



ISTITUTO «CARLO FORLANINI»
CLINICA DELLA TUBERCOLOSI E DELLE MALATTIE DELL'APPARATO RESPIRATORIO
DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA

Prof. GIANNI PETRAGNANI
Direttore Generale della Sanità Pubblica

INFEZIONE E MALATTIA

Lezione tenuta l'8 maggio 1936-XIV, per invito della
Sezione Laziale della Federazione Italiana Nazionale Fascista
per la lotta contro la tubercolosi

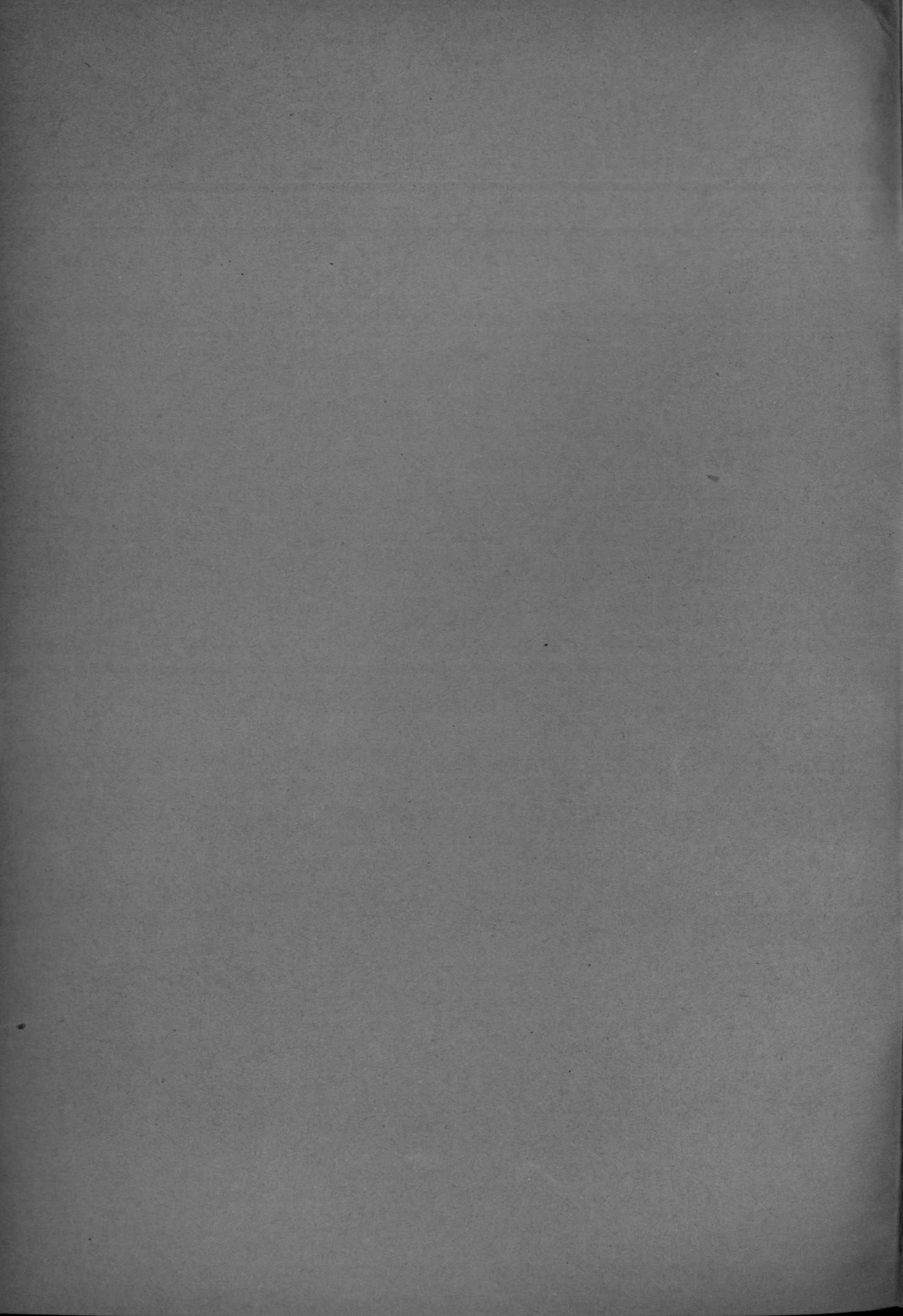
(Estratto dalla Rivista Lotta contro la Tubercolosi - Anno VII, n. 9 - Settembre 1936-XIV)

kk
B
54

61



STABILIMENTO TIPOGRAFICO "EUROPA"
ROMA - VIA DELL'ANIMA, 46



Prof. GIANNI PETRAGNANI
Direttore Generale della Sanità Pubblica

INFEZIONE E MALATTIA

Lezione tenuta l'8 maggio 1936-XIV, per invito della
Sezione Laziale della Federazione Italiana Nazionale Fascista
per la lotta contro la tubercolosi

(Estratto dalla Rivista **Lotta contro la Tubercolosi** - Anno VII, n. 9 - Settembre 1936-XIV)





L'esame delle molteplici ipotesi emesse per decidere come l'individuo sano, esposto in un ambiente bacillizzato, divenga infetto e come e quando presenti quel complesso fenomenologico che caratterizza la malattia polmonare tubercolare, costituisce un compito arduo ma appassionante.

Per potersi orientare fra le discordanti opinioni emesse sulla ereditarietà, sulla infezione esogena per via aerea, aereo-linfatica, enterica e cutanea, e sulla superinfezione esogena o reinfezione endogena, nel determinismo della malattia, credo utile richiamare alcune singolarità biologiche del micobatterio di Koch, perchè esse danno ragione dei vari aspetti della patogenesi e della epidemiologia della infezione tubercolare.

