



LA POSIZIONE ISTOLOGICA DEL FOCOLAIO POLMONARE
PRIMARIO NELLE SUCCESSIONI MORBOSE DA PRIMA
INFEZIONE.

Estratto da ANNALI DELL'ISTITUTO « CARLO FORLANINI »

NUMERO UNICO 1944, pag. 113

ROMA
TIPOGRAFIA OPERAIA ROMANA
Via Emilio Morosini, 17
—
1945

LA POSIZIONE ISTOLOGICA DEL FOCOLAIO POLMONARE PRIMARIO NELLE SUCCESSIONI MORBOSE DA PRIMA INFEZIONE.

Doct. A. BLASI

Le caratteristiche istologiche del focolaio primario polmonare, nella sua evoluzione tipica, risultano ormai definitivamente fissate dagli studi di KUSS, GHON, RANKE, HUEBSCHMANN e dei rispettivi collaboratori (KUDLICH, WINTERNITZ, ROMAN, POTOTSCHNIG, SCHULZE, SIEGEN, ecc.) e sono ben chiare le tappe che conducono dal primo danno tissurale, legato all'impianto dei bacilli nel territorio alveolare, al focolaio calcifico o osseo, nettamente delimitato ed incapsulato.

Le ulteriori ricerche che sull'argomento sono state condotte hanno avuto principalmente lo scopo di stabilire se ed in qual misura il focolaio polmonare, benchè pervenuto ad uno stadio di apparentemente completa involuzione, potesse ancora conservare una certa latente attività ed essere pertanto fonte di nuove successioni morbose, e quali varianti del quadro morfologico potessero essere ritenute rivelatrici di tali condizioni. Sotto questo aspetto sono stati considerati i cosiddetti processi di esacerbazione, dei quali sono state individualizzate varie modalità di estrinsecazione svolgentisi nel tessuto connettivale circoscrivente e nel territorio limitrofo (HAMBURGER, SIEGEN, HUEBSCHMANN, ecc.); nello stesso senso è stata presa in esame, nell'interno del focolaio e nello spessore della capsula e del gambo connettivale da essa dipartentesi, la eventuale presenza di vasi beanti, a cui è stato dato valore, come via di passaggio di germi o di materiale patologico (SPITZ, HEILMANN, VERGESI, ecc.).

Un'altra serie di sistematiche ricerche è stata rivolta allo studio delle caratteristiche principali presentate dal focolaio primario in rapporto alle varie fasi evolutive della malattia tuberculare (RIBADEAU-DUMAS, PERROCHON, BELA KONYEWITZ, BLUMENBERG, LEITNER, SUBIN, M. LANGE, SCHURMANN, TERPLAN, ecc.) ed è stato possibile a tale proposito rilevare che, mentre nelle forme di tubercolosi post-primaria il focolaio polmonare ha sempre una completa costituzione calcifica o ossea, ed ha pertanto il carattere di un vero e proprio reliquato, sia pure a varia posizione biologica, nei processi di tubercolosi primaria il suo aspetto può essere differente, presentandosi talora in uno stato di totale caseosi, tal'altra in una più o meno avanzata involuzione. In tutte queste osservazioni, talvolta eseguite retrospettivamente sui dati protocollari di un numero considerevole di autopsie, mancano però, il più delle volte, particolareggiati dettagli istologici sulle effettive condizioni del focolaio

primario e del tessuto ad esso circostante, e, per quanto appaia che lo scopo dei vari studiosi sia stato quello di stabilire i rapporti tra la prima espressione anatomica di infezione tubercolare e le manifestazioni ulteriori della malattia, non risultano sufficientemente messi in evidenza tutti i lati di un così arduo problema. Questo difatti viene a prospettarsi sotto un duplice aspetto; poichè, se da una parte la successione dei vari processi tubercolari riconosce come punto di partenza il focolaio parenchimale o ghiandolare del complesso primario o eventuali focolai dipendenti dalle due primitive localizzazioni, dall'altra occorre anche considerare che sulle componenti del complesso primario possano in varia guisa ripercuotersi i diversi processi che vengono successivamente a svolgersi nell'organismo.

Nell'intento di portare a tali questioni un ulteriore contributo, sono state in questo studio raccolte alcune osservazioni rilevate in un gruppo di soggetti, deceduti in seguito a processi di prima infezione tubercolare, nei quali è stato possibile reperire, attraverso tagli seriatati, il focolaio polmonare primario di cui è stato esaminato, con le comuni tecniche di indagine microscopica, il comportamento istologico.

I casi che hanno formato oggetto delle presenti ricerche riguardano individui dai 3 ai 29 anni di età, con una maggior prevalenza dei soggetti di età infantile; in ognuno di essi le caratteristiche inerenti al processo di infezione primaria risultano indubbiamente chiare dai dati clinici e dal reperto anatomico. Per ogni caso si è tentato di ricostruire epicriticamente la successione delle varie manifestazioni morbose inquadrandone il complessivo andamento secondo la impostazione clinica e patogenetica recentemente tracciata da MONALDI per i processi di prima infezione tubercolare.

Caso I. — A. Antonio di anni 15.

Nel febbraio 1941, a 12 anni di età, notò la comparsa di una tumefazione in paravertebrale D.; dopo qualche mese si formò un gibbo dorsale. Il 30 marzo 1942 entra in Istituto con diagnosi di « Pott dorsale della IX, X, XI e XII vertebra, con ascesso ossifluente fistolizzato in paravertebrale ». Durante la degenza ha sempre avuto temperatura febbrile e le condizioni generali, tranne lievi e fugaci riprese, si sono sempre mantenute scadenti. Il p. decede il 6 maggio 1944.

Reperto autoptico (autopsia n. 57/44. Settore BLASI): Carie tubercolare del corpo delle vertebre IX, X, XI, XII D. e I L. con ascesso ossifluente fistolizzato in paravertebrale D. Cifoscoliosi di alto grado destro convessa. Focolaio tubercolare primario, incapsulato, calcifico, alla base del lobo inf. D. Disseminazione discreta di noduli miliari, fibro-caseosi nei due polmoni. Fibro-sclerosi di tipo tramitico nel lobo superiore del polmone D. Epatomegalia con amiloidosi; fenomeni degenerativi nel miocardio e nei reni.

Esame istologico: a) il focolaio primario polmonare si presenta come un grosso nodulo rotondeggiante, a struttura calcifica. Esso è circondato da una capsula fibrosa completa, formata da fasci connettivali strettamente addensati, in alcuni punti ialinizzati, in altri ad aspetto più recente; dalla loro periferia si diparte un robusto tralcio fibroso a guisa di gambo estroflesso. Lungo il contorno della capsula, nello spessore dei suoi fasci costitutivi e nella compagine del peduncolo connettivale si osservano abbondanti piccoli vasi ripieni di emazie; fra essi si trova interposto qualche cumulo linfocitario, mentre il tessuto circostante presenta anche esso una tenue infiltrazione linfocitaria ed un evidente rigonfiamento degli epiteli alveolari, alcuni dei quali sono ancora aderenti alla parete ed altri già desquamati nella cavità alveolare.

b) Gli scarsi elementi miliariici disseminati nel parenchima polmonare sono a prevalente costituzione fibrosa, con ampio vallo cellulare; nei frammenti del lobo superiore D. si nota la presenza di numerosi tralci connettivali di spessore uniforme, disposti a guisa di rete a larghe maglie, formate da fibre ben evidenti ed individualizzate, ricche di nuclei.

