



1342

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITA' DI ROMA
Direttore: dott. prof. C. FRUGONI

Dott. EGIDIO ANTONIAZZI

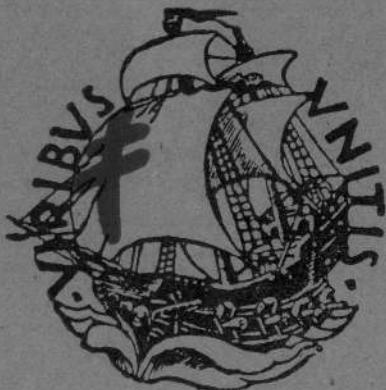
Assistente e docente

Modificazioni reciprocamete esercitate sulle reazioni cutanee da un'infezione tubercolare e un'infezione streptococcica focale contemporanea

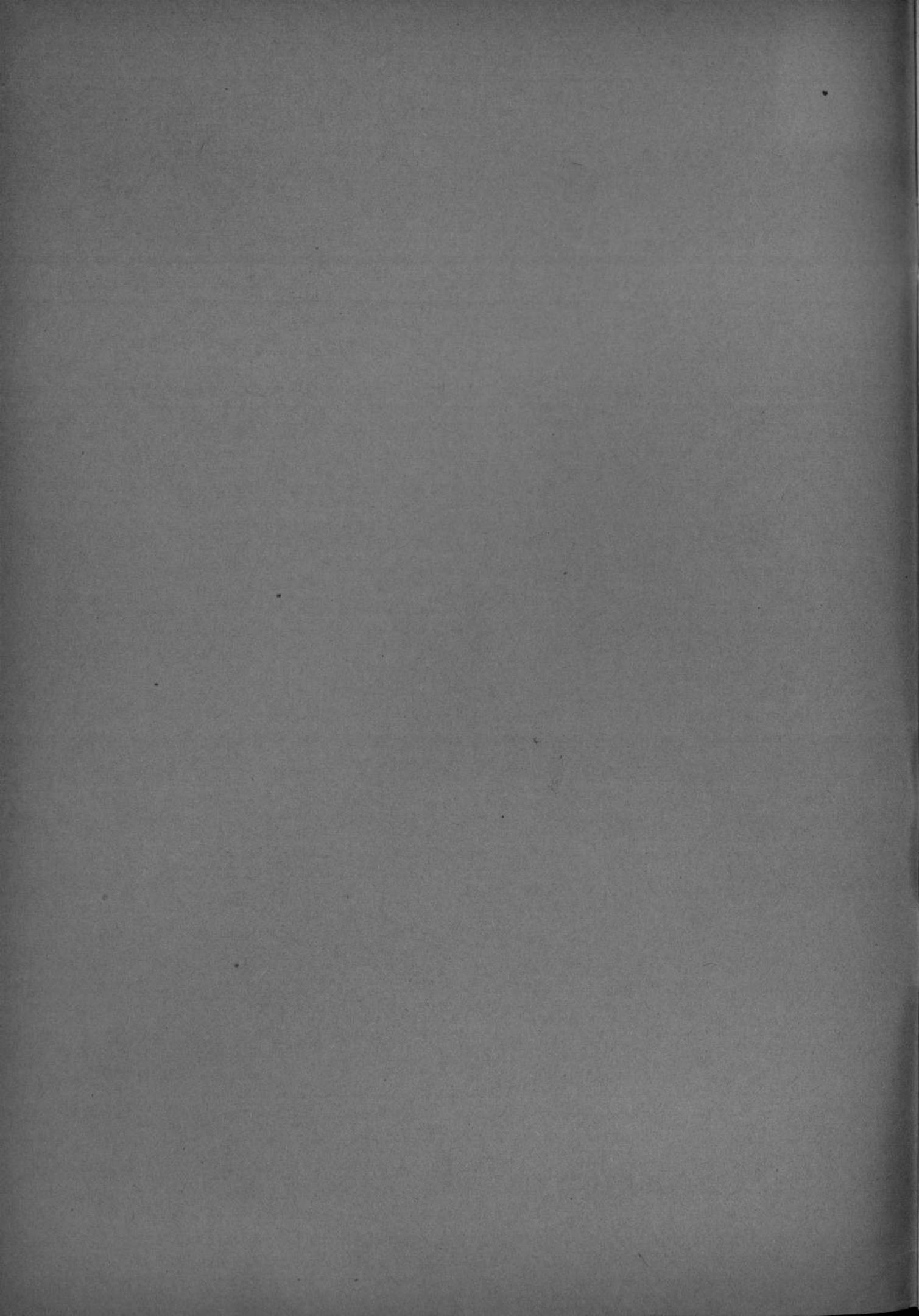
Estratto dalla Rivista «Lotta contro la tubercolosi» - Anno VIII, n. 12 - dicembre 1937-XVI



*Ne
B
54
49*



STABILIMENTO TIPOGRAFICO «EUROPA» - ROMA



ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITA' DI ROMA
Direttore: dott. prof. C. FRUGONI

