

Mon B 74/54 54

ISTITUTO « CARLO FORLANINI »
CLINICA FISIOLGICA DELL'UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore inc. : Prof. A. OMODEI-ZORINI

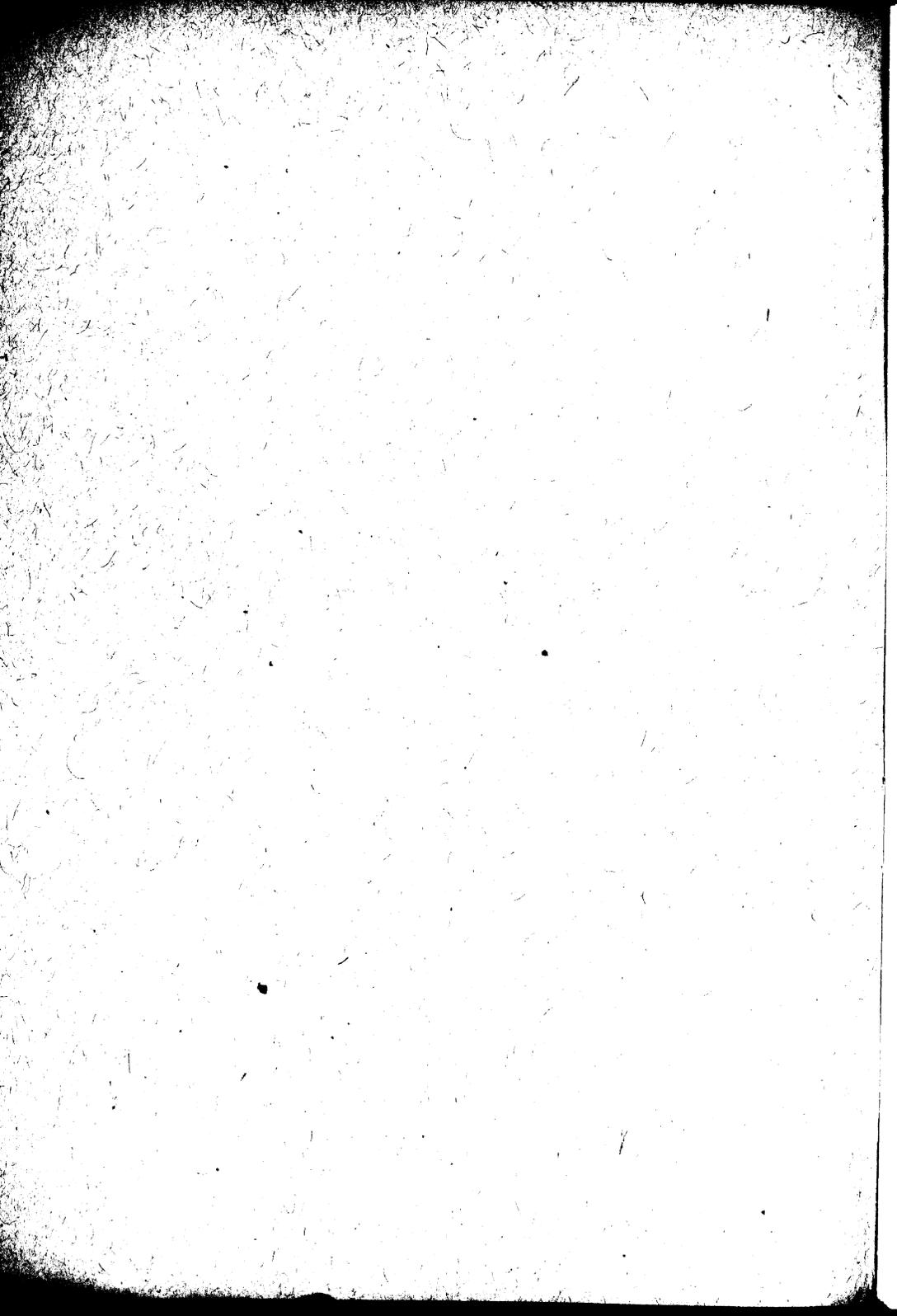
S. SAVARINO - P. COLANTUONO



Adenopatie allergiche nella tubercolosi post-primaria
(RICERCHE ISTOLOGICHE)

