



ISTITUTO D'IGIENE E BATTERIOLOGIA DELLA R. UNIVERSITA' DI SIENA
Direttore: prof. G. PETRAGNANI

Dott. NICOLA CARINCI
Aiuto dell'Istituto di Anatomia Patologica
(Direttore: prof. B. LUNGHETTI)

REPERTI ISTO-PATOLOGICI PRESENTATI DAGLI ANIMALI INOCULATI CON VARI ANTIGENI DERIVATI DAL FENOLO BATTERICO

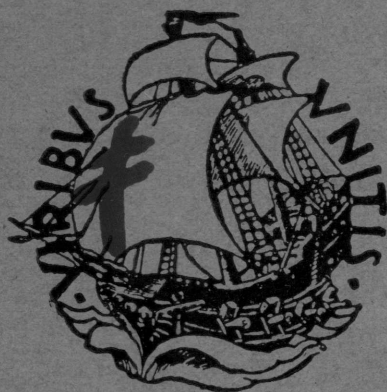
Estratto dalla Rivista «Lotta contro la tubercolosi» - Anno VIII - luglio 1937-XV

Handwritten signature

B

54

52



STABILIMENTO TIPOGRAFICO «EUROPA» - ROMA



ISTITUTO D'IGIENE E BATTERIOLOGIA DELLA R. UNIVERSITA' DI SIENA

Direttore: prof. G. PETRAGNANI

Dott. NICOLA CARINCI

Aiuto dell'Istituto di Anatomia Patologica

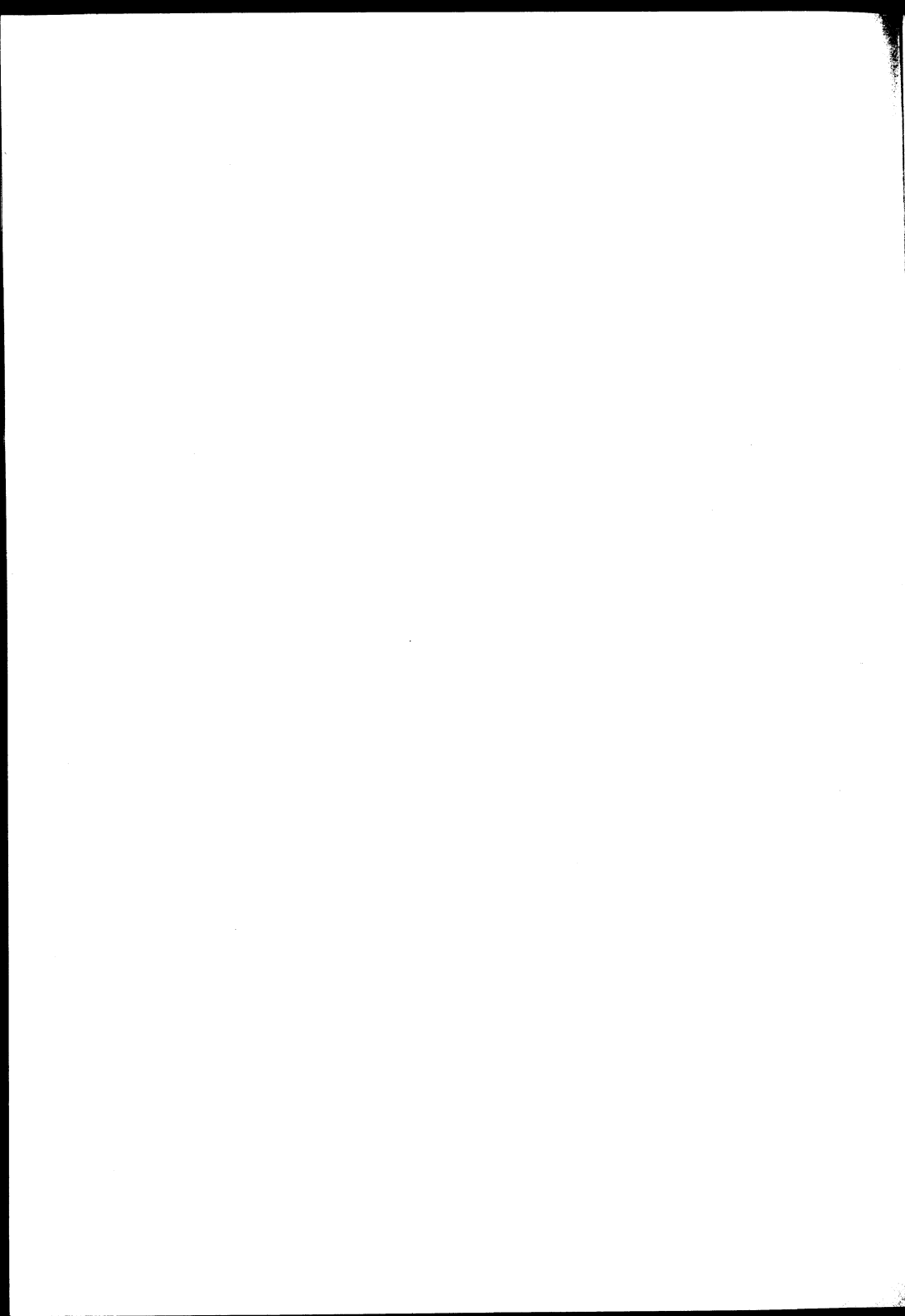
(Direttore: prof. B. LUNGHETTI)

REPERTI ISTO-PATOLOGICI PRESENTATI DAGLI ANIMALI INOCULATI CON VARI ANTIGENI DERIVATI DAL FENOLO BATTERICO

Estratto dalla Rivista «Lotta contro la tubercolosi» - Anno VIII - luglio 1937-XV



STABILIMENTO TIPOGRAFICO «EUROPA» - ROMA



Fin dalla scoperta di R. KOCH si sono iniziate numerose e interessanti ricerche aventi per scopo lo studio della composizione chimica del bacillo tubercolare, ma solo in questi ultimi tempi, specie per opera di ANDERSON e collaboratori si sono avuti risultati veramente considerevoli in buona parte dovuti anche al perfezionamento della tecnica chimica.

