

UN ESTUDI DE LA GENERALITZACIÓ DEL VIRUS VACUNAL DE LESIONS CUTÀNIES EXALTADES

per

FRED. W. STEWART

F. DURAN-REYNALS

Un de nosaltres ha assenyalat en una nota anterior (1) que els extractes de testicles normals estan dotats del poder d'exaltar en grau extraordinari les lesions cutànies produïdes pel virus vacunal. Els extractes de ronyó, fetge, pell, cervell i placenta participen en aquesta propietat solament en una petita extensió. Extractes de glàndules suprarenals, retina, múscul i ovari, no modifiquen la infecció vacunal, i els extractes de sang, melsa i medul·la òssea interfereixen netament i àdhuc suprimeixen l'activitat del virus.

Conills als quals se'ls ha injectat barreges de neurovirus i extracte testicular, esdevenen malalts, presentant una molt marcada elevació tèrmica, perden considerablement de pes, i aproximadament el 25 per 100 moren de la malaltia. Aquest treball tracta preferentment de les característiques histològiques de la malaltia vacunal generalitzada, junt amb les lesions no específiques trobades a l'autòpsia i de les relacions d'aquests fets trobats amb la discutida qüestió de les afinitats tissulars amb el virus vacunal.

Calmette i Guerin (2) trobaren que quan el virus vacunal s'injectava intravenosament, es localitzava selectivament en les àrees afaitades de la pell, mentre que no hi havia localització en els òrgans mesodèrmics. Aquest fenomen s'observà també per Camus (3), que trobà, a més, que el virus es localitzava en la mucosa bucal, els òrgans genitals i en els naevi cutanis. El mateix assenyalaren Levaditi i Nicolau, Rivers i Tillett, Noguchi i d'altres (4 i 5). Borrel i Burnet (6 i 7) introduïren el terme d'*epiteliosis* per a un grup de malalties produïdes pels virus filtrables : v. gr., verola, pústules del pollastre i de la cabra i *molluscum contagiosum*, virus tots ells suposats d'atacar exclusivament l'epiteli.

Lipschutz (8) enuncià la teoria que la localització tissular d'un virus està condicionada per l'anomenada afinitat específica. Una hipòtesi similar és sostinguda per Menze (9). La doctrina de les ectodermosis neuròtropes, no obstant, ha estat defensada principalment per Levaditi i els seus col·laboradors. El virus vacunal es considera com un membre típic d'aquest grup, presentant una afinitat marcada per al segment intern de l'ectoderm (neuraxis) i una afinitat més o menys accentuada per al segment extern d'aquest mateix ectoderm. El mesoderm i la sang, doncs, es consideraran com a totalment no susceptibles, i solament certs òrgans entodèrmics podran incloure-s'hi.

En dotze experiments portats a terme per Levaditi i Nicolau (10), el virus vacunal fou injectat a conills, generalment per la via intravenosa. Aquests conills es mataven al cap de sis a deu dies. El virus no es localitzava, o bé es localitzava molt poc, en els òrgans mesodèrmics, mentre que es localitzava en les glàndules mamàries, suprarenals, llengua i mucosa bucal, i

igualment en la pell i el cervell, però solament després d'irritació. Es localitzava fortament en els pulmons i moderadament en el fetge i les glàndules salivals submaxilars. Es trobaren lesions histològiques, infiltratives o necrosants en les glàndules mamàries, i en dos casos en els pulmons i el fetge. Faltaven sempre en els òrgans mesodèrmics. De totes les estructures estudiades per Levaditi i Nicolau, els testicles i els ovaris foren considerats com els més sensibles al virus vacunal, perquè el virus podia fàcilment recobrar-se d'ells i perquè, a l'examen histològic, lesions necròtiques, distribuïdes intersticialment, es trobaren amb tota constància.

La susceptibilitat del testicle ja havia estat assenyalada pels treballs de Noguchi (11), Ohtwara (12), Rivers i Tillett (*loc. cit.*) i d'altres, que havien trobat que els testicles eren els òrgans més convenients per a demostrar petites quantitats de virus. A més, Parker (13), Merwin i Schimmerling (14) i Eagles i McClean (15) observaren que el teixit testicular és un excel·lent substratum per al cultiu «in vitro» del virus vacunal.

El concepte d'«ectodermosis neuròtropes» fou enunciat l'any 1921 (16). Posteriorment hi ha hagut una reacció contra aquest concepte, perquè les darreres recerques experimentals no li han donat una base evident. Així, Blanc i Caminopetros (17), Chaumier (18), Walthart (19) i Lendingham i McClean (20) aconseguiren implantacions i passos de virus vacunals en teixits purament mesodèrmics, tals com múscle, ronyó, teixit limfàtic i dermis (còrion), sense cap pèrdua d'activitat. A més, Ohtwara (*loc. cit.*) i Gildemeister i Heuer (21), després de la inoculació intratesticular, separaren el virus de la sang tan tard com al quinzè dia després de la injecció. Recentment, Wilson Smith (22), fent ús d'una tècnica especial de fraccionament, trobà el virus adherint als

leucocits als vuit dies de la injecció. El virus vacunal ha estat cultivat amb èxit «in vitro» en medi renal per H. B. i M. C. Maitland (23).

Watanabe (24), en una petita sèrie d'animals als quals se'ls injectà intravenosament el virus vacunal, el trobà localitzat especialment en el dermis, sense afectar les cèl·lules epitelials; el trobà igualment al fetge i a la melsa.

