Mbic B71/59

Istituto « Carlo Forlanini »
Clinica Tisiologica della Università di Roma
Direttore: Prof. E. Morelli

S. SAVARINO

BIBLIOTECA MEDICA STATALE ROMA

REATTIVITA' CUTANEA DEI TUBERCOLOSI ALLA INIEZIONE INTRADERMICA DELLE CERE ESTRATTE DAL CORPO DEI B. DI KOCH.

Estratto da Annali dell'Istituto « Carlo Forlanini »
Numero unico 1944, pag. 42

ROMA
TIPOGRAFIA OPERAIA ROMANA
Via Emilio Morosini, 17
—
1945

Istituto « Carlo Forlanini »
Clinica Tisiologica dell'Università di Roma
Direttore: Prof. E. Morelli

REATTIVITÀ CUTANEA DEI TUBERCOLOSI ALLA INIEZIONE INTRADERMICA DELLE CERE ESTRATTE DAL CORPO DEI B. DI KOCH.

S. SAVARINO

Recenti esperienze di Daddi (1) hanno messo in evidenza la possibilità di stimolare artificialmente nelle cavie sane, con ripetute iniezioni di cere estratte dal corpo dei b. di Koch di sciolte in olio, un allergia di tipo tubercolinico che si rende rapidamente e manifestamente apprezzabile anche senza il successivo intervento di una infezione tubercolare.

D'altra parte precedenti esperienze di Tytler (2) avevano dimostrato che mentre non era possibile provocare in animali sani la comparsa della ipersensibilità alla tubercolina mediante la somministrazione anche prolungata di proteine tubercolari sciolte, tale ipersensibilità si sviluppava col trattamento mediante proteine disseccate incorporate in cera d'api ed iniettate sottocute ed in peritoneo.

I risultati delle esperienze di questi AA. ci mostrano in definitiva che le cere e le proteine tubercolari, somministrate in forma atta ad un intimo ed esteso contatto con i tessuti ed ad un loro continuo e progressivo riassorbimento, sono capaci di suscitare uno stato allergico tubercolinico.

Se le propretà tubercoliniche cutireattive delle proteine tubercolari sono ben note, meno conosciute da questo punto di vista, sono le cere del b. di Koch, nonostante che, considerata la loro proprietà allergizzante, si potesse presumere anche una loro proprietà reattiva.

Esiste in proposito un lavoro di Cappelli (3) il quale servendosi di frazioni lipoidee del b. di Koch, isolate nel nostro Istituto da Cattaneo, ha studiato il comportamento clinico-istologico delle reazioni cutanee da loro provocate tanto in individui affetti da varie forme di tubercolosi, tuberculidi e paratubercolosi della pelle e delle mucose, che negli animali artificialmente infettati con b. di Koch.

Per quanto riguarda le cere, l'A. riferisce che iniettando intradermicamente cc. 0,20 di una sospensione 1/200, preparata mediante polverizzazione meccanica di esse la più fine possibile seguita da un energico sbattimento con soluzione fisiologica, circa 24 h. dopo si assiste alla comparsa, nel punto di inoculazione, di una papula-nodo dura circondata da un alone eritematoso che successivamente va incontro a fusione necrotico purulenta con l'apertura all'esterno a tipo di pustola e secrezione di materiale puroloide. Dopo qualche

giorno l'ulcera comincia a detergersi ed in un tempo variabile tra i 10 ed i 30 giorni, a seconda della intensità della reazione, si arriva alla guarigione.

Anche nella tubercolosi sperimentale degli animali s'osservano fenomeni dello stesso tipo per quanto molto meno intensi e, contrariamente a quanto s'osserva nell'uomo, con scarsa tendenza alla ulcerazione.

Per quanto riguarda poi il comportamento delle diverse frazioni lipoidee, l'A. mette in evidenza come le cere sono state quelle che hanno dimostrato una maggiore capacità cutireattiva, capacità posseduta in scala molto minore anche dai fosfatidi e praticamente nulla per i lipoidi acetone solubili.

* * *

Su queste basi e nell'ambito delle nostre ricerche sull'azione biologica della frazione cerosa del b. di Koch, abbiamo voluto vedere se anche le cere come le proteine ed i polisaccaridi, le proprietà tubercoliniche delle quali sono state ampiamente studiate nel nostro Istituto principalmente da CATTANEO, DADDI, PANÀ, fossero dotate del potere di rivelare l'allergia specifica attraverso le reazioni tubercoliniche.

