

Moisc B7h)

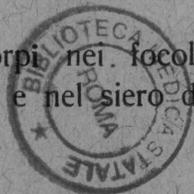
69

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

---

PROF. O. ROSSI - DOTT. P. LENTINU.

Ricerca comparativa degli anticorpi nei focolai locali  
delle forme tubercolari chirurgiche e nel siero di sangue



---

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

ROMA  
TIPOGRAFIA OPERAIA ROMANA  
1946

## RICERCA COMPARATIVA DEGLI ANTICORPI NEI FOCOLAI LOCALI DELLE FORME TUBERCOLARI CHIRURGICHE E NEL SIERO DI SANGUE

Prof. OSCAR SOSSI - Dott. PIETRO LENTINU

La reazione di deviazione del complemento nella tubercolosi, che in un primo tempo aveva dato risultati solo parziali e suscitato quindi dubbi e riserve, è andata in questi ultimi tempi progressivamente migliorando i suoi risultati sia per l'adozione di nuovi accorgimenti di tecnica, sia per l'impiego di antigeni di alta specificità e sensibilità, cosicchè oggi giorno non è più da dubitare dell'esistenza di anticorpi tubercolari specifici.

Nè vale obbiettare che si possono avere reazioni aspecifiche come per esempio nella lebbra, nella difterite e nella sifilide. Le reazioni positive che gli antigeni tubercolari forniscono in caso di lebbra e difterite, si devono alla affinità antigene del bacillo di Koch col bacillo di Hansen e col bacillo di Loeffler, data l'analogia di alcune delle frazioni costituenti il bacillo di Koch con quelle di questi germi. Le reazioni positive che si possono avere nella sifilide si spiegano pensando che nella lue esiste una spiccate attività del siero nei confronti di antigeni alcoolici non specifici e che molti antigeni tubercolari sono costituiti da frazioni alcool solubili del bacillo di Koch (DADDI).

Ma anche queste reazioni aspecifiche e non caratteristiche si possono discriminare sottoponendo gli anticorpi alla analisi con le prove di assorbimento.

Se ad onta di questa sicura specificità della reazione essa non è entrata nella pratica diagnostica lo si deve al fatto che l'esito negativo della reazione non esclude l'esistenza di lesioni tubercolari iniziali anche attive specie per quanto riguarda le localizzazioni extrapolmonari, mentre alte percentuali di positività si hanno solo nelle forme polmonari evolutive conclamate.

Così mentre nella tubercolosi polmonare attiva la reazione di deviazione del complemento è ordinariamente positiva nel 90 % dei casi (BOUVIER su oltre 1.500 casi dà l'89 % di reazioni positive e WATANABE su 1.260 l'84 %), nelle forme iniziali o larvate la percentuale si abbassa sensibilmente (WATANABE 48 %, GRÜNBAACH 61 %, LIDIA RABINOWITSCH 42 % ecc.). Percentuali di positività progressivamente più scarse si hanno nelle forme ossee, gangliari, articolari, pleuriche, peritoneali, cutanee, meningee. Per le forme gangliari tracheo-bronchiali RIEUX dà su 60 casi il 38 % di positività, MOZER e FRIED 35 % nelle adeniti. Nelle tubercolosi chirurgiche le varie statistiche danno percentuali che vanno dal 25 al 77 % a seconda della durata della malattia.

Questo particolare comportamento della reazione lo si deve ricercare con tutta probabilità nella relativa scarsità degli anticorpi nelle tubercolosi, a differenza di quanto si rileva nelle malattie acute, e specialmente nel fatto che in questi casi la malattia non si presenta a carattere generale ma a focolai più o meno nettamente localizzati. Particolarmente interessanti per spiegare questo fatto ci erano sembrate sin dalle nostre prime ricerche le già vecchie esperienze di WASSERMANN e BRUCK, che poterono dimostrare la presenza di quelle che da loro erano chiamate antitubercoline nei tessuti malati ma non nel sangue e quelle di LIVIERATO che trovò costantemente gli anticorpi nelle linfoghiandole scrofolose.

