

28. II. 30.

ALL' Ateneo legg. Prof. A. Virgini
rispetto, sentito, ammesso
G. Bongianni

ARCHIVIO ITALIANO DI ANATOMIA E ISTOLOGIA PATHOLOGICA

GAETANO BONOMINI

Contributo alla dottrina dell'emolisi

(CON TAV. III, IV, V)

Marzo - Aprile 1930 - N. 2



Direzione - Redazione - Amministrazione: presso il R. Istituto di Anatomia Patologica -
OSPEDALE MAGGIORE - MILANO (105)

GAETANO BOMPIANI, *Assistente*

Contributo alla dottrina dell' emolisi ⁽¹⁾

(con tav. III, IV, V)

I. - Piano delle ricerche e sguardo alla letteratura

II. - Esperienze originali, commento dei risultati ottenuti e conclusioni.

PARTE I.

Nelle esperienze consegnate alla presente memoria ho cercato di indagare, per via morfologica, quale parte prenda la milza nel meccanismo dell'emolisi, e se predomini in quest'organo, così da farlo considerare quale — preminentemente — deputato a una tale funzione.

Si poteva pensare di portare un contributo in tal senso, seguendo morfologicamente il destino di globuli rossi di pollo inoculati in mammiferi.

Le inoculazioni da me praticate a conigli, nella vena auricolare, furono eseguite una sola volta o ripetutamente; e gli animali o venivano sacrificati alcune ore dopo la prima o la seconda inoculazione, oppure venivano trattati a intervalli vari di tempo con iniezioni endovenose di globuli rossi, lavati, di pollo, fino alla morte spontanea. Questa si ebbe a distanza variabile dopo l'ultima inoculazione, anche di quattro, dodici giorni, oppure in modo rapidissimo, a guisa di chock, dopo 5-20 minuti dalla stessa.

Il differente decorso delle esperienze costituirà l'elemento di classificazione in gruppi delle stesse.

Della natura e preparazione del materiale di inoculazione, delle quantità inoculate, degli intervalli fra le inoculazioni stesse, dei gruppi in cui possono dividersi gli animali a seconda dell'andamento delle esperienze, riferirò nella seconda parte, insieme ai risultati di esse.

I miei esperimenti diversificano da quelli condotti con eguale «modello» da OELLER e da GERLACH (tra gli autori moderni), sia per l'animale d'esperimento adoperato che fu la cavia per i due autori citati, e solo in poche esperienze del GERLACH il coniglio, e sia per il fatto che questi autori sacrificavano gli animali inoculati ogni cinque minuti dopo l'inoculazione, fino ad un'ora di distanza da essa. In un secondo gruppo di esperimenti il GERLACH studiò il comportamento dell'animale inoculato con globuli rossi di pollo per una volta nelle vene, avendo precedentemente preparato gli animali stessi, con una o più inoculazioni della stessa sospensione di globuli rossi di pollo in cavità peritoneale.

Prima di enumerare i risultati delle mie esperienze, e farne il confronto con le precedenti, sembrami degno d'interesse riferire alcune nozioni sullo stato attuale dei problemi concernenti l'attività emolitica della milza in generale, e i meccani-

(1) Memoria presentata dall'Accademico d'Italia, ANTONIO DIONISI, nella 1^a riunione della classe di Scienze dell'Accademia stessa, il 30 gennaio 1930 (VIII).

smi con i quali, oggi, si tende a concepire il processo di « ricambio », di « consumo » del sangue. Ciò varrà a far constatare come molte interpretazioni si sono dimostrate fallaci, pochi fatti ben stabiliti, e molti, passibili di una revisione, necessaria al progresso delle nostre conoscenze.

* * *

La dottrina dell'emolisi nell'organismo vivente è tutt'altro che chiarita e ben definita.

Ne sono ignoti — può ben dirsi — gli intimi meccanismi, cioè le fasi a traverso le quali si verifica la distruzione del sangue o meglio la demolizione dei globuli rossi (dei quali, qui, è soltanto questione) fino alla trasformazione e alla utilizzazione dei materiali che ne derivano da parte dell'organismo vivente. Ignoti i meccanismi, ci è ignota la essenza stessa del fenomeno.