Dott. EGIDIO ANTONIAZZI

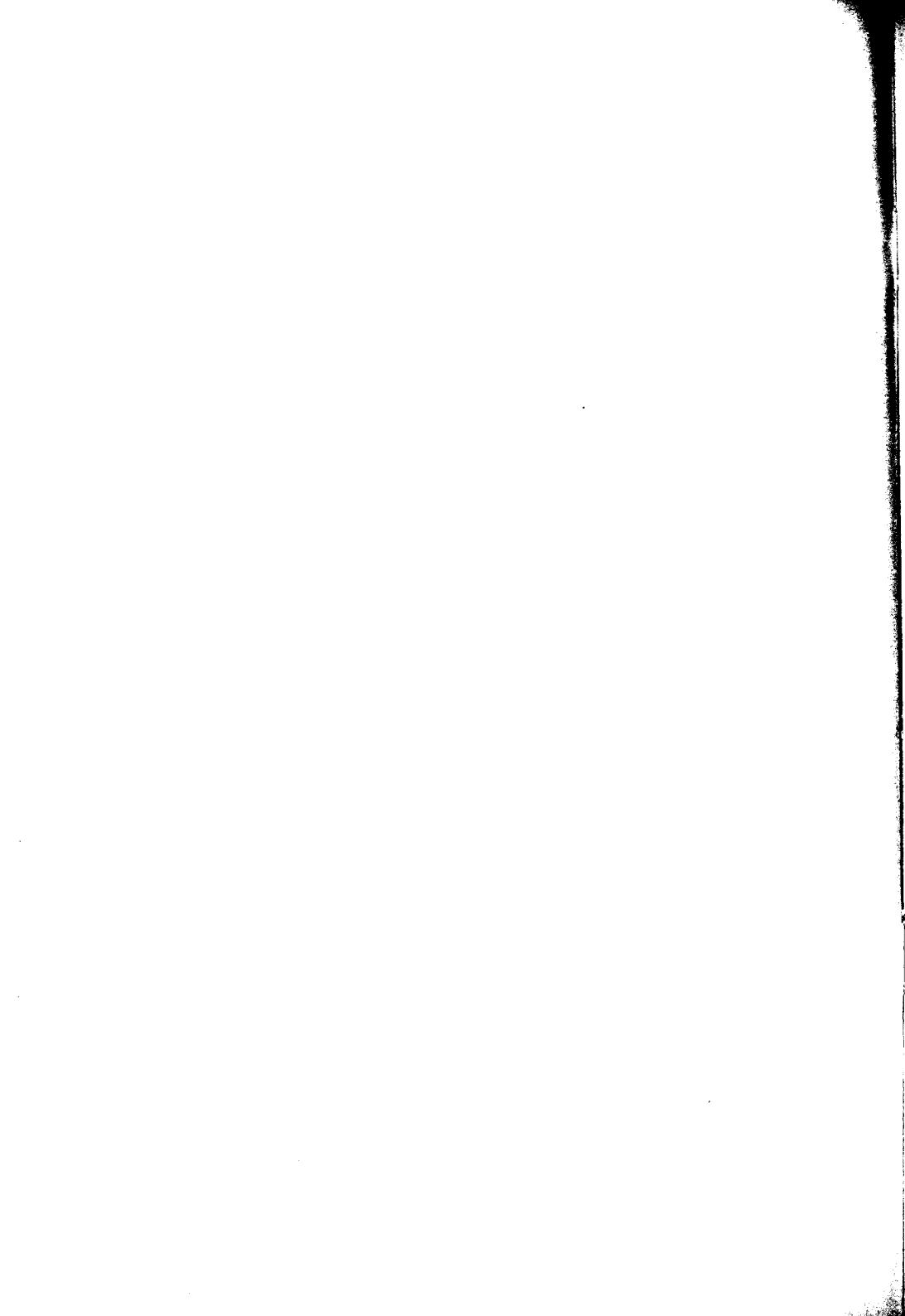
Assistente e docente

Modificazioni reciprocamente esercitate sulle reazioni cutanee da un'infezione tubercolare e un'infezione streptococcica focale contemporanea

Estratto dalla Rivista « **Lotta contro la tubercolosi** » - Anno VIII, n. 12 - dicembre 1937-XVI



STABILIMENTO TIPOGRAFICO « EUROPA » - ROMA



Lo studio dei rapporti e dei vari influenzamenti reciprocamente esercitati da due focolai infettivi cronici, di natura diversa, contemporaneamente evolventi in un organismo, coinvolge problemi del più grande interesse biologico: modificazioni della reattività cutanea e dei tessuti profondi ai rispettivi antigeni, variazioni quantitative nella formazione degli anticorpi specifici, influenze reciproche sulla rispettiva batteriemia, modificazioni reciprocamente esercitate sull'evoluzione dei rispettivi focolai morbosì, ecc., tutta una serie di quesiti che noi abbiamo cercato di approfondire in uno studio sperimentale sistematico pubblicato in «Bollettino dell'Istituto Sieroterapico Milanese», 1935, fasc. X.

In quel lavoro prendemmo in considerazione l'infezione tubercolare e l'infezione streptococcica focale, due forme morbose di cui sono note le profonde ripercussioni sulla reattività umorale e tissurale dell'organismo che da una di esse sia separatamente colpito: la contemporanea esistenza dei due agenti infettivi in forma di focolai localizzati doveva inevitabilmente modificare le varie risposte immunbiologiche di fronte ai rispettivi antigeni ed in realtà potemmo giungere ad una serie di interessanti conclusioni che si possono così schematicamente sintetizzare: l'infezione tubercolare esalta ad oltre il triplo la formazione di anticorpi antistreptococcici (agglutinine, anticorpi devianti il complemento); l'infezione tubercolare esalta in via aspecifica la reattività cutanea di fronte all'antigene streptococcico; l'esistenza contemporanea delle due infezioni può in alcuni casi condurre a reazioni cutanee macro- e microscopicamente identiche qualunque dei due antigeni venga usato come *test*; l'infezione tubercolare non modifica in maniera evidente la

batteriemia streptococcica dovuta a contemporanea infezione focale streptococcica; analogamente l'infezione streptococcica esalta in via aspecifica la cutireazione alla tubercolina di animali portatori delle due infezioni e come l'infezione tubercolare induce iperreattività di fronte ad antigeni vari che nulla hanno a che fare con i primi (b. coli); l'infezione streptococcica focale non modifica in maniera sicuramente valutabile il decorso e la morfologia di lesioni specifiche dovute a contemporanea infezione tubercolare.

Tutta una serie di problemi di carattere sierologico, batteriologico, istologico nell'interpretazione dei quali ci servirono di base nozioni ormai non più recenti quali quelle sul fenomeno di Auer, sul fenomeno dell'anacoresi, sulla essenza delle reazioni tubercoliniche, sulle reazioni umorali e tissurali all'infezione streptococcica focale, ecc.

A chiarire i problemi che si presenteranno nel corso di questa nota non crediamo inutile riportare anche qui, completandole, e allargandole, alcune di tali nozioni, come quelle sulla natura delle reazioni tubercoliniche e dell'allergia tubercolinica e batterica in genere, e i moderni concetti sui fattori aspecifici quali cofattori delle reazioni allergiche; questi ultimi potranno servirci nell'interpretazione delle variazioni morfologiche e quantitative a cui le cutireazioni vanno soggette allorquando due infezioni si sovrappongono o allorquando esse si verifichino in via crociata in animali sensibilizzati con l'altro antigene.

