



ISTITUTO « CARLO FORLANINI »  
CLINICA FISIOLGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA  
DIRETTORE : PROF. E. MORELLI

---

•  
G. DADDI, C. PANÀ

**LA DIFFUSIONE ED IL DESTINO DEI BACILLI DI KOCH  
IN RAPPORTO AL LORO STATO DI DISPERSIONE**

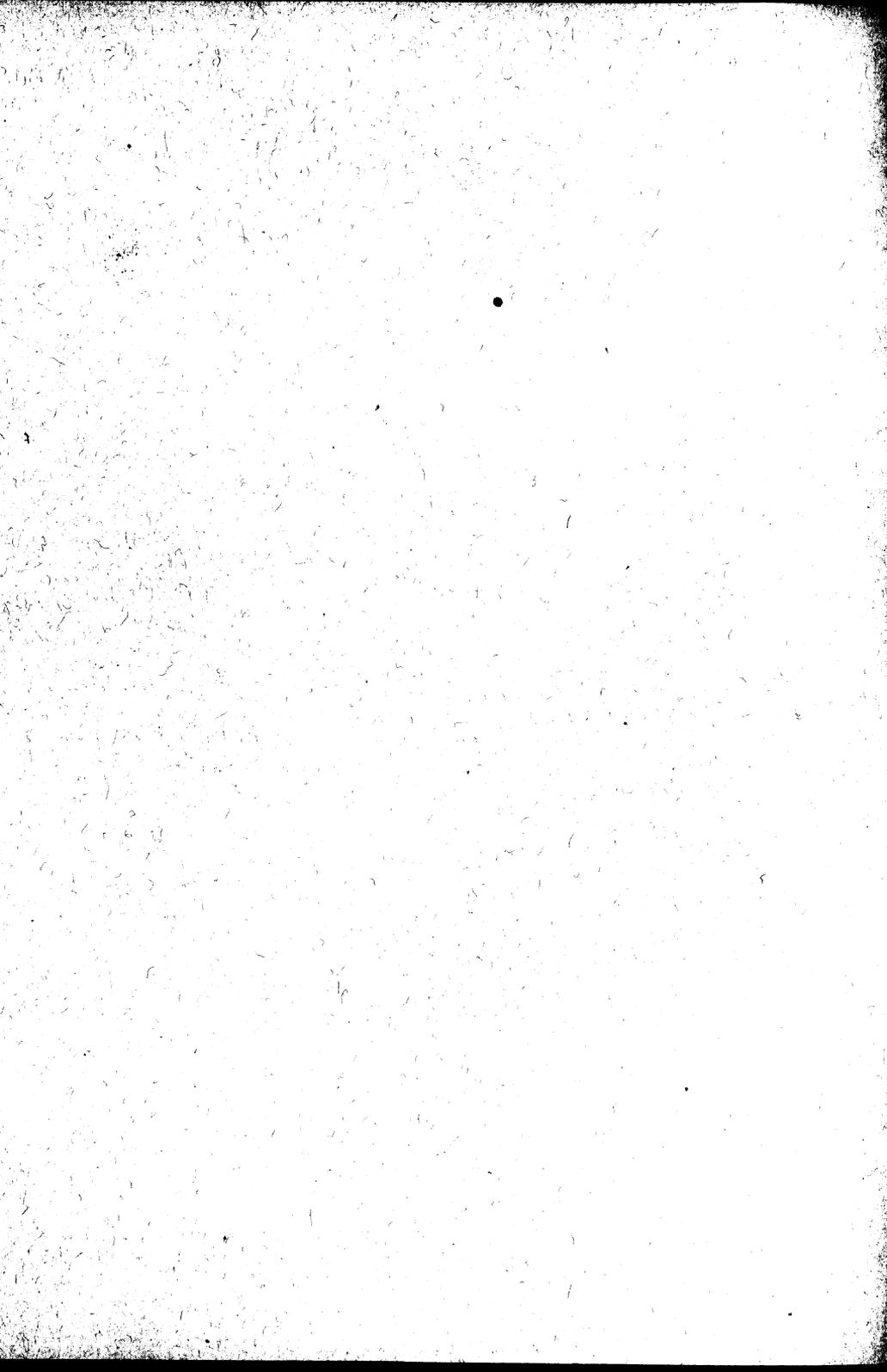
(NOTA II)

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



ROMA  
TIPOGRAFIA OPERAIA ROMANA  
*Via Emilio Morosini, 17*

—  
1939-XVII





LA DIFFUSIONE ED IL DESTINO DEI BACILLI DI KOCH  
IN RAPPORTO AL LORO STATO DI DISPERSIONE

(NOTA II).

