

V. PINTO

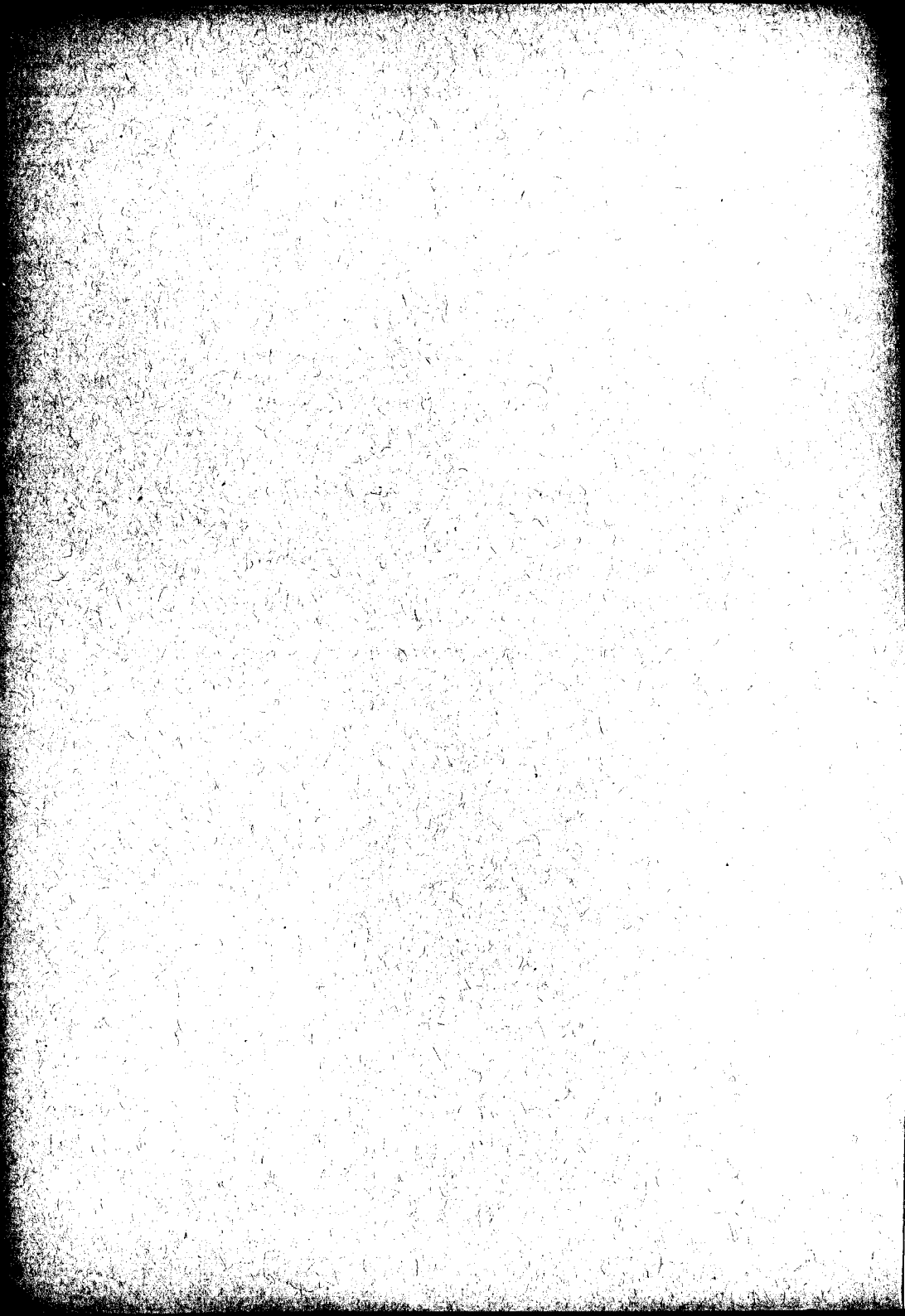
**RICERCHE SULLE VARIAZIONI NUMERICHE DEI LEUCOCITI DOPO INTRADERMOREAZIONE CON PARTIGENI DEL BACILLO DI KOCH.**

*Estratto da ANNALI DELL' ISTITUTO « CARLO FORLANINI »*

NUMERO UNICO 1944, pag. 94

ROMA  
TIPOGRAFIA OPERAIA ROMANA  
*Via Emilio Morosini, 17*

1945



RICERCHE SULLE VARIAZIONI NUMERICHE DEI LEUCOCITI  
DOPO INTRADERMOREAZIONE CON PARTIGENI  
DEL BACILLO DI KOCH.

