



1

Contributo sull'azione della tuberculina nei tisici
(con 2 autopsie)

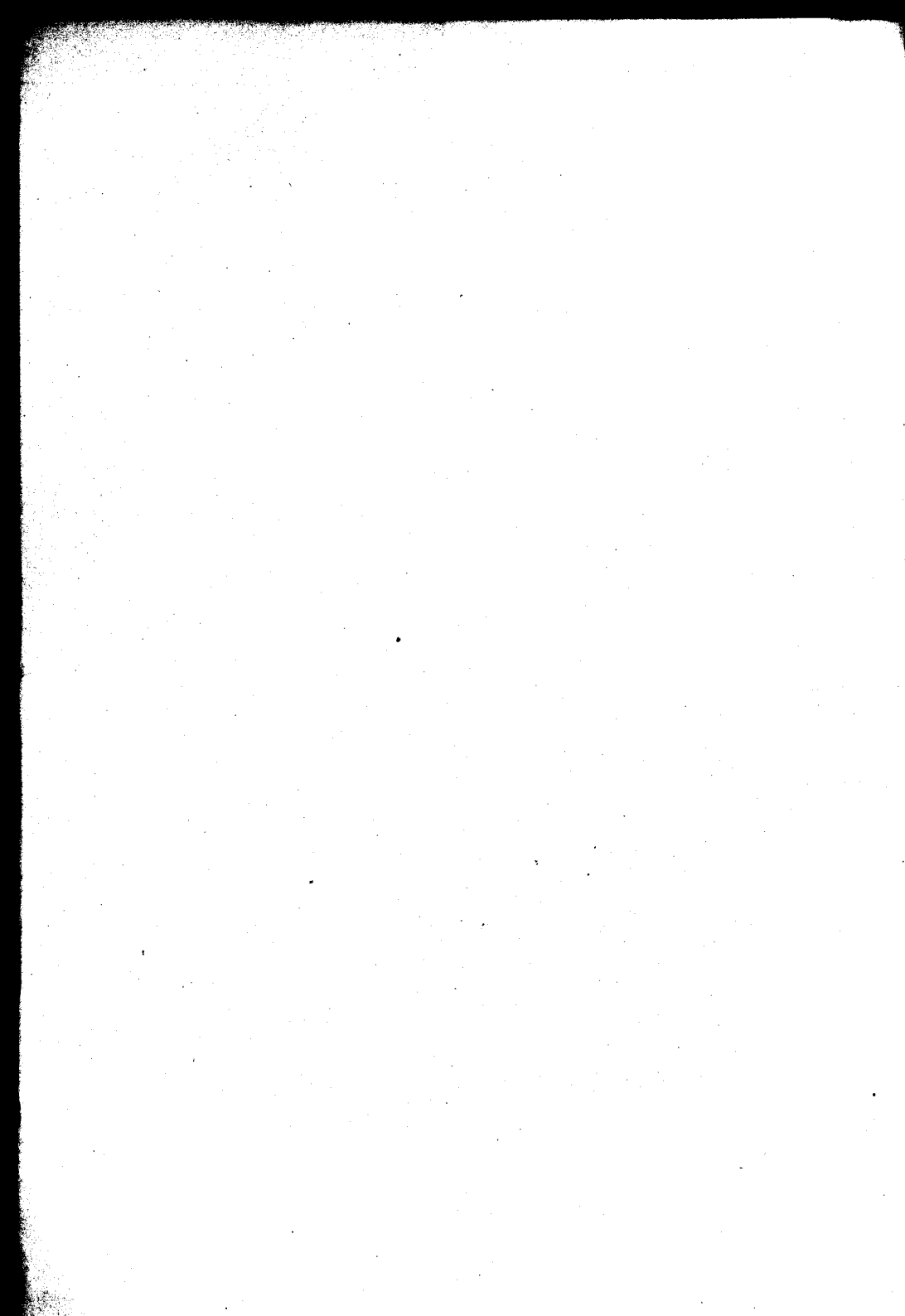
pel Dottor ANGELO PETRONE

Professore ordinario di Anatomia patologica a Catania.

R. ACCADEMIA DEI LINCEI
Concorso al PREMIO *reale*
Per *la fisiologia*
Scadenza *31 XII 1907*
N. *412*



Misc B
h6.12



Contributo sull'azione della tuberculina nei tisici

(con 2 autopsie)

pel Dottor ANGELO PETRONE

Professore ordinario di Anatomia patologica a Catania.

Quando si può prendere la parola in argomenti simili e contribuire anche in piccola parte alla loro illustrazione, si è sempre adempiuto un dovere; e la questione della tuberculina include il sollievo dell'umanità sofferente.

Oggi, che non è più lecito discutere sull'origine batterica dei morbi infettivi, dopo che un'immensa mole di studi positivi l'ha stabilito in modo perentorio, è giustificata la febbrile attività di trovare i mezzi per evitare l'invasione di questi invisibili ospiti, toglierne le condizioni favorevoli di attecchimento, facendo calcolo del loro modo di vivere, e finalmente distruggerli una volta che hanno invaso l'organismo eludendo tutte le norme dell'igiene.

L'essere preservati dai batteri patogeni è certamente il primo desiderato, perchè si evita il morbo non solo come presenza e moltiplicazione di questi esseri vivi, ma anche come prodotti deleteri del loro ricambio materiale, da cui più spesso vengono i danni maggiori ed irreparabili.