Senza risalire alle ricerche più importanti fatte dai diversi studiosi, da quelle classiche del MAFFUCCI a cui seguirono quelle di KOCH, WEYL, ARONSON, KLEBS, NICOLLE, ecc., alle più recenti (GORIS, ANDERSON, CARGHAFF, LEWIS, WARCANY, SABIN, ecc.), possiamo dire che costituenti del B. K. si possono schematicamente raggruppare in sostanze minerali, idrati di carbonio, sostanze proteiche e grassi.

Poca o punta importanza hanno dal punto di vista biologico le sostanze minerali, mentre le proteine, i grassi e gli idrati di carbonio, aventi s'intende azioni differenti *in vivo* ed *in vitro* vengono ad assumere molto interesse, non solo dal punto di vista sperimentale, ma anche da quello profilattico diagnostico e terapeutico.

Ed ecco perchè i vari AA. che si sono occupati dello studio della struttura chimica del B. K., oltre all'esame qualitativo dei vari componenti, abbiano cercato di stabilire quali, dal punto di vista biologico, fossero i più interessanti.

In genere quindi, all'analisi chimica noi troviamo sempre associato lo studio dell'attività esplicata *in vivo* dai singoli componenti, studio di fondamentale interesse per chiarire il complesso problema sia patogenetico che immunitario della tubercolosi.

Da un punto di vista strettamente anatomico-patologico, senza prendere in considerazione gli studi dei fenomeni umorali, il che, oltre a portarmi troppo a lungo sulla trattazione, esulerebbe dal mio campo, sulle indagini fatte circa

le reazioni tissurali determinate dai vari costituenti del corpo bacillare non tutti gli autori sono perfettamente concordi.

Infatti noi troviamo che AUCLAIR e PARIS sostengono che le albumose, albumine, nucleo-proteidi idrosolubili avrebbero soprattutto azione immunitaria e, come i glucidi, determinerebbero reazioni infiammatorie senza particolari caratteri e scarse reazioni connettivali. SABIN ha dimostrato che l'elemento distintivo della reazione cellulare alla proteina del B. K. è rappresentata dalla plasma-cellula. SABIN e DOAN hanno messo in evidenza che due frazioni proteiche idrosolubili isolate da ANDERSON avrebbero azione anemizzante e determinerebbero lesioni sul fegato, polmone e midollo osseo quando vengono inoculate in dosi massive sub-letali.

Però non vi è dubbio che alle sostanze proteiche spetti principalmente un'azione tossica generica e immunitaria.

Molto meglio caratterizzata dal punto di vista istologico l'azione dei lipidi. WEYL in animali trattati con sostanze estratte con soda ottenne produzioni di necrosi. AUCLAIR afferma che le cere e grassi (etero-bacilline e cloroformio-bacilline) hanno azione prettamente locale nei tessuti determinando caseificazioni, sclerosi e, nello stesso tempo, sarebbero tubercolizzanti.

Altri autori (DELILLE, CORCOUX) sostengono che queste azioni sono in rapporto alla quantità di tossine inoculate, ma non alla proprietà delle diverse tossine.

Secondo OSTROWSKY e DOMINICI queste azioni sarebbero dovute invece a frazioni di proteine rimaste nelle cere e nei grassi.

Altri autori poi sostengono che l'azione esclusivamente tubercoligena sia da attribuirsi ai lipoidi.

Dopo gli interessanti studi di ANDERSON, SABIN e collaboratori hanno studiato le reazioni istologiche determinate dagli estratti lipidici ottenuti da ANDERSON ed hanno dimostrato che il fosfatide ricavato dal bacillo tubercolare umano determina reazione nettamente specifica, con formazione di cellule epitelioidi, cellule giganti di Langhans unitamente ad una aspecifica dimostrata dalla presenza nei tessuti di infiltrazione leuco-linfocitaria e di plasma-cellule. Mentre nelle lesioni ottenute da SABIN e collaboratori si avevano fenomeni di caseificazione, questi non furono osservati nei tubercoli lipoidi prodotti da OMODEI-ZORINI e DADDI con l'iniezione di fosfatidi, reperto molto importante e che vale a differenziarli nettamente dai granulomi prodotti dai corpi dei B. K.

RIDER e BOISSEVAIN ritengono invece che la formazione del tubercolo non dipenda dall'azione dei fosfatidi, ma dalla presenza di corpi bacillari rimasti in essi più o meno integri.