Nell'intento di chiarire per quanto possibile questo particolare comportamento degli anticorpi tubercolari e di portare un qualche contributo atto a indicare la loro sede di formazione, uno di noi alcuni anni fa ha voluto condurre delle ricerche comparative nei focolai accessibili dell'organismo e nel siero di sangue, adottando la tecnica di CALMETTE e MASSOL, che consente di dosare la quantità di anticorpi presenti nei liquidi in esame in base alle quantità di complemento impiegate per la fissazione.

In un primo gruppo di esami, in cui la ricerca era stata condotta comparativamente negli essudati pleurici in corso di pneumotorace e nel siero di sangue, si è potuto rilevare che gli anticorpi presenti nel liquido pleurico in periodo iniziale acuto, sono in quantità di gran lunga superiore a quella presente nel siero di sangue. Così pure in caso di versamento bilaterale si rilevò che il numero degli anticorpi è diverso nei due liquidi pleurici ma sempre maggiore che nel siero di sangue degli stessi ammalati.

Solo in caso di versamenti cronici che datavano da tempo si è potuto constatare la tendenza a raggiungere un certo equilibrio per quanto riguardava la quantità degli anticorpi nei vari liquidi organici.

A confermare indirettamente queste nostre prime osservazioni sono giunte le contemporanee, ma del tutto indipendenti, ricerche di BESTA e BASANI, che impiegando la reazione di MEINICKE per la tubercolosi, ebbero risultati costantemente positivi della reazione negli assudati para-pneumotoracici, mentre nel siero di sangue degli stessi individui la reazione era spesso negativa o solo parzialmente positiva.

In un secondo gruppo di ricerche la nostra indagine era stata portata sui liquidi di cavità polmonari, quali si possono ottenere nel corso del trattamento di aspirazione endocavitaria di MONALDI; naturalmente anche qui la ricerca veniva condotta contemporaneamente anche nel siero di sangue.

In tutti i casi si è rilevato nel liquido estratto dalle cavità presenza di anticorpi e nella grande maggioranza dei casi la quantità degli stessi è risultata superiore a quella rilevata contemporaneamente nel siero.

In seguito a questa osservazione avevamo creduto di poter prospettare l'ipotesi che gli anticorpi antitubercolari si formino se non esclusivamente certamente in maggior copia in corrispondenza dei focolai tubercolari, dai quali poi lentamente si diffonderebbero nel siero di sangue.

A maggiore e più precisa conferma di quanto uno di noi aveva creduto di dedurre da queste ricerche precedenti, abbiamo creduto utile riprendere una analoga ricerca degli anticorpi in un gruppo di malati affetti da forme extra-polmonari e quindi più nettamente localizzate nell'intento di rilevare dati ancor più precisi.

Infatti nella ricerca fatta sui liquidi provenienti dalle cavità polmonari la differenza di anticorpi tra liquido e siero non era stata sempre molto rile-

vante ed il contenuto era pressochè uguale. Evidentemente in molti di questi processi, in cui era praticato il procedimento di aspirazione si trattava di forme cavitarie vecchie cronicizzanti, che duravano anche da anni e in cui gli anticorpi avevano avuto il tempo di diffondersi lentamente nell'organismo, in modo che si veniva a stabilire un certo equilibrio tra la quantità di anticorpi presenti localmente e quella presente in circolo. Quindi pure avendo avuto conferma anche nel caso dei focolai polmonari della precedente deduzione tratta dalle ricerche sui liquidi pleurici, questi processi polmonari non devono ritenersi i migliori per la dimostrazione della nostra tesi. E' per tale motivo che abbiamo reputato utile rivolgere l'indagine a focolai più precisamente localizzati quali quelli ghiandolari ed ossei.

Data la difficoltà di trovare fra i nostri ricoverati delle forme pure di linfadenite ci siamo limitati a prendere in considerazione quasi esclusivamente le forme ossee.