G. DADDI  
Aiuto e docente

C. PANÀ  
Assistente e docente

In una precedente nota (1) potemmo provare sperimentalmente che l'inoculazione endovenosa in cavie di una sospensione di bacilli di Koch finemente dispersi in modo che essa fosse composta di elementi bacillari isolati l'uno dall'altro dava luogo oltre che ad una maggiore diffusione in tutto l'organismo dei bacilli stessi anche ad un carattere spiccatamente iperergico della reazione tissurale, con rapida evoluzione delle reazioni cellulari verso la tipicità tubercolare.

L'inoculazione fu praticata allora iniettando la sospensione nella vena giugulare: in tal modo i bacilli pervenivano direttamente al cuore destro e di qui subito ai polmoni che per primi quindi subivano l'intero contatto bacillare. Notammo pure nel corso delle prime esperienze che una parte dei bacilli della soluzione finemente dispersa doveva superare subito la barriera offerta dal filtro polmonare avendoli potuto reperire sia nel circolo che nel rene; negli animali controllo invece la diffusione bacillare avveniva assai più lentamente.

\* \* \*

Nelle presenti esperienze abbiamo voluto vedere anzitutto se anche inoculando i bacilli di Koch per via diversa di quella usata ed opponendo a essi un'altro filtro organico (quale per esempio il fegato) si avessero differenze nella modalità di diffusione e di distribuzione. C'interessava inoltre vedere se si verificasse egualmente la già verificata precocità di costituzione delle lesioni specifiche ed il carattere spiccatamente iperergico delle localizzazioni tissurali.

A quest'uopo abbiamo preparato due sospensioni bacillari allestiti con lo stesso ceppo di bacilli di Koch (H. 522) usato anche per precedenti esperienze. Agitando nel vibroaggitatore MORELLI per 5' una sospensione di bacilli di Koch ottenuta stemperando la patina bacillare nel mortaio con l'abituale tecnica batteriologica e passando dopo tale fortissimo sbattimento la sospensione stessa attraverso due filtri di carta con interposta una falda di cotone, si ottiene una sospensione di bacilli di Koch (sospensione A) finemente dispersa nella quale cioè i bacilli sono isolati l'uno dall'altro.

(1) G. DADDI e C. PANÀ: *Giornale di Batteriologia e Immunologia*, n. 5, vol. 21, 1938.

Per controllo adoperammo la stessa sospensione (sospensione B) non agitata. Le sospensioni bacillari contenevano circa 1 mg. per ogni ccm. Con le sospensioni predette inoculammo una 1ª serie di 18 cavie, di queste 12 furono iniettate con la sospensione A, e 6 con la B. Ad ogni intervallo di tempo prestabilito uccidemmo 2 cavie della sospensione A e una della sospensione B. In questa prima serie l'inoculazione fu eseguita in una vena mesenterica allo scopo di far giungere i bacilli iniettati direttamente nel filtro epatico prima di passare nella circolazione generale. Le cavie furono uccise con cloroformio a gruppi di 3 per volta ad intervalli rispettivi di 1, 2, 15, 24, 48 e 72 ore dalla inoculazione. Si prelevarono pezzi per l'esame istologico dai polmoni, milza, fegato e reni. Oltre che le normali colorazioni praticammo in tutte le sezioni e con diversi metodi la ricerca del bacillo di Koch.

#### RISULTATI DEGLI ESAMI ISTOLOGICI.

*Fegato* : si nota negli animali inoculati con la sospensione « A » ed uccisi dopo un'ora una disseminazione di bacilli in tutto l'ambito del parenchima ; i singoli elementi bacillari ben colorati *sono assai largamente distribuiti* ( si può dire che siano visibili in ogni campo microscopico ) : però essi appaiono non isolati ma già in gruppetti di piccoli elementi. La reazione cellulare è molto scarsa ma diffusa ovunque e data soprattutto da leucociti polinucleati con scarso movimento delle cellule istiocitarie. Il tutto, come ben si comprende è visibile solo a forte ingrandimento ; con un medio ingrandimento l'organo appare quasi normale. Dopo 2-15 ore il reperto è molto simile, si nota solo una accentuazione della reazione cellulare, che a 24 ore, pur essendo sempre diffusa, *si è fatta molto vivace e ben evidente* anche « in toto » a medio ingrandimento. Già in questo periodo si constata un processo di *disgregazione* dei bacilli, la colorabilità dei quali è diminuita, mentre alcuni corpi o residui bacillari sono inglobati dai fagociti. A 48 ore di distanza la reazione non è molto diversa eccessivamente da quella suddetta, solamente i bacilli hanno perso gran parte della loro colorabilità ed appaiono in numero assai minore. A 72 ore si nota una regressione del movimento cellulare e solo quà e là qualche residuo di corpi bacillari.