Estratto dagli *Annali dell'Istituto « Carlo Forlanini »* - Volume IX - Fasc. II

ROMA
TIPOGRAFIA OPERAIA ROMANA
1946



ADENOPATIE ALLERGICHE
NELLA TUBERCOLOSI POST-PRIMARIA
(*Ricerche istologiche*)

S. SAVARINO - P. COLANTUONO

È ormai indiscutibile che qualsiasi focolaio primario di tubercolosi, e quindi anche quello polmonare, provoca evidenti lesioni delle vie linfatiche di drenaggio e dei gangli nei quali queste confluiscono; infatti, in tutte le infezioni primarie del polmone, anche in quelle nelle quali le lesioni del parenchima sono scarse o addirittura assenti, si riscontrano lesioni specifiche sia a carico delle ghiandole che dei vasi linfatici intrapolmonari.

Per quanto riguarda la tubercolosi post-primaria, invece, il problema della partecipazione delle vie e dei gangli linfatici alla infezione parenchimale è ancora aperto, ed è interessante notare come dalle più vecchie affermazioni del MARCHIAFAVA (1), secondo le quali le ghiandole perilari restavano indifferenti alla tubercolosi dell'adulto, con le ricerche di BEITZKE (2), HAYEK (3), COSTANTINI (4), RAGNOTTI (5), PELLEGRINI (6), ANDERS (7), BOLLINI (8), BERNARD e DREYFUS (9), WARENBOURGE e LAINE (10), PIAGGIO BLANCO e SAYAGUES (11), TROISIER e BARIETY (12), e con quelle radiologiche ed anatomopatologiche più recenti eseguite da TORELLI (3), MARIANI (14), e da uno di noi (15), s'è progressivamente venuta ammettendo una maggiore partecipazione delle ghiandole linfatiche ai processi di tubercolosi post-primaria. Tale partecipazione si presenta tuttavia come evenienza assai rara; infatti, ad esempio, il MARIANI (14) nel nostro Istituto (2.500 posti letto) in due anni ha raccolto e messo in evidenza con l'esame stratigrafico solo 80 casi di adenopatia parailare.

D'altra parte, pur tenendo presente la diversità dei fattori patogenetici propri dell'infezione primaria e di quella post-primaria, appare strano come l'apparato linfoghiandolare, che si dimostra così altamente recettivo nella prima infezione tubercolare e che non ha soltanto un'azione effettiva, ma soprattutto esercita un'azione biologica sullo sviluppo ciclico della tubercolosi, possa solo sporadicamente partecipare all'infezione post-primaria. Ci siamo pertanto domandati se tale presunta sporadica partecipazione fosse reale o se piuttosto l'apparato linfoghiandolare partecipasse all'infezione post-primaria anche con uno speciale tipo di reazione, tale da sfuggire non solo alla indagine radiologica-stratigrafica, ma spesso anche a quella anatomopatologica non accurata.

In questo senso ci hanno anche indirizzato le più recenti vedute di DADDI e PANÀ (16) sulla tubercolosi linfoghiandolare. Invero questi AA. hanno messo

in evidenza come nella tubercolosi conclamata dell'adulto, l'apparato linfoghiandolare reagisce anche precocemente con una modesta reazione allergica, ed hanno descritto il quadro dell'adenopatia discreta tossica-allargizzante, che, pur essendo sicuro indizio di una fase d'attività dell'infezione tubercolare, nella massima parte dei casi, ha andamento benigno.

Perciò abbiamo voluto intraprendere delle ricerche sul comportamento delle ghiandole polmonari nelle diverse forme e nei diversi stadi della tubercolosi post-primaria del polmone, ed, in particolare, vedere se nelle fasi attive di questa, fosse possibile mettere in evidenza una reazione allergica delle ghiandole polmonari.