Un estudi molt extens d'aquest assumpte ha estat fet per Douglas, Smith i Price (25), els quals, després d'injeccions intravenoses a conills especialment susceptibles, veieren que el virus produïa lesions macroscòpiques específiques (pústules) en els òrgans següents, ordenats seguint la freqüència de llur participació en aquestes lesions : primerament, pulmó, pell i mucosa, melsa i fetge; en segon lloc, òrgans genitals i suprarenals, tots dos amb el mateix tant per 100 de freqüència de lesions. Després de la inoculació intradèrmica i cerebral, es veié quelcom de generalització, especialment en els pulmons, fetge, pell i melsa. La infectivitat dels teixits fou provada per subinoculació, i es trobà que durant les dues primeres setmanes el virus era abundant en els pulmons, melsa, medulla òssea i òrgans genitals; passat aquest període, tanmateix, la pell, llengua, suprarenals, ovaris i testicles, es presentaren com els més propensos a rebre el virus. La conclusió d'aquests autors és que «aquest virus posseeix graus variables d'afinitat per a diferents teixits, i que les generalitzacions sobre la susceptibilitat dels teixits al virus vacunals han de rebre's amb precaució».

Ledingham (26) creu que el sistema retículo-endothelial és el principalment afectat i responsable de la infecció vacunal, i les lesions epitelials són secundàries a l'atac dels derivats mesodèrmics. S'arribà a aquesta conclusió tant per l'estudi histològic de les lesions experimentals

com pel fet que, en blocar el sistema amb tinta xinesa, s'interfereix francament la infecció. Diversos autors han considerat ja les pústules cutànies dels verolosos com essent purament inflammatòries. McCallum i Moody (27), diuen que el còrion és interessat abans que l'epiteli.

La literatura referent a l'anatomia patològica de la verola i malalties anàlogues és molt extensa. Una llista completa dels treballs anteriors a 1904 es trobarà en les memòries de Councilman, Magrath i Brinkerhoff i llurs col·laboradors (28), però la majoria de les fitxes es refereixen a la naturalesa parasitària del virus i tracten principalment de les lesions còrnees i cutànies on els corpuscles de Guarnieri es troben fàcilment. No obstant, els autors esmentats, donen una descripció molt completa de les lesions generalitzades en la verola, assenyalant en els testicles una «necrosi focal anèmica» específica i, a més, una degeneració no veritablement anèmica en el seu origen, sinó deguda a l'acció de les toxines», en els mieloblast de la medul·la òssea, lesions aquestes que per a ells són patognomòniques de la verola, però orfes de «paràsits». Chiari descriu aquestes lesions de la medul·la òssea, anomenant-les «osteomielitis verolosa». Councilman i els seus col·laboradors assenyalen, igualment, la presència constant de canvis degeneratius difosos en el fetge, ronyó, càpsules suprarenals i testicles.

La lesió que es troba més freqüentment és la bronquitis, generalment combinada amb una bronconeumònia més o menys extensa, àdhuc quan aquesta no és gaire demostrable.

Ja l'any 1886, Chiari (29) trobà en els testicles de quinze nens verolosos i en el 85 per 100 d'adults amb verola, focus típics amb una àrea central de necrosi, voltada d'una àrea d'infiltració cel·lular. Considerà aquestes lesions com essent degudes a l'acció directa del virus.

McCallum (30) ha trobat lesions necròtiques específiques similars en la medulla òssea i en els testicles en l'alastim. McCallum esmenta la intensa tumefacció difusa i la necrosi focal en el fetge, i els extensos canvis degeneratius en els ronyons. En la majoria de casos hi havia una bronquitis aguda i en molts hi havia una neumònia lobar més severa encara.

MATERIAL I MÈTODES

Els conills emprats eren en llur majoria de la varietat grisa corrent; alguns, tanmateix, eren del tipus albi. No hi havien diferències essencials apreciables entre ells. L'edat dels animals no té importància.

Els animals estudiats es reuniren i es tractaren com segueix:

A) A vint-i-un conills se'ls injectà intracutàniament neurovirus més extracte testicular. Dotze moriren com a resultat de la infecció. Els altres foren morts en diferents moments. A tots se'ls féu l'autòpsia en el curs d'extenses lesions específiques en la pell, ocupant l'àrea interessada, sovint tot el costat i l'abdomen.

B) A vuit conills se'ls injectà intravenosament 1 o 2 cc. de neurovirus diluït a l'1 : 100 al 1 : 20, sol o barrejat amb extracte testicular. Dos moriren; els altres foren morts.¹

C) A dos conills se'ls injectà directament en els testicles, a dos en el cervell i a un en el fetge.

La malaltia resultant de la injecció de neurovirus més extracte testicular a la pell, ja ha estat descrita (1).

1. El virus fou preparat com es descriu en les altres notes; aquesta mostra tenia una activitat uniforme i prenia en la pell a dilucions tan altes com 1 : 2,000.

LESIONS MACROSCÒPIQUES

A l'examen postmortem d'animals morts de la vacuna s'observaven els canvis següents.

