



9510

ISTITUTO NAZIONALE FASCISTA DELLA PREVIDENZA SOCIALE  
OSPEDALE SANATORIALE « BERNARDINO RAMAZZINI » - ROMA

DIRETTORE: PROF. FEDERIGO BOCCHETTI

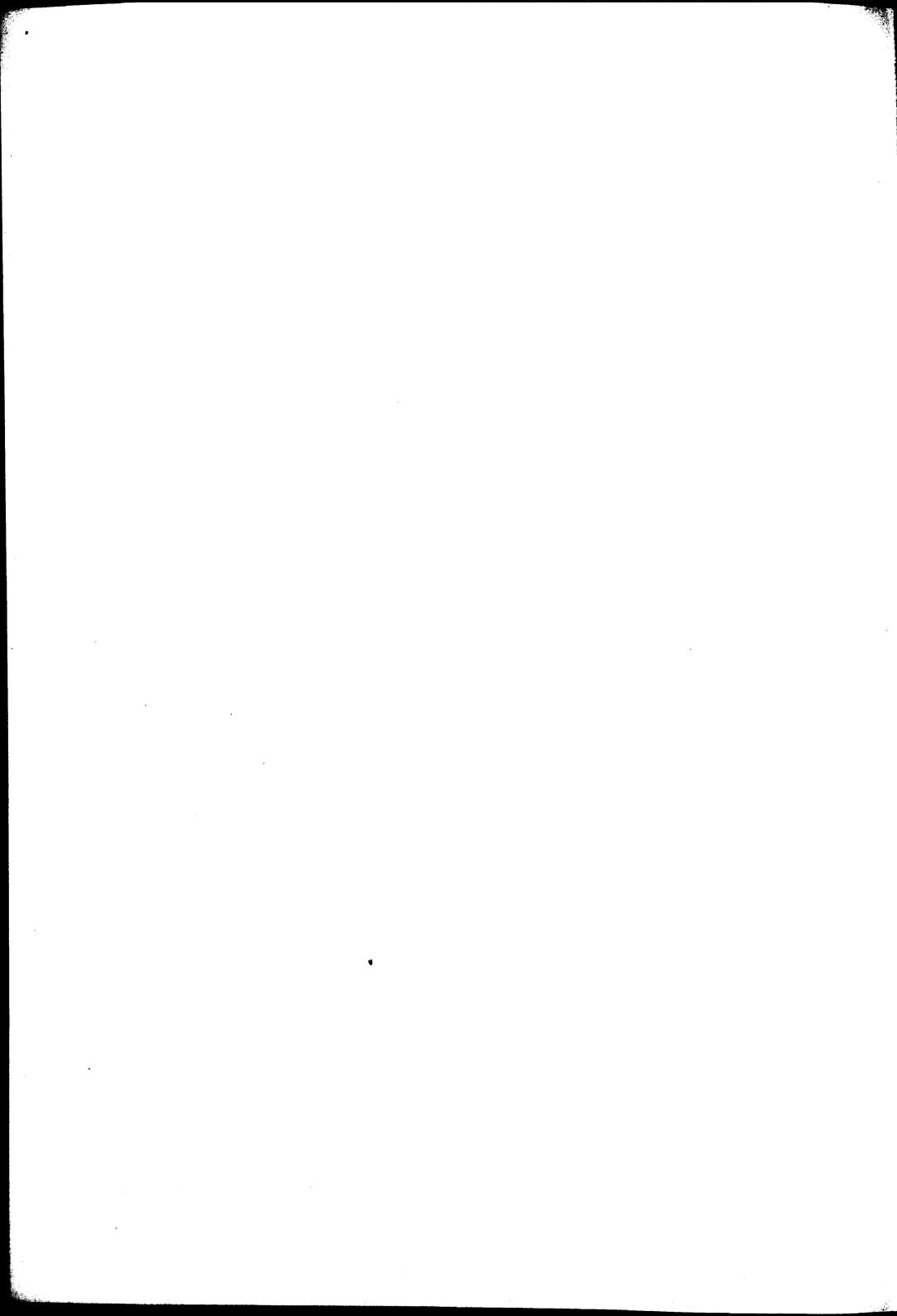
Dott. MARIO DE MARCHI

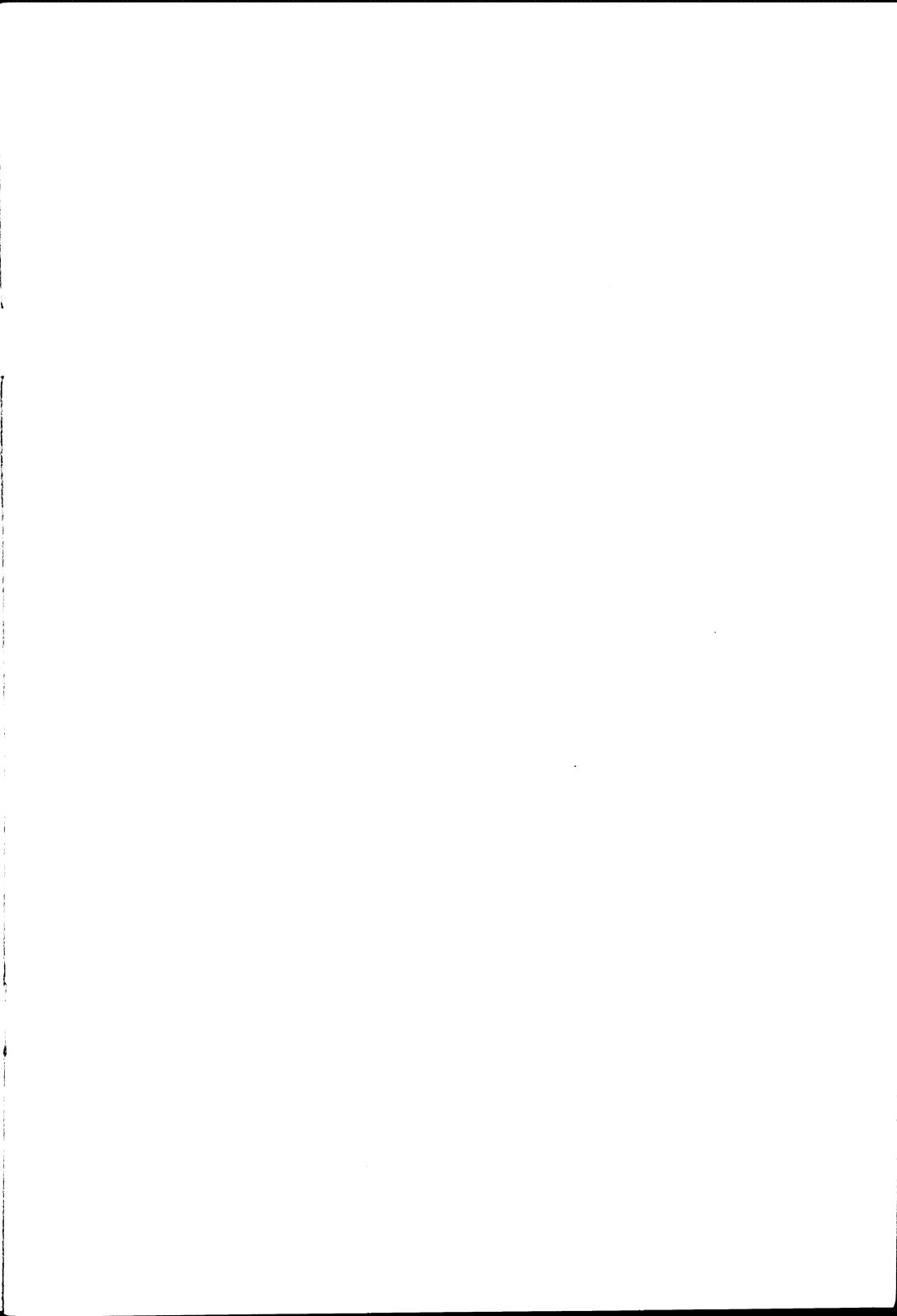
# **Modificazioni nei risultati di alcune ricerche sierologiche per la tubercolosi, durante le varie fasi della intradermoreazione alla tubercolina**

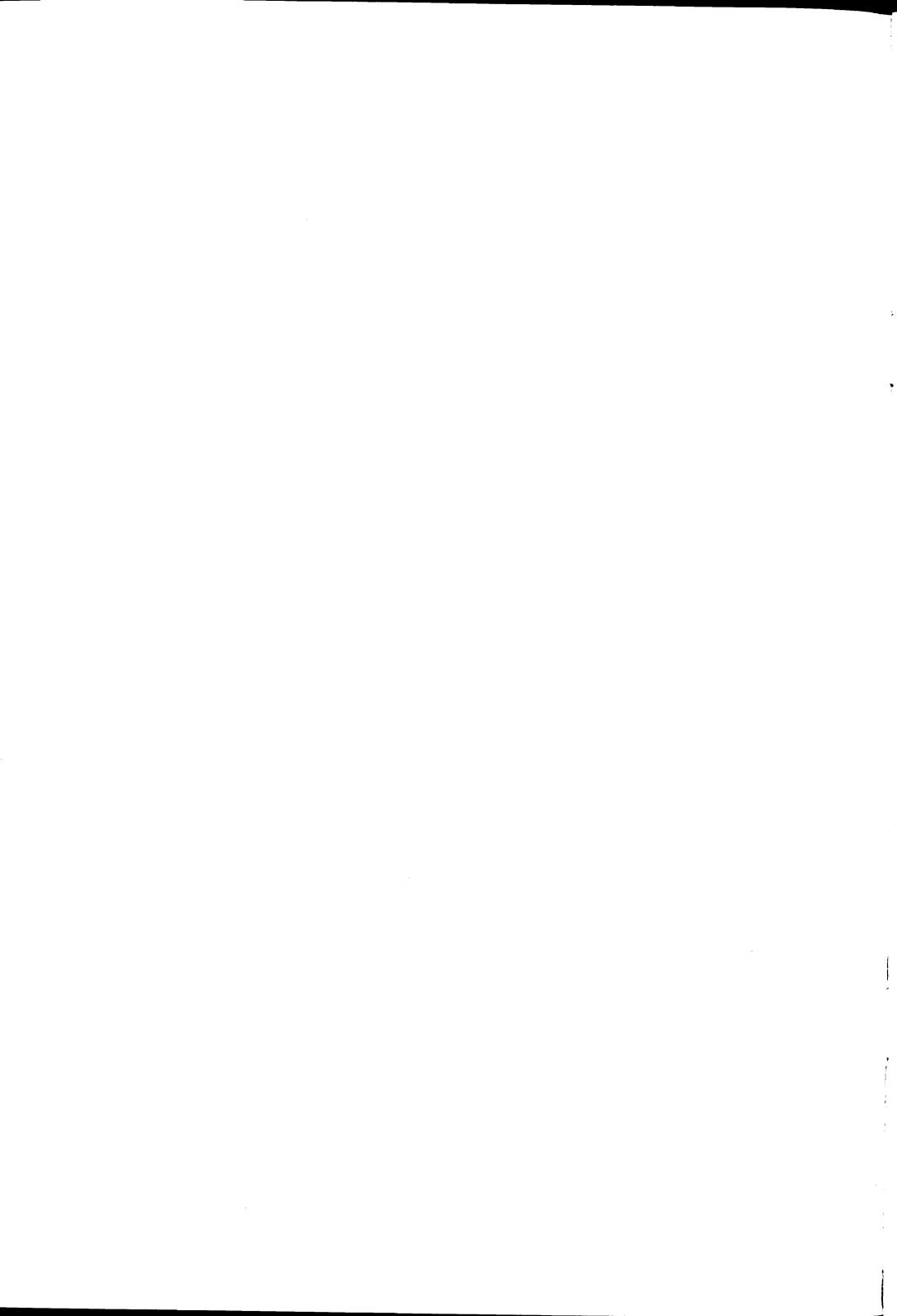
Estratto da "Lotta contro la tubercolosi .."  
Anno XI, n. 2, febbraio 1940-XVIII