Negli animali inoculati con sospensione « B » l'andamento delle reazioni è alquanto diverso. Subito dopo l'inoculazione ed a 15 ore di distanza il fegato appare pure ampiamente cosparso di bacilli, ma *l'impregnazione è meno diffusa* che nel caso precedente perchè i bacilli sono più riuniti in gruppi e nei singoli gruppi essi sono più numerosi, la reazione cellulare è scarsa. A 24 ore permangono ben evidente gli accumuli bacillari con scarsa reazione la quale si fa marcata solo a 48 ore e ancor di più a 72 ore dando luogo a formazioni di veri e propri noduli che possono venire riconosciuti come tubercoli allo stato iniziale.

Nel *polmone* subito dopo e a 15 ore dall'inoculazione della soluzione dispersa A ben evidente è la presenza di bacilli accompagnata da un movimento di reazione cellulare spiccata e diffusa. A 24 ore si osserva la formazione di veri e propri accumuli nodulari accompagnati da fenomeni di essudazione plasmatica nell'interno degli alveoli. Tale reazione si accentua di più negli animali sacrificati nei tempi successivi risultandone la formazione di numerosi *noduli istiocitari contenenti nell'interno residui bacillari e che rappresentano il primo stadio di formazione di noduli tubercolari*.

Nei controlli trattati con sospensione B l'andamento dei fenomeni susposti è *differente*, in quanto nelle primissime ore non si scorgono bacilli di Koch, i quali si mettono in evidenza solo dopo 24 ore. I fenomeni di reazione

tissurale sono del pari lenti a verificarsi, *non danno luogo nel periodo di tempo in esame a noduli istiocitari* ma solo ad un movimento di reazione diffusa.

Nei reni degli animali trattati con sospensione dispersa è ben evidente subito dopo l'inoculazione, a 15 ore ed anche, sebbene in minor grado, a 24 ore, la presenza nella parte midollare di molti bacilli di Koch accompagnati da fenomeni di reazione cellulare diffusa dell'interstizio. Successivamente il reperto si attenua sino a scomparire in molte delle parti di organo esaminati. Ciò non si vedono che scarsi bacilli ed una cessazione del movimento di reazione cellulare. *Nelle cavie iniettate con sospensione B invece, anche nei primi momenti dopo l'inoculazione non si osserva questo rapido fenomeno di scomparsa bacillare*, ma essa è sporadica e non eguale nei vari animali, potendosi in alcuni di essi riscontrare elementi bacillari anche a 72 ore dopo l'inoculazione.

Le differenze notate in questa prima serie di animali inoculati con la sospensione « A » e « B » si possono compendiare nel seguente modo: Nei reni degli animali inoculati con sospensione « A » entro le prime 24 ore si osservano numerosi bacilli di Koch con reazioni cellulari accompagnatoria fugace senza evidentemente che si abbia fissazione di bacilli stessi nell'organo, poichè nei periodi successivi presi in esami non si riesce a dimostrarne la presenza sia direttamente come corpi batterici, sia direttamente attraverso eventuali noduli reattivi. Colla sospensione B invece, i bacilli di Koch sono accertabili nel rene per tutta la durata delle esperienze. L'assenza di lesioni nei reni in queste precoci fasi dell'infezioni va riferita alla ben nota resistenza del rene di cavia all'impianto dei bacilli di Koch.