I grassi solubili in acetone, sono, secondo gli AA. americani (SABIN, ecc.) molto irritanti per i tessuti provocando reazione connettivale, infiltrazione leucocitaria ed istiocitaria formazione di cellule giovani, però non è da trascurarsi che si verifica insieme a questo tipo di reazione anche la formazione

di cellule epitelioidei attribuita da SABIN all'acido ftiotico presente in questa frazione solubile in acetone. La cera insaponificabile stimolerebbe solo la formazione di cellule indifferenziate del connettivo, un richiamo dei leucociti e la formazione di cellule giganti da corpo estraneo (SABIN, SMITHLURN, THOMAS: « Journ. Exper. Med. », n. 62, 751, 1935).

Le ricerche di MAGLIUGLIO confermano quelle degli AA. americani. OMODEI-ZORINI e DADDI infine hanno dimostrato, con ricerche sperimentali sui conigli, che se l'iniezione endovenosa di lipoidi acetone insolubili produce di regola nei polmoni di questi animali l'insorgenza di pseudo-tubercoli lipoidei, questi possono comparire anche, sebbene molto più raramente, in seguito all'iniezione endovenosa di lipoidi non tubercolari (estratto alcoolico di cuore di bue, ecc.).

Oltre all'azione stimolante specifica in loco, ed indipendentemente da questa, i fosfatidi potrebbero avere un'azione tossica a distanza. Così, secondo GUILLERY, (« Vischow Arch. », B. 286, 604, 1932) i fosfatidi (e precisamente il fosfatide A_2 di Anderson) iniettati in circolo con opportune modalità potrebbero provocare solo la comparsa di lesioni epatiche consistenti in infiltrazione epitelioide e linfoide degli spazi periportal, talvolta con formazione di cellule giganti (per lo più di tipo *Langhans*) e di noduli che dissociano i lobuli.

Le varie discordanze di vedute sono con verosimiglianza da attribuirsi alla diversità dei procedimenti usati per la separazione o estrazione dei vari partigeni del B. K. A tale proposito, molto opportunamente il PETRAGNANI ha recentemente ricordato come il biologo debba tenere gran conto della struttura chimica di un germe patogeno, non tanto preoccupandosi di osservare i singoli elementi che lo compongono, quanto quei complessi che lo caratterizzano nella sua funzione biologica. Perciò ai fini biologici, nella separazione dei vari elementi componenti il corpo bacillare bisogna sempre tener presente la naturale struttura organica dello stesso.

Al riguardo PETRAGNANI ha potuto portare un notevole contributo studiando il particolare fenomeno di dissoluzione cui vanno incontro i bacilli tubercolari allorchè sono incorporati nell'acido fenico cristallizzato. Si ha infatti in questo caso la formazione di un soluto di bacilli nel fenolo a cui il PETRAGNANI ha dato il nome di *fenbatt*.

Il fenolo batterico (*fenbatt*) risulta dalla miscela di una parte di patina bacillare e di 20 parti di fenolo puro mescolati in modo da distribuire uniformemente nel fenolo la parte di patina bacillare.

Il tutto messo in termostato a 38°, permette di far vedere che la massa bacillare diafanizza nella massima parte e scompare nel fenolo.

La soluzione acquosa (1%) di *fenbatt* più formolo, agitato con quarzo granulare, dà luogo ad un liquido torbido, fioccoso, che dal PETRAGNANI fu denominato *anafenbatt*.

Aggiungendo al *fenbatt* al 0,5% di H_2SO_4 , cioè (B. K. parti 1 + fenolo parti 20 - H_2SO_4 parti 1/50) si ottiene la dissoluzione completa dei B. K. in

fenolo, che si distingue per una tinta rossiccia. L'A. chiamò questo derivato *fenbatt* β o acido.

Tanto il *fenbatt* α che il *fenbatt* β trattati con acetone, danno luogo il primo (*fenbatt* α) ad una frazione acetone insolubile chiamato *fenbattacin* α e ad una frazione solubile *fenbattacetosol* α ; il secondo (*fenbatt* β) ad una frazione acetone insolubile detta *fenbattacin* β e ad una frazione acetone solubile detta *fenbattacetosol* β , e da questi derivati poi ha ottenuto i relativi estratti alcoolico, etero ed acquoso (1).

Secondo il PETRAGNANI, nelle frazioni *fenbattacin* si ritrovano le sostanze proteiche, le sostanze grasse sono presenti nei *partigeni dell'acetone fenolico*, mentre gli idrati di carbonio sono presenti in tutte e due.

Essendo riuscito ad isolare dal *fenbatt* queste varie frazioni del B. K. era interessante conoscere oltre che le attività vaccinanti e le funzioni antigene *in vitro*, studiarne i fenomeni di reazione tissurali nei vari organi.

Avendo il mio Maestro inoculato vari animali, conigli e cavie, con le varie frazioni suddette, mi sono stati consegnati gli organi fissati in formolo al 10% per uno studio istologico sistematico. Le sezioni sono state colorate con ematossilina-cosina e V. Ghieson ed alcune anche coll'orceina.

Sono degni di molto interesse alcuni derivati del fenolo batterico per esempio (*anafenbatt*, *fenbattacin*): dei quali già si conoscono i risultati sulle qualità terapeutiche del primo (DADDI, STANGANELLI, D'AMBROSIO e DADDI e LUZZATTO-FECIZ) e quelle di ottimo antigene (*fenbattacin*) nella reazione di deviazione del complemento in sieri di malati, e di sospetti malati di tubercolosi (BUONOMINI e SATTA, DADDI, MONACO e RUGGIERO).