Nel lavoro già citato si è cercato di trattare separatamente i vari problemi e il capitolo più lungo fu dedicato allo studio delle reazioni cutanee; ragioni di spazio e di chiarezza ci impedirono tuttavia di scendere nei dettagli dei rilievi fatti e per tal motivo, specie per quanto riguarda i reperti istologici, abbiamo rimandato ad una trattazione più particolareggiata.

Specificità ed essenza delle reazioni tubercoliniche e dell'allergia batterica in genere. Fattori aspecifici nelle reazioni cutanee allergiche. — E' noto dagli studi ormai lontani e tanto dibattuti di MATHES, di MATHES e KREHL, di SORGO, di SELTER, di SELTER e TANCRÈ, di BUCHNER, di ROMER, di BASTAI, di PIETRA, ecc., che la reazione generale e a focoia suscitata da un'iniezione di una piccola dose di tubercolina in un animale e nell'uomo tubercolosi può essere ottenuta con le stesse caratteristiche cliniche e anatomo-istologiche da molte sostanze di natura proteica o da loro derivati, da estratti batterici o altro che nessun rapporto apparente hanno con la tubercolina e che entro certi limiti sono inattive per l'individuo sano. Su questa constatazione si imponeva la questione della specificità della reazione alla tubercolina il cui meccanismo d'azione in tal guisa si allontana di molto da quei requisiti che si vorrebbero trovare ove essa fosse totalmente legata ad una reazione del tipo antigene-anticorpo. Anche la più minuta indagine istologica delle reazioni cutanee non è riuscita sin qui a dimostrare differenze qualitative sicuramente apprezzabili fra genuine reazioni tubercoliniche e reazioni aspecifiche ottenute con una delle tante sostanze cui prima accennavamo. Tut-

tavia se si procede ad una analisi più estesa dei fatti si possono trovare dati che suffragano l'opinione che alla tubercolina debba essere assegnata almeno in parte una certa specificità di azione. La tubercolina esplica la sua azione nei tubercolosi in dosi piccolissime di gran lunga inferiori a quelle necessarie ove si usino proteine eterogenee, dimostrando così una specificità quantitativamente più elevata; la differenza esistente fra dose minima capace di agire nel tubercoloso e dose massima sopportabile senza effetto dall'individuo sano raggiunge per la tubercolina proporzioni assai notevoli, mentre per le altre sostanze tale divario è assai più piccolo in quanto in dosi di poco superiori provocano reazioni anche nel sano; per significare ciò si parla di ampiezza di reazione, grande per la tubercolina, piccola per le sostanze aspecifiche. Ma altri dati differenziali riguardanti soprattutto le caratteristiche delle cutireazioni si sono potute ricavare dall'osservazione dei fatti: le reazioni alla tubercolina raggiungono per lo più il loro massimo sviluppo solo alla 48^a ora e scompaiono poi lentamente, le reazioni aspecifiche invece, anche se ottenute con proteine batteriche, raggiungono il loro massimo entro le 24 ore e regrediscono poi più rapidamente. Se si inietta sottocute una dose conveniente di tubercolina molto spesso si può constatare la ricemergenza di cutireazioni ormai spente o in via di spegnersi siano state esse ottenute con tubercolina sia con uno dei tanti mezzi aspecifici: tale possibilità di provocare reinflammazioni non esiste o solo eccezionalmente (BASTAI) usando altre sostanze che non siano la tubercolina.

Volendo quindi fare un bilancio dei dati in favore e contro si finisce per concludere che alla tubercolina spetta una certa specificità di azione, ma che ad essa si sovrappongono in maniera preponderante fattori aspecifici dovuti al fatto che sotto l'influenza dell'infezione tubercolare la cute, e con essa probabilmente tutti i tessuti mesenchimali, ha acquistato la capacità di reagire iperergicamente e secondo un determinato orientamento morfologico di fronte agli stimoli più vari, inattivi in soggetti normali.

La questione dell'essenza della reazione tubercolinica si identifica con quello della natura dell'allergia tubercolinica che prendiamo come prototipo dell'allergia batterica in genere e il quesito è se essa sia identificabile con l'anafilassi ovvero costituisca un tipo particolare di ipersensibilità.

Fino ad alcuni anni fa (già nel 1923 il MICHELI ne fece una completa e magistrale trattazione alla quale rimandiamo il lettore) l'opinione era nettamente contraria alla identificazione delle due forme e la distinzione era soprattutto fondata sul fatto che nell'allergia batterica non si trovano anticorpi anafilattici circolanti dimostrabili: a tale fatto sarebbe da attribuire il maggior numero e le più importanti manifestazioni cliniche differenziali; impossibilità di trasporto passivo generale e locale dell'allergia batterica, impossibilità di suscitare shock acuto con l'introduzione di antigene batterico in circolo, impossibilità di reazione immediata ponendo a rapida evoluzione caratteristica delle forme anafilattiche legata pure, a quanto si ammette, alla reazione di anticorpi umorali. Ma lasciando da parte l'analisi di questi e di

altri dati differenziali non meno importanti, quali la diversa natura degli antigeni capaci di suscitare le due forme di ipersensibilità, il diverso comportamento del potere complementare e dell'eosinofilia, l'insensibilità della muscolatura liscia messa a contatto con l'antigene (dei polmoni *in vivo* e dell'utero isolato) nell'allergia batterica rispetto a quanto si verifica nell'anafilassi vera, è da dire che in questi ultimi tempi il divario è meno netto e che si vanno mettendo in luce dei fenomeni che servono come di ponte di passaggio fra l'una e l'altra forma.

Secondo quanto riferisce ZIRONI nella sua relazione sui fenomeni allergici nelle malattie da infezione (Convegno Volta 1934), ricerche più o meno recenti di BAIL, di ZINSSER e MÜLLER, di LEHNER e RAJKA avrebbero dimostrato la possibilità di trasmettere passivamente, con artifici di tecnica adatti, da animale ad animale e da uomo ad uomo l'allergia tubercolonica.