CASO II. — F. Dario di anni 12.

Alla fine del 1937, a nove anni di età, si manifestò una lesione infiltrativa specifica nella zona basale del polmone D. ed il p. venne ricoverato in Istituto. Dopo alcuni mesi, mentre la localizzazione polmonare passava a regressione, comparve una localizzazione vertebrale a carico della IX, X, XI vertebra dorsale. Nel successivo decorso si appalesarono segni di compromissione midollare con paraplegia spastica e disturbi retto-vescicali. Il p. decede il 2 marzo 1940.

Reperto autoptico (autopsia n. 61/40. Settore PANÀ): Spondilite tubercolare anteriore in stadio iniziale della VI, VII, VIII vertebra dorsale; carie estesa con usura completa del corpo della IX, X ed XI vertebra. Ascessi ossifluenti paravertebrali. Sinfisi pleurica D. Nodulo calcifico, incapsulato, nel lobo inferiore del polmone D. Linfoghiandole ilari iperplastiche, con calcificazioni parcellari.

Esame istologico: a) il focolaio primario polmonare appare costituito da un piccolo nodulo rotondeggiante, a contorni regolari, in completa trasformazione calcifica. La capsula delimitante è a vario spessore, con zone più larghe ed altre più sottili, ialinizzata, specie negli strati più interni, ed include in un punto del suo contorno, un piccolo tubercolo a centro fibroso e ad orlo epitelioidale. In periferia, ad immediato contatto con i fasci più esterni della capsula, si osserva una vasta zona triangolare, di aspetto fibro-connettivale, ricca di piccoli vasi. Questi del resto sono presenti, in vario calibro, lungo tutto il contorno del focolaio e nello spessore del tessuto polmonare adiacente;

b) nelle altre zone del polmone si osserva qualche raro tubercolo miliario in avanzata trasformazione fibrosa.

Tenuto conto delle prime manifestazioni cliniche della malattia tubercolare si può calcolare che in questi primi due casi il focolaio primario si è stabilito oltre tre anni prima della morte dei pazienti e probabilmente, nel secondo soggetto, si è inizialmente estrinsecato con una ampia manifestazione essudativa allergica. In questo lungo periodo esso è pervenuto ad una completa delimitazione e ad una totale trasformazione calcifica. Nella compagine della capsula, nel peduncolo e nel territorio immediatamente circostante sono anche presenti i segni di una vivace reazione vascolare e mesenchimale che caratterizzano (secondo ASCHOFF, HUEBSCHMANN, SCHULZE) l'avviamento di ulteriori processi di delimitazione aspecifica. Non mancano d'altra parte i segni di una reazione circostante che si esplicano tra i fasci della capsula e nelle sue adiacenze sia con cumuli linfocitari, e, nel secondo caso, con un vero e proprio tubercolo, sia con alterazioni a carico dell'epitelio alveolare. Per il carattere istologico non certo recente delle alterazioni presenti nell'ambito polmonare e per l'esistenza di un esteso focolaio extrapolmonare, in piena attività, appare giustificato riferire a quest'ultimo la modesta ma evidente reazione tissurale esistente, in tutti e due i casi, attorno al focolaio primario.

CASO III. — Z. Pietro di anni 7.

Nel febbraio 1944 ha avuto una manifestazione bronchitica, con temperatura elevata. Riscontrata una forma specifica polmonare, il 16 luglio 1944 è stato inviato

in Istituto ove entra in condizioni generali gravi, con temperatura subcontinua, sui 38°39', dispnea, polso piccolo e frequente. All'esame radiografico si è notata disseminazione nodulare diffusa ad ambedue i campi polmonari. Nella ulteriore degenza le condizioni generali e locali si sono progressivamente aggravate ed il 18 settembre 1944 il p. è deceduto.

Reperto autoptico (autopsia n. 101/44. Settore BLASI). Esiti fibro-adesivi di pleurite S. Linfadenite iperplastica e caseosa delle linfoghiandole iuxtatracheali, intertracheo-bronchiali ed ilari dei due lati. Tbc. miliare diffusa bilaterale. Nella parte basale del lobo inf. D. piccolo nodulo fibro-calcifico, incapsulato. Enterite ulcerativa tubercolare con numerosi focolai disseminati lungo il tenue. Linfadenite iperplastica e caseosa delle ghiandole mesenteriche. Fenomeni degenerativi a carico del miocardio, fegato e reni.

Esame istologico: a) il piccolo nodulo che sostituisce il focolaio primario polmonare è in totale trasformazione calcifica ed è rivestito da una capsula completa, di notevole spessore, formata da abbondanti fasci connettivali densamente stipati, fra i quali è dato scorgere numerosissimi elementi fibroblastici commisti a scarse cellule epitelioidi e linfociti. A distanza dal tessuto delimitante restano nel frammento compresi altri piccoli noduli di natura calcarea, circondati da ampia capsula, mentre nessuna alterazione di particolare rilievo può osservarsi in tutto il circostante tessuto polmonare;

b) i frammenti prelevati da varie zone dei due polmoni si presentano disseminati da numerosissimi noduli miliarici isolati o riuniti in conglomerati, a centro caseoso e con ampio alone periferico di elementi fibroblastici, epitelioidi e linfocitari, a cui si trovano associate alcune cellule giganti.

La manifestazione dominante in questo soggetto è certamente costituita dal processo disseminativo, mentre è assente ogni espressione di fase tisiogena ed è probabilmente da attribuire ad una manifestazione essudativa allergica e a pleurite, controlaterale al focolaio primario, di cui si sono riscontrati gli esiti anatomici. In rapporto ai primi segni della malattia, l'epoca della prima localizzazione tubercolare deve essere di oltre sette mesi antecedente alla morte; il suo aspetto istologico è caratterizzato da una involuzione calcifica completa e da una ampia e compatta delimitazione. Particolare rilievo meritano i segni della dispersione bacillare, probabilmente precoce, rappresentati da piccoli tubercoli disseminati a breve raggio attorno al focolaio principale e, come questo, sottoposti alla completa mineralizzazione. D'altra parte manca, nella compagine della capsula e nell'ambito dell'adiacente parenchima qualsiasi segno reattivo.

CASO IV. — G. Giorgio di anni 7.

Nel gennaio 1944 ha avuto pleurite secca a S. Nel successivo mese di aprile si manifestò gonilite tubercolare S. Entra in Istituto il 9 maggio 1944 in condizioni generali discrete, afebrile. Ai primi di agosto, assieme a notevoli rialzi termici, compare una sintomatologia addominale con meteorismo notevole, stipsi, dolori diffusi. Obiettivamente si palpano, nei quadranti inferiori, piccole masse dure, spostabili, dolenti. Dopo qualche settimana si appalesano anche i segni clinici di pleurite essudativa D. Il p. decede il 28 agosto 1944.

