



XI Congresso della Società Ital. di Medicina Interna

msi-f.11.2

IMPORTANZA PROGNOSTICA della diazoreazione nel tifo

COMUNICAZIONE
DEL DOTT. GIAN LUCA LUCANGELI



Estratto da « La Diagnosi » Anno VI, fascicolo XLV.



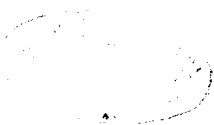
PISA: 1926
CASA TIPOGRAFICO-EDITRICE G. MICHELOZZI
Lung' Arno Galileo Galilei 19

XXXI Congresso della Società Ital. di Medicina Interna

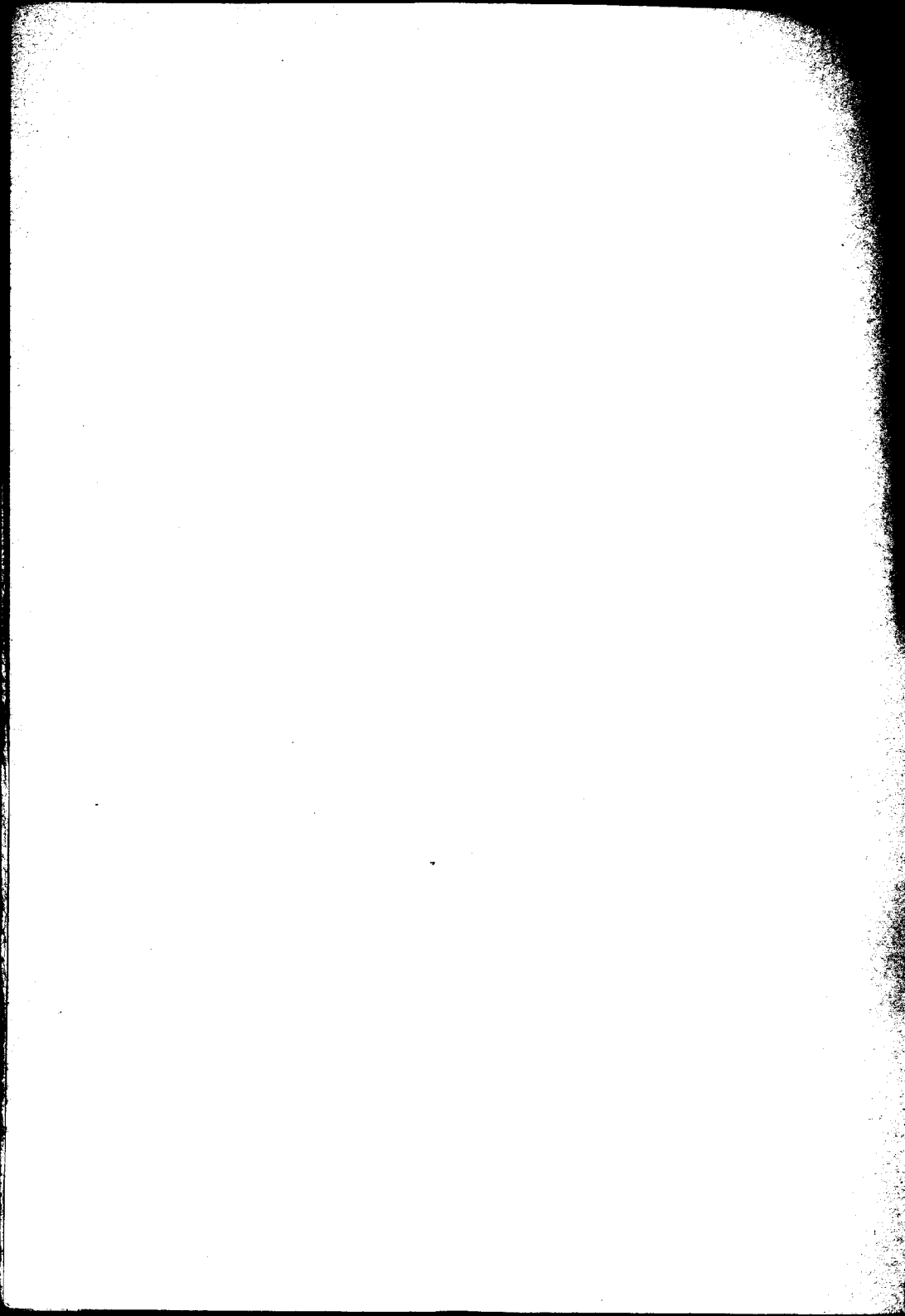
**IMPORTANZA PROGNOSTICA
della diazoreazione nel tifo**