Il carattere più singolare del B. K. è la sua capacità a resistere nell'organismo umano contagiato, anche quando non riesce a scatenarvi un quadro morboso vero e proprio. Inglobato dai fagociti, qualche volta vi muore, ma nella maggioranza dei casi vi resiste e si moltiplica.

Salvo condizioni del tutto speciali, i B. K. hanno una biologia lenta, *in vivo* ed *in vitro*, e mostrano una notevole capacità di adattamento.

Mentre i B. K. presenti nei focolai di infezione e negli essudati e negli escreti, che ne derivano, ci appaiono come corpi indipendenti gli uni dagli altri, nelle culture *in vitro*, invece, i bacilli appaiono tenacemente cementati da una *sostanza cianofila*.

Questa sostanza cementante costituisce una parte notevole della patina bacillare e, a mio parere, ha maggior valore biologico di quello che si suole attribuirle:

Per le esperienze ove occorrono sospensioni omogenee di B. K., tutti sanno la grande difficoltà che si incontra a determinare meccanicamente il distacco di un bacillo dall'altro, ma pochi però tengono presente che, se tale emulsione viene realizzata in acqua fisiologica cloruro-sodica, pur notandosi

(1) Lezione tenuta l'8 maggio 1936-XIV, per invito della Sezione Laziale della Federazione Italiana Nazionale Fascista per la lotta contro la tubercolosi.

che gli elementi bacillari conservano forma e tingibilità perfette, la maggior parte di essi sono morti e l'acqua di sospensione è carica di partigeni di squisito valore per svelare lo stato allergico (v. letteratura sull'«*anatubercolina*»). Orbene, se questi partigeni possono in parte provenire dall'interno dei corpi bacillari, appare indubbio che per la grande maggioranza derivano dalla sostanza cementante.

Un altro punto, che va meglio ricordato, è che la resistenza in vita dei B.K. è veramente singolare nell'interno del corpo umano, ma non nel mondo esterno. L'aria e la luce in breve li uccidono e, assieme a svariati stimoli esterni, li incitano a notevoli processi di variazione.

Con procedimento diverso da quello di ARLOING, son riuscito ad ottenere dei ceppi che si sviluppano omogeneamente nei terreni liquidi e con patine lisce cremose in quelli solidi e che hanno perduto la capacità di determinare un processo infiammatorio tubercolare negli animali recettivi.

Anche il fatto che la grande maggioranza dei ceppi del bacillo del tubercolo, durante la successione dei trapianti *in vitro*, in dipendenza alla qualità del terreno, alla temperatura e luce ambiente, modifica gradualmente la virulenza, dimostra la disposizione a variare dei B.K.

E' interessante notare come una maggiore quantità di patina di un ceppo poco virulento dia lo stesso tipico quadro di infezione tbc., di una minor dose di un ceppo molto più virulento, ma, ove si accresca la degradazione delle proprietà aggressive, con progressivi incitamenti dissociativi, si arriva ad ottenere culture dalle quali, anche prelevando una quantità di patina molto più forte, non si ha più, negli animali inoculati, il processo tubercolare, nè l'allergizzazione verso la tubercolina; si ottengono cioè culture che coincidono con quelle dei para-tubercolari.

Ora, io penso, se questa degradazione possiamo colpirla nelle culture assoggettate sperimentalmente a molteplici influenze esterne, ove ci si riporti alle complesse vie del contagio tubercolare e alle modalità dell'infezione, dobbiamo ammettere che i B.K. espulsi dal malato, debbano incontrare stimoli adatti a diminuirne o sospenderne l'azione patogena, sino a che la loro capacità aggressiva resta limitata a puri stimoli vaccinali, in luogo di veri e propri processi morbosi.

* * *

Per entrare ora a parlare della infezione tubercolare è necessario chiederci anzitutto se questa infezione può stabilirsi per *ereditarietà*.

In questi ultimi anni, gli studi sulla biologia del bacillo del tubercolo, avendo fatto avanzare l'ipotesi della esistenza di una fase ultra-visibile del B.K., in cui esso sarebbe capace di passare attraverso le candele porose, ha fatto ripresentare come possibile, dagli stessi studiosi che per un quarantennio ne erano stati dinegatori, la trasmissione germinale o transplacentare della infezione tubercolare.

Senza entrare in particolari, credo che oggi, dall'obbiettivo esame dei dati portati in favore ed in contrario di questa ipotesi, io possa ripetere con maggiore suffragio di fatti, quanto ebbi a scrivere nel 1926 (« Boll. Ist. Sier. Mil. », fasc. 4, 1926): « Il filtro placentare è qualche cosa di molto diverso da un filtro Chamberland o Berkefeld. Se questi funzionano per una legge meccanico-fisica di dimensioni ed attrazioni fra pori e corpi che attraversano, quello agisce per una proprietà molto più complessa, biologica, per cui separa anche le sostanze solute eterologhe » (v. anche lo « Sperimentale », a. LXXVI, fasc. 5-6, 1922). Siccome già CONHEIM aveva affermato che la placenta integra è un filtro perfetto, capace di opporsi al passaggio di ogni agente infettivo, anche se appartenente ai virus filtrabili, e molti fatti da me messi in evidenza lo comprovano (« Annali d'Igiene », 1927, fasc. 10), possiamo ritenere che, salvo i rari casi dovuti alla tubercolosi della placenta e alla rottura del filtro placentare, durante il travaglio di parto (rottura che portando al passaggio diretto nel neonato del sangue della madre tubercolosa, può far trasportare in esso i rari o i molti bacilli del sangue materno), il filtro placentare ha la capacità di opporsi al passaggio dei B.K. o del presunto ultravirus.

