



ISTITUTO «CARLO FORLANINI»
CLINICA DELLE MALATTIE DELL'APPARATO RESPIRATORIO DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: on. prof. E. MORELLI

G. DADDI
Aiuto e Libero Docente

G. LUZZATTO-FEGIZ
Aiuto volontario e Libero Docente

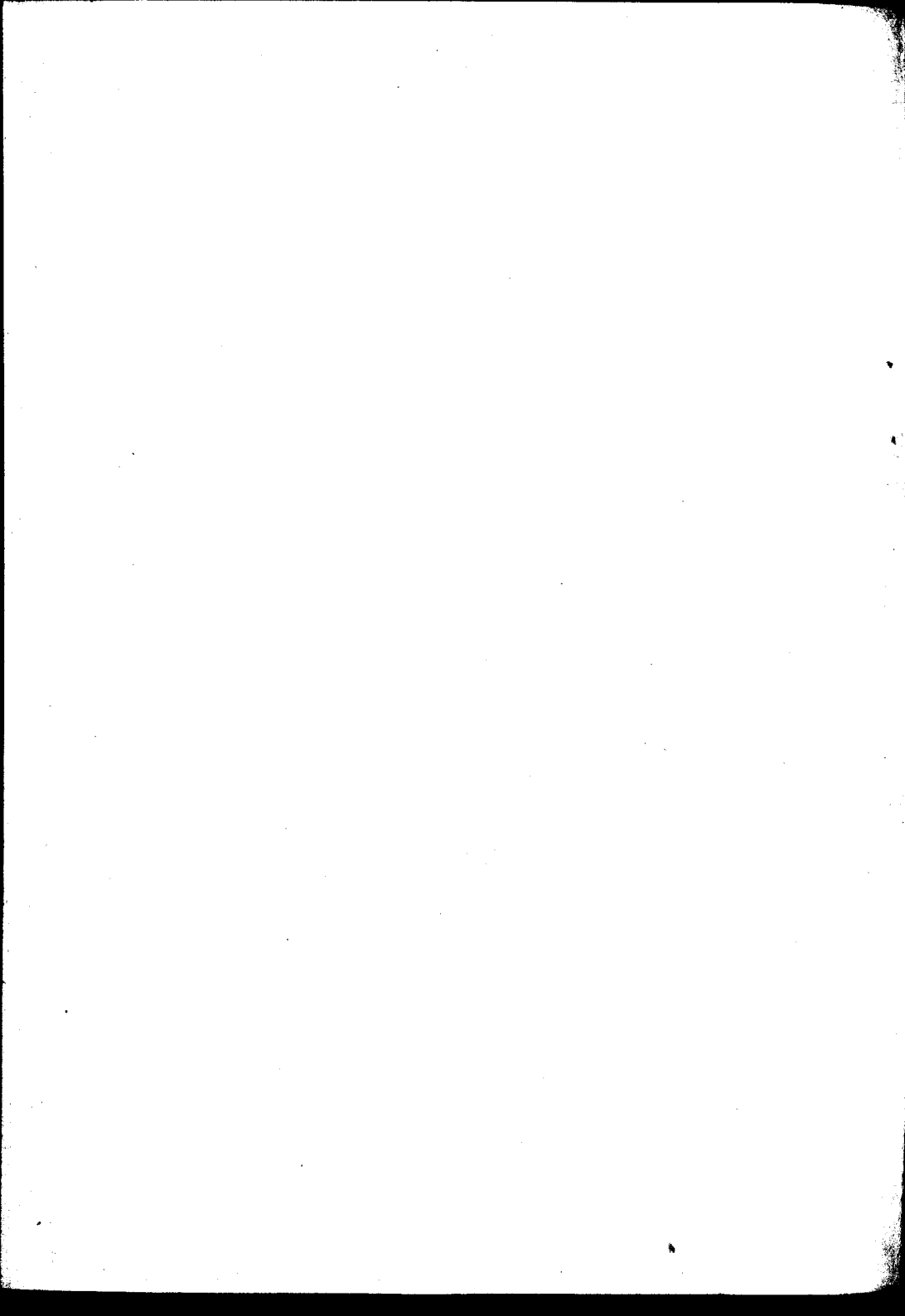
L'ANAFENBATT PETRAGNANI NELLA TERAPIA DELLA TUBERCOLOSI POLMONARE

Estratto dalla Rivista «Lotta contro la tubercolosi» - Anno VII, n. 12 - Dicembre 1936-XV

Handwritten notes:
N. 4
B
54
69



STABILIMENTO TIPOGRAFICO «EUROPA»
ROMA - VIA DELL'ANIMA, 45



ISTITUTO « CARLO FORLANINI »
CLINICA DELLE MALATTIE DELL'APPARATO RESPIRATORIO DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: on. prof. E. MORELLI

G. DADDI
Aiuto e Libero Docente

G. LUZZATTO-FEGIZ
Aiuto volontario e Libero Docente

L'ANAFENBATT PETRAGNANI NELLA TERAPIA DELLA TUBERCOLOSI POLMONARE

Estratto dalla Rivista « **Lotta contro la tubercolosi** » - Anno VII, n. 12 - Dicembre 1936-XV

STABILIMENTO TIPOGRAFICO «EUROPA»
ROMA - VIA DELL'ANIMA, 45



Nel novembre 1935 uno di noi comunicava al V Congresso Nazionale per la lotta contro la tbc. (DADDI: *Comunicazioni al V Congresso Nazionale contro la tbc.*, Roma, novembre 1935) i primi tentativi di cura della tubercolosi polmonare con il vaccino « anafenbatt Petragrani », illustrando gli incoraggianti risultati ottenuti. Infatti, dalle prime prove oltre ad alcuni brillanti risultati terapeutici, troppo pochi però per consentire conclusioni definitive sull'efficacia della cura, apparve chiara un'importante qualità dell'anafenbatt: la sua scarsissima tossicità. Chiunque abbia anche solo una superficiale cognizione degli inconvenienti e dei pericoli che si incontrano nella tubercolinoterapia eseguita con preparati dotati di potere tossico, potrà apprezzare pienamente tale qualità e comprendere come, per volere anche del Direttore dell'Istituto prof. MORELLI, abbiamo in tempo successivo esteso l'applicazione terapeutica dell'anafenbatt ad un numero assai più grande di casi. Nella presente nota riferiremo appunto delle osservazioni compiute su questo più vasto materiale, osservazioni che crediamo possano permetterci un giudizio abbastanza sicuro sull'attività terapeutica dell'anafenbatt e le sue indicazioni nella tbc. polmonare.

Per una migliore conoscenza del prodotto da noi usato, ci sembra opportuno illustrare piuttosto diffusamente le caratteristiche dei fenoli batterici tubercolari e dell'anafenbatt da essi derivato.

Nel 1931 e 1932 (« Atti R. Acc. Fisiocr. Siena », 21 luglio 1931 e 29 luglio 1932) PETRAGRANI faceva conoscere le sue ricerche circa una particolare azione del fenolo puro sui b. tbc. Ponendo in un mortaio del fenolo puro cristallino e patino o velo-cultura di b. Koch nella proporzione in peso da 20 ad 1, mestando in modo da agevolare il contatto fra b. e fenolo e mettendo poi la miscela ottenuta a 38° C., la massa bacillare viene quasi completamente incorporata dal fenolo con la formazione di un liquido diafano, il fenolo batterico (*fenbatt*), nel quale i b. Koch vengono a trovarsi effettivamente disciolti, salvo poi a riaggregarsi qualora il fenbatt venga portato in un solvente del fenolo (acqua, alcool, acetone, etere solforico, etc.). Si forma allora un precipitato nel quale oltre ad una massa amorfa, in parte cianofila ed in parte acidoresistente, si riscontrano numerosissimi corpi di b. K. perfettamente costituiti.