COMUNICAZIONE
DEL DOTT. GIAN LUCA LUCANGELI

Estratto da « La Diagnosi » Anno VI, fascicolo XLV.



PISA: 1925
CASA TIPOGRAFICO-EDITRICE G. MICHELOZZI
Lung' Arno Galileo Galilei 19



XXXI Congresso della Società Ital. di Medicina Interna

Importanza prognostica della diazoreazione nel tifo.

COMUNICAZIONE

DEL DOTT. GIAN LUCA LUCANGELI

Dieci anni or sono, in una brevissima noticina con il titolo che ora dò a questa mia comunicazione (« Rivista Medica » 20 aprile 1915, p. 58), pubblicai di aver osservato in un centinaio di casi come la prontezza e la accentuazione della comparsa della Diazoreazione nel tifo fossero in rapporto inverso della gravità dell'infezione: in forme anche gravissime la comparsa era molto tarda e la D. appena percettibile.

« Forse — aggiungevo — altri prima di me avranno notato e magari anche spiegato questo fatto, che io credo possa attribuirsi alla presenza di antitossine o di fermenti proteolitici; ma non ho competenza per affermare nulla in proposito ». Chiudevo la nota augurandomi di poter aver qualche schiarimento da un collega di buona volontà.

Le mie peregrinazioni durante l'epoca bellica e postbellica mi fecero smarrire molti dei miei protocolli; ma conservo alcuni appunti statistici trattine sin da allora e rinvenuti nel 1921, quando — avendo occasione di studiare un'altra ventina di casi di infezioni tifo-paratifiche — ripresi la ricerca sistematica della D. iniziando delle applicazioni di *stomoterapia*.

La prima centuria di osservazioni data in gran parte dal biennio 1907-1909 negli Ospedali Riuniti di Roma (S. Spirito in Sassia) e poi dal 1912 al 1915 nei Manicomi di Genova (provinciali) e di S. Maria della Pietà (Succ. di Ceccano): gli ultimi nel Manicomio prov. di Ascoli Pic. La ricerca della D. fu iniziata da me sistematicamente — ogni due giorni, in tutti i casi sospetti, fino a manifestazione netta della reazione.

Soltanto in seguito — quando dal confronto dei protocolli con le cartelle cliniche cominciai a trarre delle constatazioni

che sulle prime mi parvero mere coincidenze, *per accidens* — cominciai a sospettare della importanza prognostica della D. nella febbre tifoide.

Nella letteratura della Diazoreazione, per quanto io abbia cercato in trattati, monografie e periodici, dalla sua scoperta sino al 1920, non mi risulta che nessuno se ne sia occupato dal punto di vista prognostico, tranne che con risultati molto diversi dai miei.

Lo stesso *Ehrlich* dichiarò sin da principio che « l'assenza di D. constatata a più riprese dal quinto giorno di una affezione febbrile deve fare escludere l'ipotesi di febbre tifoide, benchè si possano osservare eccezionalmente casi di f. t. controllata in cui manca la D. » (*Zeitschr. für klin. Med.* V. Band. 1882, p. 285).

