



Il Policlinico

Dalla 2.^a Clinica Medica della R. Università di Napoli
(Direttore il Prof. A. CARDARELLI)

RICERCHE EMATOLOGICHE SU ALCUNI CASI

DI

SPLENOMEGALIE LEUCOPENICHE

DEL

Dott. LUIGI D' AMATO

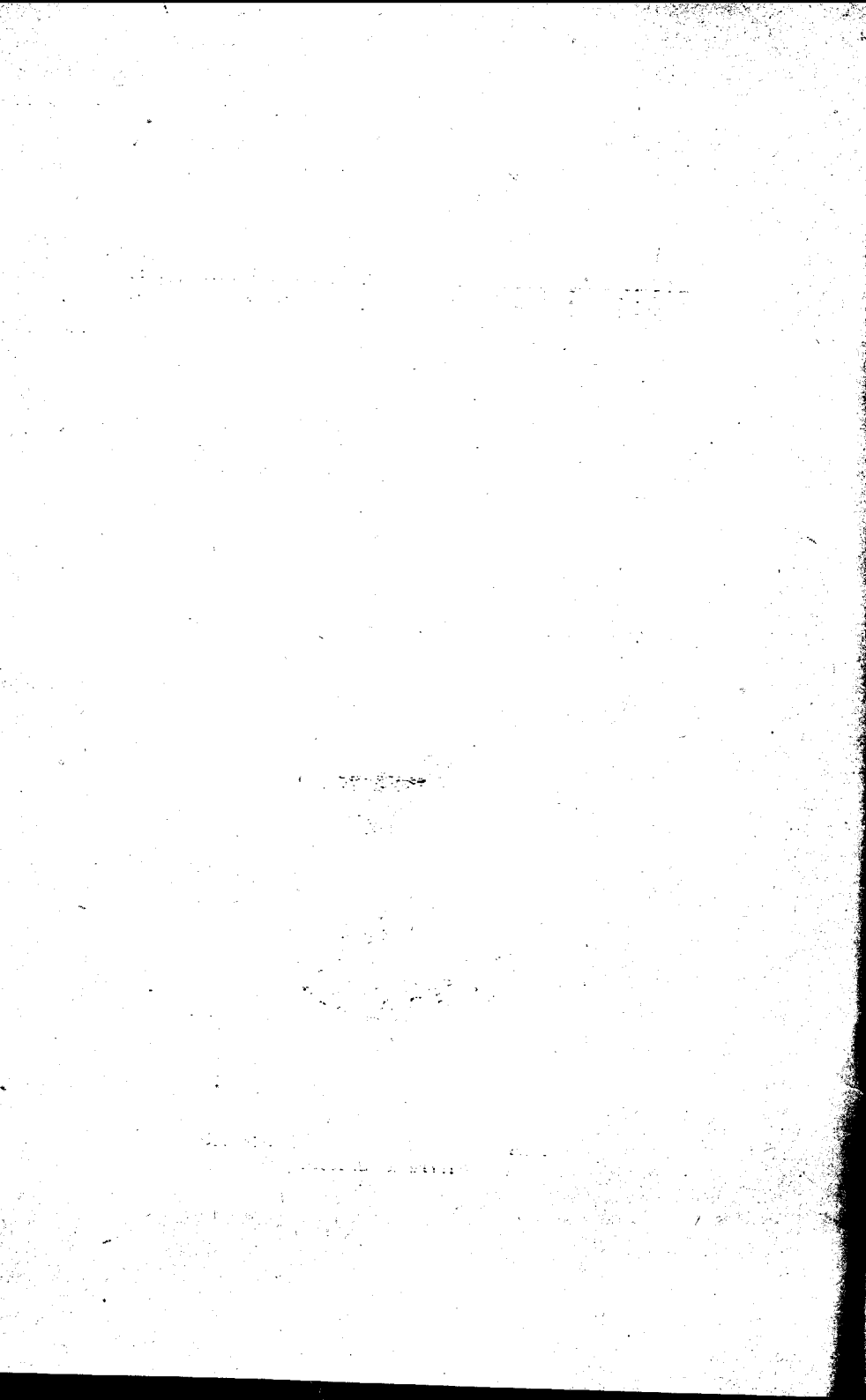
Libero Docente di Patologia Medica e Preparatore nella Clinica



NAPOLI

STAB. TIPOGRAFICO F. LUBRANO
S. Pietro a Maiella. 31

1905



Dalla 2.^a Clinica Medica della R. Università di Napoli
(Direttore il Prof. A. CARDARELLI)

RICERCHE EMATOLOGICHE SU ALCUNI CASI

DI

SPLENOMEGALIE LEUCOPENICHE

DEL

Dott. LUIGI D'AMATO

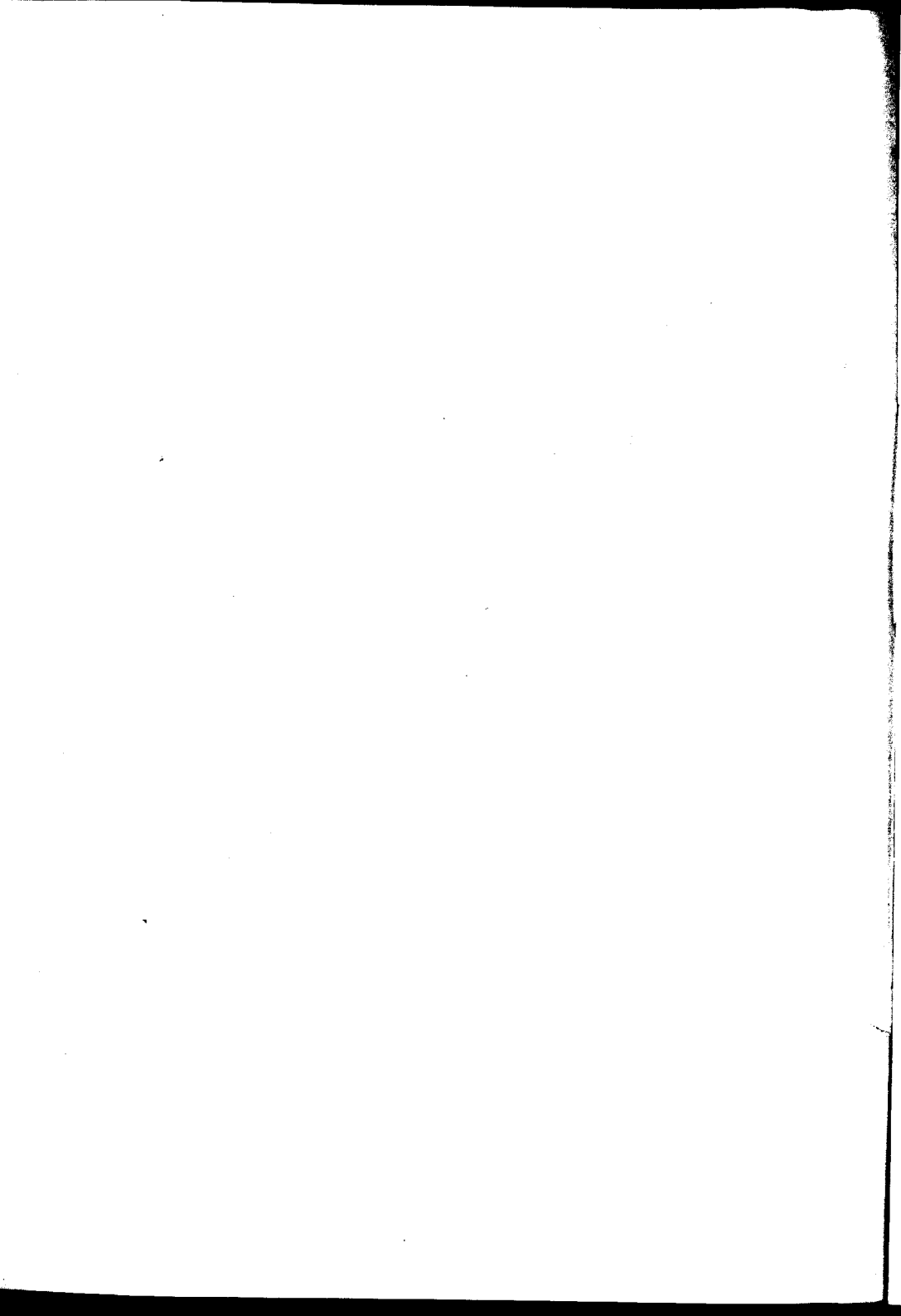
Libero Docente di Patologia Medica e Preparatore nella Clinica



NAPOLI

STAB. TIPOGRAFICO F. LUBRANO
S. Pietro a Maiella. 31

1905



La clinica conosce da molto tempo, e con grande minuzia di particolari, le condizioni nelle quali si ha un aumento dei leucociti del sangue e il valore pratico che a tale aumento conviene dare; ma viceversa ha trascurato molto lo studio della condizione opposta, cioè della diminuzione dei leucociti circolanti: argutamente *Decastello* e *Hofbauer* dicevano pochi anni fa che la leucopenia era rimasta come una figliastra dell'osservazione clinica.

In questi ultimi anni qualche cosa vi si è aggiunto; ma siamo purtroppo ancora lontani dal possedere su questo fenomeno clinico le cognizioni necessarie per intenderne con sicurezza il significato. È per questo che reputo non inutile riferire alcune mie modeste osservazioni su tale argomento, intraprese fin dal 1902 e continuate poi negli anni successivi.

La leucopenia è stata osservata fin' ora in diverse condizioni morbose: malattie acute, anemie, inanizione, pseudoleucemia, splenomegalie, malattia di Banti ecc. Le mie osservazioni sono rimaste circoscritte ai casi di splenomegalie primitive di diversa etiologia, con o senza cirrosi del fegato; a quei casi cioè che il *Kast* di recente ha denominato opportunamente *splenomegalie leucopeniche*.

Le questioni che mi parve opportuno di prendere in esame sono state le seguenti:

1.° Innanzi tutto la formola ematologica, e specialmente quella leucocitaria, conserva un aspetto costante in tutti i casi? L'etiologia della splenomegalia influisce sulla formola ematologica?

Questo lavoro sarà pubblicato fra breve nella *Zeitschrift für klinische Medizin*.

2.) Esiste la reazione midollare nei leucopenici? Ed ha gli stessi caratteri che negl'individui non leucopenici?

3.) Nel siero dei leucopenici esistono speciali sostanze nocive alla vita dei leucociti (leucotossine o leucolisine)?

A me sembrava che lo studio accurato di tali questioni avrebbe forse potuto in qualche modo contribuire a dilucidare la natura della leucopenia.

Ecco ora, brevemente, riassunti, i casi che furono oggetto delle mie ricerche.

OSSERVAZIONE I.

Ingegnoli Raffaele, di anni 21, bracciante, da Napoli. Nulla d'importante nel gentilizio.

A 18 anni si contagiò di sifilide.

A 19 anni gli si gonfiarono acutamente l'addome e gli arti inferiori, con fenomeni febbrili, che rapidamente scomparvero. Con l'uso di energici diuretici il gonfiore dell'addome e degli arti inferiori scomparve, e l'infermo stette bene per 7-8 mesi ancora; ma, dopo, l'addome cominciò a tumefarsi di nuovo lentamente.

Negli ultimi anni era diventato pallido; ma l'infermo non sa dire con precisione da quanto tempo. Si ricoverò in Clinica nel gennaio 1903. L'esame obbiettivo lasciò notare: forte dimagrimento, colorito pallido della pelle e delle mucose, lieve tinta subitterica delle congiuntive. Piccole glandole al collo, nelle ascelle, negl'inguini. Leggero edema degli arti inferiori. Ascite considerevole. Milza enorme, che, in avanti, sorpassava di poco la linea mediana, e discendeva in giù fino a circa 2 dita trasverse dalla spina iliaca anteriore superiore. L'asse maggiore della milza, che andava di sopra in sotto e da dietro in avanti, misurava 38 cm.; la massima larghezza misurava 24 cm.

Il fegato era impiccolito. Lieve quantità di liquido nella pleura destra.

Urine scarse, giallo-rossastre, con deposito laterizio, ricche di uroeritina e di urobilina.

OSSERVAZIONE II.

Bocchino Alfredo di anni 21, stagnino, da Benevento.

Nella sua famiglia vi è stata la tubercolosi, di cui morirono la madre ed un fratello. Non si è contagiato di sifilide. All'età di 18 anni cominciò a soffrire di epistassi e a diventare pallido: e qualche tempo dopo si cominciò ad accorgere che l'addome era diventato alquanto più tumido.