TOMESIK e KUROSHKINE avrebbero trasmesso passivamente lo stato allergico ottenuto con germi vari (*bacillus lactic aerogenes*, pneumobacillo di Friedländer, blastomicosi) saggiando poi gli animali passivamente resi allergici, non con gli antigeni completi di questi germi, ma con gli idrati di C. specifici da essi estratti. Trasmissibile è pure l'allergia alla molicina (Nissl), e quella verso estratti di echinococco e di elminti (BOTTERI, BRUMER, W. JADASSON).

Il fatto fondamentale che come si disse serve a differenziare l'allergia infettiva dall'anafilassi e cioè l'esistenza in una e la mancanza nell'altro di anticorpi passivamente trasportabili, in base a queste ricerche viene a perdere gran parte del suo valore, e tanto più se si pensa che le reazioni cutanee di tipo anafilattico non sempre sono precoci e a rapida evoluzione mentre non eccezionalmente in quelle di tipo tubercolinoico è apprezzabile una fase precoce di tipo ponfoide e che infine non sempre sono dimostrabili anticorpi passivamente trasportabili in molte condizioni di anafilassi vera e propria.

In base a questi dati di fatto, come dice ZIRONI, sarebbe antiscientifico voler fare una distinzione assoluta fra allergia batterica in genere e anafilassi, (e in questo senso si esprime più recentemente lo stesso MICHELI) modificando le affermazioni di carattere assoluto espresse nel 1923: l'allergia tubercolare cioè potrebbe farsi rientrare nell'ambito dell'anafilassi.

Ad appianare le difficoltà, ma da altri punti di vista a modificarle, entra oggi in patologia il concetto di anticorpi sessili cioè di anticorpi adesi alle cellule in base al quale vi ha chi ammette, come DIENES, che l'ipersensibilità di tipo tubercolinoico sia dovuta ad anticorpi adesi alle cellule e sia espressione di ipersensibilità strettamente tessutare, mentre nel tipo anafilattico sono da chiamare in causa soprattutto gli anticorpi circolanti (ipersensibilità umorale); concezione che, mentre ci rende conto di molte manifestazioni cliniche distintive delle due forme e specie di quelle che alla presenza o all'assenza di anticorpi sono da riferire (trasporto passivo generale e locale, reazione immediata ponfoide, possibilità di ottenere un *quid* universalmente cutireattivo con l'unione *in vitro* dell'antigene col siero dell'ipersensibile) dall'altro urta contro

concezioni teoriche ammesse comunemente quali quella della sede di origine cellulare del veleno anafilattico.

Fattori aspecifici nella flogosi allergica. — E' da dire anzitutto che è ben difficile apprezzare quanto in una flogosi che si presume di natura allergica vada attribuito all'azione dello stimolo specifico come tale, cioè ad una reazione antigene-anticorpi nel vero senso della parola e quanto invece alla naturale o acquisita tendenza a reagire esageratamente di fronte ad uno stimolo flogistico indipendentemente dalla sua natura e dai suoi rapporti con la sostanza sensibilizzata. I due fattori, specifico e aspecifico si sommano e si fondono intimamente; ora prevale l'uno ora prevale l'altro fino ad arrivare attraverso graduali passaggi dalla reazione allergica strettamente specifica a quella che si vorrebbe impropriamente chiamare reazione allergica non specifica.

E' il concetto che si trova racchiuso nel termine di «parallergia» coniato di recente da MORO e KELLER a designare appunto questa aspecifica iperattività di soggetti resi ipersensibili di fronte ad altri determinati allergeni.

Alcuni esempi che stralciamo in parte da uno scritto non più recente di RONDONI, varranno forse meglio a renderci ragione delle cose ora dette, per il che è opportuno fare distinzione fra due possibilità:

I) Aumento del tutto aspecifico della disposizione alla flogosi per azione di fattori generali o locali vari che nulla hanno a che fare con i fenomeni immunitari. Possiamo citare le osservazioni di LEHNER e URBAN, secondo cui l'iniezione endovenosa di sostanze flogogene chimicamente definite, o di sangue, può modificare la reattività flogistica della pelle; ad uguali risultati porterebbero anche azioni fisiche: l'irradiazione di un tratto di cute modifica la responsività a diversi stimoli chimici o alla loro volta fisici (luce) non solo nel punto irradiato ma anche in parti lontane. A spiegare questi fenomeni si ammette che a livello dei punti irritati in via chimica o fisica si formino sostanze a tipo di ormoni da disintegrazione cellulare o «wundhormone» (Tórok) capaci di esplicare azione di autocatalitazione dei processi infiammatori o di esaltare la reattività di fronte a stimoli diversi applicati in punti lontani o vicini dell'organismo.

Anche l'alimentazione, forse attraverso modificazioni dell'equilibrio acidi-basi, anche modificazioni del ricambio purinico, come RONDONI ha potuto dimostrare nel ratto, possono influire sulla maggiore o minore disposizione alla flogosi.

II) L'altra possibilità, ed è quella che a noi interessa, è l'aumento della reattività flogistica di fronte a stimoli aspecifici in soggetti resi allergici verso allergeni di altra natura (infezioni, siero eterologo, ecc.), in organismi cioè in cui si svolgono già reazioni di carattere immunitario specifico.

Ricerche di KAUFMANN mettono appunto in evidenza che i processi immunitari influenzano l'infiammazione anche se questa è sostenuta da tutt'altra causa del tutto aspecifica; i caratteri citologici del liquido di vescicante

cantaridato applicato sulla cute di un polmonitico variano a seconda dello stadio di malattia, a seconda cioè dello stato normo-ipo o iperergico.

AUER trovò che l'infiammazione da pennellature di xilolo sull'orecchio di un coniglio è più grave se l'animale è stato sensibilizzato e poi reiniettato con siero di cavallo.