Riferisco le conclusioni della *Thèse* di *Ph. Rivier* perchè riassumono i risultati ottenuti dagli autori sino al 1908 e confermati anche successivamente, per varii anni (*F. Widal et F. Bezançon, Sacquepée, P. Carnot, Ribierre*):

1. — Dans la fièvre typhoïde la Diazo-réaction peut être considérée comme constante du sixième jour environ ;

2. — elle peut apparaître déjà le deuxième jour au soir ; mais en général elle ne se montre que le troisième, quatrième, cinquième ou sixième jour ;

3. — elle dure un temps variable et proportionné en général à la durée et à la gravité de l'infection typhique ; temps qui varie de un ou deux jours, ce qui est exceptionnel, à une ou deux semaines, ce qui est la règle ;

4. — elle atteint rapidement un maximum d'intensité, s'y maintient quelques jours, puis s'atténue progressivement et disparaît un peu avant, ou pendant ou après la défervescence. Dans le premier cas, elle peut permettre d'annoncer la chute de la température ;

5. — elle réapparaît dans les récrudescences et les rechutes. Elle peut les faire prévoir dans les cas, assez rares il est vrai, ou elle se montre avant l'élévation thermique.

H. Guillemin, in base a osservazioni consimili, osserva molto opportunamente che la D. offre il vantaggio, una volta affermata la diagnosi, di permettere di seguire l'evoluzione della intensità della malattia e d'essere inoltre di una semplicità pratica molto rimarcabile, la cui tecnica può essere praticata al letto del malato. Tale considerazione conserva un gran valore anche dal nostro punto di vista.

Invece i risultati delle mie osservazioni sistematiche sono i seguenti:

La D. appare	entro il 3. g. 4-5 g. 6-7 g. 8-10 g. Neg.					Totali
Agglutin. negativa	7	1	—	—	2	10
Forme lievi	9	21	3	3	1	37
» gravi	5	8	22	8	—	43
» gravissime	3	5	12	12	2	34
Totali	24	35	37	23	5	124
Di essi con Stomoter.	6	6	3	—	3	18
Id. senza ricerca della agglutinazione . .	6	2	—	—	3	11
Totali esclusi i casi curati con la Stomoter. . . .	18	29	34	23	2	106

Questo quadro statistico necessita alcune delucidazioni e spiegazioni. I casi più recenti (18) curati con la stomoterapia si diversificano dagli altri, sia per il decorso e l'epoca di comparsa della D. (come vedremo in seguito), sia per i criteri di valutazione della gravità, per forza di cose, per quanto lievemente, mutati. Lo smarrimento di alcuni protocolli ci consente soltanto di esporre, per i primi 106 casi a parte, soltanto i raggruppamenti secondo l'epoca di comparsa della D. e non le suddivisioni a seconda della gravità dell'infezione. Tuttavia le cifre dell'ultima linea sono sufficienti per giungere a delle conclusioni, tenuto conto della esiguità relativa del numero dei casi trattati con la Stomoterapia, i quali poi in ultima analisi non alterano punto le proporzioni in rapporto a l'entità del processo morboso. Del resto le considerazioni speciali che faremo per essi daranno la misura — in quel punto ove è insufficiente il linguaggio delle cifre — delle lievi discrepanze, dal punto di vista generale, fra essi e i casi precedenti.

Occorre notare che parlo di *agglutinazione* in generale, perchè nella massima parte dei casi la siero-reazione fu ricercata non solo per il bacillo di Eberth (*Widal*), ma anche per i paratifi A e B, cioè per tutto il gruppo tifo-paratifico.

Ecco ora in che consistono le speciali manifestazioni dei casi trattati con la *Stomoterapia*.

Non è questo il luogo per diffondersi in dettagli — ormai ben noti a chi se ne sia anche poco occupato — su la tecnica delle iniezioni di stomosina antitifico-paratifica e su le reazioni generali dell'organismo, le quali nei miei casi non hanno presentato nulla di veramente straordinario di fronte a quanto hanno osservato gli altri sperimentatori di questa forma di terapia. Di passaggio accennerò soltanto che nei casi meno gravi ho seguito la via endomuscolare senza inconvenienti e con ottimi risultati.