• Reperto autoptico (autopsia n. 95/44. Settore BLASI): Pleurite essudativa D. siero-fibrinosa. Esiti fibro adesivi di pleurite S. Linfadenite iperplastica e caseosa delle ghiandole iuxta-tracheali. Focolaio primario caseoso, incapsulato, subpleurico, nella parte basale del lobo inf. D. con caseosi massiva delle corrispondenti ghiandole

ilari. Peritonite sierofibrinosa. Linfadenite caseosa delle ghiandole mesenteriche che si presentano fuse in grossi ammassi. Osteo-artrite tubercolare del ginocchio S. Fenomeni degenerativi parenchimali.

Esame istologico : *a*) il focolaio primario polmonare è rappresentato da un grosso nodulo rotondeggiante, a centro calcifico ed a restante costituzione caseosa ; esso è circondato da una capsula completa che, nella sua parte esterna, si addossa alla pleura,

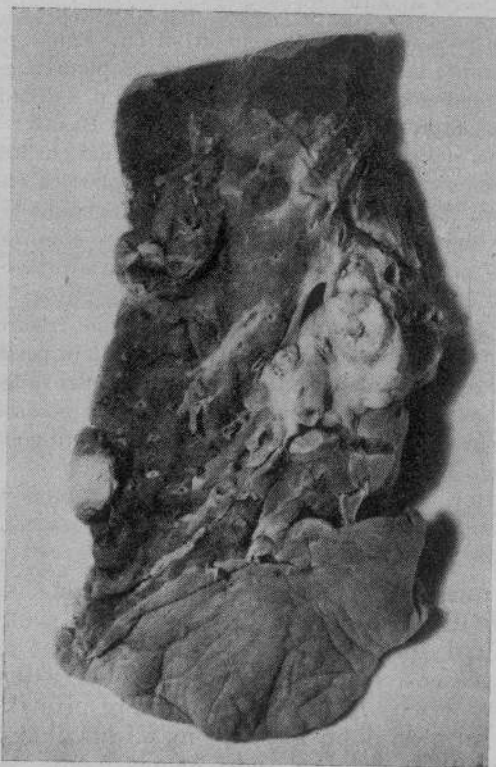


Fig. 1. (Caso IV) Polmone Destro: nella regione basale, a sede subpleurica, focolaio primario caseoso, incapsulato a centro calcifico - Caseosi massiva delle linfoghiandole.

a questo livello notevolmente ispessita ed infiltrata da abbondanti linfociti. Nel restante contorno lo spessore della capsula subisce dei notevoli assottigliamenti, riducendosi, in alcuni tratti, a pochi fasci di fibre strettamente addossati. Nello spessore dei suoi fasci costitutivi sono compresi cumuli linfocitari e qualche piccola formazione vasale. Nel tessuto polmonare immediatamente circostante gli alveoli si presentano a pareti ispessite ed infiltrate, con epiteli parzialmente rigonfi, in parte desquamati nella cavità alveolare.

b) nei vari frammenti di tessuto polmonare si può osservare una tenue disseminazione di tubercoli miliarici a prevalente carattere fibroso.

L'intero ciclo evolutivo del processo morboso, svoltosi in poco più di otto mesi, si è in questo soggetto esplicato con una successione di processi tisio-genici, estrinsecatisi nelle ghiandole ilari ed in quelle mesenteriche, e con una

serie di manifestazioni sierosittiche, a base ematogena, pleuriche e peritoneali. A tale andamento fa riscontro un focolaio primario in caseificazione subtotale, con nucleo centrale calcifico, con delimitazione anatomica completa, se pure non omogenea, il quale rivela, nello spessore della capsula e nell'adiacente parenchima, tenui ma evidenti segni di reattività.

Caso V. — B. Francesco di anni 20.

Nel gennaio 1944 ha avuto pleurite essudativa D. e venne per tal motivo ricoverato in Ospedale. Durante la degenza si è manifestata pleurite essudativa S. alla fine di febbraio e peritonite essudativa nel mese di aprile. Il p. è deceduto il 7 giugno 1944.

Reperto autoptico (autopsia n. 67-bis/44. Settore BLASI): Sinfisi pleurica bilaterale. Caseosi massiva delle linfoghiandole dell'ilo D. nel cui lobo inf., a sede parailare, si osserva un grosso nodo caseificato. Peritonite plastica che avvolge ed ingloba tutte le anse intestinali. Linfadenite caseosa delle linfoghiandole mesenteriche. Periepatite e perisplenite con rigonfiamento torbido del fegato e dei reni.

Esame istologico: a) il focolaio primario polmonare si presenta in forma di grosso nodulo a costituzione caseosa, rivestito da una capsula fibrosa completa, per quanto di spessore variabile nei vari tratti del contorno. Nei suoi fasci costitutivi si trovano inscritti numerosi elementi fibroblastici ed epitelioidi. Più in periferia si notano vistosi cumuli linfocitari, mentre in qualche zona si osservano tipici tubercoli, alcuni dei quali addossati ai fasci più esterni della capsula, ad ampio centro caseoso. Altre piccole formazioni nodulari ad eguali caratteri sono presenti nel tessuto polmonare adiacente, che risulta altresì notevolmente infiltrato da linfociti;

b) negli altri settori polmonari si osservano scarsi tubercoli miliarici, caseosi, a tenue alone cellulare.

Il complessivo quadro della malattia tubercolare si è in questo caso estrinsecato con una serie di processi essudativi sierosittici, svoltisi su base disseminativa, mentre d'altro canto la fase tisiogena ha avuto anche essa modo di esplicarsi, con una caseosi massiva, nell'ambito del sistema linfoghiandolare, mediastinico e mesenterico. Il focolaio polmonare primario, giunto all'osservazione anatomica sei mesi dopo le prime manifestazioni cliniche di malattia tubercolare, si presenta in totale caseosi, regolarmente, se pure non uniformemente, delimitato. Non mancano d'altra parte, nell'ambito della capsula, segni reattivi di una certa entità, che sono parimenti presenti nel tessuto polmonare vicino.

Caso VI. — P. Antonio di anni 22.

Nel luglio 1941 ha avuto pleurite essudativa S. Il 23 settembre 1941 è stato inviato nel nostro Istituto, ove entra in condizioni generali scadenti, con diagnosi di pleurite essudativa S. in atto e disseminazione miliarica discreta bilaterale. Ha avuto, nella successiva degenza, periodi febbrili alternati a apiressia. Nell'aprile 1942 sono comparsi segni di versamento peritoneale, successivamente regrediti. Il p. decede il 5 giugno 1942.

Reperto autoptico (autopsia n. 161/42. Settore PANA): Tbc. polmonare miliarica bilaterale. Focolaio primario incapsulato, creataceo, subpleurico, alla base del lobo sup. S. Caseosi delle ghiandole ilari. Piccolo cavo idropneumotoracico basilare S. con versamento siero-fibrinoso. Peritonite tubercolare cronica fibro-adesiva. Linfadenite iperplastica e caseosa delle linfoghiandole mesenteriche. Degenerazione miocardica, epatica e renale.