La tecnica per la ricerca degli anticorpi è stata quella di CALMETTE e MASSOL.

Come antigene abbiamo usato quello di WITEBSKY data l'impossibilità in seguito alle circostanze belliche di procurarci l'antigene metilico di NÈGRE e BOUQUET, impiegato nelle ricerche precedenti.

L'antigene di WITEBSKY alla diluizione 1/30, che in ricerche preliminari di controllo avevamo confrontato anche con l'«anafenbat» di PETRAGNANI ha corrisposto nel modo più perfetto anche adattato alla tecnica di CALMETTE e MASSOL.

Il dosaggio degli anticorpi è stato calcolato in rapporto alle dosi di alessina impiegata secondo la formula proposta da CALMETTE e MASSOL, per cui la quantità di anticorpi presente in 1 cc. del siero o del liquido in esame è data dal rapporto  $\frac{N}{V}$ , dove N. è il numero delle dosi di alessina impiegate e V la quantità di siero in esame impiegata per la reazione.

La ricerca è stata condotta su 30 casi, di cui 3 si sono dovuti eliminare per una netta azione anticomplementare del pus.

In tutti i casi è stato prelevato e sottoposto contemporaneamente all'esame il sangue e un campione di pus proveniente da un ascesso freddo indenne da qualsiasi precedente trattamento.

Il pus per ragioni di tecnica è stato sempre impiegato diluito alla metà con soluzione fisiologica.

I risultati sono esposti nella seguente tabella a pag. 4.

Dai dati su esposti possiamo rilevare che nel pus proveniente dai focolai tubercolari gli anticorpi sono sempre presenti e con costanza quasi assoluta in quantità di gran lunga superiore che nel siero di sangue dello stesso individuo. Anche nei 5 casi in cui non si potevano rilevare nel siero di sangue, gli anticorpi sono risultati sempre abbondanti nel pus. Solo in 2 o 3 casi tale differenza non è apparsa rilevante o addirittura la quantità di anticorpi era uguale nel pus e nel sangue, ma in questi casi non si trattava di forme pure ma di forme generalizzate, in cui al focolaio osseo si aggiungevano processi polmonari più o meno estesi, tubercolosi intestinale o renale.

Ora senza entrare in merito all'origine degli anticorpi, che secondo le ricerche di WASSERMANN, PFEIFFER e MARX, CARREL, MUTTERMILCH e SCOTT, HEKTOEN-CURTIS ecc. sarebbero formati dalle cellule del sistema reticolo istiocitario, mentre secondo l'antica concezione di BUCHNER e GRUBER, sostenuta dai lavori di HERZFELD e KLINGER, e di RAMON richiamati più recen-