* * *

Ogni coniglio (peso medio kg. 3,300) ha ricevuto nelle vene cc. 5 di una sospensione in soluzione fisiologica di uno degli antigeni per tre volte, con l'intervallo di sette giorni fra le varie inoculazioni; trascorsi 11 giorni dall'ultima, gli animali sono stati sacrificati mediante salasso in bianco.

Di solito dopo l'inoculazione si è avuta reazione febbrile che si manifestava anche a distanza di pochi minuti e si elevava di giorno in giorno fino a raggiungere il massimo di 39°,8, eccitazione momentanea e spesso anche dispnea di breve durata.

Le cavie venivano invece trattate con gli stessi antigeni, ma con dosi più scarse (cc. 2 di antigene nella giugulare), trattamento che si ripeteva per una volta dopo 15 giorni con la stessa dose. Quasi sempre dopo l'iniezione gli animali presentavano tremito (tremito da fenolo) e quadro febbrile che era più appariscente dopo il secondo trattamento. Gli animali aumentavano regolar-

(1) Per maggiori particolari v. G. PETRAGNANI: *I componenti chimici del bacillo tubercolare*, «Atti V Congresso Nazionale per la lotta contro la tubercolosi», Roma, novembre 1935.

mente di peso. A distanza di circa un mese dal trattamento, a questi animali veniva praticata l'intra-dermoreazione con anatubercolina (0,2); l'esito in tutti i casi è stato negativo tanto dopo 24 che dopo 48 ore: Ad epoche diverse dalla prima inoculazione gli animali venivano sacrificati mediante salasso in bianco.

Dallo studio microscopico delle sezioni dei visceri si sono avuti i seguenti reperti:

CAVIE

1. — Cavia inoculata per iniezione endovenosa con cc. 2 di *fenbattacin* α e sacrificata mediante salasso in bianco dopo un mese dall'ultima inoculazione.

Polmone: Gli alveoli sono piccoli in massima parte vuoti, solo in alcuni di essi si nota la presenza di accumuli di cellule desquamate. I setti inter-alveolari sono in certi punti molto ispessiti, così anche la muscolare delle arterie il cui lume appare molto ristretto.

Non si nota iperemia, nè segni di flogosi; solo in qualche punto piccoli noduli linfoidi.

Cuore: Nulla di notevole a carico del miocardio.

Fegato: Non presenta traccia di focolai, di necrosi o di infiltrazione cellulare, esso mostra invece le cellule epatiche chiare e occupate da vacuoli.

Milza: Nella milza si osserva notevole sviluppo dei follicoli malpighiani i quali appaiono numerosi e voluminosi e qualcuno contiene anche abbastanza evidente un follicolo secondario.

La polpa presenta un aspetto angiomaticoide essendo percorsa da numerose simisoidi pressochè vuote di contenuto. Le cellule della polpa appaiono in gran parte rigonfie e di aspetto epitelioidi. Non poche di esse presentano il nucleo in picnosi.

2. — Cavia (peso grammi 560) inoculata per via endovenosa con *fenbattacin* β e sacrificata a 40 giorni dall'ultima inoculazione.

Polmone: Si nota come nel caso precedente ispessimento notevole della muscolare dei vasi, così appare anche la muscolatura dei bronchi.

In una delle sezioni si osserva in un ganglio peribronchiale sclerotico la presenza di un tubercolo con necrosi centrale.

Milza: Nella milza oltre ad un'atrofia dei follicoli si nota anche un ispessimento del tessuto connettivo vascolare associato ad una sclerosi diffusa.

Cuore: Nulla di notevole a carico del miocardio.

3. — Cavia (peso grammi 420) inoculata per via endovenosa con *fenbattacin* iodato e sacrificata mediante salasso in bianco a 73 giorni dall'inoculazione.

Polmone: Il lume alveolare appare molto ristretto, ma vuoto e non contiene elementi cellulari desquamati.

La muscolare delle arterie, come nel caso precedente, è notevolmente ispessita tanto che il lume vasale appare di molto ristretto; a carico dei bronchi si nota che gli anelli muscolari sono ispessiti e la presenza di numerose pieghe longitudinali.

4. — Cavia (grammi 580) inoculata per via endovenosa con *fenbattacin* δ (filtrato) e sacrificata mediante salasso in bianco a 73 giorni dall'inoculazione.

Polmone: I bronchi e i vasi presentano le stesse alterazioni del caso precedente. Intorno alle piccole vene, lievi segni d'infiltrazione parvicellulare.

Fegato: Di aspetto normale.

Cuore: Nulla di notevole a carico del miocardio.

5. — Cavia (grammi 440) inoculata per via endovenosa con undigene γ (*fenbattacin* $\beta + \beta_2$) e sacrificata a 26 giorni dall'ultima inoculazione.

Polmone: Nei polmoni si trovano i soliti fatti a carico delle arterie e dei bronchi. Molto scarse e piccole sono le cavità alveolari visibili che però appaiono vuote di contenuto e senza alterazione della parete.

Per larghi tratti il polmone ha un aspetto compatto e qua e là si vedono alcuni alveoli vuoti.

Cuore: Nulla di notevole.

6. — Cavia (peso grammi 440) inoculata con *anafenbatt* e sacrificata a 55 giorni dall'ultima inoculazione.