Ne consegue una incertezza della stessa terminologia, che sarebbe urgente dissipare, affinchè con lo stesso nome non si avessero ad indicare cose diverse, e perciò difficilmente confrontabili, o cose — per lo meno — non dimostrate, fino ad oggi, identiche.

Qui stesso, esponendo la dottrina dell'emolisi, intendo alludere, — come si fa ordinariamente, in senso lato — alla dottrina dei meccanismi tutti della trasformazione del sangue, fino alla riutilizzazione di questo da parte dell'organismo.

Ma si suole adoperare lo stesso termine di emolisi, anche per intendere la dissoluzione dei globuli rossi, in emoglobina ed ombre di globuli rossi, in presenza di soluzioni anisotoniche, o di veleni del sangue detti emolitici. A me sembra che veramente dovrebbe essere conservato soltanto a questo fenomeno il termine di emolisi in senso stretto; mentre all'insieme dei processi, in gran parte sconosciuti, che presiedono alla trasformazione del sangue, nel senso detto dianzi, si potrebbe applicare il termine di « emocateresi » o altro termine, che avesse ad ogni modo un significato più lato di quello di « emolisi » in senso stretto.

La dottrina dell'emolisi — in senso lato — è in piena revisione critica.

Infatti uno degli organi dell'economia animale ai quali — nei tempi recenti e tutti'ora da molti — si attribuiva una parte preponderante nel processo di emolisi era la milza.

Lo studio delle funzioni e della struttura di quest'organo, così in circostanze normali come patologiche, nell'uomo e negli animali, si è di molto esteso e approfondito.

Gli studi moderni di fisiologi e patologi, così italiani come stranieri (i nomi dei quali sono ben noti nel mondo degli studi) hanno avuto per risultato di permettere una nuova, mirabile visione morfologica di quest'organo, e di mettere in luce funzioni molteplici e insospettabili, dove prima se ne concedevano alla milza solo scarsissime e incerte.

Non voglio qui riassumere tutti questi risultati. Ne accadrà il ricordo e la valutazione, nel corso del lavoro. Ma è certo che dopo tante nuove acquisizioni, si può ben dire che nello studio del complessissimo problema dell'emolisi nell'organismo vivente — alla soluzione del quale dovrà applicarsi per molto tempo l'indagine degli studiosi — conviene prendere ancora le mosse da pochi dati vera-

mente acquisiti alla scienza, e cioè stabiliti senza possibilità di controversia, anche perché confermati dalla grande maggioranza degli autori susseguenti.

Questi « dati-base » sono pochi: ed è perciò che il loro valore appare sempre più grande.

A questi dati è legato (per consenso mondiale) il nome di due illustri studiosi italiani: un fisiologo e un patologo: il BOTTAZZI e il BANTI.

Infatti spetta al BOTTAZZI il merito di avere stabilito, circa 36 anni fa, che l'asportazione della milza negli animali determina nei globuli rossi degli animali smilzati un aumento della resistenza di fronte alle soluzioni di cloruro di sodio (metodo di Hamburger, modificato) onde la induzione legittima che la milza eserciti nell'organismo vivente un'azione che normalmente si esplica con una diminuzione di resistenza dei globuli rossi: tale azione il BOTTAZZI ha chiamato *emacatatonistica* (1894). Il modo col quale la milza esercita questa azione fisiologica è diversamente pensabile, e il BOTTAZZI stesso prospetta, nel suo lavoro, le ipotesi relative: ma anche oggi esso non ci è ancora noto con certezza. E' anche verosimile che tale azione prepari i globuli rossi alla loro dissoluzione, come uno dei meccanismi dell'ingranaggio, col quale si compie il « consumo » normale del sangue.

Di qui la grande importanza del fenomeno, che, in quest'ultimo rapporto citato, conviene ancora indagare.

