



ISTITUTO « CARLO FORLANINI » - CLINICA TISIOLÓGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
DIRETTORE: PROF. E. MORELLI

ISTITUTO « REGINA ELENA » PER LO STUDIO E LA CURA DEI TUMORI MALIGNI
DIRETTORE: PROF. RAFFAELE BASTIANELLI

M. MARGOTTINI E M. NEGRI

RICERCHE ALLERGOMETRICHE TUBERCOLINICHE IN INDIVIDUI AFFETTI DA TUMORI MALIGNI

Estratto da ANNALI DELL'ISTITUTO « CARLO FORLANINI »

ROMA
TIPOGRAFIA OPERAIA ROMANA
Via Emilio Morosini, 17

1941-XIX

ISTITUTO « CARLO FORLANINI » - CLINICA FISIOLGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
DIRETTORE : PROF. E. MORELLI

ISTITUTO « REGINA ELENA » PER LO STUDIO E LA CURA DEI TUMORI MALIGNI
DIRETTORE : PROF. RAFFAELE BASTIANELLI

RICERCHE ALLERGOMETRICHE TUBERCOLINICHE IN INDIVIDUI AFFETTI DA TUMORI MALIGNI

Dott. MARIO MARGOTTINI

Dott. MARIO NEGRI

Il problema dell'allergia cutanea tubercolinica è tuttora argomento di grande interesse: se ne ricercano le cause, l'intima essenza, i mezzi migliori per metterla in evidenza, le eventuali modificazioni spontanee ed artificiali, i suoi rapporti e il suo significato in riguardo all'esistenza ed all'attività di una infezione tubercolare. Quest'ultimo lato del problema ha particolare importanza per la pratica: si tratta di sapere cioè se e quando una reazione tubercolinica è indice di una infezione tubercolare attiva. Infatti, si continua da parte di molti a ritenere che la reazione alla tubercolina non sia nulla più che la semplice testimonianza di una infezione tubercolare avvenuta e sprovvisa perciò, data l'enorme diffusione dell'endemia tubercolare, di qualsiasi valore diagnostico. In altre parole, è opinione diffusa essere l'allergia alla tubercolina un fenomeno che si presenta con modalità ed intensità non bene differenziabili tanto nei tubercolosi che nei non tubercolosi. Questa opinione si è potuta formare appunto perchè con la tecnica comunemente usata per la reazione alla tubercolina non si mettono in evidenza differenze notevoli fra la risposta cutanea dei tubercolosi e quella degli allergici senza malattia tubercolare in atto.

D'altro lato, è persistito ovvio il pensiero che, in linea generale, l'allergia del tubercoloso non può essere eguale a quella del non tubercoloso e che quindi, pur tenendo presente tutti i fattori che possono interferirvi, una reazione alla tubercolina adeguatamente eseguita possa dare, talvolta almeno, elementi atti ad una diagnosi differenziale fra malattie tubercolari e malattie non tubercolari e possa rivelare quelle inevitabili differenze di reattività che devono esistere tra i tubercolosi di varia forma e stadio. Poichè, come spesso avviene, certi problemi rimangono insoluti per l'insufficienza dei mezzi tecnici impiegati, si è cercato sia di aumentare il potere reattivo e la purezza dei prodotti tubercolinici, sia di adoperarli nel modo più opportuno e si sono venuti così elaborando alcuni metodi per una valutazione quantitativa della reazione tubercolinica, i più conosciuti dei quali sono quelli di VON GRÖER e quello di LIEBERMEISTER.