Il 12 marzo 904 fu colto da una pleurite sinistra; in tale occasione il medico notò l'esistenza di un grosso tumore di milza, senza ombra di ascite. L'infermo guarì della pleurite; ma verso la metà di aprile dello stesso anno sorse l'ascite in modo rapido; le urine diventarono cariche, scarse, con sedimento laterizio. Verso la fine di aprile si ricoverò in Clinica.

All'esame obbiettivo si trovò: grande pallore; nutrizione molto scaduta, leggieri edemi malleolari.

Addome molto tumido; presenza di liquido libero nel peritoneo.

La milza scendeva da sotto l'arco costale di sinistra fino alla spina iliaca anterior superiore.

Il fegato non si palpava sotto l'arco costale. L'aia di ottusità di esso misurava 3 cm. sulla papillare, 4 sull'ascellare anteriore e 7 sull'ascellare media.

Le urine erano molto concentrate, cariche di urati, di uroeritina e di urobilina.

Il liquido ascitico ricavato con la paracentesi aveva un peso specifico di 1008 con grm. 15 $\frac{0}{100}$ di albumina.

OSSERVAZIONE III.

Campanile Francesco, di anni 25, muratore, da Mola.

Nulla nel gentilizio. Immune da sifilide.

Nell'estate del 98, contrasse la febbre malarica nelle pa

ludi di Comacchio, e d'allora in poi non se n'è liberato più; ha avuto periodi più o meno lunghi di apiressia; ma la febbre è ritornata sempre, malgrado le cure di chinino e di arsenico praticate.

Si ricoverò in clinica nel marzo del 1903.

All'esame obbiettivo si notava: colorito pallido, terreo, nutrizione scaduta; assenza d'ingorghi glandolari e di edemi.

Milza notevolmente ingrandita, tanto che occupava quasi tutta la metà sinistra dell'addome: in fatti da sotto l'arco costale si portava in giù fin quasi alla spina iliaca anteriore superiore e fino a 2 dita all'insopra del pube; in avanti oltrepassava di poco la linea mediana.

Fegato non ingrandito. Assenza di liquido ascitico nel cavo peritoneale.

Urine non molto cariche, con lieve quantità di uroeritrina e di urobilina.

OSSERVAZIONE IV.

Paoletti Luigi, di anni 41, contadino, da Accadia.

Nulla d'importante nel gentilizio. Non ha avuto sifilide.

A 30 anni fu colpito da febbre malarica a tipo quotidiano, di cui si liberò con l'uso del chinino; ma essendo costretto a tornare in luoghi di malaria, la febbre recidivò per parecchi anni di seguito, nei mesi estivi.

Nel 1902 fu colpito di nuovo dalle febbri malariche, le quali questa volta non cedettero più all'uso del chinino. L'infermo cominciò anzi ad avvertire tutti i fenomeni della cachessia malarica: prostrazione generale, pallore, disturbi digestivi. Nel gennaio 903 si pronunziò una lieve tinta itterica nelle congiuntive, e nello stesso tempo il tumore di milza crebbe enormemente. Si ricoverò in clinica nel maggio 1903.

All'esame obbiettivo si notava: colorito fra il giallo e il terreo; mucose sub-itteriche. nutrizione scaduta. Assenza di ingorghi glandolari; scarsi edemi agli arti inferiori.

Milza enormemente tumida: arrivava in giù fino alla spina

iliaca e si spingeva in avanti fino ad un dito trasverso più in là della linea mediana.

Fegato ingrandito: sporgeva per 4 dita trasverse sotto l'arco costale.

Urine cariche, rosso giallastro, torbide, ricche di uroeritrina, urobilina ed urati.

OSSERVAZIONE V.

Graziano Andrea, di anni 27, meccanico, da Napoli.

Nulla nel gentilizio. Nella infanzia e nella prima giovinezza, ha sofferto il morbillo, la scarlattina, il tifo addominale, il tifo petecchiale, l'influenza, il vaiuolo.

A 16 anni contagio sifilitico. Ha abusato molto del vino.

Fin dall'età di 18 anni è andato soggetto, con grande frequenza, a disturbi gastro-enterici, con lievi e fugaci attacchi d'itterizia.

Nel gennaio '903 s' accorse che l'addome era cresciuto di volume; nel maggio consecutivo ebbe disturbi gastro-enterici penosi, e gli fu constatato da un medico un grosso tumore di milza. Con una cura antisifilitica migliorò alquanto nei disturbi digestivi; ma non migliorò affatto nello stato generale, tanto che un medico poco dopo lo giudicò affetto da anemia.

Fece dopo altre cure mercuriali, ma sempre inutilmente per lo stato generale.

Fu ricoverato nell'ospedale Gesù e Maria nel maggio 904.

All'esame obiettivo si notava: colorito anemico, con lieve suffusione itterica delle congiuntive. Assenza di edemi. Ingorgi glandolari luetici al collo, agl'inguini, alle ascelle, alle epitrocee. Assenza di edemi.

Milza enorme, che arrivava in giù fino alla cicatrice ombelicale, e sorpassava in avanti per 5-6 cm. la linea mediana. Il diametro longitudinale massimo era di 38 cm., il diametro trasversale massimo era di 18,5 cm.

Fegato non ingrandito in modo apprezzabile, però più duro del normale, tanto che si riusciva a palparne la piccola

ala nell'epigastrio. Superficie liscia, margine tagliente, leggermente dolente. Assenza di liquido peritoneale.

Due parole sulla tecnica adoperata.

La conta dei globuli rossi e bianchi è stata fatta con lo apparecchio di *Thoma-Zeiss*; quella dei globuli bianchi veniva fatta a preferenza con la pipetta speciale e con l'uso della soluzione acetica. L'emoglobina venne determinata con l'ometro di *v. Fleischl*.

I preparati a secco venivano fissati in diversi modi: con alcool ed etere, con alcool e cloroformio, col calore (nella stufa o sulla lamina di rame), coll'esposizione dei vetrini ai vapori di acido osmico. La colorazione dei preparati venne fatta a preferenza con la miscela triacida di *Ehrlich*, col liquido di *Chenzinsky*, con ematossilina ed eosina, con eosina e bleu di metilene, seguendo tutte le note particolarità tecniche, che si trovano riferite nei manuali.

L'esame microscopico dei preparati colorati, sopra tutto in riguardo alla conta delle diverse qualità di leucociti, fu fatto sempre usando la lente ad immersione omogenea.

Come criterî per la classificazione delle diverse forme di leucociti, ho seguito quelli stabiliti dall'*Ehrlich*.

Non è già che questi criterî siano fuori discussione: è noto che specialmente in questi ultimi anni sono state enunciate delle osservazioni e delle ipotesi che scuotono la dottrina geniale dell'*Ehrlich*. Così *Michaelis* e *Wolff* hanno descritto dei granuli nel protoplasma dei linfociti, abbassando in tal modo quella barriera che divideva nettamente i leucociti in granulosi e non granulosi; il *Patella* ha esposto vedute e fatti molto originali e suggestivi sull'origine di alcune forme mononucleari dagli endoteli vasali; *Gulland* ha sostenuto di recente che i linfociti si generino anche dal midollo delle ossa.

La classificazione ed il significato degli elementi mononucleari del sangue sono ancora oggi obbietto di controversie fra istologi di grande valore; ma bisogna riconoscere che pur troppo a nessuna conclusione concreta, sicura, superiore ad ogni critica, si sia addivenuti su tale questione. D'altra parte

la classificazione dell' *Ehrlich* è quella che è stata più largamente adottata in questi ultimi anni; ed ecco perchè abbiamo creduto di doverla adottare anche noi, pur vedendone le lacune, che speriamo vengano presto colmate da nuove ed esaurienti ricerche.

I risultati delle mie osservazioni si leggono nella seguente tabella (Tab. I):

TAB. I.

COGNOME dell' infermo	Malattia	Globuli rossi	Emo- globina	Valore globu- lare	Globuli bian- chi	Polin- cleari neu- trofil	Eosi- nofili	Baso- fili	Linfo- citi	Mono- nuc- li grossi	Forme li pas- saggio	Mielo- citi
Ingegnoli Raff.	Morbo di Banti e si- filide	2,448,000	40	0,81	3325	2193 (68%)	145 (4,5%)	—	819 (25,4%)	45 (1,4%)	7 (0,2%)	—
Bocchino	Morbo di Banti	3,800,000	70	0,92	4000	2284 (57,1%)	96 (2,4%)	8 (0,2%)	1421 (35,6%)	176 (4,4%)	39 (0,9%)	14 (0,3%)
Campanile Fr.	Splenome- galia da malaria cronica	3,260,000	50	0,76	1750	428 (24,5%)	17 (0,9%)	—	961 (55,5%)	295 (16,9%)	36 (2,1%)	—
Paoletti L.	splenom. da malar. cronica	2,750,000	50	0,80	2150	1523 (55,4%)	88 (3,2%)	2 (0,1%)	841 (30,6%)	214 (7,8%)	77 (2,8%)	5 (0,2%)
Graziano Andr.	splenom. con anem. e sifilide	3,900,000	68	0,87	3000	1644 (54,8%)	255 (8,5%)	—	855 (28,5%)	147 (4,9%)	42 (1,4%)	—

I casi da me esaminati appartengono : due alla malattia di *Banti*, due alla cachessia malarica, uno alla splenomegalia sifilitica.

L'esame del sangue ha fatto constatare in tutti oligocitemia, oligocromemia, leucopenia. Non ci fermiamo sui due primi fatti, oramai ben conosciuti e bene studiati nei loro dettagli; ma invece fermiamoci sulla leucopenia.

Nei casi di malattia di *Banti* la leucopenia è un reperto ordinario. Il merito di avervi richiamata su l'attenzione spetta senza dubbio al *Senator*, il quale, occupandosi, alcuni anni or sono, di questa malattia, pose tra i sintomi di essa la scarsità dei globuli bianchi, accanto alla scarsità dei globuli rossi e dell'emoglobina. Passando in rassegna la letteratura dei casi, pubblicati in Germania, che potevano ritenersi come malattia di *Banti*, ma che erano stati descritti con altro nome, egli trovò che il reperto della leucopenia era quasi costante; come pure quasi costante poteva dirsi la formola leucocitaria, in quanto che si notava una diminuzione più o meno considerevole dei polinucleari e un aumento corrispettivo dei mononucleari. Osservazioni analoghe a quelle di *Senator* furono fatte dopo da *Walko*, da *Breuer*, da *Hocke*, da *Micheli*, da *Kast*.

Lo stesso *Senator* osservava però (sebbene non potesse addurne le prove) che molto verosimilmente il reperto ematologico poteva non essere sempre identico nei diversi stadi della malattia, e che poteva forse variare in rapporto al miglioramento o peggioramento di essa.

Nei miei due casi di malattia di *Banti* si è osservata egualmente leucopenia, poichè la cifra dei leucociti non ha sorpassato i 4000 per mmc.; però in uno (*Bocchino*) si è avuta la formola leucocitaria caratteristica, consistente nell'aumentata percentuale dei mononucleari a scapito dei polinucleari; mentre nell'altro (*Ingegnoli*) la formola leucocitaria può considerarsi perfettamente normale, come avevano visto anche *Senator* e *Micheli*.

In uno degl'infermi (*Bocchino*) potei inoltre osservare

in modo caratteristico quello che era stato sospettato da *Senator*, cioè la modificazione del reperto ematologico nell'istesso individuo.

In fatti un mese dopo le prime osservazioni, senza che l'infermo avesse avuto emorragie o avessero agito altre cause di quelle notoriamente capaci d'influire sulla formola leucocitaria, potei osservare che, a digiuno, il numero dei leucociti era salito a 6500, col 71,1 % di polinucleari, l'1,9 % di eosinofili; il 0,24 % di basofili, il 23, 4 % di linfociti grossi e piccoli, il 2,2 % di grossi mononucleati, il 0,4 % di forme di passaggio, il 0,22 % di mielociti. L'esame ematologico, ripetuto alcuni altri giorni dopo, diede su per giù l'istesso risultato.

Le mie osservazioni riguardano anche due casi di splenomegalia da malaria cronica, con cachessia. Anche qui osservai leucopenia, che in uno di essi raggiunse un grado elevato (1750 gl. bianchi). La formola leucocitaria esprimeva una diminuzione dei polinucleari, che in uno degl'infermi fu notevolissima (fino al 24,5 %), un corrispondente aumento dei linfociti ed un discreto aumento dei grossi mononucleati e delle forme di passaggio.