Esame istologico: a) il focolaio primario polmonare è costituito da un grosso nodulo ovalare, a prevalente costituzione caseosa, con scarse, tenui zolle di deposizione calcifica. Esso è completamente rivestito da una spessa fascia connettivale, con fasci in parte ialinizzati, nel cui spessore è dato osservare, assieme a numerosi elementi fibroblastici, piccoli cumuli di linfociti e cellule epitelioidi. Negli strati più periferici vi è una notevole presenza di piccoli vasi, alcuni dei quali sono circondati da un tenue manicotto di elementi istiocitari;

b) gli elementi miliari variamente disseminati nel parenchima polmonare appaiono istologicamente costituiti da un centro caseoso e da un ampio orlo di cellule epitelioidi e di linfociti.

Dalla successione delle varie evenienze cliniche e dal reperto anatomico si può in questo caso rilevare che, mentre la prima manifestazione, di tipo pleuritico, può essere stata l'espressione di un processo essudativo allergico, la successiva evoluzione si è svolta su base disseminativa con estrinsecazione tanto nel campo polmonare che in quello peritoneale. Si può pertanto includere questo caso tra i « processi primari », che secondo MONALDI, sono « a posizione biologica intermedia » per la somministrazione di una fase essudativa con una disseminativa.

Il focolaio primario polmonare, giunto al tavolo anatomico circa un anno dopo la comparsa delle prime manifestazioni cliniche, si è presentato in caseosi subtotale, perfettamente delimitato, mentre nello spessore della capsula e nel tessuto polmonare contiguo si possono rilevare i segni di una evidente reazione tissurale.

CASO VII. — C. Beatrice di anni 3.

Nel marzo 1944 la p. ha avuto una broncopolmonite acuta, febbrile, che risolse in qualche settimana e da cui residuò febbre serotina, tosse, dimagrimento. Riconosciuta affetta da tbc. polmonare, venne il 20 aprile 1944 ricoverata in Istituto ove entra con i segni radiologici di una disseminazione diffusa di noduli confluenti. Le condizioni generali e locali si sono poi successivamente aggravate sino all'esito letale (19 settembre 1944).

Reperto autoptico (autopsia n. 101/44. Settore BLASI): Broncopolmonite caseosa bilaterale, prevalente nei lobi superiori, con ulcerazione secondaria di numerosi focolai. Disseminazione diffusa di noduli miliari nelle zone basali. Focolaio primario, caseoso, incapsulato, subpleurico, alla base del lobo inf. S. Caseosi massiva delle linfoghiandole dell'ilo. Iperplasia e caseosi parziale delle linfoghiandole iuxta-tracheali. Enterite ulcerativa tubercolare recente disseminata lungo il tenue. Linfadenite iperplastica e caseosa delle ghiandole mesenteriche. Fenomeni degenerativi parenchimali.

Esame istologico: a) il focolaio primario appare costituito da un grosso nodulo rotondeggiante, a sede subpleurica, a costituzione caseosa, con qualche piccola zolla calcifica. Esso è delimitato da una capsula completa, entro i cui fasci si nota una abbondante infiltrazione cellulare di elementi epitelioidi e linfocitari, frammenti ad elementi fibroblastici in attiva fase proliferativa. In alcuni distretti si notano abbondanti piccoli vasi, stipatamente ripieni di emazie. La pleura, in corrispondenza del focolaio, mostra un notevole ispessimento, con attiva proliferazione di elementi istiocitari. Nelle altre zone il parenchima circostante si presenta largamente infiltrato da linfociti, con epitelii rigonfi, in parte desquamati nella cavità alveolare;

b) nei frammenti di tessuto polmonare prelevati da varie zone si nota una notevole disseminazione di tubercoli miliari caseosi, isolati o riuniti in conglomerati. In

alcuni settori si osservano dei focolai omogeneamente caseosi, a tipo broncopneumonico, con segni di colliquazione e di ulcerazione.

Il ciclo della prima infezione tubercolare, svoltosi clinicamente in circa sei mesi, si è in questo caso estrinsecato con una fase tisiogena, rappresentata dalla caseosi massiva e colliquativa delle ghiandole ilari e dalla disseminazione di focolai broncopneumonici, caseosi ed ulcerati, e con una fase disseminativa, a tipo di miliare terminale, polmonare ed intestinale. A tale andamento fa riscontro un focolaio caseoso, in cui la involuzione calcifica è appena tenuamente accennata. La delimitazione connettivale è completa; mentre non mancano, ed anzi vi sono particolarmente marcati, i segni della reazione collaterale nel circostante parenchima.

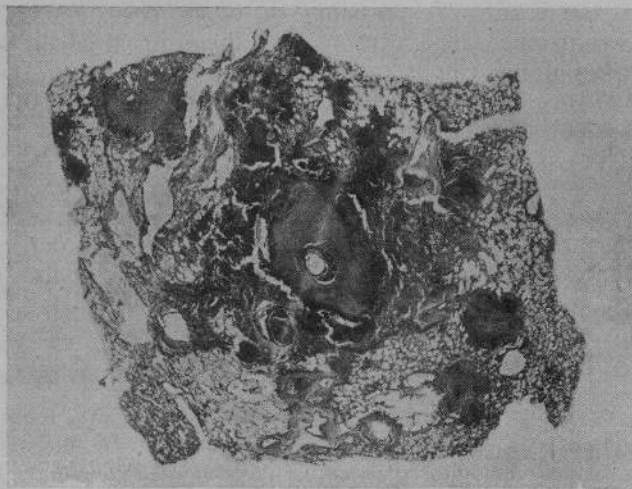


Fig. 2. (Caso VIII) Focolaio primario fondamentalmente caseoso, con tre orli concentrici di tenue deposizione calcifico (tipo anelli di LIESEGANG), circondato da una corona di tubercoli caseosi.

CASO VIII. — M. Rosita di anni 4.

Nel novembre 1943, a tre anni e mezzo di età, è stata improvvisamente colta da febbre elevata, continua e da tosse insistente; venne per tal fatto ricoverata in Ospedale dove rimase degente per circa due mesi. Nel febbraio 1944 si manifestò pleurite essudativa S. trasformatasi in empiema e trattata chirurgicamente. Il 28 marzo 1944 la p. viene trasferita in Istituto ove entra in condizioni generali molto gravi e con grave stato tossiemico. Il 15 aprile 1944 la p. decede.

Reperto autoptico (autopsia n. 48/44. Settore BLASI): Ferita operatoria sulla parete laterale dell'emitorace S., drenata, per intervento di costotomia. Empiema latero-basale S. con sinfisi pleurica completa in alto. Tbc. miliare disseminata nei due polmoni. Focolaio primario caseoso nel lobo inf. del polmone D. Caseosi massiva delle linfoghiandole ilari e iuxta-tracheali dei due lati, più evidente e marcata a D. Degenerazione torbida del miocardio e dei reni e torbido-grassa del fegato.

