



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

Dott. MARIO NEGRI

L'ELIMINAZIONE DEL B. TIFICO
NELLE CAVIE TUBERCOLOSE

Estratto da ANNALI DELL'ISTITUTO «CARLO FORLANINI»
Anno IV, N. 3-4, Pag. 280-284



ROMA
TIPOGRAFIA OPERAIA ROMANA
Via Emilio Morosini, 27
—
1940-XVII



L'ELIMINAZIONE DEL B. TIFICO NELLE CAVIE TUBERCOLOSE

Dott. MARIO NEGRI

Un sempre maggiore interesse viene dedicato ai rapporti fra infezione tubercolare ed altre malattie infettive e non infettive. Limitandoci alle malattie infettive ed al campo delle indagini sperimentali, oltre alla reattività cutanea degli organismi tubercolosi verso antigeni batterici non tubercolari, (reattività osservata largamente anche nell'uomo: BASTAI, SELTER e TANCRE, ecc.) vediamo che sono state studiate le condizioni di maggiore resistenza o maggiore recettività degli animali tubercolosi verso infezioni con altri germi abitualmente o occasionalmente patogeni.

Ricordiamo le osservazioni sperimentali sulla maggiore resistenza delle cavia tubercolose al carbonchio, alle brucelle abortus e Bang (NINNI e DE SANCTIS MONALDI), ai pneumococchi e streptococchi (CALMETTE e COSTIL, ecc.). Anche la produzione di anticorpi verso antigeni non tubercolari è aumentata negli animali tubercolosi o vaccinati (NASTA e WEIMBERG; LEWIS e LOOMIS; ANDREI, ecc.).

Nei conigli vaccinati con *Anatubercolina Petraghani*, VANNI ha ottenuto una notevole produzione di emolisine antibue, che normalmente solo in scarsa misura si trovano nel coniglio. Analogo aumento di emolisine antibue ebbero SPINA, HILLESHEIM e NUTI, iniettando globuli rossi di buca e frazioni lipoidee del bacillo di Koch, delle quali specialmente attiva si è dimostrata la frazione acetone-solubile.

Particolarmente conosciute sono le interferenze sierologiche fra infezione tubercolare ed infezione melitense. È noto infatti che un certo numero di sieri di individui tubercolosi agglutina, a titolo discretamente alto, le brucelle Bang ed abortus: fra gli AA. italiani che si sono occupati dell'argomento, citiamo DE ANTONI, ANGIONI, BESTA, SANFILIPPO, ecc.

Anche SARNOWIEC ha constatato negli animali tubercolosi una produzione di anticorpi (precipitine ed agglutinine) anti-Bang ed anti-abortus maggiore che negli animali normali. CHIUCINI ha ottenuto in un certo numero di tubercolosi reazioni cutanee alla melitina.

Nei tubercolosi si trovano talvolta, in quantità ed in percentuali assai differenti secondo i diversi AA., anche agglutinine verso il bacillo tifico: KRENKER le avrebbe accertate nel 61,5 % dei casi; MADGWICK e GARTNER nel 34,2 % e HERSOHN nel 29,0 %. DAMON, cimentando con ceppi H ed O di bacillo tifico i sieri di 143 tubercolosi che non avevano avuto infezione tifoidea o vaccinazione con bacilli tifici, trova con ambedue gli antigeni nel 60,8 % dei casi agglutinine con titolo inferiore ad 1:20 e nel 38,4 % agglutinine sopra 1:20. Poiché i titoli per l'antigene H spesso superavano il li-

mite diagnostico 1 : 100, DAMON ritiene che l'antigene O offra maggiore sicurezza nelle agglutinazioni.

Nelle prove di CRIMM e SHORT i sieri di tubercolosi agglutinano il ceppo O del bacillo tifico nel 50 % dei casi e quello H nel 76 % : quest'ultimo anche alla diluizione di 1 : 320.

Dall'insieme di queste ricerche, pur tenendo conto che anche negli individui normali possono trovarsi agglutinine per i ceppi di tifo H ed O, (sebbene in diversa misura a seconda delle popolazioni), si deduce che negli individui tubercolosi le agglutinine per il bacillo tifico sembrano essere più frequenti e raggiungere titoli più elevati.