Colla sospensione « A » si ha per tutta la durata dell'esperienza rapida diffusione estensiva dei bacilli con reazione precoce nel fegato. Tale reazione a 48 ore si trova già attenuata; evidentemente i bacilli di Koch arrestatisi nel fegato sono stati eliminati facilmente dal potente sistema difensivo dell'organo, distrutti in sito o in circolo in altre stazioni di bacilli di Koch oppure eliminati attraverso il sistema biliare; nei controlli la diffusione bacillare è meno estesa e la reazione più tardiva; però i bacilli persistono nell'organo e si fissano, tanto è vero che danno luogo a tubercoli iniziali. Nel polmone si ha precocissimo arrivo dei bacilli e le reazioni tissurali che sin dal loro inizio sono assai vivaci, acquistano rapidamente caratteri iperergici e si concretano in una pronta formazione di accumuli cellulari istiocitari nei quali si riconosce il primo inizio di formazione tubercolare. Con la sospensione « B » l'arrivo dei bacilli è più tardivo e la reazione cellulare più lenta.

Come spiegare il diverso comportamento tra i due organi fegato e polmone? Si può pensare che nel fegato dopo la loro rapida diffusione i bacilli dispersi vengono in parte distrutti dalle notevoli forze mesenchimali a disposizione dell'organo e che la maggior parte degli elementi bacillari entri più facilmente nel circolo eliminandosi dal rene e fissandosi nel polmone, ove si riscontrano segni di evoluzione precoce nel senso specifico delle formazioni istiocitarie (deve essere ricordato che il polmone è organo nel quale le reazioni iperergiche sono più evidenti). I bacilli non dispersi vengono trattenuti appunto nel fegato per il maggior volume assunto dai loro raggruppamenti, che forse ledono anche in via meccanica l'organo in più punti ove fissandosi quivi danno luogo a formazioni di noduli. Il minor numero di localizzazioni polmonari deve riferirsi evidentemente al fatto che molti degli emboli batterici iniettati sono stati arrestati nel fegato.

\* \* \*

La seconda serie di cavie è stata inoculata per via intracardiaca con la medesima dose di bacilli di Koch avendo avuto cura di praticare l'iniezione nel ventricolo sinistro del cuore: in tal modo i bacilli prima di arrivare al

polmone devono attraversare tutto il circolo generale e viene quindi a mancare una prima azione di filtro nel polmone stesso. Anche per questa serie si sono usate 18 cavie suddividendole come nella serie precedente in 3 lotti. Le cavie furono sacrificate anche qui dopo 1, 2, 15, 24, 48, 72 ore.

#### RISULTATI DEGLI ESAMI ISTOLOGICI.

Nei *reni* degli animali uccisi dopo una e due ore e dopo 15 ore dall'inoculazione con la sospensione A si riscontra un esteso movimento cellulare nella sostanza midollare; i bacilli, ben conservati ed isolati, sono molto numerosi. Tale reperto si mantiene anche dopo 24 ore ma la reazione cellulare è forse più intensa. Successivamente i bacilli si fanno più rari e meno colorabili ed il movimento interstiziale si attenua molto. Negli animali inoculati con la sospensione B il reperto è invece diverso, nel senso che il numero dei bacilli accertabili è sempre molto scarso e la reazione cellulare poco vivace; però, tali fenomeni persistono in tutti gli animali, anche dopo 48 e 72 ore.

Nei *polmoni* si nota subito una completa reazione di tutti gli elementi tissurali accompagnata da una notevole iperemia. La disseminazione bacillare è molto spiccata e i bacilli sono riuniti in gruppetti di poche unità. Anche successivamente questo quadro si mantiene nella sua estensione con notevole prevalenza degli elementi ematici e leucocitari, però, si aggiunge la formazione di ammassi nodulari mesenchimali in cui sono inclusi i bacilli o residui di bacilli, che presentano i caratteri di noduli tubercolari iniziali. Negli animali inoculati con la sospensione «B» la reazione è meno diffusa e meno vivace e anche in quelli uccisi dopo 72 ore gli elementi che costituiscono i noduli non presentano distinti caratteri di specificità, nonostante che gli elementi bacillari anche subito dopo l'inoculazione si riscontrino più raggruppati e più numerosi di quanto non siano nel caso precedente.

Nel *fegato* si osservano subito dopo l'infezione con una maggiore evidenza le cellule Kupfer (ciò si può vedere anche ad un medio ingrandimento) ed i bacilli sono pure evidenti e diffusi; in seguito il reperto si attenua per poi scomparire. Nei controlli con sospensione B il movimento cellulare è scarso e non si mettono in evidenza accumuli bacillari.