Nel campo sperimentale ancora BÖHMIG vide che sensibilizzando conigli con un determinato ceppo di streptococchi si hanno reazioni cutanee iperergiche anche di fronte a streptococchi di tipo diversi. Analoghi risultati, se pur meno evidenti, ottenne preparando gli animali con siero eterologo anzichè con germi, e alla stessa categoria di fatti si possono ascrivere i risultati di BIELING e OELRICHS che infettando animali con b. di Koch o con b. della lebbra o con spirochete di tipo umano videro modificarsi notevolmente in senso iperergico la reazione verso germi e sostanze diversi (b. coli pneumococchi, siero eterologo, ecc.), in un secondo tempo inoculati nel polmone o altrove. Analoghi significato e analoga interpretazione hanno le ricerche di PETRAGNANI in base alle quali sarebbe possibile provocare il fenomeno di ARTHUS iniettando sieri di volta in volta diversi.

Ma l'esempio più tipico e che più si attaglia col problema dei fattori aspecifici in tema di reazioni cutanee alla tubercolina possiamo trovare in studi di MORO e KELLER, e di SIEGL (W. Klin. W. 32, n. 27), i quali a seguito di vaccinazione jenneriana o dopo un trattamento con siero eterologo (siero antidifterico) videro diventare positiva la cutireazione alla tubercolina in bambini la cute dei quali non reagiva minimamente prima del trattamento serico o vaccinico: è questo, a nostra nozione, l'esempio più tipico di reazioni cutanee verso una sostanza del tipo della tubercolina, in cui è totalmente da escludersi ogni possibile interferenza di fattori specifici sia pur parziali.

Siamo così passati attraverso una serie numerosa di esempi significativi da reazioni tissulari sin qui ritenute strettamente specifiche come ad esempio quelle a base del fenomeno di ARTHUS, a reazioni del tutto simili ma dalle quali i fattori specifici sono del tutto assenti, per dimostrare che nel campo dell'allergia e dei fenomeni immunitari in genere non esistono limiti netti, ma graduali passaggi fra ciò che è specifico e ciò che è aspecifico e che in linea generale la differenza fra i due è segnata più da fattori di ordine quantitativo che qualitativo.

Ricerche personali. — Abbiamo usato, come animali da esperimento, conigli di gr. 2000-2500, della stessa razza, della stessa età, tutti maschi, tenuti nelle medesime condizioni di alimentazione, che in tre gruppi di 6 animali ciascuno, oltre i controlli, si possono così distinguere: *Gruppo A*: animali infettati con sola tubercolosi; *Gruppo B*: animali infettati con focus streptococcico; *Gruppo C*: animali portatori delle due infezioni contemporanee.

L'infezione tubercolare fu ottenuta iniettando in vena 40/100 di mgr. di b. di Koch, tipo umano, accuratamente pesati ed emulsionati. L'infezione streptococcica fu ottenuta iniettando sottocute 2-3 volte a 5-6 giorni di di-

stanza, cc. 1-1-1/2 di brodocoltura di 18 ore di un ceppo di streptococco avente i seguenti caratteri: diplostreptococco a catene di pochi elementi o a diplococco se in coltura fresca; si sviluppa più rapidamente in anaerobiosi; in agar sangue dà un piccolo alone emolitico; il coniglio sopravvive se iniettando in vena con 3 cc. di brodocoltura, muore in 5-6 giorni se iniettato con una dose maggiore; non è auto o aspecificamente agglutinabile. Negli animali al Gruppo C. (tbc. - focus) il primo focus fu istituito a 20-25 giorni di distanza dall'infezione tubercolare: intervallo sufficiente perchè le lesioni specifiche avessero modo di svilupparsi in forma di tubercoli macroscopicamente visibili e perchè fosse dimostrabile uno stato di iniziale allergia tubercolare.

Lo studio delle cutireazioni, al quale in modo particolare è dedicato il presente lavoro, fu eseguito come segue: a distanza varia di 19 o di 40 giorni dall'istituzione del primo focus, in tutti gli animali in esperimento e nei controlli relativi, furono praticati su tratti di cute rasa con la forbice ai lati dell'addome, 6 intradermoreazioni: 3 con tubercolina (Tubercoline brute dell'Istituto Pasteur di Parigi) e 3 con una sospensione in soluzione fisiologica di streptococchi lavati e uccisi per un'ora a 60° in concentrazione uguale a quella di una coltura in brodocervello di Rosenow di 18 ore. A distanza di 5-24-48 ore o con intervalli maggiori veniva fatta la lettura della reazione e corrispondentemente venivano prelevati a due a due (uno per lo streptococco, l'altro per la tubercolina) i frammenti di cute sede di intradermoreazione. I frammenti stessi, adesi ad un pezzo di sughero e fissati in formalina venivano poi trattati per l'inclusione in paraffina; sezione a varia profondità a partire da un piano passante per il centro della reazione; colorazione con ematossilina-eosina.

Così impostato l'esperimento era possibile eseguire contemporaneamente tutti i possibili confronti e seguire nel tempo l'evoluzione e le modificazioni inerenti ad eventuali mutazioni della reattività: confronto delle reazioni alla tubercolina degli animali con sola tubercolosi (Gruppo A), rispetto a quelli con tbc. + focus (Gruppo C); confronto delle reazioni allo strept. degli animali con solo focus strept. rispetto a quelli con focus str. - tbc. e rispetto a quelli con sola tubercolosi; confronto fra loro delle reazioni alla tubercolina con quelle allo streptococco nei singoli animali dei tre gruppi distintamente; confronto infine dei due tipi di reazione con quelle ottenute con antigene batterico del tutto aspecifico (cc. 0,10 di sospensione in soluzione fisiologica di b. coli lavati e uccisi) nei singoli gruppi in esperimento.

RISULTATI

La lettura dei reperti macroscopici delle cutireazioni è ampiamente riportata e discussa nel lavoro precedente: qui ci limiteremo a riassumere i dati fondamentali e conclusivi per dare maggiore estensione e documentazione ai reperti istologici di cui in quello scritto abbiamo dato un semplice cenno riassuntivo.