Polmone: Esiste un certo grado d'ispessimento dei setti inter-alveolari in parte almeno dovuti alla retrazione dei medesimi. Si nota uno spiccato ispessimento delle pareti vasali soprattutto a carico della avventizia e della media. In alcuni bronchi si nota detrito granuloso frammisto a numerosi elementi epiteliali in desquamazione e scarsi leucociti. Di questi, alcuni sono degli eosinofili che si trovano qua e là sparsi anche nei setti inter-alveolari. In diversi punti si notano fitti accumuli più o meno voluminosi di linfociti e che appaiono talvolta accollati ad un vaso.

Cuore: Nulla di notevole.

CONIGLI

1. — Coniglio inoculato per via endovenosa con sospensione in soluzione fisiologica di *fenbatt* α e sacrificato mediante salasso in bianco 11 giorni dopo l'ultima inoculazione dell'antigene.

Polmone: Esiste un risentimento diffuso del parenchima rappresentato da alveolite desquamativa, con elementi desquamati ben conservati, che qua e là tende a prendere aspetto purulento ed è accompagnato da intenso edema. In qualche alveolo si vedono delle cellule giganti tipo *Langhans* ed anche nei bronchi esiste un intenso risentimento con desquamazione cellulare. Il tessuto interstiziale presenta un risentimento diffuso; di rado si vedono piccoli noduli con le caratteristiche di tubercoli epitelioidi.

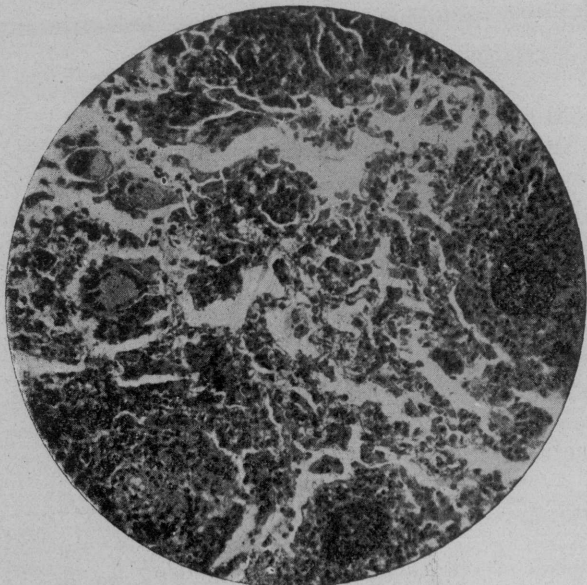


Fig. 1

Fegato: Il fegato presenta una lobulatura evidentissima; il tessuto connettivo periportale è spesso fortemente infiltrato di cellule rotonde; in seno ai lobuli si notano piccole zone di colliquazione cellulare; tra le singole trabecole si vedono, piuttosto numerose, delle cellule mononucleate, e abbastanza

spesso vi si vedono delle *cellule giganti tipo Langhans*, che in piccole zone, sono in gran numero. In diversi punti si vedono pure segni di sclerosi perilobulare (figg. 1-2).

Miocardio: Il miocardio presenta qualche piccola zona necrotica senza reazione circostante.

Milza: Sclerosi diffusa e proliferazione linfoblastica.

2. — Coniglio inoculato per via endovenosa con sospensione in soluzione fisiologica di *fenbatt* β e sacrificato mediante salasso in bianco 11 giorni dopo l'ultima inoculazione dell'antigene.

Polmone: Ispessimento della parete dei vasi, iperemia, edema, risentimento interstiziale. In una sezione si nota la presenza di un tubercolo calcificato circondato da una infiltrazione parvicellulare. I setti inter-alocali sono ispessiti (proliferazione del tessuto interstiziale). Si nota un risentimento generale del polmone. In qualche sezione esistono estese zone necrotiche (figg. 3-4).

Fegato: Intensa infiltrazione parvicellulare negli spazi portali, infiltrazione che penetra, e in modo intenso, nel parenchima.

Milza: Leggera sclerosi diffusa (ispessimento del connettivo). I follicoli linfatici sono in parte sclerotici, ma aumentati di volume, e nella polpa si vedono delle zone con segni di reazione midollare (prevalentemente eosinofila) ed intensa proliferazione linfoblastica (fig. 5).

Cuore: Nel cuore si nota leggera atrofia delle fibre muscolari.

3. — Coniglio inoculato per via endovenosa con sospensione in soluzione fisiologica di *fenbattace-tosol* β , e sacrificato mediante salasso in bianco a 11 giorni dall'ultima inoculazione dell'antigene.

Polmone: Nulla di notevole all'infuori di ispessimenti delle pareti vasali.

Fegato: Nulla di notevole.

Milza: Leggera sclerosi.

Miocardio: Discreta atrofia delle fibre muscolari.