Orbene questo reperto è stato frequentemente osservato nella malaria cronica (*Ketsch*, *Bignami* e *Dionisi*, *Bastianelli* ecc.); e non vale perciò la pena d'insisterci.

Infine nell'ultimo caso si trattava di splenomegalia sifilitica. Ora anche in questo caso potei constatare leucopenia, sensibile diminuzione della percentuale dei polinucleari neutrofilii, leggiero aumento dei linfociti, sensibile aumento degli eosinofili (8,5 %), appena leggermente aumentato il numero complessivo dei mononucleari e delle forme di passaggio (complessivamente 6,3 %).

Questo reperto ematologico non è il reperto ordinario della sifilide secondaria o tardiva, senza localizzazioni viscerali.

I sifilografi hanno lungamente discusso se nella sifilide il numero dei globuli bianchi sia normale o superiore alla nor-

ma; ma la maggior parte di essi sembra accordarsi nel ritenere frequente una leggiera iperleucocitosi, sopra tutto in rapporto all'insorgere di eruzioni cutanee o di adenopatie specifiche (*Rille*, *Konried* e *Neumann*, *Sorrentino*, *Verrotti* ecc.). Nessuno parla di leucopenia.

Relativamente alla formola leucocitaria, vi è pochissimo accordo fra i diversi ricercatori, probabilmente pel fatto che essi hanno osservato sifilitici con manifestazioni diverse; così *Rille*, *Antse* e *Riller* credono che aumentino i linfociti, i grossi mononucleari e le forme di passaggio, mentre *Bieganski*, *Reis* e *Iawein* pensano che aumentino solo i linfociti, e *Radaelli* crede che anche i polinucleari possano aumentare nelle forme gravi.

Ma un punto sul quale sembrano maggiormente accordarsi i sifilografi è l'aumento delle cellule eosinofile. *Canon*, *Rille*, *Radaelli*, *Olivari* hanno insistito sulla frequenza della eosinofilia nei sifilitici.

Ed anche nell'infermo *Graziano* la eosinofilia era evidente (8,5 %); come pure la si poteva riconoscere, sebbene meno pronunziata, nell'altro infermo sifilitico *Ingegnoli*.

Ora bisogna domandarsi: in che modo si modifica la formola leucocitaria nella leucopenia?

Se noi esaminiamo obbiettivamente i nostri casi, troviamo che in 4 infermi la percentuale dei polinucleari è più o meno fortemente diminuita, e solo di uno (*Ingegnoli*) si può dire quasi normale.

Questo fatto è stato constatato da tutti gli osservatori e costituisce, si può dire, il reperto ordinario del sangue leucopenico. Credo però opportuno di rammentare che se il fatto è frequentissimo, non lo si deve per altro ritenere costante.

In fatti, come si è visto, in uno dei miei casi i rapporti tra le diverse forme di leucociti si mantenevano normali; e lo stesso avevano visto *Senator* e *Micheli*.

Credo che sia difficile additare le cause di queste eccezioni, quando negl'infermi non agiscano stimoli capaci di eccitare le funzione midollare (emorragie, infezioni acute ecc.). *Decastello* ed *Hofbauer*, dopo avere esaminata la formola leu-



cocitaria in molti casi di leucopenia di diversa etiologia (anemia perniciosa, clorosi, pseudoleucemia ecc.) dichiarano che in tutti i casi di anemia non complicati da affezioni glandolari la diminuzione della percentuale dei polinucleari e l'aumento della percentuale dei linfociti sono un fatto costante; mentre che nelle anemie complicate da affezioni delle ghiandole linfatiche o della milza, i rapporti percentuali tra queste forme di leucociti sono variabili.

Io non ho esperienza personale per giudicare se il principio stabilito da *Decastello* ed *Hofbauer* è sempre esatto; ma mi limito a dire che anche nei casi miei, in quelli di *Senator* e in quelli di *Micheli*, nei quali vi era un grosso tumore di milza, la diminuzione percentuale dei polinucleari neutrofili fu la regola e la mancata diminuzione si avverò solo eccezionalmente.

A lato alla diminuzione dei polinucleari neutrofili si suole osservare, nei casi di leucopenia, un aumento della percentuale dei linfociti. Questo aumento dei linfociti è reale o soltanto apparente?

E' molto facile dimostrare che (almeno nei miei casi) esso è apparente; ed in fatti, calcolando che nel sangue degli individui normali, sono contenuti da 6500 a 9000 leucociti, di cui il 25 0/10 all'incirca è di linfociti, si deve ritenere che le cifre assolute dei linfociti normalmente debbono oscillare fra 1835 e 2250. Ora, se si dà un'occhiata alla tabella, si può vedere che in tutti e cinque i miei infermi le cifre assolute dei linfociti si sono mantenute costantemente al di sotto delle cifre normali. Possiamo dunque concludere che nei nostri infermi erano diminuiti tanto i polinucleari quanto i linfociti, però questi ultimi molto meno dei primi.

Ma un altro fatto merita di essere rilevato, ed è la presenza di mielociti nel sangue di due infermi (il 2° e il 4°). Queste cellule, com'è noto, non si trovano mai nel sangue circolante d'individui normali. Nel sangue dei malarici cronici sono state viste assai di rado (*Marchiafava* e *Bignami*), e

nel sangue degl'individui affetti da malattia di Banti non sono state viste mai (*Micheli*).

Nel sangue dei miei infermi si trovavano in una proporzione piccolissima, ed infatti bisognava scorrere parecchi preparati prima di trovarne un esemplare.

Un'ultima considerazione vi è da fare, ed è la seguente: la formola leucocitaria nei nostri casi ha risentito l'influenza dei due fattori etiologici a cui si doveva la splenomegalia; cioè della malaria e della siflide; ed in fatti nei due malarici si osservò la più alta percentuale di grossi mononucleari, e nei due sifilitici la percentuale più alta di cellule eosinofile.

Le diverse leucocitosi nei leucopenici. A me sembrò non privo d'interesse di studiare di proposito se nei leucopenici riusciva di provocare le diverse leucocitosi così facilmente e con gli stessi caratteri che negl'individui non leucopenici.

La questione mi pareva interessante non solo dal punto di vista pratico e clinico, ma anche dal punto di vista della natura della leucopenia.

Tale studio, che io mi sappia, non è stato fatto di proposito da nessuno. Noi conosciamo molto poco sulla maniera di comportarsi degli organi leucopoietici nel corso delle malattie caratterizzate da leucopenia; ed anche il *Dominici* non ha molto lamentava tale lacuna. A me è sembrato che lo studio delle leucocitosi in tali casi possa contribuire ad illustrare siffatta questione.

Le cause capaci d'indurre una leucocitosi nell'uomo sono, com'è noto, parecchie: la digestione, alcuni farmaci (salicilato di sodio, fenacetina, antipirina ecc.), i vescicanti, le suppurazioni, le emorragie, le malattie infettive, le intossicazioni ecc.

Poichè di queste diverse leucocitosi solo alcune sono provocabili a volontà nell'uomo, io non ho potuto studiarle tutte in tutti gl'infermi; quelle che ho avuto l'opportunità di studiare sono le seguenti: la leucocitosi digestiva, quella da veseicante, quella da emorragia, quella da suppurazione.

1. *Leucocitosi digestiva.* Essendo nota l'importanza della somministrazione di sostanze albuminoidi e specialmente della

carne nella produzione della leucocitosi digestiva, mi attenni costantemente alla norma di sottoporre l'infermo, nel giorno della osservazione, ad una dieta mista, somministrandogli anche un abbondante pezzo di carne (pastina in brodo, pane, carne, vino).

La quantità normale di leucociti veniva stabilita in ciascun infermo, mediante esame del sangue fatto la mattina, verso le 10, dopo che l'infermo era rimasto digiuno per 15-16 ore.

A cominciare da 1 ora dopo il pasto, venivano fatti altri 2-3 esami fino a 5-6 ore dal pasto medesimo. Io non riferirò qui che le cifre più alte trovate nei singoli infermi.

Ecco i risultati ottenuti (tab. II):

TAB. II.

COGNOME dell'infermo	Malattia	Globuli bianchi	Polinuc- li neutrofili	Eosino- fili	Basofili	Linfociti	Mononu- cleari grossi	Forme di pass.	Mielociti	Osservazioni
Ingegnoli R.	Morbo di Banti e sifilide	2630	1818 (67, 6%)	129 (4,8%)	—	699 (25, 0%)	26 (1,0%)	18 (0,70%)	—	A digiuno
		3124	2436 (78, 0%)	137 (4,4%)	—	587 (17, 2%)	22 (0,71%)	29 (0,95%)	—	Dopo il pasto
Bocchino	Morbo di Banti	3700	2000 (56, 8%)	62 (1,7%)	13 (0,35%)	1383 (37, 4%)	125 (3,4%)	25 (0,70%)	13 (0,35%)	A digiuno
		4500	2907 (64, 6%)	63 (1,4%)	6 (0,15%)	1335 (31,01%)	108 (2,4%)	19 (0,43%)	20 (0,45%)	Dopo il pasto
Campanile Fr.	Splen- omegalia da mala- ria cron.	1850	486 (27, 03%)	11 (0, 65%)	—	973 (54,16%)	304 (16,9%)	18 (1,01%)	—	A digiuno
		2000	468 (23, 40%)	30 (1,5%)	—	1160 (58, 0%)	316 (15,8%)	8 (0,4%)	—	Dopo il pasto
Paoletti L.	Splen- omegalia da mala- ria cron.	2650	1460 (55, 1%)	77 (3,3%)	5 (0, 2%)	812 (30, 7%)	209 (7,9%)	63 (2,4%)	4 (0,17%)	A digiuno
		3120	1631 (52, 3%)	90 (2,9%)	—	1210 (38, 8%)	89 (2,9%)	59 (1,9%)	9 (0,31%)	Dopo il pasto
Graziano A.	Splen- omegalia con ane- mia e si- filide	3000	1644 (54, 8%)	255 (8,5%)	—	853 (28, 5%)	147 (4,9%)	42 (1,4%)	—	A digiuno
		2800	1808 (64, 5%)	215 (7,7%)	—	437 (19,20%)	159 (5,7%)	75 (2,7%)	—	Dopo il pasto

Se noi esaminiamo i risultati esposti nella precedente tabella, troviamo che su cinque infermi, in quattro si è avuto un leggiero aumento di globuli bianchi nell'acme della digestione; in uno invece (Graziano) si è avuta una leggiera diminuzione.

L'aumento ha oscillato da un minimo di 200 leucociti per mmc. (nel 3.^o infermo) ad un massimo di 800 leucociti (nel 2.^o infermo); la diminuzione è stata poi quasi insignificante (200 leucociti per mmc.). In tutti i casi però, malgrado l'aumento, la cifra dei leucociti non ha mai raggiunto neanche il minimo che si osserva negl'individui normali (6000 leucociti per mmc.).

Come intendere questi risultati?

Innanzi tutto bisogna tener presente che la conta dei leucociti dà luogo a delle cause di errore, le quali non sono tutte evitabili, anche usando quegli accorgimenti tecnici che sono stati consigliati da parecchi Autori.

L'*Hayem* ammetteva che queste cause di errore potessero dare oscillazioni del 20 %₁₀, e lo stesso su per giù ammise il *Poggi*; *V. Ascoli* ridusse invece queste oscillazioni a circa il 10-14 %₁₀.

Ora se consideriamo le oscillazioni che il numero dei leucociti ha subito nei nostri infermi, troviamo che questo numero è aumentato rispettivamente del 16 %₁₀, del 21 %₁₀, dell'11 %₁₀, del 15 %₁₀ nei primi 4 infermi, ed è diminuito del 6 %₁₀ nel 5.^o infermo. Tutte queste variazioni potrebbero rientrare fra le oscillazioni dipendenti dalle ordinarie cause di errore.

Le variazioni dipendenti dalla leucocitosi digestiva, per consenso unanime, raggiungono percentuali più elevate. *Schultz* trovò in media un aumento del 36 %₁₀, *Reinert* del 28 %₁₀; *Ascoli* V. calcolò un aumento medio del 33 %₁₀. Solo nei cani furono trovati valori molto più alti dal *Pohl* (il 78 %₁₀).