Che i b. tbc. si trovino veramente disciolti nel fenolo risulta da una serie di

brillanti prove istituite in proposito dal PETRAGNANI IV. « Relazione al V Congresso Nazionale per la Lotta contro la Tbc. », novembre 1935, Roma:

a) all'esame ultramicroscopico il fascio luminoso che attraversa il fenbatt dimostra una speciale lattescenza, che aumenta proporzionalmente alla concentrazione della massa batterica disciolta e che è diversa da quella che si riscontra sia nel fascio luminoso del fenolo puro che in quello delle sospensioni di b. K. filtrate per carta;

b) il fenbatt in confronto al fenolo controllo ha una maggiore viscosità che depone per una vera soluzione dei protoplasmi batterici;

c) lo scuotimento ostacola la formazione dei b. K. dal fenbatt, nel momento in cui questi si riaggregano per aggiunta di un solvente del fenolo;

d) aggiungendo al fenbatt vari solventi del fenolo si ottengono quantità di precipitato differenti, fenomeno che si può mettere in rapporto all'azione elettiva che i vari solventi possono liberamente esercitare sui singoli componenti dei b. Koch, che si trovano disciolti nel fenbatt;

e) la centrifugazione a 15.000 giri per 15' non provoca la formazione di sedimento nei fenbatt;

f) dal fenbatt filtrato per candela non si ottengono più tipici b. K. ma solo precipitati di sostanza prevalentemente acido-resistente, riunita in zolle più o meno amorfe;

g) mentre l'aggiunta di alcali (anche cc. 0,1 di NaOH N/1 per cc. 1) lascia indifferente il fenbatt, l'aggiunta di ac. solforico alla stessa concentrazione produce la pronta formazione di un intorbidamento, che non scompare neppure per successiva aggiunta di soda. Questo fatto, dimostrando che l'acido si combina irreversibilmente con alcuni costituenti del protoplasma batterico induce a pensare che nel fenbatt i vari costituenti del b. K. debbono trovarsi allo stato di sol.

Dal punto di vista biologico il fenbatt, mentre si rivelò un ottimo antigene per la deviazione del complemento, dimostrò scarso potere allergizzante (v. PETRAGNANI: « Atri R. Acc. Fisiocr. Siena », 4 aprile 1935). Valendosi della precipitazione con i vari solventi del fenolo, PETRAGNANI ha ottenuto tuttavia dal fenbatt numerosi preparati nei quali sono rappresentati a prevalenza gli uni o gli altri dei partigeni del b. K. ed il cui uso nella vaccinazione e nella diagnostica è risultato di reale utilità.

Il fenbatt, che contiene disciolti tutti i componenti del b. K., rappresentava come ebbe a definirlo PETRAGNANI un vaccino tubercolare integrale e diffusibile; però, siccome esso esercitava negli organismi tubercolosi un'azione tossica ancora notevole, tale ad ogni modo da limitare il suo uso nell'uomo, PETRAGNANI pensò di rendere anattossico il fenbatt mediante l'aggiunta del 4 per mille di formolo, che determina nel liquido un intorbidamento e precipitazione. Il precipitato deve essere risospeso meccanicamente nel liquido, che è pronto dopo circa un mese di maturazione. Questo preparato, indicato col nome di *anafenbatt*, è quello da noi adoperato e teniamo ad esprimere a S. E. PETRAGNANI la nostra riconoscenza per averlo messo a nostra disposizione con tanta larghezza.

Nell'accingerci a sperimentare l'anafen nei malati di tubercolosi abbiamo voluto attenerci ai seguenti principi:

1) scegliere degli infermi relativamente gravi, con lesioni attive ed anche progredienti, allo scopo di saggiare la tollerabilità del preparato in quelle forme le quali, per unanime esperienza, sono oggi ritenute del tutto inadatte per le cure con le usuali tuberculine; in tutti questi soggetti (soprattutto in quelli febbrili) la tubercolino-terapia suole essere mal tollerata anche impicgando dosi infinitesimali.

2) Saggiare quindi il preparato negli infermi portatori delle più diverse forme cliniche della malattia allo scopo di stabilire, per quanto possibile, le indicazioni e contro indicazioni della cura coll'anafen.

3) Escludere da questi primi esperimenti i malati da poco entrati in Sanatorio, onde non attribuire alla terapia specifica eventuali miglioramenti riferibili all'azione benefica del regime sanatoriale la quale, come è noto, suole esplicarsi soprattutto entro i primi mesi di degenza negli istituti di cura. Parimenti abbiamo voluto escludere i malati sottoposti a pneumotorace o ad altri procedimenti collasoterapici, facendo qualche rara eccezione per quelli in cui l'efficacia di detti interventi si era dimostrata nulla o molto limitata.

Il periodo di osservazione che precedette l'inizio della cura fu in media di 4 mesi e mezzo con un minimo di un mese ed un massimo di due anni.

Per quanto riguarda la suddivisione degli infermi in rapporto al tipo clinico radiologico delle lesioni tubercolari, ci siamo attenuti ad uno schema di classificazione estremamente semplice raggruppando i malati a seconda del carattere morfologico predominante delle lesioni e della loro patogenesi.

Il numero totale dei malati studiati ammonta a 76 che vennero così suddivisi:

- 1) tbc. a tipo miliatico cronico: a) circoscritte; b) diffuse;
- 2) tbc. a tipo infiltrativo: a) circoscritte; b) diffuse;
- 3) tisi fibro-ulcerose e ulcero-caseose: a) circoscritte; b) diffuse.

A questi gruppi si debbono aggiungere le tbc. extrapolmonari le quali comprendono malati senza lesioni polmonari ed altri portatori anche di lesioni del polmone i quali figurano pertanto in uno dei tre gruppi summenzionati.

Nel primo gruppo sono comprese le seguenti forme anatomo-cliniche: tbc. miliare discreta, tisi cirrotica cavernulare degli apici, tbc. fibrosa densa, granulia fredda e cronica, tbc. fibrosa diffusa. Il secondo gruppo è costituito dagli infiltrati tisiogeni, dalle lobiti, dalle polmoniti e bronco-polmoniti caseose recenti e non ancora scavate; al terzo infine appartengono tutti quei casi avanzati con lesioni ulcerative più o meno estese che costituiscono la comune tisi cronica e subacuta dell'adulto nei quali è molto difficile e spesso impossibile riconoscere, attraverso l'anamnesi del malato e la fisionomia clinico-radiologica delle lesioni, la patogenesi di tali processi e le caratteristiche pato-morfologiche di esordio della malattia.

Nella categoria delle lesioni extra-polmonari sono compresi casi di tbc. laringea, intestinale, ossea, ed osteo-articolare, linfoglandolare ed uro-genitale.

Nel gruppo delle forme miliatiche figurano 27 malati (15 forme circoscritte e 12 diffuse), fra le forme infiltrative 10 (4 circoscritte e sei diffuse) e fra quelle fibro-ulcerose e ulcero-caseose 36 (11 circoscritte e 25 diffuse). Il gruppo delle forme specifiche extra-polmonari comprende 33 casi e precisamente 20 laringiti, 3 enteriti, 2 linfadeniti, 5 forme ossee e 3 casi di tbc. dell'epididimo. Come abbiamo detto, questi infermi presentavano contemporaneamente anche lesioni polmonari per cui figurano nelle relative categorie; fanno eccezione solo tre soggetti (un morbo di Pott, una epididimite ed un morbo di Pott associato a epididimite) che erano indenni dal punto di vista polmonare.

Seguendo le norme comuni della terapia specifica della tubercolosi, abbiamo fatto precedere il trattamento dalla ricerca della reattività cutanea nei singoli soggetti nei confronti dell'anafen. A tale scopo abbiamo praticato sulla cute dell'avambraccio due

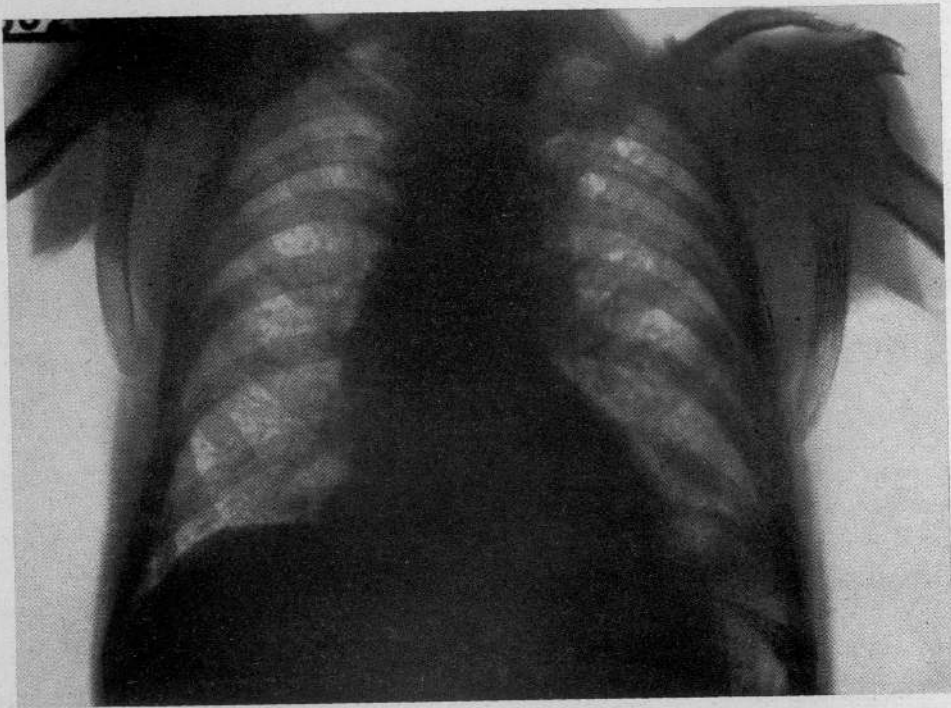


FIG. 1. - *S. Ernesto*: Granulia cronica (miliare fredda), Koch +.