Importanza somma, ad ogni modo, come fenomeno stabilito con ogni sicurezza, tale da poterlo sempre usufruire come un dato di fatto accertato: cosicchè, mi sembra, che potrebbe essere designato senz'altro, per brevità e chiarezza, come « fenomeno di Bottazzi ».

L'altra osservazione fondamentale, che voglio citare, sui rapporti tra milza ed emolisi, è quella che risale al BANTI, e che si trova in un mirabile studio sperimentale compiuto da questo patologo, sulle attività di vari agenti emolitici nell'organismo vivente.

Rimane accertato dalle osservazioni di BANTI che agenti emolitici, come i sieri immuni emolizzanti, o veleni del sangue quali la toluidendiamina (il fenomeno non si verifica invece per l'acqua distillata) *agiscono più intensamente* negli animali *con la milza*, che in quelli smilzati.

Questo dato di fatto, non si può dimenticare, e potrebbe designarsi come « osservazione del Banti ».

Può esserne diversa l'interpretazione, e possiamo dissentire da quella che era ritenuta vera dal BANTI, il quale pensava che il fatto da lui constatato valesse a dimostrare un esaltamento di una funzione normale della milza, aggressiva di globuli rossi sani: deduzione che non ci sembra, oggi, di carattere « necessario ». Ma il dato di fatto rimane: che cioè la milza nell'organismo vivente (in una maniera qualsiasi — che non conosciamo) aumenta l'attività emolitica di sostanze, capaci di esplicare questa azione sul sangue.

A questi argomenti (che derivano la loro ferza da dati di fatto inoppugnabili) non si può non concedere il valore di argomenti cruciali; essi ci costringono a ritenere che — in un modo, certamente, ancora sconosciuto — la milza, direttamente o indirettamente (e anche per vie, forse, ancora non pensate) debba avere un rapporto importante con il processo di distruzione del sangue, che ameremmo meglio chiamare di « consumo » del sangue.

Il terzo argomento, derivato esclusivamente dalla patologia, è quello del miglioramento notevole, e talora della guarigione, che la splenectomia apporta in soggetti malati di anemie emolitiche e in ispecie nell'ittero emolitico. Vedremo le limitazioni che si possono apportare al valore probativo di tale argomento, e come — forse — possa darsene una nuova interpretazione, almeno come ipotesi di lavoro. Ma l'importanza del fatto rimane a costringerci ad ammettere un rapporto tra splenectomia e miglioramento, o guarigione, ottenute in determinate circostanze patologiche, tra le quali primeggiano l'ittero emolitico e la malattia di BANTI.

* * *

Una revisione critica d'insieme sul problema della emolisi della milza e sul valore che dobbiamo attribuire, sia pure con limitazioni, ai successi della splenectomia nelle malattie emolitiche, viene fornita da una pubblicazione recente del LAUDA (un allievo di ORTNER di Vienna).

Egli stesso ha contribuito con studi e osservazioni personali (per esempio sull'anemia infettiva dei ratti) a portare luce a tale problema.

E, con la disamina critica, operata sul materiale consegnato alla letteratura, il contributo dello stesso autore non è meno notevole.

Nella recentissima relazione sulle « Splenomegalie » tenuta al Congresso italiano di Medicina Interna a Genova (1929), il Prof. MICHELI segnala l'opera del LAUDA, come una notevole sintesi critica sull'argomento, pure osservando come, forse, il detto A. possa avere in parte ecceduto nella valutazione di elementi di critica.

Ma il movimento di reazione all'ipotesi (che si era imposta quale dottrina) la quale concedeva alla milza un'attività quasi elettiva di demolizione del sangue in condizioni normali e patologiche, non è improvviso; tale movimento di idee si è maturato a poco a poco nella considerazione continua, che è stata portata in questi ultimi tempi — nelle discussioni dei temi di Congressi e nei lavori originali — ai problemi della struttura e delle funzioni della milza. Basti ricordare le relazioni in proposito del MICHELI, dello HUECK, del LUBARSCH, di EPPINGER, di HELLY, e numerosi lavori singoli di autori italiani e stranieri.

