

NOUS TREBALLS SOBRE L'ULTRAVIRUS TUBERCULÓS

per

A. CALMETTE

J. VALTIS

I. ANTECEDENTS

L'any 1910, Fontès (de l'Institut Oswaldo Cruz, de Rio Janeiro), anunciava que, filtrant per bugia de Berkefeld el pus, diluït en sèrum fisiològic, d'un gangli caseós de cobai tuberculitzat per productes d'origen humà, havia aconseguit infectar altres cobais amb el líquid que havia passat a través del filtre. Ara bé, aquest líquid no contenia bacils ni cap altre element colorejable o visible al microscopi. Fontès feia observar, tanmateix, que la infecció així aconseguida pel filtrat de pus tuberculós, no passava, al començament, de l'estadi d'infart dels diversos grups de ganglis limfàtics, però que la reinoculació d'aquests ganglis a cobais nous feia aparèixer lesions ganglionars més accentuades, en les quals es trobaven bacils tuberculosos àcid resistents d'aspecte normal.

Encara que en aquest filtrat centrifugat no hi havia pogut descobrir cap element visible al microscopi, àdhuc després de colorejar amb el Ziehl, Fontès suposava que la propietat de produir tuberculosi atípiques en els animals havia d'atribuir-se a les granulacions gramòfiles

que havien estat descobertes i descrites des del 1885, primer, per Babès; després, l'any 1895, per I. Strauss, i el 1908, per H. Much. Es suposava que podien ésser espores. En realitat no són més que petites masses protoplasmàtiques amb els caràcters dels lipoides.

El descobriment de Fontès, acollit amb sarcasme i que no pogué ésser confirmat per uns quants savis que intentaren verificar-lo, fou ben aviat oblidat. El mateix autor renuncià a prosseguir les seves recerques.

Fou solament l'any 1922 que A. Vaudremer (1), en estudiar les variacions de l'àcid-resistència del bacil de Koch segons els medis en els quals se'l cultiva, comprovà que en els cultius en medis molt pobres en matèries nitrogenades i privats de glicerina, per exemple, en un senzill brou de patates, apareixen en profunditat formes atípiques, no àcid-resistents del bacil i que, entre aquestes formes, hi ha elements filtrables per bugies de Chamberland L3.

Sol, o en col·laboració amb Hauduroy (2), Vaudremer diu haver obtingut, a partir d'aquests elements filtrables, cultius repicables en sèries en medi d'ou o en aigua peptonada i glicerinada. Aquests cultius presentaven «elements anastomosats» i grans de dimensions variables, colorejables pel violeta de genciana, però no àcid-resistents. Inoculats sota la pell del cobai, produïen enduriments locals que desapareixien en tres setmanes, però cap tuberculosi generalitzada. Per via intravenosa, determinaven una poliadenitis tardana, generalitzada a tot el sistema limfàtic; de vegades poliartritis i, excepcionalment, tres o quatre mesos més tard, es veia aparèixer en alguns animals un gangli inguinal o submaxilar que contenia un pus caseós, en el qual hi havien grànuls lliures o en cadenes, àcid-resistents, transformables en bacils de Koch per repicatges successius.

Aquests fets, tal com han estat descrits per Vaudre-

mer, almenys en el referent als seus cultius dels elements filtrables, no han pogut ésser verificats per nosaltres. Mai no hem obtingut, en el medi de brou de patates, o en l'aigua peptonada, amb o sense glicerina, el més petit desenvolupament microbià aparent a partir dels filtrats; i la inoculació subcutània o intravenosa d'aquests medis, preparats i sembrats com havia indicat Vaudremer, no ha determinat mai la formació de nòduls caseosos, ni de tumefaccions ganglionars amb presència de bacils autèntics.

Des de l'abril del 1923, havien decidit emprendre recerques sobre aquest punt. Un de nosaltres (J. Valtis) havia primer de refer les velles experiències de Fontès. No tardà gaire a demostrar la perfecta exactitud dels resultats que el savi brasiler havia obtingut tretze anys abans, i ben aviat aportà proves evidents de l'existència del que nosaltres hem anomenat l'*ultra virus tuberculós* (3), és a dir, d'elements virulents invisibles, filtrables a través de les bugies de porcellana porosa, presents en els esputs dels tuberculosos, en el pus caseós dels tubèrculs, en els productes de trinxar els òrgans tuberculosos, en la sang circulant, en diferents humors o exudats dels malalts i, també (amb A. Boquet i L. Nègre), en els vels joves dels cultius de bacils de Koch en diferents medis artificials.

Amb l'ajut de tot l'equip de treballadors del nostre laboratori, la col·laboració de M. Lacomme, d'A. Sáenz, i el valuós concurs del professor A. Couvelaire, qui posà amablement a la nostra disposició els recursos de la seva clínica de Baudelocque, arribarem a descobrir que aquests elements filtrables del virus tuberculós poden passar, durant la gestació de les dones o de les femelles tuberculoses, a través de la placenta, com passen a través del filtre de porcellana porosa, i infectar més o menys greu-ment els fetus.

Les nostres experiències han estat repetides, verificades i ampliades en aquests darrers set anys, per nòs-altres mateixos i per un nombre tan gran d'autors, que no és possible discutir-ne, avui dia, els resultats. Sembla, doncs, que hagi arribat el moment de fer-ne la síntesi i de deduir-ne les conseqüències que obliguen a meditar profundament sobre els conceptes admesos fins avui dia i ensenyats per tot, respecte de la patogènia de la infecció tuberculosa.

II. TÈCNICA DE PREPARACIÓ DELS FILTRATS DE PRODUCTES TUBERCULOSOS I DE CULTIUS

La tècnica que hem emprat per a la preparació de filtrats de productes tuberculosos (polpes d'òrgans bacil·lífers, esputs, sang, exsudats, orina, llet) i de cultius ha estat la següent:

1.^r *Polpes d'òrgans.* — Els productes, finament triturats amb sorra estèril en un morter, s'emulsionen en una quantitat variable de sèrum fisiològic (10 a 50 cc.) i es filtren primer per paper de filtre prèviament mullat. El líquid obtingut es filtra una vegada sobre bugia de Chamberland L2. Al filtrat s'afegeix després una gota d'un cultiu de vint-i-quatre hores de còlera de les gallines, i després es torna a filtrar a través d'una bugia L2 nova, estèril, amb una depressió de 10 cm. de mercuri, en vuit a deu minuts.

2.ⁿ *Esputs i pus tuberculós.* — La filtració dels esputs i del pus tuberculós va sempre precedida d'una autolisi obtinguda deixant-los a l'estufa, a 37°, durant quaranta-vuit o setanta-dues hores. Les mostres s'han de diluir en dos volums de sèrum fisiològic estèril, els esputs, i en cinc volums, el pus.

La massa, dissociada per agitació (a fi que el pòsit s'emulsióni convenientment), es filtra primer sobre paper recobert d'una prima capa de terra d'infusoris. Al líquid obtingut s'afegeixen unes gotes de cultiu de vint-i-quatre hores de còlera de gallines, i després es filtra a través d'una bugia L2 nova, com s'ha indicat precedentment.

3.^r *Sang.* — Es posen uns 30 cc. de sang, obtinguts per punció intravenosa, en un tub que conté 2'5 cc. d'una solució de citrat sòdic al 10 per 100. La sang, feta així incoagulable, es centrifuga. El residu obtingut es laca per addició d'aigua destil·lada en la proporció de 20 cc. d'aigua per 10 cc. de sang. Quan l'hemolisi està feta, s'hi afegeix el plasma decantat, i després es tira sobre paper mullat estèril. El líquid recollit es filtra una primera vegada sobre bugia Chamberland L2, havent-li afegit unes gotes de cultiu de còlera de gallines, i una segona vegada sobre bugia L2 nova, estèril.