Esame istologico: il focolaio primario si presenta in forma di nodulo ovalare, in completa caseificazione. Al centro della massa caseosa ed alla periferia è dato scor-

gere una serie di due-tre tenui formazioni anulari, concentriche, con le caratteristiche isto-chimiche di una iniziale deposizione calcifica a tipo «anelli di LIESEGANG». In alcuni settori peraltro la sostanza caseosa sconfinava dall'anello periferico nell'adiacente tessuto polmonare, lasciando a questo livello scorgere nella sua compagine residui nucleari e frammenti di fibre elastiche. Alla sua periferia si osserva un vallo di elementi linfocitari, epitelioidi e fibroblastici, con prevalenza, a seconda dei punti, di uno o dell'altro tipo cellulare; in qualche ristretta zona infine si notano gruppi di fibre con accenno alla disposizione circolare. Ampie manifestazioni congestizie sono presenti lungo tutto il contorno del focolaio caseoso, mentre il tessuto polmonare circostante si presenta con più o meno estese infiltrazioni linfocitarie, a pareti ispessite, con epiteli rigonfi, con alveoli ripieni di materiale plasmatico, di emazie e di cellule desquamate. Più a distanza si può osservare una corona di tubercoli, in alcuni punti più addensati e riavvicinati al focolaio principale, in altri più isolati e distanziati, ad ampio centro caseoso, con lieve orlo linfocitario ed epitelioide e con marcata reazione congestizia circostante.

Analogo carattere istologico si rileva negli elementi miliarici disseminati nel tessuto polmonare.

Il complessivo quadro morboso, clinicamente iniziatosi poco più di sei prima della morte del soggetto, appare caratterizzato da un ampio spiegamento della fase tisiogena, rivelata dalla caseosi massiva, colliquante delle ghiandole ilari e iuxta-tracheali, e da una vasta componente disseminativa esplicitasi nell'ambito polmonare. A sua volta il focolaio primario, nel quale si notano segni del tutto iniziali di trasformazione calcifica, presenta una chiara tendenza allo sconfinamento, mentre il tessuto circostante presenta una spiccata reattività dimostrata dalla marcata congestione ed essudazione plasmatica endoalveolare, dalla infiltrazione linfocitaria e dalla desquamazione epiteliale.

CASO IX. — D. Ernesto di anni 23.

Nel gennaio 1942 si è manifestata pleurite essudativa S. Il 2 aprile 1942 è stato trasferito nel nostro Istituto ove entra in condizioni generali scadenti, con temperatura febbrile e con segni di versamento pleurico ed addominale. Il p. decede il 19 giugno 1942 in seguito a meningite tubercolare.

Reperto autoptico (autopsia n. 171/42. Settore PANÀ): Pleurite essudativa sierofibrinosa S. Complesso primario in attività con focolaio polmonare nella parte superiore del lobo inf. S. ed adenite caseosa ilare. Peritonite tubercolare fibro-adesiva. Tbc. nodulare caseosa della milza e dei reni. Caseosi delle ghiandole mesenteriche. Leptomeningite tubercolare della base.

Esame istologico: a) il focolaio primario polmonare è rappresentato da un grosso nodulo ovalare in stato di totale caseificazione. All'esterno della caseosi esiste un tessuto delimitante formato da abbondanti elementi fibrillari a cui sono sovrapposte numerose cellule epitelioidi, linfociti e qualche cellula gigante. All'intorno il parenchima polmonare presenta lievi segni congestizi ed una discreta infiltrazione cellulare;

b) nei frammenti di tessuto polmonare si osservano scarsi tubercoli caseosi; parimenti nei frammenti della milza e dei reni si notano noduli di varia dimensione con caseosi totale, con orlo cellulare molto ristretto.

La posizione che il quadro anatomo-clinico presentato dal p. assume nel complessivo ciclo della malattia può essere qui fissata tra i «processi primari a situazione biologica intermedia», in uno stadio di passaggio tra la fase tisi-

gena e quella disseminativa. Sono espressione di questa condizione gli estesi processi colliquativi ghiandolari ed i focolai caseosi multipli extrapolmonari nonché la disseminazione terminale polmonare e meningea. A questo andamento evolutivo, clinicamente svoltosi in circa sei mesi, corrisponde un focolaio polmonare primario in completa caseosi, non omogeneamente delimitato, con vivaci segni circostanti di infiltrazione e congestione parenchimale.

CASO X. — B. Marisa di anni 3.

Nel marzo 1944 ha avuto rosolia seguita da broncopolmonite. Da quest'ultima malattia residuo febricola serotina, dispnea, cianosi ed edemi agli arti inferiori. Il 9 giugno la dispnea si è improvvisamente aggravata tanto da rendere necessario l'immediato ricovero. Entra in Istituto il 10 giugno 1944 in condizioni generali gravissime con temperatura sui 38°, cianosi, edemi palpebrali, dispnea intensa, polso piccolo e frequente. A carico dell'apparato respiratorio segni di pneumotorace S. Tutti i tentativi effettuati per dominare il pneumotorace spontaneo riescono vani e la p. decede il 12 giugno 1944.

Reperto autoptico (autopsia n. 69/44. Settore BLASI): Pneumotorace spontaneo S., complicato da scarso versamento siero-fibrinoso, per perforazione nel cavo pleurico di focolaio primario, caseoso, sito alla base del lobo sup. S. Tbc. nodulare diffusa bilaterale. Caseosi massiva, con parziale rammollimento, delle linfoghiandole iuxta-tracheali ed ilari di S. Iperplasia con caseosi parziale delle linfoghiandole iuxta-tracheali ed ilari di D. Tbc. nodulare caseosa, a piccoli e medi nodi, della milza e dei reni.

Esame istologico: a) il focolaio polmonare primario è costituito da un nodulo caseoso situato a ridosso della pleura che appare su largo tratto usurata. Alla periferia della massa caseosa, nei punti in cui questa è a contatto col tessuto polmonare, si osserva un discreto vallo di cellule epitelioidi e di linfociti, mentre in un ristretto settore si nota anche la partecipazione di elementi fibroblastici ed una appena accennata struttura fibrillare. La pleura, in vicinanza del focolaio, rivela un evidente ispessimento con chiari segni di reazione infiammatoria; a livello del nodulo la sua continuità è interrotta da una breccia la cui ampiezza è di poco inferiore al complessivo spessore del focolaio. Nel circostante parenchima si nota estesa infiltrazione linfocitaria e desquamazione epiteliale; alcuni gruppi alveolari sono inoltre parzialmente ripieni di una tenue essudazione plasmatica;

b) nei vari frammenti di tessuto polmonare si osserva una fittissima disseminazione di noduli a largo centro caseoso, con ristretto alone cellulare epiteloide e linfocitario. Nella milza i piccoli e medi nodi esistenti si presentano in completa caseosi, circondati da un orlo prevalentemente emorragico.

Le caratteristiche anatomo-cliniche della malattia sono in questo soggetto espresse da un processo disseminativo polmonare e da una serie di focolai tisiogeni disseminati nelle linfoghiandole, nella milza e nei reni. A questo quadro, che si può considerare a posizione biologica intermedia per il passaggio della fase tisiogena in quella disseminativa, fa riscontro un focolaio primario caseoso, con delimitazione connettivale appena accennata, il quale ha assunto un carattere distruttivo con usura del contiguo rivestimento pleurico e consecutiva provocazione di un pneumotorace spontaneo. D'altro canto il parenchima circostante presenta evidenti segni reattivi con infiltrazione cellulare e larga essudazione plasmatica endoalveolare.

