



ISTITUTO DI PATOLOGIA SPECIALE CHIRURGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI MODENA

Diretto dal prof. S. LATTERI

Rec. 4193

Dott. MARIO FERNANDEZ
ASSISTENTE

La nuova reazione di Meinicke nella tubercolosi chirurgica

Annuaire della Rivista "Lotta contro la tubercolosi", - Anno VI, n. 10 - Ottobre 1935-XIV



STABILIMENTO TIPOGRAFICO "EUROPA", - ROMA

*1/2
B
5.5
69*

ISTITUTO DI PATOLOGIA SPECIALE CHIRURGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI MODENA

Diretto dal prof. S. LATIERI

Dott. MARIO FERNANDEZ
ASSISTENTE

La nuova reazione di Meinicke nella tubercolosi chirurgica

Estratto dalla Rivista " Lotta contro la tubercolosi „ - Anno VI, n. 10 - Ottobre 1955-XIV



STABILIMENTO TIPOGRAFICO "EUROPA" - ROMA

Le numerose ricerche eseguite sul siero di sangue degli individui affetti da tubercolosi, attestano e giustificano la grandissima importanza clinica di una sieroreazione veramente specifica di detta malattia.

Gli studi più importanti sono stati condotti sotto due indirizzi diversi: capacità di coagulazione del siero di sangue e deviazione del complemento.

Non è il caso di ricordare qui le varie reazioni diagnostiche proposte per lo studio della capacità di coagulazione del siero di sangue nella tubercolosi (BARANJL, BAUM e SCHUMANN, MATEJ, WERNES, WELTMANN); tali reazioni sono, senza dubbio, assai interessanti, ma in pratica si sono mostrate poco utili e non hanno riscosso unanime consenso dai singoli sperimentatori.

Ci sembra giustificato che sia mancato a tali reazioni il giudizio favorevole, perchè esse sono legate a due ordini di fattori: modificazioni dello stato colloidale e labilità plasmatica (IMPERATI), fenomeni assai instabili e sensibili anche alle minime modificazioni del mezzo in cui si trovano.

La sierocoagulazione di Weltmann, che è stata la più largamente studiata e sperimentata (DANNINI, DARWILING, ACCORIBONI, IMPERATI) e che faceva sperare, anche per la sua semplicità, di potere essere impiegata ai fini pratici, pare che non abbia risposto, nè dal punto di vista prognostico nè da quello diagnostico, all'attesa.

ZAMBRANO, infatti, come già aveva fatto conoscere EKHART, che fu il primo ad applicare tale reazione per lo studio sierologico della tubercolosi, ha, di recente, fatto delle riserve sul valore da attribuire a detta reazione circa la diagnosi anatomico-clinica del processo tubercolare nei bambini.

La reazione di Weltmann è stata anche impiegata per la diagnosi di malattie non tubercolari: TSCHILOW ha voluto provarla nella malaria, KLAFFTEN in alcune affezioni ginecologiche, PELLEGRINI nelle epatopatie. Quest'ultimo autore conclude sulla scarsa specificità della reazione.

IMPERATI, in un recente lavoro (1934), ha studiato tale reazione nella tubercolosi chirurgica, ed è venuto alla conclusione, ch'essa non è capace

di fornire un giudizio diagnostico preciso differenziale, di mettere cioè il clinico in condizioni di distinguere un processo tubercolare da un altro di natura diversa.

Soltanto, egli ritiene che eseguendo delle prove ripetute nello stesso ammalato e rilevando l'andamento della curva di coagulazione del siero, si possa conoscere lo stato colloidale del sangue del paziente, ciò che può essere utile ai fini del giudizio prognostico della lesione tubercolare.

Maggiore interesse destano le ricerche sugli anticorpi specifici nel siero di sangue degli ammalati di tubercolosi.

La deviazione del complemento è stata oggetto di numerosissime indagini, alcune delle quali risalgono a parecchi decenni. Essa è stata condotta con metodi diversi e con antigeni svariati, ma non può dirsi che sia riuscita a penetrare nella pratica diagnostica.

