

REACCIONS TUBERCULÍNIQUES

CUTANIES

per

J. DARDER RODÉS

Tots vosaltres coneixeu el síndrome clínic de la hipersensibilitat a la tuberculina, síndrome clínic que de vegades, qui sab si per sòrt o per desgracia del malalt, adquireix proporcions verament formidables, com en alguns casos que en aquest moment recordo. No és ocasió oportuna ni és la meua intenció descriure-us detalladament aquests casos des de'l punt de vista clínic. Solament us diré que en un d'ells, que estava hospitalitzat i portava una petitíssima lesió, aparegué una reacció febril intensíssima, amb gran mal de cap, deixament, disnea, tos, oligúria i albuminúria, consecutivament a la injecció d'una dècima de cm. de A⁶⁴ TBK.

A l'altra malalta li sobrevingué l'hipersensibilitat amb motiu d'un embarç. Va reaccionar amb igual energia amb una dosi petitíssima de tuberculina, si bé l'estat d'hipersensibilitat fou poc persistent.

A l'altra, i darrera, malalta — i de pas us faig notar que en els tres casos se tracta de dones — afectada de tuberculosi ganglionar, la temperatura va passar de 40°, amb gran cefalàlgia, sensació de deixament, dolors erràtics i una erupció de toxi-tubercúlides generalitzada i

especialment abundosa al voltant dels llavis, tot consecutivament a una injecció de $\frac{2}{10}$ de A¹⁰²⁴ TBK.

Respecte de les toxi-tubercúlides, m'havia oblidat consignar que també es presentaren en els dos casos primerament exposats.

Com veieu, no és exagerada l'afirmació de què els fenòmens d'hipersensibilitat adquireixen devegades unes proporcions verament extraordinàries, a la més insignificant temptativa de tuberculinització.

Ara bé, ¿com explicar-nos aquests fets? Sabeu que Wolff-Eisner en la seva teoria tuberculínica considera de la mateixa importància que el factor lític el factor hipersensibilitat, es a dir, la reacció individual de l'organisme respecte a la tuberculina lisinitzada. En Sahli no admet l'hipersensibilitat al costat de l'acció lítica, ja que amb aquesta i sense necessitat de cap altre factor poden explicar-se tots els fenòmens de l'efecte de la tuberculina. Aquesta hipersensibilitat individual, histogènica, és a dir, lligada a un estat de reactivitat especial dels teixits i independent de tot factor humoral, s'assembla a la descrita per Behring en els cavalls immunitzats amb toxina tetànica. S'observa amb bastanta freqüència que aquests, malgrat el gran poder antitòxic de la seva sang, moren de resultes d'una injecció de toxina tetànica quelcom superior a la que correspon a dit poder antitòxic; aquest excés de toxina és, no obstant, molt inferior a la dosi que mata el cavall normal. Aquesta sensibilitat exagerada és, per tant, de caràcter purament histogènic. Per a En Sahli no és necessari admetre dita explicació en la tuberculosi, si s'accepta la teoria de Wolff-Eisner. En Sahli diu que la hipersensibilitat a la tuberculina i als bacills vius s'explica perfectament per l'elevat poder lític de l'individu; grans quantitats de tuberculina són ràpidament lisinitzades i es presenten els fenòmens reaccionals anormalment intensos.

Per a En Sahli, doncs, lo mateix la sensibilitat que la hipersensibilitat (la diferencia és sols quantitativa) són degudes, senzillament, a la quantitat de lisina que poseeix l'organisme.

Confesso que des que em dedico a l'estudi d'aquests importantíssims problemes, m'ha sugestionat la idea de la preponderancia i fins de la exclusivitat del factor histogènic. En prova d'això, recordo lo publicat en el meu treball «Tuberculinoterapia» (revista «Therapia» del 15 de janer d'aquest any, *Part teórica*) on exposo la meua humil opinió sobre aquesta qüestió.

Aquesta idea me fou encara més simpàtica a l'enterar-me dels treballs d'en Bruno Bloch publicats a la «Medizinische Klinik», número del 20-XII-1908.

Aquest autor ha demostrat que en les afeccions tricoftiques se produeix una hipersensibilitat a la inoculació cutania de tricofitina completament anàloga a la hipersensibilitat tuberculínica. Lo més interessant del cas és que dita hipersensibilitat se pot transmetre a un individu normal per medi de la transplantació de trossos de pell extirpats. En dits fragments l'hipersensibilitat se conserva durant molt temps, lo qual sembla que solament pot explicar-se per la sensibilitat histogènica.

He dit i repeteixo que em sugestionava vivament l'idea de l'exclusivitat o proponderancia del factor histogènic en l'interpretació de la reacció tuberculínica.

En efecte, a l'observar atentament qualsevol dels malalts hipersensibles extraordinaris que us he citat, un no pot dependre's de l'idea de què en aquell organisme que reacciona tan brutalment a una dosi irrisoria de tuberculina, hi ha quelcom inexplicable, misteriós, independentment del factor lític. Jo no podia o m'era molt dificultós comprendre com una dosi petitíssima de tuberculina produeix els fenòmens coneguts de l'hipersensibilitat en un

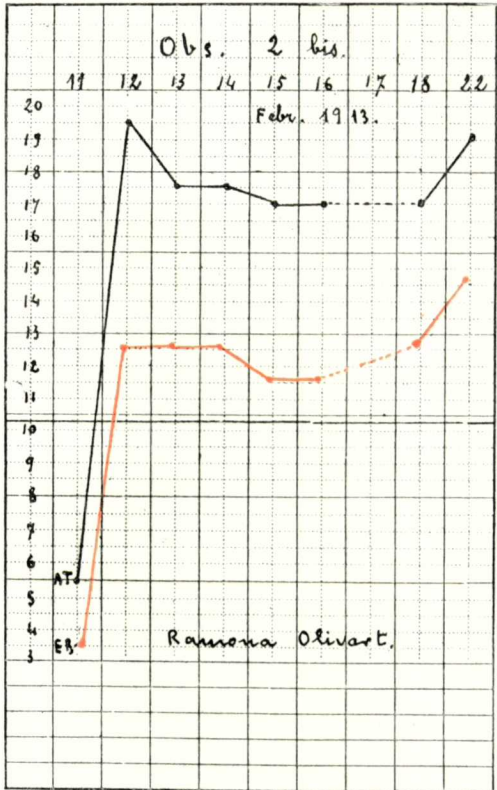
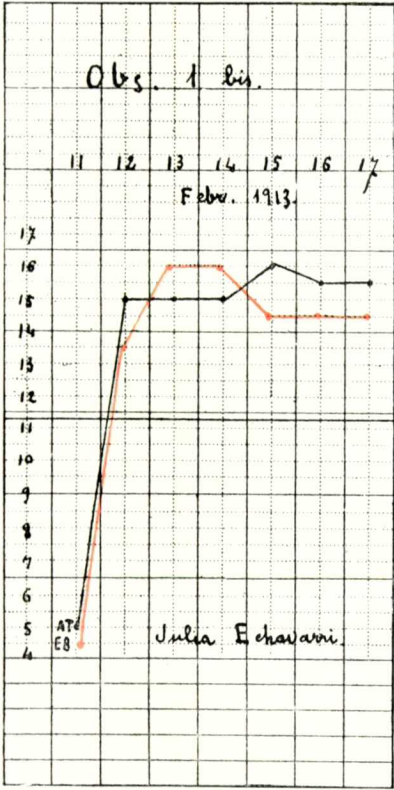
individu, mentre en un altre (individu no hipersensible o poc sensible) no els produeix en absolut, suposant, com és lògic suposar, que en ambdós individus tota la dosi ha sigut lisinitzada.