Una zona marcadament edematosa de caràcter hemorràgic voltava amplament els costats de la lesió vacunal en la pell. Els nòduls limfàtics de l'àrea de drenatge estaven molt congestionats i dilatats. Hi havia una congestió marcada dels òrgans esplàcnics, especialment els ronyons; el fetge era gros. La cavitat peritoneal contenia freqüentment uns quants centímetres cúbics de líquid hemorràgic viscos. Els músculs de la paret abdominal presentaven de vegades àrees d'un puntejat hemorràgic discret. Hi havia sempre una congestió dels testicles amb una xic de líquid en la túnica vaginal. El canvi macroscòpic més destacat estava en els pulmons, on les lesions consistien en focus de congestió i zones de neumònia lobular. És coneguda la significació dubtosa d'aquestes lesions en el pulmó del conill. La pleura i el pericardi estaven interessats, i les cavitats seroses estaven disteses pel líquid. En els animals morts la intensitat de les lesions presentava un paral·lelisme amb la gravetat del quadre clínic.

No es trobaren mai pústules en els òrgans interns com descriuen Douglas, Smith i Price. Solament en les suprarenals i en els ovaris l'existència de focus més o menys hemorràgics, netament tallats i amb elevació de la superfície de la glàndula permetien fer el diagnòstic d'infecció vacunal macroscòpicament. Així i tot, els testicles presentaven aquests focus menys clarament. La generalització cutània s'observà, però, rarament. En més de dos-cents conills amb lesions senzilles o exal-

tades, cutànies o testiculars, es trobaren pústules típiques amb alguna regularitat, si bé en nombre més reduït, solament en la llengua i llavis.

S'ha de recordar que emprarem la mateixa raça de virus que Douglas, Smith i Price; així, doncs, el fet idiosincràtic dels conills és de la més gran importància quant a la generalització i al caràcter de les lesions produïdes pel neurovirus.

TROBALLES MICROSCÒPIQUES

El material es fixava en el fluid de Zinker, i talls prims — unes 4 micres d'espessor — es tenyien amb l'eosina-blau de metilè de Mallory, foxina-blau de metilè, o bé amb la modificació de Welbach al mètode de Giemsa. Es trobaren lesions considerades específiques, a l'examen histològic, en el pulmó, fetge, melsa, nòduls limfàtics, suprarenals, ovari i testicles; es trobà una lesió dubtosament específica en el ronyó. Canvis considerats com accessoris i no definidament específics foren trobats a la melsa, nòduls limfàtics i ronyons. En les lesions viscerals específiques no es trobà res, després de llargues recerques, de la naturalesa dels corpuscles de Guarnieri, menys, potser, en l'ovari, on, en dos animals, hi havien estructures en fol·lícles de Graaf, cèl·lules veïnes a un procés actiu de necrosi vacunal, i les quals presentaven incusions citoplasmàtiques, que responien al criteri histològic sobre els corpuscles de Guarnieri. Tant el caràcter com la distribució de les lesions vacunals, no deixaven gaire dubte sobre llur naturalesa específica. Els caràcters es desprenen de les descripcions que segueixen. La distribució no concorda amb cap tipus conegut d'invasió estreptocòcica accessòria, ja que

els òrgans més afectats eren els que generalment defugen els estreptococs nats en la sang. A més, un estudi del contingut en virus de l'òrgan per subinoculació i una comparació entre el contingut de l'òrgan i el de la sang en el mateix animal, eliminarien, segurament, aquests dubtes.

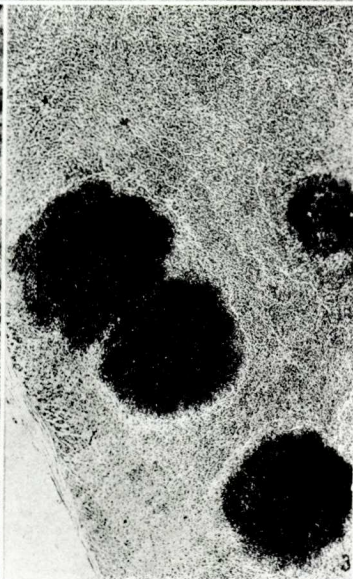
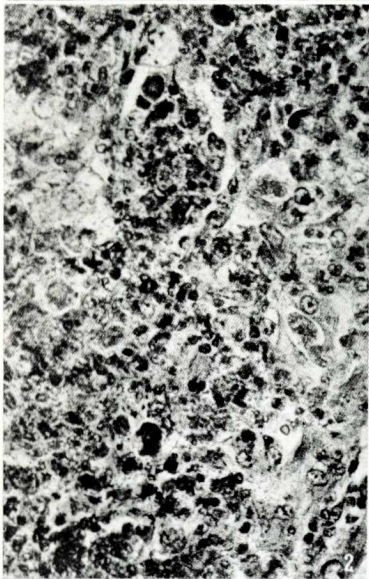
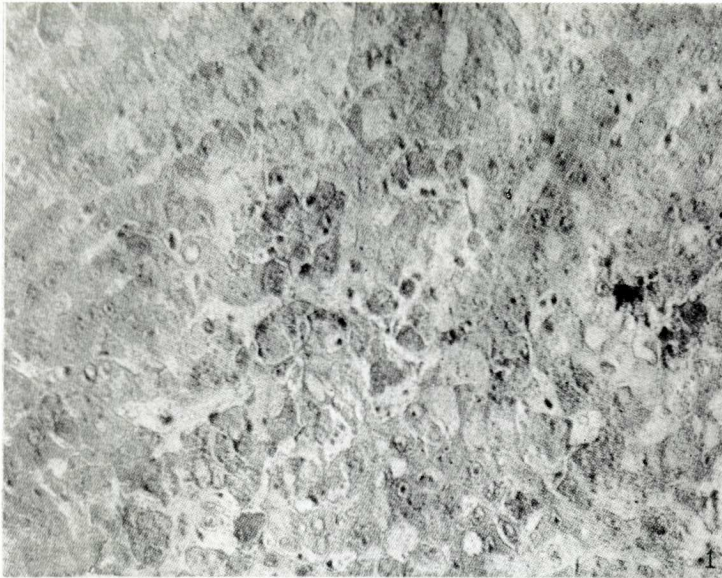
Fetge. — Les lesions hepàtiques es presenten en diferents formes. En els primers focus, les parets de les *sinusoides* del fetge estan lesionades i un exsudat d'albúmina precipitada i fibrina ocupa el lloc entre l'endoteli i el parènquima hepàtic. Podia deduir-se d'aquestes lesions capil·lars precoces, que ben aviat van seguides de l'aparició de taps de fibrina en els vasos, que els focus en forma d'abscess, que apareixen més tard, són d'origen trombòsic. No obstant, abans de les trombosis capil·lars, àdhuc en les lesions primeres, es troba un puntejat de necrosis cel·lulars hepàtiques, i és el caràcter puntejat d'aquestes necrosis que ens obliga a eliminar la trombosi com agent causal de llur gènesi. La lesió és primitivament parenquimatososa. Aquestes cel·lules hepàtiques necrosades sofreixen una degeneració hialina; es tenyeixen profundament amb eosina-blau de metilè o amb el colorant de Giemsa; llur nucli esdevé picnòtic o gradualment empal·lideix, quedant reduïda la cromatina a un dipòsit com pols. No s'ha vist cap tumefacció nuclear o citoplasmàtica («ballonartige»).