Gli antigeni più comunemente impiegati per tale reazione sono quelli di Besredka e Wassermann, di Calmette e Masol, di Bouquet e Negre, di Neuberg e Klopstock, di Kolner, di Witebsk, Klingenstein e Kuhn. Numerosi accorgimenti di tecnica sono stati apportati nella esecuzione della reazione, sia usando una maggiore dose di siero in esame (PESCH e KOK) sia usando come ambocettore lo stesso siero (LEUCHTEMBERGER e LORENZ); però i risultati pratici di tali reazioni sono stati molto scarsi, perchè, come giustamente è stato osservato, alla pratica applicabilità di tali siero-diagnosi si oppongono due cause: *a)* il siero di sangue dei tubercolotici, per l'alterato rapporto albumino-globulinico, è un siero labile: ciò che turba le prove sierologiche; *b)* gli antigeni usati hanno una quota specifica ubiquitaria, per cui riescono a deviare il complemento con sieri luetici e di altre affezioni (DE GAETANI).

Ad ovviare a questi inconvenienti, WITEBSK, KLINGESTEIN e KUHN hanno cercato, dopo lunghe e laboriose indagini, di togliere la parte lipoidea ubiquitaria del loro estratto bacillare.

Tale nuovo antigene è stato studiato, nella Clinica Medica di Palermo, da DE GAETANI, il quale è venuto alla conclusione, che tale antigene è discretamente sensibile e, in generale, indica una forma evolutiva. Però aggiunge che se la reazione è negativa, anche ripetutamente, non esclude l'esistenza della tubercolosi.

MALLONF, nel nostro Istituto, ha saggiato tale antigene in varie forme di tubercolosi chirurgica ed ha potuto osservare che il nuovo metodo di V.K.K., è dotato di buona sensibilità e specificità, e che la reazione dà risultati soddisfacenti dal punto di vista pratico nelle forme evolutive, attive.

F. E. HAGG e NÖGEMEIER (1934) hanno elaborato una nuova reazione di flocculazione, cercando di combinare i vantaggi del metodo classico di MEINICKE con quelli della nota «ballungreatzion» di MÜLLER. Questi autori hanno condotto le loro indagini su forme accertate e sospette di tubercolosi polmonare ed ossea venendo alla conclusione che, nelle forme attive a carattere evolutivo, il 95 % degli infermi presentano reazione positiva,

mentre risultati meno evidenti si ottengono negli ammalati affetti da forme tubercolari in stato anergico o tendenti alla guarigione.

Recentemente MEINICKE (1933-1934), in più note, ha proposto una nuova reazione per la siero-diagnosi della tubercolosi.

L'A., pur confermando quanto già si conosceva sullo stato dei sieri dei tubercolotici e sulla natura degli antigeni adoperati per la deviazione del complemento, afferma di essere riuscito a preparare un antigene capace di ovviare agli inconvenienti sinora lamentati.

I vantaggi di tale antigene sono, secondo le affermazioni dello stesso autore, di essere «il più sensibile e il più specifico»: esso permette inoltre di potere eseguire la reazione oltre che col metodo della centrifugazione, anche con quello microscopico e con la lettura delle «Kuppenablesung» (reazione di chiarificazione).

MEINICKE, discutendo sulla importanza pratica della sua nuova reazione, solleva la questione se si tratti, anche qui, di una prova di labilità o della presenza di anticorpi specifici.

Esclude che possa trattarsi di un fenomeno di labilità per parecchie ragioni e, principalmente, perchè tutti i fenomeni di labilità scompaiono alla diluizione di 1:2, mentre nella sua reazione, anche con sieri diluiti 1:20, si ottengono risultati positivi.

Ora gli anticorpi specifici, che entrano in giuoco nella sua reazione, seguono le leggi generali della immunità: la loro formazione avviene, al pari che nelle altre malattie infettive, dopo qualche tempo dall'inizio della infezione, mentre che la loro scomparsa si avvera dopo che è stata superata la malattia. Tale dato di fatto sarebbe messo in evidenza dalla nuova reazione di MEINICKE, ciò che contrasta con le reazioni tubercoliniche che rimangono positive per tutta la vita anche dopo la guarigione.

