le più recenti discussioni, pare vada risolvendosi in favore del concetto che l'allergia rappresenti una componente dello stato immunitario del quale sarebbe la dimostrazione esterna, possiamo dedurre che nei nostri 11 casi essa sia l'espressione di un'attività immunitaria.

Ma poteva questa allergia essere dovuta a infezione accidentale acquisita dato che i bambini non è stato possibile isolarli dopo la vaccinazione? Oltre alla differenza che esiste nelle cutireattività dei bambini infettati naturalmente, ciò avrebbe dovuto avvenire per una coincidenza assai strana, senza dire che un'infezione tbc. avrebbe dato nei nostri bambini qualche segno che invece è completamente mancato. Dobbiamo quindi pensare che l'allergia nei nostri 11

bambini è stata determinata dalla vaccinazione.

Ma il punto fondamentale è quello riguardante l'attività del vaccino. Abbiamo elementi che possano servire ad illuminarci su tale attività? In genere gli autori considerano la proprietà allergizzante, l'influenza sul trofismo del bambino, la morbilità generale e tubercolare. La maggior parte degli autori hanno basato le loro osservazioni sulla morbilità e mortalità dei vaccinati rispetto ai non vaccinati, ma accanto a coloro che hanno accolto tali metodi con favore ed entusiasmo riferendo ottimi risultati, vi sono coloro che hanno sollevati dubbi e critiche. Ottolenghi, che ha eseguite ricerche statistiche accurate, ha potuto trarre questa conclusione: « Non risulta alcuna relazione evidente tra vaccinazione e mortalità generale; in quanto alla mortalità tubercolare l'esiguità dei casi che si verificano d'ordinario nella popolazione considerata e il numero abbastanza limitato dei vaccinati fanno dubitare della possibilità di un giudizio sicuro basato su calcoli statistici per quanto accurati ».

Per gli effetti a distanza della vaccinazione noi abbiamo tenuto conto unicamente dello stato di benessere dei bambini vaccinati rilevato sia durante i 5 anni di osservazione, sia dopo tale lungo periodo alla visita clinica e radiologica praticata a ciascuno di essi.

Se questo stato di benessere rappresenta un indice apprezzabile rispetto alle manifestazioni di un'azione protettiva vaccinale, in verità questo è apparso buono nei nostri vaccinati perchè tra i 46 bambini durante il lungo periodo di 5 anni non si è verificato alcun caso di morte per tubercolosi o di malattia in atto malgrado qualche bambino fosse vissuto in ambiente familiare molto sospetto e la zona di residenza di tutti fosse in modo particolare toccata dalla pandemia tbc.

Concludendo quindi queste nostre scarse osservazioni, possiamo affermare che il vaccino fatto di bacilli morti si dimostra innanzi tutto e sicuramente innocuo, esso crea uno stato allergico in un buon numero di casi, e si può ritenere che esso determini favorevoli ripercussioni nell'organismo infantile, sebbene ci manchino elementi di controllo sicuri per potere giudicare sulla sua reale efficacia. Ciò sarà possibile allorchè la vaccinazione sarà estesa su larga scala in modo totalitario che sola potrà portare a quella conclusione che ora quasi sempre ci sfugge.

Tuttavia abbiamo voluto riferire le nostre benchè incomplete osservazioni perchè i risultati di esse ci spronino a persistere nella prova, specie ora che si possono adottare nuovi antigeni vaccinanti più attivi (anatubercolina Petragnani) che alla lotta preventiva contro la tbc. hanno aperto un orizzonte di migliori speranze.

BIBLIOGRAFIA

Borghi: *Le basi biologiche dell'immunoterapia nella tubercolosi.* « Rinn. Med. », 1939. — Bonanni e Lucentini: *Bacilli morti e potere immunizzante in un nuovo metodo di vaccinazione antitbc.* « Sanatorium », 1938. — Calmette: « Revue de la tuberculose », 1930. — Id.: *La vaccinazione antitubercolare col B.C.G. nei varî paesi fuori della Francia.* « Policlinico », 1931. — Cannata: *In tema di vaccinazione antitbc.* « Riv. Sanitaria Siciliana », 1930. — Faggioli: *Osservazioni clinico-statistiche su bambini vaccinati col B.C.G. e col vaccino Maragliano.* « Riv. Clin. e Pat. della tuberc. », 1938. — Figari: *Natura degli anticorpi.* Corso malattie tubercolari, Genova, 1933. Id.: *Etiologia e profilassi delle malattie tbc.* Corso di perfez., Genova, 1934. — Figari e Sivori: *Nuove vedute sul meccanismo immunitario.* « Rinn. Med. », 1932. — Maragliano: *Immunità ed allergia.* Congresso intern. della tubercolosi, Aja, 1932. — Id.: *Il « primum movens » del movimento immunitario.* « Riv. Pat. e Clin. della tubercolosi », 1933. — Id.: Comunicazione alla Federazione italiana lotta contro la tbc., Sez. Ligure, 1933. — Malossi-Minghini: *Sulla vaccinazione antitubercolare preventiva col B.C.G.* « Riv. Pat. Clin. della tubercolosi », 1931. — Ninni: *Vaccinazione antitubercolare col metodo Calmette.* « Giorn. Batter. e Immun. », 1930. — Petragnani: « Bollettino Istituto Sieroter. Milanese », 1928. — Id.: « Annali d'Igiene », 1927. — Scarzella: *Eredità tbc. e B.C.G.* « Riv. di Pat. e Clin. della tubercolosi », 1931. — Sivori: *Bacilli tubercolari vivi e morti dal punto di vista allergico e immunitario.* « Rinnov. Medico », 1933.