Quan la lesió s'estén, els capil·lars s'obturen en una àrea dilatada i la trombosi pot àdhuc estendre's als grans vasos. És característic d'aquests casos que pot pensar-se que la lesió és trombòsica. Tanmateix l'anàlisi ens obliga a abandonar aquesta suggerència, ja que en diferents casos ha estat possible de traçar aquestes zones ràpidament creixents de necrosi hialina i seguir llur formació per la fusió d'un puntejat de necrosis cel·lulars

senzilles, com pot veure's en la fig. 1. Es troba en conills aparentment lliures de coccidiosi o quistes parasitaris. Un fet a remarcar és la poca força del procés reactiu : uns quants leucocits polimorfonuclears poden aparèixer en les sinusoides trombosades i poden invadir les cèl·lules hepàtiques necrosades, però l'aparença és la d'una reacció insignificant, paralitzada. Els leucocits presenten una fragmentació marcada de llurs nuclis, que degeneren ràpidament en pols nuclear. La proliferació fibroblàstica no es troba en l'estadi agut. Els corpuscles de Guarnieri no s'han trobat mai.

Suprarenals. — Les lesions de les suprarenals són ben bé exactes a les del fetge, però les amples zones de degeneració hialina s'han trobat solament un cop. Els primers focus són d'un fi puntejat de simples necrosis cel·lulars, o bé focus hemorràgics aïllats de dimensions variables (fig. 2). Les cèl·lules parenquimatoses presenten una degeneració hialina ràpidá; un exsudat fibrinós es presenta entorn dels capil·lars; leucocits polimorfonuclears en fragmentació envaeixen les cèl·lules necròtiques. La reacció pot esdevenir mitjanament intensa, mentre l'aparença és la d'un asbcés amb intensa necrosi (fig. 3). En els primers estadis hi ha un estímulo evident del parenquima i, per immersió en oli, poden veure's figures mitòsiques en cèl·lules lesionades, que es tenyeixen de rosa (fig. 5). No s'ha vist la degeneració en globus ni els corpuscles de Guarnieri. Aquestes lesions no són degudes a una bactèria invasora secundàriament; es troben en animals als quals se'ls ha injectat intravenosament, intratesticularment o bé directament en el fetge, en animals sense lesions cutànies que puguin servir de porta d'entrada a una invasió microbiana secundària.

Ovari. — Les lesions ovàriques es troben amplament distribuïdes per totes les divisions anatòmiques de l'òrgan.



- Fig. 1. — Fetge. Zenker : foxina-blau de metilè. Degeneració hialina focal de les cèl·lules hepàtiques. Amp. 200.
- Fig. 2. — Suprarenal. Les mateixes fixació, tinció i amplificació. Lesió hemorràgica específica necrosant.
- Fig. 3. — Suprarenal. Les mateixes fixació i tinció. Múltiples lesions vacunals específiques de tipus d'abscess. Amp. 53.