Disgraziatamente non si conosce ancora tutta la biologia di questi parassiti, i quali d'altronde per la loro piccolezza insidiano nel modo più occulto il nostro organismo, e da ciò la terribile frequenza dei morbi infettivi con tutto il progresso; sebbene, quando ci si mette in guardia con le dovute norme, oggi facilmente si arrestano o si limitano spaventevoli epidemie ed endemie, come colera, febbre gialla, peste, tifo, ecc., facendo attenzione al veicolo principale e più comune che è l'acqua, o isolando le località colpite e via dicendo.



Ad infezione già avvenuta corre l'obbligo di distruggere la causa morbigena, cioè il batterio specifico: e se per alcune infezioni ciò si era ottenuto casualmente ed in modo puramente empirico, come nella malaria e nella sifilide, oggi dietro le nuove conquiste della scienza si cerca di risolvere il grande problema curativo delle infezioni sia con mezzi direttamente microbicidi, sia coi prodotti di ricambio degli stessi batteri, che poco per volta modificherebbero gli umori dell'organismo infettato da rendersi finalmente refrattari all'attecchimento del microparassita: su quest'ultimo principio si fonda la teoria dei vaccini, almeno la più importante, senza entrare (che non è il nostro compito attuale), sul modo di prepararli, se cioè devono attraversare un altro animale refrattario, ecc.

E per ottenere il primo risultato si impiegano i mezzi già sanzionati nel laboratorio con effetti portentosi: quindi la medecatura Lister per la chirurgia; l'acido fenico, il sublimato, ecc. nella pustola maligna; il sublimato corrosivo nel colera, e poi il calomelano nel tifo, anzi perfino la difterite, anche nei casi disperati, si dice arrestata dalle frizioni mercuriali secondo i dettati di Raichfuss, confermati ultimamente da Smakovski. Sventuratamente si tratta di morbi gravi e sovente arrivati ad un punto, che il rimedio riesce frustraneo per la dose avanzata del veleno microbico, e da ciò l'ignoranza mette i suoi argomenti pel discredito. Comprendo, che forse non si avrà tutta la specificità di azione che del mercurio si ha nel laboratorio e clinicamente nella sifilide; ma sono convinto, che il rimedio tante volte riesce inutile ed anche nocivo per lo stadio in cui si trova il morbo, come tante volte succede nella stessa sifilide.

Per ottenere il secondo risultato, cioè i vaccini, che possono essere mezzi preventivi e curativi, ferve oggi nel mondo scientifico il lavoro sperimentale, dopo che la fortuna arrise a Jenner, dopo che il genio di Pasteur mise il vaccino pel carbuncchio, per la rabbia ecc.; e dopo che Koch comunicò la sua scoperta della tuberculina: quindi lavori speciali sul difterismo, sul tetano, ed anche sulla pulmonite erupale.

Ma le scoperte sono sempre le più combattute, perchè spostano la comodità dei retrivi. E pel nostro argomento le 2 più importanti scoperte di Koch, cioè quella sulla causa della tubercolosi (24 Marzo 1882), e l'altra sulla materia curativa di questo morbo (14 Novembre 1890) sono state oggetto di vive opposizioni: ed oggi che nessuno più discute il valore della scoperta etiologica della tubercolosi, vi è ancora grande discordia sul valore del rimedio trovato da Koch contro la tubercolosi.

In tanta disparità di risultati e di opinioni, che finalmente porterà i suoi benefici effetti, noi vediamo sempre risaltare la figura di Roberto Koch, il quale con perizia somma e coscienza profonda, che ognuno riconosce in questo celebre scienziato, ha condotto a termine anche questi suoi studi. La sua scoperta sulla causa della tubercolosi prima fu anche molto oppugnata, ma oggi non vi sono che pochi ciechi per non veder tanta luce. Vogliamo dire, che un ricercatore come Koch, il quale dopo un lungo lavoro pubblica la sua nota del 14 Novembre, ha tutto il dritto alla nostra fede: la sua ultima scoperta deve avere perciò un inconcusso valore. Portata la questione sull'uomo per necessità dovevano venire le contraddizioni, quando si riflette alla varietà degli ammalati, alla differente fase del morbo ed al grande numero dei medici sperimentatori. Senza dubbio la sana ed illuminata Clinica deve illustrare, modificare e meglio concretare l'applicazione di questo grande trovato: ma non crediamo giusto, che verso un apostolato così fervido si sia anche da persone autorevoli messo *a priori* il dubbio, anzi qualcuno si è opposto all'applicazione del rimedio, mentre soltanto la scuola dei fatti vale ai giorni di oggi, perchè l'idea non li partorisce, ma ne dipende; e quindi bisognava se non altro aspettare prima i risultati clinici.

Esaminiamo ora brevemente la storia dei fatti. Koch pubblica anche prima del tempo da lui voluto la sua scoperta della tubercolina, cioè, di un estratto glicerinoso del materiale di cultura in cui vissero i bacilli della tubercolosi. I risultati delle sue esperienze, che egli pubblica anche nei suoi particolari, gli danno il

dritto a concludere, che la tuberculina dà alle cavie l'immunità per la tubercolosi ed arresta il decorso della malattia nelle cavie che già ne sono colpite. Quindi egli esprime la speranza, che la tubercolosi dell'uomo e particolarmente quella dei polmoni deve essere guaribile: e bisogna por mente a quest'ultima conclusione, che risalta di tanta modestia per quanto grande è la scoperta: egli non dice che la tisi tubercolare debba guarire in tutti i suoi stadii, ma che la tubercolosi deve poter guarire.