* * *

Le nostre osservazioni sono state portate su 100 soggetti di ambo i sessi deceduti per diverse forme di tubercolosi polmonare post-primaria. In ciascun caso abbiamo sistematicamente praticato l'autopsia completa curando particolarmente l'esame dei polmoni in ciascuno dei quali venivano accuratamente controllate le 5 principali stazioni linfatiche. Sono state prelevate tutte le ghiandole che presentavano una qualsiasi, anche minima, alterazione del loro aspetto normale ed opportunamente allestiti preparati istologici.

Abbiamo infine per ciascun caso, sulla scorta dei dati clinici e radiologici, formulata la diagnosi anatomo-clinica.

Diciamo subito, anche in base alla nostra esperienza, che dal punto di vista macroscopico la reazione allergica (R. A.) è di difficile rilievo in quanto non presenta un aspetto ben definito e caratteristico; in genere dove detta reazione esiste, le ghiandole sono modificatamente aumentate di volume, e comunque mai raggiungono le dimensioni della componente ghiandolare del complesso primario; il loro colorito appare più o meno roseo; la loro consistenza succulenta encefaloide è in rapporto rispettivamente con il maggior contenuto di sangue e con la presenza di essudazione.

Per quanto riguarda, invece, il quadro microscopico, crediamo concordemente alle autorevoli osservazioni di KLINGE (17), di HÜECK (18), di DADDI e PANÀ (16), che esso presenti caratteristiche proprie costanti e ben definite; intensa essudazione plasmatica acidofila nei seni e nella parte centrale del parenchima linfoadenoido, fuoriuscita di globuli rossi in quantità notevole, talchè alcuni campi microscopici o alcune porzioni di essi appaiono nettamente emorragici; reazione fibrinoide diffusa sullo stesso ambito ed a carico dei capillari, reazione delle cellule reticolari del seno e della trama fondamentale, cioè delle cellule mesenchimali; scarsa leucocitosi.

Nella valutazione dei nostri reperti, abbiamo considerato anche i casi in cui questa reazione non era completa in tutti i caratteri sopra esposti. Però non abbiamo mai parlato di R. A. se non quando esistevano almeno la essudazione plasmatica acidofila, la fuoriuscita dei globuli rossi e la reazione mesenchimale.

Per brevità e chiarezza esporremo sinteticamente nelle seguenti tabelle i dati più salienti emersi dalle nostre ricerche.

Nella prima tabella, per ciascun caso, oltre ad una sommaria diagnosi anatomoclinica sarà indicata la stazione linfatica colpita da R. A. o da tubercolosi (tbc.) o da entrambe le alterazioni contemporaneamente. Inoltre per quanto riguarda la R. A. indicheremo la sua intensità con i segni + + +, + +, ed + in ordine decrescente.

Per quanto concerne le lesioni tubercolari, verranno usati i segni + e + per indicare rispettivamente le lesioni a tipo proliferativo e quelle a tipo

caseoso ; per entrambe le eventualità l'estensione e la gravità delle lesioni verranno rispettivamente indicate, con tre, con due e con uno di detti segni.

Nella seconda tabella, verranno riportate le cifre percentuali riguardanti le stazioni ghiandolari colpite nelle diverse forme tubercolari ; nella terza infine, le percentuali dei casi di R. A. contemporanea a tbc. e di tbc. isolata, riscontrate per ciascuno dei 4 tipi di tubercolosi polmonare presi in esame.

Considerando globalmente la partecipazione generica delle ghiandole polmonari al processo parenchimale, appare evidente come essa si manifesti nella grande maggioranza dei casi (84 %), e come tale partecipazione si riscontri indifferentemente ed in cifre percentuali pressochè uguali, nelle diverse forme tubercolari. Tanto diciamo ritenendo che la più bassa percentuale rilevata nelle forme ulcero-caseose non abbia riscontro in una effettiva realtà, ma debba piuttosto mettersi in rapporto al ben noto e particolare stato anatomico polmonare caratteristico di tale forma tubercolare, che rende tecnicamente assai difficoltosa la ricerca e l'esame delle diverse stazioni linfatiche.