Per le nostre ricerche ci siamo serviti del metodo allergometrico a dosi scalari, in quanto ci interessava in modo particolare mettere in evidenza quale fosse la dose minima di cere tubercolari capace di provocare la reazione cutanea. Abbiamo iniettato intradermicamente nella faccia palmare dell'avambraccio di soggetti con infezione tubercolare in atto e di soggetti senza infezione tubercolare attiva cc. 0,10 delle diluizioni 1/50 – 1/100 – 1/1000 – 1/2500 corrispondenti ad 1/500 – 1/1000 – 1/10000 – 1/25000 di mgr. di cere, quantità queste che preventive ricerche orientative ci avevano rivelato le più adatte al nostro scopo.

Le diluizioni sono state allestite da una finissima, praticamente e definitivamente stabile, sospensione acquosa di cere tubercolari, preparata secondo un accorgimento tecnico di DADDI. Per la preparazione di tale sospensione abbiamo usato cere estratte dal ceppo tubercolare umano H. 126 secondo il procedimento originale di CATTANEO.

Per poter poi confrontare il potere cutireattivo delle cere con quello delle proteine M. D. C. ter. che, come è ormai noto, sono sostanze ad altissima ed esattamente dosabile attività tubercolinica, abbiamo praticato, in ogni caso, nell'avambraccio opposto, parallelamente all'intradermo-reazione con cere quella con M. D. C. ter.

I malati sui quali veniva praticata la ricerca allergometrica, sono stati controllati cominciando dalla prima mezz'ora e successivamente ogni 2 ore fino alla 24ª ora e quindi ogni 24 ore per cinque giorni, in tal modo ci è stato possibile controllare la velocità di insorgenza della reazione nella fase crescente e quella di regressione nella fase decrescente. Come per l'M. D. C. ter., abbiamo considerato positive quelle reazioni che tra le 24 e le 48 ore avevano formato una papula di diametro minimo non inferiore agli 8 mm.

Abbiamo preso in esame 80 pazienti affetti da diverse forme di tubercolosi polmonare, in alcuni casi anche con localizzazioni laringee, e di tubercolosi extrapolmonare, per controllo 20 soggetti senza tubercolosi in atto.

Presentiamo in sintesi nelle tabelle seguenti i valori allergometrici ottenuti comparativamente con le cere e con l'M. D. C. ter., tanto nei confronti dei tubercolosi che dei soggetti senza tubercolosi in atto.

TABELLA I.

Reattività cutanea all' M. D. C. ter.			Reattività cutanea alle cere del b. Koch.											
Diluiz. M. D. C.	Casi		1/50		1/100		1/500		1/1000		1/2500		Anergici	
1/5000	15	III	—	—	—	—	1	—	1	—	—	—	13	III
1/10.000 . . .	17	II	1	I	2	—	2	—	2	—	—	—	10	I
1/25.000 . . .	22	VI	4	—	—	III	2	—	5	—	—	—	11	II
1/50.000	6	I	1	—	—	I	1	—	3	—	—	—	1	—
1/100.000 . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Anergici . . .	6	II	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	6	II
Totali casi . .	66	XIV	6	I	2	IV	6	I	11	—	—	—	41	8
Totali casi esaminati . . .	80		7		6		7		11		—		49	

N. R. Casi di tbc. extrapolmonare.

TABELLA II (controlli)

Reattività cutanea alle cere del b. Koch.				
1/50	1/100	1/500	1/1000	Anergici
3	—	—	—	17

Dall'esame dei dati esposti risulta come il 61,2 % dei casi esaminati non presentassero alcuna reazione cutanea alle cere: di essi solo il 10 % erano anergici all'M. D. C. ter. mentre gli altri presentavano tutti un grado di reattività cutanea compresa entro i limiti della reattività specifica dei malati con processi tubercolari in atto.

Nei casi invece per i quali s'è avuta reazione positiva alle cere, abbiamo riscontrato, per le diverse diluizioni, le seguenti percentuali di positività: 8,7 % per la diluizione 1/50; 7,6 % per la diluizione 1/100; 8,7 % per la diluizione 1/500; 13,7 % per la diluizione 1/1000.

Dei soggetti senza tubercolosi in atto solo l'1,5 % ha presentato reazione positiva alla massima concentrazione di cere da noi usata, tutti gli altri invece non hanno presentato reazione cutanea.

Per quanto riguarda il tipo della reazione, possiamo dire che nella maggior parte dei casi è stata papulosa od a ponfo, solo in qualche raro caso abbiamo constatato il comparire di reazioni eritematose.

Abbiamo inoltre notato che i fenomeni reattivi si sono sempre manifestati dopo almeno 10 ore, raggiungendo il massimo d'intensità verso la 48ª ora per poi regredire gradatamente durante la 3ª e la 4ª giornata, residuando infine, nel maggior numero dei casi, solo un infiltrazione leggermente arrossata della zona cutanea dove s'era avuta la manifestazione reattiva.