Il fenomeno della paraimmunità nella tbc. rimane da chiarire : si pensa in genere che il vasto e profondo movimento immunitario negli animali tubercolosi, faciliti in questi le reazioni verso altri germi, oppure che fra questi (o almeno alcuni di questi) ed il bacillo di Koch esistano frazioni antigene in comune. Anche il fenomeno dell'anacoresi (ASCOLI), cioè della fissazione dei germi nei focolai tubercolari e conseguente loro distruzione ad opera degli elementi cellulari ivi mobilitati, influirebbe sulla resistenza degli organismi verso altre infezioni.

Che non sempre però le lesioni tubercolari costituiscano un centro di attrazione per altri germi, si rileva dalle ricerche compiute nel nostro Istituto da CHORTIS, il quale ha dimostrato che le cavie tubercolose sono più sensibili di quelle sane nei confronti dell'infezione endovenosa con bacillo prodigioso e che l'eliminazione del b. prodigioso iniettato endovena avviene — sia nelle cavie tubercolose che in quelle sane — solo per via biliare, nonostante che talvolta il fegato degli animali iniettati presentasse imponenti lesioni tubercolari. In altre parole, le profonde lesioni parenchimatose causate dalla tbc. nelle cavie, pur avendo notevolmente diminuito la resistenza di queste verso un germe poco patogeno, non erano state sufficienti ad alterare le modalità di eliminazione dei germi stessi.

Data l'asserita esistenza negli individui tubercolosi di attività sierologiche a tipo paraimmunitario verso il bacillo tifico, ci è sembrato opportuno vedere se il passaggio di questo attraverso gli emuntori fosse modificato nelle cavie tubercolose.

Riferendoci alla constatazione che nei tubercolosi le agglutinine H ed O si troverebbero in diversa misura, nelle nostre esperienze abbiamo iniettato ceppi H e ceppi O, onde vedere se la presenza dell'uno o dell'altro antigene influisse in qualche modo sulla fissazione e quindi sulla eliminazione dei germi.

Tecnica. — Nelle cavie iniettavamo per via endovenosa cc. 0,50 di una sospensione in soluzione fisiologica di bacilli tifici, corrispondenti ad un'ansata normale di agar-coltura di 24 ore di sviluppo. Gli animali divisi in vari gruppi furono uccisi per annucamento, dopo 15', 1 h, 2 h, 6 h, 24 h e 48 h, e da ciascuno di essi si prelevavano con la massima asetticità cc. 0,20 di sangue dal cuore, cc. 0,20 di bile e cc. 0,20 di urine.

Talvolta la cistifellea e la vescica furono trovate vuote e quindi non si poterono effettuare i prelievi di bile e di urina.

I prelievi fatti vennero seminati su agar comune.

I nostri risultati riassunti nella tabella qui appresso riportata non mostrano alcuna differenza sostanziale fra l'eliminazione dei bacilli tifici nelle cavie sane e nelle cavie tubercolose, almeno nel periodo di tempo da noi preso in considerazione. Evidentemente anche per il bacillo tifico, come per il bacillo prodigioso, i numerosi focolai tubercolari non hanno avuto fun-

CAVIE	BILE						SANGUE						URINE									
	15'	1 h	2	6	8	24	48	15'	1 h	2	6	8	24	48	15'	1	2	6	8	24	48	
	TIPO O																					
Tbc.	+++	+++	++	++	++	+++	+++	++	++	++	++	++	+++	+++	+	+++	+	+	+	+++	+++	-
Tbc.	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	+++	+	+	+	+++	+++	-
Tbc.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Tbc.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Tbc.	+++	+++	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+++
Sane	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Sane	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Sane	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+++
Sane	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
TIPO H																						
Tbc.	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	+++	+	+	+	+++	+++	-
Tbc.	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	+++	+	+	+	+++	+++	-
Tbc.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Tbc.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Tbc.	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	+++	+	+	+	+++	+++	-
Tbc.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Sane	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Sane	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Sane	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Sane	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-

+ + + + = sviluppo a patina.
 + + + = sviluppo di numerose colonie.
 + = sviluppo di alcune colonie.
 + + + = sviluppo di scarse colonie.
 + = cavite morte.
 - = assenza di colonie.

zione di centri di attrazione e non hanno alterato le modalità di eliminazione dei bacilli tifici.