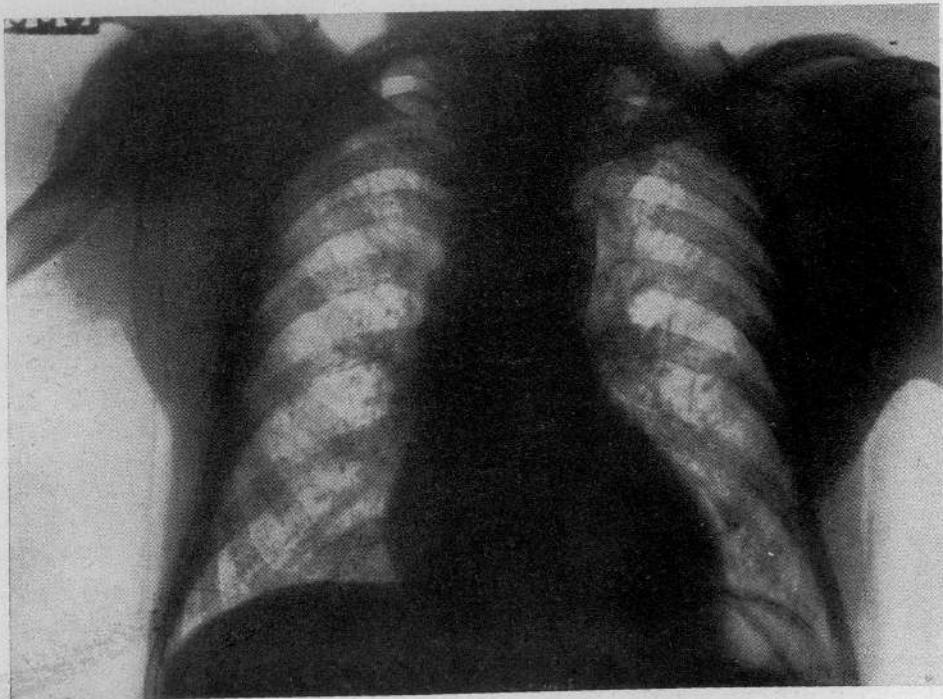


FIG. 2. - *S. Ernesto*: 6 mesi di trattamento. Rischiaramento quasi completo dei campi polmonari.
Koch —. Peso: +7 kg.

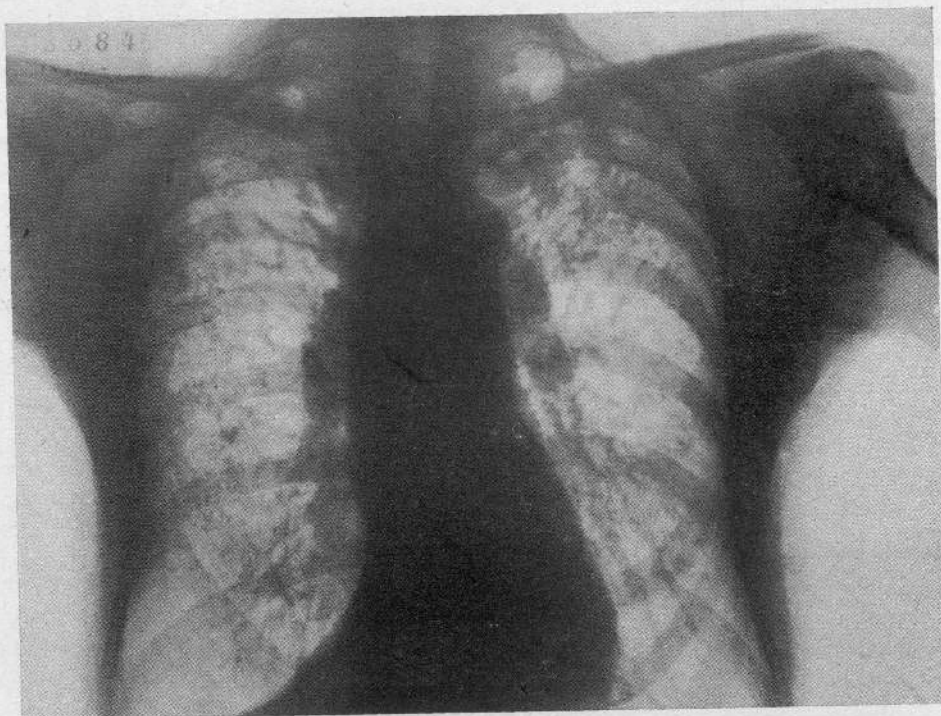


FIG. 3. - F. Giovanni: Granuloma cronica con focolai confluenti nei lobi superiori ed ulcerazioni in sottoclaveare sin. e nella regione paravertebrale destra. Tbc. laringea. Koch +.

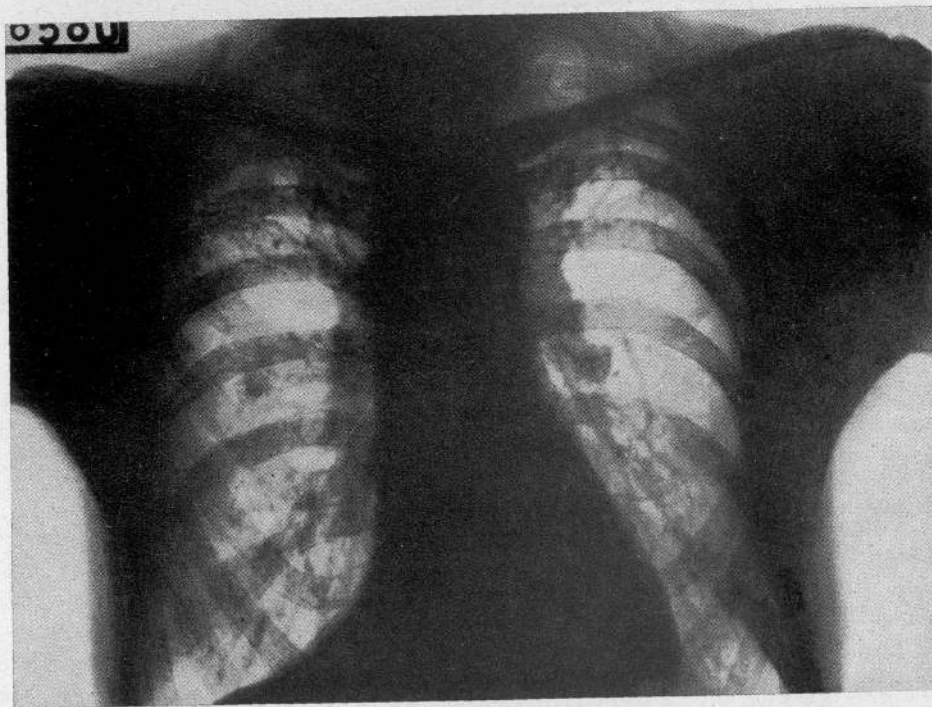


FIG. 4. - F. Giovanni: 11 mesi di trattamento. Rischiaramento quasi totale dei campi polmonari medi ed inferiori. Elisione delle ulcerazioni; fibrosi densa degli apici. Peso: +7 kg. Koch—. Laringe notevolmente migliorata.

o tre intradermo-reazioni contemporanee con 0,1 cmc. di anafen partendo dalle diluizioni più deboli. Nei primi nostri esperimenti siamo partiti in genere dalle tre diluizioni di 1:1.000.000, 1:100.000 e 1:10.000. Se queste reazioni risultavano negative si ripeteva dopo alcuni giorni la prova sull'altro braccio con le diluizioni successive (1:1000, 1:100 e 1:10) fino a che si otteneva una intradermo-reazione positiva, la quale indicava la diluizione da cui partivamo nella iniezione del preparato per via sottocutanea. Le iniezioni vennero fatte a distanza di 4 o 5 giorni con 1 cmc. della relativa diluizione; dopo la 4^a iniezione l'intradermo ripetemmo e se questa risultava negativa, si passava alla iniezione della diluizione successiva, mentre in caso contrario si ripeteva la stessa dose fino ad estinguere totalmente la reagibilità cutanea verso la corrispondente diluizione.

Successivamente abbiamo visto che si può partire nelle prove intradermiche da diluizioni minori (1:10.000, 1:1000 e 1:100), poichè in genere è raro trovare reazioni chiaramente positive verso concentrazioni inferiori.