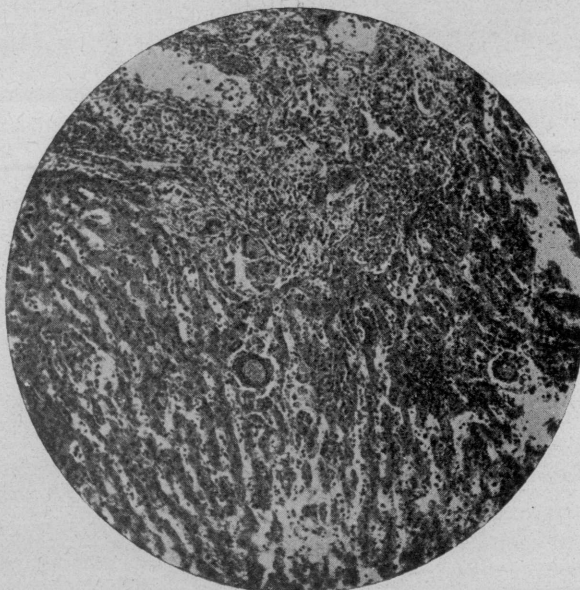


Fig. 2

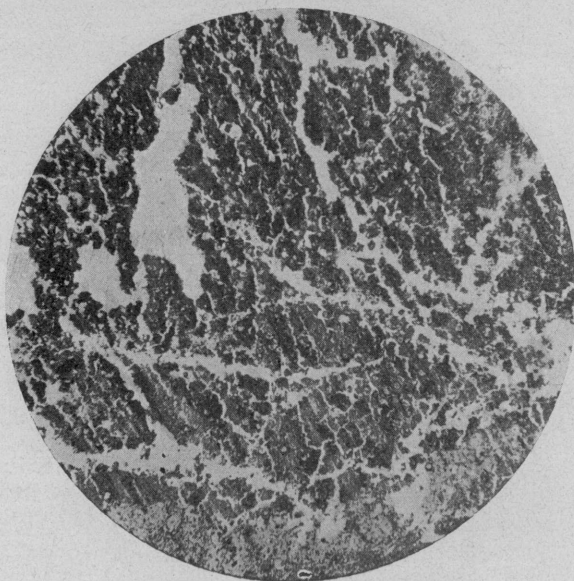


Fig. 3

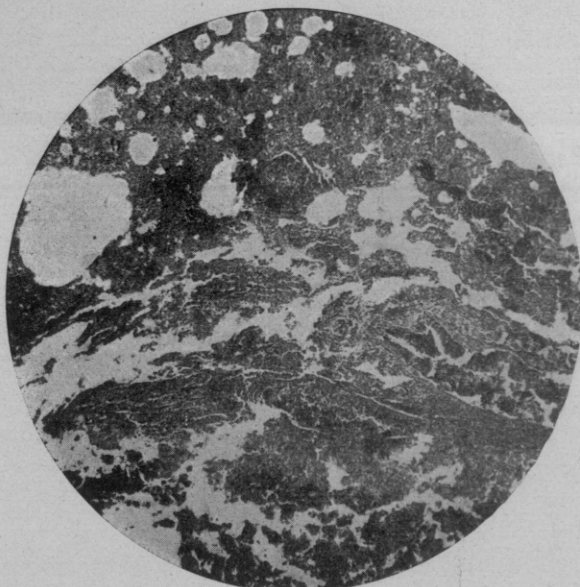


Fig. 4

Milza: I follicoli sono conservati, in parte sclerotici; la polpa è ricca di sangue e nella polpa vi sono *diverse cellule giganti* (fig. 7).

Miocardio: Nulla di notevole. Vi sono zone di atrofia della parte contrattile con degenerazione mucosa dello stroma senza segni di flogosi.

5. — Coniglio inoculato per via endovenosa con sospensione in soluzione fisiologica di *fenbattacetosol* α , sacrificato mediante salasso in bianco a 11 giorni dall'ultima inoculazione dell'antigene.

Polmone: Normale.

Fegato: Normale.

Milza: Normale.

Miocardio: Normale.

* * *

Dai risultati di queste ricerche in sintesi ho potuto notare come la frazione acetone insolubile sia del *fenbatt* α che del *fenbatt* β determina in tutti i visceri la comparsa di piccoli granulomi di tipo tubercolare nei quali si trovano tipiche cellule di Langhans. Le stesse

4. — Coniglio inoculato per via endovenosa con sospensione in soluzione fisiologica di *fenbattacin* $\beta^1 + \beta^2$ e sacrificato mediante salasso in bianco a 11 giorni dall'ultima inoculazione dell'antigene.

Polmone: Si vede solo qualche accumulo di cellule rotonde con cellule epitelioidi nel parenchima polmonare come pure nella sottomucosa bronchiale.

Fegato: Intensissima infiltrazione parvicellulare che s'infiltra in qualche punto nei lobuli epatici e negli spazi portal, ove si nota pure una forte proliferazione dei condotti biliari ed una modica sclerosi del connettivo. In mezzo al parenchima si vedono qua e là piccoli elementi che si riuniscono spesso sotto varie formazioni (figura 6).



Fig. 5

alterazioni benchè in grado minore si hanno nei visceri di animali inoculati con frazioni *fenbattacin* $\beta + \beta^2$. Se il reperto riscontrato negli animali trattati col *fenbatt* α era da attendersi, dato che in questo si ritrovano ricostruiti gli elementi morfologicamente uguali alla forma tipica del B. K., non lo stesso può dirsi per il *fenbattacin* β dal quale nella precipitazione in acetone non si ha la ricostruzione di elementi bacillari.

Ciò non pertanto i risultati istologici ci portano ad ammettere che è appunto alla frazione acetone insolubile del *fenbatt*, sia o no acido, che appartiene la funzione tuberculigena.

Da analisi chimiche eseguite è risultato che tale frazione è particolarmente ricca di sostanze azotate e solo possiede minime tracce di elementi ternari e di lipidi.