Dott. V. PINTO

Cospicuo è il numero delle ricerche condotte sul significato e sul valore della formula leucocitaria nel corso della tbc. polmonare. La vasta letteratura in proposito non dimostra però che si sia ancora raggiunto pieno accordo sulla vera importanza da attribuire allo studio ematologico di questa malattia. Infatti manca un quadro schematico caratteristico diagnostico che serva per la tbc. polmonare: ogni schema o indice nel quale venga valorizzato un particolare comportamento della serie bianca risulta insufficiente dato il polimorfismo della malattia e le varie fasi che essa attraversa. La lunga durata del processo morboso, il diverso aspetto clinico con periodi di relativa quiescenza alternato a fasi di attività, fanno sì che gli esami di sangue, compiuti in queste varie condizioni, diano luogo a risultati diversi che si adattano a interpretazioni varie.

Più importante, che dal lato diagnostico, appare l'esame del sangue rispetto alla prognosi e alla condotta terapeutica della tbc. polmonare. A questo riguardo sono state create numerosissime formule, più o meno note, quali lo schema di ARNETH, di VALEZ, SABRAJES, l'emogramma di SCHILLING, l'indice di KREBS, di HARKINS e l'indice linfo-monocitario. Alcune di queste formule hanno trovato larghissima applicazione anche nella pratica corrente, ma nessuna di esse supera nel valore del significato prognostico quello della velocità di sedimentazione delle emazie. Ultimamente TUCCI ha richiamato l'attenzione sul fatto che, nel corso di reazione tubercolinica, il quadro ematico periferico subisce delle variazioni tali da poter fornire dei dati sufficienti ai fini prognostici o della condotta terapeutica; anche ROMBERG e KLEEMANN affermarono che si deve interpretare come risposta favorevole l'aumento numerico dei linfociti e l'eosinofilia dopo la prova tubercolinica. GRAFE, REINWEIN e LEITNER dicono che questa prova risponde più esattamente che la velocità di sedimentazione; tanto più che HECKNER, DUMAT e STOCKMANN dimostrarono che, qualora la prova tubercolinica venga eseguita in persone sane, le alterazioni rilevabili nel quadro ematico sono assai scarse, mentre risultano bene evidenti nel caso si tratti di forma tubercolare. Soprattutto la linfocitosi persistente rappresenterebbe un segno di vera e propria guarigione specie se non è accompagnata da leucocitosi.

I risultati però non sono molti chiari anche in questo campo perchè alcuni affermano che, in seguito ad iniezioni di tubercolina, si ha leucopenia con lin-

focitosi (MELODIA) mentre altri (BELLONI, TUCCI) leucocitosi. Inoltre nelle numerose ricerche eseguite non si nota concordanze sul tempo in cui si deve prelevare il sangue dopo l'iniezione di tubercolina; nè sulla sede di prelievo, alcuni preferendo di prendere il sangue perifericamente, altri vicino alla zona della papula tubercolinica.

D'altra parte è ben noto che l'introduzione nell'organismo tubercoloso di una dose di tubercolina prova un fenomeno di crisi emoclasica (fenomeno di D'AMATO) analogo a quello che si ottiene nel sano con l'introduzione di sostanze eterogenee: cioè un'alterazione nel sistema vascolare ed ematico consistente in caduta della pressione arteriosa, in turbe della coagulazione del sangue, in leucopenia (fenomeno di WIDAL). Nei sani le dosi somministrate non provocano nessun fenomeno, nei malati sì: perciò tali prove possono servire anche a scopo diagnostico.

In base a queste diverse premesse ho pensato di compiere delle osservazioni sulle eventuali modificazioni della formula leucocitaria dopo la somministrazione di varie dosi delle frazioni tubercoliniche pure in uso nell'Istituto C. Forlanini, ove si è riusciti, con il metodo di CATTANEO, ad ottenere dei prodotti in polvere costanti nella loro composizione chimica.