Questo metodo, pur consentendo un certo giudizio sul grado di allergia del soggetto e quindi una valutazione della presumibile tolleranza verso la cura specifica, non ha un valore assoluto. Infatti, in alcuni soggetti che avevano presentato intradermo-reazioni positive con concentrazioni molto basse di anafen, l'iniezione sottocutanea del preparato integrale non determinò nè reazione febbrile, nè fenomeni di focolaio.

Questa dissociazione che si riscontra nell'anafen fra potere cuti-reattivo e potere tossico generale è senza dubbio dovuta alla neutralizzazione di quest'ultimo per azione del formolo. L'aver constatato tale dissociazione è quindi una prova assai persuasiva dell'atossicità dell'anafen.

Se consideriamo il grado di reagibilità cutanea dei nostri ammalati in rapporto alla forma clinica delle lesioni polmonari, possiamo dividerli in tre categorie: 1) malati con forte grado di allergia (da 1:1.000.000 a 1:100.000); 2) malati con allergia di minor grado (1:1000 - 1:100); 3) malati con allergia scarsa (1:10, integrale).

Su 27 forme del tipo miliarico cronico, 14 appartenevano a quest'ultimo gruppo, 7 al 2° e 6 al 1°. Invece, di 36 malati che presentavano lesioni a tipo fibro-ulceroso o ulcero-caseoso, solo 7 figurano nel 3° gruppo, 11 nel 2° e 18 nel 3°. Nei pochi casi di forme infiltrative (10) la cura fu iniziata 4 volte con il preparato integrale o in diluizione 1 a 10, una volta con la diluizione 1 a 1000 e 5 volte con quelle inferiori.

Come si vede, le forme miliariche croniche danno una minima percentuale di casi con iperergia cutanea la quale a nostro avviso costituisce un ostacolo ad un efficace espletamento della cura specifica il cui risultato è in genere subordinato alla possibilità di arrivare rapidamente alle dosi forti che sono terapeuticamente le più attive. Infatti più dei 2/3 di malati che ebbero dalla cura un netto giovamento avevano fatto le iniezioni di anafen integrale, mentre in quelli che non ebbero alcun vantaggio dal trattamento, il preparato poté essere iniettato nella concentrazione massima solamente in 1/4 dei casi.

Prima di riferire dei risultati curativi ottenuti con l'uso del preparato che ci siamo proposti di studiare, è necessario parlare della sua tolleranza e degli eventuali inconvenienti ad esso legati e ciò data la natura del preparato stesso che contiene i componenti chimici del b. di Koch la cui azione attivante sui focolai tubercolari è ben nota.

Le iniezioni sottocutanee come pure quelle intradermiche necessarie per saggiare il grado di allergia, sono del tutto indolori. Iniettando il preparato per via sottocutanea o meglio ancora per via intramuscolare nella regione glutea, esso è ben riassorbito anche

nelle dosi forti; per contro in un certo numero di soggetti nei quali, coll'intendimento di seguire le eventuali reazioni dei tessuti al punto delle iniezioni, l'anafen integrale era stato inoculato nel tessuto sottocutaneo della superficie volare dell'avambraccio, abbiamo notato la formazione di noduli duri, indolori, leggermente arrossati, che raggiungevano la grossezza di una nocciuola e presentavano, in capo ad alcune settimane, una appena apprezzabile fluttuazione. La puntura di queste piccole raccolte diede esito ad una sostanza cremosa di color bianco giallastro, purissima, la quale risultava all'esame microscopico costituita esclusivamente da detriti nucleari senza che si rilevassero forme acido-resistenti. L'inoculazione in cavia e la semina del pus in Petragrani e su terreni per i comuni germi (*Agar, Brodo, ecc.*) diede costantemente esito negativo. Mai si ebbe a notare la fistolizzazione di questi ascessi nonostante il frequente genizio di materiale puriforme attraverso il tragitto delle punture esplorative. In capo a 4 o 5 settimane tali raccolte si riassorbono totalmente lasciando una pigmentazione ed un indurimento appena apprezzabile della cute corrispondente.

La possibilità della formazione di piccoli ascessi freddi in rapporto ad iniezioni di preparati diagnostici e curativi derivati dal bacillo di Koch, è da tempo nota. KLINGMÜLLER notò lesioni cutanee a tipo luposo con formazione di ascessi dopo iniezioni di bacilli avirulenti ed uccisi, FISCHL noduli a tipo cheloide consecutivi all'iniezione di Tebecin, mentre LÖWENSTEIN osservò veri ascessi sottocutanei coll'iniezione di Tubercolina nuova (emulsione bacillare). Infine VOLK e JADASSOHN riferiscono di lesioni cutanee a tipo luposo con formazione di ascessi sottocutanei consecutivi ad iniezioni di tubercolina vecchia. Trattasi quindi di una evenienza non troppo frequente che si verifica però con molti preparati tubercolino-simili; nei nostri casi, a parte la assoluta benignità di tali ascessi, la loro formazione è stata probabilmente favorita dalle particolari condizioni anatomiche dell'avambraccio dove, essendo estremamente scarso il tessuto adiposo sottocutaneo, è più facile l'ammassamento del liquido iniettato che viene riassorbito, forse anche per particolari condizioni di circolazione locale, meno facilmente che in altre regioni come ad es. in quella glutea ove tali ascessi non si sono mai verificati. Del resto abbiamo ripetutamente constatato come le intradermoreazioni eseguite sulla superficie volare dell'avambraccio, siano più intense che quelle eseguite con eguali diluizioni in altri territori cutanei ed anche questo fatto può avere la sua importanza per spiegare la formazione dei noduli in tale regione dopo le iniezioni di anafen integrale.

Reazioni febbrili intense, così frequenti coll'uso della comune tubercolina, non sono state mai osservate nonostante avessimo sperimentato il vaccino anche in infermi con lesioni estese, a tipo ulcero-caseoso, nettamente evolutive e spesso febbrili. In tre soli infermi si ebbero piccoli rialzi termici, non superiori a mezzo grado, in rapporto alle iniezioni di anafen nelle diluizioni di 1:10.000 e 1:100. Trattavasi però di malati gravi con processi fibro-ulcerosi bilaterali diffusi in fase evolutiva. Sospese le iniezioni, la temperatura ritornò al livello di prima.

Eguale mancavano reazioni di focolaio vere e proprie: 6 infermi presentarono degli sputi sanguigni nei giorni susseguenti ad una iniezione di anafen; uno solo ebbe un'emottisi un po' più abbondante. Tutti questi soggetti erano degli emoftoici cronici e poichè gli sputi di sangue si erano presentati dopo parecchie iniezioni della stessa dose, è per lo meno discutibile che l'anafen debba essere incolpato di tale incidente. Nessuno dei sette casi presentò ulteriori complicazioni e le emoftoe si arrestarono rapidamente con i comuni procedimenti terapeutici.

Un'inferma accusava nei giorni successivi all'iniezione un lieve ed indefinibile

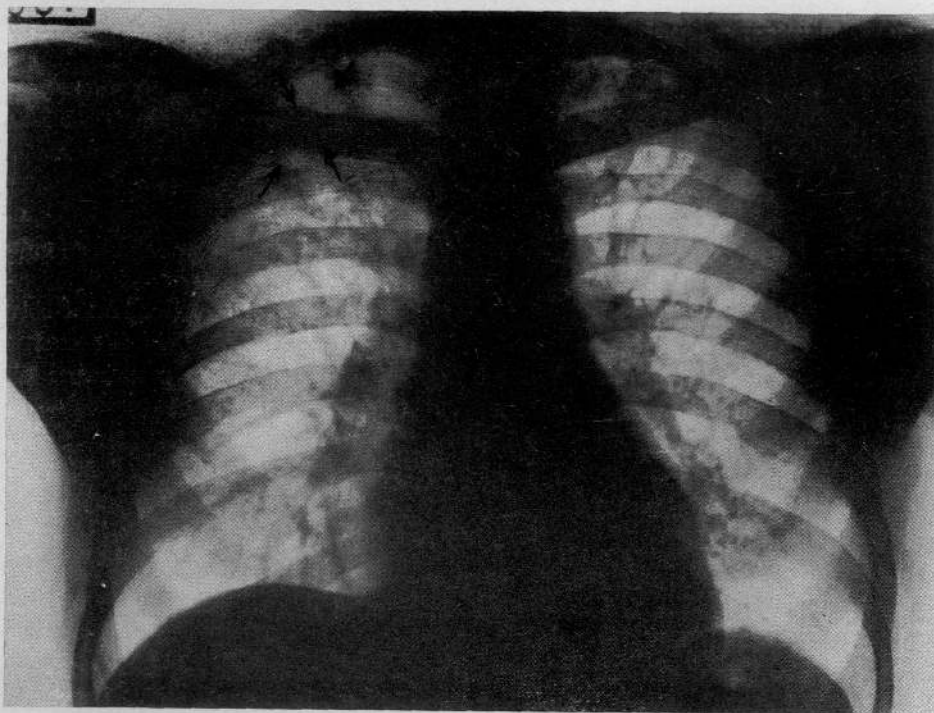


FIG. 5. - R. Francesco: Lobite destra con caverna retroclavicolare.