Non è nostro compito discutere il valore di questi metodi: tuttavia, dalla letteratura in proposito si deve dedurre che il metodo di VON GRÖER presenta incognite e cause di errori notevoli che ne diminuiscono l'efficienza. Più sicuro, nonostante inevitabili inconvenienti, è apparso il metodo di LIEBERMEISTER che consiste nell'iniezione di diluizioni scalari di tubercolina, cominciando dalle maggiori ed andando verso le più concentrate, fino a quella

che per prima dà una reazione positiva. In analogia al metodo di LIEBERMEISTER e valendosi di sostanze con elevatissima attività tubercolinica, molto purificate, esattamente dosabili, sufficientemente stabili nelle loro diluizioni — l'MDC Ter. di MORELLI, DADDI e CATTANEO (1) — DADDI e collaboratori hanno eseguito numerose ricerche allergometriche sia fra tubercolosi che fra non tubercolosi. Riportiamo quanto conclude DADDI (2) in una recene nota riassuntiva:

« Schematizzando ai fini diagnostici si può dire che il saggio allergometrico permette di distinguere tre zone di reattività:

« a) una prima zona compresa tra le diluizioni 1/10 e 1/2500, nella quale prevalgono individui allergici non tubercolosi;

« b) nella seconda ristretta zona compresa fra le diluizioni 1/2500 ed 1/5000 aumenta la percentuale dei tubercolosi: anche per alcuni allergici senza segni clinici di tubercolosi che vi rientrano è giustificato il sospetto di infezione tubercolare attiva, magari latente;

« c) nella terza zona, oltre la diluizione 1/5000, si trovano (salvo rarissime eccezioni e solo fino alla diluizione 1/10.000) esclusivamente individui con tubercolosi in atto.

« Da un esame superficiale di quanto siamo venuti esponendo sembrerebbe che solo una reattività cutanea molto elevata potesse avere valore diagnostico in quanto indice di infezione tubercolare attiva: ciò non corrisponde a verità perchè anche in caso di reattività media o bassa la risposta allergica conserva tutta la sua importanza quando si sappia opportunamente valutare in rapporto allo stato del paziente. Naturalmente nell'esito della reazione cutanea sia fra i tubercolosi che fra gli allergici non tubercolosi, possono avere influenza anche le diverse attitudini reattive locali, sia costituzionali, sia acquisite: comunque, in questi casi i segni clinici consentono agevolmente di valutare il significato delle reazioni cutanee ».

Considerandone gli interessanti risultati tra gli individui tubercolosi e non tubercolosi, ci è sembrato utile estendere i saggi allergometrici tubercolinici anche fra individui portatori di neoplasmi maligni per i quali si ammette comunemente che la reattività alla tubercolina sia molto abbassata o addirittura scomparsa. Per il saggio allergometrico cutaneo abbiamo adottato la tecnica descritta da DADDI e MORELLINI (3) e cioè abbiamo adoperato le diluizioni progressive in soluzione fisiologica di proteine estratte da CATTANEO con un metodo da lui elaborato, dal terreno di SAUTON dove si erano sviluppati per circa quattro settimane bacilli tubercolari del ceppo VALLÉE (M. D. C. Ter.). In ogni malato neoplastico abbiamo iniettato intradermicamente cc. 0,10 delle diverse diluizioni scalari, sulla regione volare degli avambracci, cominciando distalmente con il controllo e le diluizioni più elevate. Onde evitare le zone cutanee meno reattive abbiamo prescelto il territorio dell'avambraccio compreso nei due terzi superiori e lontano dal polso. La lettura delle reazioni veniva eseguita 48 ore dopo le contemporanee iniezioni intradermiche scalari e positive erano considerate quelle che presentavano una papuladel diametro massimo di mm. 8.

Nelle nostre ricerche abbiamo esaminato n. 61 individui affetti da tumori maligni, dei quali 44 carcinomi e 14 sarcomi in organi vari e tre linfo-sarcomi ed inoltre una paziente affetta da fibroma dell'utero. Nella tabella seguente abbiamo riportato i risultati dei saggi allergometrici eseguiti in questi gruppi di pazienti, distinguendo nei vari gruppi gli individui in condizioni gravi da quelli in condizioni non gravi. Tale distinzione è stata fatta in base ad una valutazione clinica dei singoli pazienti al momento del saggio, prendendo in considerazione l'estensione del tumore, le sue eventuali me-

tastasi, i disturbi funzionali nei vari organi provocati dal neoplasma, lo stato di nutrizione, la febbre, ecc. Per tutti i pazienti è stato praticato l'esame radiologico del torace, onde controllare l'esistenza e l'entità di lesioni tubercolari in atto o pregresse.