I neonati, ogni qualvolta vengono allontanati dall'ambiente infetto, restano sani.

Questa vecchia osservazione trova oggi larga ed incontrastata documentazione.

La « pretubercolosi » prospettata dal FIORE, può essere ricollegata con la eredo-distrofia di LANDOUZY e con la eredo-predisposizione di LIEBERMEISTER, che trovano ragione nella sofferenza che il feto incontra durante la evoluzione nel grembo della madre, organicamente molto sofferente, a causa del processo tubercolare. Quando tale stato di decadimento organico manca nei genitori tubercolosi, i neonati, stando ai dati epidemiologici e ad alcuni esperimenti, vengono alla luce senza segni di sofferenza e sono anzi dotati di una capacità reattiva contro i B.K., non inferiore a quella dei nati da genitori sani.

Anche il fatto che i nati da madre tbc. non presentano allergia alla tubercolina, è un'altra prova della mancata infezione del feto. Io ho potuto largamente provare questa circostanza su numerosissimi piccoli nati da cavie tubercolose, che presentarono assoluta mancanza di allergia alla tubercolina subito dopo nati, come dopo qualche mese.

Questa assenza di allergia nei nati da genitori tubercolosi, si è voluta spiegare da alcuni, col fatto che essi verrebbero alla luce saturati di tubercolina, e da altri col fatto che avrebbero, invece, il sangue ricco di « antitubercolina ».

Per la prima ipotesi dobbiamo riportarci alla fondamentale dimostrazione della impervietà della placenta al passaggio delle sostanze eterologhe ed al fatto che, se tale passaggio vi fosse, i nati sopravvivenuti, in ambienti indenni, dovrebbero sviluppare poi l'allergia specifica. L'altra ipotesi, secondo la quale l'infante nascerebbe con una ricca carica di « antitubercolina » — parola già

messa in campo da WASSERMANN e BRUCH e già ritirata dal tappeto scientifico — non ha fondamento, perchè la tubercolina non è una tossina primariamente tossica per l'organismo indenne:

L'allergia alla tubercolina è dovuta ad uno stato di ipersensibilità celluloumorale, del tipo del fenomeno di Arthus, che io ho dimostrato essere l'espressione del bloccaggio in sito di quelle sostanze proteiche per le quali l'organismo è entrato in allergia.

Mentre le *tossine* danno una offesa primaria, determinano cioè una reazione nel punto della inoculazione negli individui mai prima cimentati con esse (privi di anticorpi specifici nel sangue), e restano senza effetto in quelli che già hanno sofferto la loro azione (che hanno anticorpi specifici nel sangue), la *tubercolina* resta senza effetto in quelli indenni, e dà reazione invece in quelli infetti o vaccinati, che hanno già gli anticorpi specifici circolanti.

Mi sia consentito di dire, per incidenza, che oltre i B.K. vivi, anche quelli uccisi possono conferire all'individuo lo stato allergico, come una letteratura ormai già estesa dimostra. Le prove mie e dei miei allievi nel campo sperimentale e quelle di G. SALVIOLI in pediatria (*Studi della Facoltà Medica Senese*, 1935), danno una documentazione larga di una tale possibilità (v. letteratura sulla «*anatubercolina*»).

* * *

Se la trasmissione ereditaria dell'infezione tubercolare è da ritenere una evenienza eccezionale, molto frequente è invece la infezione post-natale dei neonati che rimangono nell'ambiente bacillizzato. Su questa possibilità di trasmissione della malattia non esiste dubbio, solo si discute ancora molto sulle modalità con cui l'infezione si determina.

Quasi tutti sono oggi d'accordo nel ritenere che il maggior vettore sia l'aria bacillizzata particolarmente dalle particelle di escreti proiettate dai malati durante la tosse e l'articolazione della parola, ma, per non citarne che alcuni, ricorderò che mentre KOCH, PFEIFFER, FRIEDBERGER, FRIEDEL, LANGE, MICHELI, ritengono che la via principale di infezione è la via aerea; per CHAUVEAU, BEHRING, CALMETTE e tanti altri, è la via enterica, per SERGENT, CAMPANI, GASPIN, è la via cutanea; per REINDE, COSTANTINI, SOGLIA, VACCHELLI, FIORE, ecc., la via aerolinfatica.

La via aerea, ammessa per la prima volta da KOCH, trova ancora oggi sostenitori autorevolissimi.

Essi pensano che l'aria essendo il vettore dei bacilli, che l'ammalato di tisi proietta con minute particelle umide tossendo o parlando, possa portarli sino agli alveoli delle persone che la respirano. Questi Autori, anzi, nella obbligata considerazione che l'albero respiratorio si suddivide in vie numerose sempre più piccole e con una superficie capace di fissare ciò che è sospeso nell'aria, — che teoricamente deve arrivare agli alveoli pura, calda e satura

di umidità — ammettono che basti l'arrivo anche di un sol B.K. nel parenchima polmonare, per iniziarsi un focolaio primario (LANGE).

Invero, stante che la gran maggioranza delle particelle di polvere o di quelle di escreato nebulizzate dai malati (durante la tosse o durante l'articolazione della parola), hanno alcuni *micron* di diametro, è risaputo che esse vengono a fermarsi nelle prime vie respiratorie e che, quindi, in via normale, per ogni bacillo che può ammettersi giunga fino agli alveoli, alcune migliaia restano nelle vie aeree superiori, compresa la cavità bucco-naso-faringea.

Perchè si pensa allora tanto all'azione patogena di questo eventuale unico bacillo arrivato direttamente nell'alveolo e si trascurano i tanti e tanti rimasti nelle vie superiori?