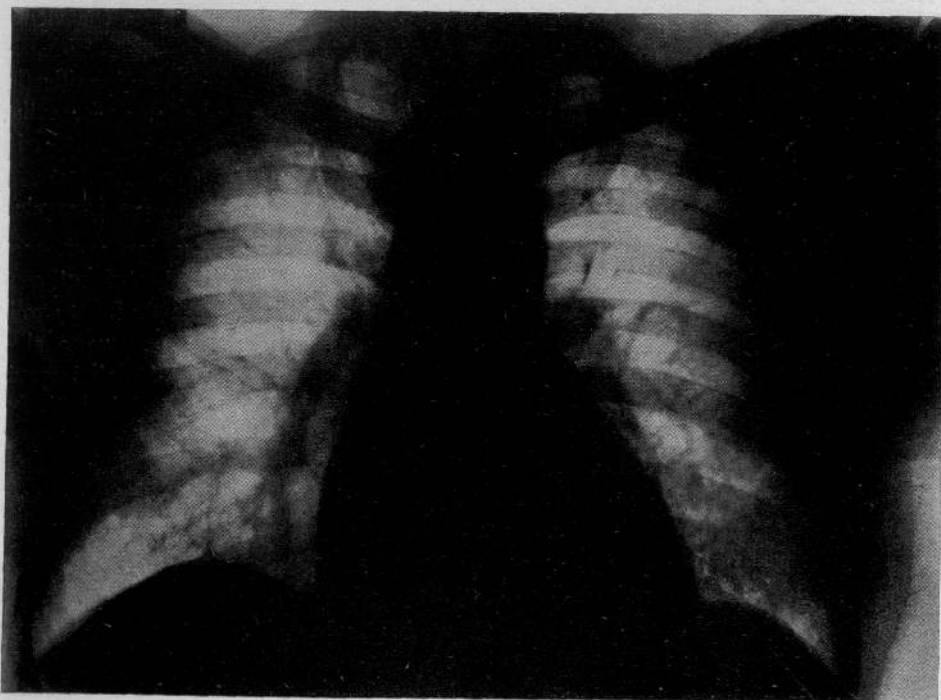


FIG. 6. - R. Francesco: 6 mesi e mezzo di trattamento. Rischiaramento notevole e scomparsa della immagine cavitaria. Peso: + 9 kg.

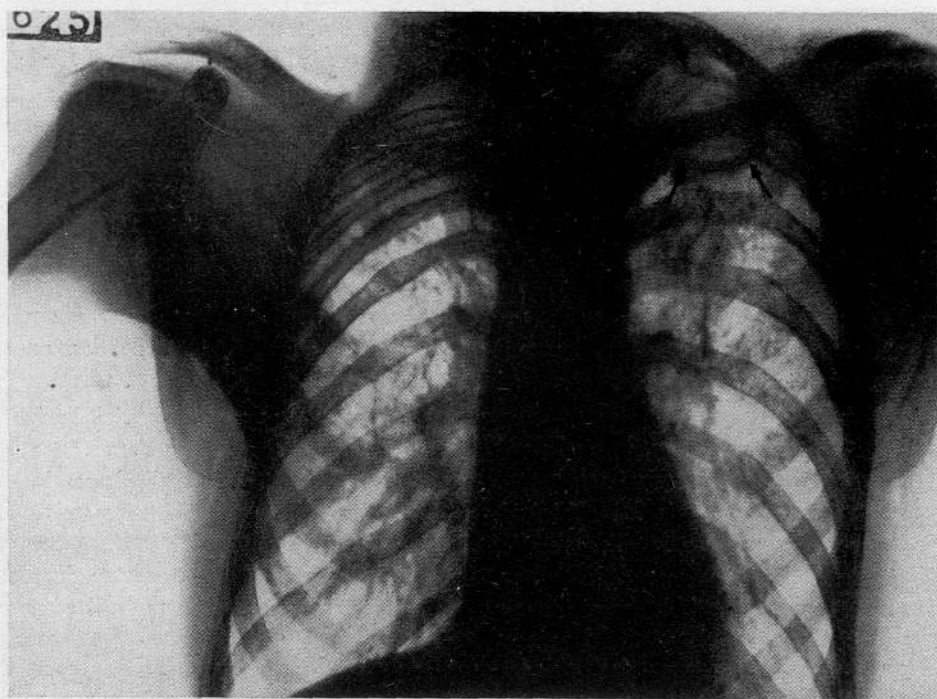


FIG. 7. - *G. Luigi*: Tbc. nodulare ematogena degli apici con caverna retroclavicolare sin. Koch +.

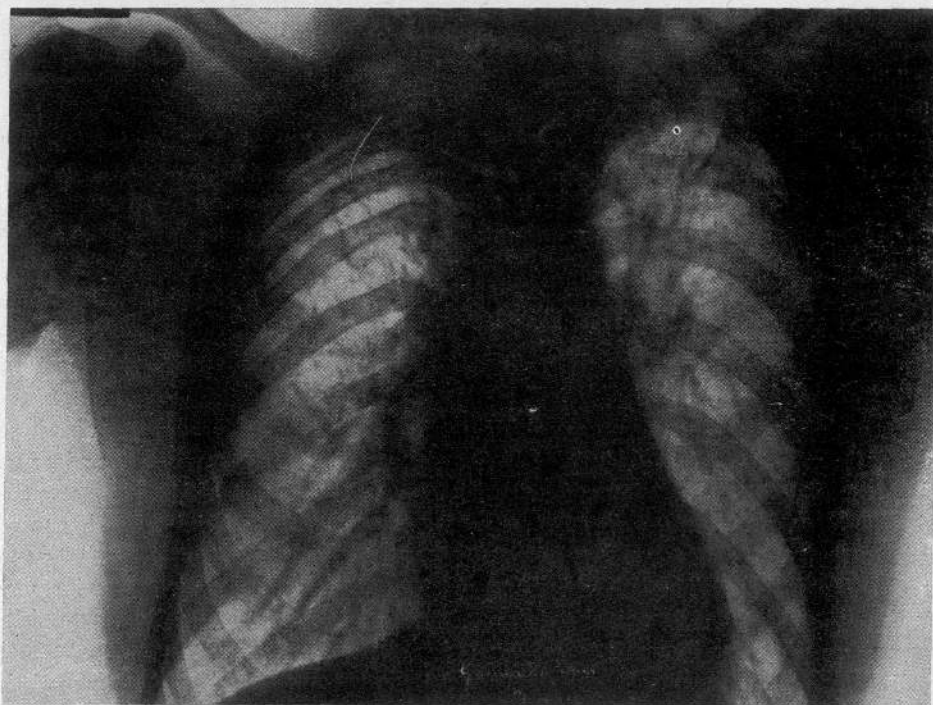


FIG. 8. - *G. Luigi*: 6 mesi di trattamento. Rischiaramento dell'apice destro. Scomparsa dell'immagine cavitaria sin. Peso: + 7 kg. Koch —.

malessere; due altre modica cefalea. Nessuno degli altri infermi presentò disturbi subiettivi in rapporto all'iniezione.

In un malato si ebbe dopo la 3^a iniezione di anafen in soluzione 1:1.000.000, la comparsa di febbre seguita, a distanza di circa 10 giorni, da segni di meningite tuberculare che portò l'ammalato a morte. Trattavasi di un soggetto in condizioni gravi, portatore di lesioni ulcero-fibrose bilaterali di genesi ematogena, con tbc. laringea. Il caso, che fu uno dei primi trattati, ci fece in un primo tempo pensare ad un rapporto causale tra la terapia iniziata e la meningite. Successivamente, avendo aumentato la nostra casistica ed arricchita la nostra esperienza di numerosissime osservazioni riguardanti malati gravi che avevano perfettamente tollerato le iniezioni di anafen, credemmo di poter correggere questa nostra impressione, in considerazione anche delle dosi estremamente diluite che erano state usate nel malato in parola.