Già la notizia di questi studi, trapasendo dalla conferenza di Koch sulla batteriologia fatta al Congresso internazionale di medicina a Berlino, toccando l'interesse di tanti sofferenti, vicino ad un nome tanto mallevadore dei suoi trovati, aveva commosso il mondo intero, anche prima della nota del 14 Novembre. Come era naturale ognuno, potendolo, si mise alla prova principalmente per la insistenza dei poveri ammalati, e tutti ricordano episodii raccapriccianti di sofferenti quasi moribondi, che si facevano trasportare dalla locomotiva a Berlino. Si cominciò col disordine, si continuò coll'esagerazione e si è finito col discredito. Ma il metodo non sempre fu praticato con tutte le norme, non si fu severi nelle dosi da applicarsi all'uomo, nè sempre si fece giusto calcolo del tempo di continuazione della cura, degli stadii diversi della tubercolosi, della natura e topografia varia degli organi affetti, della resistenza speciale dei singoli malati; e quindi i risultati ed opinioni contrarie anche di scienziati eminenti. A me però ha fatto impressione, che finora non hanno dato un giudizio esplicito gli uomini più competenti, come Pasteur, Lister: solo Virchow ha esposto vari reperti anatomici, segnalando fatti funesti probabilmente dipendenti dall'iniezione di tuberculina, e richiamando l'attenzione perchè si fosse cauti nella sua amministrazione. Ho nominato soltanto Virchow, come il maestro più autorevole e vecchio in Anatomia patologica: autopsie simili sono state fatte da tanti altri, ed in generale la conclusione è stata poco favorevole alla iniezione della linfa. Ma si comprende facilmente, che non si poteva concludere in modo diverso trattandosi di individui morti, non guariti, e poi influenzati

dal parere di Virchow: forse anche le modificazioni in meglio erano soprafatte dai profondi guasti, che più o meno si sono incolpati alla tubercolina.

Ora io vi esporrò il risultato di 2 autopsie di tisici trattati con la tubercolina, affinché potessi col giusto apprezzamento dei fatti contribuire al grave argomento.

1.^a AUTOPSIA.

L'individuo con tubercolosi polmonale al 3° stadio, cioè distruttivo, era stato accolto e trattato nella Clinica medica (Tomasselli) con 3 iniezioni di tubercolina, la prima di $\frac{1}{2}$ milligrammo, la seconda di uno e la terza di uno e mezzo, quindi in tutto 3 milligrammi. Il giorno dopo l'ultima iniezione, non essendo mai migliorato anzi il male si aggravava sempre più, l'ammalato volle uscire dall'ospedale e morì nella propria casa 15 giorni dopo l'ultima iniezione. L'autopsia per la mia insistenza e per la solerzia del nostro assistente Dottor Condorelli fu praticata di sera al Camposanto. I pezzi portati al nostro Istituto mi hanno fatto giudicare "Tisi tubercolare con grosse caverne in tutti due gli apici, prevalentemente nel destro — Estesa disseminazione tubercolare nel resto dei polmoni sotto le apparenze differenti di granulazioni e nodi tubercolari a stadii diversi — Pulmonite crupale floscia e corrispondente pleurite secca al lobo inferiore destro — Tubercolosi miliare acuta nei soli reni: (questa lesione si è esclusa nel fegato anche con l'esame microscopico) — Le glandule linfatiche peribronchiali di destra sono tumefatte notevolmente per infiltramento midollare recente.

2.^a AUTOPSIA.

L'individuo era accolto nella Clinica medica propedeutica (Felletti), e decesso nella stessa dopo 19 iniezioni di tubercolina, la

prima di $\frac{1}{4}$ di milligrammo e poi aumentando gradatamente da arrivare alla dose massima di 2 centigrammi, impiegando una quantità complessiva di milligrammi 165 $\frac{3}{4}$. Le iniezioni furono sospese pel peggioramento delle condizioni generali e locali, peggioramento che progressivamente aumentò sino alla morte, avvenuta 42 giorni dopo l'ultima iniezione praticata. Il cadavere venne al nostro Istituto con la diagnosi clinica "Tuberculosis pulmonare e laringea."

L'autopsia è stata fatta pubblicamente nella nostra scuola il 14 Maggio, ed abbiamo trovato. "Tisi tubercolare dei polmoni con caverne vecchie agli apici, circondate da esteso induramento ardesiaco in cui risalta un colorito roseo non ordinario. Disseminazione confluyente nel resto dei polmoni con esteso rammollimento caseoso, avvenuto di recente anche nei focolai più piccoli: perforazione di 3 di questi nel sacco pleurico sinistro e pio-pneumotorace—Laringite tubercolare in via di guarigione.—Nessuna alterazione rilevante negli altri organi, meno un certo grado di rigonfiamento torbido." A proposito delle condizioni anatomiche del laringe, omettiamo i particolari, che già si trovano descritti nel reperto anatomico: in succinto però facciamo risaltare, per conferma della natura del processo, il fatto clinico della tubercolosi della laringe e dei polmoni, le estese alterazioni anatomiche precedenti che abbiamo potuto indurre dai postumi di riparazione in parte alla fase cicatriziale, mentre nei punti ancora ulcerati, sebbene messi quasi livello della mucosa vicina, vi è ancora un intonaco caseoso; ed infine anche la località prediletta per la tubercolosi, cioè, la faccia inferiore ed i margini laterali dell'epiglottide e la parete anteriore del laringe.