Com veieu, jo'm movia dintre de meres suposicions i així no era fàcil que arribés a treure res en clar. Era precís que m'imaginés algún modo experimental per a treure'n alguna conclusió una mica ferma o al menys una orientació més ben dirigida.

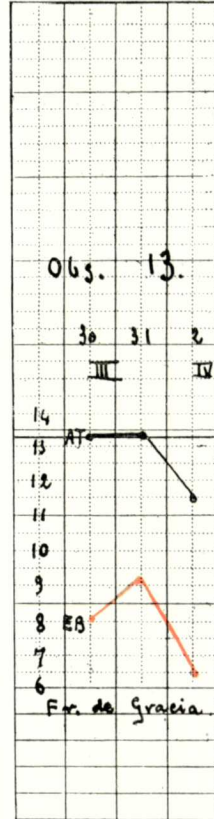
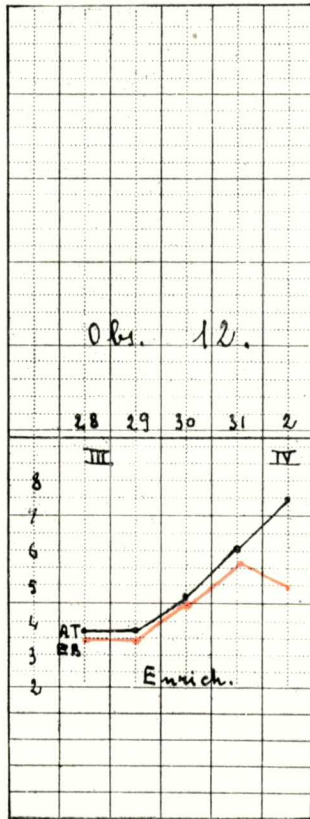
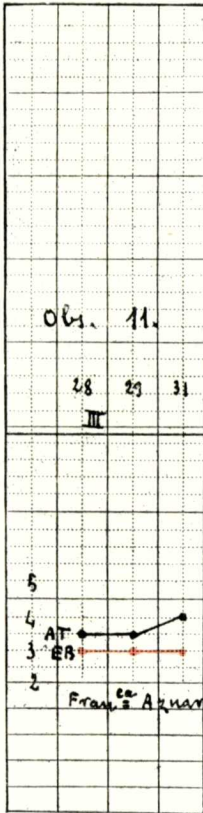
Vaig pensar amb les reaccions tuberculíniques cutànies, que, per a aquest cas concret, tenen l'immença ventatja d'ésser totalment inofensives pel malalt.

Me vaig fer la següent reflexió: si a un individu li faig al mateix temps i a la mateixa regió (cara anterior de l'avantbraç) una Pirquet amb AT pura i una altra amb EB pura — fixeu-vos que escullo dos preparats *quantitativament* ben oposats — lògicament pensant me deia jo, ha de sortir una reacció més grossa en el punt de la inoculació de la EB que en el de l'AT, ja que en el punt de l'inoculació de l'EB poso a la pell en conflicte amb un producte d'un gran potencial tòxic. Així ho creia jo a priori, pensant-me que el factor histogènic era el preponderant.

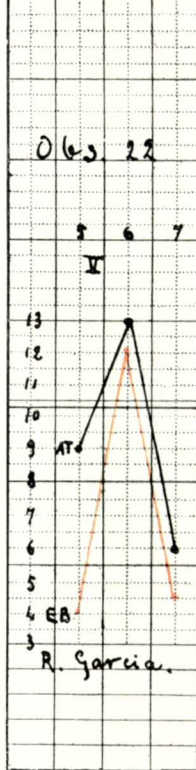
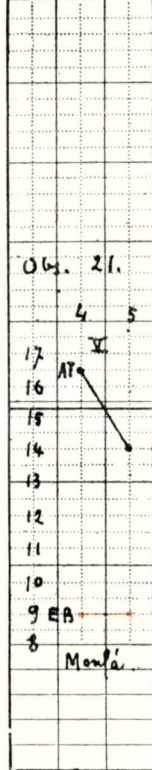
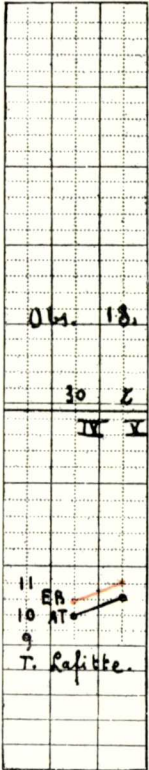
Ara veureu lo que l'experimentació em va ensenyar. Abans d'exposar-vos els resultats que he obtingut, us tinc de fer algunes aclaracions. Les gràfiques que presento són quasi totes de malalts que vénen al Dispensari. No us estranyeu al veure'n alguna de trencada o amb pocs dies d'observació, perquè molts d'aquests malalts no obeeixen com haurien de fer-ho les indicacions que se'ls dona. Per altra banda, tampoc sorprengui no veure del tot acabades les gràfiques més completes, ja que les reaccions cutànies al disminuir d'extensió, es dir, al minvar de positivitat, presenten els límits confosos amb els dels dies



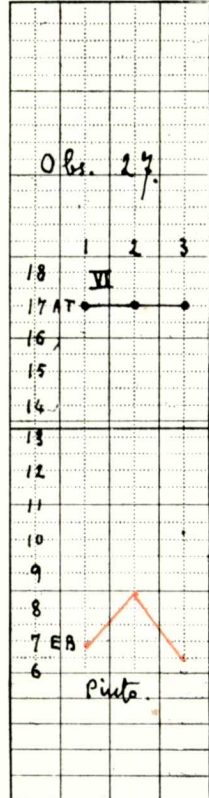
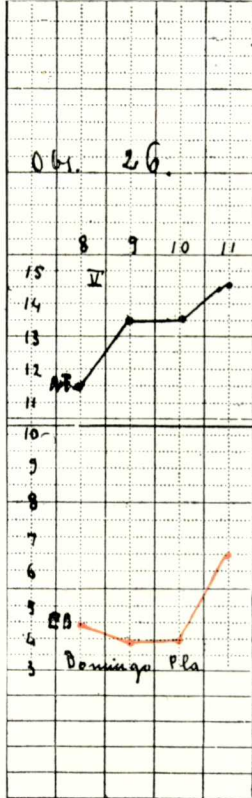
J. Darder.



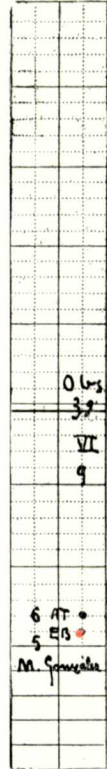
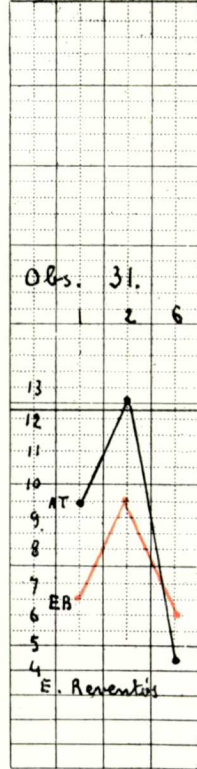
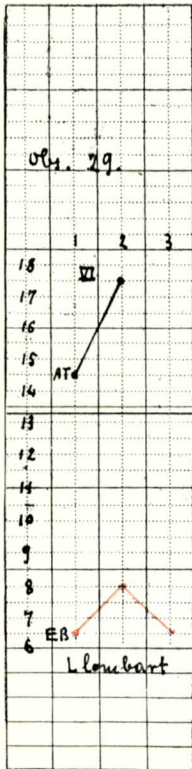
J. Darder.