Passando al lato più importante di questo studio, quello che concerne cioè l'azione curativa dell'anafen, premettiamo che nella valutazione dei risultati ci siamo attenuti ad un criterio di estrema prudenza, prendendo in considerazione tutti gli elementi derivanti dalle modificazioni del subbiettivismo, dagli esami batteriologici e ematologici, ma dando valore soprattutto all'esame clinico del torace ed in particolar modo a quello radiografico. Ricorderemo tuttavia brevemente anche le modificazioni osservate durante la cura riguardanti il subbiettivismo, la temperatura, il peso corporeo, la tosse, il catarro, le condizioni ematologiche e la funzionalità respiratoria.

E' noto come la personalità psichica del tubercoloso sia estremamente sensibile a fattori di suggestione e come il subbiettivismo e la cenesesi siano intimamente collegate con le condizioni della psiche stessa. Basta spesso la speranza di guarigione che una nuova cura suscita nel tubercoloso, per risollevarlo il suo morale, ridargli una relativa tranquillità, ciò che spesso comporta miglioramento dell'appetito e persino una certa ripresa nelle condizioni generali. Consci di ciò abbiamo avuto cura di tenere i malati possibilmente all'oscuro dell'esperimento terapeutico per il quale li avevamo prescelti, evitando di esprimere in loro presenza qualsiasi giudizio in merito alla cura ed ai possibili risultati che essa poteva dare. Ed infatti parecchi infermi si sottomisero mal volentieri al trattamento con l'anafen poichè questo comportava la sospensione di tutte le altre cure medicamentose nelle quali i malati ripongono come si sa la più grande fiducia. Con tutto ciò parecchi dei nostri infermi dopo alcune settimane dall'inizio del trattamento accusarono scomparsa o riduzione dell'anoressia, diminuzione dei dolori toracici, aumento delle forze, miglioramento della dispnea. Nei malati in cui la cura determinò una regressione dei fatti obbiettivi, si ebbe costantemente un miglioramento della cenesesi con la scomparsa di ogni fenomenologia subbiettiva e ciò anche in quei soggetti che si trovavano degenti in Sanatorio da parecchi mesi.

53 malati avevano temperatura afebrile prima di iniziare la cura, 17 temperatura subfebrile e 6 temperatura febbrile. Alla fine del periodo di osservazione dopo la cura coll'anafen, il numero degli infermi apirettici era 49, quello dei subfebrili 16 e quello dei febbrili 10. In complesso l'anafen, salvo i rari casi già ricordati in cui determinò lievi reazioni termiche generali, non modificò sensibilmente l'andamento della curva termica. L'aumento dei malati febbrili va riferito ai soggetti con lesioni gravi e progressive in cui l'azione terapeutica del preparato fu nulla: in questi l'aumento della temperatura va messo in rapporto col progredire del processo polmonare.

In due casi, nonostante lo scarso effetto del trattamento sulle lesioni polmonari, la temperatura da febbrile divenne normale. In un altro con febbre cronica persistente,

nonostante fosse portatore di un pnt. completo efficiente senza versamento pleurico, le iniezioni di anafen integrale fatte coll'intendimento di modificare l'andamento della temperatura, rimasero senza effetto.

Durante il periodo di osservazione che va da un minimo di un mese ad un massimo di sette mesi, con una durata della cura di circa tre mesi, 23 ammalati presentarono un aumento del peso corporeo, 22 una diminuzione e 31 rimasero stazionari. La media dell'acrescimento ponderale fu di kg. 4,5, quella della diminuzione di kg. 1,6. Considerando, come già abbiamo detto al principio di questo lavoro che i malati prescelti per il trattamento erano tutti, salvo rare eccezioni, degenti in Sanatorio da parecchi mesi ed erano stazionari nelle condizioni generali, si può affermare (pur non potendo mettere del tutto fuori causa l'azione del regime sanatoriale sul peso corporeo) che l'anafen ha favorito in circa 1/3 dei malati un notevole aumento del peso che in 8 superava i 5 kg. ed in 1 raggiunse i 13 kg. nello spazio di 6 mesi. Nei casi che presentarono diminuzione del peso corporeo (in un sol malato questo raggiunse i 3 kg. e mezzo nello spazio di 3 mesi) il dimagrimento va messo in rapporto col progressivo aggravamento delle lesioni polmonari che non furono per nulla influenzate dalla cura specifica.

L'azione sulla tosse e sul catarro fu evidente nei casi che ebbero un netto giovamento dalla cura; in essi, parallelamente al prosciugarsi delle lesioni, si ebbe una graduale riduzione della quantità dell'escreato (in qualche caso da 50 cc. al giorno a pochi sputi) con scomparsa dei bacilli all'esame diretto. In un caso alla fine della cura l'espettorato risultò negativo alla prova biologica e culturale.

In tutti gli infermi fu eseguita ogni due mesi la ricerca delle velocità di sedimentazione delle emazie; in alcuni furono inoltre ripetutamente eseguiti la conta dei globuli rossi e dei leucociti, la formula leucocitaria e la formula di Arneth. Per quanto riguarda la V. d. S. la cui utilità dal punto di vista prognostico è nota, possiamo dire che vi fu in genere parallelismo tra miglioramento delle condizioni polmonari generali e curva di sedimentazione, salvo rare eccezioni in cui, nonostante un quadro clinico e radiologico di evidente miglioria, non vi fu corrispondente abbassamento della curva di sedimentazione. Le probabilità di un risultato favorevole con la terapia specifica sono maggiori nei casi con valori iniziali di sedimentazione relativamente bassi e ciò anche nelle forme estese. Difatti la media del valore di sedimentazione negli infermi in cui la cura coll'anafen diede i risultati più brillanti, era di 11,2 mm., mentre negli infermi in cui l'efficacia fu solamente parziale, la media dei valori di sedimentazione era al principio della cura di 21,3 mm.

Le modificazioni emocitometriche furono nette solo nei malati che presentarono un miglioramento evidente in rapporto alla cura. In questi oltre ad un certo aumento dei globuli rossi e dell'Hb. rilevammo diminuzione di leucociti con normalizzazione della formula, che presentava una tendenza alla linfocitosi relativa.

Fu ricercata in tutti gli infermi la capacità vitale prima, durante e dopo il trattamento: in complesso però i dati osservati sono poco dimostrativi perchè, come è noto, la misurazione della C. V. non è esente da errori legati alla maggiore o minore abilità del malato nell'eseguire la prova e d'altra parte le differenze che si possono osservare in seguito a cure mediche nella tbc., non hanno la importanza ed il significato di quelle rilevabili ad es. nella collassoterapia.

Come si è detto al principio, abbiamo voluto dare il massimo peso ai risultati dell'esame clinico e radiologico per valutare l'efficacia curativa del preparato in esame poichè, premesso che l'osservazione clinica sta scrupolosamente obbiettiva e metodic-

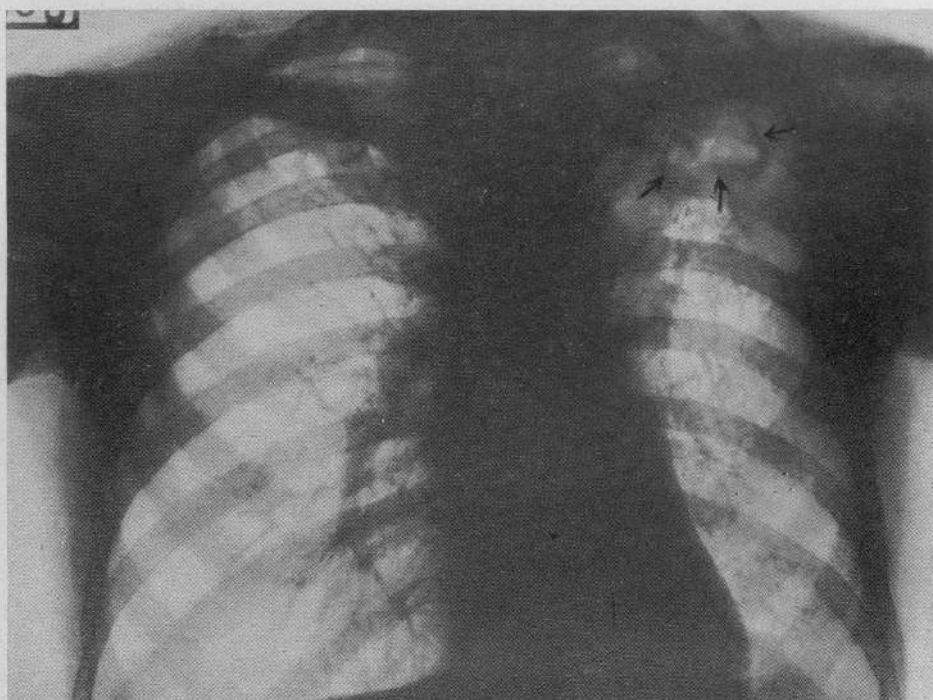


FIG. 9. - *L. Luigi*: Tbc. nodulare degli apici con caverna sottoclaveare sin.