Il LUBARSCH (cit. dal LAUDA) si è espresso contro un'attività emolitica primitiva della milza, scrivendo, senza ambagi, che « sono soltanto le cellule fuoriuscite dal letto vasale, e prive di nuclei — e perciò stessa destinate alla distruzione — quelle che vengono captate nella milza, come molti corpi estranei inerti e viventi, e ulteriormente elaborate ».

Oggi si tende dunque a negare una emolisi « attiva » (nel senso che fu dato a questa parola da HUNTER), e ad ammetterne soltanto una « passiva »: il tumore di milza sarebbe sempre, essenzialmente, un tumore spodogeno, anche in quelle circostanze nelle quali si presumeva una partecipazione « attiva » della milza, per esaltazione di una sua capacità funzionale demolitrice, soprattutto di globuli rossi. E ancora: non si nega che i globuli rossi, in determinate circostanze, vengono assunti, in maggior misura che normalmente, dalle cellule macrofaghe della milza; ma ciò sarebbe la conseguenza di una maggiore offerta di globuli rossi in qualche modo alterati — anche se in maniera non sempre dimostrabile morfologicamente —

o per il loro invecchiamento fisiologico o per condizioni che tuttora ci sfuggono, e in sedi ancora non ben preciseate.

E' verosimile che tale lesione i globuli rossi subiscano nello stesso torrente circolatorio (forse anche per influssi ormonali provenienti dalla milza; il LAUDA lo nega, però) e forse in particolari distretti di organi quali il polmone, il rene, il fegato, la milza, ecc.

(A tale concezione inducono anche i risultati delle mie esperienze, condotte sotto la guida e per suggerimento del Prof. DIONISI).

La valutazione obiettiva dei rapporti istologici quale risulta dalle presenti esperienze ci spinge ad essere più cauti nel considerare i reperti di cosiddetta emolisi nella milza. Le geniali vedute di EPPINGER sulla « ipersplenìa » hanno determinato, certamente, nuove ricerche con risultati bene acquisiti, quali quelli sul ricambio emoglobinico: però la dottrina, come tale, è da ritenersi soltanto ipotetica, così da non intralciare, con presupposti non dimostrati, ulteriori progressi nelle nostre conoscenze in proposito.

* * *

Gli argomenti, forniti principalmente dalla patologia, sui quali poggiava l'interpretazione di una attività emolitica « attiva », o primitiva, della milza, erano offerti essenzialmente dalle anemie emolitiche, comprendendovi l'anemia perniciosa di BIERMER.

Il valore dei buoni risultati terapeutici della splenectomia in queste malattie costituisce l'argomento principe per ammettere in esse la esaltazione di un'attività emolitica della milza.

Ma, mentre sarebbe troppo lungo riferire quanto di probativo possa essere tolto, da una critica stringente, a una tale interpretazione, può aggiungersi subito che anche senza l'ipotesi della « ipersplenìa » si possono dare altrettanto soddisfacenti spiegazioni, sia per il concretarsi dei quadri morbosì in parola, come dei risultati terapeutici sudetti (LAUDA, I. c., pag. 109).

Sfiorando appena l'argomento, è da ricordare che nell'anemia perniciosa tipo BIERMER i risultati della splenectomia sono transitori; e in secondo luogo che l'ablazione della milza non influenza in modo considerevole il decorso, la durata e l'esito infausto della malattia.

Il LAUDA stesso, considerando i casi pubblicati, ammette un rapporto di causalità tra il miglioramento ottenuto con la splenectomia e la splenectomia stessa, e si rifiuta di credere alla coincidenza di remissioni spontanee; soltanto afferma che non conosciamo di quale natura sia questo rapporto di causalità, e nega che esso possa identificarsi con quello di una sospessa funzione emolitica della milza.