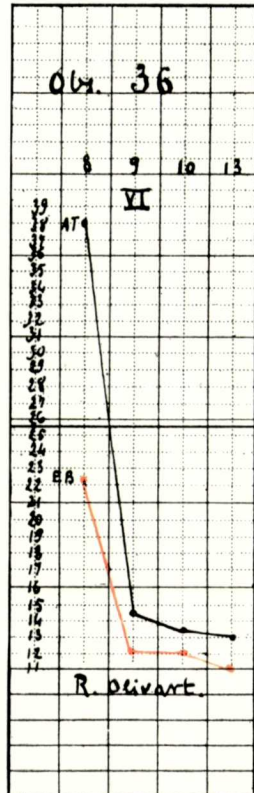
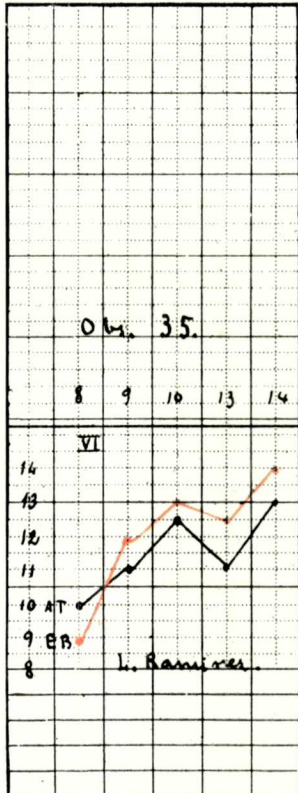
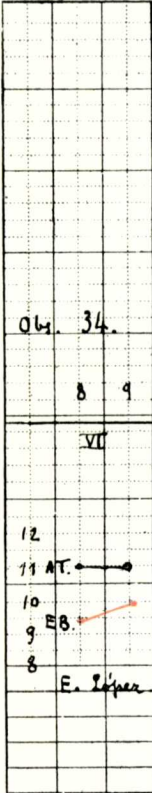


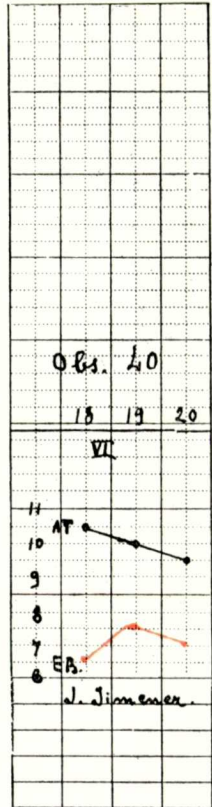
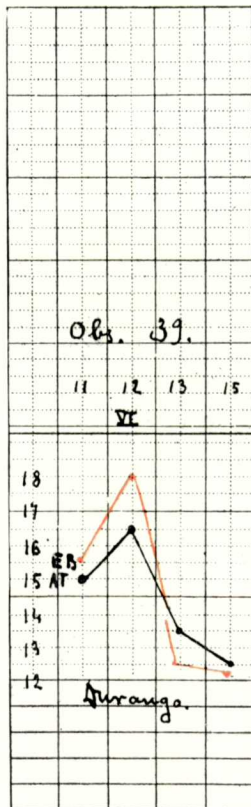
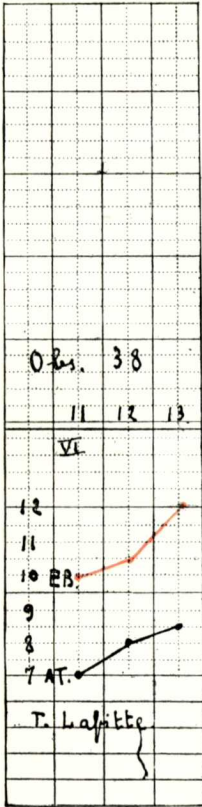
J. Darder.

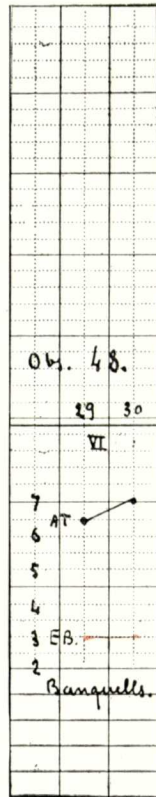
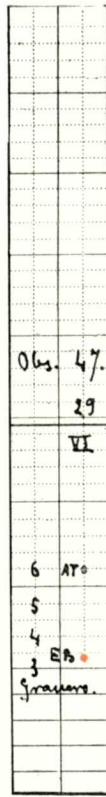
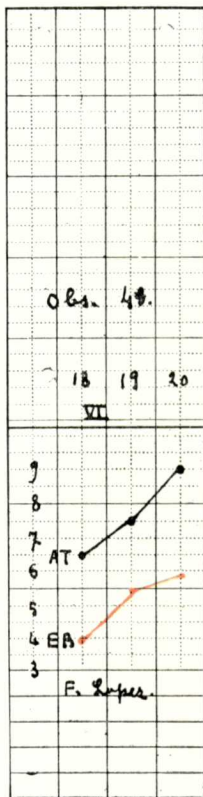
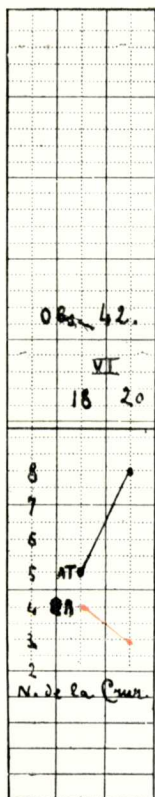
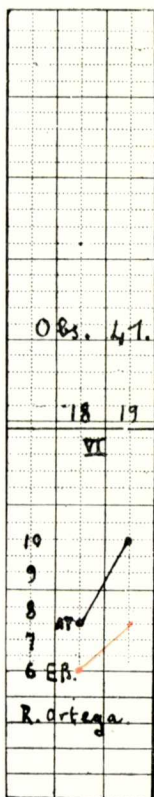


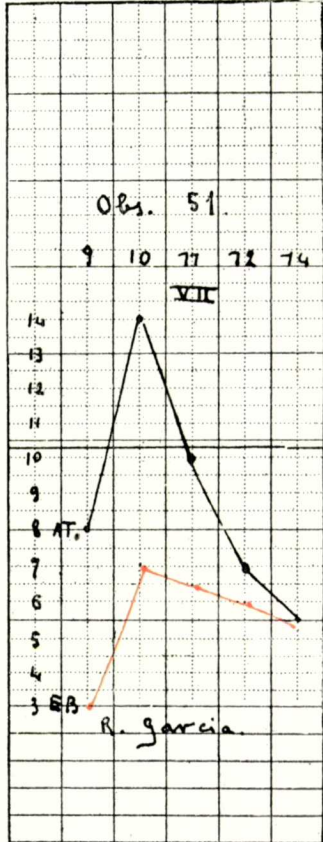
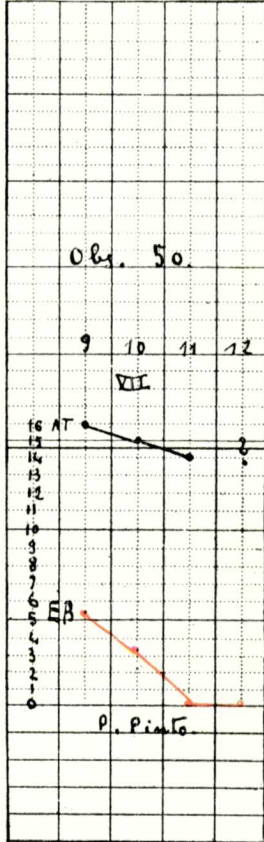
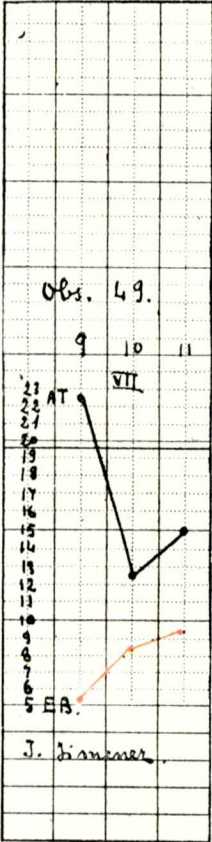
J. Darder.