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







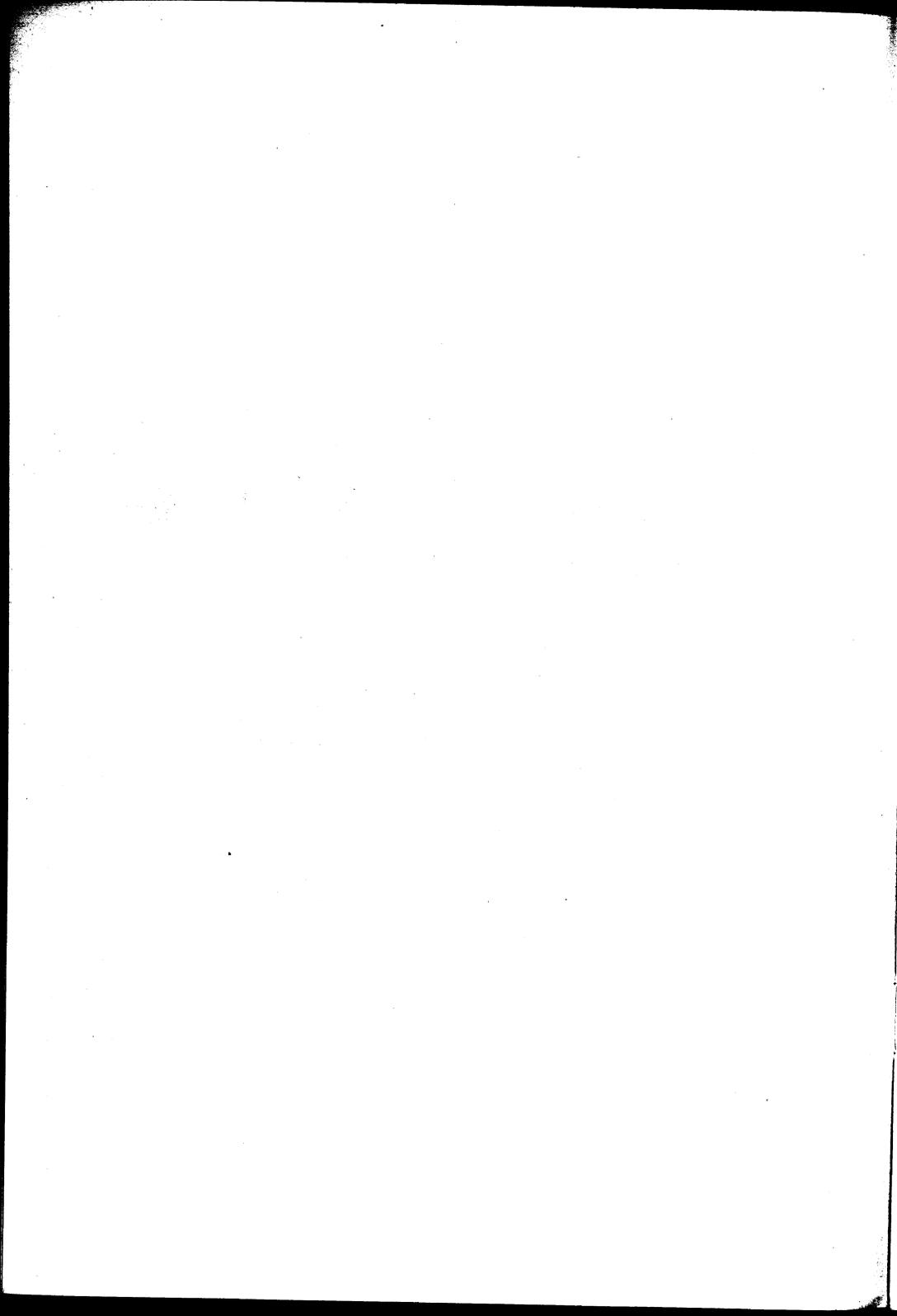
ISTITUTO NAZIONALE FASCISTA DELLA PREVIDENZA SOCIALE  
OSPEDALE SANATORIALE « BERNARDINO RAMAZZINI » - ROMA

DIRETTORE: PROF. FEDERIGO BOCCHETTI

Dott. MARIO DE MARCHI

# **Modificazioni nei risultati di alcune ricerche sierologiche per la tubercolosi, durante le varie fasi della intradermoreazione alla tubercolina**

Estratto da "Lotta contro la tubercolosi.."  
Anno XI, n. 2, febbraio 1940-XVIII



Alla inoculazione di tubercolina a scopo diagnostico, segue, negli organismi tubercolosi, un complesso di reazioni, chiamate appunto « reazioni tubercoliniche », che, com'è noto, si esplicano con tre ordini di fenomeni: generali, locali e di focolaio.

Per quanto siano ben conosciuti e ampiamente descritti, vogliamo solo accennare ad alcuni fenomeni reattivi generali consecutivi alla inoculazione di tubercolina. Essi si manifestano, principalmente, sotto forma di febbre, cefalea, cardiopalmo, senso di malessere e stanchezza, sintomi, questi, che possono essere più o meno accentuati, o in parte mancanti, secondo l'intensità della reazione stessa.

Ma oltre a questi fenomeni, sempre nel campo della reattività generale, altri ne produce la inoculazione di tubercolina tra i quali, più noti, quelli a carico dei diversi componenti del sangue.

Le modificazioni osservate nelle percentuali degli elementi della serie bianca, hanno portato a stabilire una vera e propria prova della reazione leucocitaria alle iniezioni di tubercolina.

La formula leucocitaria (che nel tubercoloso è caratterizzata, nelle varie fasi delle *poussées*, da leucocitosi con polinucleosi di breve durata all'inizio, seguita da un secondo stadio di mononucleosi e da un terzo, persistente, di eosinofilia), si modifica, secondo BRORAMLEM, dopo le iniezioni diagnostiche di tubercolina, nei casi positivi, con aumento degli eosinofili, fatto che non si verifica nei soggetti sani.

BARLOCCO, dopo aver osservato le modificazio-

ni morfologiche del sangue durante la reazione tubercolinica, afferma che compare una transitoria ma evidente iperleucocitosi con neutrofilia, mentre la curva linfocitaria rimane pressochè immutata. Gli eosinofili sono lievemente aumentati di numero. Analoghe modificazioni possono aversi anche nell'individuo sano, ma solo aumentando notevolmente le dosi di tubercolina.

Tale differenza quantitativa ha fatto pensare di utilizzare la prova della reazione leucocitaria a scopi diagnostici.

Secondo gli studi del REICHMANN, la tubercolina determina nell'individuo malato una linfopenia accentuata e tale reazione, se accompagnata da febbre, avrebbe un valore diagnostico di notevole importanza.

Riguardo al comportamento della serie rossa, REBAUDI, MIRCOLI, ALFONSO e MORELLI hanno dimostrato che, iniettando determinate dosi di tubercolina, si produce una iperglobulia.

Sulle modificazioni della velocità di sedimentazione delle emazie durante la reazione tubercolinica, si hanno interessanti studi di GRAEFE, TEGMEIER, VERDINA, GATTO e TINOZZI. Questi autori hanno tutti osservato, in linea di massima, un aumento della velocità di sedimentazione nei tubercolosi, in seguito ad iniezione di tubercolina.

DAMIANI, del nostro Ospedale, in un recente ed accurato lavoro, ha ripreso in esame tale argomento, studiandolo su 100 individui, affetti da varie forme di tubercolosi, in cui erano stati iniettati cc. 0,10 di anatubercolina diagnostica. Egli afferma che, ad eccezione dei casi in cui

gli indici di velocità di sedimentazione subirono un aumento durante l'intradermoreazione, non si può stabilire alcun rapporto di parallelismo tra l'andamento della velocità di sedimentazione, della reazione locale e di quella generale, essendo mancato, talora, anche uno spostamento minimo della sedimentazione in casi di reazioni locali e generali molto accentuate.

Le ricerche appassionate di numerosissimi Autori nel tanto contrastato e discusso campo degli anticorpi, hanno fatto conoscere l'influenza nel quadro generale delle reazioni immunitarie, della introduzione nell'organismo di tubercolina o di qualunque materiale tubercolare.

Tale influenza è stata osservata in soggetti sani e tubercolosi con risultati spesso discordi e poco netti.

GENGOU, per il primo, nel 1906, ha dimostrato la possibilità di ottenere anticorpi tubercolari inoculando bacilli morti in animali.

CHRISTIAN, ROSENBLATT, ENGEL e BAUER asseriscono che esiste una grande quantità di anticorpi soltanto nelle cavie inoculate con bacilli e SLATINEANU e DANIELOPULO hanno confermato la presenza di anticorpi nelle cavie già dopo il 4°-6° giorno di trattamento con tubercolina.

SCHMITZ, BARDEOT, KIEPER hanno trovato nel sangue di conigli trattati con tubercolina, sostanze capaci di neutralizzarne la dose minima mortale.

Secondo CALMETTE e MASSOL, si riesce a produrre una certa quantità di anticorpi in animali ripetutamente inoculati con tubercolina.

SCHENK, invece, afferma che non si accelera la comparsa di anticorpi con iniezioni di tubercolina e di organi tubercolosi.

LUDKE e BAUER hanno studiato il reciproco comportamento della reazione tubercolinica e della deviazione del complemento e ricerche sullo stesso argomento sono state condotte da WOLFF-EISNER.