L'esame microscopico relativo all'esistenza dei bacilli tubercolosi l'ho fatto a preferenza nel 2.^o caso, perchè in questo soltanto si può far calcolo di un'azione vera e prolungata della tubercolina; anzi il notevole tempo trascorso dall'ultima iniezione mette, secondo me, la condizione favorevole per la possibile lenta modificazione del bacillo, mentre nascono dei dubbii nei casi in cui manca il tempo utile per simili risultati.

Il sangue non ha mostrato traccia di bacilli tubercolari: l'esame poi principalmente delle granulazioni più recenti, raramente ha presentato il bacillo specifico, il quale mi è sembrato: 1.° essere un poco meno colorato che nelle condizioni ordinarie; 2.° più esile, sebbene i più corti e quelli incurvati mostrano la spessezza ordinaria; 3.° talora trasformato in una serie di grossi granuli del protoplasma, disposti a rosario, debolmente ma evidentemente colorati nel modo specifico. Si osserva poi una quantità di granuli liberi nel tessuto, purchè si trovi in uno stato infiammatorio, perfino nelle pareti alveolari ed anche in quello essudato gelatiniforme omogeneo che talora tappezza le pareti stesse. Queste apparenze, colorate perfettamente nel modo specifico del bacillo della tubercolosi, sono simili soltanto un poco più grosse dei granuli disposti a catena di 3, 4 a 5 nell'interno delle membrane bacillari: somigliano a cocchi isolati, talora riuniti a due, tal'altra aggruppati in numero maggiore: alcuni mostrano la prevalenza di uno dei diametri, e quindi appaiono come corti bacilli. (Di questi fatti troveranno la dimostrazione nei preparati esposti.) Io pel momento non mi fido giudicare di simili apparenze; credo che sieno modificazioni importanti del batterio specifico, e con molta probabilità hanno dipeso dalla tuberculina: se queste apparenze di cocchi sieno spore tubercolari, simili a quelle che io stesso descrissi pel primo nell'essudato della leptomeningite tubercolare nel 1884, ovvero le spore bacillari di Schrön diventate libere; e se le apparenze di bacilli costituiti da una catena di torule sieno l'espressione del bacillo tubercolare sporifero anche da me descritto perfino con figure nel succennato lavoro, ovvero il bacillo tubercolare giovine secondo Schrön, ovvero un'apparenza artificiale, come quella indotta principalmente dal iodo, secondo C. Fraenckel ed altri, abbisognano ancora studii severi per decidere; ed io mi riservo di studiare più ampiamente questo argomento, su tutti i pezzi conservati di questa autopsia e tratterò con lo stesso metodo quanti altri casi mi sarà possibile di studiare di tubercolotici non trattati con la tuberculina; e devo dichiarare che in questi studii mi son servito a preferenza dell'acido acetico glaciale in so-

stanza come decolorante invece di altri acidi: modifica che notai nel mio lavoro del 1884, e che mi ha corrisposto sempre e meglio degli altri. Pel momento però devo dire, che quell'apparenza di cocchi più che ad un fatto regressivo di frazionamento, di involuzione secondo Fraentzel ed altri, riporterei ad un'evoluzione progressiva, sporigena, tanto le apparenze sono precise, la colorazione perfetta ed il graduato passaggio in corti bacilli: e che la disposizione speciale a rosario del protoplasma del bacillo in questo caso non si può incolpare al iodo, quindi non è un prodotto artificiale: sarebbe di un estremo interesse poter confermare l'opinione mia e di Schrön in proposito, che cioè sieno bacilli nel loro pieno vigore prolifico, perchè allora la tubercolina sarebbe condannata. Su questa questione fina, intima devo sospendere il giudizio il quale dovrà essere confermato, modificato o corretto da studi ulteriori. Pel momento continuerò le considerazioni sull'argomento in parola, indipendentemente dai dubbii suesposti.

Dalla prima autopsia possiamo dedurre poco o niente sugli effetti della tubercolina: è troppo tenue la quantità iniettata, per incolpare la linfo di effetti dannosi, come la pulmonite floscia, e di non aver arrestato l'ulteriore progresso del morbo, massime nelle sue manifestazioni lontane, metastatiche, come la tubercolosi miliare acuta dei reni. E se la tubercolina in primo tempo non distrugge il bacillo e la sua virulenza, tanto da poter indurre l'allargamento e moltiplicazione di focolai circoscritti preesistenti, per avere il ramollimento reso più facile la disseminazione e le metastasi, non si può dire ciò con asseveranza nel caso in parola per le ragioni suesposte: e poi manifestazioni simili si hanno non infrequentemente anche senza l'uso della tubercolina. Relativamente alla pneumonite, a noi non ha imposto l'apparenza speciale floscia, la quale, come è risaputo, si ha in generale negli individui deboli e nei vecchi a preferenza: il marasma indotto dalla tisi tubercolare giustifica la scarsezza dell'essudato, mentre la mancanza del bacillo tubercolare, l'estensione lobare e la pleurite secca corrispondente al lobo infiammato, confermano la natura della pulmonite crupale: non vi

abbiamo trovato il diplococco di Fraenkel o altri equivalenti; ma si sa, che specialmente dopo un certo tempo lo pneumococco non si trova più; e dall'esame microscopico risulta che il processo data da un tempo maggiore dell'ordinario, e che la risoluzione cominciava in modo lento, sebbene incompleto. L'infiltramento acuto delle glandule linfatiche peribronchiali a destra è in rapporto solo con la flogosi erupale, avendosi il riscontro in casi simili e mancando il bacillo tubercolare.