Sicchè, giudicando alla stregua di queste cifre, noi dovremmo dire che le oscillazioni del numero dei leucociti nel periodo digestivo sono comprese nei limiti delle oscillazioni

fisiologiche. I fenomeni fisico-chimici della digestione sarebbero rimasti dunque senza effetto sugli organi leucopoietici dei nostri infermi.

Tale conclusione non ci dovrebbe sorprendere: la mancanza della leucocitosi digestiva è stata notata in parecchi stati morbosì, e più specialmente nei casi di grande scadimento dello stato generale (*Ascoli V.*); e i nostri infermi si trovavano per l'appunto in tale stato.

Tuttavia a me pare che una simile conclusione non si possa trarre con sicurezza nei nostri casi. Infatti è vero che l'aumento dei leucociti è meschino; è vero che, malgrado l'aumento, la cifra dei leucociti non ha raggiunto neanche il minimo delle cifre normali; è vero quindi che non si ha il dritto di parlare di vera iperleucocitosi digestiva, quale si osserva negl'individui normali; ma non è men vero che il lavoro digestivo ha turbato il così detto equilibrio leucocitario. Così nel 1°, nel 2° e nel 5° infermo si ebbe una evidente polinucleosi neutrofila; mentre che nei due casi di malaria si determinò invece il fenomeno opposto, cioè aumento dei linfociti e lieve diminuzione dei polinucleari.

Se dunque si turbò l'equilibrio leucocitario in tutti gl'infermi, vuol dire che i fenomeni digestivi non rimasero senza azione sui globuli bianchi o, se si vuole, sugli organi leucopoietici.

Una lieve polinucleosi digestiva è stata notata anche negl'individui sani da *Ascoli*.

Relativamente al fenomeno osservato nei malarici, vi è da osservare che la diminuzione dei polinucleari fu soltanto apparente, anzi in uno dei due casi vi fu leggiero aumento di essi. All'opposto l'aumento dei linfociti fu reale e fu abbastanza notevole. Se questo fenomeno accada abitualmente nei malarici cronici, o se sia stato un fatto accidentale, io non saprei dire in questo momento.

Sicché, in conclusione, *sembra a me più conforme ai fatti obiettivamente osservati, il concludere che il lavoro della digestione ha esercitata la sua influenza sui leucociti o sugli organi*

leucopoietici anche nei leucopenici ; però tale azione è così poco accentuata, che ad un esame superficiale la si giudicherebbe addirittura inesistente.

Prima di chiudere questo argomento, debbo aggiungere un ultimo fatto, ed è il seguente :

In uno dei nostri infermi (Bocchino) la leucopenia, per circostanze che non mi riuscì di poter valutare, si corresse. Or bene, ripetuta la prova della leucocitosi digestiva in questo secondo periodo, si ebbe una reazione completamente normale, sebbene le condizioni generali dell'infermo non fossero affatto migliorate. E parimenti, somministrando a questo infermo delle acque aromatiche, le quali, come si sa, hanno il potere di eccitare la leucocitosi, questa si determinò precisamente come negli individui sani.

I dettagli si leggono nel seguente specchietto .

TAB. III.

Giorno della ricerca	Numero dei leucociti	Polinucleari neutrofili (%)	Eosinofili %	Basofili %	Linfociti %	Grossi mono- nucleari %	Forme di pas- saggio %	Mielociti %	Osservazioni
22 aprile	4000	57,1	2,4	0,2	35,6	4,4	0,98	—	A digiuno
29 maggio	6500	71,1	1,9	0,24	23,4	2,2	0,4	0,22	A digiuno
29 maggio	9690	70,7	1,4	—	23,2	3,2	0,85	0,88	Dopo il pasto
31 maggio	9200	79,4	0,89	—	14,7	3,9	0,65	0,27	Dopo la sommi- nistrasione di ac- que aromatiche (a digiuno)

Se fosse lecito concludere da una sola osservazione, noi dovremmo dire che il torpore della leucocitosi digestiva che si osserva nei leucopenici, non dipende tanto dallo stato generale cachettico degli infermi, quanto dalle speciali condizioni che sostengono la leucopenia.

II. *Leucocitosi da vescicanti.* È merito della scuola del prof. Maragliano di aver dimostrata l'esistenza di una leucoci-

tosì da vescicante: *Devoto* e *Valvassori* dimostrarono che, applicando un grosso vescicante cantaridato sulla cute, si determina con grande frequenza nel sangue circolante una leucocitosi notevole, dovuta soprattutto all'aumento dei polinucleari neutrofili. *Zollikofer*, nella Clinica di *Sahli*, arrivò a conclusioni identiche. Stimai perciò opportuno di provocare anche io in alcuni dei miei infermi una simile leucocitosi.

Ecco come procedevo: La mattina a digiuno facevo l'esame del sangue; la sera, alle ore 19, veniva applicato sulla pelle dell'addome un empiastro cantaridato della superficie di 12 cmq. La mattina seguente, 13-14 ore dopo l'applicazione del vescicante, mentre l'infermo era a digiuno, veniva ripetuto l'esame del sangue; poi veniva incisa la bolla e medicata con polvere di aiolo.

In tal modo evitavo i turbamenti dovuti alla digestione, che avevano giustamente preoccupato anche *Zollikofer*.

I risultati ottenuti si leggono nel seguente specchietto. (tab. IV).

TAB. IV.

COGNOME dell'infermo	Malattia	Globuli bianchi	Polinuc- leari neutrof.	Eosino- fili	Basofili	Linfociti	Mononu- cleari grossi	Forme di pass.	Mielociti	Osservazioni
Ingegnoli R.	Malattia di Banti e sifilide	2600	1695 (65,6%)	127 (4,9%)	—	707 (27,2%)	46 (1,8%)	13 (0,5%)	—	Prima del vescicante
		4000	2964 (74,1%)	136 (3,4%)	—	848 (21,2%)	28 (0,7%)	13 (0,34%)	—	Dopo
Campanile Fr.	Spleno-me- galia ma- larica	1850	518 (28,0%)	11 (0,6%)	—	1015 (54,9%)	275 (14,9%)	56 (4,7%)	—	Prima del vescicante
		2330	83 (34,9%)	7 (0,31%)	9 (0,4%)	1093 (46,9%)	298 (12,8%)	93 (4%)	4 (0,20%)	Dopo
Paoletti L.	Spleno-me- galia ma- larica	2600	1474 (56,7%)	85 (3,3%)	5 (0,20%)	832 (32,0%)	192 (17,4%)	26 (1,0%)	—	Prima del vescicante
		3700	2127 (57,5%)	81 (2,2%)	—	1076 (29,09%)	231 (6,25%)	62 (1,7%)	15 (0,42%)	Dopo

Come si può agevolmente vedere dalla tabella su riportata, si è avuto in tutti gl' infermi un aumento dei leucociti per opera del vescicante, e l'aumento è stato considerevole: rispettivamente del 37 0/0, del 20 0/0, del 29 0/0; cioè si è mantenuto al di sopra dei limiti di errore della conta dei leucociti. I miei risultati vanno dunque completamente d'accordo con quelli ottenuti dai precedenti osservatori. Ad ogni modo l'aumento dei leucociti non è stato tale da correggero la leucopenia: il più alto valore si è avuto nel 1° infermo ed è stato di 4500; un numero di leucociti che rientra ancora nei limiti della leucopenia.

Uno speciale riguardo merita la formola leucocitaria in questa forma di leucocitosi.

Innanzi tutto è da notare un aumento bene apprezzabile dei leucociti polinucleari, che fu all'incirca dell'8-9 0/0. *Devoto* e *Valvassori*, *Zollikofer* e *Memmi* osservarono altrettanto in individui non leucopenici. Anche i linfociti sono aumentati, sebbene in proporzione molto minore. Grande importanza clinica è stata attribuita al modo di comportarsi dei leucociti eosinofili.

Alcuni anni or sono *Roger* e *Josué* affermarono che il vescicante esercitava un'azione stimolante sul midollo delle ossa, provocando la fuoruscita di elementi midollari diversi, a seconda che gl'individui erano sani o affetti da malattie tossi-infettive. La diversa proporzione di questi elementi nel liquido della bolla sarebbe stata, secondo essi, un indizio prezioso della maniera di reagire dell'organismo ammalato alle diverse infezioni. Ora specialmente i leucociti eosinofili avrebbero fornito quesii criteri preziosi, perchè, secondo *Roger* e *Josué*, negl'individui normali il liquido della bolla avrebbe contenuto una forte percentuale di eosinofili, mentre negl'individui affetti da malattie infettive tale percentuale sarebbe molto bassa, fino ad arrivare allo zero. Queste osservazioni furono confermate da *Humbert*; ma le concordi ricerche di *Germani* e di *Memmi* hanno tolto loro qualsiasi valore clinico; e *Germani* fa notare opportunamente che, se mai si vuol dare

un significato alla diversa percentuale delle cellule eosinofile, è più semplice e più corretto di andarle a contare nel sangue, anziché nel liquido del vescicante.

Per tali ragioni io credetti inutile di fare la conta delle diverse qualità di leucociti anche nel liquido del vescicante.

Orbene dalla tabella su riportata si può vedere che nei miei infermi la percentuale delle cellule eosinofile del sangue è costantemente diminuita; ma, se invece si calcola il numero assoluto degli eosinofili, si può constatare che esso o è quasi insensibilmente cresciuto (nel 1° infermo) o è diminuito leggermente (nel 2° e nel 3° infermo).

Ma probabilmente si tratta di oscillazioni prodotte dalle cause di errore della tecnica, di cui non si deve tener conto. In ogni caso credo si possa dire che al considerevole aumento dei leucociti polinucleari non ha corrisposto l'aumento degli eosinofili, il cui numero è rimasto su per giù lo stesso.

Risultato perfettamente identico ebbe *Zollukofer*, il quale valutò il numero assoluto dei leucociti, e trovò che questo o rimaneva lo stesso o aveva una leggiera tendenza a diminuire.

Anche il *Memmi* trovò che la percentuale degli eosinofili, dopo il vescicante, diminuiva; ma non avendo calcolato il numero totale dei leucociti, non si può dire se tale diminuzione fu reale o apparente.

III. *Leucocitosi da suppurazione.* Una delle cause capaci di stimolare più fortemente la leucocitosi è, come si sa, la suppurazione.

Ora, per caso, in uno dei miei infermi, in seguito ad una lieve lesione di continuo, si stabilì un processo suppurativo all'arto inferiore destro.

L'infermo (Campanile) presentava un grosso ascesso alla regione su detta, quando gli praticai, a digiuno, l'esame del sangue.

Il risultato fu il seguente (tab. V):

TAB. V.

Num. dei globuli rossi	Emoglobina	Valore glo- bulare	Globuli bian.	Polinucleari neutrofili	Pol. eosi- nofili	Pol. baso- fili	Linfociti	Grossi mono- nucleari	Forme di passaggio	Mielociti
3,572,000	50	0,69	2,330	1425	4		803	95	32	
				(61,2° ₁₀)	(0,2° ₁₀)	—	(34,5° ₁₀)	(4,1° ₁₀)	(1,4° ₁₀)	

L'ascesso fu inciso dopo altri 8 giorni: alcuni giorni dopo praticai l'esame del sangue, il quale mostrò che la cifra dei leucociti si era abbassata a 1500 per mmc.

Se si paragonano i valori su riferiti con quelli trovati prima che l'infermo cominciasse ad avere la suppurazione, si possono notare i seguenti particolari: la quantità totale dei leucociti è leggermente cresciuta, il numero dei polinucleari neutrofili è aumentato considerevolmente e viceversa è diminuito il numero dei linfociti e dei grossi mononucleari.

Però evidentemente l'aumento dei leucociti è appena sensibile, tanto che non si esce dai limiti più bassi di una leucopenia; e il numero dei polinucleari, per quanto cresciuto, non raggiunge neanche i più bassi limiti delle cifre normali.

IV. *Leucocitosi da emorragia.* Le emorragie piuttosto profuse sogliono, com'è noto, essere seguite da una leucocitosi che dura alcuni giorni. Poichè due degl'infermi da me studiati andarono incontro ad emorragie nasali e gengivali di una certa importanza, volli vedere come si modificava in essi la formola leucocitaria dopo tali emorragie.

Il 1° infermo, affetto da malattia di Banti e sifilide, andò soggetto ad una discreta emorragia dal naso e dalla bocca, e perdette all'in circa, in tutto, 200 cc. di sangue.