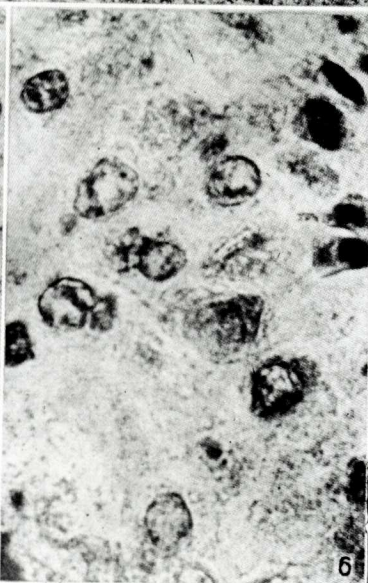
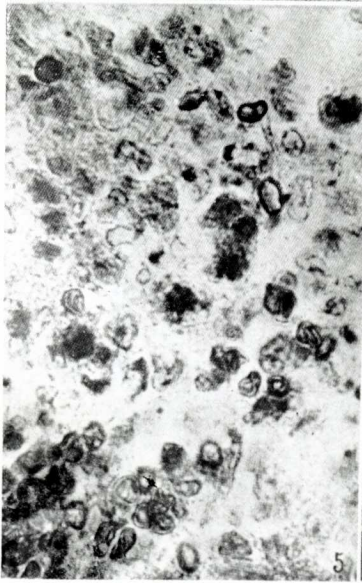
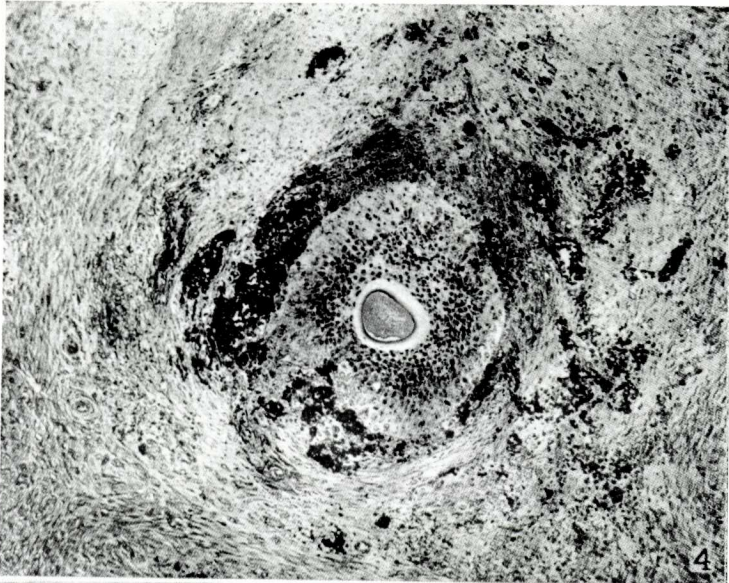


Fig. 4. -- Ovari. Zenker; Giemsa. Lesió hemorràgica necrosant voltant un fol·licle de Graaf amb teca. Amp. 110.

Fig. 5. — Suprarenal. Zenker; Giemsa. Lesions necrosants en el començament. Es veuen quatre figures mitòsiques, prova d'irritació. Amp. 220.

Fig. 6. — Ovari. Zenker; Giemsa. Probables cossos de Guarnieri. Amp. 440.

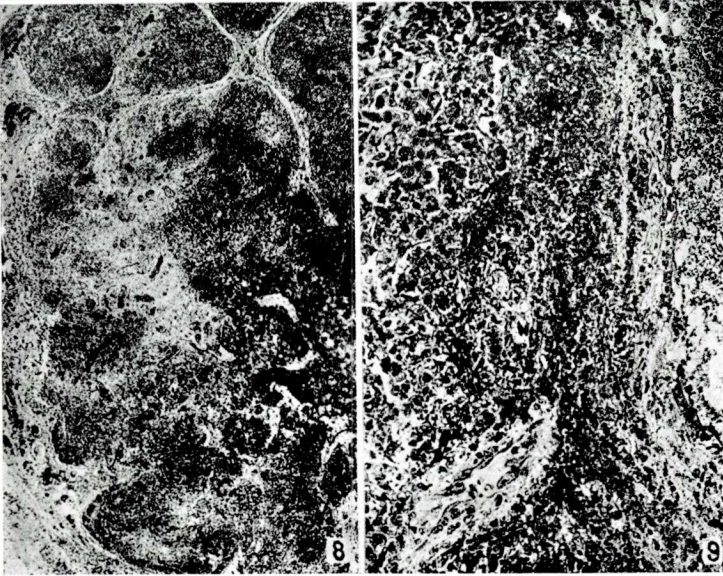
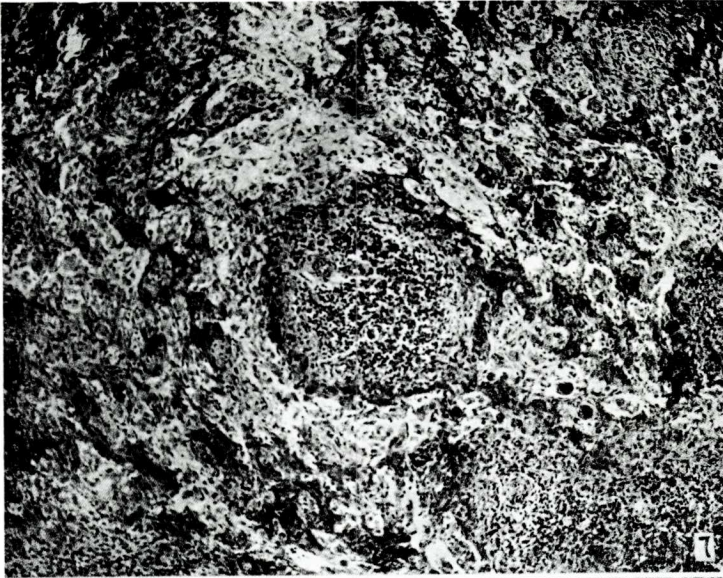


Fig. 7. — Melsa. Zenker; foxina-blau de metilè. Dipòsits difusos de fibrina prop dels vasos; disminució considerable de limfocits. Amp. 110.

Fig. 8. — Nòdul limfàtic. Zenker; eosina-blau de metilè. Lesió necrosant difusa. Gangli pres d'un àrea de drenatge d'una lesió cutània. Amp. 53.

Fig. 9. — Pulmó. Zenker; foxina-blau de metilè. Lesió vascular i peri-vascular, interpretada com específica. Amp. 200.