Il potere biologico e patologico di queste frazioni è stato ampiamente studiato sotto diversi punti di vista, sotto la guida di E. MORELLI, da CATTANEO, DADDI, PANÀ, GABRIELLI, MARIANI, ecc. ecc. In sintesi, dalle ricerche effettuate, si può stabilire la diversa importanza biologica di alcune delle singole frazioni: precisamente alla frazione esoproteica spetterebbe il potere allergizzante, alla endoproteica il potere intossicante, alle cere e ai fosfatidi proprietà, in primo luogo, di suscitare le caratteristiche reazioni del tessuto mesenchimale in secondo luogo, intossicante. Ancora in via di studio è l'esatta interpretazione delle frazioni polisaccaridiche.

Il potere cutireattivo, che più interessa il nostro caso, è stato studiato particolarmente da DADDI, PANÀ, MORELLINI, SPINA, ORICCHIO. Le qualità cutireattive sono risultate essere assai diverse per le singole frazioni. Quello che dà reazione maggiore caratteristica è risultato essere la esoproteina del terreno.

Come ho già detto, ho effettuato una serie di ricerche per poter vedere anzitutto se l'introduzione per via intradermica di dosi di queste sostanze provocasse o no alterazioni nel quadro ematico periferico, in secondo luogo se le eventuali variazioni avessero un particolare significato rispetto alla forma morbosa ed al relativo giudizio prognostico.

*Tecnica.* — A malato a digiuno ho eseguito la conta dei globuli bianchi, con striscio di sangue da cui, previa colorazione, ho ottenuto la formula leucocitaria e lo schema di ARNETH. Subito dopo ho praticato la introdermoreazione con una delle sostanze suddette (esoproteina, endoproteina, cere, polisaccaridi); per le esoproteine ho iniettato 1/10 di cc. alla diluizione di 1/500, 1/5.000, 1/50.000, cioè 1/5.000, 1/50.000, 1/500.000 di mg. di sostanza attiva; per le endoproteine 1/10 di cc. alla diluizione di 1/25, cioè 1/250 di mgr. di sostanza attiva; per le cere 1/10 di cc. alla diluizione di 1/500, cioè 1/500 di mgr. di sostanza attiva; per i polisaccaridi 1/10 di cc. alla diluizione di 1/500, cioè 1/5.000 di mgr. di sostanza attiva. Alla distanza di 24 e 48 ore ho fatto la lettura delle reazioni cutanee, la seconda e terza conta dei globuli bianchi, il secondo e terza striscio con le relative formule leucocitarie e schemi di ARNETH. Per la conta ho usato il contaglobuli Buerker; lo striscio è stato colorato col metodo May-Grünwald-Giemsa.

Riporto qui solamente i risultati ottenuti su 50 casi trattati con esoproteine (M.D.C.), su 25 casi trattati con cere (C.C.B.), su 25 casi trattati con endoproteine (P.C.B.), su 25 casi trattati con polisaccaridi (Pol. C.B.), (i singoli protocolli, che servirono in parte per la compilazione della tesi di specialità, sono depositati nel laboratorio di istopatologia dell'Istituto C. Forlanini).

*Risultati sui 50 casi trattati con esoproteine (M. D. C.) :*

A) Nei riguardi della intradermoreazione non si è osservato nulla di anormale ; infatti, ad eccezione di due casi, nei quali la reazione è stata negativa, e di un caso, in cui è stata dubbia, in tutti gli altri è risultata positiva nelle varie diluizioni, nei limiti normali. Ho scartato i tre casi suddetti.

Confrontando i risultati delle conte eseguite rispetto al maggiore o minore grado di reattività cutanea non si è potuto ritrovare nessun legame di causalità. Cioè, in altri termini, le eventuali variazioni in uno o l'altro senso della formula ematica sono indipendenti dallo stato di reattività cutanea esistente, in quel momento, nel soggetto.

B) Nel comportamento del numero dei leucociti alla distanza di 24h dalla intradermoreazione, ho trovato :

1° nel 51 % dei casi leucopenia. Non in tutti i casi, però, si è avuto una intensa leucopenia : in nove, la diminuzione dei leucociti è stata non molto accentuata.

2° nel 29 % dei casi leucocitosi. In 4 la leucocitosi però non è stata molto manifesta.

3° nel 19 % dei casi il numero dei leucociti è rimasto invariato.