Caso XI. — T. Vincenza di anni 8.

A due mesi di età ebbe ascessi freddi all'braccio S., al torace e nei glutei. Dopo alcuni mesi, mentre il processo parietale toracico veniva a guarigione, si determinò la fistolizzazione degli ascessi ai glutei. Il 13 gennaio 1940 venne ricoverata in Ospedale per sacro-ileite S. fistolizzata ed osteite dell'omero S.; successivamente anche questo ultimo processo venne a fistolizzarsi. Nel novembre 1943 comparve una sindrome meningea che condusse la p. a morte.

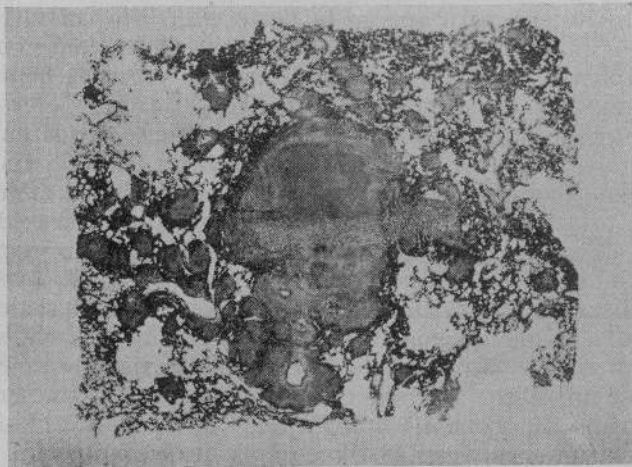


Fig. 3. (Caso XI) Focolaio primario polmonare caseoso, privo di delimitazione connettivale, con numerosi tubercoli caseosi nelle adiacenze.

Reperto autoptico (autopsia n. 216/43. Settore PANÀ): Leptomeningite tuberculare della base estesa lungo le arterie silviane ed i plessi corioidei. Osteite tuberculare dell'ala iliaca S., fistolizzata. Focolaio polmonare primario alla base del polmone D. Adenopatia caseosa delle ghiandole dell'ilo polmonare D. e della catena iuxta-tracheale. Modeste disseminazioni miliari recenti pleuriche, peritoneali e nella milza.

Esame istologico: a) il focolaio primario polmonare si presenta come un piccolo nodo, irregolarmente ovalare, a costituzione caseosa, circondato in periferia da un ampio orlo di cellule epitelioidi, linfociti e da qualche cellula gigante. In alcuni punti si osservano abbondanti elementi fibroblastici in varia fase proliferativa, associati a numerose esili fibrille. Gli alveoli immediatamente adiacenti al vallo cellulare si presentano densamente ripieni di emazie, venendo così a formare un largo alone congestizio attorno all'intero focolaio. Questo è inoltre contornato da una costellazione di piccoli noduli a centro caseoso, in parte aderenti al focolaio principale, in parte più o meno distanziati da esso;

b) nel tessuto polmonare del lobo sup. D. si osserva una disseminazione discreta di piccoli tubercoli miliari caseosi.

Le caratteristiche cliniche, fondamentalmente rappresentate in questo soggetto dalla successione di localizzazioni multiple a sede osteo-articolare e da disseminazioni saltuarie discrete nei polmoni, nelle sierose e nella milza, fanno sì che il caso in questione debba inquadrarsi tra i processi ematogeni di prima infezione che MONALDI definisce «a gittate discontinue incoordinate». Il lungo periodo che intercorre tra la prima manifestazione clinica e

l'esito letale (circa otto anni) sembrerebbe quasi incompatibile col fatto che il focolaio caseoso riscontrato nel polmone possa realmente costituire l'espressione della prima localizzazione tubercolare. Tuttavia l'assenza di altre formazioni con le caratteristiche del focolaio primario o dei suoi reliquati tanto nel polmone quanto in altre sedi, abituale porta di entrata dei germi; la presenza, in corrispondenza del focolaio in esame, di una adenopatia caseosa; e gli stessi caratteri morfologici rilevati, portano ad ammettere senza altro che esso effettivamente rappresenti il focolaio polmonare primario.

Questa conclusione però appare in netto contrasto col fatto che, nonostante il lunghissimo periodo di tempo intercorso, il focolaio non solo non dimostra degli abituali fenomeni involutivi, ma non presenta nemmeno alcuna effettiva delimitazione anatomica. È certo molto arduo poter precisare su quali basi si sia determinato un simile comportamento per la cui spiegazione conviene piuttosto limitarsi a prospettare le varie possibili ipotesi. Si può anzitutto, almeno teoricamente, pensare — nel caso che gli effettivi reliquati del complesso primario, che può anche essere stato a sede extrapolmonare, siano sfuggiti all'osservazione anatomica — ad una recente reinfezione che, per essersi stabilita in un terreno rimasto sempre, o almeno da lungo tempo, esente da localizzazioni tubercolari, si è svolta con le caratteristiche anatomo-istologiche di una prima infezione. Vi è anche da ammettere che sin dall'inizio sia venuta a mancare la capacità reattiva necessaria allo spiegamento dei processi mesenchimali che abitualmente concorrono alla circoscrizione ed all'incapsulamento; più probabile infine appare l'eventualità che ripetuti processi di esacerbazione, connessi ai diversi episodi disseminativi, possano aver determinato la scomparsa di una barriera anatomica già costituita e lo sconfinamento del nucleo centrale del focolaio.

CASO XII. — A. Olga di anni 29.

Ai primi di maggio 1942 ha cominciato ad avere febbre elevata senza tosse né espettorato. Sospettata una affezione specifica, la p. venne ricoverata in Istituto. Entra il 10 giugno 1942 in condizioni generali scadenti, accusando forte cefalea. Dopo qualche giorno si manifesta una sindrome meningea. La p. decede il 23 giugno 1942.

Reperto autoptico (autopsia n. 173/42. Settore PANA): Leptomeningite tubercolare della base. Complesso primario in attività con focolaio polmonare nel lobo inf. S. ed adenite caseosa ilare. Modica disseminazione apicale bilaterale.

Esame istologico: a) il focolaio primario polmonare si presenta sotto forma di un nodulo rotondeggiante che, già alla diretta osservazione macroscopica della sezione, appare come scomposto e frammentato in più piccole formazioni, con l'aspetto complessivo di un focolaio multicentrico i cui singoli blocchi sono tra loro separati da scarsi lembi di interposto parenchima. All'esame microscopico le varie formazioni appaiono ad analoga struttura; ognuna di esse è difatti costituita da un ampio centro caseoso che, esternamente, è contornato da un largo bordo cellulare, che in parte si fonde con quello del centro vicino; uno spesso alone congestizio circonda i vari blocchi caseosi e la complessiva periferia dell'intero focolaio, mentre da un punto del suo contorno si diparte un lungo tralcio formato da una serie di tubercoli caseosi strettamente riavvicinati;

b) nel parenchima polmonare dell'apice si nota qualche elemento miliario caseoso; anche qui il tessuto polmonare circostante rivela una marcata congestione.