REPRTI MACROSCOPICI

Cutireazione alla tubercolina. — Il polimorfismo con cui queste reazioni si presentano negli animali infettati con sola tubercolosi (Gruppo A) quanto in quelli contemporaneamente portatori di focus str. (Gruppo C), non ha permesso di rilevare differenze qualitative sicuramente affermabili fra gli animali di un gruppo rispetto a quelli dell'altro (si tratta ora di macule più o meno rosse, ora di macule con infiltrazione edematoso e allora piuttosto pallide, ora di papule nettamente infiltrate e consistenti rosso-violacee).

Le differenze invece riguardano l'intensità delle reazioni che negli animali portatori delle due infezioni sono apparse in ripetuti saggi, se pure non costantemente, un po' più forti e più durature. Fatto interessante da mettere in rilievo è che anche fra gli animali portatori di solo focus streptococlico (Gruppo B) la tubercolina riuscì talora a suscitare reazioni positive di breve durata (24 ore) ma nate in forma di macule arrossate che in un caso raggiunsero il diametro di mm. 20 x 30.

Cutireazioni allo streptococco. — Il notevole polimorfismo con cui le reazioni cutanee si sono presentate anche di fronte all'antigene streptococlico non ha permesso di far rilevare differenze qualitative fra un gruppo e l'altro.

Come verso la tubercolina anche per l'antigene streptococcico le reazioni di maggior intensità spettano agli animali portatori di solo focus streptococcico superano quelli infettati con sola tubercolosi, fra questi ultimi tuttavia si sono trovate le reazioni più intense di fronte allo stesso antigene streptococcico e qualche caso solo questo e non la tubercolina essere in grado di suscitare reazione.

Comparazione fra loro delle reazioni cutanee allo streptococco e alla tubercolina. — Mentre negli animali portatori di solo focus streptococcico conformemente alla regola si videro reazioni costanti e più o meno intense verso l'antigene analogo e più raramente e assai meno intensamente reazioni aspecifiche verso la tubercolina, negli animali infettati con sola tubercolosi si ebbe un comportamento quasi opposto; in essi cioè, l'antigene streptococcico diede nella maggioranza dei casi reazioni più intense, più durature di quelle suscite dalla tubercolina e non eccezionalmente nettamente positive ove la tubercolina stessa rimaneva assolutamente inattiva. A parte le differenze quantitative, sia nel 1° gruppo che nel 2° i due tipi di reazione erano morfologicamente sempre facilmente differenziabili. Negli animali del gruppo C, portatori delle due infezioni, le differenze sia quantitative che qualitative fra i due tipi di reazione sono in genere meno evidenti e in più di un caso esse avevano tali caratteri in comune da essere fra di loro del tutto indifferenziabili: sia con un antigene come con l'altro si provocano efflorescenze a tipo di maculo-papule infiltrate a guisa di noduli, a limiti un po' sfumati, del diametro medio di 15 mm.

Intradermoreazioni con antigene batterico aspecifico. — Saggi praticati inoculando nel derma a metà numero di conigli di ogni singolo gruppo, cc. 0,10 di una tenue sospensione di *b. coli* lavati e uccisi a 70° per un'ora, misero anche in evidenza reazioni lievemente più intense nel gruppo C (tbc. + focus), un po' meno intense nel gruppo A, deboli (in due su tre casi) nel gruppo B (focus).

REPERTI MICROSCOPICI

Reazione alla tubercolina. — Non è necessario fare una descrizione separata dei reperti riscontrati nei due gruppi A e C per il fatto che non si sono potute trovare differenze qualitative sostanziali e sicuramente affermabili: tanto nell'uno quanto nell'altro gruppo dopo una fugace infiltrazione quasi esclusivamente polinucleare, che in genere non oltrepassa la 24° ora, si costituisce un'infiltrazione di elementi mononucleati di vario tipo insediati prevalentemente nel corion; elementi piccoli, linfo-monocitoidi con protoplasma scarso e nucleo carico di cromatina si mescolano ad elementi più grandi, polimorfi di tipo ictiocitario; si tratta di cellule con protoplasma ampio, più o meno basofilo, con nucleo a fine reticolo cromatico, a forma poligonale, stellata, fusiforme; fra queste cellule non è raro trovarne certe con protoplasma parzialmente o totalmente infarcito di granulazioni eosinofile e ciò accade soprattutto in quei casi in cui, la reazione essendo più intensa, la componente essudativa granulocitica abbonda fino quasi a predominare.

Tale reperto fa pensare che fra i polinucleati eosinofili o pseudo-eosinofili una parte più o meno grande abbia un'origine ictioide locale: il fatto è confermato dal reperto di elementi allungati e stretti, di tipo fibroblastico, con nucleo non sempre polimorfo, il cui protoplasma è pure infarcito di granulazioni eosinofile. Nei casi in cui è persistente l'infiltrazione polinucleare si circoscrive soprattutto all'intorno di punti di necrosi che quando si verifica in genere compare dopo la 24° ora interessando l'epitelio di rivestimento e talora il connettivo sottostante a profondità più o meno grande. L'osservazione spinta talora fino alla quarta giornata non ha mai messo in evidenza nei nostri casi il costituirsi di accumuli cellulari di tipo tubercoloide con tipiche cellule epitelioidi o giganti.

Alterazioni notevoli furono notate, in alcuni casi di entrambi i gruppi A e C, a carico dei vasi il cui endotelio si vide spesso tumefatto e sporgente entro il lume, e le pareti con tuniche mal colorate e rigonfie come se colpite da grave degenerazione. Nelle fasi tardive, col risolversi della reazione, le cellule infiltrate diminuiscono di numero e vengono sostituite da elementi più grandi spesso di tipo fibroblastico; si costituisce cioè col tempo un tessuto di riparazione come a seguito di una qualunque flagosi acuta.

I reperti descritti, che abbiamo voluto riferire un po' in dettaglio più che tutto per metter in evidenza la possibile origine ictioide di una parte degli elementi eosinofili e il rapporto esistente fra percentuale di granulociti e

intensità delle reazioni tubercoliniche, si sono potuti rilevare tanto negli animali infettati di sola tubercolosi, quanto in quelli contemporaneamente portatori di infezione streptococcica focale.