Exsudats, líquids pleurals, orina, llet. — Aquests diferents líquids són senzillament filtrats dues vegades sobre bugies de Chamberland L2, després d'afegir-hi algunes gotes de cultiu de còlera de gallines, com s'ha explicat anteriorment.

Cultius. — Emprem exclusivament els vels joves, de sis a vuit dies, desenvolupats en el medi sintètic de Sauton. Cada vel s'emulsióna, mitjançant boles de vidre, en 10 cc. de sèrum fisiològic estèril, i després s'hi afegeixen unes gotes de cultiu de vint-i-quatre hores de còlera de gallines, i es filtra en vuit o deu minuts per bugia de Chamberland L2 nova, sota una depressió de 20 cm. de mercuri.

Immediatament després de la filtració, es sembra aproximadament 1 cc. del líquid en brou Martin, en medi Truche, en gelosa inclinada i en gelosa Veillon (anaeròbia).

Si aquestes sembres de control continuen estèrils a les quaranta-vuit hores, s'empren els filtrats per a les inoculacions. Conserven la virulència, segons un de nosaltres (J. Valtis), durant vuit dies a la nevera, i segons F. Arloing i Dufourt, durant quaranta-tres dies a la temperatura del laboratori, a cobert de la llum.

Àdhuc després de centrifugació prolongada, l'examen microscòpic no permet descobrir-hi, abans o després de coloració, *cap element visible*, granulació o qualsevol altre.

III. INFECCIÓ EXPERIMENTAL DEL COBAI PER L'ULTRAVIRUS. TUBERCULOSI GANGLIONAR ATÍPICA.

Els filtrats de productes tuberculosos (òrgans finament trinxats, exsudats, sang, orina, llet, o lisats de pus o d'esputs bacil·lífers), i també els filtrats de cultius de bacils de Koch obtinguts seguint la tècnica abans esmentada i que no presenten cap element visible al microscopi, poden molt sovint, però no constantment,¹ quan se'ls inocula al cobai, subcutàniament o en el peritoneu, determinar lesions ganglionars generalment discretes sense tubèrculs visibles. En aquestes lesions, que són sobretot aparents en els ganglis traqueobronquials, es troben, cercant amb molta atenció i paciència, a partir del tercer al desè dia després de la inoculació, fins cap a la vuitena setmana, rarament després dels tres mesos, bacils àcid-resistents i també grànuls colorejables pel Ziehl, aïllats o en masses més o menys voluminoses. En torn

1. Cosa que s'explica, ja sigui per la dificultat de titular les dosis infectants (el filtre reté una proporció variable d'elements actius), ja sigui perquè una gran part dels elements filtrables és fagocitada o eliminada.

d'aquests bacils àcid-resistents, la coloració pel blau de Borrel demostra *grànuls molt nombrosos* extremadament petits, gairebé invisibles, en pols, entre els quals alguns quasi cocciformes i, per últim, *formes bacil·lars* de dimensions variables, uns i altres exemps d'àcid-resistència.

A conseqüència de les inoculacions de filtrats, sobretot per via peritoneal, molts animals sucumbeixen després de termes variables d'alguns dies a algunes setmanes, sense presentar la més petita lesió aparent; però, en llurs ganglis lleugerament hipertrofiats, un examen minuciós i prolongat fa descobrir, generalment, alguns bacils. De vegades la melsa és un xic més voluminosa que normalment, i els pulmons presenten petits focus d'hepatització. Molt sovint es troba solament un lleuger infart ganglionar. Els ganglis d'aquests animals, trinxats i injectats sota la pell d'altres cobais, reproduïxen el mateix infart ganglionar, i si es fan passos d'aquestes lesions de cobai a cobai, esdevé (si bé no constantment), després de sis o vuit passos, de vegades solament després de tres, que es fan veritables lesions tuberculosos, amb nòduls que evolucionen cap a la caseïficació. Aquestes lesions, reinoculables en sèries, presenten tots els caràcters de la tuberculosi crònica.

Aquests fets que nosaltres hem comprovat, descrits en part en la memòria que un de nosaltres ha publicat el juny del 1924 (4) i en algunes notes posteriors (5), han estat confirmats en el nostre laboratori per A. Sáenz, T. de Sanctis Monaldi, Van Deinse i, independentment, per molts altres experimentadors, entre els quals, F. Arloing, Dufourt i Malartre, H. Durand i Charchanski, Vannucci, Carlo Verdina, V. de Bonis, Titu Vasiliu i Ch. Iriminoin, Togounova, J. Van Beneden, Ad. Canelli i Lorenzo Bosco, Cleveland Floyd i M. Chase Harrick, Ralph R. Mellon i Elij Jost, L. Rabinowitch-Kempner, Bonciu i Jonesco, L. Lang, etc.

Esmentem, entre moltes altres i a títol d'exemple, l'experiència següent. El dia 29 de desembre del 1925 els ganglis bronquials d'un nen mort de tuberculosi, rics en bacils de Koch, es trinxen en un morter amb sorra estèril. El producte trinxat s'emulsiona finament amb 50 cc. de sèrum fisiològic i, després de vint-i-quatre hores de permanència a la nevera, se li afegeixen unes gotes de cultiu de vint-i-quatre hores de còlera de gallina; es filtra dues vegades per una bugia Chamberland L2 nova, prèviament controlada. Els tubs de brou i de gelosa sembrats amb aquests filtrats continuen estèrils.

El 31 de desembre dos cobais reben, en la cavitat peritoneal, 5 cc. cada un. Un mor *sis dies més tard, sense lesions*. No ha estat possible de trobar bacils de Koch en els seus òrgans.

L'altre sucumbeix el dia 11 de gener (dia dotzè). Els seus ganglis traqueobronquials, notablement tumefactes, contenen nombrosos bacils àcid-resistents. No se'n troben en els ganglis mesentèrics.

El dia 7 de gener del 1926, dos altres cobais reben, en el peritoneu, 5 cc. del mateix filtrat conservat vuit dies a la nevera. Un mor *dos dies després, sense lesions* ni bacils en els seus òrgans. L'altre sucumbeix el dia 20 de gener (dia tretzè). Es troben bacils en els ganglis epiploics, subesplènics i traqueobronquials que estan tumefactes.

Quan s'inoculen a un cobai nou els bacils àcid-resistents nascuts dels elements filtrables del virus tuberculós, s'observen les mateixes lesions ganglionars i la mateixa absència de propietats tuberculígenes que després de la inoculació directa dels filtrats d'òrgans o de cultius.

F. Arloing, Dufourt i Malartre, F. R. Partearroyo, Ralph Mellon i Elij Jost, L. Lange i, en el nostre labora-

tori, A. Sáenz, de Sanctis Monaldi i Van Deirse, han fet la mateixa observació.

Amb A. Boquet, L. Nègre i A. Certonciny (6) hem comprovat que, per passos successius de cobai a cobai, a partir de filtrats d'un cultiu de *tuberculosi bovina* (raça Vallée), la virulència dels bacils derivats dels elements filtrables pot augmentar de tal manera, que després de cinc o vuit passos, determinen lesions caseoses idèntiques a les que produeix la inoculació de bacils normals.