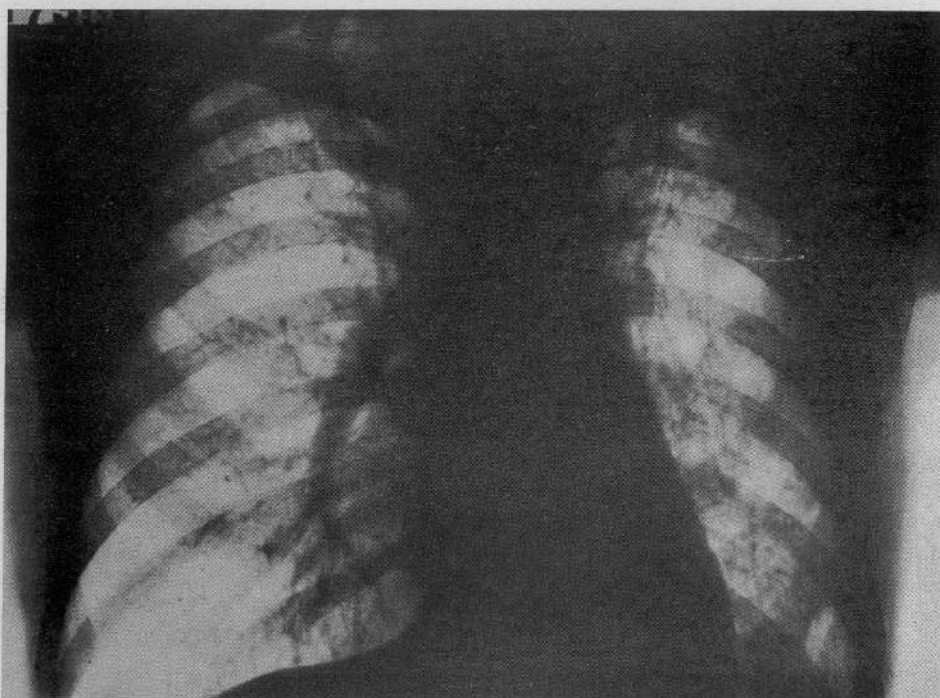


FIG. 10. - *L. Luigi*: 4 mesi di trattamento. Scomparsa della caverna.

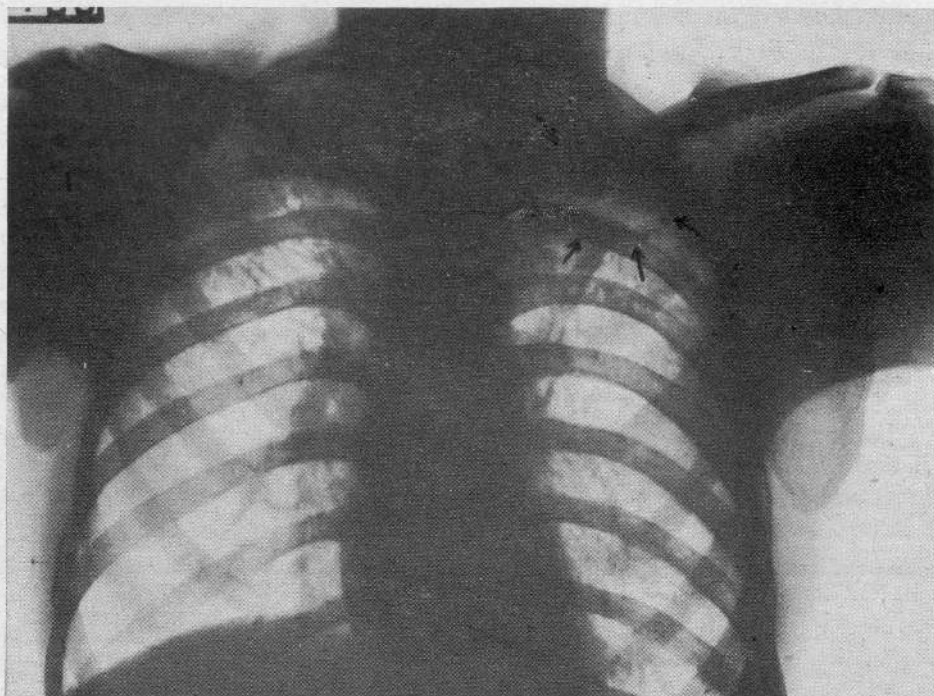


FIG. 11. - Z. Michele: Tisi cirrotico-cavernulare dell'apice destro; tisi fibro-ulcerosa sin. con grossa caverna sottoclaveare. Koch +.

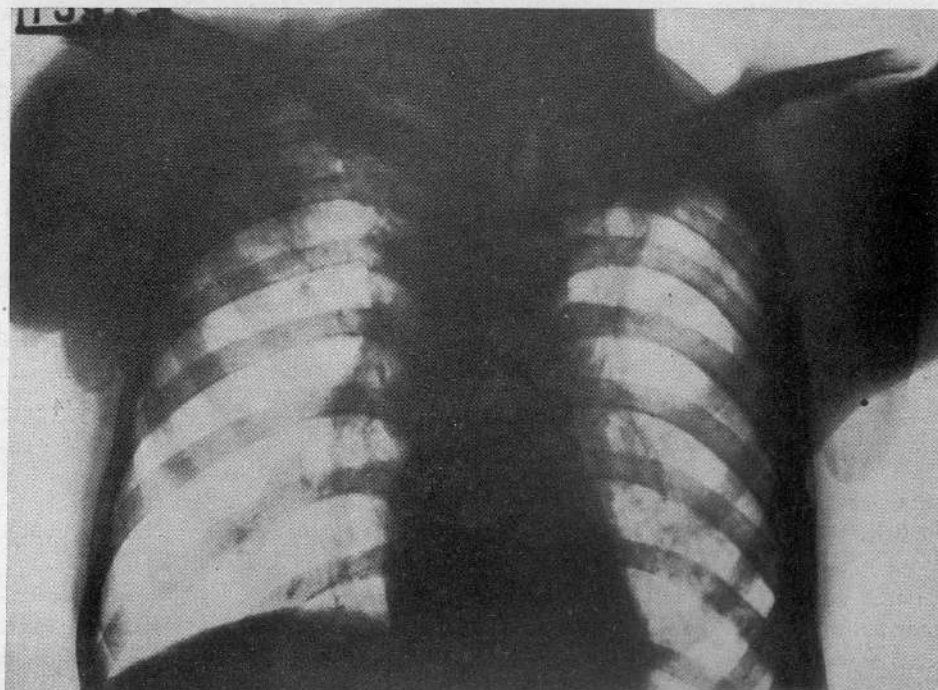


FIG. 12. - Z. Michele: 4 mesi di trattamento. Scomparsa della caverna e fibrosi densa dell'apice sin. Koch —.

mente condotta e che la standardizzazione della tecnica radiografica sia perfetta, sono questi gli elementi più importanti per un giudizio sull'azione di un medicamento antitubercolare.

Abbiamo considerato come influenzati in maniera decisamente favorevole dalla cura quei malati in cui, oltre ad una netta e stabile regressione di tutta la sintomatologia subiettiva e generale, si rilevava riduzione evidente e costante del reperto acustico del torace con netta regressione radiografica delle lesioni (scomparsa di caverne o di ulcerazioni, riassorbimento di infiltrati o di infiammazioni perifocali, riduzione di ampiezza di focolai nodulari con segni chiari di fibrosi e calcificazioni).

Come discretamente favorevoli abbiamo considerati i casi in cui ad un miglioramento delle condizioni generali, del subiettivismo della temperatura, della tosse e del catarro, non corrispondeva una netta e stabile miglioria del reperto acustico e neppure erano rilevabili segni evidenti di processi regressivi o cicatriziali sui radiogrammi.

Infine è stata considerata nulla l'azione dell'anafen in quegli infermi in cui dall'insieme dei dati clinici, radiologici e di laboratorio si poteva arguire che la evoluzione spontanea della malattia, valutata in base all'andamento della stessa nei mesi precedenti all'inizio della cura, non era stata per nulla influenzata dal trattamento. In questo gruppo sono compresi i casi ad evoluzione progressiva nei quali però il peggioramento graduale delle condizioni del malato non poteva essere imputata al trattamento.

Sopra 73 infermi con forme polmonari trattati con l'anafen, l'influenza della cura è stata: decisamente favorevole in 12; discretamente favorevole in 21; nulla in 40.

Dal punto di vista delle lesioni clinico-radiologiche i casi del I gruppo erano così suddivisi: 5 forme miliari croniche (2 circoscritte e 3 diffuse) e 7 fibro-ulcerose croniche (6 circoscritte e 1 diffusa).