In altri termini, il risultato positivo di questa reazione attesterebbe la positività della malattia, nel senso che essa non è stata superata ancora, e permetterebbe di valutare la gravità del processo morboso, fornendo in tal modo gli elementi per formulare il giudizio prognostico.

Per la diagnosi differenziale MEINICKE osserva che la sua reazione è di ausilio validissimo; infatti, senza ricordare i casi dubbi di infiltrati precoci, che non sempre sono considerati di natura kochiana e nei quali la sua reazione ha confermato l'origine tubercolare, è soprattutto in alcune malattie ossee che il risultato positivo della reazione ha svelato la natura tubercolare dell'affezione, anche quando essa, clinicamente, non era neanche stata sospettata.

Circa il decorso clinico delle diverse forme tubercolari il MEINICKE osserva che i casi ad andamento cronico danno generalmente reazioni dello stesso titolo, e ciò perchè in essi non avvengono cospicue differenze quantitative degli anticorpi; nelle forme acute invece il titolo della positività della reazione varia con l'evoluzione più o meno tumultuosa del processo morboso.

Paragonando i dati della velocità di sedimentazione dei globuli rossi

e lo spostamento dell'emogramma con i risultati della reazione, questi ultimi, secondo MEINICKE, tendono a raggiungere più presto i valori normali. Se ciò avviene si può desumere che la progressiva scomparsa di anticorpi dal sangue, attestati una reale tendenza alla guarigione. Di contro, un risultato dubbio in una forma kochiana chiara, non esclude l'etiologia tubercolare, in quanto può trattarsi o di un indebolirsi della reazione, perchè l'ammalato attraversa un periodo di notevole miglioramento, o perchè si trova di fronte ad uno stato allergico, o finalmente per una più intensa diffusione di veleni bacillari nel sangue che riunendosi agli anticorpi non li rendono più liberi.

Da ciò la necessità di non trascurare nella valutazione dei risultati che offre la sierodiagnosi, l'indagine clinica. In altri termini, i due referti, titolo della reazione e quadro clinico, raffrontati fra di loro dovrebbero fornire al medico un criterio esatto sulla natura e sul decorso del processo morboso.

La nota competenza dell'Autore nella tecnica sierologica, il successo ottenuto nella prova per la sifilide, i particolari minuziosi della tecnica suggeriti per questa nuova reazione, nonché le affermazioni dello stesso Autore che ha ottenuto risultati assai importanti per la clinica, mi hanno indotto ad occuparmi di questo argomento, limitando le mie ricerche ad ammalati affetti da varie forme di tubercolosi chirurgica.

Oltre che su ammalati indubbiamente affetti da tubercolosi, ho saggiato la reazione in individui sani ed in altri affetti da svariati processi morbosi e nei quali la tubercolosi era da escludersi.

Allo scopo poi di controllare se il titolo della reazione rimanesse costante, ovvero seguisse le variazioni cliniche (peggioramenti o miglioramenti) della malattia ho ripetuto l'indagine ad intervalli vari di tempo.

Gli antigeni ci sono stati forniti gentilmente dal prof. MEINICKE, e sono stati tenuti in ghiacciaia quello acquoso ed a temperatura ambiente quello alcoolico.

Per la tecnica ho seguito fedelmente le istruzioni fornite dallo Autore stesso.

Ho prescelto per la sua semplicità il metodo della chiarificazione, che può così brevemente riassumersi: prelevato il sangue da esaminare il giorno precedente alla prova lo si centrifuga in modo tale che il siero non contenga elementi corpuscolati, e quindi si adopera per la prova senza riscaldarlo. In generale la ricerca è stata eseguita su dieci sieri.

Per ogni siero si allestiscono 4 tubetti di quelli che sogliono adoperarsi per la M.K.R., in ognuno dei quali, a mezzo di pipette pulite, si versano 2 cc. di ciascun siero.