La scarshezza delle notizie cliniche ed il rapido decorso della malattia, con un episodio disseminativo terminale meningeo e polmonare, non consen-

tono un sicuro inquadramento di questo caso. A parte tuttavia il breve decorso clinico, i caratteri istologici del focolaio fanno presumere che esso probabilmente deve essersi stabilito del tutto recentemente. La sua principale caratteristica anatomica è data da una fisionomia multicentrica, mentre la ramificazione di una catena di tubercolosi caseosi sta forse a rappresentare una diffusione del processo lungo la via linfatica. In particolare poi va sottolineato il vivace risentimento tissurale circostante espresso dalle manifestazioni emorragiche ed infiltrative.

* * *

In un esame riassuntivo le osservazioni sin qui prospettate nei singoli casi si prestano ad un complesso di considerazioni che, secondo lo scopo delle presenti ricerche, verranno sinteticamente esposte raffrontando la posizione istologica del focolaio primario polmonare con la serie di successioni morbose presentate dai vari pazienti.

Un primo rilievo può farsi nei riguardi della età che presumibilmente può attribuirsi al focolaio al momento in cui esso è giunto alla osservazione anatomica. Non è certo possibile, a questo proposito, poter stabilire con sicurezza l'epoca in cui è avvenuta la prima localizzazione tubercolare; tuttavia un criterio che nel nostro studio, ha una certa importanza è dato dalla comparsa dei primi segni clinici di malattia, restando in tal modo sottinteso che, tra l'insediamento del focolaio primario e le prime manifestazioni cliniche, debba esser passato uno spazio non precisabile di tempo di cui va tenuto il debito conto. L'età del focolaio a sua volta va messa in rapporto con la sua costituzione anatomica e con lo stadio di involuzione da esso raggiunta.

È noto che il ciclo evolutivo del focolaio primario, dallo stadio di pneumonite fibrin-cellulare prima e poi caseosa alla fase di delimitazione e di incapsulamento ed a quella infine di trasformazione fibro-calcifica, si compie in uno spazio di tempo molto breve. SCHÜRMANN, nei riscontri anatomici praticati sui noti casi di Lubecca, ha potuto accertare che le prime apposizioni di sali di calcio cominciano a comparire già al 18° giorno dal primitivo impianto bacillare, e che, entro uno spazio di tempo variabile da tre a sei mesi si perviene ad una completa trasformazione calcarea o fibro-calcarea. Nella tubercolosi sperimentale PAGEL trovò focolai calcificati dopo 4-6 settimane dall'inoculazione, mentre molti altri AA. (KUSS, GHON, JAFFÈ e LEVINSON) hanno osservato reliquati in totale calcificazione in soggetti sugli 11-18 mesi di età e talvolta perfino in lattanti di cinque mesi (SWEANY).

Nelle nostre osservazioni le prime manifestazioni cliniche sono comparse, nei vari soggetti, ad una differente distanza di tempo dall'esito letale. Nei primi due casi il complessivo ciclo clinico si è svolto in un periodo di oltre tre anni; si tratta di soggetti deceduti per localizzazioni extrapolmonari ad andamento cronico ed in essi il focolaio si è presentato in totale calcificazione. Nei due casi in cui il quadro clinico si è, per durata, aggirato attorno ad un anno, è stato riscontrato un focolaio primario completamente caseoso (n. 9) o con tenue ed irregolare calcificazione, limitata solo ad un ristretto settore dell'intero nodulo (n. 6). Le manifestazioni cliniche sono state nel primo di questi soggetti a tipo tisiogeno e disseminativo, nel secondo a tipo prevalentemente disseminativo, con sommazione di una componente essudativa a sede peritoneale. In un gruppo di pazienti la durata della malattia ha oscillato tra i cinque e gli otto mesi (n. 3, 4, 5, 7, 8), fra questi solo in un caso (n. 3) è stato ritrovato un focolaio a totale costituzione calcifica, negli altri si è osservata invece

una struttura omogeneamente caseosa (n. 5) o, al più, con qualche deposizione minerale del tutto frammentaria, a carattere parcellare (n. 4, 7, 8). La completa calcificazione è stata riscontrata in un soggetto in cui le varie successioni della malattia si sono svolte unicamente su base disseminativa, negli altri casi, pur avendosi una fase disseminativa terminale, si è avuta una ampia estrinsecazione di processi tisiogeni sia nelle stazioni linfoghiandolari che nell'ambito stesso del polmone. In due osservazioni infine il decorso clinico è stato ancora più rapido con una evoluzione che si è compiuta in 2-3 mesi; i focolai primari si sono qui presentati in totale caseosi, assumendo anzi in uno di essi (n. 10) uno spiccato carattere tisiogeno con usura della superficie pleurica. Anche qui nel complessivo quadro anatomo-clinico hanno dominato delle lesioni a spiccata fisionomia colliquativa, pur manifestandosi, nello stadio terminale, una serie di episodi a tipo disseminativo.

Un posto del tutto a parte spetta al caso n. 11 in cui si è avuta una serie di processi disseminativi a gittate discontinue ed incoordinate, svoltisi in lungo spazio di tempo, ed a cui ha fatto riscontro un focolaio primario caseoso a carattere sconfinante.

Nei riguardi della delimitazione anatomica, attraverso la formazione di una capsula circoscrivente, si è potuto osservare che, nei casi (n. 8, 10, 11, 12) in cui essa è venuta completamente a mancare, si è al suo posto ritrovato un largo alone cellulare di elementi epitelioidi e linfocitari, con qualche accenno, in settori molto ristretti, alla partecipazione di elementi istiocitari più differenziati, a tipo fibroblastico, con formazione iniziale di fibrille. Questo comportamento si è riscontrato non solo allorché si è avuto un breve decorso clinico (n. 10 e 12), ma anche quando la malattia si è protratta per molti mesi (n. 8) o anche per diversi anni (n. 11.). A parte questa considerazione sul tempo, la mancata formazione della capsula ha coinciso o con manifestazioni a tipo estesamente tisiogeno, concluse da un episodio disseminativo terminale (n. 8, 10, 12) o da successioni a solo tipo disseminativo, ma con gittate ripetute, discontinue, incoordinate.

In tutti gli altri focolai la delimitazione connettivale è stata completa, per quanto in genere non omogenea, per presenza di assottigliamenti e smagliature tra i fasci costitutivi (n. 4, 5, 7, 9) o per non uniforme ialinizzazione (n. 1, 2, 6). Nei casi di più vecchia data (n. 1 e 2) ed in qualcuno più recente (n. 6) si sono osservati i segni della reazione mesenchimale e vascolare tendente alla circoscrizione aspecifica.