WASSERMANN e BRUCK hanno dimostrato la presenza di anticorpi, che si riscontrano normalmente nei tessuti malati, solamente nel sangue di soggetti trattati con tubercolina.

SIVORI dice che, provocando artificialmente in un organismo sano una stimolazione da bacilli

morti, si produce un passaggio continuo nel sangue di antigeni tubercolari con conseguente produzione di anticorpi. Nei soggetti tubercolosi, a debole reattività organica, la inoculazione di materiale tubercolare provoca nette modificazioni quantitative negli anticorpi producendo quella che il SIVORI stesso chiama « reazione critica ». Sotto lo stimolo dato dalla inoculazione di materiale tubercolare morto, si svolgono certamente attività organiche e movimenti immunitari che danno luogo alla produzione di principi rilevabili con adatte reazioni: gli anticorpi.

Questo brevissimo e molto parziale accenno a studi, alcuni dei quali rimontano a oltre un trentennio, dimostra che la reattività organica di fronte alla introduzione di materiali tubercolari, costituisce un fatto ormai ben noto e accertato anche nel campo immunitario.

Partendo da questo presupposto, quindi, abbiamo voluto osservare le variazioni che si verificano, durante le fasi della reazione tubercolinica, in alcune ricerche sierologiche usate a scopo diagnostico e prognostico.

Per la reazione tubercolinica è stato usato il metodo della intradermoreazione alla Mantoux, con inoculazione per via intradermica di cc. 0,10 di anaturbercolina diagnostica di Petragnani.

Gli esami sierologici eseguiti, sono stati:

- la *reazione di fissazione del complemento* con l'antigene di Witebsky, Klingenstein, Kuhn;
- la *siero-reazione di Meinicke* per la tubercolosi (reazione di flocculazione);
- la *siero-reazione di flocculazione* mediante il reattivo di *Takata-Ara*;
- la *siero-coagulazione al calore* (reazione di Weltmann).

Tutte le ricerche sono state condotte secondo la tecnica indicata dagli Autori, e non crediamo utile soffermarci a ricordarne i dettagli.

Le osservazioni sono state svolte nel modo seguente: il mattino, a digiuno, si è prelevato il sangue per gli esami sierologici e, subito dopo, viene praticata la intradermoreazione con le modalità e le dosi indicate. Dopo 24 ore viene prelevato altro sangue e viene osservato il gra-

do della reazione locale e di una eventuale reazione di focolaio. Dopo altre 24 ore, nuovo prelevamento di sangue e nuova osservazione dei fenomeni locali e di focolaio. Durante questi tre giorni, la temperatura è rigorosamente controllata ogni 4 ore, per stabilire il grado della reazione generale. In alcuni soggetti, le ricerche sierologiche sono state condotte anche sul sangue prelevato il quarto giorno dopo la intradermoreazione.

Per la interpretazione del grado della reazione tubercolinica, abbiamo seguito il seguente criterio:

— per i fenomeni locali, abbiamo indicato con + la comparsa di una zona di 1 cm. circa di diametro, arrossata, con un lieve ispessimento centrale; con ++ una zona di arrossamento di 2 cm. di diametro con un nodulo centrale della grandezza di un grano di riso; con +++ una zona di arrossamento di 3 cm. circa di diametro, circondata da edema e con un nodulo centrale della grandezza di un grano di pepe; con ++++ una zona di arrossamento e edema di diametro di 4 o più cm., con un nodulo centrale necrotico della grandezza di un grano di riso;

— per la reattività generale, abbiamo indicato con + un rialzo termico al di sotto dei 38°, con ++ un rialzo tra i 38° e i 39°, con +++ una temperatura al di sopra dei 39°. Naturalmente in questa valutazione si è tenuto conto della abituale temperatura del paziente e della intensità degli altri fenomeni (astenia, cefalea, anoressia, vomito);

— la reazione a focolaio non è mai stata evidente all'esame obiettivo e non se ne è, quindi, tenuto conto nelle tabelle.

La valutazione degli esami sierologici è stata fatta secondo il seguente criterio:

Per la reazione di fissazione del comple-

inibizione completa in tutte le provette = . . .	++++
» » » cinque provette = . . .	+++
» » » tre-quattro provette = . . .	++
» » » due provette = . . .	+
reazione dubbia, con tracce di emolisi, sia pure in tutte le provette = . . .	±
inibizione in una sola provetta o emolisi totale in tutte le provette = . . .	—

Per la siero-reazione di Meinicke:

il sedimento copre tutto il fondo della provetta oppure, senza essere così esteso, è abbondante e spesso, con chiarificazione, alcune volte, del liquido soprastante = . . . . .	++++
il sedimento, pur non essendo così abbondante e grossolano come nel caso precedente, ricopre la massima parte del fondo della provetta e presenta spesso nel centro un bottone di colore blastro =	+++
sedimento ancora più scarso e più fine, con diametro di 3-5 mm. e con persistenza nel centro del bottone blastro = . . . . .	++ oppure +
quando attorno ad un centro blastro si ha una zona leggermente granulosa, appena distinta, la reazione è dubbia = . . . . .	±
sedimento scarso, a forma di bottone di colore blastro, non compatto, che nella inclinazione della provetta si allunga in una striscia sottile = . . .	—

Per la reazione di Takata-Ara:

flocculazione in più di sei provette = . . . . .	+++
» » cinque-quattro provette = . . . . .	++
» » tre-due provette = . . . . .	+
» scarsa in due provette = . . . . .	±
» in una sola o in nessuna provetta = . . .	—

Per la reazione di Weltmann:

i numeri stanno ad indicare il titolo di quelle soluzioni di bicloruro di calcio che, aggiunte al siero, ne hanno determinato la coagulazione al calore.

I soggetti studiati sono stati 102, tutti malati di tubercolosi polmonare, e nella loro scelta non si è tenuto conto nè della forma clinica, nè del trattamento terapeutico in corso. Infatti, insieme a forme eminentemente produttive, in fase subattiva o addirittura inattiva, ne sono state considerate altre ad andamento evolutivo ed estremamente grave; accanto a pazienti curati con il semplice regime sanatoriale, se ne trovano altri trattati con pneumotorace terapeutico mono- e bilaterale, con frenicoexeresi e con le varie forme di plastica toracica.

I risultati ottenuti sono riportati nella seguente tabella sintetica.

Per maggiore chiarezza, premettiamo che per I° esame intendiamo quello praticato prima della inoculazione di tubercolina, per II° esame quello praticato 24 ore dopo la inoculazione, per III° esame quello dopo 48 e per IV° esame quello eseguito dopo 72 ore.

Per W. K. K. si intende la reazione di fissazione del complemento con l'antigene di Witebsky, Klingenstein e Kuhn; per MTbR la siero-reazione di Meinicke per la tubercolosi; per T.-Ara la siero-reazione di flocculazione con il reattivo di Takata-Ara; per Weltmann la siero-coagulazione al calore.

N. d'ordine	NOME	DIAGNOSI	Reaz. locale	Reaz. generale	W. K. K.			
					I Esame	II Esame	III Esame	IV Esame
1	M. F.	Fibro-ulc. D. . . . .	+++	+	++++	-	++	
2	B. A.	Micronod. bil. . . . .	++	-	+++	-	+++	
3	G. M.	Empiema S. . . . .	+++	++	+++	-	++	
4	S. L.	Fibrosi apice D. . . . .	+++	+	+++	±	-	++
5	C. E.	Fibro-ulc. bil. . . . .	++	-	++	-	+	
6	S. L.	Fibro-ulc. D. . . . .	+++	-	-	++	++	
7	F. C.	Micronod. bil. . . . .	++	-	+	+	-	++
8	M. P.	Fibro-ulc. S. . . . .	+++	±	+	-	-	+++
9	B. A.	Micronod. S. . . . .	++	-	+	+	-	
10	A. F.	Fibro-ulc. S. . . . .	+++	+	+	-	++	
11	B. U.	Fibrosi apic. bil. . . . .	++	-	++	-	-	
12	P. R.	Fibrosi apice S. . . . .	+++	+	+	-	-	++
13	F. P.	Sclerosi apice D. . . . .	++	-	++++	-	-	-
14	G. S.	Sclerosi micronod. . . . .	+++	-	+++	-	-	++
15	F. G.	Idro-pnx. bil. . . . .	+	-	++	++	-	+
16	Z. M.	Miliare fredda . . . . .	+	-	++++	+	+++	
17	C. A.	Fibro-ulc. S. . . . .	+++	-	+++	+	+++	
18	V. V.	Fibro-ulc. bil. . . . .	++	-	++++	+++	++++	
19	D. G. B.	Idro-pnx. D. . . . .	++	-	++++	+++	+++	
20	P. N.	Fibrosi apice D. . . . .	+++	-	++++	++++	+++	
21	L. G.	Fibro-ulc. S. . . . .	+++	±	-	+	++	++++
22	D. R. U.	Fibro-ulc. bil. . . . .	+	-	+	-	-	+++
23	R. M.	Micronod. bil. . . . .	++	-	++	+	++	
24	P. G.	Micronod. D. . . . .	+++	-	++++	++	++++	
25	V. I.	Fibro-ulc. D. . . . .	++	-	++++	++	+++	
26	C. D.	Fibro-ulc. S. . . . .	++	±	++	+	+++	
27	R. D.	Lobite escav. D. . . . .	+++	±	+++	++	++	+++
28	G. F.	Ulceri-caseosa D. . . . .	+++	-	+++	+++	++	+++
29	A. R.	Fibro-ulc. bil. . . . .	+++	+	+	++	+	
30	C. G.	Micronod. bil. . . . .	+++	-	++++	+++	+++	
31	D. G. A.	Ulceri-caseosa S. . . . .	+++	-	++++	+++	+++	+++
32	P. V.	Fibro-ulc. S. . . . .	+++	-	++	+++	+++	
33	R. M.	Sclerosi apice D. . . . .	++	-	+++	++++	++++	
34	R. R.	Pleurite essud. D. . . . .	++	-	+++	++++	++++	
35	C. A.	Sclerosi biapic. . . . .	+	-	-	-	±	
36	F. U.	Micronod. S. . . . .	+	-	++++	++	+	++
37	P. E.	Sclerosi apice D. . . . .	+++	-	+++	++++	++++	
38	S. B.	Fibro-ulc. bil. . . . .	++	-	+++	++++	++++	
39	F. B.	Fibro-ulc. S. . . . .	++	-	++++	+++	++++	