L'altro infermo era un malarico (Campanile): anche lui andò soggetto ad un'emorragia nasale e perdette poco più di un centinaio di centim. cub. di sangue.

In tutti e due gl'infermi, l'esame del sangue fu fatto il giorno seguente all'emorragia, a digiuno.

Ecco qui i risultati ottenuti: (tab. VI.)

TAB. VI.

Cognome dell'infermo	Num. dei leucociti	Polinucle. neutrofili	Eosinofili	Basofili	Linfociti	Grossi mononucle.	Forme di passaggio	Mononucleat. granul.
Ingegnoli	5400	4144 (82,3° ₁₀)	36. (0,7° ₁₀)	—	567 (10,5° ₁₀)	33 (0,62° ₁₀)	20 (0,38° ₁₀)	—
Campanile	4200	2150 (51,2° ₁₀)	11 (0,27° ₁₀)	—	1632 (40,3° ₁₀)	289 (6,9° ₁₀)	54 (1,3° ₁₀)	—

Dalla tabella su riferita si può vedere che in tutti e due gl'infermi l'emorragia ha avuto per effetto di aumentare considerevolmente il numero dei leucociti, in maniera più energica degli altri agenti da me sperimentati; è notevole inoltre che in tutti e due i casi si è avuto un considerevole elevamento del numero dei polinucleari; ed è quasi esclusivamente sul conto di questi ultimi che bisogna mettere l'aumento dei leucociti che abbiamo osservato.

Nella letteratura esistono alcune altre osservazioni simili. In un caso di *Hocke*, dopo un'imponente emorragia, la cifra dei globuli bianchi, che era bassa, si elevò fino a 58,000; e la formola leucocitaria si modificò profondamente, poichè aumentò di molto la percentuale dei polinucleari neutrofili, mentre prima prevalevano i linfociti. Anche *Walke* vide aumentare di molto la cifra dei leucociti in un leucopenico, dopo una violenta e mortale ematemesi.

Kast e *Gütig* ed altri ricercatori osservarono spesso una

leucocitosi notevole, dopo un' emorragia, in tifici che prima presentavano leucopenia.

Faradizzazione della milza. Il *Kelsch*, fin dal 1875, aveva osservato che se si faradizzava la milza di individui malarici, cachettici, con leucopenia e grande tumore di milza, si aveva un aumento transitorio del numero dei leucociti del sangue, con una transitoria diminuzione del volume della milza.

A me parve opportuno di ripetere l'esperimento del *Kelsch*, non solo per vedere se anche nei miei infermi si aveva questa speciale forma di leucocitosi, ma anche per vedere come si modificava la formola leucocitaria del sangue, cioè per vedere quali specie di leucociti la milza ammalata versava nel circolo sanguigno. E, per fare una controprova, pensai anche di aspirare direttamente il sangue dalla milza e di ricercarvi la formola leucocitaria.

Ecco come procedevo :

La mattina, a digiuno, facevo l'esame del sangue ; subito dopo applicavo la corrente faradica sulla milza degli ammalati per 20 minuti primi, e precedevo di nuovo all' esame del sangue.

In un altro giorno poi, sempre a digiuno, aspiravo il sangue dalla milza.

Le ricerche furono fatte sui primi tre infermi ;

Ecco i risultati ottenuti (tab. VII):

TAB. VII.

COGNOME dell'infermo	Malattia	Num. dei globuli bianchi	Polin- cleari neutrof.	Eosino- fili	Basofili	Linfociti	Mononu- nucleari grossi	Forme di pass.	Mielociti	Osservazioni
Jugegnoli	Malattia di Banti e sifilide	2100	1310 (62,4%)	109 (5,2%)	—	525 (29,8%)	44 (2,1%)	9 (0,43%)	—	Prima della faradizzaz. Dopo
		3785	1559 (41,2%)	177 (4,7%)	—	1994 (52,7%)	52 (1,4%)	12 (0,31%)	—	
Campanile	Spleno- galia malarica	1230	357 (29,1%)	5 (0,42%)	1 (0,12%)	664 (54,6%)	152 (12,4%)	50 (4,1%)	—	Prima della faradizzaz. Dopo
		2060	374 (18,2%)	7 (0,3%)	—	1437 (69,8%)	210 (10,2%)	28 (1,4%)	—	
Paoletti	Spleno- galia malarica		12,9%	0,51%	0,20%	76,4%	8,2%	0,84%	0,76%	Sang. milza
		2980	1590 (58,2%)	41 (1,4%)	4 (0,15%)	989 (33,2%)	193 (6,5%)	20 (0,68%)	4 (0,14%)	Prima della faradizzaz. Dopo
		3990	1580 (39,6%)	47 (1,2%)	—	2130 (53,4%)	207 (5,2%)	27 (0,70%)	15 (0,40%)	
			8,7%	1,01%	0,33%	84,66%	4,0%	—	1,3%	Sang. milza.

Se si dà uno sguardo alla tabella, si può vedere che la faradizzazione della milza ha prodotto in tutti e tre gl'infermi un considerevole aumento dei leucociti, così come aveva osservato anche il *Kelsch*. È importante osservare però che la formola leucocitaria non è rimasta invariata: in tutti e tre gli infermi costantemente si è avuto uno spiccato aumento della percentuale dei linfociti ed una corrispondente diminuzione della percentuale dei polinucleari. Questa diminuzione in realtà non è che apparente: se si leggono le cifre assolute delle diverse qualità di globuli bianchi, si può constatare che i polinucleari sono rimasti invariati, e l'aumento dei leucociti nel sangue è dovuto quasi esclusivamente all'aumento dei linfociti. Le altre specie di leucociti non hanno presentato oscillazioni degne di nota.

Una particolarità non mi pare di dovere trascurare, ed è questa: che, fra i polinucleari neutrofili osservati dopo la faradizzazione, si notavano dei polinucleari piccoli, della grandezza di un globulo rosso; e fra i linfociti prevalevano in modo preponderante i linfociti piccoli, dei quali alcuni avevano un diametro inferiore a quello di un globulo rosso.

Questo reperto pare a me che abbia una singolare importanza, specialmente se lo si paragona a quello ottenuto, studiando il sangue attinto direttamente dalla milza. Infatti anche nel sangue della milza ho potuto vedere che fra i leucociti neutrofili ve n'erano alcuni piccoli, e fra i linfociti ve n'erano molti piccolissimi, simili a quelli riscontrati nella massa sanguigna.

Il fatto di non aver trovato tali elementi in così notevole proporzione nel sangue dell'infermo, nei saggi precedenti alla faradizzazione della milza, dimostra che tali elementi furono versati in circolo dalla milza stimolata alla contrazione dalla corrente faradica: vi fu dunque un'invasione nel torrente circolatorio di leucociti risiedenti nella milza, e fu questa invasione che fece aumentare sensibilmente il numero dei leucociti. E poichè la milza è un organo eminentemente linfopoietico, versò nel sangue circolante a preferenza ed in gran numero

piccoli linfociti. Così ci rendiamo conto perfettamente della natura della leucocitosi prodotta dalla faradizzazione della milza.

Esaminiamo ora il reperto ematologico del sangue attinto direttamente dalla milza:

Tanto nell' uno che nell' altro infermo, si notava una grande prevalenza di linfociti, con una piccola percentuale di polinucleari. I mielociti erano più abbondanti che nel sangue circolante; come pure era più facile incontrare globuli rossi nucleati (normoblasti e megaloblasti), di cui qualcuno era in evidente fase cariocinetica. Infine riusciva di riconoscere qualche grosso cariofago.

L'esame diretto del sangue della milza permetteva dunque di riconoscere più agevolmente che non l' esame del sangue circolante la presenza di alcuni elementi patologici, che hanno una grande importanza nello studio dei fenomeni di cui ci occupiamo. Essendo capitato quest'anno un altro caso di enorme tumore di milza da malaria, accompagnato da leucopenia, volli controllare il reperto da me ottenuto nei precedenti infermi, e posso dire che il reperto è stato del tutto identico: anche in questo terzo caso, il sangue della milza lasciava notare alcuni polinucleari piccoli e poi un numero di mielociti e di globuli rossi nucleati abbastanza più elevato di quello che non si vedeva nel sangue circolante.

La presenza dei polinucleari neutrofilii ed eosinofili piccoli o nani, come li chiama lo *Spilling*, è stata constatata nel sangue nelle diverse forme di anemia ed anche nella leucemia. Ad essi non è stato attribuito alcun significato speciale.

Ben altra importanza hanno invece i mielociti e i globuli rossi nucleati. Questi elementi, che non si trovano mai nel sangue né nella milza d' individui sani, adulti, sono sempre espressione di un fatto patologico, cioè della così detta reazione midollare dell'organismo.

Proprietà del siero di sangue dei leucopenici. Non mi sembrò privo d'importanza di studiare le proprietà del siero di sangue di alcuni degl' infermi esaminati, sopra tutto in rap-

porto all'esistenza di sostanze agglutinanti, emolitiche e leucolitiche. La presenza di emolisine e specialmente di leucolisine nel siero di questi ammalati avrebbe potuto portare una luce nuova sulla patogenesi dell'anemia e della leucopenia.

La tecnica adoperata per la ricerca delle agglutinine e delle emolisine è quella che oramai viene universalmente adoperata da tutti. Facevo una sospensione al 5 % di globuli rossi di diversi infermi degenti in clinica con la soluzione clorodica 0,9 %, e poi ne prendevo un'ansa e la mescolavo ad un'ansa di siero diversamente diluito con la soluzione di cloruro di sodio, ed osservavo a goccia pendente se si produceva agglutinamento. Poi mettevo in un tubetto 2 cc. della suddetta sospensione di globuli rossi e vi aggiungevo dosi crescenti di siero, indi mettevo il tubetto nella stufa e dopo 2 ore lo mettevo in un ambiente freddo, fino al giorno seguente; allora vedevo se era accaduta emolisi.

Molto più difficile era la ricerca di possibili leucotossine o leucolisine.

La loro presenza si poteva infatti dimostrare nei modi seguenti: 1.) o studiando a fresco l'azione del siero sui globuli bianchi; 2.) o studiandola nei preparati disseccati e colorati, dopo alcune ore di contatto del siero coi globuli bianchi; 3.) o mettendo a contatto sangue e siero in un tubetto sterile, e facendo a più riprese la conta dei leucociti contenuti in tale miscela.

I due primi metodi furono adoperati dal *Funk* e dal *Molon*, per studiare l'azione dei sieri leucolitici artificialmente ottenuti; e dal *Micheli*, per uno scopo identico al mio. L'ultimo metodo non è stato mai impiegato per la ricerca di leucolisine, esso è l'antico metodo proposto dal *Maragliano* per saggiare il potere che ha il siero di alterare e distruggere i globuli rossi. A me sembrò che questo metodo, che servì al *Maragliano* e al *Castellino* per studi rimasti memorabili nella storia dell'ematologia, potesse rendere utili servigi anche nella questione della quale mi occupavo, e perciò pensai di valermene.

Quest'ultimo metodo presentava però un inconveniente, ed era questo: poichè i sieri da me sperimentati possedevano un debole potere agglutinante, qualche tempo dopo la miscela, il sangue si agglutinava e non era quindi possibile alcuna conta. Per ovviare a tale inconveniente, avevo cura di usare il siero diluito di tanto da annullare il potere agglutinante.

Ecco ora i dettagli della tecnica: Facevo una sospensione di sangue al 5 % con soluzione di cloruro di sodio 0,9 %, poi ne mettevo 0,5 cc, in un tubetto sterilizzato di piccolo calibro e vi aggiungevo dosi variabili di siero diluito; e lasciavo stare nella stufa per due ore.

Ogni quarto d'ora attingevo da questa miscela, ben mescolata, per fare la conta dei leucociti.

Qualche altra volta facevo più semplicemente così: con la pipetta ordinaria del contaglobuli aspiravo il sangue di un malato fino al segno 1 e poi aspiravo il siero diluito fino al segno 101; poi mescolavo e facevo la conta, che ripeteva dopo mezz' ora, dopo avere ben rimescolata la miscela.

Intanto parallelamente determinavo con un'altra pipetta il numero dei leucociti dell'istesso individuo, servendomi del menstruo che si adopera ordinariamente per tali ricerche (soluzione di cloruro di sodio al 3 %). Se il siero avesse avuto proprietà leucolitiche, avrei trovato differenze bene apprezzabili fra queste due contemporanee determinazioni, ed avrei dovuto trovarne anche nelle successive conte fatte sul sangue lasciato a contatto col siero.