Dalle nostre esperienze si rileva inoltre che nella cavia normale, mentre il bacillo prodigioso si elimina solo per via biliare, il bacillo tifico si elimina per la via biliare e per quella renale in modo approssimativamente eguale. Si può quindi asserire che nella cavia il fegato ed il rene si comportano assai diversamente nei confronti dei varii germi. Ciò trova riscontro nella infezione sperimentale tubercolare della cavia, che colpisce in modo quasi elettivo alcuni organi, come il fegato e la milza, rispettandone altri, come il rene, quasi completamente.

Si notano alcune diversità di comportamento tra i due ceppi H ed O: con il ceppo H si è avuto in genere, tanto nelle cavie sane quanto in quelle tubercolose, una più precoce eliminazione, sia con la bile che con le urine. Inoltre, a parte alcune differenze individuali, negli animali iniettati con ceppo H la bacillemia è apparsa prima e più intensa che non in quelli iniettati con ceppo O, quasi come se in questi ultimi i bacilli immessi per via endovenosa, venissero temporaneamente arrestati.

È interessante osservare come dopo una fase bacillemica durante le prime ore, nei prelievi fatte a 6 ed 8 ore di distanza i bacilli tifici appaiono essere assai più rari in circolo, per poi ritornare a trovarvisi abbondantissimi verso le 24 ore e diminuire quindi di nuovo verso le 48 ore.

Deve essere sottolineato che di tutte le cavie inoculate ed osservate per un periodo di 24-48 ore, solo quattro morirono poche ore dopo l'iniezione dei germi: si può quindi confermare la scarsa patogenicità dei bacilli tifici nei confronti delle cavie, anche quando esse siano gravemente menomate nella loro resistenza generale come le cavie tubercolose.

RIASSUNTO

Nelle cavie tubercolose il b. tifico iniettato endovena si elimina per via biliare e per via renale con le stesse modalità con le quali si elimina nelle cavie sane.

RÉSUMÉ

Dans des cobayes tuberculeux le b. typhique injecté élimine par voie biliaire et par voie rénale avec les mêmes modalités avec lesquelles il s'élimine dans des cobayes sains.

ZUSAMMENFASSUNG

In tuberkulösen Meerschweinchen wird der, intravenös eingespritzte Typhusbazillus durch den Gallen- und Nierenweg auf die gleiche Weise ausgeschieden wie in gesunden Meerschweinchen.

SUMMARY

In tuberculous guinea-pigs the typhus bacillus, injected endovenously, eliminates itself via the bile and reins in the same way as in healthy animals.

RESUMEN

En los caviás tuberculosas el bacilo tifico inyectado endovena se elimina por vía biliar y por vía renal con la misma modalidad con la cual se elimina en las caviás sanas.

BIBLIOGRAFIA

- ANDREI. — « Giorn. Batt. Immunol », 665, 1926.
ANGIONI. — « Boll. Istit. Mil », 254, 1932.
BESTA. — Atti Congresso Sez. Laziale lotta contro la tbc., 1933.
CHORTIS. — « Annali Istituto Forlanini », 483, 1938.
CRUCINI. — « Giorn. Batteriologia e Immunol. », 14, 70, 1935.
CREMM, SHORT. — « Tubersche », 10, 491, 1938.
DAMON. — « Ann. Journ. Hyg. », 26, 40, 1937.
DE ANTONI. — « Boll. Ist. Sierot. Milan », 571, 1928.
KILDUFFE, HERSOHN. — « Ann. Rew. tbc. », 10, 223, 1929.
MADGWICK, PARTNER. — « Lancet », 1, 1091, 1932.
NASTA WEIMBERG. — « c. r. S. biolog. », t. 106, 992, 1931.
NINNI, DE SANCTIS, MONALDI. — « c. r. Soc. Biol. », t. 107, 1246, 1931; *Id.* t. 109, 1091, 1932.
SPINA, HILLESHEIM, NUTI. — « Ann. Ist. Forlanini », 838, 1939.
VANNI. — « Bollett. Ist. Sier Milan », 1931, fasc. X.

58789