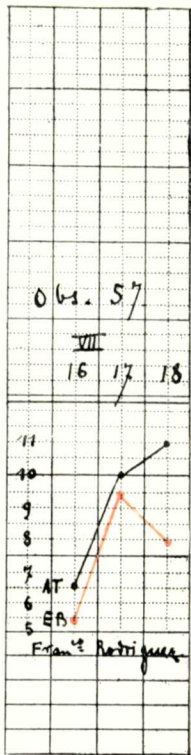
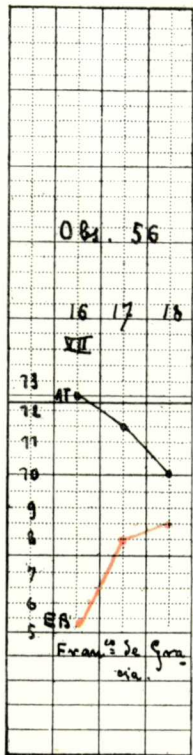
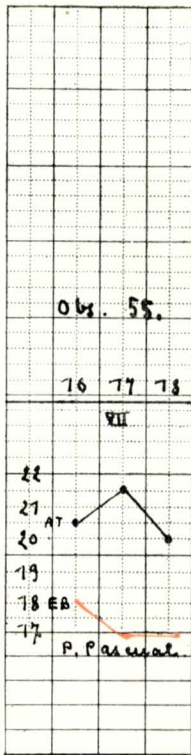
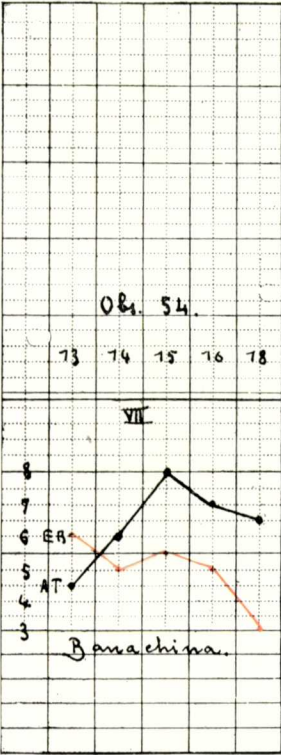




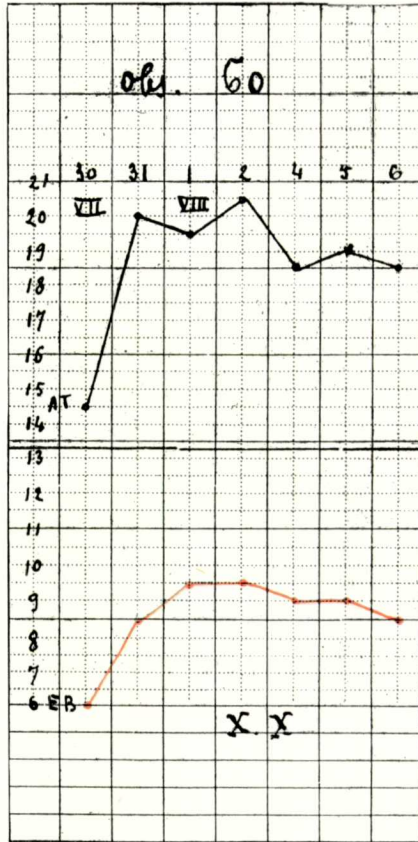
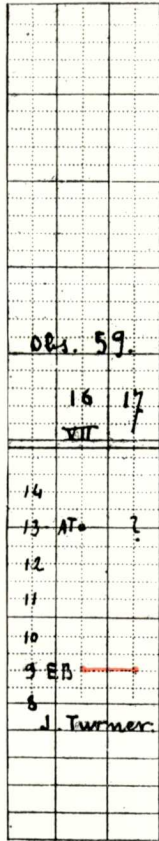
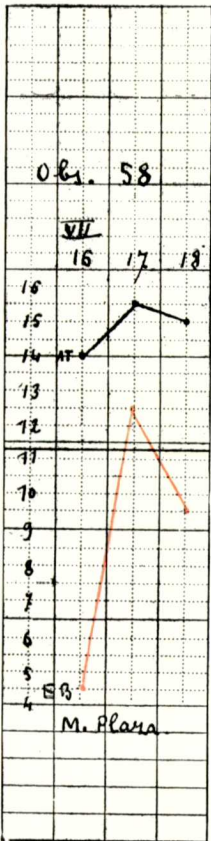


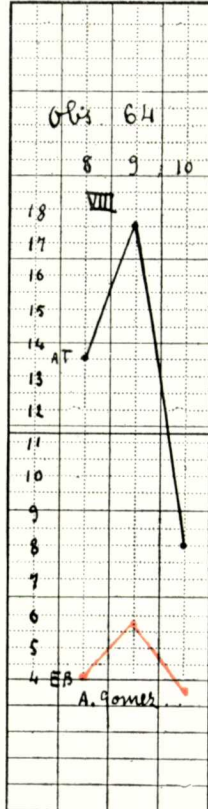
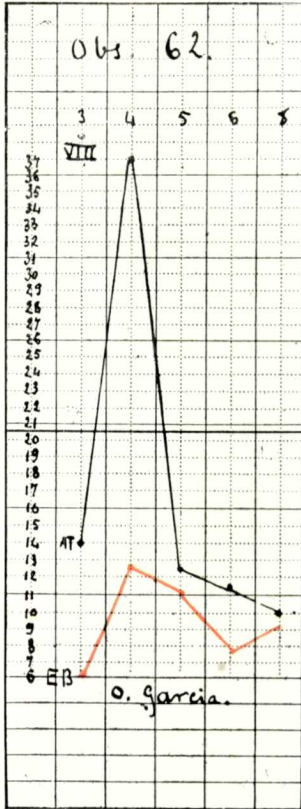
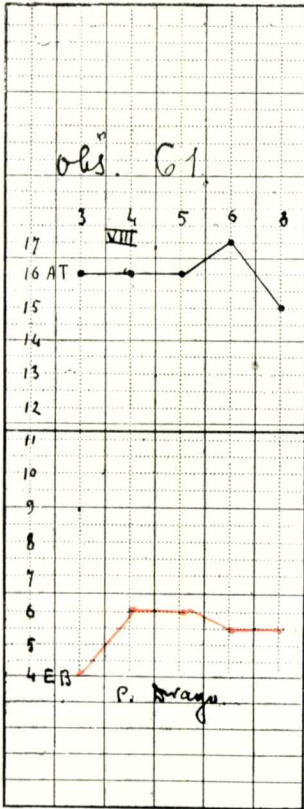