Fortunatamente, nello smarrimento dei protocolli, si è conservato quanto era sufficiente per evitare un errore non indifferente. Per la distribuzione seriale dei casi secondo l'epoca di comparsa della D. il numero pur così esiguo dei casi trattati con la Stom. è così distribuito, che in esso il periodo più frequente, o punto di densità massima, (entro il 5.0 giorno), è sufficiente per offuscare le cifre totali e renderle inutilizzabili per qualsiasi interpretazione. Separate le due seriazioni, si trova che ognuna di esse ha il suo punto ben determinato di densità massima, diverso da quello dell'altra.

Le nostre ricerche essendo state fatte sempre *coteris paribus*, per la spiegazione dell'anticipo del periodo più frequente basti la constatazione che, dopo la prima iniezione di stomosina, contemporaneamente o poco appresso alla reazione ipertermica, si aveva la comparsa o la rapida accentuazione della D., così il liquido (orina e reattivo) precedentemente giallo o R⁰ diveniva R² o R³ (classificazione di *Ehrlich*) e la schiuma da incolore rosea o rossa ciliegia.

Nei casi in cui non fu ricercata l'agglutinazione, ciò fu dovuto al fatto che la defervescenza, o per crisi o per lisi, sopravvenne prima del decimo giorno; così non si ritenne indispensabile la siero-diagnosi, dovendo provvederci volta per volta delle culture dall'ufficio di igiene della vicina città di Fermo. Negli altri 7 casi si ebbe agglutinazione sempre positiva e apiressia verso la fine del secondo settenario, tranne un soggetto (ricordare che si tratta di alienati), il quale ebbe una recidiva per cause non bene determinate.

In tre casi, dei quali uno lievissimo (e non fu ricercata l'agglutinazione) e tre gravissimi, la D. non era comparsa fino a tutta la decima giornata. La considerai come negativa,

nella tabella di distribuzione delle frequenze, anche per eliminare i dati estremi ed eccezionali nel calcolo dei valori segnalatici.

Altra constatazione importante: in tutti questi 18 casi (anche in quelli nei quali non fu ricercata l'agglutinazione) l'iniezione di stomosina fu seguita da brivido ed elevazione termica; quindi in base ai recenti concetti su le reazioni immunitarie vanno considerati come forme accertate di febbri tifico-paratifiche.

Per venire al calcolo dei valori segnalatici allo scopo di accertare il *valore prognostico della Diazoreazione nel gruppo delle febbri tifico-paratifiche*, bisogna tener conto di alcune peculiarità del nostro quadro statistico, che attenuano assai gli inconvenienti dovuti allo smarrimento di alcuni protocolli.

Dall'esame dei protocolli rimasti (i più recenti: gli altri risalivano fino a 18 anni or sono) risulta che dei casi trattati con stomoterapia in nessuno fu accertata agglutinazione negativa, i 3 con D. negativa sono gli unici della statistica con forme accertate tifo-paratifiche, gli altri 15 sono equamente distribuiti nelle tre seriazioni delle forme constatate, quindi non vi possono portare gravi perturbamenti. Del resto queste sono molto più chiare della seriazione brutta totale e presentano ben chiari i loro punti di densità massima, tanto da poter benissimo essere utilizzate come valori segnalatici.

Ciò premesso (e si badi che la massima parte dei casi stomosinizzati cade nei due primi gruppi di ciascuna seriazione) salta ancor meglio agli occhi come ciascuna parziale distribuzione di frequenze abbia un unico e ben accentuato punto di densità massima.