Frattanto si prepara la diluizione dell'antigene nel modo seguente: in un primo tubo da saggio si versa mezzo cc. dell'antigene tubercolare forte, in un secondo tubo altro mezzo cc. dell'antigene tubercolare alcoolico forte, in un terzo tubo mezzo cc. di antigene tubercolare debole, il quale si prepara mescolando, una parte dell'antigene tubercolare forte, con tre parti dell'antigene standard per la sifilide. Nel quarto tubo (controllo) si pone sol-

tanto mezzo cc. dell'antigene standard per la sifilide. Parallelamente si preparano altri quattro tubi da saggio, nel primo di essi si versano 0,25 cc. di antigene tubercolare acquoso più 4,75 cc. di soluzione di ClNa al 3,5%; negli altri tubi si versano 5 cc. di soluzione di ClNa al 3,5%.

Ciò fatto, si pongono gli otto tubi in un panierino e si immergono in un bagno-maria, in cui la temperatura raggiunga esattamente 55-56° e vi si tengono per 5 minuti.

Ottenuto il riscaldamento del reagente, si estrae il panierino, e si versano celermente le soluzioni contenenti ClNa negli altri tubi contenenti soltanto gli antigeni: e cioè la prima soluzione salina contenente anche l'antigene acquoso, viene versata nel primo tubo con l'antigene alcoolico forte (miscuglio A); la seconda contenente la sola soluzione salina, nel secondo tubo contenente l'antigene tubercolare alcoolico forte (miscuglio B); la terza e la quarta, contenenti anche essi la sola soluzione salina, rispettivamente, nei tubi contenenti antigene tbc. debole ed antigene standard (miscugli C e D).

Diluiti così gli antigeni, la soluzione, che assume un aspetto di latte torbido, viene rimessa per due minuti in bagno-maria.

In ultimo, in ognuno dei tubetti contenenti 0,2 cc. di siero viene aggiunto 0,5 cc. delle quattro diverse diluizioni dell'antigene, agitando subito dopo fortemente.

I tubi così allestiti vengono lasciati per 24 ore a temperatura ambiente (18-20°), dentro un armadio per proteggerli da correnti di aria fredda, perchè, avverte MEINICKE, tali correnti possono infirmare i risultati della reazione.

Abbiamo avuto cura di scegliere i tubi i cui fondi fossero ugualmente concavi ed esenti da irregolarità. La lettura è stata fatta dopo 24 ore dall'allestimento della reazione, osservando, per primo, la parte più alta dei tubi, ed osservando in seguito le condizioni dei sedimenti, specie il colore, la forma e la diffusibilità.

La reazione è stata considerata fortemente positiva, quando la parte superiore del liquido appariva chiarissima, e il fondo occupato da un abbondante sedimento bianco-turchino. Con il sedimento scarso la reazione è stata considerata parzialmente positiva. Abbiamo ritenuto negativo il risultato quando il liquido è rimasto torbido ed il sedimento facilmente diffusibile.

Nel caso in cui il quarto tubo (controllo) ha dato risultato positivo abbiamo ripetuto la prova con maggiori diluizioni.

Riporto nelle tabelle che seguono, i risultati da me ottenuti; nella prima tabella le indagini condotte su individui sani o colpiti da vari processi tubercolosi e nei quali era da escludersi clinicamente la presenza dei focolai tubercolari; nella seconda i risultati delle ricerche, eseguite su individui affetti da varie forme di tubercolosi chirurgica; nella terza quelli delle prove condotte su alcuni infermi inclusi nella seconda tabella eseguite ad intervallo vario di tempo.