Particolari e più interessanti considerazioni ci consentono i dati percentuali che riguardano le R. A. isolate nelle diverse forme tubercolari, e per ciascun caso l'intensità della R. A., la gravità ed il tipo della lesione tubercolare, e là dove esistano contemporaneamente, i loro rapporti.

Le forme tubercolari nelle quali sono state sorprese le più alte percentuali di R. A. isolata o contemporanea a localizzazioni tubercolari, sono state le miliari e le nodulari, rispettivamente 77,7 % e 71,2 %. Nelle forme ulcero-caseose e negli empiemi invece, le cifre percentuali di R. A. isolata o contemporanea a tubercolosi sono molto più basse. A nostro avviso, questo fenomeno va messo in relazione con il fatto che la tubercolosi miliare e quella nodulare sono forme dinamiche nel senso che in esse difficilmente la malattia ha un regolare andamento continuo verso la guarigione o verso il miglioramento : in genere sia nell'un caso che nell'altro, il processo morboso presenta delle alternanze, ciascuna delle quali accompagnata da modificazioni dello stato allergico che si traduce in modificazioni dei fenomeni infiammatori a livello dei focolai tubercolari.

Nelle forme ulcero-caseose e negli empiemi, al contrario, a parte la loro derivazione da forme miliari o nodulari, le lesioni attuali sono date da vasti focolai tubercolari, dai quali partono costantemente delle cariche allergizzanti ed intossicanti, che diminuiscono con progressione costante e le capacità reattive specifiche e la resistenza generica degli organismi.

Esaminando dettagliatamente poi le varie percentuali notiamo che : le R. A. isolate sono più frequenti nei casi di miliare e di empiema, mentre sono più rare nelle forme nodulari e nelle ulcero-caseose ; le R. A. contemporanee a tbc. hanno avuto invece la massima frequenza nei casi di tubercolosi nodulare, minore ma pur sempre alta nelle miliari e nelle ulcero-caseose, nettamente molto più bassa nei casi di empiema.

Queste diverse cifre percentuali giustificano alcune ipotesi.

La maggior percentuale di R. A. isolate nei casi di tubercolosi miliare è riferibile alla scarsa tendenza caseosa delle lesioni in questa particolare forma, che è espressione di resistenza verso l'infezione ; invece, per gli empiemi crediamo si debba dar valore alla considerevole immissione in circolo di sostanze allergizzanti, provenienti dal riassorbimento di tossici dal cavo empiematico.

L'elevato numero di R. A. nelle forme miliari è quindi in rapporto con lo stato di resistenza dell'organismo, pur testimoniando che nell'organismo

Tubercolosi ad elementi miliari

N. d'ordine	Nome e anni	DIAGNOSI ANATOMOCLINICA	GHIANDOLE												
			Tracheo bronchiali		Biflorazione		Ileri		Polmonari						
			R. A.	T. B. C.	R. A.	T. B. C.	R. A.	T. B. C.	R. A.	T. B. C.	R. A.	T. B. C.			
1	B. Giovanni, a. 36	16/45 - Tbc. miliare cronica recidivante confluyente ed escavata bilateralmente			+++										
2	M. Lilliana, a. 23	21/45 - Tbc. miliare cronica bilaterale			+										
3	P. Aldo, a. 20	22/45 - Tbc. miliare cronica bilaterale con disseminazione ematogena terminale			+++										
4	R. Concetta, a. 34	24/45 - Tbc. miliare cronica confluyente ed escavata a D. Pnt. D.			+										+
5	P. Luigi, a. 28	25/45 - Tbc. miliare cronica bilaterale	+++												
6	R. Umberto, a. 42	28/45 - Tbc. miliare cronica confluyente ed escavata a S.						++							
7	M. Giuseppe, a. 39	57/45 - Tbc. miliare cronica bilaterale						+							
8	V. Giovanni, a. 51	64/45 - Tbc. miliare cronica bilaterale confluyente ed escavata a D.						+							+++
9	L. Tommaso, a. 34	65/45 - Tbc. miliare cronica discreta bilaterale						+							++
10	B. Ida, a. 36	65-bis/45 - Tbc. miliare cronica bilaterale discreta						++							++
11	L. Guglielmina, a. 9	83/45 - Tbc. miliare cronica con riattivazione terminale						+							++
12	P. Adriana, a. 27	93/45 - Tbc. miliare cronica confluyente ed escavata bilaterale. Pnt. subtotale bilaterale						+							++