Quanto alle altre frazioni *fenbattacetosol* α e β hanno mostrato nessuna reazione o al massimo scarsissima reazione connettivale (β) specie a carico della milza e dei vasi.

Per quanto ho succintamente esposto, valutando i diversi reperti ottenuti, e, tenendo presente quanto più volte è stato affermato dal PETRAGNANI, cioè che « un ceppo di B. K. per essere vaccicante deve essere ancora tuberculigeno e capace di dare a distanza focolai multipli d'infezione regressiva », si può concludere che oltre all'anatubercolina integrale, di cui già si conoscono i risultati pratici rispetto alle

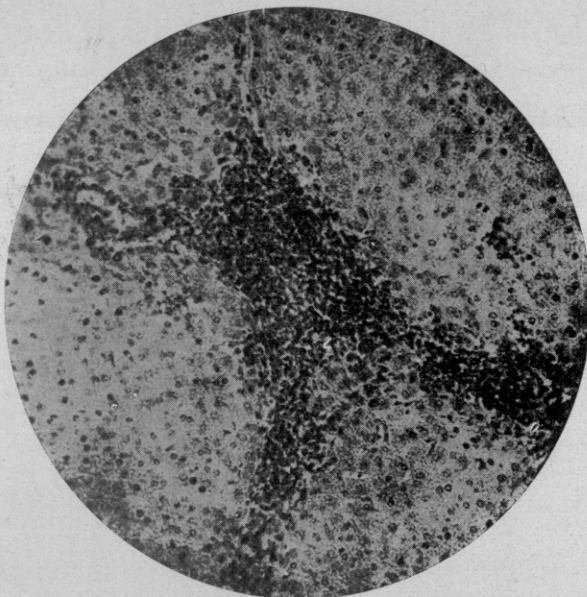


Fig. 6

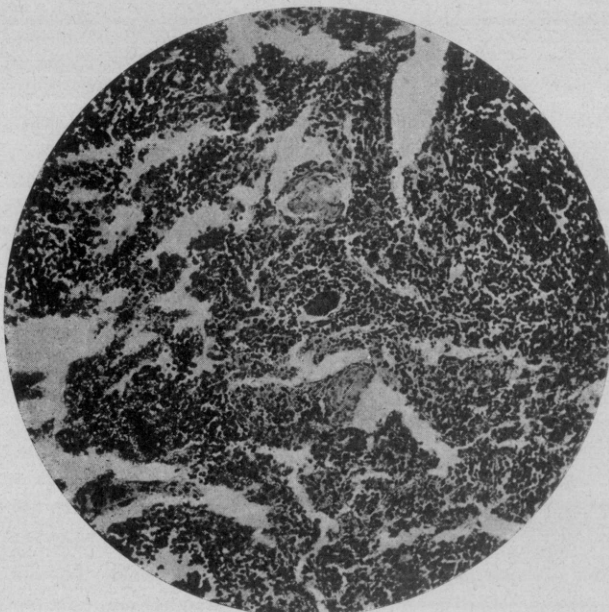


Fig. 7



sue ottime qualità vaccinanti (SALVIOLI: *Scritti in onore di R. Jemma*, Milano, 1934), anche gli altri antigeni che hanno funzione tubercoligena, convenientemente usati, potrebbero avere grande importanza nelle pratiche applicazioni profilattiche e terapeutiche nonchè diagnostiche dell'infezione tubercolare.

6. — Cavia inoculata per via endovenosa cc. 2,5 di *anatubercolina integrale* e morta dopo due giorni dall'inoculazione.

Polmone: Ispessimento della muscolare dei bronchi e delle arterie, però in minor grado del caso precedente. La parete venosa è diffusamente infiltrata di linfociti. Esiste intensa iperemia generale.

Fegato: Nel fegato si trovano piccoli focolai di necrosi nei quali le cellule epatiche sono ridotte ad un detrito uniforme leggermente eosinofilo, in mezzo al quale si vedono sparsi qualche polimorfo e qualche cellula gigante (migrante!). Il parenchima a contatto immediato di questo focolaio appare infiltrato da cellule rotonde e da qualche polimorfo.

Delle zone infiltrate con simili caratteri si notano in vari punti, anche lontani dalle zone di necrosi e soprattutto nei dintorni degli spazi post-biliari e qualche volta, intorno alle vene centeslobulari. In alcuni punti queste zone di necrosi sono molto estese. Nel resto il parenchima appare ben conservato e vi si nota solo una certa ricchezza di elementi connettivali interstiziali.

Milza: La milza è profondamente alterata, talchè si riesce ad identificarla con difficoltà. In essa sono quasi del tutto scomparsi i follicoli linfatici ridotti a zone di modica infiltrazione parvicellulare attorno alle diramazioni arteriose.

Nella polpa si trova una diffusa tumefazione delle cellule endoteliali per cui si hanno larghe zone di aspetto epiteloide disseminate di un certo numero di cellule linfocitoidi e di giovani cellule connettivali. Le cellule di aspetto epiteloide sono quanto mai diverse fra loro per forma e volume del corpo cellulare. Non poche appaiono in preda ad alterazioni regressive.

Qua e là si vedono alcune cellule giganti.

I sinusoidi splenici appaiono più ampi del normale e contengono sangue molto ricco di elementi per lo più coll'aspetto di mononucleati. In qualche punto i vasi sono così numerosi che si ha quasi una trasformazione angiomatoida della milza.