Esclusi i 2 casi di D. e aggl. negative (si trattava evidentemente di forme coli-bacillari), la seriazione delle aggl. negat. ha il periodo più frequente (che ne comprende la quasi totalità) entro il 3.o giorno; rammento bene che in questi casi la sierodiagnosi fu ricercata per il solo bacillo di Eberth. Se ne potrebbe anche dedurre che *nelle forme paratifiche la D. sia molto precoce*, ma tale affrettata illazione attende conferme: mi appello ai competenti,

L'epoca di comparsa della D. ha il suo punto di densità massima nei casi accertati, per le forme lievi fra il 4.o e il 5.o giorno, per le gravi fra il 6.o e il 7.o, per le gravissime fra il 6.o e il 10.o

Quindi, precisando e integrando la mia constatazione del 1915, posso venire alle seguenti *conclusioni*:

1. — Nel gruppo delle febbri tifico-paratifiche l'epoca di comparsa e la intensità della Diazoreazione hanno un grande valore prognostico.

2. — La prontezza e la vivacità della D. sono segno evidente, in linea generale, della benignità del « genio epidemico », nel caso singolo di non grave entità dell'infezione.

3. — La D. appare nella maggior parte dei casi — e le eccezioni, sia pur numerose, non si allontanano di molto — nelle forme lievi fra il 4.0 e il 5.0 giorno, nelle forme gravi fra il 6.0 e il 7.0, nelle forme gravissime fra il 6.0 e il 10.0

4. — Quando entro il 10.0 giorno, con siero-diagnosi tifico-paratifico positiva, non è ancora evidente la D., si tratta di gravissime forme setticemiche con esito spesso letale, specialmente se manchino pronti ed energici interventi immunitari e terapeutici.

5. — La Stomoterapia (*Centanni*), specialmente se applicata sollecitamente ed energicamente, accentua la prontezza e la vivacità della D. con incontestabile vantaggio nel decorso e nell'esito, anche nei casi eccezionalmente gravi.

6. — L'ipotesi, da me formulata *sin dal 1915*, che la produzione di sostanze diazoreattive fosse strettamente legata alla presenza di anticorpi o specifici (antitossine) o proteolitici (fermenti protettivi) è pienamente confermata ed esplicita dalle moderne cognizioni di biochimica e immunologia; come in seguito constateremo.

Forse avrei lasciato ancora riposare la mia noticina e i relativi protocolli ancora superstiti allo smarrimento, se non mi fosse capitata sotto gli occhi una nota in proposito, in piena antitesi con quanto era stato affermato precedentemente e senza alcun precedente nemmeno nelle edizioni anteriori dello stesso trattato, quello di Medicina e Terapeutica di *Brouardel-Gilbert-Thoinot-Carnot*. Infatti non c'è nulla di nuovo in proposito nelle penultime edizioni sia del III.º V. — *Fièvre typhoïde et Infections paratyphoïde*, par Ribierre (l'ultima è ancora in corso di stampa) — sia del XXI.º V. — *Maladies des Reins*, par *Jeanseime-Ambarb-Chauffard-Laederich*: — invece nell'ultima ediz. di questo Vol. (senza citare la fonte

o le eventuali osservazioni su cui dovrebbe essere basata — e l'ediz. è del 1921) c'è la seguente nota:

« Ce n'est pas seulement au point de vue du diagnostic que la diazo-réaction peut donner des indications utiles; elle présente au cours de certaines affections une importance pronostique.

Dans la *fièvre typhoïde*, une diazo-réaction positive après le quinzième jour indique une dothiéntérie grave; sa réapparition peut faire prévoir une rechute ». (Semiologie des urines, p. 100).

Questa nota priva di indicazioni bibliografiche e cliniche, la quale nemmeno tenta di affrontare il meccanismo del fenomeno, mi ha indotto a *rivendicare la priorità della mia constatazione e spiegazione*,

Per la spiegazione del fenomeno fa d'uopo un breve cenno di biochimica e di immunologia, con la soddisfazione di trovare un contributo vasto e decisivo di illustri patologi italiani.