13	R. P. Vittorio, a. 28	105/45 - Tbc. miliare cronica polmonare bilaterale													+
14	S. Giovanni, a. 41	116/45 - Tbc. miliare cronica bilaterale confluyente ed escavata a D.													+
15	C. Wanda, a. 18	122/45 - Tbc. miliare cronica polmonare bilaterale confluyente ed escavata a S. Pnt. S.													+
16	D. A. Annalina, a. 29	146/45 - Tbc. miliare cronica polmonare confluyente ed escavata bilaterale													+
17	D. S. Gilberto, a. 32	158/45 - Tbc. miliare cronica polmonare circoscritta escavata ai lobi superiori													+
18	C. Jolanda, a. 41	96/45 - Tbc. miliare cronica polmonare bilaterale													+
19	G. Umberto, a. 21	128/45 - Tbc. miliare cronica polmonare bilaterale confluyente ed escavata a D.													+
20	Z. Eleonora, a. 49	73/45 - Tbc. miliare cronica confluyente ed escavata ai lobi superiori													+
21	F. Sergio, a. 4 1/2	76/45 - Tbc. miliare discreta polmonare D.													+++
22	T. Carla, a. 16	222/45 - Tbc. miliare cronica bilaterale confluyente ed escavata nei lobi superiori													+
23	R. Paola, a. 38	3/45 - Tbc. miliare cronica polmonare bilaterale													+
24	M. Donato, a. 25	1/45 - Tbc. miliare cronica polmonare bilaterale													+
25	S. Mario, a. 24	47/45 - Tbc. miliare cronica confluyente ed escavata al polmone S. Tbc. miliare discreta del lobo superiore D.													+
26	B. Giovacchino, a. 55	90/45 - Tbc. miliare cronica del polmone S. con diffusione discreta controtorale													+
27	O. Norma, a. 34	8/45 - Tbc. miliare cronica recidivante bilaterale													+

TABELLA II.

Stazioni linfoghiandolari polmonari	Tbc. miliaria	Tbc. nodulare	Tbc. ulcera caseosa	Empiema Tbc.
Tracheo-bronchiali	7,4 %	16,6 %	12,5 %	0 %
Biforcazione	11,1 %	16,6 %	6,2 %	13 %
Ilari	66,6 %	66,6 %	50 %	69,5 %
Polmonari	7,4 %	16,6 %	9 %	17,3 %

TABELLA III.

Diversi tipi di lesioni riscontrate nelle ghiandole	Tbc. miliaria	Tbc. nodulare	Tbc. ulcera caseosa	Empiema Tbc.
RA. isolata	40,7 %	11,1 %	6,2 %	30,4 %
RA. contemporanea a TBC.	37 %	60,1 %	34,2 %	13 %
TBC. isolata	3,7 %	27,7 %	34,2 %	47,8 %

stesso si svolge un attacco batterico. Infatti, vediamo che nelle miliari si trova anche una considerevole percentuale di R. A. contemporanea a tbc., mentre lesioni tubercolari spoglie di fenomeni allergici si sono riscontrate solo nel 3,7 % dei casi.

In altri termini, la reattività allergica dura per molto tempo e persiste anche quando si è instaurato un vero e proprio processo tubercolare granulomatoso-caseoso.

Per gli empiemi, i dati ottenuti ci fanno supporre che la R. A. sia transitoria; infatti, relativamente in pochi casi, abbiamo sorpreso una R. A. contemporanea a localizzazioni tbc. mentre ben nel 47,8 % dei casi vi è stato un processo tubercolare isolato. Ciò, a nostro avviso, testimonia lo stato di forte recettività organica, per cui le reazioni essudative allergiche scompaiono rapidamente in quanto rapidamente sostituite da fenomeni di necrobiosi caseosa.