D'accordo col LAUDA, a me pare che in sostegno del concetto che l'asportazione della milza influisca di per sé sul ripristino dell'attività emopoietica midollare si possa invocare il fatto — per quanto indiretto — che l'asportazione della milza, rende gli animali più resistenti a veleni emolitici (osservazione di BANTI [1913]).

Quindi se l'anemia perniciosa è in rapporto con un veleno x (finora ignoto, ma supponibile) è evidente che possa essere invocata questa aumentata resistenza per spiegare il miglioramento.

Il LAUDA ritiene che un momento costituzionale, insito primariamente nel mi-

dollo osseo, — come vuole NAEGELE, — sia l'elemento essenziale della malattia. Infatti si può osservare che emorragie di piccola entità, ma che si ripetano cronicamente, sono in grado di esaurire l'organo emopoietico, ma ciò non pertanto non ne risulta il quadro dell'anemia perniciosa. Un'emolisi primitivamente esagerata, di qualunque natura sia l'agente causale, associata ad un midollo minorato, dovrebbe in tal caso determinare sempre l'insorgere di anemia perniciosa, mentre ciò non si verifica.

I dati ai quali si appoggiava lo EPPINGER nel ritenere la milza, assieme a un midollo osseo costituzionalmente di minor valore, la causa essenziale della malattia per una esagerata attività emolitica, erano di natura istologica, consistenti soprattutto nelle alterazioni vasali, da lui descritte, ritenute però dagli autori successivi non specifiche né qualitativamente, né quantitativamente; e di natura biologica, riferendosi specialmente alla diminuzione dei pigmenti biliari nelle feci, nella bile e nelle urine dopo la splenectomia. Questa diminuzione è certamente la espressione di una diminuita distruzione del sangue, ma il problema consiste appunto nello stabilire se essa dipenda da esclusione di un organo emolitico, o da altri momenti.

Le modificazioni che si verificano nel quadro ematologico dell'anemia perniciosa, dopo la splenectomia, non si accordano col concetto della soppressione di un processo emolitico: su questo punto ha particolarmente insistito lo HIRSCHFELD.

Infatti, nonostante il miglioramento che può verificarsi dopo l'ablazione della milza, il quadro ematologico mantiene le caratteristiche di quello dell'anemia perniciosa.

Inoltre, già dopo poche ore dalla splenectomia si stabiliscono crisi ematiche di alto grado, con eritrociti nucleati di tutte le specie, e la rapidità con la quale tali crisi si manifestano è difficilmente conciliabile con l'ipotesi dell'allontanamento di un organo emolitico.

Da ultimo la comparsa nel sangue periferico — rilevata concordemente da tutti gli AA. — dopo la splenectomia, di eritrociti con corpi di JOLLY, fa ritenere (HIRSCHFELD) che l'effetto terapeutico talora favorevole nell'anemia perniciosa (come in altre contingenze) possa derivare da una irritazione che la splenectomia eserciti sul midollo delle ossa. Altri autori pensano che la milza eserciti un'influenza di regolazione sul processo di maturazione dei globuli rossi nel midollo osseo (HOLLER), e che il venir meno di essa (e non un'aumentata attività del midollo — d'accordo con osservazioni di esperimento [WALTZ]) determini — con la splenectomia — la comparsa di eritrociti con corpi di JOLLY nel sangue periferico.

In altre parole HIRSCHFELD (e il LAUDA lo segue) interpreta l'azione della splenectomia nei rapporti col midollo osseo soltanto nel senso che per essa si ha un «disturbo del normale meccanismo di snucleamento dei globuli rossi nel midollo delle ossa» e della loro immissione in circolo.

In vero non possiamo muoverci con sicurezza in un terreno così poco conosciuto, già nel campo fisiologico. E' bensì certo che la fisiologia si giova appunto del metodo dell'asportazione di un organo per svelarne la funzione.

Ma, oltre che il metodo — per quanto classico, e anche ferace di risultati — è pur sempre un po' troppo aggressivo, è facile notare che qui esso viene applicato sopra un organismo malato, e quindi le deduzioni ne risultano anche più rischiose.