Circa la composizione chimica della sostanza diazoreattiva i più seguono il *Weisz* (« Munchn. med. Wochenschr. » 1923, n. 13), il quale la identifica a l' *urocromogeno*, il predecessore del pigmento normale delle urine (urocromo), avente natura di polipeptide con catene chiuse e con nuclei imidazolici, affine ai cosiddetti acidi ossiproteinici. Infatti la istidina ed in genere i corpi con questo nucleo danno color rosso ciliegia con soluzione alcalinizzata di acido solfanilico diazotato.

L'urocromogeno si elimina solo in condizioni patologiche e si rivela con le reazioni di *Moritz Weisz*, di *Petzetakis*, di *Silvestri*; deve essere in rapporto con una accelerata tumultuaria distruzione dell'albumina endogena ed è forse un derivato della fenilalanina, al quale arrivano, attraverso agli acidi uroproteici, particolari abnormi processi della molecola proteica.

Questa opinione però non è accettata da tutti: le ricerche di *Rondoni* e di *Saccardi*, ispirate ai lavori di *Angeli*, che dimostrò come anche il pirrolo dia la D., farebbero ritenere che il corpo diazoreattivo esistente nelle urine di ammalati di forme infettive gravi con profonda fusione di tessuti sia *un corpo pirrolico*. (*P. Rondoni*, « Elementi di Biochimica con applicazioni alla Patologia e alla Diagnostica » Torino, U.T.E.T. 1925 p. 233).

Se la sostanza che si rivela col reattivo di Ehrlich avesse

natura di polipeptide potrebbe avere funzione di *antigene aspecifico*: pongo questa *ipotesi* arrischiata e senza basi sperimentali in attesa del parere dei competenti.

Ritengo invece più probabile che il corpo, o meglio i corpi diazoreattivi — i quali sono evidentemente dei derivati della disintegrazione dei proteidi cellulari, forse anche dei corpi batterici — siano la rivelazione della presenza di antitossine o piuttosto di fermenti protettivi.

Eccoci così a l'ultima parte della comunicazione, il punto di vista immunologico delle nostre constatazioni.

Qui, con orgoglio di italiano (e, mi si permetta, con soddisfazione di marchegiano) voglio *rivendicare* — sarà forse questa una mia ossessione, solo eccezionalmente egoistica — a *Eugenio Centanni* la *priorità* della rivelazione che le *reazioni immunitarie* non erano che *processi fermentativi* rientranti nella grande attività metabolica dell'organismo.

Sarebbe superfluo, e forse inopportuno qui, un elenco bibliografico su l'argomento; ma non posso esimermi dall'elen-care le pietre miliari di questa scoperta veramente geniale ed italiana.

I primi lavori fondamentali risalgono al 1893 e già nel 1898 (giova fissare bene le date) l'illustre patologo formulava il concetto che — nei fenomeni riferibili alla immunità aspecifica, tanto coi metanticorpi come nelle azioni patogene nelle proteotossicosi — *erano in azione prodotti dalla disintegrazione proteica* (*E. Centanni*, « Sui prodotti tossici secondari nelle infezioni ». La Rif. Medica, 1898).

Così cominciarono gli studi su la *III. Immunità o Stomoterapia*: per essa tanto le sostanze che sostengono tutto il quadro della malattia infettiva (*endotossine*, che si liberano con la morte dei batteri, e scorie dei tessuti avvelenati) che le *kinasi* (*stomosine*), cui è affidato il compito di neutralizzare tali sostanze disintegrandole, si generano nel corso delle decomposizioni fermentative; oltre a ciò un proenzima, già preformato, sotto l'impulso della kinasi si trasforma in fermento attivo e attacca direttamente le proteine e i loro prodotti intermediari.