Tale grave recettività dipende dal fatto che dagli empiemi cronici si diffondono non solo sostanze a valore allergene, ma anche sostanze ad azione tossica, le quali, come è noto dalle osservazioni cliniche e sperimentali, diminuiscono le possibilità difensive specifiche ed aspecifiche dell'organismo.

Per le forme nodulari, notiamo una considerevole distanza tra le cifre percentuali delle R. A. isolate e quelle delle R. A. accompagnate da tbc. Questo fatto riteniamo si possa mettere in rapporto con la minore capacità di stabilizzazione delle forme nodulari medesime, nel senso che, mentre per le miliari è possibile e frequente avere una stabilizzazione, sia pure transitoria del processo morboso, sia per quanto concerne lo stato clinico, che per quanto riguarda l'estensione e l'equilibrio biologico, per le nodulari, al contrario, la stabilizzazione del processo morboso, è più rara; in particolare, nei casi da noi esaminati, si trattava di processi ad andamento progressivo. Per questa

progressione, la R. A. rimane isolata solo per un tempo piuttosto breve ed è destinata a trasformarsi parzialmente in tessuto tubercolare specifico caseoso; tuttavia l'organismo reagisce ed abbastanza validamente, così che, nonostante lo sviluppo dei focolai tubercolari, la R. A. rimane presente accanto a questi, anche per un lungo periodo di tempo.

Solo allorchè l'infezione tubercolare prende il sopravvento, scompare la R. A. e resta la localizzazione tubercolare isolata.

Crediamo che un processo molto simile si svolga nelle forme di tubercolosi ulcero-caseosa, nelle quali la lunga durata della malattia finisce con l'esaurire le capacità di reazione e di resistenza ancor più di quanto si verifichi nella tubercolosi nodulare. È così che si trova in una percentuale relativamente bassa, quasi della metà rispetto alle forme nodulari, la concomitanza della R. A. con le localizzazioni tbc.

Dati di particolare interesse emergono, inoltre, confrontando l'intensità della R. A., l'estensione e il tipo delle lesioni tbc. nelle ghiandole. Infatti nei casi di R. A. contemporanea a tbc. le più intense R. A. sono accompagnate solo da modeste lesioni tbc. le quali hanno sempre tipo nettamente proliferativo, (vedi, ad es. casi 15, 39, 52, 91); viceversa ad una più attenuata R. A. corrispondono più estese localizzazioni tbc., che quasi sempre ci appaiono istologicamente costituite da tubercoli produttivi, qualche volta tendenti alla confluenza ed alla caseosi (vedi, ad es., casi 34, 56, 88); nei casi di ancor minore R. A. le lesioni tbc. sono sempre molto estese e caseose (vedi, ad es., casi 21, 39, 54).

Considerando poi queste ultime osservazioni in rapporto alle diverse forme di tubercolosi polmonare e sapendo che le manifestazioni tubercolari del tipo produttivo esprimono una efficiente resistenza organica, mentre i fenomeni caseosi sono espressione della incompiutezza dello sforzo difensivo, si può pensare che nei casi di tubercolosi miliarica, una R. A., anche modesta, riesce a contenere l'infezione tbc. e le lesioni che si formano sono poco estese ed hanno tipo proliferativo, mentre nelle forme ulcero-caseose una R. A. di eguale intensità consente l'impiantarsi di vaste lesioni tbc., quasi sempre a tipo caseoso.

* * *

In definitiva, crediamo in base alle nostre osservazioni e considerazioni, di poter affermare che l'apparato linfatico polmonare e mediastinico prende quasi sempre parte attiva ai processi tubercolari post-primari del polmone.