Heus ací, a títol d'exemple, una de les nostres experiències.

El filtrat d'un vel de sis dies de cultiu de *T. Bovina* (Vallée) en medi sintètic de Sauton, s'inocula per via intraperitoneal a una sèrie de cobais, a la dosi de 10 cc. després de assegurar-nos de la seva puresa.¹ Cada vint-i-quatre hores, fins al sisè dia inclusivament, es sacrifica un animal.

L'epíloon, el fetge i la melsa, trets asèpticament, es trituren immediatament al morter amb sorra estèril. Fragments d'aquests òrgans són separats per a procedir a l'anàlisi microscòpic. A partir de les quaranta-vuit hores, poden obtenir-se de l'epíloon i dels ganglis epiloics alguns rars elements bacil·lars característics, que es coloren pel Ziehl.

Al tercer dia, els mononuclears substitueixen als polinuclears en l'exsudat peritoneal, que ha esdevingut més abundant. Els bacils apareixen més nombrosos en els ganglis epiloics. Se'ls troba en grups al costat d'elements àcid-resistents i entre els elements de forma idèntica o granulosa, colorejables pel blau i no pel Ziehl.

1. Havem pres totes les precaucions possibles per a evitar la contaminació accidental pels recipients o instruments emprats. Per a la major part de les nostres experiències havem portat les precaucions fins a fer servir exclusivament xeringues d'injecció noves, instruments nous i porta-objectes que mai no havien estat usats.

El producte de trituració dels ganglis, del fetge, de la melsa, de l'epíloon, així com l'exsudat peritoneal dels cobais sacrificats del segon al sisè dia després de la injecció de filtrat, han estat inoculats en el peritoneu d'una altra sèrie de cobais nous.

Entre aquests últims, uns han estat sacrificats així mateix del segon al sisè dia, i el producte de trituració de llurs òrgans inoculat novament a una tercera sèrie de cobais; i així d'una manera successiva fins arribar al cinquè pas inclusivament.

Els altres han estat conservats i diversos han sobreviscut més de sis mesos. Llur autòpsia no ha deixat veure cap lesió tuberculosa aparent; solament uns ganglis (sobretot traqueobronquials) hipertrofiats, en els quals es trobaven bacils àcid-resistents característics.

En una altra sèrie d'experiments semblants, un cobai, a partir del tercer pas presentà, després de sis setmanes aproximadament, en el punt d'inoculació, un abcés el pus del qual no contenia bacils colorejables pel Ziehl. El pus d'aquest abcés, inoculat subcutàniament a un altre cobai, li produeix, als dos mesos i mig, una forta alergia tuberculínica (reacció intracutània necròtica) i un infart del gangli corresponent. Aquest gangli, extirpat passats tres mesos i mig, després de triturat, fou inoculat subcutàniament a quatre cobais. Aquests presentaren immediatament lesions de tuberculosi generalitzada clàssica.

En canvi, amb un filtrat provinent d'un cultiu, de Sanctis Monaldi, en el nostre laboratori no ha pogut obtenir la tuberculització del cobai fins al setè pas d'animal a animal; mentre que F. Arloing i Dufour, H. Durand, R. Kourilsky i Benda, A. Saenz, E. Sergent i D. Priboiano, Van Deinse, han aconseguit aquesta tuberculització amb un nombre de passos inferior.

No són pas solament — ja ho hem dit — els productes tuberculosos (òrgans, pus, esputs) i els cultius que contenen elements filtrables, dotats d'una virulència de caràcters molt especials. La sang, els diferents exsudats (pleurítics, pericàrdics, ascítics, d'hidrocele), l'orina i la llet dels malalts tuberculosos en contenen també.

Un de nosaltres, amb J. Misiewicz, (7) ho ha provat amb la sang durant el període menstrual de dones tuberculosos. Aquesta sang, filtrada o no, pot determinar, quan s'inocula sota la pell a un cobai a la dosi de 20-30 cc., un infart ganglionar benigne que desapareix en unes setmanes. En els ganglis infartats d'aquesta manera hem pogut evidenciar bacils tuberculosos típics.

Per altra banda, O. Bonciu i V. Jonesco (8), en el laboratori J. Cantacuzène a Bucarest (9), han demostrat l'existència indiscutible en alguns malalts afectes de formes greus de tuberculosi, sobretot en períodes febrils, una infecció sanguínia per l'ultravirus. En la sang d'aquests malalts, no s'arriba a descobrir ni un sol element àcid-resistent, però la inoculació d'aquesta sang provoca en el cobai la forma de tuberculosi atípica que hem descrit.

T. Veber (10), en filtrar per bugia L2 el líquid d'un pnoneumotòrax en el qual ni l'examen directe ni l'homogeneització havien fet descobrir bacils, pogué tubercultitzar cobais amb aquest filtrat. Quatre mesos després de la inoculació aquests animals moriren sense presentar el xancre d'inoculació ni reacció ganglionar satèl·lit, però llurs ganglis traqueobronquials estaven infartats i contenien bacils característics.

Assenyalem, per últim, que la presència de l'ultravirus ha estat demostrada per Armand-Delille, A. Sáenz i G. Bertrand (11) en la sang dels nens malalts de granúlia, per B. Nélis (12), en dos mostres diferents d'orines bacil·lí-

feres provinents de tuberculosos renals; per Nasta (13), en els líquids de pleuresia serofibrinosa; per A. Sáenz (14), en un líquid d'hydrocele; per E. Sergent i D. Priboiano (15), en el líquid ascític en un cas de cirrosi atròfica de Laennec; per Priboiano i Lacomme (16), en la llet, recollida asèpticament, d'una puèrpera afecta d'una tuberculosi pulmonar no evolutiva, etc.

Hem de recordar igualment que de Potter (de Gand) (17), M. Popper i C. Raileanu (18), i més recentment F. Arloing i Dufourt (19), han pogut infectar (aquests últims àdhuc per ingestió) gallines amb els filtrats de cultius de tuberculosi aviària.

Naturalment ens hem preocupat de cercar si la forma atípica d'infecció tuberculosa produïda en el cobai, per la inoculació dels filtrats, no podria ésser deguda al fet que aquests continguessin solament unes poques unitats d'elements bacil·lars.

Per a veure-ho, hem infectat diverses sèries de cobais per via subcutània amb dosis mínimes, variant de quatre a quaranta i quatre-cents bacils virulents d'origen boví (procedents de la mateixa raça que fem servir per a preparar els nostres filtrats de cultius). Ara bé, tots els animals així infectats i que han rebut el mateix nombre de bacils han estat sensibilitzats a la tuberculina aproximadament en el mateix terme i han presentat el quadre clàssic de la infecció tuberculosa experimental. En tots es trobava, a l'autòpsia, un gangli caseós veí del punt d'inoculació, adenitis profundes caseoses i lesions evolutives en tots els òrgans. Aquesta experiència, repetida tres vegades, l'octubre del 1925, el novembre del 1926 i l'abril del 1927, ha donat els mateixos resultats.

Bruno Lange (20) i Levinthal (21) han fet observacions

idèntiques: han observat, com nosaltres, que la inoculació feta sota la pell a cobais nous, de ganglis procedents de cobais infectats amb filtrats tuberculosos i que contenen bacils àcid-resistents en nombre més o menys crescut, determina solament una tumefacció ganglionar semblant a la produïda per la inoculació directa dels filtrats, i que els animals així infectats no presenten mai xancre d'inoculació ni lesions nodulars visceral.