Inoltre, per fare un'altra controprova, adoperavo in due determinazioni parallele, una volta il siero diluito e sottoposto all'azione della temperatura di 56° per mezz' ora, ed un'altra volta lo stesso siero egualmente diluito e non sottoposto all'azione della temperatura di 56°. Poichè la temperatura di 56° distrugge le leucolisine, io avrei dovuto trovare una sensibile differenza nel numero dei leucociti nelle due conte.

L'esame a goccia pendente e quello coi preparati colorati lo facevo senza diluire il siero; poichè l'agglutinamento dei

globuli rossi non impediva di vedere il contegno dei globuli bianchi.

Mentre ero per ultimare le presenti ricerche, ebbi notizia di un altro metodo, proposto e attuato da *Christian*, nella Clinica di *Krehl*, *Christian*, per saggiare se un siero ha potere leucotossico, propone di vedere se, dopo il contatto coi globuli bianchi, questi perdono i loro movimenti ameboidi.

È un metodo spiccio; ma, tenuto conto del fatto che non tutti i leucociti hanno movimenti ameboidi, non mi pare che sia un metodo più esatto di quelli che ho citato più sopra.

Credo inutile riferire minutamente i risultati delle numerose e pazienti osservazioni fatte comparativamente coi tre metodi su esposti, nei primi tre infermi; riferirò soltanto, succintamente, i risultati ottenuti.

Il siero dell' infermo I agglutinava il sangue di parecchi altri ammalati degenti in Clinica (affetti rispettivamente da sclerosi a placche, polinevrite, carcinoma gastrico, pleurite tubercolare, poliorromenite, catarro gastrico, cianosi congenita, nefrite parenchimale) nella proporzione massima di 1:6. Il siero era completamente sprovvisto di potere isolitico.

Il siero dell' infermo II aveva un leggerissimo potere iso-agglutinante, che scompariva con la diluizione di 1:4 ed un potere auto-agglutinante, che scompariva con la diluizione di 1:7.

Non aveva affatto azione emolitica.

Il siero dell' infermo III aveva anch' esso un debole potere agglutinante, nella proporzione di 1:5, ma non aveva potere emolitico.

Questi risultati concordano con quelli ottenuti da *Micheli*, il quale, nei suoi casi trovò anche lui assente il potere emolitico, ma constatò il potere agglutinante, sebbene in proporzioni più elevate che nei casi miei (fino alla diluizione di 1:30).

La presenza di leucolisine nel siero dei tre infermi non risultò con nessuno dei tre metodi impiegati. La prolungata osservazione a goccia pendente dei leucociti di diversi infermi messi a contatto col siero non fece osservare le forme necro-

biotiche che i leucociti assumono quando sono messi a contatto con sieri leucolitici. E tali forme non si potevano mettere in evidenza neanche nei preparati a secco, colorati. Parimenti le diverse conte dei leucociti, fatte secondo il metodo su esposto, davano oscillazioni non più ampie di quelle comprese nei limiti di errore della esecuzione tecnica.

Le mie ricerche dimostrano dunque, d'accordo con quanto aveva visto anche *Micheli*, che nel siero dei leucopenici non esistono o per lo meno non sono dimostrabili speciali sostanze capaci di alterare o di distruggere i globuli bianchi del sangue umano.

*
* *

Per spiegare il meccanismo della leucopenia, sono state enunciate parecchie ipotesi, che passerò brevemente in rassegna, sopra tutto per vedere quale di esse s'accorda meglio con i fatti che ho potuto osservare nei miei casi.

Il *Löwit* associò intimamente la leucopenia alla leucocitosi, ed ammise che ogni leucocitosi era sempre preceduta da distruzione dei leucociti e quindi da leucopenia. A questa ipotesi egli diede una base sperimentale, dimostrando che, dopo l'iniezione di molte sostanze (emialbumosi, peptone, pepsina, acido nucleinico, acido urico ecc.), si aveva da principio diminuzione dei leucociti e, dopo, un aumento.

Lo *Schulz* invece espresse l'opinione che in tutte le condizioni nelle quali si ha leucocitosi o leucopenia, non si tratti di un reale aumento o diminuzione dei leucociti, ma solo di una diversa distribuzione di essi nei diversi sistemi vasali. Sicchè, dopo l'iniezione delle sostanze sperimentate da *Löwit*, non si ha distruzione dei leucociti, ma solo accumulo di essi negli organi interni ed impoverimento consecutivo nei vasi periferici.

Queste due ipotesi furono sottoposte ad un accurato esame critico e sperimentale da *Goldscheider* e *Jakob*, i quali, relativamente alla leucopenia, vennero alle medesime conclusioni.

di *Schulz*, e diedero un'importanza essenziale alla diversa distribuzione dei leucociti nel sistema vasale e solo un'importanza secondaria alla eventuale distruzione dei leucociti.

La causa di tale diversa distribuzione dei globuli bianchi risiede secondo i citati Autori, nell'azione chemiotattica negativa esercitata dalle sostanze capaci di produrre la leucopenia.

Il fatto visto da *Schulz*, che, durante la leucopenia periferica prodotta da alcune sostanze chimiche o batteriche, si ha un accumulo di leucociti nei capillari dei polmoni, fu largamente e concordemente confermato da *Müller* e da *Tschistowitsch*; però quest'ultimo, sulla guida delle ricerche fatte da *Winogradow* e da *Omeliansky*, le quali dimostravano l'influenza dei disturbi vasomotori sulla ricchezza in leucociti del sangue circolante, suppose che le sostanze capaci di produrre leucopenia potessero agire anche con un altro meccanismo, cioè provocando dei disturbi vasomotori nei vasi periferici. *Cohnstein* e *Zunz* dimostrarono che tali disturbi influiscono anche sul numero dei globuli rossi.

Decastello e *Czinner*, con una serie di ricerche numerose e ben condotte, confermarono minutamente l'influenza dei vasomotori sulla distribuzione dei globuli bianchi: essi riuscirono a produrre una diminuzione di leucociti, che arrivava fino al 30 0/0 nelle vene periferiche dei conigli, mediante irritazione dello sciatico, ed una diminuzione anche più spiccata (fino al 70 0/0), mediante l'iniezione di sostanze vasocostrittrici (estratto di capsule surrenali, *idrastris canadensis*, *ergotina*).

Il *Blum*, nella Clinica del *Neusser*, tentò un'altra spiegazione della leucopenia: egli sospettò che questo fenomeno si verificasse tutte le volte che venivano lese le funzioni delle ghiandole linfatiche e specialmente di quelle addominali, a cui il *Blum* attribuiva una grande attività leucopoietica. Così spiegava perchè la leucopenia fosse così frequente in talune affezioni addominali, come l'ileo-tifo, la tubercolosi del peritoneo ecc. Il *Blum* quindi metteva in rapporto la leucopenia non con

la natura dell'infezione, ma con la speciale localizzazione di essa nelle glandole linfatiche addominali.

Ehrlich e *Lazarus*, nel loro trattato sulle anemie, non ammettono un meccanismo unico; ma distinguono due grandi gruppi di leucopenia:

1.° la leucopenia da leucolisi, nel senso di *Löwit*;

2.° la leucopenia da deficiente afflusso di globuli bianchi; deficiente afflusso, che può alla sua volta dipendere:

a) da chemiotassi negativa, come accade nelle malattie infettive; oppure

b) da deficiente funzione del midollo osseo, come accade nelle anemie ed in altre condizioni.

Dei pochi osservatori posteriori chi ha dato importanza ai perturbamenti della funzione leucopoietica del midollo, chi all'azione leucotattica negativa dei prodotti batterici o di speciali sostanze chimiche.

Ma il *Dionisi*, a proposito della leucopenia da malaria acuta, ritornò al concetto antico di *Schulz*. Fondandosi sulle citate ricerche dello *Tschistowitsch*, il *Dionisi* pensò che, durante lo accesso malarico acuto, una grande quantità di leucociti possa esser trattenuta negli organi interni, e specialmente nel fegato e nella milza, e che da ciò derivava la scarsezza di globuli bianchi nel sangue circolante periferico.

Anche il *Kelsch* aveva sostenuto un concetto simile nella malaria acuta. *Tarchanoff* e *Scaen* avevano trovato che, facendo dilatare la milza con la sezione dei nervi splenici, si avverava immediatamente una diminuzione del numero dei globuli bianchi nelle vene; *Kelsch* applicò tali risultati alla malaria, e ritenne che i globuli bianchi erano trattenuti nei seni vascolari dilatati della milza, da cui venivano espulsi, quando l'organo tornava su sè stesso.

Marchiafava e *Bignami*, nel loro recente e classico trattato sulla malaria, scrivono che la leucopenia da malaria acuta è soltanto apparente, perchè deriva da alterata distribuzione dei leucociti nelle diverse aree vascolari, e solo, dopo cessati gli attacchi, entra in gioco una notevole distruzione dei leu-

cociti. Ma la leucopenia dei malarici cronici, secondo gli stessi autori, non si può spiegare, se non tenendo conto di un altro fattore, che è la diminuita attività degli organi ematopoietici, e specialmente del midollo osseo.

E la deficiente attività del midollo osseo è stata all'istesso modo ammessa da parecchi autori, per intendere la leucopenia che si ha in talune affezioni acute, come il tifo addominale (*Naegeli, Picchi e Pieraccini, Besançon e Lubbé, Giudiceandrea*).

Anche *Kast e Güttig*, in una recente pubblicazione sulla leucopenia dei tifosi, sentono il bisogno di distinguere almeno tre forme di leucopenia:

1.° una forma dipendente da ineguale distribuzione dei leucociti nella massa sanguigna, in modo che il sangue periferico ne è povero e quello viscerale ne è ricco;

2.° una forma che consiste in un impoverimento di leucociti di tutta la massa sanguigna, mentre gli organi leucopoietici funzionano normalmente, e prima o dopo riparano la povertà dei globuli della massa circolante;

3.° una forma che consiste in un impoverimento di leucociti del sangue periferico e centrale, accompagnato da alterazione degli organi ematopoietici.

Kast e Güttig mettono in quest'ultima categoria la leucopenia che si osserva nel tifo, in alcune forme di anemie gravi, e nelle splenomegalie leucopeniche.

Vediamo ora in quale senso parlano le mie ricerche.

Possiamo noi accettare nei nostri casi la dottrina di *Schulz*, di *Goldscheider e Jakob* e di *Kelsch*?

Si poteva dire che nei nostri casi vi era ineguale distribuzione dei leucociti nel sangue periferico e in quello degli organi interni?

Non si poteva dire, per la seguente ragione:

Come abbiamo visto più su, nel sangue periferico la leucopenia era rappresentata sopra tutto da una più o meno considerevole diminuzione dei polinucleari neutrofili. Se si fosse trattato d'ineguale distribuzione dei leucociti nei vari territori vasali, avremmo dovuto trovare un forte accumulo

di questi polinucleari negli organi interni, e specialmente nella milza, come supponeva il *Kelsch*. Ora ciò non si è avverato nei casi nostri: abbiamo visto che il sangue attinto direttamente dalla milza era ricchissimo specialmente di linfociti (fino all'84, 66 0/0) e molto povero di elementi polinucleati (all'incirca il 10 0/0). E all'istesso modo la faradizzazione della milza, con la quale si riesce a far versare nel sangue circolante i leucociti contenuti nei seni vascolari dell'organo, produsse un aumento dei leucociti del sangue periferico, ma un aumento da addebitare quasi esclusivamente ai piccoli linfociti che si sogliono trovare nella milza.

Per questi due ordini di fatti, io credo di potere escludere nella maniera più recisa che nella milza vi fosse un accumulo di quei polinucleari che facevano difetto nel sangue periferico.

Altre dottrine, come abbiamo visto, fanno dipendere la leucopenia da un deficiente afflusso di leucociti nel torrente circolatorio.

Questo deficiente afflusso, come credevano *Ehrlich* e *Lazarus* ed altri può esser dovuto a chemiotassi negativa: il che si verificherebbe specialmente nelle malattie infettive.

Ma l'intervento della chemiotassi nella spiegazione della leucocitosi e della leucopenia è andato in questi ultimi anni assumendo un aspetto diverso.