I risultati di questa seconda serie nel loro insieme sono assolutamente sopraponibili a quelli ottenuti coll'inoculazione di bacilli per via endogiugolare e da noi pubblicati nel luogo citato. Anche qui si ha una maggior precocità di evoluzione in senso specifico delle formazioni nodulari del polmone, il carattere iperergico delle lesioni e una rapida scomparsa dei bacilli dispersi dal parenchima renale.

\* \* \*

Le presenti ricerche confermano come le inoculazioni di sospensioni di bacilli di Koch disperse iniettate per una qualsiasi via endovenosa nella cavia producono una precoce capacità reattiva tissurale, maggiore di quella che si ottiene inoculando per la stessa via, sospensioni di bacilli di Koch allestite con la solita tecnica. *Le prime reazioni cellulari di fronte ai bacilli di Koch sono del tutto paragonabili a quelle con le quali gli animali già sensibilizzati rispondono ad un nuovo impianto di bacilli di Koch.*

#### RIASSUNTO.

Gli AA. hanno inoculato in cavie per via intramesenterica e per via intracardiaca (ventricolo sinistro) sospensioni di bacilli di Koch virulenti, finemente dispersi mediante agitazione. Essi hanno ritrovato nel fegato, nel

rene e nei polmoni degli animali uccisi ad 1, 2, 15, 24, 48 e 72 ore dopo l'inoculazione i segni istologici di una precoce capacità reattiva, maggiore di quella che si ottiene negli animali controllo inoculati con sospensioni grossolane. Le reazioni cellulari di fronte ai bacilli di Koch sono del tutto paragonabili in questi casi a quelle con le quali gli animali già sensibilizzati rispondono ad un nuovo impianto di bacilli stessi.

In particolare dalle presenti esperienze risulta che anche il filtro epatico rappresenta una barriera di notevole entità per gli emboli microbici.

#### RESUME.

Des cobayes ont été inoculés par voie intra-mésentérique et intracardiaque (ventricule gauche) avec des suspensions de bacilles de Koch virulents assez finement dispersés par agitation. Ces animaux tués 1, 2, 15, 24, 48, 72 heures après l'inoculation, présentaient dans le foie, le rein et les poumons les signes histologiques d'une capacité réactive précoce supérieure à celle constatée chez les animaux-témoins inoculés avec des suspensions moins fines. Les réactions cellulaires en face du bacille de Koch sont tout à fait comparables dans ces cas à celles que présentent les animaux déjà sensibilisés lors d'une nouvelle poussée de leurs bacilles mêmes.

Il ressort également des détails de ces expériences, que le filtre hépatique constitue une barrière sérieuse pour les émbolies microbiennes.

#### ZUSAMMENFASSUNG.

Verff. inokulierten in Meerschweinchen auf intramesenterialem Wege (linker Ventrikel) Aufschwemmungen aus Kochbazillen die durch schütteln fein zerstückelt worden waren. Sie fanden in der Leber, der Niere und den Lungen der, 1, 2, 15, 24, 48 und 72 Stunden nach der Inokulation getöteten Tiere die histologischen Merkmale einer frühzeitigen Reaktionsfähigkeit, grösser als jene, die man in den mit groben Aufschwemmungen geimpften Kontrolltieren erhält. Die Zellreaktionen gegenüber den Kochbazillen sind in diesen Fällen ganz und gar jenen ähnlich, mit denen die bereits sensibilisierten Tiere auf eine erneute Bazillenzufuhr zu antworten pflegen.

Besonders geht aus den Versuchen hervor, dass auch der hepatische Filter eine bedeutende Schutzvorrichtung für die mykotischen Embolen darstellt.

#### SUMMARY.

The authors have subjected guinea-pigs to intracardiac (left ventricle) and intramesentery injections of suspensions of virulent Koch bacilli very finely dispersed by agitation. In the liver, reins, and lungs of animals put to death, 1, 2, 15, 24, 48, and 72 hours after the inoculation, they found the histological signs of a precocious capacity of reaction, greater than that obtained in control animals inoculated with less fine suspensions. The cellular reactions of the Koch bacillus are comparable in these cases to those in which the already sensitised animals respond to a new injection of bacilli.