N o m e	D I A G N O S I	Unità di anticorpi per cc.	
		Siero	Pus
P. Adolfo . . . .	Pott. lombare con ascesso freddo reg. politea S. . . .	0	50
M. Adele . . . .	Pott. cervicale con ascesso freddo in sopra cl. . . .	10	25
P. Vittorio . . . .	Pott. dorsale con ascesso freddo in paravertebrale D.	0	20
C. Anna . . . .	Pott. I-II dorsale con ascesso freddo in paravertebrale S. . . . .	25	60
P. Filomena . . . .	Pott. lombare con ascesso freddo fossa iliaca S. . . .	5	10
M. Galante . . . .	Tbc. ginocchio D. ascesso freddo reg. sotto rotulea . . . .	5	40
D. Emanuele . . . .	Pott. lombare con ascesso freddo reg. crurale S. . . .	5	40
F. Aroldo . . . .	Pott. lombare con ascesso freddo in corrispondenza del gibbo . . . . .	7	45
C. Adelaide . . . .	Coxite con ascesso ossifluente reg. inguinale D. . . .	12	50
C. Giuseppe . . . .	Tbc. ginocchio D. con ascesso freddo al polpaccio . . . .	10	40
T. Venanzio . . . .	Pott. cervicale; carie prima costola D. ascesso freddo in parasternale D. . . . .	10	60
M. Achille . . . .	Tbc. piede S. con ascesso freddo al dorso del piede; adenopatia sottoascellare S., tbc. fibronodulare S. in esiti di pnt. . . . .	15	40
C. Franco . . . .	Tbc. ginocchio D. con ascesso freddo in corrispondenza del ginocchio stesso . . . . .	10	70
D. Antonio . . . .	Pott. lombare con ascesso ossifluente fossa iliaca destra . . . . .	5	75
S. Angelo . . . .	Tbc. ginocchio D. con ascesso ossifluente nel cavo popliteo . . . . .	0	25
C. Marianna . . . .	Pott. cervicale con ascesso freddo in corrispondenza della VII cervicale . . . . .	0	100
F. Anna . . . .	Tbc. ginocchio S. con ascesso freddo al terzo medio della gamba S. . . . .	5	50
P. Dante . . . .	Pott. lombare con ascesso freddo alla regione inguinale D. Tbc. nodulare apice sub-apice D. . . . .	10	10
C. Maria . . . .	Esiti di Pott. lombare tbc. ginocchio D. con ascesso freddo in corrispondenza del ginocchio stesso . . . .	15	45
B. Vittorio . . . .	Pott. cervicale con ascesso freddo latero cervicale S. . . .	5	20
Z. Michele . . . .	Tbc. ulcero fibrosa di D.; ascesso freddo parasternale S. da carie costale . . . . .	10	15
Z. Aldo . . . .	Tubercolosi ginocchio D. con ascesso freddo nel cavo popliteo. Fibrotorace D. post-pneumotoracico . . . . .	20	40
G. Santos . . . .	Coxite D. con ascesso freddo alla regione inguinale, processo fistoloso alla coscia di D. Infiltrazione nodulare apice e subapice S. . . . .	25	40
G. Aldo . . . .	Tbc. ginocchio D. con ascesso freddo circostante . . . .	2	50
C. Gemma . . . .	Erosione della testa dell'omero S; adenopatia con ascesso freddo in ascellare S. . . . .	20	50
S. Pietro . . . .	Tbc. ulcero fibroso di D. Pott. cervicale con ascesso freddo al collo; probabile tbc. intestinale . . . . .	40	50
M. Aldo . . . .	Pott. lombare con ascesso freddo alla regione inguinale D. . . . .	25	70

temente da PACCHIONI e seguita anche da SIVORI, deriverebbero da prodotti di disintegrazione degli antigeni per azione di fermenti cellulari, pensiamo che i risultati delle nostre ricerche perfettamente concordanti con quelli già rilevati da uno di noi negli essudati parapneumotoracici e nei liquidi provenienti da caverne polmonari, possano rendere accettabile l'ipotesi che gli anticorpi tubercolari si formino se non esclusivamente almeno con assoluta prevalenza in corrispondenza dei focolai morbosi, donde appena in secondo tempo e in quantità sempre limitata possono passare nel circolo.

Questo fatto si può spiegare pensando che gli antigeni, siano essi i bacilli tubercolari o i prodotti della loro disintegrazione nel caso della tubercolosi, a differenza di quanto succede nelle malattie acute infettive, almeno che non si tratti di forme miliariche diffuse, sono localizzati in seno al focolaio e quindi la loro azione si esplica esclusivamente sulle cellule reticolo istiocitarie del focolaio.

La scarsa diffusione degli anticorpi nel circolo potrebbe trovare la sua spiegazione nel fatto che il focolaio è relativamente isolato dai tessuti sani da una barriera biologica, che gli anticorpi, i quali a quanto è sostenuto da vari autori, sono legati o comunque veicolati dalle globuline, attraverserebbero difficilmente.

Solo così crediamo si possa spiegare l'assenza assoluta di anticorpi nel sangue, rilevata in alcuni casi, e la relativa scarsità in tutti gli altri, mentre questi erano sempre abbondanti in seno al focolaio. Quando invece i focolai sono molteplici e diffusi e da essi per lungo tempo gli anticorpi possono esser immessi in circolo, si può raggiungere, come nei tre casi di forme estese associate più su ricordati, un relativo equilibrio tra il numero degli anticorpi presenti localmente e nel sangue.