7. — Cavia inoculata per via endovenosa con *anatubercolina iodata* (diluita 1/5) e sacrificata mediante salasso 24 ore dopo la seconda inoculazione.

Polmone: Si nota ipertrofia della muscolare nei più sottili rami arteriosi che sulle ultime diramazioni appare notevolmente imponente (intensa). Nei bronchi e negli alveoli esiste un certo grado di proliferazione dell'epitelio di rivestimento per cui i primi appaiono spesso completamente ripieni di epitelio proliferato e desquamato. Qua e là cumuli di *cellule linfoidi*. In qualche punto anche i muscoli dei bronchi sono ispessiti.

Cuore: Nulla di notevole.

8. — Cavia inoculata per via endovenosa con *anafenbatt*.

Polmone: Esiste un certo grado di ispessimento nei setti inter-alveolari in parte almeno dovuta alla retrazione dei medesimi. Si nota uno spiccato ispessimento delle pareti vasali soprattutto a carico dell'avventizia e della media. In alcuni bronchi si nota detrito granuloso frammisto a numerosi elementi epiteliali in desquamazione e scarsi leucociti, di questi, alcuni sono degli eosinofili che si trovano qua e là sparsi anche nei

setti inter-alveolari. In diversi punti si notano tutti accumuli più o meno voluminosi che appaiono talvolta accollati ad un vaso.

Cuore: Nulla di notevole.

BIBLIOGRAFIA

- MAFFUCCI: « Riforma Medica », 1899, pag. 1251.
 KOCH R.: « Deut. med. Woch. », 1891, n. 3.
 WEYL: « Wien. Klin », 1891, pag. 256.
 ARONSON, citato da BORGHİ.
 AUCLAIR e PARIS: « Arch. de Méd. expér. », 1908, fasc. 20.
 TAMURA: « Zeit. f. Physiol. Chem. », 1913, LXXXVII, pag. 85.
 GORIS: « C. R. Acad. Sc. », 1920, CLXX, pag. 1525.
 COGHILL: « J. Biol. Chem. », 1926, LXX, pag. 439.
 OSTROWSKY e DOMINICI: *Recherches sur les poisons du bacille de la tuberculose*. Masson édit., 1914.
 ANDERSON e CARGHAFF: « Hoppe-Seiler Zeit. », 1930, pag. 191.
 MASUCCI, MAC. ALPINE e GLENN: « Am. Rev. Tub. », XXII, n. 6, pagg. 669, 678.
 ANDERSON e ROBERTS: « Am. Rev. Tub. », XXII, n. 6, pag. 664.
 SABIN, DOAN e FORKER: « Journ. Ex. Med. », 1930, XII, pag. 6.
 OMODEI-ZORINI e DADDI: « Lotta contro la Tuberculosis », 1934, pag. 1181.
 VANNI: « Boll. Ist. Sier. Mil. », ottobre 1931.
 MAZZETTI: « Boll. Ist. Sier. Mil. », maggio 1931.
 PETRAGNANI: « Atti R. Acc. Fisiocr. in Siena », Serie XI, III, 2 (1935).
 — « Atti R. Acc. Fisiocr. in Siena », Serie X, VI, 7-8 (1931).
 — « Boll. Sez. It. Soc. Int. Micr. », ottobre 1931; Serie X, VII, 7-8 (1932).
 — « Boll. Sez. It. Soc. Int. Micr. », ottobre 1933; Serie XI, III, 3 (1935). Per gli antigeni derivati dal
 « fenolo batterico », v. « Atti R. Acc. Fisiocr. in Siena », Serie XI, II, 4 (1934); Serie XI, III,
 4 (1935).
 — « Atti R. Acc. Fisiocr. in Siena », Serie XI, III, 3, (1935).
 — « Atti R. Acc. Fisiocr. in Siena », Serie XI, III, 3 (1935).
 PETRAGNANI e BUONOMINI: « Atti R. Acc. Fisiocr. in Siena », Serie XI, III, 2, 4 (1935).
 PETRAGNANI e ROSSI: « Studi Fac. Med. Senese », II, 4 (1934).
 DESSY: « Boll. Ist. Sier. Mil. », maggio 1932; « Boll. Sez. It. Soc. Int. Micr. », IV, 4, 99 (1932).
 DADDI: « Lotta contro la Tuberculosis », 1931, pag. 364.
 — « Atti V Congr. Naz. contro la tbc. », Roma, novembre 1935.
 BORGHİ: *Tuberculosis extra-pulmonare*. Ediz. Wassermann, vol. I, Milano, 1936.
 DADDI e LUZZATTO-FEGIZ: « Lotta contro la Tuberculosis », dicembre 1936.
 MONACO e RUGGIERO: « Policlinico », Sez. Pratica, 1936, pag. 633.
 STANGANELLI: « Lotta contro la Tuberculosis », 1936, pag. 753.
 D'AMBROSIO: « Lotta contro la Tuberculosis », 1936, pag. 760.

RIASSUNTO

L'A. dopo aver descritto i risultati delle ricerche istologiche eseguite nei visceri di animali (conigli e cavie) inoculati con vari antigeni derivati dal « Fcnbatt » Petraggani, in base ai risultati e ad alcune considerazioni, sostiene che alcuni di questi antigeni, convenientemente usati potrebbero avere grande importanza nelle pratiche applicazioni profilattiche diagnostiche e terapeutiche dell'infezione tubercolare.



~~319593~~