Dalla seconda autopsia abbiamo potuto trarre ammaestramenti più positivi per la questione in parola. Mentre nel 1.º caso le iniezioni di tubercolina furono così scarse da non essere sufficienti a produrre cambiamenti positivi, straordinari nei noduli recenti, nel 2.º sono state praticate molte iniezioni, per un tempo lungo e la somma della tubercolina iniettata è stata considerevole, e quindi dobbiamo credere sufficiente per gli effetti speciali. L'ipermia delle località affette da induramento ardesiaco, oltre quella del resto dei polmoni, certamente è un fatto straordinario; come pure è straordinario il fatto, che in polmoni affetti da tisi tubercolare di data antica ed a decorso lento, sopraggiunge un rammollamento generale delle masse casose, anche nei nidi tubercolari più recenti, sino a cagionare, essendo mancato il tempo utile per la pleurite adesiva, la perforazione del polmone nella pleura; è vero, che alterazioni simili troviamo nei polmoni presi da tisi florida, galoppante, ma allora il processo quasi mai ha una data antica e lunga. L'altro fatto straordinario è il miglioramento esteso, in vari punti con guarigione cicatriziale del processo tubercolare del laringe, in modo che l'apparenza ordinaria devastante dell'ulcerazione tubercolare, e che nel caso presente ha dovuto essere profonda a giudicare dalla riparazione cicatriziale, non più appare: un simile risultato non eravamo abituati ad ottenere con l'impiego di tutti i mezzi curativi finora conosciuti. Questi fatti straordinari noi mettiamo sul conto dell'azione della tubercolina iniettata.

Io sono della opinione della maggioranza, la quale oggi ritiene che l'azione della tubercolina non sia necrotizzante nei prodotti

tubercolari: e davvero sarebbe inutile la poca e problematica necrosi cagionata dalla linfa, quando già l'infiammazione specifica per conto proprio vi è destinata, tanto da aversi più o meno prestamente la necrosi caseosa, costituente la seconda fase, che è la degenerativa regressiva nel tubercolo. E poi il fatto di tubercoli miliari e submiliari, già confermato in tanti reperti di individui trattati con la tubercolina va contro l'opinione necrotizzante della linfa; anzi conferma, per l'eruzione recentissima, che la linfa non ha azione diretta contro il bacillo, almeno nei primi tempi della sua azione; chi sa che invece non metta le condizioni favorevoli per la sua rapida proliferazione.

Seguiamo invece l'opinione, almeno sino ad oggi, che accorda alla linfa un'azione locale speciale sulle parti specificamente infiammate, per cui sarebbe alterato il campo vasale della località, diminuita la resistenza delle pareti vasali, in modo da succedere dilatazione e maggiore riempimento in sangue, e quindi trasudazione notevole di siero. Ciò è evidente ocularmente nelle affezioni tubercolari esterne e coi segni plessici ed acustici nelle interne appartenenti all'apparecchio respiratorio. E tutto questo è stato confermato dalle osservazioni necroscopiche, in cui ordinariamente si è trovata iperemia delle località affette di tubercolosi dietro l'azione della tubercolina, e nella nostra seconda osservazione colpisce l'aspetto roseo che risalta sulle parti affette da induramento ardesiaco, e la notevole iperemia del resto dei polmoni là ove sono granulazioni e nidi tubercolari di data recente, e crediamo che questo stato iperemico è minore ancora di quello che ha dovuto essere nel tempo delle iniezioni e nei primi giorni consecutivi. L'esame microscopico ha confermato la iperemia del parenchima pulmonale circostante alle formazioni tubercolari recenti, ed iperemia anche nelle parti già obsolescenti per induramento ardesiaco, ove è straordinario il fatto che parte del parenchima pulmonale già collabito mostra dilatazione degli alveoli per riempimento di siero e le pareti alveolari mostrano dilatazione dei capillari ed infiltramento leucocitico recente senza accenno a trasformazioni regressive.

È questa azione alterante della tuberculina, quasi come fanno le sostanze acri (Liebreich), indotta sulle pareti vasali più predisposte, già alterate, cioè sui vasi che circondano i focolai tubercolari, che deve essere la base dei cambiamenti importanti che si fanno nella località. Da una parte l'invasione di siero, che, grazie ai lavori di Buchner e di Stern, si ritiene che agisca poco per volta come microbicida, sebbene ciò dovrà essere confermato pel bacillo della tubercolosi; dall'altra, ed è un fatto innegabile, i focolai con necrosi caseosa dietro questa invasione sierosa si rammoliscono rapidamente, mettendosi la condizione favorevole per lo sfacelo: dall'altra infine i tessuti più vecchi, anche sclerosati, sono infestati ed animati da elementi attivi, indifferenti, per cui la possibilità ai processi limitanti, riparatori.