Bisogna riconoscere che questa domanda è legittima e che merita di essere sviluppata. Le pareti delle vie respiratorie sono continuamente ispezionate dalle cellule bianche che inglobano le particelle lasciatevi dall'aria inspirata, e si sa che molte di queste cellule rientrano nelle vie linfatiche o sanguigne, mentre che altre, assieme ai B.K. e alle impurità ancora poggiate sull'epitelio, inglobate dal catarro, vengono, ricacciate da un colpo di tosse o risospinte dall'epitelio vibratile, nel faringe e, nella maggioranza dei casi, deglutite.

Per sostenere che unica via di infezione del parenchima polmonare è la via aerea, bisognerebbe trovare ragioni molto solide per svalutare e togliere, anzi, ogni importanza alla carica bacillare, enormemente più forte, che nello stesso momento si fa sentire sulle vie aeree superiori e su quella digerente, la quale ultima riceve bacilli, nelle contingenze sopra esposte, anche in periodo di riposo gastrico.

Se la esclusione delle vie aeree superiori nel determinismo dell'infezione tubercolare lascia perplessi, dopo le acquisizioni portate anche di recente da MACRASSI, COSTANTINI, SERGENT, SOGLIA, ecc., sulla possibilità di una migrazione discendente cervico-toracica lungo le vie linfatiche, le ragioni per le quali si toglie importanza alla via digerente, che raccoglie la più gran parte dei B.K. arrivati per via aerea (deglutizione della saliva e del catarro nasofaringeo e bronchiale) e conosce anche altre sorgenti particolari di contagio (mani sporche, alimenti infetti, bacio, ecc.), appaiono poco comprensibili.

Vecchie ricerche dimostrano la particolare permeabilità della mucosa intestinale dei neonati (DITTE, BEHRING, CALMETTE), e l'importanza che per queste prove ha la finezza della emulsione bacillare (CALMETTE, GUÉRIN, GRIFFITH). Questa va preparata con particolari accorgimenti necessari per evitare la morte dei B.K., oltre che per agevolarne l'adsorbimento nei villi. Penso che molta parte della discordanza dei risultati nelle esperienze dei vari Autori, possa dipendere da questo particolare.

Io ho trovato molto utile di spappolare ben bene al mortaio la patina bacillare assieme ad un brandello del mio terreno o ad un coagulo sanguigno e poi di riprenderla con latte sterile.

L'affermazione che il cancro al punto di entrata (CONHEIM, KOCH, BAUMGANTEN, OMODEI-ZORINI, ecc.) sia un carattere costante in diretto rapporto col passaggio dei B.K. al di là della barriera intestinale, manca di base solida. Troppo poco sappiamo ancora, purtroppo, sul meccanismo dell'assorbimento intestinale. E' accertato, però, che attraverso quella barriera passano, durante la digestione, nell'interno dei vasi chiliferi, particelle minerali in fine sospensione, sostanze coloranti (FERREIRA, DE MIRA), complessi organici ancora colloidali e micelle di grassi, saponificati o meno. Nulla, quindi, in teoria, impedisce di ammettere che i B.K. che arrivano vivi nel lume intestinale, possano, inglobati o meno dai leucociti, essere adsorbiti e passare col chilo direttamente nelle radichette chilifere, dotto toracico, cava discendente, cuore destro e polmone (basti ricordare le ricerche di SCHLOSSMANN ed ENGEL, ORTH e RABINOWITSCH per convincersene).

Infinite ricerche, vecchie e recenti, dimostrano che per questa via è ben possibile infettare il polmone e che la localizzazione intestinale (v. per tutti CALMETTE: *L'infection bacillaire et la tuberculose*) può anche mancare.

La lesione intestinale si riscontra pressochè costante solo quando si fanno ingerire forti quantità di B.K.. Lo si sapeva da tempo ed io l'ho potuto direttamente constatare in più esperimenti fatti sopra le cavie. SCHÜRMANN l'ha osservato sui lattanti morti a Lubecca in seguito all'ingestione, per un terribile errore, di una grande quantità di B.K. vivi e virulenti. Questi casi però non possono trovar riferimento nel contagio naturale, in cui l'infezione si stabilisce, in linea generale, con la ingestione ripetuta di piccole quantità di B.K..

Quando la carica di B.K. ingeriti è piccola, pur potendosi trovare un risentimento linfoghiandolare meseraico, manca spesso la lesione intestinale. In numerose prove ho potuto riscontrare questo fatto di notevole importanza e che testimonia la migrabilità dei B.K. attraverso la mucosa integra (CALMETTE, L. BERNARD, SERGENT).

Probabilmente il maggior numero dei B.K. adsorbiti dai villi sostano nei gangli meseraici, ove, infatti, si riesce sempre a trovarli, e solo qualcuno di essi passa direttamente nella radichetta chilifera e, quindi, nel dotto toracico; ma, se si dà un grande valore patogeno ad un solo B.K., che per via diretta aereo-broncogeno arriva al parenchima polmonare, con quali ragioni si toglie valore a questi rari B.K. che, adsorbiti dalla mucosa intestinale, arrivano direttamente, per la via chilifero-sanguigna, nel parenchima polmonare?

A me sembra che questa via debba essere più facile e più frequente di quella aereo-broncogeno polmonare, che, d'altro lato, per molteplici considerazioni, vedo in funzione anche come via aereo-linfatica, secondo SERGENT, GASPARD e GADAUD, COSTANTINI, SOGLIA, CONTI.

Questo eclettismo mi viene dal fatto che, alla stregua delle nostre conoscenze di fisiopatologia, tutte le vie predette sono possibili, anche se, con diversa frequenza, il tropismo dei B.K. si manifesta per i più diversi tessuti,

Anzi, la indubbia molteplicità di vie di entrata ci fa comprendere come sia spesso complesso il tragitto necessario perchè si stabilisca l'infezione di questo o quel tessuto e ci fa trovare una spiegazione della diversa evoluzione che presenta l'infezione tbc. nei vari individui.