Particolare rilievo meritano i fenomeni di esacerbazione e di attività riscontrati nell'ambito della capsula delimitante. Queste manifestazioni se, nei focolai già completamente calcificati, depongono, nel senso di GHON e POTOTSCHNIG, HUEBSCHMANN, SIEGEN, per una ripresa locale di un processo apparentemente spento (come al caso n. 2 delle nostre osservazioni), nei focolai già circoscritti, ma ancora caseosi, stanno invece ad indicare che l'attività del processo non si è ancora del tutto esaurita; ed è proprio in tal senso che in alcuni dei nostri casi (n. 4, 5, 6) esse vanno intese.

Con ancor maggior frequenza, sono stati rilevati i segni reattivi a carico del territorio alveolare circostante, sotto forma di infiltrazione linfocitarie diffuse o localizzate, di rigonfiamento e sfaldamento degli elementi epiteliali, di aloni congestizi, di essudazioni plasmatiche endoalveolari. Questi fenomeni si sono potuti in varia guisa notare quasi costantemente, anche quando il focolaio appariva in totale calcificazione e con marcata delimitazione, ed anche se la malattia si era principalmente svolta in sede extrapolmonare. Si può

a tal riguardo precisare che, nei vari soggetti, l'esplicazione di queste manifestazioni, a cui va di certo attribuito il valore di una reazione a tipo tubercolinico, è stata in modo diretto proporzionale alla entità delle varie successioni morbose. Esse difatti sono state più marcatamente vivaci nei casi con ampio spiegamento della fase tisiogena, manifestandosi talora con una evidente componente congestizia ed essudativa (n. 8, 9, 10, 11).

Il reperto di veri e propri tubercoli nelle immediate adiacenze del focolaio primario può essere attribuito o a dispersioni bacillari primitive o precoci nel territorio circostante alla prima localizzazione, oppure può essere riferito a successivi episodi disseminativi determinatisi, con varia estensione, nell'ambito polmonare.

Quanto finora è stato esposto induce a constatare che nelle nostre osservazioni i focolai primari polmonari, se pure ordinati su una scala cronologica comprendente casi recentissimi e casi di molto vecchia data, con una larga variante di epoche intermedie, hanno dimostrato, nella loro posizione istologica, e nell'andamento del loro ciclo evolutivo, una assoluta indipendenza rispetto al tempo, mostrandosi invece strettamente subordinati al complessivo andamento della malattia. Mentre i processi puramente disseminativi non pare che riescano a turbare eccessivamente l'ordinaria involuzione del focolaio, le maggiori ripercussioni invece sembra che si vengano ad esercitare in rapporto alla estrinsecazione di manifestazioni tisiogene, alle quali, anche quando si è trattato di focolai datanti da oltre un anno, ha sempre corrisposto una formazione in totale caseosi, talvolta priva di alcun segno di vera delimitazione.

I processi di esacerbazione ed i segni reattivi nel circostante parenchima, notati anche nei casi in cui si era già pervenuti ad una completa calcificazione, indicano a loro volta che, fin quando non si è esaurito il ciclo della prima infezione, la prima localizzazione tubercolare polmonare ben difficilmente rimane estranea alle varie successioni morbose e non giunge pertanto quasi mai ad assumere i caratteri di un reliquato fisso e biologicamente inattivo.

Quanta parte poi spetti al focolaio, in continuo stato di attività, nel determinismo delle varie successioni della malattia e quale, inversamente, sia il ruolo che queste possono aver svolto nell'inibire l'ordinario andamento involutivo del processo primario, non è certo possibile nè agevole chiarire.

RIASSUNTO

In dodici soggetti deceduti per processi di prima infezione tubercolare, l'A. ha studiato le caratteristiche istologiche del focolaio primario polmonare, in relazione alle varie successioni morbose della malattia.

Le maggiori ripercussioni nel tempo di involuzione, nella delimitazione anatomica e nello stato reattivo del tessuto circostante sembra che principalmente si determinino in rapporto alla estrinsecazione di ampi processi tisiogeni.

BIBLIOGRAFIA

- ASCHOFF. — « *Münchener medizinische Wochenschrift* » 1922, n. 18, pag. 655.
BLUMENBERG. — « *Beiträge zur Klinik der Tbk.* » 1926. Bd. 62 pag. 532.
GHON. — « *Der primäre Lungenherd bei der Tuberkulose der Kinder* » Urban & Schwarzenberg Verl. Berlin 1912.

- GHON, KUDLICK e WINTERNITZ. — « Zeitschrift für Tbk. » 1915, Bd. 45, pag. 13 e 27.
- GHON e POTORSCHNIK. — « Beiträge zur Klinik der Tbk. » 1916, Bd. 46, pag. 103.
- HAMBÜRGER. — « Wiener Klinische Wochenschrift » 1911, n. 24, pag. 873.
- HEIDMANN. — « Beiträge zur Klinik der Tbk. » 1925, Bd. 60, pag. 620.
- HUEBSCHMANN. — « Münchener medizinische Wochenschrift » 1922, n. 16, pag. 1654.
- Id. — « Pathologische Anatomie der Tuberkulose », Springer-Verl. Berlin 1928.
- KEBBLER. — « Virch. Archiv » 1922, vol. 237, pag. 224.
- KONYEWITZ. — « Beiträge zur Klinik der Tbk. » 1921, Bd. 48, pag. 133.
- KUSS. — « De l'hérédité parasitaire de la tuberculose humaine », Paris 1891.
- JAFFÉ e LEVINSON. — « American Review of Tuberculosis » 1929, vol. XX, pag. 214.
- LANGE M. — « Zeitschrift für Tbk. » 1923, Bd. 58, pag. 167 e 293.
- LEITNER. — « Schweizerische medizinische Wochenschrift » 1922, n. 6, pag. 245 e n. 7, pag. 185.
- MONALDI. — « I processi di prima infezione tuberculare (in preparazione) ».
- PAGEL. — « Die allgemeine pathomorphologischen Grundlagen der Tbk. » Springer-Verl. Berlin 1927.
- RANKE. — « Münchener medizinische Wochenschrift » 1917, pag. 395.
- Id. — « Beiträge zur Klinik der Tbk. » 1922, Bd. 53, pag. 212 e 208.
- RIBADEAUX-DUMAS. — « Revue de la Tuberculose » 1920, n. 1, pag. 27.
- RIBADEAUX-DUMAS e PRIGOGON. — « Bulletin de la Société Médicale » 15 febbraio 1918.
- SCHUTZEL. — « Beiträge zur Klinik der Tbk. » 1928, Bd. 68, pag. 217.
- SCHURMANN. — « Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie » 1920, pag. 66.
- Id. — « Beiträge zur Klinik der Tbk. » 1932, Bd. 71, pag. 204.
- SILGEN. — « Beiträge zur Klinik der Tbk. » 1920, Bd. 65, pag. 413.
- SPITZ. — « Beiträge zur Klinik der Tbk. » 1924, Bd. 57, pag. 43.
- SWANN. — « American Review of Tuberculosis » 1933, vol. XXVII, pag. 359.
- TERPLAN. — « American Review of Tuberculosis » 1934, vol. XXIX, pag. 77.
- VORRECHT. — « Beitr. zur Tuberkulose » 1935, n. 12, pag. 1181.