L'invasione sierosa dei prodotti flogistici tubercolari, già caduti in necrosi caseosa, e consecutivo rammollimento rapido per opera della tuberculina illustra la questione di genesi del rammollimento delle masse caseose nella tubercolosi: per conto mio da vari anni ho espressa l'opinione che non era quella specie di cozione che si ammetteva, nè il lento riassorbimento dell'acqua per cui la parte degenerata si precipitava ecc., invece ho dato peso all'invasione di siero dalle parti limitrofe, le quali iperemizzano ed infiammano sino alla suppurazione intorno a quella parte morta, che figura da corpo estraneo; e quella parte morta in via di sgregamento granulare per l'indole del processo è invasa passivamente dal siero e perciò rammollita: e se ciò non succede nella necrosi caseosa della gomma, io dicevo, ciò dipendere dall'impedita invasione di siero per la sclerosi circostante, che lentamente si fa intorno ai prodotti necrotici delle gomme a differenza che nei prodotti tubercolari: come anche è risaputo, che gomme le quali maltrattamenti traumatici, come le periostali esterne, appunto per la mancanza di sclerosi circostante capace d'impedire l'invasione sierosa rammoliscono anche esse e perfino suppurano. Ed infine vi sono infiammazioni tubercolari in cui, sia per la località poco

esposta ai traumi, sia per condizioni favorevoli di lentezza del processo, masse anche grosse sono incapsulate, non rammolliscono, anzi calcificano, e ciò succede perfino nell'organo meno favorevolmente disposto, nel polmone, sotto la forma dei tubercoli obsoleti. Ripeto perciò, che l'azione locale della tuberculina illustra anche, secondo il mio modo di vedere, la questione generale di genesi del rammollimento delle masse caseose per l'invasione di siero.

Crediamo quindi lecito poter concludere da tutti i fatti osservati, che l'azione locale della tuberculina, se non riesce curativa specificamente contro il bacillo della tubercolosi specialmente quando il nodulo specifico è recente e non ancora caseificato, ne dissolve rapidamente il terreno di cultura quando già è cominciata la caseificazione, per cui il bacillo può essere coinvolto in quella distruzione; e ciò che più importa mette le condizioni favorevoli per l'eliminazione dei focolai specifici: inoltre se vi è molta norma nella propinazione del rimedio si potrà con quella longanimità richiesta dalla gravità del male arrivar a sequestrare sempre più focolai che non si possono emettere al mondo esterno, mediante la formazione di tessuti riparatori, che col loro consolidamento chiudono poco per volta le vie alla disseminazione ed alla metastasi. Non si può negare che per norme non ancora assodate la tuberculina tante volte agisce rapidamente, rammollisce focolai tubercolari, i quali, sia perchè non si trovano su superficie libere e perciò capaci di essere eliminati all'esterno, sia perchè non ancora si è formata la barriera locale di connettivo fibroso, infettano più rapidamente la vicinanza ed il resto dell'organismo, oltre i guasti locali meccanici, come nel laringe, di continuità, come nell'intestino, ecc., che si possono indurre.

Sull'azione locale del siero trasudato, dietro l'applicazione della tuberculina, si sono voluti giustificare gli altri metodi recentissimi per la cura della tubercolosi; si opina che sia l'azione microbicida del siero del sangue, o aggiunto al tisiico da animali refrattari, capra, cane, (Richet, Lepine), ovvero arrivato dallo stesso malato per iperemie locali indotte nelle parti affette da rimedii, co-

me il cantaridato di potassa (Liebreich, Reàl, quest'ultimo che ne reclama la priorità di quasi 20 anni), e forse anche col ioduro di potassio (Slicker) mediante il riattivamento del ricambio materiale, che ha dato risultati incoraggianti a questi Autori. Noi non possiamo approfondirci su ciò per non divagar molto, ed essendo ancora le conclusioni *sub iudice*: solo facciamo rilevare l'esperienza negativa di Foà, anche rafforzando; secondo Richet, la supposta proprietà vaccinante del siero di sangue dell'animale refrattario, pollo, verso la cavia animale assolutamente recettivo.

Per ciò che riguarda l'azione generale della tuberculina, sebbene fosse un argomento che in gran parte si sottrae agli studi anatomico-patologici, facciamo rilevare le profonde modificazioni del ricambio materiale, da cui la febbre, e forse alterazioni più speciali su certi organi, massime del sistema nervoso, dell'apparecchio urinario, ecc. ed in ciò si è quasi generalmente di accordo: ma non si può ancora dire, se poco per volta avviene tale una modificazione del ricambio stesso da indurre l'immunità per l'ulteriore attecchimento del bacillo tuberculare: come è sicuro il contrario, che cioè almeno per un tempo notevole il bacillo che era annidato non è distrutto.

Non possiamo quindi negare, che finora le grandi speranze concepite per i risultati ottenuti sugli animali non sono state confermate sull'uomo: anzi hanno sorpreso i risultati sperimentali perfettamente contrari a quelli di Koch, ottenuti nelle stesse condizioni e sugli stessi animali, come quelli di Dubief capo del laboratorio di batteriologia di Dujardin-Beaumont, ed i recentissimi di Baumgarten per cui i conigli e le cavie, infettati di tubercolosi, con tutte le iniezioni di tuberculina fanno svolgere fatalmente il processo sino alla morte, e che le inoculazioni preventive sono inefficaci contro il terribile bacillo. A questo proposito dobbiamo far rilevare che tanti altri, tra i quali nominiamo Klebs e poi Scholl assistente di Hueppe nell'Istituto igienico di Praga hanno confermato i risultati di Koch: e quindi con probabilità i risultati

opposti dei primi hanno dipeso soltanto dal non aver adoperato tutte le norme e cautele dettate da Koch.