TABELLA I

N.	Generalità	Diagnosi	Data	Reazione	Osservazioni
1	M. P. a. 23	sano	30/x/34	— — — —	
2	A. S. a. 25	sano	30/x/34	— — — —	
3	L. S. a. 24	sano	30/x/34	— — — —	
4	A. C. a. 24	sano	30/x/34	— — — —	
5	G. F. a. 47	sano	30/x/34	— — — —	
6	R. M. a. 28	sano	30/x/34	— — — —	
7	N. C. a. 25	sano	30/x/34	— — — —	
8	O. C. a. 27	sano	30/x/34	— — — —	
9	G. M. a. 30	sano	30/x/34	— — — —	
10	A. C. a. 33	sano	30/x/34	— — — —	
11	M. di G. a. 47	carcinoma della mammella s.	2/x1/34	— — — —	
12	G. B. a. 43	ipernefoma d.	2/x1/34	+ + + —	Diagnosi confermata all'atto operativo
13	M. M. a. 35	colcistite calcolosa	2/x1/34	— — — —	
14	A. F. a. 40	fibroma uterino	2/x1/34	— — — —	
15	E. B. a. 21	varicoccele sinistro	2/x1/34	— — — —	
16	G. L. M. a. 50	carcinoma dell'utero	2/x1/34	— — — —	
17	M. F. a. 55	ulcera gastrica	2/x1/34	— — — —	
18	P. I. a. 41	calcolosi renale s.	2/x1/34	— — — —	
19	M. C. a. 18	echinococco del fegato	2/x1/34	— — — —	
20	R. M. a. 33	ulcera duodenale	2/x1/34	— — — —	

TABELLA II

N.	Generalità	Diagnosi	Data	Reazione	Osservazioni		
1	M. F. a. 21	osteoartrite della spalla d.	7/ix/34	+	+	—	—
2	S. C. a. 19	gonoartrite s. in periodo iniziale	7/ix/34	—	—	—	—
3	P. D. a. 21	coxite d. fistolizzata	7/ix/34	+	—	—	—
4	S. P. a. 24	coxite d. iniziale	7/ix/34	—	—	—	—
5	C. T. a. 19	gonoartrite s. fistolizzata	7/ix/34	—	—	—	—
6	T. P. a. 15	osteoartrite dell'articolaz. tibia - peroneo - astragala, fase iniziale	7/ix/34	—	—	—	—
7	G. P. a. 29	osteoartrite del gomito iniziale	7/ix/34	—	—	—	—
8	G. S. a. 22	tubercolosi della VI costola d. fistolizzata	7/ix/34	+	+	—	—
9	I. C. a. 21	morbo di Pott dorsale (X, XI, XII)	7/ix/34	—	—	—	—
10	A. di S. a. 16	morbo di Pott lombare (I e II)	7/ix/34	—	—	—	—
11	G. C. a. 25	con ascesso lombo-ilico linfadenite cronica latero-cervicale d. (II stadio)	15/ix/34	+	—	—	—
12	F. G. a. 17	linfadenite cronica fistolizzata latero-cervicale s.	15/ix/34	+	—	—	—
13	A. C. a. 6	linfadenite cronica latero-cervicale (II stadio)	15/ix/34	—	—	—	—
14	A. P. a. 17	linfadenite cronica latero-cervicale d. fistolizzata	15/ix/34	—	—	—	—
15	O. C. a. 12	linfadenite latero-cervicale d. fistolizzata	15/ix/34	+	—	—	—
16	O. P. a. 20	linfadenite latero-cervicale d. fistolizzata	15/ix/34	+	—	—	—
17	M. F. a. 19	linfadenite cronica ascellare d. fistolizzata	15/ix/34	—	—	—	—
18	G. C. a. 21	linfadenite cronica latero-cervicale d. (II stadio)	15/ix/34	—	—	—	—
19	R. T. a. 24	linfadenite cronica fistolizzata della reg. latero-cervicale destra	15/ix/34	—	—	—	—
20	V. C. a. 19	linfadenite latero-cervicale destra fistolizzata	15/ix/34	+	+	—	—
21	T. G. a. 29	morbo di Pott dorso-lombare (XII, I, II) con ascesso lombo-ilico-crurale d.	25/ix/34	—	—	—	—
22	E. S. a. 43	anchilosi della art. coxo-femorale d. esito di processo tbc.	25/ix/34	—	—	—	—
23	F. C. a. 25	sinovite del ginocchio s. fase iniziale	25/ix/34	+	—	—	—
24	G. C. a. 19	tbc. del carpo, fase iniziale	25/ix/34	—	—	—	—
25	M. R. a. 37	anchilosi del ginocchio s. esito di processo tbc.	25/ix/34	—	—	—	—
26	G. B. a. 21	morbo di Pott dorsale (IV - V)	25/ix/34	—	—	—	—
27	R. La R. a. 20	artrosinovite del ginocchio s. fistolizzata	25/ix/34	+	—	—	—
28	M. M. a. 45	tubercolosi epididimaria destra fistolizzata	25/ix/34	+	—	—	—
29	A. F. a. 41	tubercolosi renale s.	25/ix/34	—	—	—	Diagnosi confermata all'atto operativo
30	P. P. a. 19	artrosinovite del ginocchio periodo iniziale	25/ix/34	—	—	—	—