Diem, per últim, que Hababou-Sala (22), en el laboratori d'A. Borrel, a Strasburg, s'ha pensat haver reproduït les lesions característiques de l'ultravirus en inocular senzillament tuberculina de l'Institut Pasteur a animals nous. Però, com ha demostrat A. Sáenz en el nostre laboratori, aquesta tuberculina, preparada per senzilla filtració per paper, i després d'evaporació al bany maria, conté sempre en abundància cossos bacil·lars que poden separar-se per centrifugació. Quan s'inocula al cobai, poden retrobar-se aquests cossos bacil·lars en els ganglis, en els quals produeixen una petita hipertròfia; però la reinoculació d'aquests ganglis a cobais nous no té efecte.

Ens hem preguntat també, és clar, si en els ganglis de cobais normals procedents de les nostres cries no hi hauria alguna infecció natural per bacils àcid-resistents. Aquesta objecció ens fou feta per Frank B. Cooper i S. R. Petroff (23), i també per W. C. Thompson i M. Frohbischer (24), que pretenen haver trobat freqüentment, entre els cobais que ells han utilitzat, animals els òrgans limfàtics dels quals contenen bacils tuberculosos d'infecció espontània o bacils paratuberculosos.

Diem de seguida que, de més de tres-cents cobais nous estudiats amb la cura més gran des d'aquest punt de vista, per nosaltres mateixos, o per A. Sáenz, de Sanctis Monaldi i Ninni en el nostre laboratori i sota el nostre

control, mai no hem pogut descobrir una sola forma bacil·lar àcid-resistent. Lídia Rabinowitch-Kempner, Ludwig Lange a Berlín, Ralph Mellon i Elij Jost als Estats Units, tampoc no n'han trobat mai.

Evidentment, doncs, si Cooper i Petroff han vist l'existència de bacils tuberculosos en cobais nous, com diuen, en la proporció d'un 33 per 100, és que han emprat una sèrie de cobais procedents d'una raça espontàniament i greument infectada.¹

Els caràcters, tan especials, de la infecció ganglionar produïda pels filtrats de productes tuberculosos o de cultius virulents ens han fet suposar que potser aquests filtrats contenen algun microbi invisible, habitualment present al costat del bacil de Koch i anàleg al *principi lític de Twort* (bacteriòfag d'Hérelle) associat tan sovint a l'estafilococ, al bacil de Shiga o al bacil coli. Però aquesta hipòtesi és insostenible, ja que per passos successius d'animal a animal s'aconsegueix freqüentment restituir a l'ultravirus les propietats tuberculígenes pròpies del bacil de Koch virulent.

Hem de tornar, doncs, a la nostra primera concepció, és a dir, a l'existència en els productes tuberculosos i en els cultius d'*elements filtrables*² susceptibles de provocar en el cobai, ja sigui una infecció ràpidament mortal, ja sigui una tumefacció del teixit limfàtic ganglionar, en el qual apareixen més o menys ràpidament bacils tuberculosos típics.

1. Se sap que la infecció tuberculosa espontània és excepcional en els cobais. Se l'ha trobada, no obstant, en les cries de sanatoris o d'hospitals de tuberculosos.

2. Escollim aquesta denominació i no la de *formes filtrants* que és absolutament il·lògica, ja que un element invisible no pot tenir forma i que la propietat d'ésser *filtrant* pertany als *filtres* i no als microbis.

IV. INFECCIÓ TRANSPLENTÀRIA EXPERIMENTAL PER L'ULTRAVIRUS

La demostració, per a nosaltres evident des del 1924, de l'existència, en els productes tuberculosos i en els cultius de bacils de Koch, d'elements virulents filtrables a través de les bugies de porcellana porosa, ens ha suggerit la idea d'inocular filtrats a cobais femelles abans i durant la gestació i de cercar si, en diverses espècies animals, i particularment en l'home, l'ultravirus és susceptible de travessar la placenta i d'infectar el fetus.

En una nota a l'Académie des Sciences (25), l'any 1925, hem fet conèixer amb A. Boquet i L. Nègre els resultats positius de les nostres primeres experiències que poc després confirmaren primer F. Arloing i Dufourt (26), seguit de J. Van Beneden (27), L. Rabinowitch-Kempner (28), de Bonis (29), J. Nasso (30), Zuccola (31), Aug. Musso (32), Angelo Migliavacca (33) i per últim L. Urizio (34).

Des del gener del 1926 fins al març del 1928, amb la col·laboració de M. Lacomme, i gràcies a l'important material de la Clínica Baudelocque, amablement posat a la nostra disposició pel professor A. Couvelaire, hem continuat l'estudi de la infecció transplacentària en vint-i-sis infants o fetus nats de mares tuberculosos. Hem constatat (35) que aquesta infecció transplacentària té lloc en les *quatre cinquenes parts dels casos*. Quan esdevé entre el tercer i el sisè mes de la gestació, és molt greu, sovint mortal, per al fetus o pel nou nat en les primeres setmanes després del naixement. Però quan té lloc més tardanament és generalment benigna en les seves conseqüències, i va rarament acompanyada de manifestacions o de localitzacions tuberculosos; àdhuc dona, per un període bas-

tant breu, un cert grau de resistència a les infeccions virulents i pot desaparèixer sense deixar rastres.

El mateix passa amb la progenitura dels cobais femelles i de les ovelles artificialment infectades durant la gestació, com han demostrat les nostres experiències.

Recordem, a més, que per la inoculació al cobai del líquid amniòtic extret per histerectomia d'una dona afecta de tuberculosi pulmonar greu, ens ha estat possible, en col·laboració amb A. Couvelaire, M. Lacomme i A. Sáenz, de reproduir, sense filtració prèvia (el líquid s'havia recollit asèpticament i no contenia cap bacil colorejable), les mateixes formes de tuberculosi atípica i els mateixos accidents d'intoxicació ràpidament mortals que determinen els filtrats d'òrgans tuberculosos i de vels joves de cultius. Una sola injecció de 10 cc. d'aquest líquid injectat subcutàniament ha matat en vint-i-quatre hores tres cobais entre sis. Dels tres restants un morí vint-i-tres dies després de la inoculació. Els seus òrgans limfàtics estaven aparentment indemnes, però el producte de llur trituració, reinoculat a cobais nous, determinà, després de quatre passos, lesions netament tuberculosos, caseificades. Un altre morí seixanta dies més tard. Els seus ganglis traqueobronquials contenien alguns bacils àcid-resistents. El darrer sobrevivent, mort al cap de noranta-dos dies, no reaccionava a la tuberculina ni presentava lesions ni bacils.

Deixa, doncs, d'ésser discutible que, *a part dels accidents força rars d'infecció tuberculosa hereditària*, és a dir, de pas del bacil de Koch de la mare al producte de gestació a través de la placenta sana o lesionada, *l'experimentació demostra, i la clínica confirma, l'existència relativament freqüent, en els nou nats de mares tuberculosos, d'una infecció transplacentària per l'ultravirus.*¹

1. Monckeberg, Brindeau i Cartier han publicat fets que s'han d'acostar als observats per nosaltres.

V. EFECTES RECÍPROCS DE LA PREMUNICIÓ PEL BCG I
DE LA INFECCIÓ TRANSPLACENTÀRIA PER L'ULTRAVIRUS
TUBERCULÓS

Era cosa convenient investigar si els joves animals infectats per l'ultravirus en el si matern poden ésser inoculats amb el BCG després de llur naixement i si l'ultravirus no té sobre aquell algun efecte d'exaltació de virulència, o viceversa.