A questa discordia surta anche nel campo sperimentale, aggiungendo i risultati clinici contrari abbastanza numerosi, perfino contro il valore diagnostico (Leyden ecc.), e principalmente contro il valore curativo, che anche nei casi più fortunati e promettenti ha fatto notare la recidiva financo negli affetti da lupus e tubercolosi della ossa, (e ciò da persone competenti nella materia ed ammiratori di Koch (Bergmann ecc.), segue ai più fiduciosi il dubbio, mentre dimostra che un lato debole sta nella tubercolina, il quale deve essere corretto: non è ammissibile, che in una questione in cui tutti sperano e con la più buona volontà si fosse tanto esagerato nei risultati sfavorevoli. Dall'altra parte della bilancia pesano anche i risultati favorevoli, e perciò noi fidanti nel valore della scoperta aspetteremo, augurandoci da una parte che le affermazioni di Koch sieno confermate da tutti, e che si arrivi con nuovi studii di laboratorio e principalmente di clinica a scernere e separare possibilmente i 2 effetti opposti: e ciò ci farebbe sperare l'ultimo lavoro del Klebs, il quale ha cercato di separare nella linfa di Koch col cloroformio una sostanza di effetto tossico, dall'altra di effetto salutare, vaccinante, che resta libera nell'alcool: ed ha dimostrato con una nuova serie di sperimenti, che la tubercolina così depurata produce negli animali tubercolosi gli stessi benefici effetti della linfa originaria, e nell'uomo sano nessun effetto molesto o morboso: Klebs arrivò a queste conclusioni, partendo dal fatto che la tubercolina propinata agli animali non dà mai certi inconvenienti che si manifestano nell'uomo, e quindi si mise alla risoluzione del quesito, se per avventura nella linfa di Koch tra le varie sostanze ne esistesse una capace di provocare sull'uomo, e non sugli animali, quelle conseguenze nocive, che mettono in preoccupazione il pratico nella sua amministrazione.

È quindi necessario ed è stato il voto della maggioranza, moltiplicare gli studii con un esame rigoroso e complesso degli effetti della tubercolina, possibilmente depurata secondo Klebs, sul san-

gue, urina, sudori, saliva e secrezioni in genere, circolazione, innervazione e poi nutrizione generale, tanto rispetto all'organismo sano, come all'ammalato, per poter dare conclusioni più positive fondate sul valore fisiologico e terapeutico della linfa, notando le differenze di effetti tra gli animali e l'uomo, e possibilmente trovarne le ragioni.

Che tante volte si sperimenti con una linfa che non sia la vera, ed in questi casi probabilmente mal preparata, è possibile, ma noi riteniamo ciò molto improbabile: chi volete, che volesse trar guadagno da un'operazione difficile, lunga, costosa massime per località, apparecchi ecc. quando in generale ognuno se ne provvede dal laboratorio di Koch sia direttamente, sia per mezzo del Governo? Si potrebbe anche mettere in discussione, se la linfa di Koch in tutte le fabbricazioni e manipolazioni successive non abbia subito delle modificazioni intime, relative a stadii diversi di vita del bacillo, le quali avessero potuto avere influenza sulla diversità di natura di rimedio e quindi dei risultati perfino sperimentali: ma anche a ciò crediamo poco, quando ci è arra l'esattezza e la minuziosità a cui si informano i lavori che si fanno nell'Istituto di Igiene di Berlino.

Il fatto è che la quistione dei vaccini non si può generalizzare per tutte le infezioni; ve ne sono alcune che danno questa modificazione degli umori in modo che gl'individui una volta sofferta quell'infezione per un tempo più o meno lungo diventano refrattarii allo stesso morbo, vuol dire ne restano vaccinati (esantemi acuti, tifo, sifilide ecc.) Altre infezioni invece o non inducono questa modificazione vaccinante, ovvero essa dura tanto poco tempo, per cui gli ammalati facilmente ricadono (malaria, blenorragia, ecc.). -- Altre infezioni, che meglio dovrebbero dare l'effetto utile della vaccinazione, perchè la causa morbosa si mette e sviluppa in modo relativamente lento, mostrano invece lo sviluppo progressivo ed inesorabile dell'agente patogeno e dei suoi effetti morbosi, ed in ciò è tipico il bacillo della tubercolosi; ed infatti l'esperienza ci insegna che l'infezione tubercolare o non è capace di vaccinare l'individuo

affetto, ovvero i suoi prodotti sono talmente complessi, che la sostanza vaccinante deve essere neutralizzata e paralizzata nei suoi effetti salutarî da sostanze nocive.

In attesa perciù, che la grave questione s' illustri, io devo ripetere anche ora ciò, che dissi fin dal principio della scoperta nella mia scuola; che, cioè, è necessario dilucidare certi dubbii sull' azione benefica dell' estratto di culture tubercolari, almeno così si sarà meno restii a sperimentare questa specie di vaccino anche sull' uomo.

I nostri dubbii, poi condivisi da altri, sono i seguenti:

1° Perchè i focolai tubercolari non sono essi stessi la fonte della tuberculina nell' organismo malato?

2° Perchè i figli di tubercolotici, quasi inesorabilmente finiscono col diventare anch'essi tisici, mentre avrebbero dovuto essere vaccinati nell' utero materno (quando la madre è tubercolotica), come succede nel vaiuolo e forse in altri morbi infettivi: ovvero vaccinati fin dal primo momento per vaccinazione già avvenuta degli elementi generatori negli organismi dei genitori malati?