Soltanto nel 1909 l'*Abderhalden* si propose il compito di innestare le reazioni immunitarie per intero nell'ingranaggio del ricambio, tanto da poterle considerare non altro che un episodio della digestione parenterale, e nel 1910 — prendendo

a svolgere il principio dei fermenti digestivi (ma purtroppo la maggioranza degli studiosi italiani, specialmente alienisti, cominciò a occuparsene dopo il 1913) — portò a compimento la concezione della immunità quale reazione di decisiva natura fermentativa, dimostrando con l'analisi sui prodotti risultanti dall'azione dell'anticorpo su l'antigene tutti i gradini della scala disintegrativa: questo è il suo merito vero e genuino.

Ritornando a le kinasi — dato che i prodotti intermediari, che provengono dalla disintegrazione delle diverse proteine, sono per una parte rappresentati da sostanze comuni ad esse tutte, per l'altra costituiti da sostanze con un carattere proprio, dipendente dalla proteina di origine — anche fra le stomosine, destinate ad attivarne la scomposizione ulteriore, ve ne sono di quelle aspecifiche e di quelle specifiche proprie a quel dato batterio o proteina di origine.

Secondo gli autori, la formazione spontanea delle kinasi nell'organismo avviene anche in condizioni normali, si accentua durante il periodo d'incubazione di una malattia infettiva, cessa all'inizio della febbre e ricomincia dopo 2 o 3 giorni, o anche più tardi, ma in misura molto lenta e scarsa.

Secondo *Centanni*, le *stomosine* chimicamente, identiche alle comuni kinasi, sarebbero polipeptidi inferiori abiuretici o, secondo studi più recenti, sostanze intermedie fra essi e le ammine, anzi molto probabilmente delle ammine: con queste hanno comuni alcune reazioni e la fusione eccitativa di *ormonidi*. Alla stessa categoria appartengono prodotti endocrini chimicamente definiti.

In base a tali constatazioni e alle mie osservazioni con la Stom. (che, per maggior sicurezza scientifica, meriterebbero essere ripetute su vasta scala) si può ritenere che la produzione delle sostanze diazoreattive sia in relazione con la presenza delle stomosine, tanto specifiche che aspecifiche. Qui però voglio notare che — per quanto si abbia voluto svalutare la Diazoreazione come criterio diagnostico — nel gruppo delle febbri tifico-paratifiche può considerarsi come costante, mentre invece in quelle forme morbose, cui si può pensare in una diagnosi differenziale, è veramente eccezionale, specialmente nelle infezioni celibacillari: evidentemente non hanno valore decisivo le siero-diagnosi limitate al bacillo di Eberth.

Anche in vista della sua semplicità, per cui si può prati-

care al letto del malato, la D. oltre ad acquistare un alto valore prognostico deve ritornare in onore come *importantissimo elemento diagnostico*, anche perchè abitualmente si manifesta alcuni giorni prima della agglutinazione, permettendo una diagnosi, sia pure di probabilità, più precoce.

Ritornando alle sostanze diazoreattive, è difficile indentificarle con le stomosine, specialmente di fronte a le più recenti constatazioni su la struttura chimica tanto delle une che delle altre; così pure non ha un gran valore la mia ipotesi che abbiano funzione di antigene aspecifico. Si può invece ritenere quasi certamente che siano prodotti di disintegrazione delle molecole proteiche (sia endotossine che scorie dei tessuti avvelenati) per l'azione delle stomosine e dei fermenti da esse attivati.

Per chi possa e voglia proseguire le ricerche su questa via, un controllo sul tipo della *enzimoreazione* (Maragliano) sarà un vero « *experimentum crucis* ». Così sarò debitore a illustri patologi e clinici Italiani della interpretazione di un fenomeno da me modestamente constatato.

Allo stato attuale delle nostre conoscenze null' altro si può affermare per spiegare il meccanismo della funzione prognostica della Diazoreazione nel gruppo delle febbri tifico-paratifiche.