A fi de posar en clar aquesta qüestió, un de nosaltres ha fet, amb A. Sáenz (36), els experiments següents:

Experiment. — El filtrat d'un cultiu de bacils bovins virulents (raça Vallée), vell de vuit dies, en medi Sauton, s'inocula, a la dosi de 10 cc., sota la pell de dos cobais; a la dosi de 0'5 cc. per via intracerebral a dos cobais; i a la dosi de 10 cc. per via intraperitoneal a dos cobais.

Dos cobais més reben subcutàniament 20 cc. de filtrat del vel d'un cultiu del mateix origen, però vell de quinze dies.

Un dels cobais inoculats per via intracerebral ha mort el mateix dia. Cap més ha presentat ni el més petit incident patològic. Tots han augmentat lleugerament de pes.

Un mes més tard, tots han rebut subcutàniament 10 mg. de BCG. Han continuat llur desenvolupament normalment, sense incidents.

Un ha sucumbit a una malaltia intercurrent trenta-nou dies després de la inoculació del BCG. No presentava cap lesió sospitosa. Un altre morí als noranta dies, i dos, als noranta-set dies. Llur autòpsia fou també negativa.

Per últim, dels dos cobais que abans de la inoculació del BCG havien rebut 20 cc. de filtrat subcutàniament, un morí d'una malaltia intercurrent quatre mesos des-

prés, sense la més petita aparença de tuberculosi, i l'altre fou sacrificat als dos anys en molt bon estat. No es pogué trobar cap lesió en els seus òrgans.

Experiment. — En un altre experiment, quatre cobais han rebut subcutàniament 10 mg. de BCG. Un mes més tard dos foren inoculats subcutàniament i dos intraperitonealment amb 10 cc. de filtrat de cultiu boví virulent.

Un d'aquests últims morí el mateix dia de la injecció; l'altre sobrevisqué i fou sacrificat als noranta-set dies. No presentava cap lesió, però es trobaren alguns bacils típics, colorejables pel Ziehl, en els seus ganglis traqueobronquials que estaven tumefactes, com en els cobais inoculats amb el filtrat sol.

Els altres cobais han continuat en un perfecte estat de salut.

S'han fet experiències similars, després de les nostres, per M. Popper, C. Raileanu i J. Pincou (37), per una banda, i per de Sanctis Monaldi, per l'altra.

Està demostrat, doncs, que la premunió pel BCG és inofensiva per als individus ja infectats per l'ultra-virus. Les observacions clíniques acumulades després de sis anys permetien ja suposar-ho, però l'experimentació en dóna la prova. No hi ha, doncs, cap raó de témer que el BCG pugui perjudicar els nens nascuts de mares tuberculosos. Només pot contribuir a reforçar la immunitat, lleugera i passatgera per altra banda, que dóna als nou nats i als animals joves la transmissió placentària dels anticossos.¹

1. Aquest pas dels anticossos tuberculosos de la mare a la criatura ha estat establert per investigacions ja velles de J. Parisot i Hanns (Rev. Méd. de l'Est, 15 d'abril del 1910), d'Ester Rosenkranz (Soc. de Biologie, 1911, 71, 142), de Ribadeau-Dumas, Guel i Prieur (Rev. de la Tuberculose, 1921, 378), de Cooke (American Review of Tuberculosis, 127, 6, 1922.) de R. Debré i M. Lelong (Soc. de Biol., 1924, 91, 1242) i, per últim, de J. Valtis i M. Lacomme (Soc. de Biol., 7 de juliol del 1928, 447).

VI. PROPIETATS ALERGITZANTS DE L'ULTRAVIRUS. REACCIONS ALS FILTRATS. ANTICOSSOS.

A. Boquet, L. Nègre i J. Valtis (38) han estat els primers a demostrar que els cobais inoculats, ja sigui per via subcutània, ja sigui per via peritoneal, amb filtrats de cultius o de productes tuberculosos, estan, prou irregularment per altra banda i per un temps variable però breu, sensibilitzats a la tuberculina. Els treballs de F. Arloing i Dufourt (39) ens han ensenyat després que, per a revelar aquest estat d'alergia, és convenient practicar les intradermoreaccions amb dilucions de tuberculina progressivament concentrades d'1 per 50 a 1 per 10. Es comprova aleshores que les reaccions provocades amb les dilucions menys fortes (1 per 50) s'obtenen solament fins cap al quaranta-cinquè dia, que es tornen a fer positives un xic més de temps amb les dilucions d'1 per 25 i 1 per 10; i després que es queden definitivament negatives, a menys que l'ultravirus hagi provocat lesions nodulars, en les quals es troben bacils normals.

Per altra banda, R. Debré, M. Lelong i H. Bonnet (40) han aconseguit produir un veritable fenomen de Koch (amb escara) reinoculant a intervals de vint-i-cinc dies, sota la pell de cobais nous, filtrats de cultius. J. Van Beneden (41) ha fet la mateixa observació.

Altres investigadors (M. Popper i C. Raileneanu, S. Sterling-Okuniewski) i nosaltres mateixos hem estudiat els efectes dels filtrats no escalfats i escalfats, quan se'ls inocula per via intradèrmica als animals ja infectats per l'ultravirus o bacil·litzats. En els animals nous, les in-

tradermoinoculacions de filtrats d'òrgans tuberculosos de cultius són inactius, però els animals tuberculosos reaccionen al filtrat, àdhuc escalfat una hora a 60°, diversos dies abans de reaccionar a la tuberculina. I en el nostre laboratori, ensems que en la Clínica de tuberculosi de l'hospital Laennec (professor Leon Bernard), P. Nélis (42) ha pogut assegurar que la criatura nascuda de mare tuberculosa, fins i tot no reaccionant encara a la tuberculina, és molt sensible a la injecció intradèrmica d'un filtrat de vel jove de cultiu de bacil de Koch.

Amb A. Sáenz i T. de S. Monaldi (43), hem provocat el fenomen de Koch típic en cobais inoculats primer amb 1 mg. de bacils tuberculosos virulents, injectant-los dotze dies després o'5 cc. d'un filtrat igualment preparat amb un vel jove de cultiu virulent.

Per últim, experiències repetides diverses vegades ens han permès obtenir anticossos tuberculosos (titulables per la reacció de Bordet-Gengou amb antigen metílic) inoculant tan sols filtrats de cultius, subcutàniament o intravenosa, a animals nous.

Recordem, per últim, que en el nostre laboratori, de Sanctis Monaldi (44) ha estudiat la influència de les inoculacions de filtrats sobre la fórmula sanguínia. Aquesta influència es manifesta per una reducció del nombre de leucocits neutròfils i de monocits, amb desviació a l'esquerra de la fórmula d'Arneth. Ni la tuberculina filtrada o centrifugada, ni els filtrats escalfats a 80°, no produeixen modificacions semblants.

Proves anàlogues han estat fetes més recentment per Cantacuzène a Bucarest per Nasta, i Tumaru (45).

VII. ULTRAVIRUS I IMMUNITAT CONTRA LES INFECCIONS VIRULENTS

Les investigacions de F. Mac Junkin (46) i J. Paraf (47) havien provat que els cobais nous inoculats diverses vegades per via subcutània amb filtrats d'exsudats (obtinguts per injecció intraperitoneal de bacils a cobais ja tuberculosos) es tornen sensibles a la tuberculina i resisteixen durant tres i quatre mesos els atacs virulents d'intensitat mitjana.