Se il raro B.K. arrivato, per via diretta aereo-broncogeno o entero-chilomematica, al parenchima polmonare, dà un focolaio primario, che può acquistare tutti i caratteri di una malattia, i numerosi B.K. entrati per via aereo-linfatica (e che continuano la progressione, in condizione diversa di recettività tissurale e di possibilità patogenetica) è da credere che stimolino processi patologici o reattivi che influiscono certamente nello stabilire un diverso equilibrio dell'organismo.

Anche l'affermazione che, con LANGE, già parecchi ed autorevoli studiosi vanno ripetendo sulla poca importanza che avrebbe la dose infettiva nella patogenesi della tubercolosi nell'uomo, io sento di non poterla accettare. Secondo questi AA. il fatto che il focolaio primario polmonare, nella maggioranza dei casi, è unico, toglie ogni importanza al ripetersi del contagio.

Una tale affermazione sovverte i cardini sui quali si muovono le norme profilattiche.

Ammettiamo che un individuo indenne dal contagio tbc., arrivato in un ambiente bacillizzato subisca il primo giorno la prima infezione aerogena del parenchima polmonare con la quale si inizia il focolaio primario. Persistendo le stesse condizioni di ambiente, molti altri punti delle basi dei suoi polmoni dovranno essere colpiti, nei giorni successivi, da successive cariche bacillari (che per schematicità pensiamo essere sempre di un B.K. per ogni periodo di giorni). Come mai questi successivi contagi, in più punti delle basi polmonari, non danno altrettanti focolai?

Perchè si possa pensare ad una diversa recettività, bisognerebbe che subito dopo la prima infezione si fosse sviluppato lo stato allergico, che è la unica sicura espressione del nuovo stato di recettività organica nei confronti dei B.K.; ma ciò non è ammissibile, perchè tutti sappiamo che lo stato allergico, pur comparando in ordine diretto alla carica ed alla virulenza dei germi (v. ricerche della scuola di CALMETTE e della mia) non appare mai prima di 15-40 giorni.

E' dunque evidente che per sostenere l'origine aerogena dell'infezione tubercolare, come del resto anche di quella digerente (chilo-ematico-polmonare), si deve giustificare perchè mai, nella grande maggioranza dei casi, si abbia nel polmone e particolarmente nella base un solo focolaio. Io penso che l'epitelio polmonare, come quello di tutte le mucose, sia praticamente pervio ai B.K.; esso è capace, cioè, di adsorbire quelli che vi arrivano finemente dispersi, per avviarli alle vie linfoghiandolari, così come verso le stesse vie penso siano avviati i rari B.K. arrivati per via ematica (dal tubo digerente — vie chilifere — dotto toracico).

Per questo linfotropismo dei B.K. venuti a contatto con un parenchima recettivo si stabilisce in un primo tempo una localizzazione linfatica anatomicamente poco apparente.

La condizione favorevole alla formazione del focolaio polmonare si realizza secondariamente in ordine all'aumentata carica bacillare per la moltiplicazione nella ghiandola e ad un tropismo determinato dalla speciale sensibilità tissurale di quel distretto, provocato dallo stabilirsi dell'allergia.

Non va dimenticato, per es. che la cavia, per qualunque via sperimentalmente infettata, mostra sempre una spiccata localizzazione del processo tubercolare nelle vie linfatiche e nei visceri addominali, mentre il coniglio, in confronto, mostra una modesta partecipazione dei linfatici ed una grave localizzazione polmonare. Inoltre, ove si consideri che, particolarmente nei primi giorni dopo l'inoculazione, gli animali presentano una notevole bacillemia, si ha la dimostrazione che i focolai tubercolari si stabiliscono non in ordine ad un incontro fortuito dei B.K., con questo o quel punto del corpo, ma in ordine ad uno speciale tropismo diverso nei vari animali e, nell'uomo, diverso da individuo a individuo, a seconda delle condizioni organiche.

Indipendentemente dalla particolare recettività individuale non va dimenticato che si devono considerare anche le modificazioni della capacità aggressiva dell'agente infettivo. Molti e molti esempi, infatti, ci dicono che il parassita, prima di localizzarsi nel punto recettivo, sembra abbia bisogno di *prepararsi*, di maturare la propria aggressività percorrendo un lungo tragitto nell'organismo da parassitare. Oltre che nelle infestioni da vermi intestinali (p. es. anchilostoma, ascaridi), in cui si ha un tragitto veramente complesso, vediamo che anche per molte infezioni la porta di entrata è lontana dalla sede ove si svolge il processo.

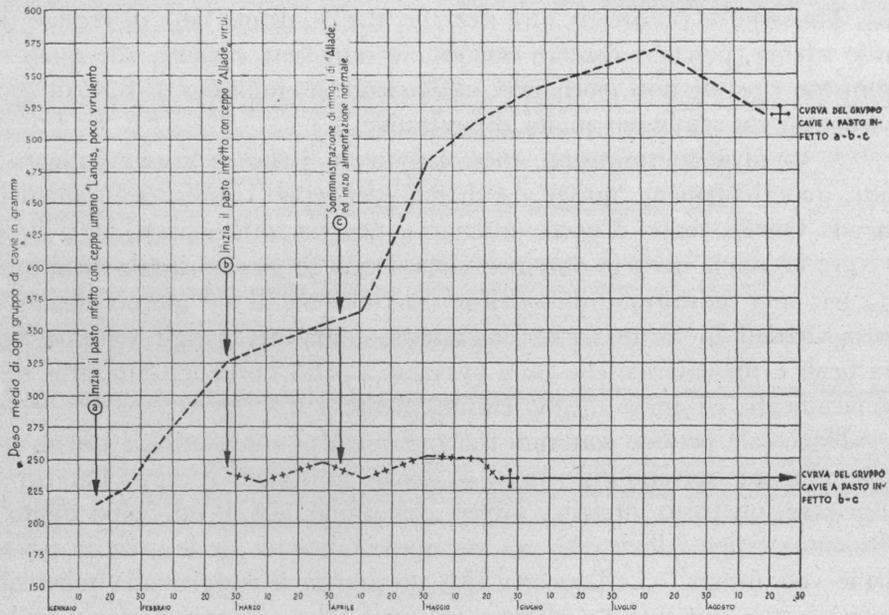
Per la infezione tbc. il ricorrere precoce e costante della bacillemia, senza alcun rapporto con l'evoluzione del processo, sta a comprovare la fondatezza di questa ipotesi.