C) Nella variazione del numero dei leucociti a distanza di 48h dalla intradermoreazione ho trovato :

1° che nei 24 casi in cui vi era stata leucopenia a 24h di distanza, in 7 la leucopenia persisteva ; in 9 il numero dei leucociti diminuiva ulteriormente.

2° che in sei casi si riscontrava leucopenia laddove, prima, alla distanza di 24h i leucociti o erano rimasti invariati (4 casi) o erano aumentati (2 casi).

3° persistenza della leucocitosi in 2 casi, accentuazione in altri due.

4° che in 4 casi si aveva leucocitosi laddove prima, alla distanza di 24h o vi era intensa leucopenia (2 casi) o invariato il numero dei leucociti (2 casi).

D) Comportamento dei linfociti in rapporto ai leucociti alla distanza di 24h :

1° nei 24 casi in cui vi era leucopenia, in 13 si aveva linfocitosi, in 11 linfopenia ;

2° nei 14 casi in cui vi era leucocitosi, in 6 si aveva linfocitosi ed in 8 linfopenia.

E) Comportamento dei linfociti in rapporto ai leucociti alla distanza di 48 h :

1° nei 16 casi in cui la leucopenia o persisteva o diminuiva ulteriormente, in 9 si aveva linfopenia, in 7 linfocitosi.

2° nei 6 casi in cui si riscontrava leucopenia alla distanza di 48h, si aveva linfopenia in 5, linfocitosi in un caso.

3° nei 4 casi in cui la leucocitosi persisteva od aumentava, in 1 caso si aveva linfopenia, in 3 linfocitosi.

4° in tutti i casi si riscontravano leucocitosi alla distanza di 48h, si aveva linfocitosi.

In ciò che è stato scritto (D) ed (E) è da notare che a distanza di 24h non vi è nessuna differenza apprezzabile nel reperto di leucopenia con linfopenia e con linfocitosi o di leucocitosi con linfopenia e con linfocitosi. Invece a distanza di 48h si riscontra una prevalenza di casi in cui si verifica leucopenia o leucocitosi che si associa rispettivamente a linfopenia o linfocitosi.

F) Nel comportamento degli eosinofili a 24h di distanza dalla intradermoreazione ho trovato:

1° nel 31,5 % dei casi eosinofilopenia. In rapporto ai leucociti si ottiene questa divisione: 7 casi con leucopenia; 4 con leucociti invariati; 4 con leucocitosi.

2° nel 38 % dei casi eosinofilia, e precisamente in 11 associata con leucopenia; 1 con leucociti invariati; 7 con leucocitosi.

3° nel 29,5 % dei casi il numero degli eosinofili costante e precisamente 14 casi, di cui 6 con leucopenia, 5 con leucociti invariati, 4 con leucocitosi.

G) Nel comportamento degli eosinofili a 48h di distanza dalla intradermoreazione ho riscontrato:

1° che fra i 15 casi in cui vi era stata eosinofilopenia a distanza di 24h, in 8 persisteva eosinofilia; in 3 il numero degli eosinofili diminuiva ulteriormente.

2° che in 4 casi si trovava eosinofilopenia laddove prima alla distanza di 24h gli eosinofili o erano aumentati (3 casi) od invariati (1 caso);

3° che tra i 18 casi in cui vi era eosinofilia alla distanza di 24h, in 4 l'eosinofilia persisteva; in 7 era aumentata;

4° che in 5 casi si aveva eosinofilia laddove prima alla distanza di 24h o si era avuto eosinofilopenia (2 casi) o il numero degli eosinofili era rimasto invariato (3 casi).

H) Confrontando le variazioni degli eosinofili con quella dei linfociti a 24h di distanza ho osservato:

1° che alcune volte l'eosinofilia era accompagnata da linfocitosi (19 casi) mentre altre volte era accompagnata da linfopenia (7 casi); solo in due casi i linfociti rimanevano invariati.

2° che nei casi ove si aveva eosinofilopenia, essa era accompagnata in 7 casi da linfopenia, in 6 da linfociti, in 2 i linfociti rimanevano invariati.