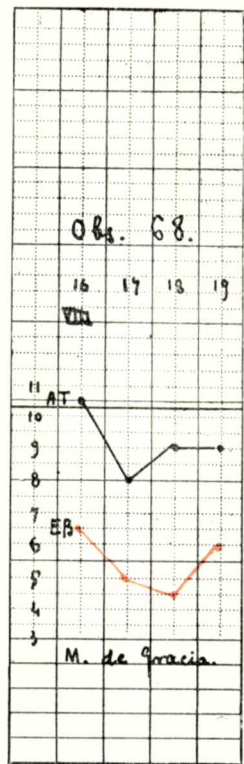
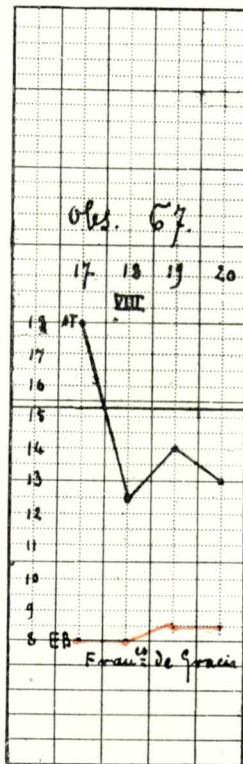
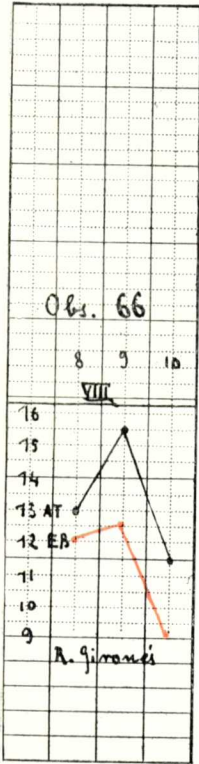
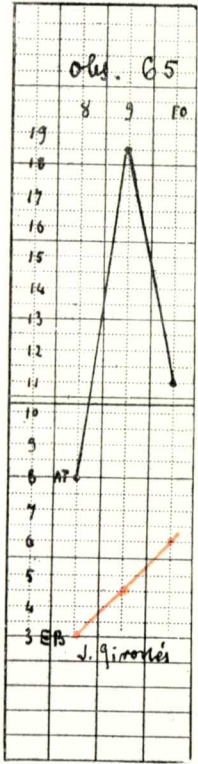


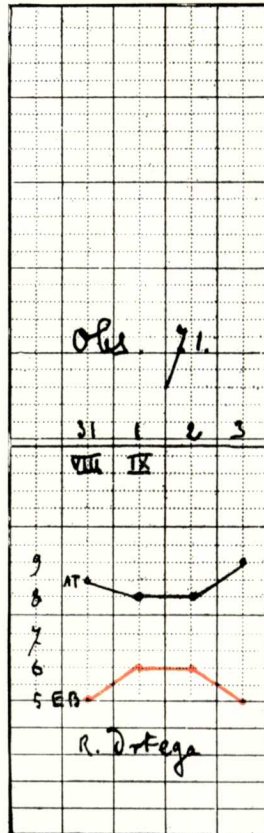
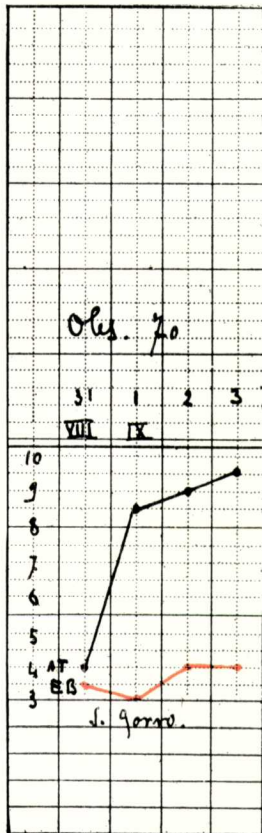
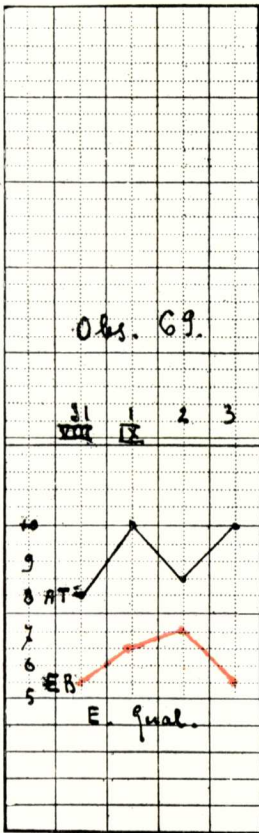


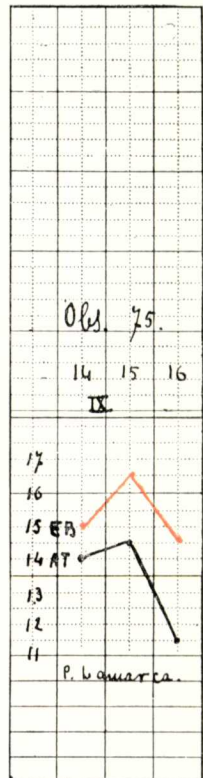
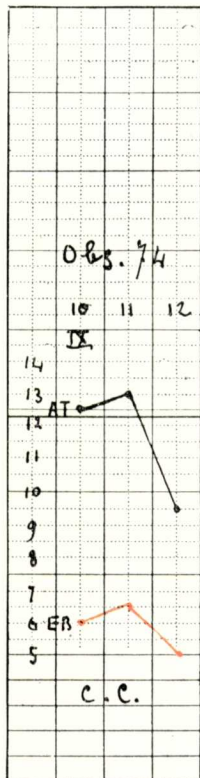
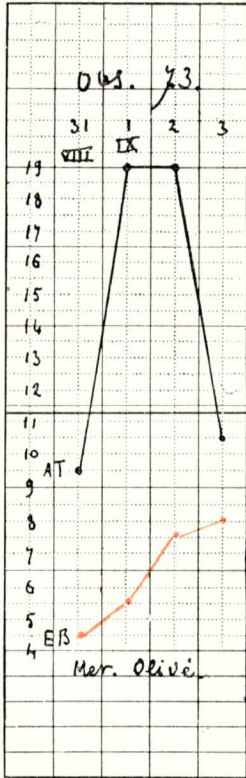
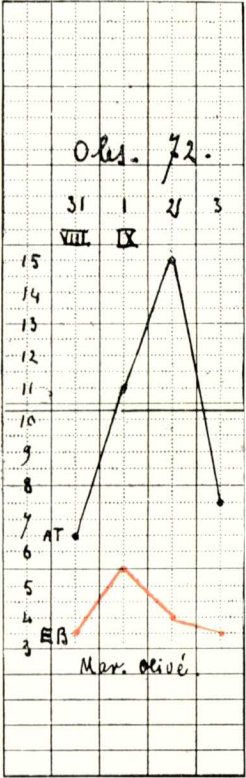
J. Dardav.

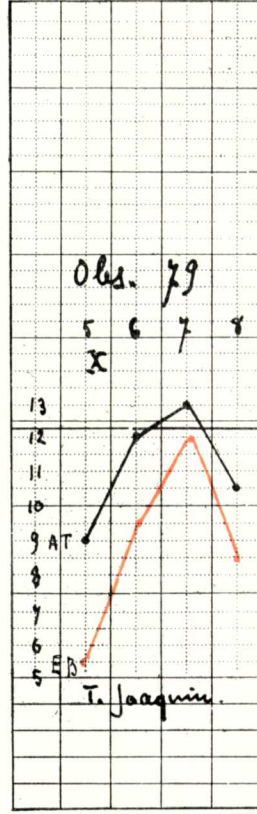
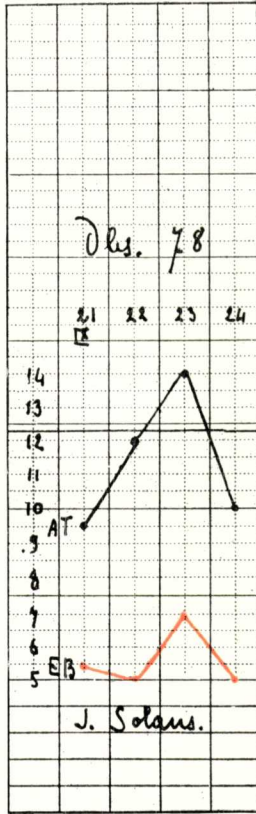
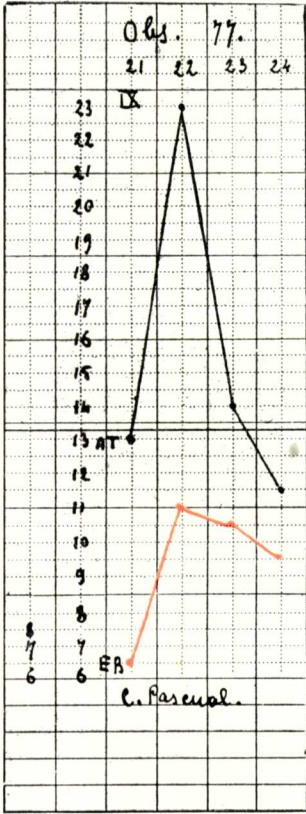