MTbR				T. - A. R. A.				WELTMANN			
I Esame	II Esame	III Esame	IV Esame	I Esame	II Esame	III Esame	IV Esame	I Esame	II Esame	III Esame	IV Esame
-	-	-	-	-	-	-	-	0.4	0.4	0.3	
±	-	±	-	-	-	+	-	0.3	0.3	0.4	
++	+++	+++	-	-	+	-	-	0.4	0.4	0.4	
-	-	-	-	-	-	-	-	0.5	0.4	0.5	
-	-	-	-	-	-	-	-	0.4	0.5	0.4	
++	±	+++	-	-	-	+	-	0.4	0.4	0.4	
-	-	-	-	-	-	-	-	0.2	0.3	0.3	
-	-	-	-	-	-	-	-	0.4	0.4	0.4	
-	-	-	-	-	-	-	-	0.4	0.5	0.4	
+	++	+	-	-	-	-	-	0.3	0.3	0.3	
-	+	±	-	-	-	-	-	0.5	0.5	0.5	
-	+	-	-	-	-	-	-	0.5	0.5	0.5	
+++	++	++	+	-	-	-	-	0.3	0.3	0.3	
+	++	+	-	-	-	-	-	0.4	0.5	0.4	
+	++	-	-	-	-	-	-	0.4	0.5	0.4	
+	++	-	-	-	-	-	-	0.4	0.6	0.5	
++	++++	+++	-	-	-	-	-	0.3	0.4	0.3	
-	++	-	-	±	++	++	-	0.2	0.2	0.3	
++++	++++	++++	-	-	-	+	-	0.5	0.4	0.4	
-	++	-	-	+	-	-	-	0.5	0.5	0.4	
++	++	++	-	±	±	±	-	0.4	0.4	0.4	
-	-	-	-	-	-	-	-	0.3	0.4	0.3	
-	-	-	-	-	-	-	-	0.4	0.4	0.4	
+++	++++	++++	-	-	-	-	-	0.4	0.4	0.4	
-	-	-	-	+	-	+	-	0.3	0.4	0.4	
-	-	-	-	-	-	-	-	0.3	0.3	0.3	
+	-	+	-	-	-	-	-	0.5	0.5	0.5	
-	+	-	-	-	-	-	-	0.4	0.4	0.4	
+++	-	-	+++	+	-	+	-	0.4	0.5	0.4	
+	-	-	-	-	-	+	-	0.3	0.3	0.3	
++	++	+	-	±	-	+	-	0.3	0.3	0.3	
+	++	++	-	-	-	-	-	0.4	0.4	0.4	
-	+	++	-	-	-	-	-	0.3	0.4	0.4	
++	+	+	-	-	-	-	-	0.3	0.4	0.4	
+++	++	±	-	-	-	-	-	0.4	0.4	0.4	
+++	+++	+++	-	-	-	-	-	0.5	0.5	0.5	
++	++	+++	-	-	-	-	-	0.5	0.5	0.5	



N. d'ordine	NOME	DIAGNOSI	Reaz. locale	Reaz. generale	W. K. K.			
					I Esame	II Esame	III Esame	IV Esame
79	M. M.	Fibro-ulg. D. . . . .	++	—	++++	++++	++++	
80	S. L.	Fibro-ulg. S. . . . .	+++	—	++++	++++	++++	
81	Z. M.	Fibro-ulg. S. . . . .	+++	—	+++	+++	+++	
82	N. C.	Micronod. S. . . . .	+	+	++++	++++	++++	
83	S. R.	Micronod. D. . . . .	++	+	++++	++++	++++	
84	D. T. M.	Micronod. bil. . . . .	±	—	++++	++++	++++	
85	C. A.	Micronod. S. . . . .	+	—	++++	++++	++++	
86	G. V.	Ulcero-caseosa S. . . . .	+++	—	++++	++++	++++	
87	P. G.	Fibro-ulg. S. . . . .	+++	±	—	—	—	
88	I. F.	Fibrosi bil. Laringite . . .	++	+	—	—	—	
89	S. A.	Infiltrato apice D. . . . .	++	—	—	—	—	
90	M. M.	Fibro-ulg. bil. . . . .	+++	—	—	—	—	
91	M. M.	Fibro-ulg. S. . . . .	+	—	+++	+++	+++	
92	P. G.	Ulcero-caseosa D. . . . .	+++	—	++++	++++	++++	
93	M. E.	Micronod. bil. . . . .	++	—	++++	++++	++++	
94	C. V.	Fibro-nod. bil. . . . .	++	—	++++	++++	++++	
95	F. A.	Fibro-ulg. S. . . . .	++	—	++++	++++	++++	
96	S. A.	Fibro-ulg. D. . . . .	++	—	++++	++++	++++	
97	M. D.	Fibro-ulg. D. . . . .	++	+	++++	++++	++++	
98	C. C.	Fibro-ulg. bil. . . . .	++	±	++++	++++	++++	
99	F. G.	Fibro-ulg. bil. . . . .	+	—	—	—	—	
100	R. A.	Fibro-nod. bil. . . . .	+++	—	++	++	++	
101	O. D.	Ulcero-caseosa bil. . . . .	++	+	++++	++++	++++	
102	B. A.	Empiema S. . . . .	++	—	++++	++++	++++	

Sulla base dei risultati ottenuti si può, dunque, affermare che durante le varie fasi della intradermoreazione alla tubercolina si verificano, nelle reazioni sierologiche per la tubercolosi, alcune modificazioni che, se pure non si presentano nella totalità dei casi e non si svolgono secondo un senso costante, si mantengono sempre in un margine sufficientemente ampio per prestarsi a considerazioni di un certo interesse.

Allo scopo di ottenere, poi, una visione d'insieme più chiara e più esatta, sarà bene cominciare a considerare i risultati numericamente e in percentuale, distinti per ogni singola reazione.

E' necessario, a questo punto, stabilire che con la dicitura di « modificazione totale » si

intende un cambiamento netto della reazione, nel senso che da positiva diviene negativa o viceversa; per « modificazione parziale » si intende una variazione quantitativa nella intensità della reazione; con « nessuna modificazione » si indica l'assenza completa della anche minima variazione nella reazione stessa.

#### **Reazione di fissazione del complemento con l'antigene di Witebsky, Klingenstein e Kuhn.**

Prima di entrare nel campo freddo e schematico delle cifre, vogliamo mettere in evidenza un fatto che appare certamente singolare e sul quale possono impiantarsi considerazioni interessanti e meritevoli di essere esaminate un poco a fondo.

In alcuni casi, una reazione intensamente po-

M T B R				T - A R A				WELTMANN			
I Esame	II Esame	III Esame	IV Esame	I Esame	II Esame	III Esame	IV Esame	I Esame	II Esame	III Esame	IV Esame
++++	++++	+++		-	-	-		0.5	0.5	0.5	
+++	++	++		-	-	-		0.4	0.4	0.4	
+++	+	++		-	-	-		0.4	0.4	0.4	
+++	++	++		-	-	-		0.4	0.5	0.4	
+++	++	+++		-	-	-		0.4	0.5	0.4	
+++	+	+	-	-	-	-		0.4	0.4	0.4	
+++	+	++		-	-	-		0.4	0.5	0.4	
++++	+	+++		-	-	-		0.4	0.5	0.5	
+++	++	+++		-	-	-		0.3	0.4	0.4	
-	-	-		++	-	-		0.4	0.5	0.4	
-	-	-		-	-	-		0.4	0.4	0.4	
-	-	-		-	-	-		0.3	0.3	0.3	
-	-	-		-	-	-		0.3	0.3	0.3	
-	-	-		-	-	-		0.4	0.5	0.4	
++	++	++	++	-	-	-		0.3	0.3	0.3	
+++	+++	+++		-	-	-		0.4	0.4	0.4	
++	++	++		-	-	-		0.4	0.5	0.5	
++	++	++		-	-	-		0.3	0.3	0.3	
+++	+++	+++		-	-	-		0.4	0.4	0.4	
+++	+++	+++		+	+	+		0.4	0.5	0.5	
-	-	-		-	-	-		0.3	0.3	0.3	
+++	+++	+++		-	-	-		0.3	0.4	0.4	
-	-	-		-	-	-		0.5	0.5	0.5	
+	+	+		-	-	-		0.3	0.3	0.4	

sitiva diviene negativa netta a distanza di poche ore dalla inoculazione di tuberculina e, sia pure in una percentuale più bassa, viceversa. Si ha, insomma, in un brevissimo giro di tempo, una *inversione totale* della reazione di fissazione.

Tale comportamento, non facilmente spiegabile in base ai comuni concetti sul fenomeno immunitario in generale, rappresenta, in maniera indiscutibile, un elemento di notevole importanza e di particolare interesse.

Perchè possano prestarsi a una osservazione più minuta e a uno studio analitico più accurato, è bene riportare dalla tabella tali casi, riunendoli in due gruppi: nel primo, quelli in cui si è verificata una scomparsa della positività in seguito alla intradermoreazione, nel se-

condo, quelli in cui si è notata, invece, una comparsa della positività.

	I	II	III	IV
Caso 1 . . . . .	++++	-	++	
» 2 . . . . .	++++	-	+++	
» 3 . . . . .	+++	-	++	
» 4 . . . . .	+++	±		++
» 5 . . . . .	++	-	+	
» 14 . . . . .	+++	-	-	++
» 15 . . . . .	++	++	-	+
» 11 . . . . .	++	-	-	
» 7 . . . . .	+	+	-	++
» 8 . . . . .	+	-	-	+++
» 10 . . . . .	+	-	++	
» 12 . . . . .	+	-	-	++
» 22 . . . . .	+	-	-	+++
» 13 . . . . .	+++	-	-	-
» 9 . . . . .	+	+	-	
Caso 6 . . . . .	-	++	++	
» 21 . . . . .	-	+	++	



La spiegazione di questo singolare comportamento è tutt'altro che facile.

La supposizione che una così netta modificazione sia la conseguenza immediata della inoculazione di tubercolina, non trova conferma in quelli che sono gli indici diretti della reazione tubercolinica. Infatti, accanto a reazioni locali intense (casi 1, 3, 4, 8, 10, 12, 14, 6, 21), se ne trovano altre meno intense (casi 2, 5, 7, 9, 11, 13) o, addirittura, appena evidenti (casi 22, 15); vicino a reazioni generali abbastanza pronunziate (caso 3), se ne vedono altre meno nette (casi 1, 4, 10, 12), appena accennate (caso 8) o del tutto assenti (casi 2, 5, 6, 7, 9, 11, 13, 14, 15, 22).

Nè, prendendo in considerazione altri fattori, si riesce a trovare un unico punto di partenza per un esatto orientamento.