Le differenze quantitative talora notevoli che si sono potute trovare fra le reazioni di animali appartenenti ad uno stesso gruppo, ugualmente trattati, rende alquanto difficile il giudizio complessivo di eventuali differenze fra un gruppo e l'altro: per questo si presta meglio l'osservazione macroscopica che d'un colpo abbraccia tutta la portata della reazione e può soprattutto tener conto di fattori che, come l'edema, l'iperemia, l'estensione della reazione, sono malamente valutabili al microscopio.

Anche negli animali portatori di solo focus streptococcico la tubercolina riuscì a suscitare reazione consistente in una lieve e fugace infiltrazione polinucleare a cui seguì alla 24° e 48° ora una altrettanto lieve infiltrazione monocitaria diffusa e in cumuli focalizzati quasi esclusivamente al corio: tale fatto si è verificato anche in animali normali di controllo ma in misura assai più debole e senza una così caratteristica reazione monocitaria.

Reazioni allo streptococco. — Le reazioni allo streptococco (ove non si tenga conto che degli elementi cellulari, lasciando da parte l'edema, l'iperemia meglio valutabili con l'osservazione macroscopica) riproducono molto da vicino quelle descritte per la tubercolina e come in esse non si sono potuti cogliere caratteri differenziali sicuri tali da poter distinguere quelle appartenenti ad un gruppo da quelle di un altro. Abbondano in queste maggiormente i granulociti che sparsi diffusamente nelle prime ore finiscono per lo più per addensarsi nel punto centrale di iniezione ove costituiscono, ma non sempre, veri e propri ascessolini. Viceversa la reazione istiocitaria-monocitaria è meno evidente che nelle reazioni alla tubercolina ma comunque in proporzioni assai più cospicue che negli animali normali di controllo: dall'osservazione d'altronde risulta anche qui, senza tuttavia stretta proporzionalità, che quanto più intensa è la reazione tanto maggiore è la partecipazione dei polinucleati la cui percentuale, ove si considerino le zone adiacenti agli ascessolini e altrove, non arriva a superare in nessuno dei casi nostri il 50% degli elementi presenti. Altro carattere che differenzia queste reazioni da quelle alla tubercolina è l'assenza costante, anche nelle più intense, di fatti di necrosi dell'epitelio: come nelle reazioni tubercoliniche viceversa sono anche qui visibili alterazioni a carico degli endoteli vasali che spesso si presentano tumefatti e sporgenti entro il lume.

Negli animali portatori di solo focus streptococcico la reazione all'antigene omologo corrisponde alla descrizione precedente.

Le notevoli variazioni nell'intensità di reazione riscontrata fra animali e animali di uno stesso gruppo, impediscono anche qui di fare una esatta valutazione comparativa fra l'intensità delle reazioni di un intero gruppo rispetto a quelle d'un altro, per il che, come nel caso delle reazioni tubercoliniche, è forse meglio valersi dell'apprezzamento macroscopico.

Per motivi analoghi, poichè l'aspetto morfologico è per buona parte funzione dell'intensità della reazione, altrettanto difficile è dire se differenze quantitativi sostanziali esistono fra reazioni di un gruppo e quelle d'un altro, il che in altri termini significa che le reazioni in tutti i gruppi hanno assunto aspetti pressochè sovrappponibili, essudazione granulocitica e infiltrazione monocitaria entrando in varia proporzione ma con uguali caratteristiche in tutti i casi considerati.

Abbiamo già fatto cenno dei caratteri distintivi principali fra reazioni alla tubercolina e reazioni allo streptococco: ove viceversa si prendano particolarmente in esame i due tipi di reazione in quelli animali del gruppo C (tbc. + focus) nei quali già macroscopicamente esse presentavano caratteri di grande somiglianza, si può vedere che, seguendole nelle varie fasi anche istologicamente, non si trovano caratteri differenziali apprezzabili: uguale la proporzione fra granulociti e cellule monocitarie, uguale la distribuzione, uguale pressochè il numero di elementi presenti nei vari strati, uguale l'evoluzione fino alla 3^a-4^a giornata di osservazione.

COMMENTO

Quanto abbiamo esposto nelle premesse sulla specificità e sull'essenza delle reazioni tubercoliniche e sui fattori aspecifici delle reazioni allergiche in genere, ci consente di essere brevi nel commento dei reperti registrati.

Volendo pertanto sintetizzare quanto è stato sin qui esposto possiamo dire: *a*) che il maggior grado di reattività sia verso l'antigene streptococcico sia verso la tubercolina presentarono gli animali del gruppo C portatori delle due infezioni contemporanee; *b*) che sia l'infezione tubercolare come l'infezione streptococcica focale sono capaci di suscitare cutireattività aspecifica crociata verso l'altro dei due antigeni in questione, come pure verso antigeni del tutto estranei quale il *b. coli*: all'infezione tubercolare va riconosciuta tuttavia una maggior attività in questo senso; *c*) che negli animali infettati con sola tubercolosi l'antigene streptococcico, forse in virtù di una maggiore azione stimolatrice aspecifica, si è mostrato nei nostri esperimenti molto spesso più attivo della stessa tubercolina nel suscitare cutireazione; *d*) che negli animali portatori delle due infezioni non raramente si riesce a provocare con i due antigeni reazioni cutanee quantitativamente e qualitativamente in tutto sovrappponibili.

Abbiamo visto quanta parte giochino i fattori aspecifici nelle reazioni tubercoliniche di animali tbc.: altrettanto crediamo si possa ripetere per le reazioni cutanee allo streptococco di animali portatori di focus streptococcico: benchè in misura minore e non costantemente ma con caratteristiche morfologiche sostanzialmente simili essi rispondono anche di fronte a stimoli che come la tubercolina e il *b. coli* nulla hanno a che fare con l'allergene che ha servito alla sensibilizzazione. Tanto in un caso quanto nell'altro difficile è

dire quale sia la quota specifica e quale la quota aspecifica che interviene in queste reazioni, ma se si deve tener conto dell'apprezzamento quantitativo macroscopico delle reazioni crociate (animali tbc. saggianti con streptococco e viceversa) messe in rapporto con quello che animali tbc. e animali portatori di solo focus presentano verso antigeni ad entrambi estranei (b. coli), si deve concludere che nel caso della tubercolosi i fattori aspecifici intervengano in misura molto maggiore che nel caso dell'infezione streptococcica focale.