In tutti i casi positivi la reazione aumentava d'intensità proporzionalmente al crescere della concentrazione della sospensione di cere iniettata.

La differenza esistente tra le manifestazioni cutireattive descritte da CAPPELLI e le nostre, crediamo sia riferibile oltre che alla diversità delle dosi di cere iniettate anche alla diversa tecnica usata per l'allestimento delle sospensioni delle cere stesse.

Infatti mentre la sospensione preparata dal CAPPELLI conteneva grammi uno di cere in cc. 200 di soluzione fisiologica, la più concentrata delle nostre sospensioni in cc. 50 di soluzione fisiologica contiene milligrammi uno di cere.

Inoltre considerando che la tecnica usata dal CAPPELLI per l'allestimento della sospensione, consisteva in definitiva nella dispersione meccanica in veicolo idrico di una sostanza insolubile in acqua, e che per tanto nella sospensione erano presenti particelle di sostanza relativamente grossolane, si può ammettere come molto probabile che le imponenti manifestazioni cutireattive provocate dall'iniezione intradermica di tale sostanza siano, almeno in parte, riferibili alla azione di corpo estraneo esercitata dalle particelle di cera più grossolane presenti nella sospensione.

Per quanto riguarda un'eventuale correlazione tra risposta reattiva alle cere ed all'M. D. C., non crediamo si possa stabilire alcun rapporto, in quanto pur avendo la maggior parte dei soggetti che hanno reagito alle più alte diluizioni delle cere reagito anche ad alte diluizioni di M. D. C., circa il 50 % dei casi anergici alle cere reagivano invece all'M. D. C.

Riguardo le diverse forme e localizzazioni tubercolari appariva evidente che le forme di tubercolosi extrapolmonare reagivano alle cere molto meno di quelli di tubercolosi polomonare.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE.

Le nostre prove hanno messo in evidenza come le sospensioni finissime di cere in acqua, iniettate intradermicamente, mentre negli individui normali praticamente non provocano alcuna reazione, in una rilevante percentuale di tubercolosi stimolano, anche se iniettate in dosi minime, una netta reazione cutanea a tipo tubercolinico.

Depone per la specificità della reazione la sua caratteristica modalità d'insorgenza e di regressione, infatti abbiamo messo in evidenza come i fenomeni locali raggiungono il massimo d'intensnità circa dopo 48 ore e quindi decrescano lentamente, mentre nei tubercolosi le reazioni provocate da sostanze aspecifiche, raggiungono il massimo della loro intensità entro le prime 24 ore e quindi molto rapidamente regrediscono.

Un altro dato positivo per la specificità della reazione ci viene fornito da parallele ricerche di LUCCHESI (4) e di ORICCHIO (5) che hanno rispettivamente ricercato, con tecnica identica alla nostra ed in casi di tubercolosi corrispondenti, il potere cutireattivo rispettivamente dei fosfatidi e dei lipoidi acetone solubili estratti da CATTANEO dal b. di Koch.

Entrambi questi AA. hanno adoperato per le loro ricerche sospensioni di

partigeni preparate con la stessa tecnica di DADDI ed in nessun caso hanno ottenuto reazioni positive a diluizioni maggiori di 1/50 pari quindi ad 1/500 di mm. di sostanza attiva.

È per queste considerazioni che, pur tenendo nel dovuto conto il fatto ormai ampiamente comprovato che nei tubercolotici si stabilisce un aumento della sensibilità cutanea in genere, crediamo poter avanzare l'ipotesi che le cere estratte dal b. di Koch posseggono nei confronti dei tubercolosi una discreta capacità cutireattiva specifica.

Tale potere cutireattivo specifico comunque, non si esplicherebbe uniformemente neppure nei confronti di forme tubercolari corrispondenti, fatto questo che crediamo si debba mettere in rapporto a particolari condizioni di sensibilizzazione individuale verso questo od altri partigeni del b. di Koch.

RIASSUNTO

L'iniezione intradermica della frazione cerosa estratta dal corpo dei b. di Koch, può provocare nei tubercolosi un evidente reazione cutanea a tipo tubercolinico.

BIBLIOGRAFIA

(1) DADDI. — « Ann. Ist. Forlanini », a. 6, 289, 1942.
(2) TYTLER. — Monografia in « System of Bacteriology », London, His Majesty's Stationery Office, 5, 1930.
(3) CAPPELLI. — « Il Dermosifilografo », a. 16, 363, 1941.
(4) LUCCHESI. — « Ann. Ist. Forlanini ». a. 7, 547, 1943.
(5) ORICCHIO. — « Ann. Ist. Forlanini ». a. 8, 1944.

351131