I) Confrontando le variazioni degli eosinofili con quella dei linfociti a 48h di distanza ho osservato:

1° che in 16 casi, ove vi era eosinofilia, si aveva linfocitosi in 7 casi; linfopenia in 9;

2° che in 15 casi, ove si aveva eosinofilopenia, si aveva linfopenia in 8 casi, linfocitosi in 7.

L) Rispetto alla formula di ARNETH non ho potuto riscontrare nessuna variazione di notevole entità. Infatti vi sono casi in cui insieme a leucocitosi

si ha uno spostamento a sinistra e ciò è ben spiegabile perchè si tratta eventualmente di una più rapida immissione in circolo di forme giovanili. Però, lo stesso fenomeno (spostamento a sinistra) l'ho riscontrato anche in casi in cui alla introduzione di tubercolina è susseguita un netto stato di leucopenia. L'interpretazione, in questo caso, è più difficile; occorre pensare che anche questo fenomeno debba essere messo in relazione con la stessa causa o serie di cause che provocano in alcuni soggetti leucopenia, e in altri leucocitosi. Siccome per altro nei primi abbiamo visto esservi il massimo numero di tubercolosi in stato più grave o per lo meno con processi tubercolari più attivi, è da pensare perciò, che si tratti di soggetti con persistente immissione in circolo di elementi leucocitari giovanili.

M) Confrontando le condizioni generali con i risultati su esposti e particolarmente con le variazioni numeriche di leucociti (naturalmente le condizioni generali vengono riportate al momento in cui si sono effettuate le ricerche) ho constatato quanto segue:

1° nei casi in cui vi è stata leucopenia, le condizioni generali per la maggior parte erano o tendevano ad una mediocrità;

2° nei casi con leucocitosi, le condizioni generali in tutti erano buone;

3° nei casi senza variazioni nella formula, le condizioni generali erano buone.

*Risultati ottenuti su 25 casi trattati con cere (C.C.B.):*

A) Nei riguardi della intradermoreazione ha ottenuto: reazione cutanea negativa in 9 casi; positiva in 13; dubbia in 3.

B) Comportamento dei leucociti alla distanza di 24h e 48h dalla intradermoreazione:

1° nell'88 % dei casi si è avuto leucopenia e precisamente in 22 casi. Solo in 9 casi, la leucopenia è stata evidente, nei rimanenti leggera. In 3 casi, nelle 48h successive alla intradermoreazione, la leucopenia si è accentuata. In tutti, ad eccezione dei 3 casi in cui i linfociti sono rimasti costanti, vi è stata linfocitosi.

2° in 3 casi si è avuto leucocitosi con linfocitosi, costituendo quindi il 12 %.

C) Comportamento degli eosinofili a 24h di distanza dalla intradermoreazione:

1° nel 64 % dei casi si è avuto eosinofilia e precisamente in 16 casi; tutti quanti con leucopenia;

2° nel 36 % dei casi si è avuto eosinofiloopenia e precisamente in 9 casi di cui, 3 con leucocitosi, gli altri 6 con leucopenia. Rispetto ai linfociti, in tutti i casi con eosinofilia si è avuta linfocitosi. In 6 casi la eosinofiloopenia è accompagnata da linfocitosi. In 3 casi i linfociti erano invariati.

D) Ho notato che vi è stata una certa corrispondenza in alcuni casi già trattati con esoproteine. Infatti, in dodici casi trattati in precedenza con le esoproteine si è notato, così come vi era stata prima, leucopenia.

*Risultati su 25 casi trattati con endoproteine (P.C.B.) :*

A) La intradermoreazione nei 25 casi è stata in tutti nettamente positiva.

B) Per ciò che riguarda il comportamento dei leucociti ho avuto ;

1° 52 % dei casi con leucopenia. La leucopenia è stata lieve in 7 casi ; massima alla distanza di 48h dalla intradermoreazione in 2 casi.

La leucopenia è stata accompagnata da linfocitosi in 5 casi, da linfopenia in 7 casi.

2° 28 % dei casi con leucocitosi. In tutti si è avuta linfopenia.

3° 20 % dei casi col numero dei leucociti costante.

C) Comportamento degli eosinofili :

1° 40 % dei casi con eosinofilia ; in 2 casi con leucocitosi, in due con leucopenia, in 6 con leucociti costanti.

2° 52 % dei casi con eosinofilia e precisamente in 10 casi, di cui 5 con leucocitosi, il rimanente con leucopenia ;

3° in 2 casi ho trovato gli eosinofili costanti costituendone l'8 %.