So bene che, secondo K. E. RANKE, il focolaio primario è sempre in corrispondenza della porta d'entrata dell'infezione (parenchima polmonare) cui solo secondariamente parteciperebbero le linfoghiandole regionali, ma faccio notare che questi fatti anatomici se vengono interpretati con conoscenze più strettamente biologiche, non possono dirigere la interpretazione patogenetica. Sappiamo, infatti, che anche nell'infezione sperimentale sottocutanea con una carica bacillare moderata, le linfoghiandole, per quanto subito invase dai B.K. che in esse si annidano e moltiplicano, si ipertrofizzano, sclerotizzano e caseificano in modo vistoso solo quando, dopo qualche settimana, appare il processo ulcerativo nella cute.

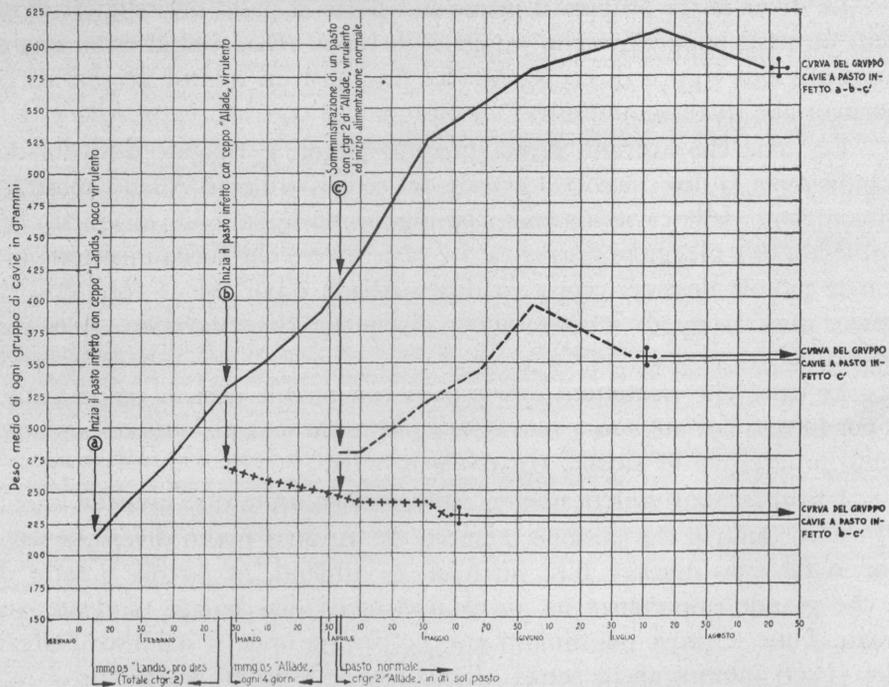
Per nessuna infezione, e tanto meno per la tubercolosi, si può negare l'importanza della virulenza e della quantità della dose infettiva, ma, in tre lustri di assidua ricerca sperimentale sulla tubercolosi, mi sono persuaso che per essa ha singolare valore anche il ripetersi dei *contagi insufficienti*.

CVRVE DEI PESI MEDII DEI GRVPPI DI CAVIE ASSOGGETTATI ALL'INFEZIONE PER VIA ORALE CON BK

GRAFICA n° 1



GRAFICA n° 2



Le grafiche mettono in evidenza la maggior resistenza all'infezione per via orale, con BK virulenti, delle cavia già per un certo tempo alimentate con pasti infettati con piccole dosi di BK poco virulenti.

In ordine, anzi, al valore di questi contagi succedentisi, ad un certo momento, l'organismo — in confronto ad altro, mai contagiato — può trovarsi in uno stato di maggiore o di minore recettività all'infezione tubercolare.

Tralascio di riferire di altre ricerche, ma di alcune fatte di recente trovo utile riferire, perchè i risultati ottenuti su numerose caviette, alle quali somministravi ripetute dosi giornaliere insufficienti di emulsioni di B.K. di diversa virulenza, mi sembrano molto dimostrative:

A 50 cavie somministravi, mescolati in un pasto di crusca bagnata con latte, quotidianamente mmgr. 0,5 di B.K. del ceppo Landis, emulsionati frettosamente. Questo ceppo è poco virulento e per via sottocutanea, nella dose di 2 ctgr., uccide la cavia in due mesi circa. Dopo 40 giorni, di tale dieta infetta, le cavie non mostravano di soffrirne. Sacrificatene al 45° giorno alcune, non trovai lesioni in alcun tratto dell'intestino, ma nei gangli sottomascolari, tracheali e mesenterici, che pure avevano aspetto normale, dimostravi microscopicamente, ed ancor meglio culturalmente, i B.K.