Amb A. Boquet i L. Nègre (48) hem obtingut els mateixos resultats i hem establert la relació de causa a efecte que existeix entre aquesta resistència i la presència d'elements filtrables en l'organisme animal.

No és, dubtós que la inoculació de filtrats d'exsudats peritoneals tuberculosos confereix als cobais un cert grau de resistència a les infeccions experimentals de mitjana virulència.

Però nosaltres hem vist que aquesta resistència és menys clarament acusada quan, en lloc d'emprar exsudats patològics, s'opera amb filtrats de vels joves (sis dies) de cultius en un medi sintètic de Sauton.

Per la seva banda, F. Arloing, L. Thévenot, A. Dufourt amb Malartre (49), o amb Dechaune (50) han observat que certs filtrats (d'esputs tuberculosos, d'orines tuberculosos i d'un cultiu) conferien als cobais una resistència manifesta a una prova de virulència mitjana, o que aquesta donava solament lloc a una infecció de tendència fibrosa, mentre que altres filtrats (de lesions tuberculosos de criatures) no posseïen cap efecte protector.

Recentment, a Itàlia, S. Cramarosa (15) i P. Picolini (52) han fet observacions anàlogues.

VIII. TÈCNICA DE CULTIUS IN VITRO I IN VIVO D'ULTRAVIRUS. LLURS PROPIETATS TÒXIQUES.

(En col·laboració amb A. Sáenz)

A. — *Cultius in vitro*

Durant gairebé cinc anys hem fet esforços vans per a obtenir el cultiu dels elements filtrables del bacil de Koch que l'any 1923 A. Vaudremer (53) primer sol, i després amb Hauduroy (54), deia haver obtingut. Cap altre experimentador, fora Togounova i Kirchner, malgrat les nombroses temptatives portades a cap, no ha estat més afortunat que nosaltres, emprant, ja sigui els medis indicats per Vaudremer, ja sigui els medis correntment usats per a cultivar el bacil de Koch.

Finalment, ho hem aconseguit amb A. Sáenz, operant de la següent manera.

Amb ous molt frescos i amb aigua destil·lada absolutament neutra es preparà una certa quantitat de medi d'ou, segons el procediment de Besredka. Es divideixen en parts de 20 cc. i es posen en sengles tubs d'assaig. S'esterilitzen a 115° durant vint minuts. El PH ha d'ésser de 7'8, després de l'esterilització. A continuació s'afegeix 1 cc. de sèrum fresc estèril a cada tub; 1 cc. d'extracte de glòbuls rojos de bou, preparats com ha indicat R. Legroux, i lliures de tot rastre d'albúmina;¹ i després tres gotes de glicerina neutra esterilitzada.

1. Per això, mentre es prepara l'extracte globular, es prenen de tant en tant alguns centímetres cúbics de líquid, que es filtren per paper. Al líquid clar obtingut en aquesta forma s'afegeixen unes gotes d'àcid tricloracètic al 30 per 100 i s'escalfa a ebullició. Quan l'extracte globular conté rastres d'albúmina, es presenta un lleuger enterboliment.

Després d'aquestes diferents addicions, s'ha de determinar el PH. És essencial que no sigui ni superior ni inferior a 7'8.

En el medi així preparat —l'esterilitat del qual ha estat controlada per una permanència prèvia a l'estufa — es sembla 1 cc. de filtrat de vel jove de cultiu (de sis a quinze dies com a màxim). La puresa d'aquest filtrat s'ha de comprovar, com hem dit anteriorment.

S'ha de sembrar curosament vessant suaument el líquid amb la pipeta contra la paret del tub, a fi que s'estengui sobre la superfície i formi un disc lípid sobre el medi.

Durant els vuit primers dies l'aspecte del medi no canvia, i el seu examen microscòpic no revela cap desenvolupament microbià visible.

A partir del novè dia, es comença a veure un lleuger enterboliment a la part superior del líquid, que es colorea de groc pàl·lid ataronjat. Aquest enterboliment augmenta cap al dotzè dia. Si en aquest moment s'agafa una gota de la superfície o del fons del tub, s'hi veuen nombrosos bacils àcido-resistents, llargs i granuloses. La coloració de Gram pel mètode de Fontès demostra que els grànuls estan disposats lateralment al llarg de l'eix longitudinal del bacil. Entorn d'aquests elements bacil·lars àcido-resistents es troben, en colorejar la preparació al blau de plata (blau Borrel), un nombre considerable de granulacions molt fines i d'elements bacil·lars, que no prenen ni el Ziehl ni el Gram.

Fins al trentè dia el cultiu s'enriqueix en bacils, i després aquests deixen de multiplicar-se. No hem aconseguit encara obtenir cultius fills en el nostre medi, ni en els medis usuals.

Els bacils així desenvolupats a partir del filtrat no semblen pas més virulents que el mateix filtrat. El

cultiu de més de setze dies, inoculat fins a la dosi de 10 cc. subcutàniament, no ha determinat en els cobais cap lesió tuberculosa visible, àdhuc després d'onze mesos d'observació; però els animals presenten, durant les primeres setmanes, la tumefacció característica del sistema ganglionar, i en la polpa dels ganglis es troben freqüentment, sobretot cap a la segona setmana, alguns bacils de Koch dispersos i rars.

Aquests animals reaccionen a la prova de la intradermo-tuberculinitzció, però d'una manera passatgera i inconstant.

La inoculació intravenosa del cultiu de nou a vint-i-tres dies al conill produeix de vegades accidents mortals, entre les vint-i-quatre i quaranta-vuit hores. Àdhuc quantitats inferiors a 1 cc. produeixen fenòmens d'intoxicació impressionants : paràlisi o parèsia del tren posterior o dels quatre membres; opistotonus més o menys accentuat. Quan la mort no es produeix en quaranta-vuit hores, l'animal es restableix.

En diferents cultius hem obtingut els mateixos resultats, però si s'inoculen els mateixos cultius de més de vint-i-tres dies d'edat o el mateix medi de cultiu sembrat amb filtrats escalfats quinze o vint minuts a 70° o a ebullició, no s'observa cap més fenomen d'intoxicació. El medi de cultiu no sembrat és ell mateix perfectament inofensiu per al conill, en injecció intravenosa.

Sembla, doncs, que el cultiu d'ultravirus en el medi emprat per nosaltres produeix una toxina extremadament làbil, ja que apareix solament a partir del novè dia, quan predominen els elements granulars molt fins, que no es coloren pel Ziehl, apenes colorejables pel Gram, i que desapareix a partir del dia vint-i-tres, quan els elements granulars, que semblen haver sofert una lisi intensa, són substituïts per elements bacil·lars àcid-resistents.

L'aproximació s'imposa entre els efectes d'aquesta toxina làbil sobre l'organisme del conill, i els accidents mortals dels quals A. Couvelaire ha assenyalat la freqüència relativa en els nou nats de mares tuberculoses. Aquests accidents es produeixen des del primer dia o les primeres setmanes després del naixement de la criatura, i és impossible de descobrir en l'autòpsia la més petita lesió que els justifiqui. A. Couvelaire els ha descrit sota la denominació de «desnutrició progressiva», mentre que Leon Bernard, R. Debré i M. Lelong els qualificaven de morts inexplicats.

B. — *Cultius in vivo*

Recentment, en el nostre laboratori, C. Ninni (de Nàpols) (55) ha demostrat que es podien obtenir, amb resultats constantment positius, veritables cultius in vivo dels elements filtrables, per inoculació directa dels filtrats de ganglis limfàtics.