Es trobaran en l'estroma, interessaven les cèl·lules intersticials, la teca interna i externa i la corona radiada. Són del tipus degeneratiu hemorràgic necrosat corrent (fig. 4), amb molt dipòsit de fibrina, i poden promoure una reacció monocítica i polimorfonuclear considerable. Solament a l'ovari, entre totes les vísceres, s'han trobat lesions que responen als caràcters histològics estructurals dels corpuscles de Guarnieri. Aquestes inclusions citoplasmàtiques es poden veure en la fig. 6. Hem de tenir en compte, per això, la dificultat d'interpretar justament aquestes estructures; la necrosi és tan aguda i tan extensa, la fragmentació cel·lular tan ràpida, els trossos dels detritus de les cèl·lules acidòfiles són tan fàcilment transportats d'un lloc a l'altre durant un senzill maneig tècnic del material, que les aparences poden esdevenir molt desesperançadores. Dubtem un xic, doncs, de la naturalesa de les estructures que responen a les característiques morfològiques dels corpuscles de Guarnieri, sobretot davant el fet que no han estat trobats en cap altra víscera.

Testicles. — Les lesions testiculars interessaven els túbuls, els teixits intersticials i, en un cas, també estava afectada la túnica, amb producció d'una periorquitis vacunal aguda. Aquestes lesions específiques no es diferenciaven en res de les de l'ovari o de la suprarenal. Inclusions cel·lulars específiques, no podien ésser identificades. A més, en molts animals, en els quals no es trobaren pústules testiculars específiques, l'espermatogènesi estava suspesa, s'observava un cert puntejament de necrosis cel·lulars, i encara que no podem determinar si aquestes lesions eren específiques, és segur que estaven en relació amb la vacuna o amb la intoxicació general que acompanyava la malaltia. En el resum que presenta el tant per 100 de freqüència de lesions en els diferents òrgans, aquestes lesions menors testiculars s'han conside-

rat com a no específiques i no s'han inclòs. En controls s'ha trobat una lleugera necrosi de cèl·lules sexuals.

Pulmons. — En el pulmó les lesions poden molt bé ésser confoses amb les de la pneumònia del conill. Es diferencien de les lesions pneumòniques corrents en diversos punts; estan primitivament associades als vasos i no als bronquis. Es presenten com un procés necrosant, inflamatori, pronunciat en la paret del vas, amb edema, gruixut enduriment perivascular i invasió de la paret del vas per leucocits polimorfonuclears amb gran fragmentació i necrosi. Del vas, la lesió es transmet als alveols veïns, però és aparentment lenta a produir exsudats en el bronqui. La naturalesa del procés es veu en la fig. 9. Hi ha, casualment, lesions pleurals i subpleurals del mateix tipus. Les lesions pulmonars típiques s'han trobat tan sols rarament. En un animal es trobà una lesió focal fortament necrosant, similar a un tubèrcul, necrosi sense pràcticament cap reacció per part de les cèl·lules inflamatòries, i que no interessava el bronqui. En la tràquea i l'esòfag no s'ha presentat mai res.

Melsa. — Les lesions esplèniques no participen del caràcter purulent dels focus vacunals típics trobats en els pulmons, suprarenals, ovaris, testicles o pústules cutànies. La cosa més sobresortint de la melsa és l'esgotament limfocític molt marcat. Els cossos de Malphigi són escassos i petits; els limfocits de la polpa es troben en nombre reduït; casualment, es veuen els centres germinals sense la zona voltant de limfocits petits. Pot haver-hi necrosi dels capil·lars esplènics amb grossos dipòsits perivasculars de fibrina (fig. 7). Es poden trobar necrosis cel·lulars aïllades de limfocits, leucocits polimorfonuclears i dels grans fagocits. L'hemorràgia és corrent. Quan s'han trobat necrosis, les lesions esplèniques han estat qualificades de vacunals; en les melses on el sol

fet ha estat el pronunciat esgotament limfocitari, la lesió s'ha considerat solament accessòria. Es necessitaren nombroses subinoculacions amb melsa abans de poder decidir aquests punts. Els nòduls limfàtics presentaven lesions similars a les de la melsa i es consideraren d'una manera anàloga. La fig. 8 indica l'extensa necrosi que pot trobar-se en els nòduls limfàtics.

Medul·la òssea. — Hem estudiat solament una medul·la òssea. Aquesta medul·la presentava una extensa osteomielitis vacunal amb destrucció de tots els elements medul·lars. Hi havia molt poca reacció en comparació amb la intensitat de la necrosi. Els polimorfonuclears de reacció estaven molt fragmentats.

Ronyó. — No s'han trobat lesions específiques en els ronyons examinats. No obstant, els canvis degeneratius aguts en els tubs contornejats i en els tubs collectors són molt corrents. Aquests canvis consisteixen en tumefacció, degeneració albuminoide, la presència de motllos tubulars i, en un cas, una lesió poc clara, interpretada provisionalment com un infart, però tanmateix molt peculiar, perquè en lloc d'una zona de forta necrosi, amb reacció tot entorn, la necrosi estava mal limitada i túbuls necrosats aïllats s'estenien, com els radis d'un ventall, fins a molt lluny de la zona de necrosi total, penetrant profundament en la regió dels túbuls normals. La reacció leucocitària era notable per la seva absència. És possible, doncs, que aquesta lesió fos específica.

TANT PER 100 DE FREQUÈNCIA DE LESIONS VISCERALS

En conills que tenien lesions cutànies exaltades el tant per 100 de freqüència de lesions viscereals es resumeix en la taula I.