Dopo tale periodo somministravi per 7 giorni consecutivi, a queste stesse cavie (che già avevano ingerito in 40 giorni 20 mmgr. di ceppo Landis) e ad altre sane, un pasto infettato, invece, con mmgr. 0,5 di un ceppo molto più virulento: ceppo Allade, che per via sottocutanea uccide le cavie in 6-8 settimane con mmgr. 0,1. Trascorsi altri 20 giorni, le saggiai alla tuberculina, notando una più spiccata allergia in quelle che avevano ricevuto anche il ceppo Landis.

Le divisi in tre gruppi: il primo lo riportai a pasto normale; al secondo detti un pasto suppletivo con mmgr. 1 di ceppo Allade ed al terzo una dose suppletiva di ctgr. 2 di ceppo Allade. Aggiunsi un quarto gruppo di cavie normali alle quali somministravi un pasto con 2 ctgr. di ceppo Allade.

Le cavie che avevano prima ingerito piccole e ripetute dosi del ceppo Landis e poi la dose piccola o grande del ceppo virulento Allade, mostrarono in confronto delle cavie normali, che ingerirono le pari dosi di questo ceppo virulento, una maggiore resistenza. Le cavie invece che furono infettate prima con le piccole dosi del ceppo virulento Allade e poi con le forti dosi dello stesso, mostrarono di resistere meno di quelle che ricevettero solo l'unica dose alta.

Le cavie che ricevettero solo 7 pasti con piccole dosi di ceppo virulento e poi furono lasciate a vita normale, mostrarono una malattia ad andamento lento progressivo in alcune, regressivo in altre.

I risultati sono sinteticamente espressi nelle unite due grafiche.

Ecco dunque che possono ottenersi dei risultati molto diversi, a seconda che si facciano ingerire B.K. attenuati o virulenti, in piccola o forte dose, e che grande importanza ha anche il ripetersi dei contagi virulenti o attenuati. Tutte le prove poi dimostrano che per via orale si stabilisce l'infezione dei visceri interni, anche senza ulcerazioni delle pareti intestinali.

RIASSUNTO

Dopo aver accennato alla variabilità del B. K. e alla possibilità che l'organismo subisca contagi stimolanti reazioni con esito vaccinante più che infettante, ho esaminato le diverse vie invocate dai vari A.A. nel meccanismo di infezione tubercolare, analizzando alla stregua delle conoscenze di fisiopatologia, se il vettore aria (bacillizzata per la presenza di isici) abbia solo importanza per una eventuale infezione diretta del parenchima polmonare (via aerobroncogena) ovvero anche per una migrazione discendente cervico-toracica e per una infezione entero-chilifero-ematica.

Alla luce del meccanismo di contagio, delle reattività cellulo-umoralì e delle reattività di tessuto, ho dimostrato la insostenibilità della genesi del focolaio primario del polmone, come l'esito di una infezione unibacillare e il valore della localizzazione linfatica come primo episodio dell'adsorbimento del B. K. dalle mucose integre, senza che si abbia in esse il cancro di entrata. Questo, a meno che non si introducano enormi quantità di bacilli, avviene in secondo tempo, quando si è sviluppata l'allergia e quando, nei gangli linfatici stessi ingranditi e in caseosi, la carica bacillare è molto cresciuta. L'infezione sembrerebbe dovuta ad un particolare tropismo di tessuto che si stabilisce dopo l'infezione. A ciò siamo indotti anche dalla non corrispondente disseminazione del processo tubercolare in ordine alla bacillemia.

Il ripetersi di contagi insufficienti porta all'impuntarsi della malattia, anche se la via di entrata è quella orale.

L'affermazione che, col LANGE, già parecchi ed autorevoli studiosi vanno ripetendo sulla poca importanza che avrebbe la dose infettiva nella patogenesi della tubercolosi nell'uomo, io sento di non poterla accettare. Secondo questi A.A. il fatto che il focolaio primario polmonare, nella maggioranza dei casi, è unico, toglie ogni importanza al ripetersi del contagio; mentre che possono ottenersi risultati molto diversi, a seconda che si facciano ingerire B. K. attenuati o virulenti, in piccola o forte dose, e che grande importanza ha anche il ripetersi dei contagi virulenti o attenuati; ma tutte le prove dimostrano che per via orale si stabilisce l'infezione dei visceri interni, anche senza ulcerazioni delle pareti intestinali.

RESUME

Après avoir brièvement rappelé la variabilité du bacille de Koch et la possibilité que l'organisme puisse subir des contagions stimulantes avec des effets vaccinants plutôt qu'infectants, j'ai examiné les diverses voies citées par les divers auteurs lorsqu'ils expliquent le mécanisme de l'infection tuberculeuse en analysant, à la base de nos connaissances de physiopathologie, si le véhicule « air » (bacillisé par la présence d'individus phthisiques) a une importance seulement pour une éventuelle infection directe du parenchyme pulmonaire (par la voie aéro-bronchogène) ou aussi pour une migration descendante cervico-thoracique et pour une infection entero-chyliféro-hématique.

À la lumière du mécanisme de la contagion, de la réactivité cellulo-humorale et de la réactivité des tissus, j'ai démontré l'insoutenable de la genèse du foyer primaire du poumon, à la suite d'une injection unibacillaire, et la valeur de la localisation lymphatique comme premier épisode de l'absorption des bacilles de Koch par les muqueuses intègres sans qu'on y observe le chancre initial. À moins qu'on n'introduise des quantités énormes de bacilles, celui-ci s'établira plus tard, lorsque l'allergie se sera développée, et lorsque, dans les ganglions lymphatiques même agrandis et caseux, la charge bacillaire sera fort augmentée. L'infection semble due à un tropisme particulier des tissus, tropisme qui s'établit après l'infection. Nous sommes arrivés à ces conclusions aussi à cause de la dissémination du processus tuberculeux dont le temps ne correspond pas à la bacillémie.