La prole non è altro, che l' effetto utile o meglio il prodotto della unione intima della cellula spermatica coll' ovarica, e più propriamente dei loro nuclei, e con maggior precisione, come ha dimostrato Fol, di quella danza e fusione intima consecutiva dei corpuscoli polari di van Beneden sia del nucleo spermatico che dell' ovarico, a cui segue la commistione e fusione dei filamenti cromatici dei 2 nuclei, in modo che in ciascun elemento dell' organismo figlio vi è la contribuzione anatomica eguale dei 2 elementi generatori del padre e della madre. Così si spiega in un modo chiaro l' eredità, che l' è una continuazione perfetta delle qualità dei genitori. Ora che cosa si può trasmettere dai genitori tubercolotici alla prole? Non il bacillo, a meno che non vi fosse tubercolosi con ulcerazione dei genitali: allora il bacillo accompagna gli elementi generatori, ed il primo sviluppo embrionale sarebbe precocemente arrestato e l' effetto utile del concepimento nullo: ciò è indubitato per altre infezioni, come la sifilide. Se invece manca la tuberco-

losi dei genitali non si può trasmettere con gli elementi generatori che l'estratto, già riassorbito, dei tessuti tuberculizzati, e perfino filtrato attraverso la placenta: allora quei figli dovrebbero essere immuni ed addirittura refrattari in tutta la loro vita alla tuberculosi: a meno che non vi sia lesione placentare, la quale soltanto potrebbe far pervenire nel prodotto del concepimento i batterii, ed allora si avrebbe la tuberculosi non ereditaria, ma congenita, come si ha col vaiuolo, e si nasce ammalati di simili infezioni. Che se l'infezione congenita manca, i figli dei tisici non dovrebbero mai diventare tuberculotici: invece disgraziatamente succede il contrario, e ciò contraddice l'azione salutare vaccinante della tubercolina. Potrebbe essere che la tuberculosi si trasmette ereditariamente per germi che noi ancora ignoriamo nella loro esistenza, forse spore, o altri stadii speciali del microbio non ancora ben stabiliti, e Baumgarten conferma questa opinione da ciò che si osserva per la sifilide ereditaria tardiva: ma per ora ogni affermazione sarebbe gratuita, ed è necessaria la conferma di studii ulteriori: comunque sia non possiamo pel momento confortare colla statistica desolante della tisi ereditaria il trovato della tubercolina.

Si potrebbe dire, che l'estratto dei focolai tuberculari nell'uomo riesce inefficace, anzi dannoso sia per l'individuo stesso, che per i figli, perchè all'estratto dei prodotti tuberculari si aggiungono quelli piogeni e di putrefazione, che ordinariamente non mancano nei focolai tuberculari del pulmone già ulcerati; e veramente io aveva creduto in primo tempo che i prodotti specifici del bacillo tuberculare fossero se non distrutti almeno neutralizzati nella loro azione salutare dai prodotti del ricambio di altri batterii: ed ho detto ciò fin dal principio di quest'anno nella scuola, ricordando che la tisi tuberculare dei polmoni è un morbo complesso, anche come lato etiologico, restando sempre la causa primigenia ed essenziale nel bacillo tuberculare. E quindi dissi, che si doveva sperare forse nella selezione della linfa, cioè nel suo depuramento e separazione dei prodotti tuberculari dagli altri quando la linfa avesse dovuto servire per iniezioni, mentre nello stesso organismo

gli effetti propri salutari della tuberculina avrebbero potuto risaltare e prendere il sopravvento, sopprimendo gli effetti dei prodotti piogeni, come ad esempio col guaiacolo, sperimentato eccellente antipiogeno da Marfori nell'Istituto di Bizzozero.

Ma non si può essere a lungo lusingati da questa speranza, riflettendo che nella tubercolosi sperimentale sugli animali, in cui si forma prima un focolaio tubercolare puro, non si possono invocare prodotti di altri batteri fino a che non è venuta l'ulcerazione del nodo: e se resta il sospetto, che soltanto dopo ciò, attecchendo ivi altri batteri dovesse derivarne l'inutilità della vera tuberculina, sarebbe molto utile con tutti i mezzi opportuni farne il confronto coll'impedire qualunque altro arrivo di germi batterici sulla località del nodo tubercolare da inoculazione. Allora sarebbe giusto il giudizio, che nella tubercolosi miliare acuta dell'uomo se non si morisse per la grande dose di pura tuberculina riassorbita dalle innumerevoli granulazioni grigie, l'individuo affetto dovrebbe guarire nel modo più radicale dalla infezione tubercolare; e si dovrebbe avere la guarigione completa del vecchio focolaio tubercolare più o meno nascosto, che col suo rammollimento caseoso e distruzione delle barriere circostanti ha immesso nel torrente circolatorio quei piccoli ammassi caseosi infettanti. Se ciò fosse vero, e se con ulteriori studi si arrivasse a limitare l'azione della soverchia quantità di tuberculina, la tubercolosi miliare acuta con la quale sempre si muore, diventerebbe una crisi salutare, con la quale si assicurerebbe nel modo più perentorio l'immunità da ulteriori infezioni tubercolari.

Crediamo perciò aperto il campo ad una quantità di ricerche che io stesso avrei in parte intrapreso, se una serie di sventure non avesse finora paralizzata la mia volontà. Solo col dichiarare tante altre incognite si potrà meglio apprezzare e mettere nei giusti termini rimpetto all'uomo questa scoperta del celebre professore di Berlino, al quale invito la nostra Accademia di mandare un voto di plauso, anche per questo suo ultimo trovato. E concludo, che nella peggiore ipotesi, se la scoperta ultima di Koch

non si potrà applicare all' uomo sofferente , specialmente se sarà confermato il sospetto suesposto , cioè dell' *azione della tubercolina favorevole alla moltiplicazione sporiforme del bacillo*, resterà sempre una serie di fatti e di metodi , che metteranno gli studiosi sulla via di ricercare argomenti importanti, e se non altro la febbre di tutto il mondo per trovare un rimedio contro la tubercolosi.

40738 ———