Possono questi nostri rilievi darci o meno qualche indicazione sull'esistenza di una immunità o di una ipersensibilità locale o di organo? Anche delle semplici ipotesi potrebbero sembrare arrischiate. Gli anticorpi non sono di per sé considerati dalla maggioranza degli autori come elementi di difesa o dei mezzi di resistenza; essi non devono ritenersi espressione di un particolare stato immunitario, ma devono essere considerati come semplici testimoni della reazione dell'organismo all'azione antigene del bacillo di Koch. Il fatto però che essi si formino esclusivamente o prevalentemente in sede delle lesioni ci potrebbe indicare che localmente l'organismo risponde agli stimoli bacillari in una determinata maniera.

Dai nostri rilievi vediamo che gli anticorpi non si formano contemporaneamente in tutte le cellule del sistema reticolo istiocitario dell'organismo, essi non impregnano cioè tutti i tessuti e quindi non si possono mettere in qualche rapporto con l'allergia tubercolinica, perchè questa è un'attitudine legata a tutti gli elementi mesenchimali dell'organismo, disposizione cioè non legata solo alle cellule del focolaio morbo e del tessuto malato ma anche a quelle delle parti sane.

Quindi oltre alla reazione allergica tubercolinica generale la formazione locale di anticorpi ci può far pensare che vi sia anche una particolare reazione biologica locale limitata e localizzata in corrispondenza del focolaio morbo.

#### RIASSUNTO

Gli AA. ricercando comparativamente gli anticorpi tubercolari nei focolai locali delle forme tubercolari chirurgiche e nel siero di sangue degli stessi ammalati, hanno

potuto dimostrare che gli anticorpi tubercolari sono sempre presenti nei focolai tubercolari anche quando mancano nel siero e comunque in quantità di gran lunga superiore di quella esistente nel siero.

• Ne deducono che gli anticorpi tubercolari si formano se non esclusivamente certo in quantità di gran lunga preponderante in corrispondenza dei focolai tubercolari, dai quali poi si diffondono lentamente nel siero di sangue.

### SUMMARY

The Authors, studying comparatively the tbc. antibodies in the tubercular foci of the surgical forms and in the serum of the same patients, were able to demonstrate that the tubercular antibodies are always present in the lesions even when they are lacking in the serum and in any case the quantity is much higher than that existing in the serum.

From this they deduce that the tubercular antibodies are formed; if not exclusively, at least chiefly in the tubercular lesions from which they pass slowly into the blood serum.

### BIBLIOGRAFIA

- BASSANI e BESTA : Sez. Laziale Fed. Naz. Lotta contro la tbc. 1938.  
 BOUVIER : « Thèse de médecine ». Lion. 1923.  
 CALMETTE e MASSOL : « Ann. Ist. Pasteur » 1914.  
 DADDI : « Il bacillo di Koch », ed. Cappelli. Bologna 1938.  
 GRUNBACH : « Schweiz Med. Woch. » 1922.  
 LIVIERATO : « Gazzetta Ospedali » 1910.  
 MOZER e FRIED : « Rev. de la tb. » 1921.  
 PFEIFFER e MARX : « Zeischr. f. Hyg. » 1898.  
 RIEUX : « Journ. médic. français » 1922.  
 RABINOWITSCH : « Deutsch. med. Woch » 1922.  
 SIVORI : Immunodiagnosi della tbc. Ed. Fed. Naz. lotta contro la tbc. Roma 1934.  
 SOSSI e IZZO : « Pat. e clin. tbc. » 1938.  
 SOSSI : « Annali Forlanini » 1940.  
 URBAIN : La reaction de fixation ecc. Ed. Masson Paris 1938.  
 WASSERMANN e BRUCK : « D. med. Woch » 1905.  
 WATANABE : « Zschr. f. Tenk. » 1925.

252673