La répétition des contagions insuffisantes porte à l'établissement de la maladie, même lorsque la voie d'entrée est orale.

Je ne peux admettre, comme LANGE, et aussi plusieurs autres auteurs distingués, la thèse de l'importance insignifiante de la dose infective dans la pathogenèse de la tuberculose humaine. Selon ces auteurs le fait que le foyer pulmonaire primaire — dans la plupart des cas — est unique, enlèverait toute importance à la répétition de la contagion; ils sont d'avis que l'on peut obtenir des résultats bien différents selon qu'on introduit des bacilles tuberculeux atténués ou virulents en petites ou fortes doses et ils attribuent une grande importance à la répétition des contagions virulentes ou atténuées; par contre les épreuves démontrent que l'infection, avenue par la voie orale, s'établit dans les visceres intérieurs, aussi sans ulcération des parois intestinales.

SUMMARY

After having briefly referred to the variableness of the tubercle bacillus and the possibility of contagion stimulating reactions that produce vaccinating rather than infecting results, I proceeded to

examine the different ways of infection indicated by the various authors in the mechanism of the infection. Basing myself on our physio-pathologic notions I analysed the problem, if air (containing bacilli in consequence of the presence of tuberculous individuals) as a vehicle, has only importance for an eventual direct infection of the pulmonary parenchyma (aero-bronchogenous way of infection) or also for a descending cervico-thoracic migration and for an entero-chylifero-hematic infection.

By illustrating the mechanism of contagion, of cellular and humoral reactivity and the receptivity of the tissues, I have shown the impossibility of sustaining the theory of the genesis of the primary lung focus, as the consequence of a unibacillar infection and the value of the lymphatic localisation as the first episode of the adsorption of the Koch bacilli by the healthy mucosae, without there being an tuberculous «chancere». The latter-unless enormous quantities of bacilli are introduced — occurs later on when the allergy has developed and when the number of bacilli has grown in the enlarged and caseous lymphatic glands. The infection seems due to a particular tropism of the tissue in which the infection establishes itself. We are led to assume this also because of the non-corresponding dissemination of the tubercular process in proportion to the bacillemia.

The repeatedly occurring insufficient contagion leads to the establishing of the disease even if the entrance way is of oral nature.

Not only LANGE but also many scientific authorities have upheld the theory that the infective dosis has only little importance in the pathogenesis of human tuberculosis. I do not condude this opinion.

According to these authors, the fact of the primary lung focus being in the majority of cases, of a unique nature, takes away all the importance of repeated contagion while quite different results may be obtained by introducing attenuated or virulent Koch's bacilli in small or larges quantities. They also attribute great importance to the repetition of virulent and attenuated contagion; the tests however have demonstrated that oral introduction causes the infection to establish itself in the viscera even without an ulceration of the intestinal walls.

ZUSAMMENFASSUNG

Nach kurzer Erwähnung der Variabilität des Kochbazillus und der Möglichkeit von Kontaktinfektionen, die zu Reaktionen mit einer mehr implenden als infizierenden Wirkung führen, untersuchte ich die von den verschiedenen Autoren für die Krankheitsentstehung der Tuberkulose angegebenen Wege, indem ich auf Grund unserer heutigen physio-pathologischen Kenntnisse zu ermitteln suchte, ob die, in Gegenwart von Tuberkulösen bazillenhaltige Luft, als Uebertragungsmittel lediglich für die direkte Infektion des Lungenparenchyms (auf aëro-bronchogenem Wege) in Frage kommt oder auch für eine absteigende cerviko-thorakalische Migration und für die entero-chylifero-hämatische Infektion.

Im Lichte des Infektionsmechanismus, der Reaktivität der Zellen und Säfte und der Empfänglichkeit der Gewebe, habe ich die Unzulänglichkeit der Hypothese vom Ursprung des primären Lungenherdes als Folge einer unibazillären Infektion erwiesen sowie die Bedeutung der Lokalisation in den Lymphdrüsen als erste Phase der Adsorption des Kochbazillus seitens der unversehrten Schleimhäute, ohne dass es dabei zu einem Eingangsschanke kommt. Derselbe findet sich erst später, es sei denn, dass man enorme Bazillenmengen in den Organismus einführt; er tritt erst nach Auftreten der Allergie in Erscheinung und zu einer Zeit, wo die Bazillenmenge in den geschwollenen und verkästeten Lymphknoten stark zugenommen hat. Es scheint, dass die Infektion einem speziellen, sich nach dem Kontagium einstellenden Tropismus der Gewebe zuzuschreiben ist. Zu diesem Schluss führte uns unter anderem auch die Tatsache, dass die tuberkulöse Aussat zeitlich der Bazillämie nicht entspricht.

Das gehäufte ungenügende Kontagium führt zur Entstehung der Krankheit, selbst bei mündlicher Eingangspforte.

Wenn LANGE und andere bedeutende Autoren die Auffassung haben, dass die Injektionsdosis für die Pathogenese der menschlichen Tuberkulose keine allz grosse Bedeutung habe, so kann ich dem nicht zustimmen. Nach Ansicht dieser Autoren nimmt die Tatsache, dass der primäre Lungenherd in der Regel seine Entstehung einem Bazillus verdankt, der Infektionswiederholung jede Bedeutung, während man andere Resultate beobachtet, je nachdem man abgeschwächte oder virulente Tuberkelbazillen in geringen oder grossen Mengen einführt. Grosse Bedeutung wird auch der Wiederholung mit hinreichend virulenten oder abgeschwächten Bazillen zugeschrieben; hingegen beweisen alle Versuche, dass die Infektion der Eingeweide bei mündlicher Eintrittspforte auch ohne Ulceration der Darmwände vor sich gehen kann.

55551

3111