La forma clinica e il tipo anatomico-patologico della lesione polmonare non sembra abbiano un ruolo importante. Prendendo in esame alcuni dei 15 soggetti si nota, per esempio, che, mentre nel caso 1 ci si trova di fronte a una tubercolosi fibro-ulcerosa del lobo superiore destro, in cura di pnx. efficiente, in fase di stabilizzazione, con ottime condizioni generali, nel caso 3, invece, si tratta di una tubercolosi fibro-ulcerosa sinistra, complicata da empiema tubercolare, con grave tossiemia e condizioni generali scadentissime; accanto a una forma di tubercolosi bilaterale (caso 5), fibro-ulcerosa sinistra e infiltrativa a tendenza evolutiva del lobo medio destro, con condizioni generali gravi, o di un idropneumotorace bilaterale (caso 15) in condizioni gravi, se ne trova un'altra (caso 13) di sclerosi apicale destra, o (caso 11) di fibrosi biapicale, lesioni queste subattive o addirittura inattive, con espettorato negativo per il bacillo di Koch e condizioni generali ottime.

La reattività organica generale alla infezione tubercolare, non presenta particolari caratteristiche da mettersi in rapporto con le modificazioni osservate. Alcuni soggetti, per esempio, hanno febbre continua e piuttosto elevata (casi 3, 5, 15), mentre altri hanno semplici rialzi termici serotini (casi 12, 8, 9) e altri ancora (casi 1, 2, 4, 6, ecc.) sono costantemente apirettici.

La stessa irregolarità di dati si riscontra nei due casi in cui la reazione da negativa è divenuta positiva. Nel caso 6, infatti, si tratta di una forma fibro-ulcerosa destra in fase di stabilizzazione, con apiressia e condizioni generali buone, mentre il caso 21 presenta una tubercolosi fibro-ulcerosa sinistra con diffusione controlaterale a tendenza evolutiva, in condizioni piuttosto gravi, con febricola serotina.

Nessun fatto, quindi, nel campo clinico, che possa spiegare queste nette modificazioni. Per trovare la ragione di un simile comportamento, bisognerà riportarsi a quelli che sono i vari fenomeni e le modificazioni intime, più o meno note, che si svolgono nello stretto campo immunitario. Su questo argomento, però, ritornerò in seguito.

Ma a parte queste incertezze di correlazione, quello su cui voglio insistere è il fenomeno osservato. Ed è certamente importante perchè dimostra che la inoculazione di una piccola dose di tubercolina può sconvolgere, sia pure temporaneamente, nel giro di poche ore, tutto un sistema immunitario.

Lasciando, ora, da parte ogni considerazione su questa inversione netta della reazione, riportiamo i risultati in cifre e percentuali:

Modificazione totale . . . . .	n. 17 = 16,7 %
Modificazione parziale . . . . .	» 34 = 33,3 %
Nessuna modificazione . . . . .	» 51 = 50 %

Nella metà esatta dei casi si sono avute modificazioni nei risultati della indagine sierologica.

Considerando il senso in cui tali modificazioni si sono svolte, si hanno i seguenti dati:

— nelle *totali*, in 15 soggetti su 17 (= 88,2 %) la reazione, positiva prima della inoculazione di tubercolina, è divenuta negativa in seconda o in terza giornata, per tornare poi di nuovo positiva e, alcune volte, anche più intensamente; in due casi soltanto la reazione, da negativa è divenuta successivamente positiva;

— nelle *parziali*, in 21 soggetti su 34 (= 61,8 per cento) si è avuta una diminuzione della positività della reazione, mentre in 13 su 34 (= 38,2 %) si è avuto un aumento.

Nel complesso delle modificazioni, quindi, si

è verificata una diminuzione globale della positività nel 70,6% dei casi, contro un aumento del 29,4%.

### Sieroreazione di Meinicke.

Anche in questa reazione, il fatto che colpisce subito l'attenzione è quello stesso già osservato nella fissazione del complemento.

In un certo numero di casi, in una percen-

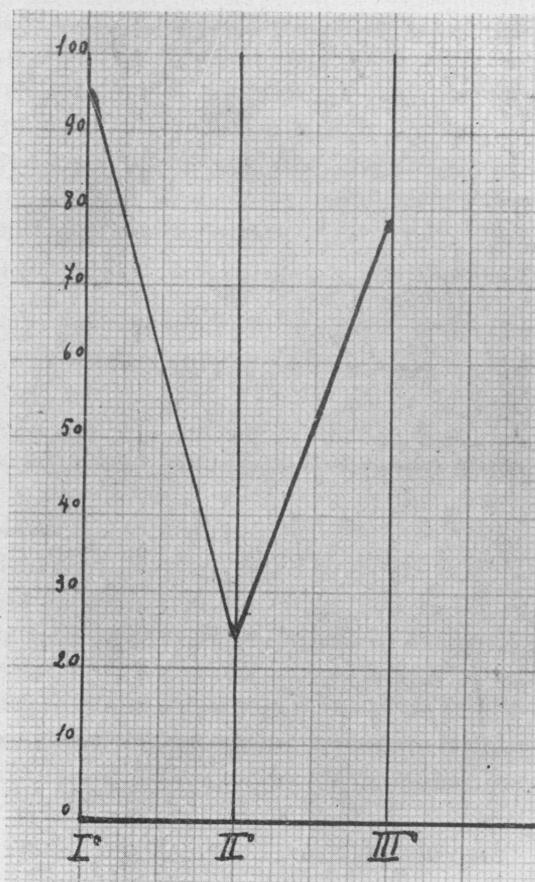


FIG. 1.

Curva della positività della reazione di W.K.K. durante la reazione tubercolinica.

I - Prima della inoculazione di tuberculina.

II - Durante la reazione tubercolinica.

III - Alla fine della reazione tubercolinica.

tuale maggiore di quella verificatasi nella reazione precedente, si produce una inversione nei risultati, a distanza di poche ore dalla inoculazione della tuberculina. In un terzo, circa, di tali casi vengono ripristinati i valori primitivi in terza o in quarta giornata.

Mentre nella fissazione del complemento le modificazioni si sono prodotte, in grande mag-

gioranza, nel senso di una scomparsa della positività, nella sieroreazione di Meinicke si è avuta una scomparsa della positività in 11 casi su 26, mentre negli altri 15 si è verificato il contrario.

Per maggiore chiarezza, riportiamo in tabella tali casi, riunendo in un primo gruppo quelli in cui si è verificata una scomparsa della positività e in un secondo gruppo quelli in cui si è prodotto il fenomeno inverso.

	I	II	III	IV
Caso 31...	+++	—	—	+++
» 29...	+	—	+	—
» 32...	+	—	—	—
» 56...	+	—	—	—
» 53...	+++	++	—	—
» 61...	++	++	—	++
» 71...	++++	+	+	—
» 69...	++++	++	++	—
» 84...	+++	+	+	—
» 18...	++	+++	—	+
» 62...	+	++	—	—
Caso 15...	—	++	+++	—
» 20...	—	++	—	—
» 22...	—	++	—	—
» 35...	—	+	++	—
» 16...	—	+	+	—
» 11...	—	+	+	—
» 12...	—	+	—	—
» 30...	—	+	—	—
» 55...	—	+	—	—
» 52...	—	—	++	—
» 58...	—	—	++	+++
» 54...	—	—	+	—
» 59...	—	—	+	—
» 60...	—	—	+	—
» 57...	—	—	—	++

Come nella reazione precedente, anche in questa non appare un netto rapporto di causa ed effetto tra intensità della reazione tubercolinica e modificazione dei risultati. Insieme a reazioni locali intense (casi: 31, 29, 32, 71, 20, 12, 30, 58, 54, 57), ne troviamo altre meno accentuate (casi: 53, 69, 18, 11, 59), poco evidenti (casi: 61, 84, 62, 15, 22, 35, 16, 55, 52, 60) o del tutto negative (caso 56). Lo stesso può dirsi della reazione generale che, assente nella grande maggioranza, è comparsa, invece, in alcuni casi (31, 53, 12, 58, 54, 57).

L'andamento clinico e la forma anatomo-patologica della lesione non ci forniscono dati conclusivi per una spiegazione del fenomeno. Notiamo, infatti, accanto a casi di tubercolosi bilaterale grave, con tossiemia accentuata e condizioni generali molto scadenti (casi: 32, 53, 61,

62, 15, 60, ecc.), o complicata da diabete (caso 18), altri mono- o bilaterali in fase di stabilizzazione (casi: 29, 69, 84, 52, 58) o forme di scarsa entità ed estensione, poco attive (casi: 56, 71, 20, 35, 11, 12, 55, ecc.), in ottime condizioni generali.

La stessa irregolarità si nota nell'andamento della temperatura, in quanto si trovano riunite forme con temperatura febbrile abitualmente elevata, altre con lievi alterazioni serotine e altre, ancora, di completa apiressia.

In definitiva, anche in questa reazione, dallo studio sistematico e comparativo dei singoli casi, non si possono trarre argomentazioni atte a spiegare la causa e il meccanismo di produzione del fenomeno.

Ci limitiamo, quindi, a riportare schematicamente i risultati ottenuti:

Modificazione totale . . . . .	n. 26 = 25,5 %
Modificazione parziale . . . . .	» 48 = 47 %
Nessuna modificazione . . . . .	» 28 = 27,5 %

Le modificazioni complessive osservate in questa reazione arrivano al 72,5 % dei casi. Fra le *totali*, in 16 pazienti su 26 (= 61,5 %) la reazione, negativa prima della inoculazione, è divenuta nei giorni seguenti positiva; negli altri 10 casi si è verificato l'inverso, la reazione, cioè, da positiva è divenuta negativa dopo la intradermoreazione. Fra le *parziali*, in 14 casi su 48 (= 29,2 %), si è avuto un aumento della positività, mentre in 34 su 48 (= 70,8 %) si è avuta una diminuzione.

Nell'insieme delle modificazioni, si è osservata una diminuzione della positività del 59,5 % dei casi, mentre un aumento si è verificato nel 40,5 %.

#### Sieroreazione di Takata-Ara.

La sieroreazione di Takata-Ara, ha fornito risultati in genere assai poco dimostrativi, data, soprattutto, la bassa percentuale di positività ottenuta.

E' da notare, tuttavia, che pure in questa reazione si presenta, in un certo numero di casi, il fenomeno della totale inversione dei risultati in seguito alla iniezione di tubercolina. Senza volerli dilungare in un esame particolareggiato, ci limitiamo a ripetere quanto abbiamo detto a proposito delle precedenti reazioni: dalla comparazione della intensità della reazione tu-

bercolinica e dei vari tipi clinici e anatomicopatologici della lesione tubercolare, non si riesce a trarre alcun dato conclusivo per una spiegazione delle modificazioni osservate.