Infatti è stato dimostrato che nella leucocitosi si ha un aumento reale dei leucociti del sangue; e si è visto pure che questi leucociti, nell'immensa maggioranza dei casi, vengono forniti dal midollo delle ossa. Il midollo delle ossa non rimane però indifferente alla richiesta maggiore di leucociti, ma entra in uno stato d'iperfunzionalità, che si rivela dai seguenti fatti (*Iolly*): apparizione di globuli rossi nucleati, durante la leucocitosi (*Dominici*); trasformazione del midollo osseo giallo in midollo rosso nel corso delle infezioni spontanee e sperimentali capaci di determinare leucocitosi; in fine apparizione, nel corso di talune leucocitosi, di cellule midollari (mielociti).

Di modo che, se anche si vuole ammettere che la prima spinta alla leucocitosi è data dall'attrazione chemiotattica eser-

citata delle tossine batteriche, bisogna però convenire che la leucocitosi, specialmente polinucleare, consiste il più delle volte in una reazione del midollo osseo.

Relativamente poi alla chemiotassi negativa, le difficoltà sono anche maggiori: il *Werigo* ha recentemente sostenuto che essa non si può dire dimostrata da alcun argomento veramente solido.

Ed in fatti, come abbiamo visto più su, quasi tutti i più recenti Autori hanno designato il midollo osseo come responsabile per lo meno di alcune forme di leucopenia.

E questa idea s'impone tanto più in quanto che la leucopenia è caratterizzata il più delle volte da una scarsità di polinucleari neutrofili, i quali, come si pensa oggi da tutti gli studiosi, si generano per l'appunto nel midollo delle ossa.

Ma come dimostrare con prove positive la partecipazione del midollo?

A me sembrò che tale partecipazione potesse essere dimostrata in due modi:

1°) con osservazioni dirette anatomo-patologiche del midollo osseo e, in generale, di tutti gli organi leucopoietici, nelle malattie caratterizzate da leucopenia;

2°) con l'esame della funzione midollare; cioè a dire facendo intervenire nei leucopenici quegli stessi stimoli che negli individui sani eccitano la funzione midollare, e ponendo attenzione se nei primi si aveva una reazione eguale a quella che si ha negli individui normali.

Ora le mie ricerche, come si è visto più su, erano rivolte precisamente a quest'ultimo scopo; erano cioè rivolte a studiare sistematicamente la funzione e la reazione midollare dei leucopenici; ricerche di cui la letteratura finora difettava quasi del tutto.

Disgraziatamente non ho potuto aggiungervi le ricerche istologiche sugli organi leucopoietici; ma, per buona fortuna, di tali ricerche non difetta la letteratura, e vedremo più giù se esse armonizzano con quelle fatte da me.

Innanzitutto, si presenta la questione: nel sangue dei

leucopenici si trovano i segni della reazione midollare, anche all'infuori delle cause con le quali si può artificialmente stimolare il midollo?

È noto che quali segni della reazione midollare vengono considerati, oltre all'aumento dei globuli bianchi, i mielociti da una parte e i globuli rossi nucleati dall'altra. Ora tanto gli uni che gli altri non si trovano che raramente nel sangue circolante dei leucopenici. *Micheli* non trovò mai mielociti nei suoi casi; *Decastello* e *Hofbauer* ne trovarono in pochi casi tra i molti esaminati. Neanche io li ho rinvenuti costantemente; tuttavia, se debbo credere alla mia personale esperienza, essi sarebbero alquanto più frequenti di quanto non si suppone: infatti li ho trovati tre volte su sei infermi esaminati. E poichè li ho visti un po' più numerosi nella milza, è mio convincimento che, se in ogni caso di splenomegalia leucopenica, si esaminasse il sangue aspirato direttamente dalla milza, questi elementi anormali del sangue forse s'incontrerebbero con un po' di frequenza maggiore.

Ad ogni modo, è ben certo che quegli elementi che vengono da molti ritenuti come segni della risvegliata attività midollare, sono rari a trovare nel sangue dei leucopenici, e, quando vi si trovano, sono di una grande scarsezza. Lo stesso fatto è stato notato anche nella leucopenia da tifo (*Giudice-andrea*).

Vediamo ora come si comportano i leucopenici di fronte agli stimoli capaci di provocare una leucocitosi.

Come ho riferito ampiamente più su, la digestione ha provocato un leggiero aumento dei leucociti in quattro infermi su cinque; il vescicante, la suppurazione provocarono un lievissimo aumento di leucociti; e un aumento alquanto più pronunziato provocò l'emorragia in due infermi. Tale aumento era da mettere, in tutti i casi, per la maggior parte a carico dei polinucleari neutrofilii.

Noi potremmo concludere dunque che nei leucopenici, in generale, vi è stata la reazione midollare, caratterizzata dall'aumento di polinucleari neutrofilii.

Ma questa reazione dei leucopenici può dirsi perfettamente eguale a quella che si ha in individui, che non presentano leucopenia?

Certamente no, sopra tutto perchè l'aumento dei leucociti, nelle leucocitosi da noi osservate, è stato costantemente di lieve grado, ed anzi in taluni casi avrebbe potuto esser considerato come un'oscillazione dipendente dalle cause normali di errore della conta, se non fosse stata la cresciuta percentuale dei polinucleari neutrofili ad indicare un reale aumento dei leucociti circolanti nel sangue.

Sicchè noi crediamo di poter concludere che nei nostri infermi leucopenici esisteva la reazione midollare, rivelantesi come leucocitosi polinucleare, ma tale reazione era appena abbozzata e certamente molto meno vivace di quella che si suole osservare in individui non leucopenici.

La conclusione che ricaviamo dalle nostre ricerche, sistematicamente istituite, s'accorda perfettamente con le osservazioni accidentali fatte anche da altri osservatori. Il *Caccia*, nella Clinica del prof. *Mya*, studiando la leucopenia dei morbillosi, notò di volo che quando il morbilli era accompagnato o complicato da affezioni capaci di dare la leucocitosi, questa si mostrava assai meno intensa.

Ma una ricca messe di osservazioni si trova nella letteratura della ematologia del tifo. Questa malattia di solito s'accompagna a leucopenia; ma nel corso di tale malattia si possono avere un gran numero di complicazioni capaci di provocare la leucocitosi in individui non leucopenici (pneumonite, suppurazioni, emorragie ecc.). Orbene le osservazioni a tal proposito sono contraddittorie. *Hayem*, *Tumas*, *Bieganski*, *Sadler*, *Klein*, *Grawitz* trovarono leucocitosi nelle complicazioni del tifo; mentre *Limbeck*, *Kühn* e *Suckstorff*, *Widemann*, *Halla*, *Rieder* ed altri videro persistere la leucopenia, malgrado le suddette complicazioni. In fine altri autori come *Kölner*, *Aporti* e *Radaelli* trovarono che in alcuni casi la leucocitosi si era prodotta, in altri no.

Kast e *Gütig*, in una recentissima memoria sull'importanza

diagnostica della leucopenia nel tifo, dalla quale abbiamo attinte queste notizie bibliografiche, dicono che è ben difficile sottoporre ad una critica accurata le osservazioni su riferite; ma che ad ogni modo se ne può dedurre che la forma leucocitaria nelle complicazioni del tifo può essere molto varia. E nelle ricerche personali fatte su 40 casi di tifo con complicazioni, *Kast* e *Gütig* trovarono che nel maggior numero dei casi non si ebbe leucocitosi, ma che questa si ebbe invece specialmente in alcune complicanze come l'ascesso e le emorragie.

Bisogna però osservare che tutti gli Autori su citati hanno ammessa la leucocitosi solo quando la cifra dei leucociti si è elevata al di sopra dei limiti ritenuti normali, ma a me pare che nei casi di leucopenia vi sia da tener conto anche di una leucocitosi, che potremmo dire relativa, e che consiste in un aumento bene apprezzabile della cifra dei leucociti, senza che per altro questa raggiunga o sorpassi le cifre normali. Così, a mo' esempio, se in un infermo, nel quale si contano abitualmente 3000 leucociti, si ha un aumento di questi fino a 5 o 6 mila, non si avrebbe il diritto di parlare di iperleucocitosi assoluta; ma si ha bene il diritto di parlare di leucocitosi relativa; se con la parola leucocitosi si vuol designare ogni aumento di grado non molto elevato della cifra dei leucociti.

Nè vale il dire che, nei casi di aumento così poco considerevoli, si tratta delle oscillazioni normalmente esistenti o dipendenti dagli inevitabili errori di tecnica, poichè la turbata proporzione delle diverse qualità di leucociti sta ad attestare che l'aumento è reale e non fittizio.

Ora ciò per lo appunto è accaduto nei casi nostri, nei quali un esame sommario avrebbe fatto escludere qualsiasi leucocitosi, e quindi qualsiasi reazione midollare; mentre che un esame più diligente dei fatti osservati permette di concludere nel senso contrario e porta quindi a fare ammettere una reazione torpida e poco vivace del midollo, alla quale si può dare il nome di *reazione midollare leucopenica*.

Vero è però che questa reazione poco vivace non è co-

stante nei leucopenici: come abbiamo riferito più su, parecchi osservatori hanno visto la leucopenia cedere il posto ad una spiccata leucocitosi, sotto l'influenza di una delle cause capaci di provocare un aumento di leucociti. Non è quindi lecito di generalizzare e di affermare che in tutti i casi di leucopenia, la reazione midollare è sempre torpida di fronte a tutti gli stimoli.

Molto probabilmente nei leucopenici la reazione è proporzionale al grado della leucopenia, alla natura ed alla intensità dello stimolo.

Oltre a ciò vi è un'altra considerazione a fare: bisogna distinguere, dice il *Dominici*, tra la moltiplicazione degli elementi cellulari elaborati dal midollo e loro messa in circolazione; poichè è possibile che il tessuto mieloide, sia in iperogenesi, senza che alcuna modificazione del sangue esprima questo stato reattivo.

L'osservazione del *Dominici* è giusta: solo l'osservazione diretta dello stato del midollo osseo e, in generale, di tutti gli organi leucopoietici potrebbe darci una nozione precisa e positiva della intensità della reazione midollare in questi casi, ma pur troppo la letteratura manca di ricerche fatte con questo intendimento. Tuttavia non è inopportuno rammentare che le osservazioni fatte sul midollo osseo nelle malattie che s'accompagnano a leucopenia (citerò le osservazioni di *Banti* nella malattia da lui descritta, quelle di *Bignami* nella malaria cronica e quelle di *Geelmuyden* e di *Michelazzi* nel tifo) hanno dimostrato che nel maggior numero dei casi vi è un risveglio dell'attività midollare, rivelantesi col passaggio del midollo giallo in midollo rosso, identico a quello che si osserva nelle malattie che s'accompagnano a leucocitosi. E noi abbiamo visto che qualche volta si possono cogliere nel sangue dei leucopenici, e specialmente nel sangue splenico, i segni di questa risvegliata attività del midollo.

Perchè dunque, malgrado che il midollo si presenti trasformato per una maggiore attività emopoietica e leucopoietica, il sangue circolante contiene una minor quantità di glo-

buli bianchi? Un fine esame istologico del midollo permetterebbe di differenziare questa reazione midollare dei leucopenici da quella che si ha in individui che presentano leucocitosi? Questo punto importantissimo della questione meriterebbe di esser chiarito con numerose e diligenti ricerche, di cui ora la letteratura è molto povera.

Vi è però un'ultima supposizione a fare: è possibile che mentre il midollo osseo e gli altri organi leucopoietici sono in iperattività funzionale, accada una esagerata distruzione di leucociti? Sarebbe dunque esatto il vecchio concetto di *Löwit*?

La distruzione dei leucociti nel sangue circolante, per azione di speciali leucolisine del siero di sangue, come risulta dalle ricerche su riferite, non può dirsi in alcun modo dimostrata.

È a notare però che come è accertato che può accadere emolisi in un organismo, senza che il siero di sangue acquisti potere iscemolitico, così è possibile che accada leucolisi in alcuni organi, senza che il siero di sangue diventi leucolitico. E trattandosi di affezioni, nelle quali la milza è profondamente alterata, il primo sospetto che si affaccia alla mente è quello che in tali infermi possa essere esaltato il normale potere leucolitico della milza.

Ecco un altro punto della questione che meriterebbe di essere approfondito con accurate ricerche.

La milza, com'è noto, è un organo leucopoietico e leucolitico anche in condizioni normali; però mentre in condizioni normali produce solo elementi mononucleari, in condizioni patologiche può subire la così detta trasformazione mieloide e produrre anche i leucociti della serie mielogenica. Orbene le osservazioni di *Ehrlich*, di *Frese* e specialmente quelle di *Domini* e di *Hirschfeld* hanno dimostrato che la trasformazione mieloide della milza accompagna con grande frequenza la reazione mieloide del midollo osseo. Può accadere ciò nei leucopenici?