Fra i malati del II gruppo (influenzati in maniera discretamente favorevole) figurano 9 forme miliari croniche (7 circoscritte e 2 diffuse) 5 forme infiltrative (2 circoscritte e 3 diffuse) e 6 forme ulcerose (3 circoscritte e 3 diffuse). Nelle forme miliari il processo di guarigione si manifestò con un cospicuo aumento di peso, con la scomparsa di ogni sintomatologia subiettiva e funzionale, col totale prosciugamento dei focolai all'ascoltazione e con la ripulitura più o meno completa dei campi polmonari dalle lesioni micronodulari.

Nelle forme cavitarie (soprattutto in quelle che per la disposizione bilaterale e simmetrica delle lesioni lasciavano facilmente riconoscere la loro genesi ematogena) abbiamo osservato la progressiva produzione e la scomparsa delle caverne in 6 casi in un periodo variabile da un minimo di 2 ad un massimo di 6 mesi.

In tutti gli infermi del I gruppo, il periodo d'osservazione in cui essi erano stati sottoposti a cura sanatoriale senza effetto evidente, variava da 1 a 10 mesi e precisamente: un mese in 1 caso, un mese e mezzo in 2, due mesi in 1, tre mesi in un altro, 4 mesi e mezzo in 1, sei mesi in 3, nove mesi in 1 e dieci mesi in un altro.

Questi risultati dimostrano che i casi che presentano le migliori prospettive di guarigione coll'anafen, sono quelli a tipo miliario cronico e le forme fibro-ulcerose croniche soprattutto se di origine ematogena. Qualche risultato si è anche avuto nelle forme ulcero-caseose ed in quelle infiltrative (infiltrati tisiogeni, broncopolmoniti tbc.) ma in esse la terapia specifica, in quanto è terapia di stimolo, sarà solo eccezionalmente giustificata mentre le pratiche collassoterapiche (soprattutto il pnt. e la toracoplastica elastica) trovano le loro migliori indicazioni essendo più adatte per arrestare il processo infiltrativo cascoso generalmente ad evoluzione tisiogena acuta o subacuta.

Nessun apprezzabile effetto ha esplicato la cura coll'anafen in 3 infermi con enterite tbc. Tanto la sintomatologia generale e subiettiva come quella locale rimasero immutate; tuttavia l'anafen integrale fu perfettamente tollerato dagli infermi.

Lo stesso dobbiamo dire per le forme di tbc. ossea ed osteo-articolare. Salvo 2 casi in cui si ebbe cicatrizzazione rapida di una fistola da morbo di Pott, negli altri la sintomatologia obiettiva ed il reperto radiografico non subirono sensibili modificazioni per effetto della cura.

In 3 casi di epididimite tbc. abbiamo avuto peggioramento in 1 caso, regressione parziale della tumefazione e chiusura della fistola in un altro. Nessuna modificazione in un terzo. Due casi di adeniti tbc. del collo presentarono netta regressione in uno, stazionarietà nell'altro.

Infine furono trattati con l'anafen 20 casi di tbc. laringea, tutti associati a lesioni polmonari. Per quanto la valutazione della efficacia curativa del preparato sia in questi casi particolarmente difficile poichè contemporaneamente al trattamento specifico gli infermi furono sottoposti a cure endolaringee come inalazioni, polverizzazioni e cauterizzazioni, possiamo trarre dai nostri casi le seguenti deduzioni (1): l'anafen non ha mai determinato quelle reazioni di focolaio in laringe le quali per la possibilità di edemi soffocanti della glottide costituivano un pericolo e quindi una contro-indicazione alla tubercolino-terapia. In 3 casi si è avuta la guarigione delle lesioni laringee, in 2 notevole miglioramento mentre nei rimanenti 15 casi il processo laringeo non è stato per nulla modificato dal trattamento.

In base alle esperienze cliniche surriferite ed alla obbiettiva valutazione dei risultati, crediamo di poter esprimere un giudizio sufficientemente preciso sulle proprietà terapeutiche dell'anafenbatt nella tubercolosi polmonare ed extra-polmonare, sulla sua tollerabilità, sulle indicazioni e contro-indicazioni del preparato stesso. Le seguenti conclusioni riassumono il nostro giudizio sintetico:

1) L'anafenbatt Petragrani, sperimentato in casi di tubercolosi polmonare ed extra polmonare acuta e cronica, si è dimostrato del tutto atossico e sprovvisto di ogni azione riattivante sui focolai tubercolari. Esso è infatti ben tollerato anche nelle concentrazioni forti, nelle forme avanzate e progredienti della tubercolosi polmonare in cui l'impiego delle comuni tubercoline si considera pericoloso e quindi contro-indicato. Questa proprietà è, a nostro avviso, la più importante e la più interessante del preparato per la quale l'anafen si differenzia nettamente da tutti gli altri vaccini tubercolari e dalle numerose tubercoline.

2) Per queste sue caratteristiche che lo rendono praticamente innocuo, non esistono delle vere contro-indicazioni al suo impiego; esso può essere impunemente usato in tutte le forme di tbc. purchè non siano così avanzate da rendere inutile ogni terapia all'infuori di quella sintomatica.

3) In base alla nostra esperienza crediamo però consigliabile il trattamento soprattutto nelle forme miliariche croniche, circoscritte e diffuse (miliare discreta, granulata cronica) nelle tisi cirrotiche cavernulari degli apici e nelle tisi fibro-ulcerose croniche mono- e bi-laterali qualora, per una qualsiasi ragione, non sia attuabile il pnt. o altro intervento collasoterapico. In questa categoria di lesioni si possono registrare dei risultati lusinghieri e talora veramente brillanti.

(1) Tutti i reperti laringoscopici furono dettati dal prof. R. Morra laringologo dell'Istituto al quale rivolgiamo il nostro cordiale ringraziamento per la sua preziosa collaborazione.

4) Le localizzazioni extra-polmonari non costituiscono una contro-indicazione alla cura coll'anafen. Ciò vale anche per la tbc. laringea nella quale fino ad oggi si riteneva assolutamente sconsigliabile il trattamento tubercolinico. Però i risultati conseguiti in questa categoria di lesioni, per quanto il materiale sia piuttosto scarso, ci porterebbero a ritenere l'anafen utile solamente come cura accessoria e coadiuvante nelle forme extra-polmonari della tbc. nelle quali la terapia ideale rimane ancora quella classica (immobilizzazione nelle forme dello scheletro, exeresi chirurgica nelle forme urogenitali, pneumo-peritoneo e terapia fisica nella tbc. intestinale, cauterizzazioni e roentgenterapia nella tbc. laringea, ecc.).

5) Queste prime esperienze cliniche hanno più che altro il valore di uno studio di orientamento. L'anafenbatt Petragiani, che è ora entrato nell'uso corrente della nostra Clinica, verrà impiegato su più vasta scala scegliendo però, preferibilmente, quelle forme che in base a queste nostre prime esperienze, sembrano essere le più adatte per questo tipo di terapia.

RIASSUNTO

Gli A.A. hanno usato l'anafenbatt Petragiani come mezzo di terapia specifica in 76 malati di forme diverse di tbc.

I risultati ottenuti sono stati veramente soddisfacenti, avendo confermato da un lato l'innocuità dell'anafenbatt e dall'altro la sua reale efficacia curativa in tutte quelle forme che meglio si prestano ad una terapia specifica (lesioni per lo più di origine ematogena, con tendenza alla fibrosi).

RESUME

Les auteurs employaient l'« Anafenbatt » de Petragiani comme thérapie spécifique dans 76 formes de tuberculose.

Les résultats étaient très satisfaisants, l'anafenbatt ayant confirmé d'un côté son innocuité et de l'autre, son efficacité véritablement curative dans toutes les formes qui se prêtent au traitement spécifique (lésions pour la plupart du type hémotogène avec tendance à la fibrose).

SUMMARY

The authors used Petragiani's « Anafenbatt » as a specific treatment in 76 different forms of tuberculosis.

The results were most satisfactory as the Anafenbatt was shown to be absolutely inoffensive as well as to possess a real curative action in all the types of tuberculosis which are most susceptible to specific treatment (the lesions are mostly of haematogenous origin with a tendency to fibrosis).

ZUSAMMENFASSUNG

Die Verfasser wählten Petragianis Anafenbatt als spezifische Therapie in 76 verschiedenen Formen von Tuberkulose an.

Die Resultate waren ausserordentlich günstig, da das Anafenbatt sich nicht nur als vollkommen unschädlich erwies, sondern auch in allen, der spezifischen Behandlung am meisten zugänglichen Tuberkuloseformen eine wirkliche Heilwirkung ausübte. (Die in Frage kommenden Läsionen sind meist haematogen mit Neigung zur Fibrose).

315251

55530