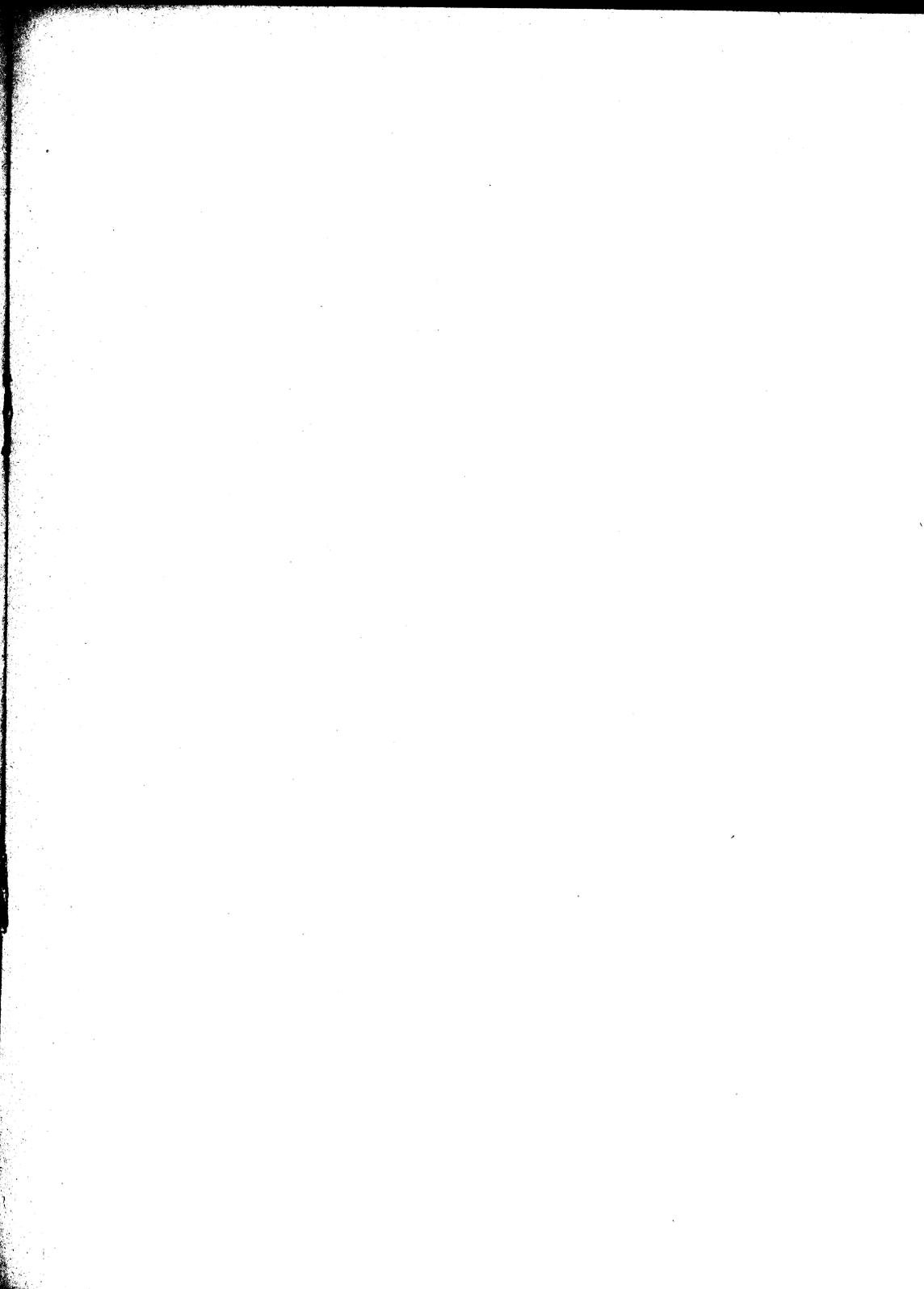
From the present researches it results that the hepatic filtre is a notable barrier for the mycotic emboli.

## RESUMEN.

Los AA. han inoculado en caviae por vía intramesentérica y por vía intracardiaca (ventrículo izquierdo) suspensiones de bacilos de Koch virulentos muy finamente dispersos mediante agitación. Ellos han encontrado en el hígado, riñón y pulmones de los animales sacrificados 1, 2, 15, 24, 48 y 72 horas después de la inoculación, signos histológicos de una capacidad reactiva precoz, mayor de la que se obtiene en los animales de control inoculados con suspensiones muy gruesas. Las reacciones celulares frente a los bacilos de Koch son completamente paragonables en estos casos, aquellas con que responden los animales muy sensibilizados, a una nueva implantación de los mismos bacilos. Particularmente resulta de la presente experiencia que también el filtro hepático representa una barrera de notable importancia para los embolos micóticos.

58790





~~333096~~