Riassunto. — *Premesso che l'attuale orientamento della lotta antitubercolare tende sopratutto alla difesa del fanciullo di cui è possibile aumentare la resistenza contro l'infezione tbc., l'A. riferisce le sue osservazioni cliniche fatte su circa 50 bambini vaccinati con vaccino Maragliano nei quali 4 mesi dopo la vaccinazione ha riscontrato l'allergia presente in 11 casi. Dopo un periodo di 5 anni, nei quali sono stati tenuti in osservazione, tutti i vaccinati tranne 5 bambini morti per malattie non tubercolari, sono stati ad uno ad uno sottoposti a visita clinico-radiologica ed è risultato che solo uno era affetto da adenopatia tracheo-bronchiale mentre tutti i rimanenti sono stati trovati in ottimo stato di salute sebbene alcuni di essi fossero vissuti in ambiente familiare sospetto.*

L'A., pur avendo constatato la perfetta innocuità della vaccinazione, non crede di poter trarre un giudizio definitivo sulla efficacia di essa sebbene vi siano elementi che la facciano ammettere. Esprime la convinzione che un tale giudizio potrà sicuramente dare la vaccinazione estesa su vasta scala.

RÉSUMÉ. — *Posé la prémisse que la lutte antituberculeuse actuelle vise surtout à la défense de l'enfant dont on tâche d'augmenter la résistance à l'infection, l'A. relate ses observations cliniques sur 50 enfants vaccinés avec le vaccin Maragliano, dont 11 ont présenté une allergie 4 mois après la vaccination. Après une période de 5 ans, durant lesquels tous, à l'exception de 5 décédés à cause de maladies non tuberculeuses, ont été tenus en observation, l'examen clinique et radiologique de chaque enfant a révélé leur bon état de santé, nonobstant le milieu familial suspect de quelques-uns d'entre eux, sauf un qui se révéla atteint de adénopathie trachéo-bronchiale.*

L'A., tout en ayant constaté la parfaite innocuité de la vaccination, n'estime pas pouvoir tirer un jugement définitif sur l'efficacité de celle-ci, bien que les éléments ne fassent pas défaut. Il exprime toutefois l'assurance que ce jugement pourra certainement être prononcé à la suite d'une vaccination opérée sur une plus grande échelle.

SUMMARY. — *After pointing out that the present trend in the fight against tuberculosis aims at increasing the resistance of the child to tuberculous infection, the A. reports the clinical observations made on 50 children vaccinated with the Maragliano's vaccin, eleven of which showed allergy 4 months afterwards. After 5 years during which all were held under observation, excepted 5 that died because of non tuberculous illness, they underwent clinical and X-ray examination. Only one among them was affected by tracheo-bronchial adenopathy, whereas all other were found in good health, notwithstanding the fact that a certain number has lived in suspected familial surroundings.*

Although the A. could ascertain that the vaccination was quite harmless, he does not think that a final conclusion may be drawn upon the efficiency of it. He believes nevertheless that this may come out of a more extensive application of the vaccination.

ZUSAMMENFASSUNG. — *Nach der Voraussetzung, dass die heutige Orientierung der Bekämpfung der Tbk. hauptsächlich die Widerstandsfähigkeit gegen die Tuberkuloseninfektion beim Kinde zu erhöhen erstrebt, berichtet der V. über eine auf 50 mit Maragliano's Vakzin geimpfte Kinder vorgenommene klinische Untersuchungen. Nach 4 Monaten wurde bei 11 Kindern eine Allergie wahrgenommen. Nach 5 Jahren, in welchen alle geimpften Kinder, mit Ausnahme von 5, die inzwischen wegen nicht tuberkuloser Krankheiten gestorben waren, unter Beobachtung behalten wurden, sind alle einer klinisch-roentgenologischen Untersuchung untersetzt worden. Es ergab sich, dass nur eines davon mit einer Adenopathie der Luftröhre und der Bronchien befallen war, während alle anderen in besten Gesundheitsverhältnissen sich befanden, trotzdem viele davon in einem verdächtigen Milieu gelebt hätten. Obwohl der V. die vollkommene Unschädlichkeit der Vakzination wahrnehmen konnte, glaubt er kein endgültiges Urteil über deren Wirksamkeit daraus entnehmen zu können, auch wenn die dazu nötigen Element nicht fehlen dürften. Er zweifelt aber nicht, dass ein solches Urteil die Folge einer in ausgedehntem Masse vollführter Vakzination sein wird.*

58966

BIBLIOTECA MEDICA ROMANA

~~336552~~