TAULA I

Lesions necròtiques específiques en conills amb lesions cutànies exaltades

Organs	Nombre examinat	Nombre amb lesions específiques	Per 100
Ovari.....	4	3	75
Suprarenals.....	11	8	72'7
Nòduls limfàtics (veinatge de les lesions).....	11	6	54'5
Testicle.....	13	7	53'8
Melsa.....	15	6	40
Pulmó.....	21	4	19'4
Medul·la òssea.....	1	1	100
Ronyó.....	15	1 ¹	66
Cervell.....	8	0	0

1. Dubtós.

Les lesions accessòries en conills amb lesions cutànies exaltades s'han trobat en deu casos en la melsa (66 per 100) (depleció limfàtica), en tretze casos en el pulmó (60 per 100) i en nou casos en el ronyó (60 per 100). S'ha d'afegir que pràcticament en el 100 per 100 de conills hi havien lesions específiques o accessòries, i que tots ells moriren d'infecció vacunal.

Els resultats en animals als quals s'injectà intravenosament, intratesticularment o en el fetge, es resumeixen en la taula II.

Les lesions accessòries en aquests conills han estat trobades en sis casos en el pulmó (66 per 100), en sis casos en el ronyó (60 per 100) i en cinc casos en el fetge (63 per 100) (depleció limfàtica). En dos conills injectats al cervell i que moriren tres dies més tard, es trobaren lesions accessòries molt intenses al ronyó i també al budell.

TAULA II

Lesions necròtiques específiques en conills injectats al fetge, testicles i cervell

Organs	Nombre exàmens	Nombre lesions espe- cífiques	Per 100
Ovari.....	1	1	100
Testicle ¹	10	4	40
Fetge.....	7	3	42'9
Suprarenals.....	8	2	25
Melsa.....	8	2 ²	25
Pulmó.....	9	0	0
Ronyó.....	10	0	0
Cervell.....	1	0	0

1. En el cas d'inoculació intratesticular, solament s'han tingut en consideració les lesions de l'altre testicle.

2. Un dubtós.

En un total de nou conills (dels quals a cinc s'injectà intravenosament i foren morts després de quatre, sis, set i nou dies, dos moriren amb lesions cutànies exaltades, i dos moriren després de sis dies d'una injecció intratesticular) es provaren els òrgans per cercar-hi la presència del virus, aplicant-los sobre la pell escarificada de conills normals. Aquest virus pogué ésser recobrat dels òrgans interns, com ho demostra la taula III.

L'examen histològic del mateix fragment d'òrgan que es provà pel seu contingut en virus, concordava generalment amb el resultat de la inoculació. Tanmateix, hi havia algunes discrepàncies, ja que el virus es recobrà del pulmó i de la melsa en tres casos en què no es trobaren lesions específiques o accessòries, i en tres altres casos es trobaren lesions en el fetge, suprarenals i ronyó, mentre que no es va poder recobrar el virus. L'efecte inhibitor de l'òrgan o el possible contingut en anticossos poden explicar aquesta discrepància aparent.

TAULA III
Recobrament del virus

Organs	Nombre examinat	Nombre dels quals s'ha recobrat el virus	Per 100
Ovari.....	1	1	100
Ronyó.....	9	5	55'6
Testicle.....	8	4	50
Suprarenals.....	9	4	44'5
Fetge.....	9	4	44'5
Pulmó.....	9	3	33'3
Melsa.....	7	2	28'9
Sang.....	9	1 ¹	12'2

1. Molt feble.

En tres dels conills injectats intravenosament, s'inoculà el neurovirus després de barrejar-lo amb 2 cc. d'extracte de testicle de conill preparat com es descriu en una nota anterior (1). Un estudi acurat dels òrgans d'aquests conills, des del punt de vista histològic i de contingut en virus, no donà més infecció que en els conills injectats amb virus sol. L'extracte testicular, doncs, no sembla exaltar l'acció del virus injectat per via intravenosa.

DISCUSSIÓ

És ben clar que qualsevol enunciat sobre la susceptibilitat dels òrgans al virus vacunal ha de tenir en compte diversos factors. Si provem el contingut en virus d'un òrgan aplicant-lo sobre la pell escarificada d'un conill normal, obtindrem un cert resultat. No obstant, podem equivocar-nos, ja que el poder exaltador o inhihidor d'extractes de diferents òrgans normals és tant

marcat, que aquestes activitats poden ésser de major importància en influir en l'animal normal que l'actual virus en l'òrgan provat. A més, amb tota probabilitat, quan provem un òrgan pel contingut en virus, inoculem una barreja de virus més antics; el contingut en anticossos pot no ésser el mateix en tots els òrgans. La velocitat de la formació d'anticossos és potser molt diferent. Potser si separéssim per cataforesi el virus de l'anticòs en els diferents òrgans, podríem trobar una quantitat totalment diferent de virus. No obstant, potser la senzilla aplicació de l'òrgan sospitós a la pell escarificada del conill normal pot donar un índex de l'anomenada susceptibilitat de l'òrgan. Si fos possible demostrar que els efectes exaltadors o inhibidors dels diferents òrgans són paral·lels a la multiplicació o supressió del virus en les cèl·lules vives d'aquests òrgans, aleshores podríem adoptar un standard molt diferent per a la susceptibilitat dels òrgans. Per últim, la presència de lesions histològiques específiques en diferents òrgans semblaria oferir encara un tercer criteri per a la valoració de les afinitats específiques dels òrgans.