*Risultati su 25 casi trattati con polisaccaridi (Pol. C.B.) :*

A) Riguardo alla intradermoreazione ho trovato : in 10 casi reazione cutanea positiva ; in 15 negativa.

B) Comportamento dei leucociti :

1° in 5 casi, vi è stata leucopenia con linfocitosi, costituendone il 20 % ;

2° nell'80 % dei casi si è avuto leucocitosi e precisamente in 20. In 5 casi una lieve leucopenia si è verificata a 48h di distanza dalla intradermoreazione. I leucociti in 10 casi sono rimasti costanti ; negli altri 10 sono aumentati.

C) Comportamento degli eosinofili : in tutti i casi, tranne 5, in cui non sono stati riscontrati eosinofili, si è avuto eosinofilia.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE.

1° Con l'iniezione intradermica di dosi di 1/5.000, 1/50.000, 1/500.000 di mgr. di esoproteina attiva del bacillo di Koch si ottiene dopo 24 h in soggetti tubercolosi, in un certo numero di casi (29 %) leucocitosi ; in altri (51 %) leucopenia ; variazioni numeriche che persistono alla distanza di 48h dalla intradermoreazione.

2° Tali variazioni non sono in rapporto con lo stato di reattività cutanea dei soggetti.

3° A preferenza la leucocitosi interviene in soggetti tubercolosi perfettamente stabilizzati ed in buone condizioni generali ; la leucopenia in soggetti, se pure in condizioni generali buone, però con forme cliniche tubercolari più attive.

4° Il fenomeno leucopenico, allorchè si verifichi, è accompagnato indifferente da linfopenia o linfocitosi.

5° In un certo numero di casi si può riscontrare una concomitanza di eosinofilia con leucopenia.



Tali constatazioni fanno pensare che, nei soggetti tubercolosi, con focolai tubercolari attivi, l'iniezione di esoproteina provochi dei fenomeni del tutto paragonabili a quelli che si accompagnano alla crisi emoclasica di D'AMATO, fenomeni che non sono reperibili allorché i soggetti abbiano raggiunto una stabilizzazione notevole delle loro condizioni locali e generali.

6° La frazione polisaccaride, anche quando provochi reazioni cutanee, non suscita nessuna alterazione nella formula ematica.

7° La frazione endoproteica pare che sia capace di suscitare le medesime alterazioni nella formula ematica come la esoproteica.

8° La frazione cerosa provoca invece con grande maggioranza leucopenia con linfocitosi.

### BIBLIOGRAFIA

- 1 - BELLONI: « La Clinica Pediatrica » 1930, 5, 70.
- 2 - CARELLA e VENDITTI: « Difesa contro Tbc. » 1938, 9, 470.
- 3 - COSTANTINI E.: « Rivista di Patologia e Clinica della Tbc. », anno XVI.
- 4 - COSTANTINI E.: « Rivista di Patologia e Clinica della Tbc », anno XVI.
- 5 - DADDI, MORELLINI: « Annali Istituto C. Forlanini » 1939.
- 6 - DADDI, PANÀ « Annali Istituto C. Forlanini » 1939.
- 7 - DADDI, PANÀ: « Annali Istituto C. Forlanini » 1940.
- 8 - DADDI, PANÀ: « Annali Istituto C. Forlanini » 1941.
- 9 - DUMONT e STOCKMANN: « Schweiz. Med. Wochenschr. » 1934, 64, 157.
- 10 - GAFÀ e NICASTRO: « Clin. Med. Ital. » 1937, 68, 353.
- 11 - LEITNER: « Ztschr. Tbc. » 1935, 772, 343; 1932, 66, 226.
- 12 - LEITNER: « Beitr. Tbc. » 1929, 73, 251; 1931, 78, 331.
- 13 - MELODIA: « Med. Infant. » 1934, 12, 281.
- 14 - MORELLI, DADDI, CATTANEO: « Annali Istituto C. Forlanini » 1937.
- 15 - ORICCHIO: « Annali Istituto C. Forlanini » 1942.
- 16 - SPINA: « Annali Istituto C. Forlanini » 1940.
- 17 - TUCCI: « Pathologica » 1942, 610, 34.

231138