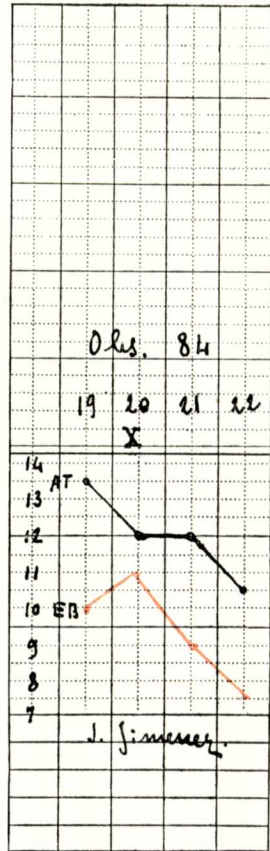
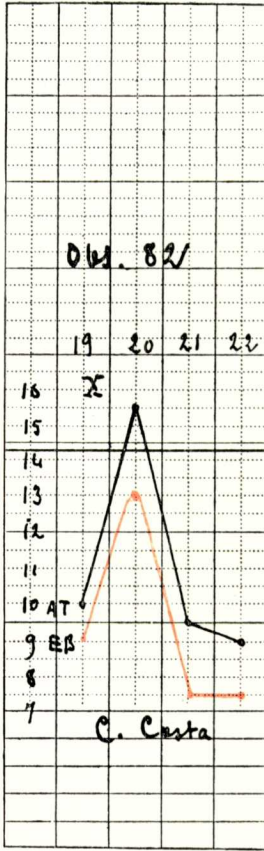
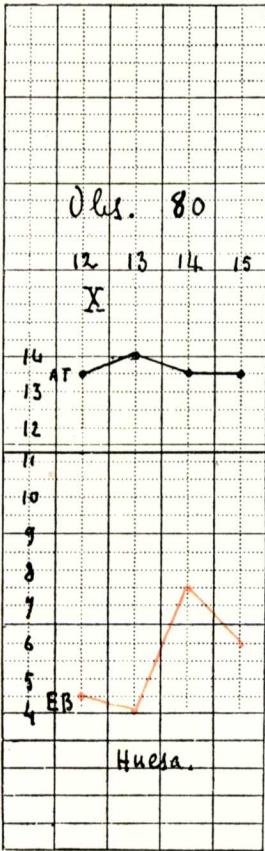


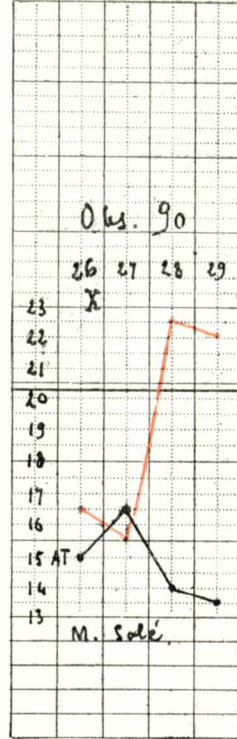
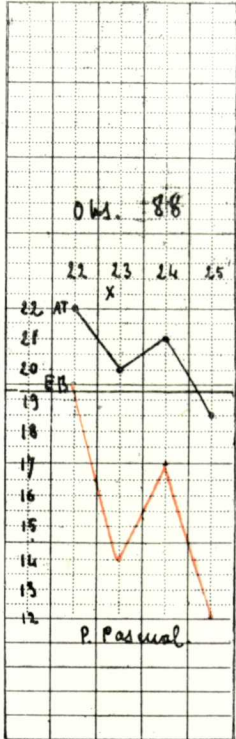
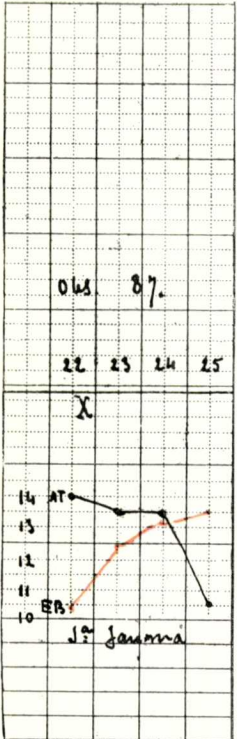
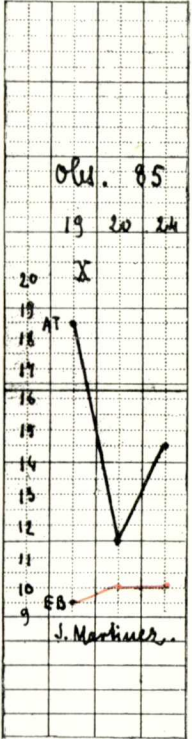


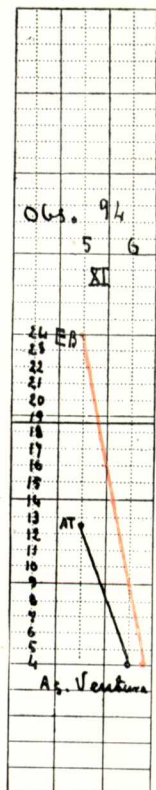
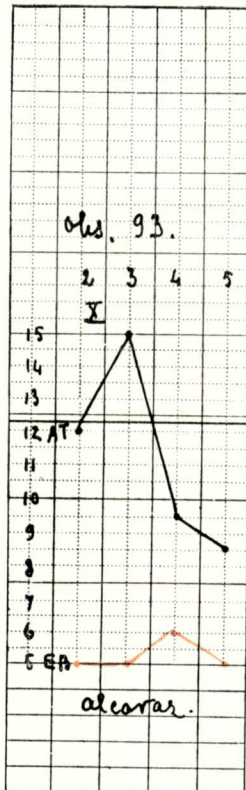
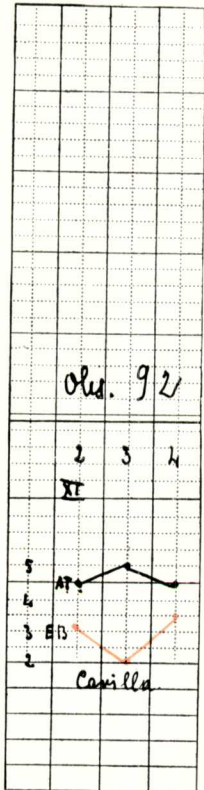
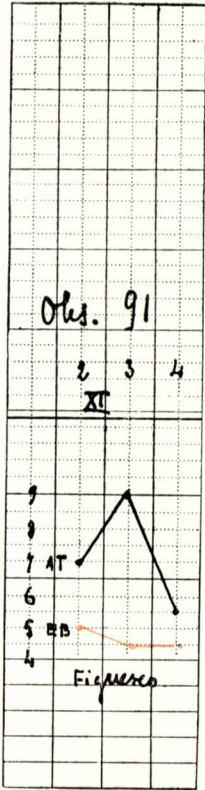