Les nostres taules, així com els resultats de Douglas, Smith i Price, demostren que enlloc el virus vacunal no presenta una afinitat selectiva ben neta, per grups d'òrgans d'origen embrionari similar. Cada òrgan reacciona al virus vacunal de la seva manera peculiar. Un òrgan pot semblar no susceptible pel que a la presència de les actuals lesions específiques es refereix, i, no obstant, extractes d'ell exalten l'acció del virus vacunal quan s'hi barregen «in vitro» i s'injecten a la pell d'un conill normal; un altre òrgan pot presentar lesions vacunals específiques i, tot i això, «in vitro» un òrgan normal similar pot inhibir l'acció del virus; un òrgan pot contenir virus, però no presentar lesions histològi-

ques, o bé pot presentar lesions específiques i ésser negatiu a la subinoculació. De tots els òrgans estudiats, solament els testicles donen un elevat tant per 100 de lesions específiques, un elevat tant per 100 de preses a la subinoculació i tenen un marcat efecte exaltant quan llurs extractes es barregen amb virus vacunal i s'inoculen en la pell dels conills normals. És, de molt, el més actiu dels òrgans provats.

RESUM

Els conills que presenten lesions cutànies intenses, resultants de la injecció intracutània de neurovirus més extracte testicular, mostren lesions histològiques típiques en les gònades, suprarenals, fetge, melsa, pulmó, nòduls limfàtics i medul·la òssea.

Després de la injecció intravenosa de neurovirus es troben lesions similars, però d'evolució més lenta.

Tot i que l'extracte testicular injectat intracutàniament, junt amb neurovirus, té un marcat efecte exaltant sobre l'activitat d'aquest darrer, la mateixa barreja, injectada intravenosament, no sembla ésser causa d'aquest exaltament.

Es discuteix la significació d'aquestes observacions en relació a la qüestió del ectodermotropisme del virus vacunal; es discuteix la doctrina de les afinitats específiques dels òrgans.

Departament de Patologia de la Cornell University Medical College i Laboratoris de The Rockefeller Institute for Medical Research. New York.

BIBLIOGRAFIA

1. *Duran-Reynals, F.*, Comt. rend. Soc. Biol., 99, 6; 1929. — Aquest mateix volum.
2. *Calmette, A.*, i *C. Guerin*, Ann. Inst. Pasteur, 15, 161; 1901.
3. *Camus, L.*, J. de Phys. et de Path. Générale, 17, 244; 1917-18.
4. *Rivers, T. M.*, i *W. S. Tillett, J.*, Exp. Med., 38, 673; 1923.
5. *Noguchi, H.*, J. Exp. Med., 27, 425; 1918.
6. *Borrel, A.*, Ann. Inst. Pasteur, 17, 99; 1903. — Bull. Inst. Pasteur, 5, 497; 1907.
7. *Burnet, E.*, Ann. Inst. Pasteur, 20, 742; 1906.
8. *Lipschutz, B.*, Centralbl. Bakt. (Orig.), 46, 620; 1908.
9. *Menze, H.*, Munch. Med. Wochs., 67, 1111, 1920.
10. *Levaditi, C.*, i *S. Nicolau*, Ann. Inst. Pasteur, 37, 1; 1923.
11. *Noguchi, H.*, J. Exp. Med., 21, 539; 1915.
12. *Ohwara, T.*, Japan Med. Wordl., 2, 254; 1922.
13. *Parker, F.*, J. Med. Research., 44, 648; 1924.
14. *Mervin, S.*, i *A. Schimmerling*, Centralbl. Bakt., 310; 1926.
15. *Eagles, G. H.*, i *D. McClean*, Brit. J. Exp. Path., 10, 35; 1929.
16. *Levaditi, C.*, Comp. rend. Soc. biol., 85, 425; 1921.
17. *Blanc, G.*, i *J. Caminopetros*, Comp. rend. Acad. Scien., 178, 670; 1924.
18. *Chaumier, E.*, Comp. rend. Acad. Scien., 178, 1224; 1924.
19. *Walthart, B.*, Zeitf. Hyg., 107, 221; 1927.
20. *Ledingham, J. C. G.*, i *D. McClean*, Brit. J. Ep. Path., 9, 215; 1928.
21. *Gildemeister, E.*, i *G. Heuer*, Centralbl. Bakt., (Orig.) 106, 58; 1928.
22. *Smith, W.*, Brith. J. Exp. Path., 10, 93; 1929.
23. *Maitland, H. B.*, i *M. C.*, Lancet, 215, 595; 1928.
24. *Watanabe, N.*, Arch. Hyg., 92, 359; 1924.
25. *Douglas, S. R.*, *W. Smith* i *L. R. W. Price*, Path. and Bact., 32, 99; 1929.
26. *Ledingham, J. C. G.*, Brit. J. Exp. Path., 5, 332; 1924. 8, 12; 1927.
27. *McCallum, W. G.*, i *L. M. Moody*, Am. J. Hyg., 1, 388; 1921.
28. *Councilman, W. T.*, *G. B. Magrath*, *W. R. Brinkerhoff*, *E. E. Tyzzer*, *E. E. Southerel*, *R. L. Thompson*, *I. R. Bancroft* i *G. N. Calkins*, J. Med. Research, 11, 1; 1904.
29. *Chiari, H.*, i *Z. Heilk.*, 7, 385; 1886. — Ibid., 10, 340; 1890.
30. *McCallum, W. G.*, A textbook of Pathology, W. B. Saunders Co., quarta edició; 1928.