I risultati, espressi in cifre, sono i seguenti:

Modificazione totale . . . . .	n. 18 = 17,7 %
Modificazione parziale . . . . .	» 3 = 2,9 %
Nessuna modificazione . . . . .	» 81 = 79,4 %

Modificazioni nelle reazioni si sono osservate nel 20,6 % dei casi. Fra le *totali*, in 9 casi su 18 (50 %) la reazione, negativa prima della intradermoreazione, è divenuta poi positiva; negli altri 9 casi si è verificato il contrario. Nelle *parziali* in 2 su 3 reazioni si è avuta una diminuzione della positività, mentre nel terzo caso si è avuto un aumento.

In complesso si è avuta una diminuzione della positività nel 52,4 % dei casi contro un aumento del 47,6 %.

#### Sierocoagulazione di Weltmann.

In questo caso, trattandosi di uno spostamento in un senso o nell'altro lungo tutta una scala di valori, non si può parlare di inversione della reazione, ma solo di modificazioni dei valori stessi. Diciamo subito che lo stato anatomico-clinico e il grado di reattività alla tubercolina non differenziano i casi in cui tale modificazione si è verificata da quelli in cui essa è stata assente.

Vedremo in seguito quale valore possono avere questi spostamenti della soglia elettrolitica, considerati di per sé soli e in rapporto alle variazioni delle altre reazioni.

Per ora, riportiamo i risultati ottenuti:

Modificazione della soglia elettrolitica . . . . .	n. 42 = 41,2 %
Nessuna modificazione della soglia elettrolitica »	60 = 58,8 %

Nei casi in cui si è verificata una modificazione, si è avuta una diminuzione della coagulazione — uno spostamento, cioè, verso le soluzioni più concentrate — in 35 casi su 42 (= 83,3 %), mentre in 7 casi su 42 (= 16,7 %) si è avuto un aumento della coagulazione con tendenza, cioè, a spostamenti verso soluzioni più diluite.

\* \* \*

Prima di passare ad esaminare i risultati ottenuti, voglio accennare brevemente al rapporto reciproco tra reazione tubercolinica e reazioni sierologiche per la tubercolosi. Tale argo-

mento è stato da tempo oggetto di studio da parte di numerosi Autori.

LUDKE e BAUER, osservando il comportamento delle reazioni tubercoliniche e della fissazione del complemento hanno affermato che le prime si presentano intense quando le seconde sono negative e viceversa.

Secondo WOLFF-EISNER, non esiste alcun rap-

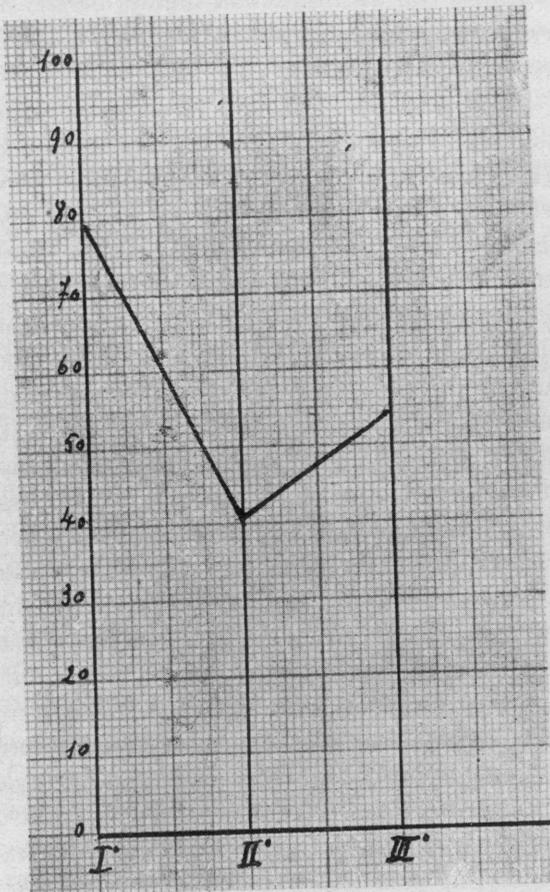


FIG. 2.

Curva della positività della reazione di Meinicke durante la reazione tubercolinica.

- I - Prima della inoculazione di tuberculina.
- II - Durante la reazione tubercolinica.
- III - Alla fine della reazione tubercolinica.

porto fra il grado della reazione cutanea e quello della reazione della fissazione del complemento. Una reazione cutanea positiva con fissazione del complemento negativa, potrebbe spiegarsi con il fatto che nelle forme iniziali di tubercolosi, si ha una reazione tubercolinica positiva, mentre ancora non si verifica la fissazione del complemento. Conclude che, essendo la reazione biologica alla tuberculina un mezzo

d'indagine molto più fine, non si può trarre nessuna argomentazione sul contrasto delle due reazioni.

DELILLE, WEIL e STRAUSS, invece, asseriscono di aver riscontrato nei siero dei malati con reazioni tubercoliniche intense, sempre grande quantità di anticorpi.

Altri ricercatori come COHN, WOLFF, GASKA, MUSHAM, studiando contemporaneamente la sensibilità tubercolinica e la reazione anticomplementare, hanno notato che nessun rapporto fisso e costante esiste tra ipersensibilità e contenuto di anticorpi devianti il complemento.

MICHELI afferma che la reazione tubercolinica positiva può coincidere con l'assenza assoluta di anticorpi e, viceversa, può riscontrarsi una reazione negativa in presenza di netta reazione anticomplementare. «La prima evenienza potrebbe essere attribuita all'azione di anticorpi sensibili o alla maggiore sensibilità della reazione biologica di fronte a quello che avviene *in vitro*, il secondo fatto non può dimostrare che l'indipendenza dei due fenomeni la cui coincidenza più o meno frequente non è che l'espressione di fenomeni paralleli, ma non legati da relazione di causa ed effetto».

Per fermarci a questi soltanto, fra gli innumerevoli osservatori notiamo che, pur essendoci una certa discordanza di risultati, la maggioranza degli Autori è giunta a quelle conclusioni confermate e fissate dalla autorevole parola di MICHELI.

E in questo senso sono indirizzate anche le nostre osservazioni, come può desumersi dalla tabella. Nessun netto rapporto può, infatti, stabilirsi tra intensità delle reazioni tubercoliniche e i risultati delle quattro reazioni sierologiche studiate; accanto a reazioni fortemente positive si hanno sieroreazioni negative e viceversa.

\*\*\*

La nostra osservazione, condotta accuratamente in un discreto numero di casi — tale da garantire, in un certo modo, l'esattezza dei dati ottenuti — ci permette di affermare che nelle varie fasi della intradermoreazione alla tuberculina si verificano delle modificazioni nei risultati di alcune reazioni sierologiche per la tubercolosi.

Tentare di spiegare queste modificazioni, vuol dire addentrarsi in un intricato campo irto di incertezze e, alcune volte, di contraddizioni. Riflettendo che, sia per la reattività organica alla tubercolina, sia per le sieroreazioni della tubercolosi sono noti solo alcuni fenomeni, mentre il meccanismo intimo per cui si producono rimane avvolto nel mistero o, per lo meno, resta confinato nel regno delle ipotesi, riflettendo sulle difficoltà di spiegazioni che offrono questi due fenomeni considerati separatamente, si potrà comprendere quanto sia arduo voler tentare di chiarire il meccanismo attraverso il quale uno esplica la sua influenza sull'altro.

Ci limiteremo, quindi, a ricapitolare i nostri risultati, separatamente per le singole reazioni, cercando di inquadrarli in quanto altri ricercatori hanno già osservato.

#### **Reazione di fissazione del complemento.**

Sui 102 casi studiati abbiamo osservato una modificazione della reazione, in seguito alle iniezioni di tubercolina, nel 50% dei casi. Di questi, il 70,6% ha avuto una diminuzione della positività mentre il 28,4% ha avuto un aumento. In complesso, quindi, si è avuta una tendenza spiccata alla diminuzione della positività (v. fig. 1).

Per quanto l'altezza di una percentuale rispetto all'altra orienti nettamente i risultati verso un senso determinato, pure esiste sempre un certo contrasto non facilmente spiegabile.

Parecchi Autori hanno condotto interessanti osservazioni che, pur non rientrando specificamente nello studio delle modificazioni che si producono durante le fasi della reazione tubercolinica, possono tuttavia aiutarci nella interpretazione dei fatti da noi notati.

LESCHKE, usando una sua tubercolina, ha visto che nell'organismo si produce una forte quantità di anticorpi rilevabili con il metodo della fissazione.

LÉTULLE afferma di poter seguire con la prova della fissazione, durante il trattamento tubercolinico e sieroterapico, le modificazioni che si verificano nella produzione degli anticorpi.

Mentre MORESCHI dice che non è possibile asserire se il trattamento tubercolinico favorisca o meno la formazione degli anticorpi fissatori del complemento, SIVORI afferma che nei malati trattati con tubercolina la reazione biologica mostra che la quantità di anticorpi contenuta nel siero aumenta.

I risultati avuti dai citati Autori sarebbero in contrasto con quelli ottenuti da noi, perchè depongono concordemente per un aumento della positività della reazione.

Ma forse, osservando un poco più minuziosamente il fenomeno, si nota che tale contrasto è soltanto apparente. Mentre gli altri osservatori riportano quello che è l'effetto, in generale, dell'introduzione nell'organismo tubercoloso, di tubercolina, i nostri dati si riferiscono particolarmente a ciò che si verifica nei due o tre giorni dopo l'inoculazione di tubercolina, durante le varie fasi, cioè, della reazione da questa indotta. Infatti, com'è facile vedere nella tabella, se è vero che 24 o 48 ore dopo la inoculazione di tubercolina, la reazione di fissazione diminuisce di positività in un'alta percentuale di casi, è anche vero che molto presto la positività si rialza e, spesso, a un livello anche maggiore a quello di partenza. Dei 36 sui 52 casi in cui si è verificata una diminuzione essa è persistita solo in 18, per cui la percentuale, osservata al 3° o 4° giorno dopo la cuti-reazione, si inverte nettamente dando in totale un aumento della positività nel 64,7% contro una diminuzione del 35,3%. I nostri dati sarebbero, in definitiva, concordi con quelli ottenuti da altri ricercatori. Che la inoculazione di tubercolina agisca in questo senso, a una certa distanza di tempo, viene confermato in un recentissimo lavoro di KURT-MEYER e FROYEZ-ROEDERER i quali, studiando un processo di «riattivazione» nella sierodiagnostica della tubercolosi, hanno visto che, iniettando per via intracutanea il nuovo antigene di Besredka nelle dosi di cc. 0,05 una prima volta e di cc. 0,15 dopo 10 giorni, nel sangue prelevato dopo altri 10 giorni dalla seconda iniezione, si riscontrano, con la reazione di fissazione, anticorpi abbondanti, anche quando la reazione era precedentemente negativa. Questa azione della tubercolina, che si esplica a distanza di

tempo dalla sua inoculazione, porterebbe, secondo gli Autori, a un notevole aumento nella percentuale delle reazioni positive.