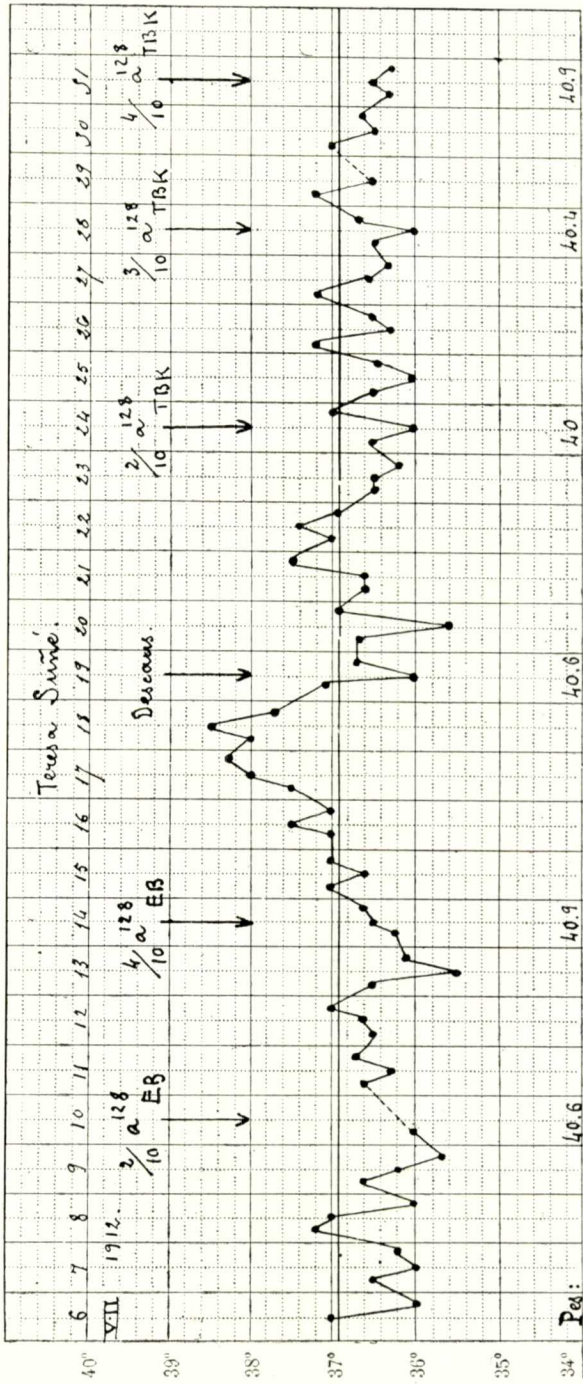












anteriors en forma d'una superfície rogenca pigmentada de quasi impossible medicció.

Ara anem a veure els resultats.

En la gran majoría dels casos, com podeu observar en la col·lecció de gràfiques que presento, el valor de la Pirquet amb AT se conserva per sobre del valor de la Pirquet amb EB.

Us projecto la gràfica 60 que en podríem dir *típica* de lo que us dic. Com veieu en el primer dia d'observació l'EB té sis mm., mentre l'AT ne té 14,5. Al dia següent EB puja solament a 8,5, mentre AT passa sobtadament a 20. En els dies successius, EB se conserva als voltants de 9, mentre AT ho fa als voltants de 19.

Com veieu, la lisinització en AT és ràpida, brusca, mentre en EB és lenta, reposada.

Tot i corresponent en el fons al tipu comú, no us creieu que sempre les dues curves segueixin el curs paral·lel o quasi tal que he projectat.

En altres casos encara sembla més visible aquesta diferenta lisinització. Per exemple, la gràfica 87 on se veu que l'AB va pujant poc a poc al mateix temps que l'AT va baixant, fins a conseguir la EB (dia 25) un valor superior a l'AT.

Un cas més curiós, ja que representa com una mena de transició amb els casos rars de què després m'ocuparé, és el representat en les gràfiques 79 i 82, és a dir, d'ascens pronunciat i quasi coincidència d'ambdúes curves. Sembla que en ells el factor lític té més importancia que en els descrits abans, encara que m'estranya que les reaccions, si verament és així, no assoleixin un valor més alt. Són pocs els casos en que he vist aquest fenomen. En el curs de les meves investigacions procuraré estudiar més a fons els casos en què es repeteixi.

Els únics casos en què he observat el valor d'EB

superior al d'AT, apart del curiosíssim que després citaré, són els de les gràfiques 18, 38, 39, 90 i 94.

El primer cas (18 i 38) se refereix a una malalta de tuberculosi ganglionar. El segon (39) a un cas de tuberculosi quirúrgica (abscessos) i tuberculosi pulmonar. El tercer (90) a una malalta de coxalgia i el quart (94) a una malalta pulmonar. És curiosa aquesta última gràfica, si us hi fixeu. Potser si la primera observació hagués sigut feta abans de les 24 hores, hauríem descobert un valor superior de la reacció d'AT. És una malalta que ha sigut tractada darrerament amb EB i amb molt èxit.

Com veieu d'aquests quatre casos, tres són quirúrgics. És una circumstància que cal tenir-la en compte per a ulteriors investigacions.

Un altre cas curiós és el que representa la projecció (gràfica 35). S'hi nota lisinització lenta i progressiva d'EB, ja que per a passar de 9 mm. a 14 emplea els mateixos dies que per a passar l'AT de 10 a 13. Al primer dia l'AT quasi s'ha lisinitzat tota. La particularitat notable d'aquesta gràfica, és que els valors d'EB en els dies posteriors són quelcom superiors a AT. L'acumulació de l'efecte sobre la primitiva reacció, sembla l'explicació més clara del fenomen.

Ara us presento dues gràfiques (11 i 1 bis) en les quals els valors d'AT i EB quasi coincideixen, però en aquests casos hi ha la circumstància d'haver sigut, en el moment de fer les reaccions, tuberculinitzat durant molt temps i amb diferents preparats i amb molta bon resultat l'un d'ells (11) i amb molta regularitat, és a dir, quasi sense interrupció durant més de quatre mesos, i amb esplèndit resultat, l'altra (1 bis).

En la gràfica 11 (Aznar) les reaccions són negatives, solament se presenta la reacció traumàtica. Lo mateix

l'AT que l'EB, se veu que han sigut ràpidament lisinitzades i neutralitzades.

En l'altra gràfica (1 bis, Echavarri), les reaccions són francament positives, lo qual prova el poder del factor lític. Els mecanismes neutralitzants no han arribat aquí al grau màxim del cas Aznar, mes són lo suficients per a fer que la reacció d'AT no sigui superior a la d'EB.

Aquestes dues gràfiques són bellíssimes, com veieu.

Aquests són, concisament exposats, els resultats que he obtingut. Com heu vist, apart de les poquíssimes excepcions que he citat i que encara m'estimulen més a estudiar aquestes qüestions importantíssimes, com heu vist, repetixo, tot ha sortit al revés de lo que a priori me figurava. En la quasi totalitat de les gràfiques, la Pirquet amb AT ha obtingut un valor superior al d'EB.

L'explicació del fenomen, doncs, ara sembla clara. Es veu que en la producció de la reacció tuberculínica hi intervé fundamentalment el factor temps, és a dir, la rapidesa en què la quantitat de lisina d'un hipersensible lisinitza la tuberculina.