En les seves primeres experiències ha fet ús dels filtrats de vels joves de cultius de tuberculosi bovina, de vuit dies, en medi Sauton. La inoculació es fa molt fàcilment en el cobai en els ganglis de coll que segueixen la tràquea. Aquests ganglis són voluminosos i poden dissecar-se asèpticament. S'hi injecta fàcilment, amb una agulla fina, 0'1 cc. de líquid.¹ S'extirpen més tard, després d'un temps variable entre vuit i seixanta dies aproximadament. Es seccionen i es preparen *frotis* que es coloren pel mètode de Ziehl.

Si les operacions es fan asèpticament, els cobais sobreviuen gairebé tots; i és un dels avantatges d'aquesta

1. Per a tornar aquest líquid més ric en ultravirus, C. Ninni el concentra al buit fins a reduir-lo a 1/3 del seu volum primitiu.

tècnica, ja que permet, després de la resecció i l'examen microscòpic dels ganglis, de conservar els animals.

Entre el vuitè i el quinzè dia, els bacils són generalment bastant nombrosos, amb tot i que més tard esdevenen més rars, i, passats vint-i-dos dies, hauran desaparegut. Si del final de la primera al final de la segona setmana no se'n troben, és suficient una sola reinoculació de pas, de gangli a gangli, per a evidenciar-los.

Un altre mètode de cultiu in vivo ha estat practicat amb de Sanctis Monaldi (56) en el nostre laboratori. Consisteix en inocular 1 cc. de filtrat per via intraraquídia al cobai jove o adult. La tècnica és molt senzilla.

Un ajudant ha d'aguantar l'animal de tal manera, que les vèrtebres lumbars s'apartin tot el possible. Es clava, entre dues apòfisis espinoses lumbars, una agulla d'injecció subcutània de calibre mitjà. La sensació particular de buit que es sent després de la perforació del lligament interespinal i de la duramare, indica que es penetra en el canal raquidià. No surt líquid.

La inoculació és ben suportada, a condició d'injectar lentament. En alguns animals es pot produir una parèsia del tren posterior, que desapareix als pocs minuts.

L'ultravirus introduït així dintre el canal raquidià, dóna, de vegades, a partir del sisè dia, més generalment del novè a l'onzè, masses bacil·lars àcido-resistents, que es troben en els frotis obtinguts de la medul·la espinal i de les meninges ressecades, a nivell de les zones que presenten hiperèmia. Més tardanament, del quinzè al vint-i-novè dia, es poden trobar bacils en els ganglis lumbars i en els traqueobronquials, i cap al tercer dia ja hi ha en els frotis de la medul·la espinal formes bacil·lars idèntiques a les del bacil de Koch, però no encara àcido-resistents.

Un i altre d'aquests mètodes de cultiu in vivo —

principalment el primer — són ara d'ús corrent en els nostres serveis. Permeten precisar més ràpidament i amb més seguretat que pels diversos mètodes d'inoculació al cobai, si en un filtrat o en un exsudat hi ha elements d'ultravirus cultivables. Llur tècnica és senzilla i no presenta cap dificultat.

IX. CONCLUSIONS

CICLE D'EVOLUCIÓ DEL VIRUS TUBERCULÓS. GRANULÈMIA PREBACIL·LAR I BACIL·LOSI.

No hem d'amagar-nos que els nostres coneixements sobre els elements filtrables del bacil tuberculós i sobre llur paper en la gènesi de diferents manifestacions patològiques presenten encara moltes llacunes. Treballarem per a suprimir-les. Però ja ens sembla des d'ara que els fets que acabem d'exposar i que, en llur majoria, han estat estudiats i comprovats per nombrosos investigadors, obliguen a modificar els conceptes clàssics sobre la patogènia de la infecció tuberculosa.

S'ha d'admetre des d'ara que la tuberculosi, caracteritzada per la presència en diferents òrgans (principalment en els ganglis limfàtics i en els pulmons), de cèl·lules gegants i de nòduls tuberculosos que contenen bacils de Koch més o menys virulents i reinoculables en sèries successives a animals sensibles, *no és més que la forma crònica o la fase terminal d'una infecció realitzada primer per un ultravirus, els elements del qual presenten un cicle evolutiu molt especial.*

Aquests elements, invisibles primerament als més grans augments dels microscopis, i susceptibles de passar a través dels filtres, apareixen en els òrgans limfàtics on

es multipliquen, i en els cultius en medis artificials apropiats, sota l'aspecte d'un núvol de *grans de pols extremadament tènues*, després de *grànuls cocciformes*, alguns dels quals donen naixement a *bacils molt fins* que s'allarguen i esdevenen, en adquirir l'àcid-resistència, veritables bacils de Koch.

C. Morton Kahn (57), en una sèrie de treballs recents, ha observat molt exactament aquestes diverses fases, partint — el que nosaltres no havíem fet — d'una cèl·lula única introduïda, amb la micro-pipeta de Chambers, en una cambra humida i desenvolupada sota el mateix objectiu del microscopi.

Fins a llur estadi bacil·lar, i mentre no estan encara adaptats a la vida parasitària en un organisme sensible, els elements nascuts de l'ultravirus són orfes de tota aptitud per a donar origen a nòduls tuberculosos. No són *tuberculígens*. En canvi, durant un breu període de llur evolució, i en certs medis naturals i artificials, són capaços de produir una toxina molt activa que sembla tenir una gran afinitat per les cèl·lules dels centres nerviosos. Poden determinar, aleshores, desordres ràpidament mortals, sobretot en els animals joves i en els nens molt petits. Quan no porten la mort, llur evolució segueix, sense incidents greus per a llur hoste, fins al parasitisme bacil·lar, que pot ésser perfectament tolerat o que pot provocar diferents manifestacions patològiques, l'origen tuberculós de les quals, si bé sospitada pels clínics, no s'havia pogut demostrar encara.

Entre aquestes manifestacions, creiem que s'han d'encloure des d'ara un gran nombre de vessaments serosos, pleurals, pericardiàcs, peritoneals, meningis, articulars, certes afeccions de la pell (eritemes nudosos, sarcoides, tuberculides pàpulo-necròtiques, etc.), certes septicèmies que porten el síndrom, tan corrent en els nens i

els adolescents, i al qual Landouzy havia donat el nom de *tifobacil·losi*; per últim, la *granúlia*, en la qual és difícil de descobrir bacils de Koch, quan la sang conté ja elements filtrables d'ultravirus.¹

Per a totes aquestes formes d'infecció on l'ultravirus sembla tenir el principal paper, i que, excepció feta de la *desnutrició progressiva dels nou nats*, la *meningitis* i la *granúlia* són relativament benignes, creiem necessari crear una denominació, i proposem el terme de *granulèmia prebacil·lar*.

Es reservarà aleshores el de tuberculosi, o millor dit, de bacil·losi, a les infeccions generalitzades o localitzades que es caracteritzen per la formació de nòduls tuberculosos o de tubèrculs i que evolucionen generalment d'una manera crònica.

Ja fa temps Baumgarten, i més recentment E. Sergent, havien pressentit l'existència d'una *etapa prebacil·lar virulent* que precedia les localitzacions tuberculosos. Ara bé, aquestes no són més que el darrer acte d'un drama, el pròleg del qual ha estat una infecció general limfàtica o sanguínia per l'ultravirus o per les formes, primer granúliques i bacil·lars després, que se'n deriven.