Ma, intanto, perchè 24 o 48 ore dopo la inoculazione della tuberculina, cioè in piena fase reattiva, alcune reazioni — e sono la maggior parte — da positive divengono addirittura negative, o, almeno, tendono ad una diminuzione della loro positività? La spiegazione di tale fenomeno è tutt'altro che facile. Qualunque ipotesi rischia sempre di essere un po' troppo azzardata, anche perchè non esistono conferme sperimentali in questo campo. Un settore certamente interessante, per quanto sempre molto oscuro, su cui basare alcune considerazioni o supposizioni, è quello che riguarda i vari problemi di ordine strettamente biologico. Bisognerebbe, allora, ricordare ciò che hanno detto WASSERMANN, CITRON e BRUCK a proposito della reazione tuberculina specifica. Secondo questi Autori tale reazione sarebbe dovuta al fatto che la tuberculina viene attirata dai suoi anticorpi nei tessuti ammalati, determinandovi le caratteristiche lesioni istologiche. Nelle persone sottoposte a trattamento tuberculino, non si verifica la reazione specifica per il fatto che il loro siero, contenendo l'anticorpo, neutralizzerebbe la tuberculina iniettata, prima che essa arrivi nei tessuti malati.

Ammettendo il principio di WASSERMANN, CITRON e BRUCK, ne deriva la ipotesi logica che questa unione tuberculina-anticorpo agisca annullando o diminuendo la reazione di fissazione del complemento così come annulla le reazioni istologiche specifiche.

Che la quantità degli anticorpi si riduca, almeno in un primo tempo, viene confermato da alcune interessanti osservazioni di SIVORI. Questo autore, infatti, ha notato che nella cavia sottoposta al fenomeno di Koch, gli anticorpi contenuti nel siero diminuiscono fino a scomparire, in seguito a reinoculazione di bacilli vivi ed anche morti, per poi ricomparire a distanza di tempo, quando l'animale riprende la sua reattività.

Tale comportamento, che concorda, in linea di massima, con quanto abbiamo osservato nei nostri malati trattati con una iniezione intra-

dermica di tuberculina, porterebbe, in ultima analisi, a concludere che in seguito a tale inoculazione si produrrebbe la accensione di un nuovo focolaio tuberculare — sia pure limitato e transitorio — rappresentato dalla reazione locale e generale, capace di provocare un tempo-

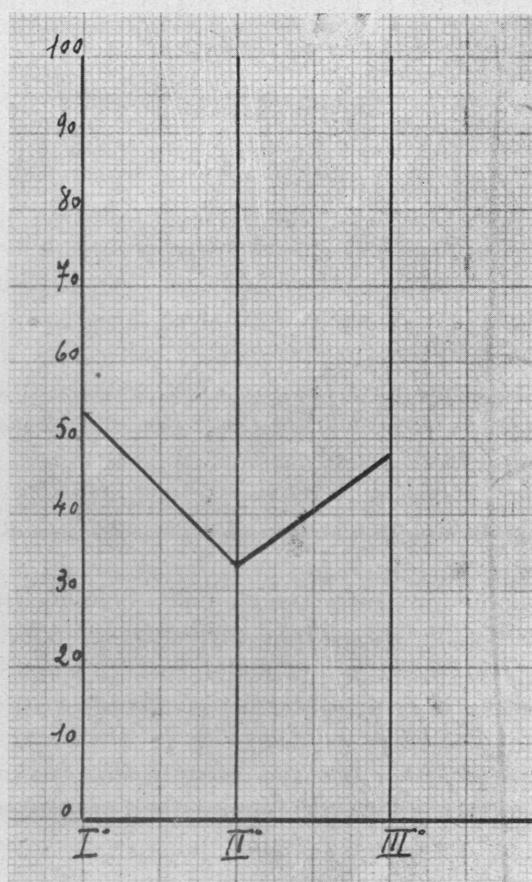


FIG. 3.

Curva della positività della reazione di Takata-Ara durante la reazione tuberculina.

- I - Prima della inoculazione di tuberculina.
- II - Durante la reazione tuberculina.
- III - Alla fine della reazione tuberculina.

raneo stato di anergia rivelato da una diminuzione o addirittura scomparsa di anticorpi nel siero di sangue. Diminuzione o scomparsa, che, del resto, si verifica, come è noto, in ogni caso in cui si passa dalla fase di stabilizzazione a quella di evoluzione o peggioramento per insorgenza di nuovi focolai. D'AMBROSIO, infatti, ha riscontrato in malati in periodo di aggravamento, risultati prevalentemente negativi nelle reazioni di fissazione del complemento.

### *Sieroreazione di Meinicke.*

Modificazioni nei risultati di questa reazione, si sono osservati in 74 casi sui 102 studiati. Di questi 74 casi, nel 59,5 % si è verificata una diminuzione della positività, mentre nel 40,5 % si è avuto un aumento. Anche in questa, quindi, come per la reazione di fissazione del complemento, una certa tendenza, se pure meno netta, alla diminuzione della positività. Prendendo in considerazione, però, i risultati della reazione in terza o quarta giornata dopo la inoculazione di tubercolina, vediamo che anche in questo caso la situazione ha un deciso capovolgimento. Nella grande maggioranza, le reazioni, dopo una iniziale diminuzione di positività — che di solito si produce dopo 24 o 48 ore — hanno un successivo e persistente aumento della positività stessa che, qualche volta, supera il livello iniziale. Tenendo conto di questa ulteriore modificazione, la percentuale di diminuzione di positività scende dal 59,5 al 28,4 mentre quella dell'aumento sale dal 40,5 al 71,6 (v. fig. 2).

Comportamento, questo della siero-flocculazione, che concorda pienamente con quello osservato nella fissazione del complemento. Nè, a meno di errori di tecnica, avrebbe potuto essere diversamente, dato che le due reazioni partono dal medesimo presupposto. Secondo MEINICKE, infatti, i risultati della reazione sono in funzione della presenza nel siero di anticorpi specifici che seguono le leggi generali della immunità. Trattandosi, quindi, di una reazione basata sulla valutazione qualitativa e quantitativa degli anticorpi, nel tentativo di spiegare le modalità e le cause delle modificazioni osservate in seguito ad inoculazione di tubercolina, possiamo ripetere integralmente quanto abbiamo detto a proposito della reazione di fissazione.

### *Sieroreazione di Takata-Ara.*

Questa reazione, eseguita sul siero, dipende da una aumentata labilità delle proteine. La reazione, infatti, riesce positiva sia quando esiste un aumento delle globuline, sia quando si produce una eccessiva diminuzione del contenuto delle albumine. Secondo alcuni Autori

(HORTLEY, DOLE, DOERRE e BERGER) introducendo nell'organismo delle proteine eterologhe (antigeni), si ha un aumento delle proteine sieriche e, ad un primo periodo di aumento assoluto delle globuline, segue, a distanza di tempo, un aumento delle sieralbumine. Sembra, quindi, che nei processi immunitari si produrrebbe una modificazione nel contenuto proteico del siero, con successivo aumento delle varie frazioni proteiche, dalle meno stabili a quelle più stabili e disperse (dal fibrinogeno alle globuline e da queste alle albumine).

Nella tubercolosi, per esempio, a una diminuzione delle globuline in corrispondenza della prima fase essudativa del processo, segue un aumento delle globuline stesse durante lo svolgimento dei processi di fibrosi. Tali variazioni possono spiegare la comparsa della reazione che, in ogni caso, non deve essere considerata come specifica, ma in esclusiva dipendenza di quel determinato atteggiamento chimico del siero (MEO COLOMBO).

Nelle nostre ricerche, data la scarsità assoluta dei casi in cui si è verificata la reazione, in generale, i dati dovrebbero basarsi su un numero troppo esiguo per poter arrivare a conclusioni attendibili.

Abbiamo osservato una modificazione della reazione soltanto in 21 casi. Anche in questa però, come nelle altre due precedenti reazioni, si è verificato lo stesso fenomeno che ad una prima diminuzione della positività pari al 52,4 per cento, è seguito un ritorno alla positività o un aumento nel 76,2 % dei casi (v. fig. 3). Se, come abbiamo detto, un numero maggiore di casi ci autorizzasse ad emettere ipotesi, potremmo concludere che l'introduzione nell'organismo di una proteina eterologa (tubercolina), induce un fugace e transitorio turbamento in quel determinato rapporto albumine-globuline, presente al momento della reazione.

### *Sierocoagulazione di Weltmann.*

Questa reazione si basa sul principio che, aggiungendo a sieri molto diluiti piccole quantità di un sale neutro, si produce una coagulazione al calore. Tale coagulazione dipenderebbe, oltre che da una determinata sospensio-

ne molecolare, anche da una data soglia elettrolitica che varierebbe, secondo WELTMANN, a seconda del sale usato e decorrerebbe parallelamente alla soglia della sospensione molecolare.

Il fenomeno si verifica con una certa regolarità usando il bicloruro di calcio. La soglia elettrolitica che si determina con questo sale è quasi costantemente compresa, anche in condizioni patologiche, in diluizioni che vanno dall'uno per cento all'uno per mille. Applicando questa reazione allo studio della tubercolosi, WELTMANN ha messo in evidenza la sua utilità specialmente nella diagnosi di qualità della forma tubercolare, avendosi un aumento della coagulazione (verso le soluzioni più diluite) nei processi produttivi e fibrosi in fase inattiva e una diminuzione della coagulazione (verso soluzioni più concentrate) nelle forme essudative in fase evolutiva.

Nelle nostre ricerche abbiamo osservato modificazione della soglia elettrolitica in seguito ad inoculazione della tubercolina, in 42 casi sui 102 studiati. Questa modificazione si è verificata nel senso di una diminuzione della coagulazione, nell'alta percentuale dell'83,3 (v. figura 4). Anche in questa vediamo ripetersi, in una singolare concordanza con le precedenti reazioni, il fatto che ad un temporaneo abbassamento della soglia elettrolitica, segue successivamente un nuovo aumento che quasi mai, però, supera il livello iniziale. In seguito alla inoculazione di tubercolina si verifica una temporanea diminuzione della coagulazione, come se nell'andamento della malattia si fosse prodotta una improvvisa fase evolutiva.

### Conclusioni.

Dai risultati della nostra ricerca possono sorgere varie considerazioni che sono, in fondo, la ricapitolazione di quelle già fatte a proposito dei diversi argomenti.

Per ciò che riguarda il rapporto tra intensità della reazione tubercolinica e positività delle reazioni sierologiche, abbiamo già detto che nessun dato è stato rilevato che possa far pensare a una correlazione o influenza dell'una sull'altra.