| SCALA delle diluizioni M. D. C. ter. | CARCINOMI | | SARCOMI | | LINFOGRANULOMI | | FIBROMI |
|--|-----------|-----------|---------|-----------|----------------|-----------|---------|
| | gravi | non gravi | gravi | non gravi | gravi | non gravi | |
| 1/50.000 mmgr. . . | | | | | | | |
| 1/25.000 » . . . | 1 | | | 1 | | | |
| 1/10.000 » . . . | 3 | 1 | | | 1 | | |
| 1/5.000 » . . . | 4 | 3 | | 2 | | | |
| 1/2.500 » . . . | | | | | | | |
| 1/1.000 » . . . | 8 | 6 | 1 | 6 | | | |
| 1/500 » . . . | | | | | | | |
| 1/100 » . . . | 2 | 1 | | | | | |
| 1/50 » . . . | 2 | | | | | | |
| Totale anergici . . | 8 | 5 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| Totale casi. | 28 | 16 | 3 | 11 | 2 | 1 | 1 |

Nelle singole colonne i numeri in corrispondenza delle diluizioni progressive indicano quanti casi hanno reagito positivamente ad ogni diluizione.

Osservando la tabella si rileva anzitutto come nei vari gruppi di pazienti gli individui non reattivi verso la concentrazione più forte — gli anergici — rappresentino la minoranza. Il massimo numero dei casi reagisce fino alla diluizione 1/1000: alcuni anche alla diluizione 1/5000, cinque a 1/10.000 e due reagirono fino alla diluizione 1/25.000.

Per quanto riguarda l'esistenza di lesioni tubercolari documentate all'esame radiologico del torace, solamente in 10 casi abbiamo potuto accertarne la presenza. In tutti questi casi si trattava di lesioni nodulari pregresse, fibrose o calcificate, poco estese, localizzate prevalentemente agli apici, con talora segni di pleuriti apicali: in nessun caso trovammo lesioni recenti a tipo di infiltrato tisiogeno o simili. La reattività tubercolinica di questi individui con pregresse lesioni tubercolari, non differisce nel complesso da quella degli individui senza lesioni tubercolari radiologiche. Però, siccome l'assenza di lesioni tubercolari nei polmoni non esclude l'esistenza di localizzazioni in altri organi, per quanto i pazienti non presentassero segni di affezioni tubercolari di alcun genere, dobbiamo prospettare le eventualità che la loro reattività tubercolinica fosse in rapporto con l'attività di focolai extra polmonari, forse ghiandolari profondi. Questa ipotesi appare giustificata anche dal fatto che i neoplastici da noi esaminati nella massima parte dei casi reagivano allo M. D. C. Ter. anche se in condizioni gravi; ed invero, i risultati ottenuti negli ammalati gravi ed in quelli leggeri, tanto carcinomatosi che sarcomatosi