Io non ho osservazioni personali al riguardo, e rinuncio perciò ad entrare in una disamina più minuta della importante questione.

CONCLUSIONI

1.° In due casi di malattia di Banti, in due casi di malaria cronica ed in un caso di siflide epato-splenica ho osservato scarsezza di globuli bianchi. In uno solo la formola leucocitaria si poteva dire quasi normale, negli altri quattro vi era una forte diminuzione dei polinucleari neutrofili. In tutti vi era una lieve diminuzione anche dei linfociti. In due infermi si trovò inoltre uno scarsissimo numero di mielociti. La formola ematologica può variare nell'istesso infermo, per ragioni non bene conosciute. La speciale etiologia della splenomegalia influisce sulla formola leucocitaria dei leucopenici.

2.° Fra 5 infermi, 4 hanno presentato un leggiero aumento dei leucociti nel periodo della digestione ed uno solo una leggerissima diminuzione; in tutti si ebbe un perturbamento della formola leucocitaria. Il vescicante determinò costantemente, in 3 infermi a cui fu applicato, un leggiero aumento dei leucociti e specialmente dei polinucleari. La suppurazione in un infermo fece aumentare leggermente la quantità dei leucociti e specialmente dei polinucleari. Le emorragie provocarono in 2 infermi un discreto aumento dei leucociti e specialmente dei polinucleari.

3.° La faradizzazione della milza produsse un discreto aumento di leucociti e propriamente di linfociti. Vi sono buone ragioni per credere che tale aumento sia dovuto al fatto che la milza, contraendosi per effetto della corrente faradica, versa nel circolo una grande quantità di leucociti, e specialmente di linfociti, di cui è particolarmente ricca.

Il sangue aspirato direttamente dalla milza, in tre infermi, lasciò vedere un'alta percentuale di linfociti, pochi polinucleari neutrofili, ed un numero di polinucleari nani, di mielociti e di globuli rossi nucleati maggiore di quello trovato nel sangue circolante.

4.°) Il siero di sangue dei leucopenici esaminati aveva un

debole potere iso-agglutinante, ma non aveva potere emolitico nè leucolitico.

5.º) Da tutte le ricerche su riferite si trae la convinzione che le cause della leucopenia splenomegalica non sono da ricercare in una diversa distribuzione dei leucociti nei vari territori vasali e neanche in un'azione leucotossica del siero di sangue. La causa è da ricercare nello stato degli organi leucopoietici (sopra tutto midollo osseo e milza).

È ben sicuro che il midollo osseo, in un gran numero di casi, subisce la trasformazione mieloide, di cui si può qualche volta rintracciare qualche segno nel sangue dei leucopenici; ma non è ancora chiaramente noto perchè, malgrado tale trasformazione, si abbia scarsezza di globuli bianchi nel sangue, e perchè clinicamente l'organismo dei leucopenici reagisca, in generale, torpidamente agli stimoli capaci di eccitare la leucocitosi.

Al mio illustre Maestro prof. Cardarelli vadano le espressioni della mia più viva gratitudine, per i preziosi suggerimenti prodigatimi.

LAVORI CITATI

- 1.—Antse. Des modifications morpholog. du sang dans la Syphilis. (Annal. de dermatol. et Syph., 1891).
- 2.—Aportie Radacelli, Sul modo di comportarsi dei globuli bianchi nella febbre tifoide. (Arch. ital. di Clin. Med., 1894).
- 3.—Ascoli V, Sull'iperleucocitosi digestiva. (Policlinico, 1896).
" Le leucocitosi fisiologiche (digestiva e gravidica). (La clinica medica italiana, 1901).
- 4.—Banti, La splenomegalia con cirrosi epatica (Sperimentale, fasc. V e VI 1894).
- 5.—Bastianelli, I leucociti nell'infezione malarica. (Atti della R. Accad. Med. di Roma, 1895).
- 6.—Besançon et Labbé, Les leucocytoses dans les maladies infectieuses. (La presse médicale, n. 90-1902).
- 7.—Bieganski, Ueber die Veränderungen des Blutes unter dem

- Einfluss von Syphilis etc. (Arch. f. Dermatol. u. Syphilolog. 1892).
- 8.—Bignani, Studii sull'anatomia patol. della infez. malarica cronica. (Bollettino della R. Accad. Med. di Roma, anno XIX. 1893).
- 9.—Bignani e Dionisi, Le anemie postmalariche e le anemie tossiche sperimentali. (Atti dell'XI Congr. internaz. di medicina).
- 10.—Blum, Ueber leukopenische Blutbefunde bei Infektionskrankheiten (Wiener klin. Wochenschr., n. 15, 1899).
- 11.—Breuer, Ein Fall von Banti'sche Krankheit. (Wiener klin. Wochenschr., n. 33-1902).
- 12.—Caccia, Sulla diminuzione dei leucociti nel sangue dei morbillosi. (La Clinica Medica italiana, n. 5-1900).
- 13.—Castellino, Indagini sull'azione del siero di sangue patologico sui globuli rossi fisiologici ecc. (Gazzetta degli Ospedali, n. 26-1891).
- 14.—Christian, Einige Beobachtungen über natürliche und künstlich erzeugte Leukotoxine. (Deutsch. Arch. f. klin. med. Bd. 80, 1904).
- 15.—Cohnstein und Zundz, Untersuchungen über den Flüssigkeit-saustausch zwischen Blut und Geweben. (Pflüger's Arch. Bd 42-1888).
- 16.—Decastello und Czinzer, Ueber den Einfluss von Veränderungen des Gefäßlumen und des Blutdruckes auf die Leukocytenzahl. (Wiener klin. Wochenschr., n. 15-1899).
- 17.—Decastello und Hofbauer, Zur Klinik der leukopenischen Anämieen. Zeitschr. f. klin. Medizin, Bd XXXIX, S. 488-1900.
- 18.—Devoto e Valvassori, La leucocitosi da vescicatori. (Gazzetta degli Ospedali, 1893).
- 19.—Dionisi, Sulle variazioni degli elementi figurati del sangue nelle febbri malariche. (Policlinico, 1901).
- 20.—Dionisi, Variazioni numeriche dei globuli rossi e dei bianchi in rapporto col parassita della malaria. (Sperimentale, anno XLV)
- 21.—Dominici, Sang et moelle osseuse; nel Manuel d'histologie pathologique de Cornil et Ranvier, f. II, p. 635-1902.
- 22.—Ehrlich und Lazarus, Die Anaemie, I Abtheil. S. 13; in Nothnagel's speciell. Pathol. und Ther. Wien, 1898.
- 23.—Funk, Comptes rendus de la Société de biologie, n. 17-1901.
- 24.—Geelmuyden und Erb, Das Verhalten des Knochemarkers in Krankheiten und die physiol. function desselben (Virchow's Arch, Bd 105-1886).
- 25.—Germani, La prova del vescicatorio. (Gazzetta degli Osped. n. 102-1902).

- 26.—Giudiceandrea, L'ematologia nella febbre tifoide p. 82. (Roma, 1903).
- 27.—Goldscheider und Jakob, Ueber Variationen der Leukocytose (Zeitschr. f. klin. Medicin, Bd 25, 1894).
- 28.—Gulland, (British med. Journal, sept. 1904).
- 29.—Hirschfeld, Ueber myeloide Umwandlung der Milz und der Lymphdrüsen. (Berlin klin. Wochenschrift, S. 701, 1902). Qui si trova la letteratura della trasformazione mieloide della milza.
- 30.—Hocke, Ueber ein an Banti'schen Symptomencomplex. (Berlin. klin. Woch., n. 36-1902).
- 31.—Humbert, citato da Memmi.
- 32.—Jolly, Histologie pathologique du sang, p. 526; nel Manuel d'histol. pathol. de Cornil e Ranvier, 1902.
- 33.—Kast und Gütig, Ueber Hypoleucozytose beim Abdominaltyphus und anderen Erkrankungen. (Deutsch. Arch. f. klin. med. Bd 80-1904).
- 34.—Kast, Ueber Blutbefunde bei Morbus Banti. (Prager medicin. Wochenschr., XXVIII, n. 20, 1903).
- 35.—Kelsch, Contribution à l'anatomie pathol. des maladies palustres endémiques. (Arch. de physiol. norm. et patholog., 1875-76).
- 36.—Konried und Neumann, (Wiener klin. Wochenschr., 1893).
- 37.—Löwit, Studien zur Physiologie und Pathologie des Blutes und der Lymphe. Iena 1892.
- 38.—Maragliano e Castellino, Contributo alla patologia del sangue. Comunicaz. all' XI Congr. tedesco di medicina interna in Lipsia 1892.
- 39.—Marchiafava e Bignani, La infezione malarica, p. 221. (Milano. Vallardi editore)
- 40.—Memmi, La prova del vescicante. (Riforma medica, p. 33-1903).
- 41.—Michaelis und Wolff, Ueber Granula in Lymphocyten. (Virchow's Archiv., Bd 167 1902).
- 42.—Micheli, Note ematologiche sulla malattia di Banti. (Rivista crit. di Clinica Medica, n. 5, 6, 7, 1903).
- 43.—Michelazzi, Ricerche istologiche e sperimentali sul midollo delle ossa e sul sangue nelle malattie infettive. (Riforma medica, 1902).
- 44.—Molon, Sulle modificazioni morfologiche dei globuli bianchi dell'uomo determinate da un s'ero leucolitico. (La Clinica medica italiana, vol. XLI, p. 191-1902).
- 45.—Müller, Ueber das Verhalten der Leucocytose nach Bakterien-injectionen. (Inaug. Dissertation Berlin 1894)

- 46.—Naegeli, Die Leukocyten beim Typhus abdom. (Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd 67-1900).
- 47.—Olivari, Alcuni casi di sifilide grave terziaria, studiati clinicamente e nello stato del sangue in rapporto alle cellule acido-fili e basofile. (Giorn. delle mal. veneree e cutanee 1896).
- 48.—Patella, Atti del Congresso di medicina interna del 1903 e del 1904.
- 49.—Picchi e Pieraccini, L'ematologia nell'ileotifo (Lo sperimentale, fasc. 1. 1901).
- 50.—Radaelli, Sul modo di comportarsi dei globuli bianchi nella sifilide. (Policlinico, 1896).
- 51.—Reinert, Die Zählung der Blutkörperchen und deren Bedeutung für Diagnose und Therapie. Leipzig. 1891.
- 52.—Rille, Ueber morpholog. Veränderungen des Blutes bei Syphilis und einigen Dermatosen. (Wiener klin. Wochenschr., 1893).
- 53.—Roger et Josué. (La Presse médicale, n. 37-1901).
- 54.—Senator, Ueber Anaemia splenica mit Ascites (Banti'sche Krankheit) (Berlin. klin. Woch. n. 46-1901).
- 55.—Schultz G., Experimentelle Untersuchungen über das Vorkommen und die diagnostische Bedeutung der Leukocytose. (Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd 51, 1893).
- 56.—Spilling, Ueber Blutuntersuchungen bei Leukämie. (Inaug. Dissertation, 1880).
- 57.—Sorrentino, Contributo allo studio delle alterazioni del sangue nella sifilide, e specialmente in rapporto all'alcalinità, isotonia e al peso specif. (Giorn. internaz. delle scienze med., 1899).
- 58.—Tarchanoff et Swaen, Globules blancs dans le sang des vaisseaux de la rate. (Archives de Physiol. norm. et pathol. 2.e serie, t. II).
- 59.—Tschistowitsch, Ueber die Ursachen der Leukocyten vermindering etc. (Petersburger medic. Wochenschrift, 1895).
- 60.—Verrotti, Ematologia della sifilide, con speciale riguardo alla diagnostica delle lesioni chirurg. di dubbia natura. (Giorn. internaz. delle scienze med. 1900).
- 61.—Walko, Comunicazione alla « Verein deutsch. Aerzte in Prag. » seduta del 13 dec. 1901. Riferito nella *Wiener klinische Wochenschr.*, n. 25-1902).
- 62.—Werigo, La chimiotaxie negative etc. (Arch. de médéc. expér., 1901).
- 63.—Zollikofer, Ueber das Verhalten der Leukocyten des Blutes bei localen Hautreizen. (Deutsch. Archiv. f. klin. Medicin, Bd 69-1900).