En el punt on s'ha aplicat l'AT, per la naturalesa del preparat, la lisina la disgrega rapidíssimament i els agregats moleculars que se'n desprenen i que són els responsables directes de la toxicitat, lliberats súbitament, impressionen els receptors fixes cel·lulars dels voltants produint la reacció més grossa que en el punt on s'ha aplicat l'EB, que per la seva naturalesa es disgregada no tant ràpidament, amb certa lentitut relativa, no essent els receptors cel·lulars tan vivament impressionats i per tant, no's produeix una reacció tan intensa.

D'això se'n pot despendre la conclusió de caràcter pràctic de provar de tractar als hipersensibles amb preparats en què, com l'EB la lisinització no sigui tan súbita,

tan explosiva, si se'm permet la expressió. Naturalment que les dosis han d'ésser també petitíssimes.

No obstant, no us creieu que aquesta conclusió de caràcter pràctic sigui aplicable a tots els hipersensibles. Per a demostrar-ho us citaré un cas curiosíssim.

Se tracta d'una malalta, Teresa Suñé, amb una petita lesió apicular del pulmó dret i amb fenòmens de bronquitis universal.

Com us indica la gràfica, el tractament va començar amb dues dècimes d'A¹²⁸ EB. La dosi, aparentment, fou tolerada. Se va passar a quatre dècimes de la mateixa solució. Aquesta injecció li va produir una gran reacció a la puntura, al mateix temps que intensos fenòmens de reacció focal i general. L'elevació tèrmica no fou exagerada, mes per la forta disnea i demás molesties, tingué de cridar el metge. Vingué al Dispensari, un cop apaibagada la tempestat, no quedant-li més que una erupció de toxi-tubercúlides. Jo mateix vaig acompanyar-la al Dispensari de pell perquè la veiés el doctor Peyri, qui va dir que eren del tipu *liquen scrofulosorum*.

Al mateix temps li vaig fer la Pirquet amb EB i AT. Allavors, juliol de 1912, jo no tenia la costum de amidar-les, limitant-me a qualificar el grau de positivitat pel nombre de creus. Així a l'història d'aquesta malalta hi consta la reacció d'EB positiva amb + + + i la d'AT positiva amb + +. Es dir, ambdúes positives, però més positiva l'EB.

Vaig deixar una pausa en el tractament i vaig tractar-la amb TBK. solució A¹²⁸. Com veieu no's repetiren els fenòmens d'hipersensibilitat.

Se veu que en aquesta malalta la quantitat de lisina era suficient per a lisinitzar súbitament la dosi d'EB. Així es va produir la gran reacció descrita. Aquesta no es va presentar tractant-la amb TBK, perquè encara que

la dosi va ésser súbitament disgregada, *quantitativament* era molt inferior a la que motivà l'aparició de la reacció.

Això indica la importància de les reaccions cutànies tuberculíniques, no solament per veure si el malalt és hipersensible, sinó que també per veure quina mena d'hipersensible és i tractar-lo en conseqüència.

Fetes aquestes investigacions, he pensat si hi hauria algun medi precís amb el qual es pogués separar en les reaccions cutànies lo que depèn del factor lític i lo que depèn del factor histogènic. He pensat amb el preparat d'En Fritz Meyer. Aquesta tuberculina, com sabeu, és una emulsió bacilar titulada com l'EB de Koch i sensibilitzada. Per conseqüent, fent-hi la Pirquet, comparativament amb la de Koch, se pot veure la importància del factor histogènic, ja que el lític és *constant* per ésser previament sensibilitzada in vitro. Els resultats que obtindréu seràn objecte d'una altra nota que presentaré a la vostra consideració.

Dispensari Antituberculós, Càtedra de Patologia General.

Discussió:

SR. PEYRÍ. — El Sr. Darder se proposa buscar un medi per a separar en les reaccions tuberculíniques cutànies el factor lític del factor histogènic, i ha escollit la emulsió bacilar sensibilisada de Fritz; jo espero amb interès tot ço que respecte aquest punt trobi i desitjo que dongui llum sobre tan complicat assumpte.

Dec posar en guardia al Dr. Darder, de totes maneres, sobre'l que trobi, perquè en les toxituberculides

cutànies, 1.^{er} És extraordinàriament difícil separar les que depenen d'una disseminació bacilar de les que són degudes a la toxina tuberculosa. 2.^{on} Perquè cada individu té el seu coeficient toxi-dèrmic i el seu modo especial de reacció, independent ja no del factor lític o histogènic, ja no de la toxina o del bacil, sinó independent fins de la causa, qualsevolga que siga, p. e. l'eritema indurat és toxituberculós sovint, però hi ha infinitat d'altres causes capaces, en els individus en els quals la toxina tuberculosa reacciona en eritema indurat, de produir-lo.

Nosaltres, el 1910, presentàrem al *Congreso internacional español de la tuberculosis* tingut a Barcelona (1), junt amb el Sr. Soteras, un treball de reproducció experimental de les toxi-tuberculides en animals no receptibles al bacil, per a buscar precisament res més que el factor pell en la producció de les tuberculides, el factor histogènic, i trobarem reduïda la morfologia de les toxi-tuberculides a molts pocs tipus, l'*eritema indurat*, la *papula de líquen*, els *sarcoides*, una *eritrodermia pasatgera*, una *alopecia transitoria*. En els animals receptibles trobarem plaques amb elements histològics semblants al *lupus*; altres com Gaugerat, han reproduït *tuberculides foliculars*.

I bé, el pleomorfisme de les toxi-tuberculides no s'acaba aquí; el nombre d'afeccions cutànies que són atribuïbles a la toxina tuberculosa és molt més ample, s'haurà de buscar el com d'actuar del factor reaccional sèric, del factor lític per a desentranyar el problema de les toxi-tuberculides; per això espero amb interès les troballes del doctor Darder.

I encara quan això sia desentranyat, quedarà l'ele-

(1) *Revista de Medicina i Cirurgia*. 1911, pàg. 358.

ment de reacció individual: 1.^{er} de les condicions de producció especial de cada una de les tantes formes de toxi-tuberculides, i 2.^{on}, de perquè l'afecció cutània que produeix la toxina tuberculosa en un individu, pot, semblantment, reproduir-la una altra toxina o un altra causa qualsevol.

SR. DARDER. — Verament el problema de les toxi-tuberculides és un dels més complicats. Tinc confiança de treure'n alguna cosa en clar, en els estudis que faig i que penso continuar. Mes no vull acabar sense dir quelcom del que podríem anomenar l'*estudi topogràfic* de les reaccions tuberculíniques cutànies. L'orientació cap aquest estudi em ve d'un fet que no fa gaire vaig veure, fet que de primer moment va desconcertar-me. Vingué al Dispensari una malalta de tuberculosi peritoneal. Li vaig fer les reaccions de Pirquet, com de costum, a l'avant braç, i la malalta no va reaccionar. Davant d'allò, faig fer-li les reaccions sobre l'abdomen mateix, i s'obtingueren esplèndidament positives. Aquest fet en primer lloc, ens indica que hem d'anar amb alguna cautela al sentar l'absència de tuberculosi en cas de Pirquet negativa a l'avant braç, i en segon lloc, sembla demostrar la importància del factor histogènic. Després vaig fer algunes comprovacions sobre les foses supraespinoses en malalts pulmonars dubtosos i en altres ben confirmats. Les reaccions foren molt diferents en els fímics, comparativament als que no ho són, i a més sembla — no puc, per ara, donada la poca experiència que'n tinc, fer-me fort en això — que dites diferències depenen del grau i caràcter de la lesió. Pot-ser, si això es confirma, i amb el perfeccionament de la tècnica, el dia de demà ens serveixi per a sentar indicacions pel pneumotòrax artificial.