possono considerarsi analoghi. Ciò contrasta sia con l'asserita anergia dei neoplastici sia con la nozione che la reattività tubercolinica diminuisce fortemente negli individui in condizioni generali scadute ed è degno del massimo interesse: ma appare di difficile spiegazione qualora non si ammetta una attività tubercolinigena in focolai tubercolari clinicamente non rilevabili. Infatti per due pazienti positivi ad 1/5000, due positivi ad 1/10.000 ed uno positivo ad 1/25.000, nei quali il saggio allergometrico fu eseguito da 2 a 4 giorni dopo l'intervento operatorio, si può supporre che la reattività si fosse elevata in conseguenza dell'atto operatorio stesso, eventualità accertata recentemente anche da SCARTOZZI: ma nei rimanenti 12 casi reattivi fra 1/500 ed 1/25.000 il saggio allergometrico fu eseguito prima oppure a notevole distanza di tempo dall'intervento, quando il temporaneo innalzamento post-operatorio della reattività doveva considerarsi sicuramente superato. D'altro lato, si può pensare che in alcuni individui la presenza del neoplasma porti all'instaurarsi di uno stato di reattività aspecifica legato direttamente o indirettamente al processo neoplastico o ad i suoi prodotti. Si tratta però di un'ipotesi che non possiamo per ora suffragare con elementi sicuri, in mancanza dei quali appare giustificato riferire, come abbiamo poco sopra accennato, la forte reattività tubercolinica ad una persistente e magari accentuata attività di quei processi morbosi specifici che ne suscitano originariamente la comparsa e con la loro presenza la mantengono viva in seguito.

Per quanto riguarda il fattore tubercolare come causa di forte reattività tubercolinica nei neoplastici, notiamo anzitutto che fra i neoplastici fortemente reattivi alla tubercolina, gli individui con pregresse lesioni tubercolari polmonari non erano più numerosi che fra i neoplastici scarsamente reattivi o anergici. Evidentemente nei casi senza lesioni polmonari l'allergia tubercolinica era sostenuta da lesioni profonde, forse ghiandolari. Per i casi con reattività superiore a quella degli allergici sani si può pensare ad un aumento della reattività stessa, magari attraverso una ripresa dei processi tubercolari nei focolai profondi, consecutiva allo squilibrio delle difese organiche provocate dal tumore maligno. Ciò è verosimile ma per asserirlo sarebbe stato necessario conoscere la reattività degli individui in questione prima dello sviluppo del processo neoplastico. Ammettendo che, in analogia a quanto viene in altri stati morbosi, anche i neoplasmi possano favorire una ripresa dei processi tubercolari, rimane tuttavia da domandarsi perchè se vi è stato un risveglio di focolaio nelle localizzazioni profonde, questo non si sia verificato anche nelle pregresse lesioni polmonari da noi accertate radiologicamente in alcuni casi. A tale domanda si può tuttavia rispondere che il risveglio di focolai profondi, anche quando abbia le più gravi conseguenze, non è sempre accompagnato dalla riaccensione di vecchi focolai polmonari. Così, per esempio, si hanno casi di tubercolosi miliare, rapidamente mortali, nei quali i vecchi focolai fibrosi o calcificati apicali non mostrano né radiologicamente, né anatomicamente segni di riaccensione.

Concludendo: dalle nostre ricerche compiute con un metodo che permette di precisare i vari gradi di allergia cutanea si rileva che solo in uno scarso numero di individui affetti da tumori maligni la reattività alla tubercolina è molto bassa o assente, mentre nella maggioranza dei neoplastici essa si conserva abbastanza forte, circa allo stesso livello medio degli allergici sani e talora anche al disopra. L'interpretazione di questa nostra osservazione che contrasta con quanto comunemente si asserisce non è facile: dobbiamo limitarci a constatare che la presenza di un neoplasma maligno non solo non sempre riduce o abolisce la reattività alla tubercolina, ma, forse favorendo una ripresa dei processi tubercolari, può addirittura in qualche caso provocarne l'aumento.

RIASSUNTO

Gli AA. avendo praticato l'allergometria tubercolinica con MDC Ter. in 61 individui affetti da tumori maligni, hanno potuto osservare che la presenza di una neoplasia maligna non sempre diminuisce o sopprime la reattività alla tubercolina, la quale, anzi, può talvolta apparire aumentata.

BIBLIOGRAFIA

- (1) MORELLI, DADDI, CATTANEO. — « Ann. Ist. C. Forlanini », a. 1, n. 1, 1937.
- (2) DADDI. — In corso di pubblicazione.
- (3) DADDI, MORELLINI. — « Ann. Ist. C. Forlanini », a. 2, 912, 1938.

59658