Diagnosi confermata
all'atto operativo

TABELLA III

N.	Generalità	Diagnosi	Data	Reazione	Osservazioni
1	N. 1 tab. II	osteoartrite della spalla d.	29/xii/34	+ — — —	Condizioni generali e locali lievemente migliorate.
2	N. 2 tab. II	gonoartrite s. in periodo iniziale	29/xii/34	+ + + —	Condizioni generali assai migliorate, locali stazionarie.
3	N. 9 tab. II	morbo di Pott dorsale (X, XI, XII)	29/xii/34	— — — —	Condizioni stazionarie.
4	N. 12 tab. II	linfadenite cronica fistolizzata latero-cervicale	29/xii/34	+ + — —	Condizioni locali e generali molto migliorate.
5	N. 20 tab. II	linfadenite latero-cervicale d. fistolizzata	29/xii/34	+ — — —	Condizioni locali lievemente migliorate.
6	N. 6 tab. II	osteoartrite della articolaz. tibio-peroneo-astraglica fase iniziale	29/xii/34	+ — — —	Condizioni generali migliorate locali stazionarie.
7	N. 28 tab. II	tubercolosi epididimaria destra fistolizzata	29/xii/34	+ + + —	Condizioni locali e generali molto migliorate.
8	N. 26 tab. II	morbo di Pott dorsale (IV e V)	29/xii/34	— — — —	
9	N. 5 tab. II	gonoartrite d. fistolizzata	29/xii/34	— — — —	Condizioni generali poco modificate.
10	N. 8 tab. II	tubercolosi della IV costola d. fistolizzata	29/xii/34	— — — —	Viene dimesso in via di guarigione.

Come risulta dalle tabelle che precedono ho eseguito la nuova reazione di Meinicke su 40 individui affetti da varie forme di tubercolosi chirurgica, su 10 individui giovani e sani e su altri dieci affetti da lesioni chirurgiche varie.

Orbene, i risultati ottenuti ci lasciano alquanto perplessi sul valore da attribuire a questa nuova reazione. Infatti, il numero relativamente elevato di forme tubercolari che hanno fornito un risultato negativo e, d'altra parte, l'esito nettamente positivo ottenuto in un caso (tabella I - n. 12) di lesione chirurgica estranea alla tubercolosi (ipernefroma), ci sembra che non permettano di dare alla nuova reazione un valore clinico assoluto.

Un dato di fatto, degno di interesse, che emerge dalle indagini da me eseguite, è che in alcuni soggetti, in condizioni generali assai scadenti, mentre in un primo tempo si è avuto una reazione negativa o quasi (n. 2 tabella II e n. 2 tabella III, n. 28 tab. II e n. 7 tab. III), in un secondo tempo, parallelamente alle migliorate condizioni generali (aumento di peso, diminuita

velocità di sedimentazione dei globuli rossi, ecc.), l'esito apparve nettamente positivo.

Ciò si accorda perfettamente con quanto pensa MEINICKE, che cioè gli anticorpi prima saturati dall'immissione dei veleni tubercolari in grande quantità, possono essere più facilmente dimostrati appena tale immissione venga a diminuire. Sarebbe questa una prova a favore della natura specifica della reazione, e precisamente che la nuova reazione non rappresenti una prova di labilità, ma sia in funzione della presenza di anticorpi specifici.

Ciò nonostante, il suo valore pratico deve considerarsi, al pari delle prove sin'oggi eseguite, alquanto relativo, poichè se la reazione è positiva, essa, per quanto nel gran numero dei casi sia a favore della natura tubercolare del processo morboso, non lo dimostra in maniera assoluta, mentre se negativa non l'esclude.



55610