D'ara endavant són els clínics els que han de delimitar els dominis respectius de la *granulèmia prebacil·lar*, de la *granúlia* (forma de transició) i de la *bacil·losi*. Els mètodes d'exploració que hem descrit i posat en pràctica els seran, per a aquesta fi, un gran ajut.

Institut Pasteur. París.

1. Aquests punts de vista nous són confirmats per observacions clíniques i treballs experimentals ja nombrosos, entre els quals esmentarem els de G. Paiseau i els seus col·laboradors, E. Sergent J. Darier, P. Ravaut, M. Loygue Martinelli, Oumansky, Lèvy-Solal, Léon Bernard i Desbuquois, F. Arloing i A. Dufourt, etc.

BIBLIOGRAFIA

1. *A. Vaudremer*, *La Médecine*, 1922; Soc. de Biol., 9 de juny del 1923, 80.
2. *H. Hauduroy*, Soc. de Biol., 22 de desembre del 1923, 1276.
3. *Calmette i Valtis*, Soc. de Biol., 1924, 12 de gener, 19; 3 de maig, 1130 i *Annal. Ins. Past.*, juny del 1924, 453.
4. *A. Calmette*, *Annales de l'Inst. Past.*, 38, 453, 1924.
5. *A. Calmette*, C. R. de la Soc. de Biol., 94, 237, 30 de gener del 1926; 97, 477, 9 de juliol del 1927.
6. *Calmette, Boquet, Nègre i Certociny*, R. de la Soc. de Biol., 97, 1167, 17 de desembre del 1927.
7. *Camette i Misiewicz*, C. R. Soc. de Biol., 99, 7, 2 de juny del 1928.
8. *Boncin i Jonesco*, C. R. Soc. de Biol., 99, 7, 2 de juny del 1928.
9. *Boucin i Jonesco*, C. R. Soc. Roumaine de Biol., 99, 464, 19 de gener del 1928.
10. *T. Veber*, C. R. Soc. de Biol., 9 de gener del 1928, 8.
11. *A. Saenz i Berwand*, C. R. Soc. de Biol., 20 d'octubre del 1928, 1213.
12. *B. Nélis*, C. R. Soc. de Biol., 8 de gener del 1927, 21 i 9 de juliol del 1927, 475.
13. *F. Nasta*, C. R. Soc. de Biol., 6 de març del 1927, 591.
14. *A. Sany*, C. R. Soc. de Biol., 2 de febrer del 1929, 317.
15. *E. Sergent i D. Priboiano*, C. R. Soc. de Biol., 23 de febrer del 1929, 546.
16. *D. Priboiano i R. Laconnue*, C. R. Soc. de Biol., 9 de febrer del 1929, 402.
17. *R. Popper*, C. R. Soc. de Biol. (belga), 4 de desembre del 1926, 318.
18. *M. Popper i C. Raileanu*, C. R. Soc. de Biol., 21 de juny del 1928, 1080.
19. *F. Arloing i Dufourt*, C. R. Soc. de Biol. (lionesa), 27 de maig del 1928, 455.
20. *Bruno Lange*, *Zeitsch. f. Tuberk.*, 46, 1926, 455.
21. *L. Levinthal*, *Zeitsch. f. Hyg.*, 107, 387.
22. *Hababon Sala*, C. N. Soc. de Biol., 99, 20 d'octubre del 1928, 1215.
23. *F. B. Cooper i S. R. Petroff*, Conferència de Roma, 1928.

24. *W. C. Thompson* i *M. Frohbischer*, Americ. Review of Tuber., 18 de desembre del 1928, 822.
25. *A. Calmette*, *A. Boquet* i *L. Nègre*, C. R. Académie des Sciences, 19 d'octubre del 1925, 181, 481.
26. *F. Arloing* i *Dufourt*, C. R. Académie des Sciences, 9 de novembre del 1925, 181, 826.
27. *J. Van Beneden*, Bruxelles Médical, 18 de setembre del 1927, 47, 1493.
28. *L. Rabinowitsch-Kempner*, Deutsch. Med. Woch., 1927, 49.
29. *De Bonis*, Giornale di Tisiologia, 1927, 3.
30. *J. Nasso*, Riforma Medica, 1927, 51.
31. *L. Zuccola*, Rivista di Patologia e Clinica della Tuberculosis, 1928, 3, 627.
32. *A. Musso*, Arch. di Biologia, 1928, 5, 51.
33. *A. Nigliavacca*, Soc. Med. Chirurg. di Pavia, 1.ª de febrer del 1929.
34. *L. Urizio*, Rivista di Pat. e Clin. della Tuber., gener del 1929, 65.
35. *A. Calmette*, Ann. de l'Inst. Past., 42, octubre del 1928, 1149.
36. *A. Calmette* i *A. Saenz*, C. N. Soc. de Biol., 1.ª de juny del 1929, 351.
37. *M. Popper*, *C. Raileanu* i *J. Pinou*, C. R. Soc. de Biol. (romanesa), 30 de gener del 1930, 827.
38. *A. Boquet*, *L. Negre* i *J. Valtis*, C. R. Soc. de Biol., 94, 30 de gener del 1926, 235.
39. *F. Arloing* i *Dufourt*, C. R. Soc. de Biol. (reunió lionesa), 95, 15 de novembre del 1926, 1363.
40. *R. Debré*, *M. Lelong* i *H. Bonnat*, C. R. Soc. de Biol., 95, 4 de desembre del 1926, 1425.
41. *J. Van Beneden*, C. N. Soc. de Biol., 99, 17 de novembre del 1928, 1560.
42. *P. Nélis*, C. N. Soc. de Biol., 23 de juliol del 1927, 681.
43. *A. Calmette*, *A. Saenz* i *T. de Sanctis Monaldi*, C. R. Soc. de Biol., 17 de novembre del 1928, 155.
44. *T. de Sanctis Monaldi*, C. R. Soc. de Biol., 99, 22 de desembre del 1928, 1942.
45. *F. Nasta*, *Blaihmann* i *Tamaru*, C. R. Soc. de Biol. (secció romanesa), 101, 31 de maig del 1929, 320.
46. *F. Mac Junkin*, Journ. of Exp. Med., 33, 1921, 751.
47. *J. Paraf*, C. R. Soc. de Biol., 92, 29 de març, 792.
48. *A. Boquet* i *L. Nègre*, C. R. Soc. de Biol., 94, 1926, 235.
49. *F. Arloing*, *L. Thévenot*, *A. Dufourt* i *Malartre*, Bull. Soc. de Médecine, 98, 11 d'octubre del 1927, 208.
50. *A. Dufourt* i *Déchaune*, Soc. de Biol. (lionesa), 101, 5 de juliol del 1929, 811.
51. *S. Cramarosa*, C. R. de la Conference de Rome, 1928.
52. *P. Picolini*, Giornale di Batteriol. e Immunologia, n.º 6, 1929, 536.
53. *A. Vaudremer*, C. R. Soc. de Biol., 89, 9 de juny del 1923, 80.

54. *A. Vaudremer* i *H. Haudoroy*, C. R. Soc. de Biol., 89, 22 de desembre del 1923, 1276.
55. *C. Ninni*, C. R. Acad. des Sciences, 190, 1930, 597; Soc. de Biol., 1930, 891.
56. *A. Calmette* i *T. de Sanctis Monaldi*, C. R. Soc. de Biol., 103, 22 de març, 987.
57. *C. Morton Kalm*, Americ. Review of Tuber., 20, n.º 2, agost del 1929, resumit en els Ann. Inst. Past., 44, març del 1930, 259.