Il comportamento delle quattro reazioni sierologiche studiate, si svolge, nelle varie fasi della reazione tubercolinica, secondo una curva che presenta le stesse caratteristiche in tutte e quattro le reazioni (vedi figg. 1, 2, 3 e 4).

La più sensibile alla influenza alla tubercolina si è dimostrata la reazione di Meinicke in cui si è avuto il 72,5 % di modificazioni, seguita dalla reazione di W. K.K. con il 50 %, dalla Weltmann con il 41,2 % e dalla Takata-Ara con il 20,6 %.

Questa maggiore sensibilità della reazione di sieroflocculazione rispetto alla reazione di fissazione, viene osservata anche senza tener conto della influenza della tubercolina. Paragonando, infatti, la curva dei risultati positivi nella reazione di Meinicke e in quella di Witebsky, di Goldenberg e di Klopstock, si nota una maggiore percentuale nella prima (90 %, nel periodo di stabilizzazione, secondo D'AMBROSIO).

Interessante è osservare l'andamento delle quattro reazioni nello stesso soggetto.

Diciamo subito che la inversione totale non si riscontra quasi mai, nel medesimo individuo, per tutte e quattro le reazioni. Dei 102 casi studiati, solo uno, il 22, ha mostrato una concordanza assoluta nei risultati.

Anche le modificazioni parziali non coincidono costantemente.

Se tale irregolarità è spiegabile per le reazioni di Takata-Ara e di Weltmann, basate su principi diversi, non è altrettanto ammissibile per le reazioni di Witebsky e di Meinicke, ambedue considerate in funzione della presenza o meno degli anticorpi specifici. Dei casi in cui si è verificata una inversione totale, solo in quattro (casi: 15, 11, 12, 22) questa è presente contemporaneamente nelle due reazioni.

Bisognerebbe ammettere, allora, una causa di differenza nell'intima essenza del meccanismo delle reazioni stesse. MEO COLOMBO, infatti, studiando il diverso comportamento della Meinicke nei conigli e nelle cavie, ammette che, trattandosi di una sieroflocculazione, tale reazione debba essere basata sul rapporto globuline-albumine e che tutte le variazioni siano da mettere in relazione a turbamenti di tale rapporto.

Considerando da un punto di vista d'insieme il comportamento della positività delle reazioni in seguito all'introduzione nell'organismo di tubercolina, si notano i fatti seguenti:

— in un certo numero di casi — più numerosi e in modo più evidente per le reazioni di Meinicke e di Witebsky, meno per quella Takata-Ara — si ha, nel giro di poche ore, una netta inversione dei risultati;

— nelle sieroreazioni (più nettamente in quelle di Meinicke e di W. K. K. che sono basate sulla valutazione qualitativa e quantitativa degli anticorpi; meno in quella di Takata-Ara basata sul rapporto globuline-albumine), si nota una rapida diminuzione della positività più frequentemente nella seconda giornata, meno nella terza, raramente nella quarta. A questa diminuzione segue, altrettanto rapido, un aumento della positività che si completa in terza o, al massimo, in quarta giornata;

— nella reazione di sierocoagulazione, già al termine delle prime 24 ore, si nota uno spostamento della soglia elettrolitica verso soluzioni più concentrate. In terza giornata si ha, nella grande maggioranza, un ritorno ai valori primitivi.

Le deduzioni logiche che potrebbero trarsi da un simile comportamento sono le seguenti:

— l'introduzione nell'organismo di tubercolina produce, sia pure temporaneamente, quegli stessi perturbamenti che si rilevano con le reazioni sierologiche nella fase evolutiva e nel peggioramento della malattia tubercolare (diminuzione degli anticorpi; variazioni nel rapporto albumine-globuline; diminuzione della coagulazione al calore);

— la reazione tubercolinica, quindi, nell'insieme dei suoi fenomeni locali, generali, e di focolaio, deve essere intesa alla stessa stregua della reazione prodotta in un organismo tubercoloso da un nuovo focolaio tubercolare che, con la sua insorgenza, determina una caduta del potere immunitario;

— tale nuovo focolaio ha tutti i caratteri della reinfezione ad andamento evolutivo, come dimostra il quadro generale in cui si svolge: reazione febbrile, diminuzione degli anticor-

pi, turbamento del rapporto albumine-globuline, diminuzione della coagulazione al calore, aumento della velocità di sedimentazione delle emazie;

— le variazioni indotte nella reattività organica, sono, in generale, transitorie e con il ces-

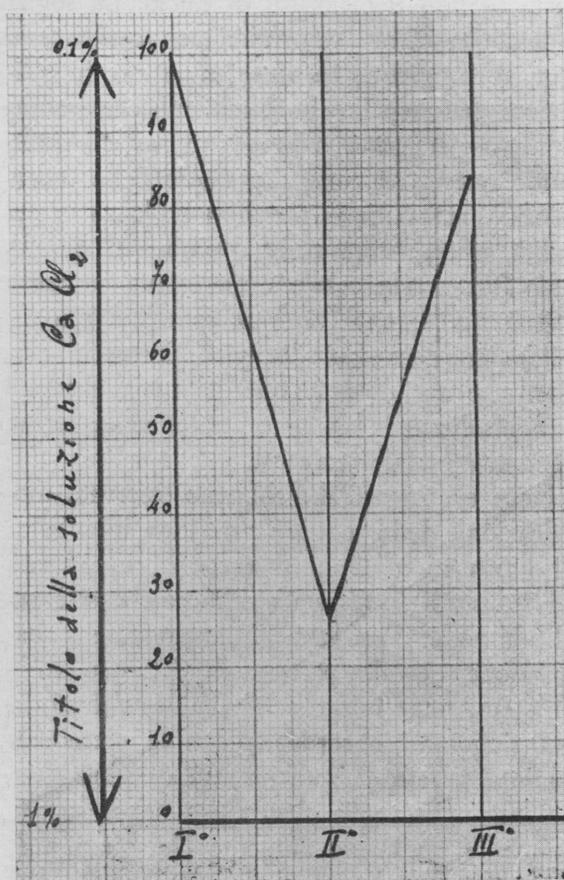


FIG. 4.

Curva della variazione della soglia elettrolitica nella reazione di Weltmann durante la reazione tubercolinica.

- I - Prima della inoculazione di tubercolina.
- II - Durante la reazione tubercolinica.
- III - Alla fine della reazione tubercolinica.

sare della reazione tubercolinica si ristabilisce, più o meno rapidamente, il preesistente equilibrio;

— dal punto di vista esclusivamente pratico, occorre tenere presenti queste modificazioni indotte dalla tubercolina, ai fini di una esatta valutazione diagnostica e prognostica delle reazioni sierologiche per la tubercolosi.

Sarà bene, quindi, eseguire queste ricerche sempre a distanza di tempo dalla intradermo-reazione alla tubercolina.

Dato l'intricato e ancora troppo oscuro campo attraverso il quale si sono fatto strada, queste nostre conclusioni non hanno il carattere di affermazione assoluta, ma solo di ipotesi che, per quanto rese verosimili da risultati perfettamente concordi, pure restano sempre tali.

E' nostra intenzione, perciò, di allargare e approfondire il campo delle ricerche su questo argomento, allo scopo di trovare una conferma a quanto abbiamo sopra esposto.

## BIBLIOGRAFIA

CALMETTE e MASSOL: « Acad. des Sciences », 1910. — CHRISTIAN e ROSENBLATT: « Münch. Med. Woch. », 1908. — CI-

TRON: « Berlin. Klin. Woch. », 1907. — DADDI: *Il bacillo di Koch*. — D'AMBROSIO: « La lotta contro la tubercolosi », 1936. — Id.: « La lotta contro la tubercolosi », 1937. — DAMIANI: « La lotta contro la tubercolosi », 1939. — ENGEL e BAUER: « Münch. Med. Woch. », 1908. — GATTO: « La Pediatria », 1930. — GENGOU: « Berlin. Klin. Woch. », 1906. — GRAEFE: « Klinich. Wochen. », 1922. — KURT-MEYER e FROYEZ-ROEDERER: « Rev. de la Tuberc. », 1939. — LESCHKE: « Zeitsch. f. Immun. », 1913. — MEO COLOMBO: « La lotta contro la tubercolosi », 1936. — Id.: « La lotta contro la tubercolosi », 1937. — MICHELI: « La Tubercolosi », 1909. — MIRCOLI: « Gazz. Clin. ed Osped. », 1904. — REBAUDI: « Gazz. Osped. », 1904. — SIVORI: *L'immunodiagnosi nella tubercolosi*. Ed. Fed. Naz. Fasc. lotta contro la tubercolosi, 1934. — SLATINEANU e DANIELOPULO: « Comp. Rend. Soc. », 1908. — TINOZZI: « Boll. delle Scienze Mediche », 1928. — Id.: « Riv. Patol. dell'apparato respiratorio », 1934. — WASSERMANN e BRUCK: « Deut. Mediz. Wochen. », 1906. — WOLFF-EISNER: « Früh. Diagn. und Tuberk. », 1909. — Id.: « Congresso Königsberg », 1910.

RIASSUNTO. — *L'A., studiando le modificazioni che si verificano in alcune reazioni sierologiche per la tubercolosi, durante le varie fasi della intradermoreazione, ha riscontrato, in alcuni casi, una netta e rapida inversione dei risultati.*

*Dopo aver riportato i dati ottenuti dallo studio di 102 casi, cerca di spiegare il meccanismo attraverso il quale tali modificazioni si producono.*

RÉSUMÉ. — *En étudiant les modifications qui ont lieu en quelques réactions sérologiques pour la tuberculose pendant les diverses phases de la réaction intradermique, l'A. a pu observer en quelques cas une inversion nette et rapide des résultats. Après avoir rapporté les données obtenues dans l'étude de 102 cas, il s'efforce à expliquer le mécanisme à travers lequel se produisent les modifications susdites.*

SUMMARY. — *By studying the changes occurring in some serological reactions for tuberculosis during the different phases of the intradermic reaction, the A. has observed in some cases a distinct and swift inversion of the results. After having related the data obtained from the study of 102 cases, the A. tries to explain the mechanism through which these changes occur.*

ZUSAMMENFASSUNG. — *Durch das Studium der Veränderungen, die in einigen serologischen Reaktionen für die Tuberkulose während der verschiedenen Phasen der intradermischen Reaktion stattfinden, hat der V. in einigen Fällen eine deutliche und rasche Umstellung der Ergebnisse beobachten können. Nachdem er die durch die Beobachtung von 102 Fällen erlangte Daten angibt, bemüht er sich das Mechanismus, zu folge welchen diese Veränderungen sich abspielen, zu erklären.*

58951



~~885704~~