Di questa via pertanto non è difficile comprendere perchè il gruppo di animali portatori delle due infezioni contemporanee presentò reazioni cutanee più intense che non quelli con sola tubercolosi o con solo focus: immaginando che ognuna delle due infezioni crei per conto suo uno stato di iperergia aspecifica, ne viene che quando esse coesistono nello stesso organismo l'azione dell'una avrà modo di sommarsi a quella dell'altra e di esaltare doppamente quindi la risposta che alla componente specifica è dovuta; non è escluso d'altra parte che anche quest'ultima non venga in certo qual modo esaltata per suo conto per azione dell'altra infezione coesistente. Possibilità cioè di sommazione di stimoli aspecifici e di esaltamento della risposta che ad una vera unione antigeno-anticorpo sia dovuta.

Negli stessi animali portatori delle due infezioni contemporanee si è verificato spesso l'altro fatto singolare che cioè sia con tubercolina sia con streptococchi si sono ottenute reazioni cutanee tanto simili tra loro da essere macro- e microscopicamente del tutto indistinguibili: macroscopicamente, uguale l'intensità della reazione, uguale la morfologia, l'iperemia, l'edema, la consistenza, l'epoca di comparsa, la durata; microscopicamente uguale il tipo di infiltrazione, uguale la proporzione tra granulociti e monociti, uguali le modificazioni vasali, ecc.

La spiegazione di quest'ultimo fatto è alquanto difficile e, date le nostre conoscenze, non crediamo si possa uscire dal campo delle ipotesi: o l'infiltrazione tubercolare in quei casi predominando è capace di modificare la morfologia della cutireazione allo streptococco improntandola a guisa di reazione tubercolino-simile, o viceversa è l'infezione streptococcica coesistente che modifica la cutireazione alla tubercolina rendendola simile a quella ottenuta con l'antigene omologo-streptococcico, ovvero si tratta di un qualcosa di intermedio per cui interponendosi e sovrapponendosi i singoli influenzamenti ne risulti che la risposta flogistica sia sempre di ugual tipo qualunque dei due antigeni venga usato come *test*.

Non è facile dire quale di queste tre diverse possibilità più si avvicini al vero tanto più se si tien conto del fatto già accennato che sia l'aspetto macroscopico sia il quadro citomorfologico sono in parte influenzati anche da fattori di ordine quantitativo; quanto più intensa è la reazione tanto maggiore è la proporzione dei granulociti rispetto ai monociti e viceversa.

Poichè reazioni alla tubercolina e reazioni allo streptococco erano pressoché uguali come intensità non è escluso che a questo fatto almeno alcuni

~~222101~~

aspetti morfologici vadano in un caso e nell'altro attribuiti: l'identità cioè delle due reazioni potrebbe almeno in parte essere il risultato della uguale intensità con cui le due reazioni in questi casi si sono manifestate.

BIBLIOGRAFIA

- ANTONIAZZI E.: «Boil. Ist. Sier. Mil.», fasc. X, pag. 967, 1935.
 MICHELI F.: *Anaflassi*, Ed. Ist. Sier. Mianese, 1923.
 MORO e KELLER: «Dtsch. Med. Woch.», n. 25, pag. 1015, 1925.
 SIEGL: «Wiener Klin. Woch.», n. 27, 1932.
 ZINSSER e MÜLLER: «Journ. Exp. Med.», vol. 41, pag. 159, 1925.
 MICHELI F.: «Convegno di scienze fisiche, matem. e natur.», 10 ottobre 1933, Roma. Ed. R. Accademia d'Italia, 1934.
 ZIRONI A.: «Convegno di scienze fisiche, matem. e natur.», 10 ottobre 1933, Roma. Ed. R. Accademia d'Italia, 1934.
 DIENES e MALLORY: «Amer. Journ. of Pathology», pag. 689, 1932.
 DIENES L.: «Amer. Rev. Tub.», vol. 20, pag. 92, 1929.
 ZINSSER H.: «Journ. Exp. Med.», 34, 495, 1921.
 RONDONI: «Rassegna Clinico-Scientifica I.B.I.», n. 8, 1929.
 BÖHMLIC: «Klin. Woch.», 12, 238, 1933.
 BIELINGS e OEPFLRICHS: «Zschr. f. Tuberk.», 61, 509, 1925.
 SERGE: «Wiener Klin. Wschr.», n. 45, 1913.
 SELTER e TANGRÉ: «Beitr. z. Klin. der Tuberk.», Bd. 60, 439, 1925.
 BASTA P.: «Archivio di Scienze Mediche», vol. 45, pagg. 288 e 329, 1922.
 PIETRA P.: «R. Accad. Medica Torino», pag. 119, 1922.
 BLUMENBERG W.: «Beitr. z. Klin. der Tuberk.», Bd. 61, 509, 1925.

RIASSUNTO

In tre gruppi di animali infettati rispettivamente con tubercolosi, con focus streptococco, e con tubercolosi più focus streptococco, vengono studiate macroscopicamente e istologicamente le reazioni cutanee di fronte ai due antigeni usati per la sensibilizzazione e di fronte ad un antigene batterico estraneo (b. coli).

Dalle osservazioni fatte è possibile concludere: a) che il maggior grado di reattività sia verso l'antigene streptococco sia verso la tubercolina presentavano gli animali portatori delle due infezioni contemporanee; b) che l'infezione tubercolare come l'infezione streptococca focale sono capaci di suscitare cutireattività aspecifica crociata verso l'altro dei due antigeni in questione, come pure verso antigeni del tutto estranei quale il b. coli; c) che negli animali infettati con sola tubercolosi l'antigene streptococco, forse in virtù di una maggiore azione stimolatrice aspecifica, può dare cutireazione più marcata della stessa tubercolina; d) che negli animali portatori delle due infezioni non raramente si riesce a provocare con i due antigeni reazioni cutanee macroscopicamente e microscopicamente tanto simili tra loro da essere del tutto indistinguibili.

55539