Tale partecipazione viene rivelata dalle alterazioni microscopiche delle ghiandole dell'ilo polmonare, alterazioni che almeno nel 50 % dei casi consistono in una più o meno intensa R. A. a volte contemporanea a minime localizzazioni tbc., così che non solo è quasi sempre impossibile metterla in evidenza con l'esame clinico e con quello radiologico, ma può assai spesso sfuggire a quello anatomopatologico che non sia particolarmente rivolto alla sua ricerca.

Il primo movimento biologico nello sviluppo della tubercolosi post-primaria delle ghiandole polmonari è costituito da una R. A. senza caratteri di specificità; a questa prima reazione, e per motivi riferibili alle speciali forme tubercolari in rapporto a particolari condizioni di reattività organiche, segue in proporzioni ed intensità diverse, l'instaurarsi di lesioni tipicamente tubercolari. Solo in un terzo tempo, e crediamo sempre per lo stesso motivo e

cioè quello della incapacità da parte dell'organismo a qualsiasi tipo di reazione, scompare la R. A. e permangono le manifestazioni morfologiche del processo tubercolare.

RIASSUNTO

Gli AA. con ricerche anatomico-patologiche hanno dimostrato, nella tubercolosi polmonare post-primaria, la quasi costante partecipazione delle linfoghiandole regionali all'infezione parenchimale. Tale partecipazione in un'alta percentuale dei casi è costituita da una più o meno intensa reazione allergica isolata o contemporanea a localizzazioni tubercolari.

In base alle loro ricerche, inoltre, avanzano alcune ipotesi sui rapporti di interdipendenza e di conseguenza esistenti tra la reazione allergica e le lesioni tubercolari.

SUMMARY

The Authors, with anatomico-pathological researches, have demonstrated the almost constant involvement of the regional lymph glands with the parenchymal infection in the postprimary pulmonary tuberculosis. In a high percentage of the cases this involvement consists in a more or less intense allergic reaction either isolated or contemporary with tuberculous localisations.

On the basis of their researches they advance several hypotheses with regard to the relationships of interdependence and consequence, existing between the allergic reaction and the tuberculous lesions.

BIBLIOGRAFIA

- (1) MARCHIAFAVA. cit. da Gamma in « Relaz. al 37° congr. di Med. int. » Edit. Pozzi, Roma, 1931.
- (2) BEITZKE. cit. da Aschoff nel trattato di « Anatomia patologica » Edit. U.T.E.T., 1940.
- (3) HAYEK. « Die Tuberkulose » v. 9, 191, 1929.
- (4) COSTANTINI: « Riv. pat. e clin. d. tbc. » v. 4, 394, 1929.
- (5) RAGNOTTI: « Beitr. Tbk. » v. 76, 459, 1930.
- (6) PELLEGRINI: « Boll. Soc. Med. Chir. » f. 45, 461, 1931.
- (7) ANDERS: « Beitr. Klin. tbc. » v. 72, 338, 1929. Id. Ibid., v. 81, 260, 1932.
- (8) BOLLINI: « Riv. pat. e clin. d. tbc. » v. 7, 967, 1933.
- (9) BERNARD e DREYFUS: « Revue de la tbc. » v. 2, 1183, 1936.
- (10) WAREMBOURG e LAINE: « Paris Med. » v. 103, 405, 1937.
- (11) PIAGGIO BLANCO e SAYAGUES: « Rev. tbc. » v. 7, 227, 1938 (Uruguay).
- (12) TROISIER e BARIETY: « Bull. Acad. Med. » v. 122, 347, 1939.
- (13) TORELLI: « Ann. Ist. C. Forlanini » v. 5, 31, 1941.
- (14) MARIANI: « Ann. Ist. C. Forlanini » v. 5, 857, 1941.
- (15) COLANTUONO: « Ann. Ist. C. Forlanini » 1946, in corso di stampa.
- (16) DADDI e PANÀ: « Recettività e resistenza nella tbc. polmonare », Edit. Vallecchi, Firenze 1946.
- (17) KLINGE cit. da HUECK nel trattato di « Morfologia patologica » Edit. Georg. Thieme 1937 (Leipzig).
- (18) HUECK: « Morfologia patologica » Edit. Georg Thieme 1937.

352600