E poi, anche nello esperimento praticato con ogni cautela di osservazione su

animali sani, quanto poco nette siano le modificazioni che risultano nel quadro ematologico della splenectomia, lo dimostrano i dati contraddittori, consegnati alla letteratura dagli Autori. In un lavoro recentissimo di M. LEVI (nell'Istituto diretto dal Prof. DE VECCHI) sono citate variazioni del numero dei globuli rossi in seguito a splenectomia, per alcuni autori, nel senso di una transitoria lieve diminuzione, e un pronto (4^o-5^o giorno) ripristino alla norma: con questi dati si accordano i risultati del LEVI; per altri autori nel senso opposto di una eritrocitosi, cui seguiva una eritropenia, che compariva dopo due settimane; per altri autori, infine, non vi sarebbero modificazioni apprezzabili. — E' poi interessantissima l'osservazione del LEVI che traumi diversi (dieresi operatoria delle pareti addominali, salassi, ecc.) producono un lieve aumento delle piastrine (circa del 26 %) nel coniglio normale, e invece un aumento considerevolissimo (circa dell'80 %) nel coniglio emilzato. Il meccanismo ne è oscuro, ma la deduzione di un'azione regolatrice della milza sulla quantità di trombociti sembra giustificata.

Non si può concluderne che per la complessità di tali problemi, che, però, a nuova acquisizione si accrescono e si scindono, diventando così più facilmente aggrisibili.

Cito ancora lo studio del VIALE: la milza come organo regolatore del numero degli eritrociti circolanti, e quello di T. SILVESTRI: Milza ed eritropoiesi.

Tornando al tema della maniera di agire dell'asportazione della milza nell'anemia perniciosa, il LAUDA pensa che, sopra un midollo funzionante patologicamente, la splenectomia eserciterebbe uno stimolo, che lo avvicinerebbe transitorialmente a uno stato di funzione normale, donde le remissioni (l. c., pag. 101).

E' degno di nota però, a mio avviso, il fatto che la maggioranza degli AA. ammettendo l'eccitazione del midollo delle ossa (rappresentata da forme diverse — eritropoiesi esagerata, incapacità di maturazione, ecc.) — non si preoccupa della leucopoiesi, la quale rimane costantemente molto lontana da quella fisiologica.

L'azione midollo-stimolatrice, propugnata dal LAUDA e da altri, sarebbe paragonabile a quella — più efficace — esercitata dalla terapia della dieta epatica.

Nè quest'ultima agirebbe inibendo una attività emolitica della milza, in quanto si è dimostrata efficace anche in anemie secondarie (per es. da cancro: STRISOWER e altri).

Nulla dunque autorizza ad ammettere nel morbo di BIERMER, come fattore primitivo (sia pure insieme a un midollo di minor valore) un'attività emolitica « primitiva » da parte della milza.

Ancora più suggestivo per ammettere un rapporto di causa ad effetto tra splenectomia e miglioramento, o guarigione, della malattia, è l'esempio dell'*ittero emolitico*. Poichè qui, l'emolisi patologicamente aumentata può ritenersi dimostrata, e l'asportazione della milza dà risultati assai migliori che nell'anemia perniciosa.

Però anche qui una dimostrazione che veramente la milza eserciti un'attività emolitica su *globuli rossi intatti* (chè tale è da intendersi la emolisi « attiva » o primitiva) non è facile dare. Infatti la siderosi (come enumera il LAUDA) riscontrata spesso, non è — senz'altro — l'esponente di una emolisi « attiva ». E' risaputo, poi, come sia vario il reperto dell'emosiderosi nella milza, proprio nell'*ittero emolitico* (anemia emolitica di NAEGELI). Tra le osservazioni italiane citerò i casi: di ANTONELLI GIO. con emosiderosi intensa nella milza; e quello di GREPPI con emo-

siderosi lieve. Nel caso illustrato recentissimamente da MARCHIAFAVA (vedi discussione più oltre) l'emosiderosi era assente nella milza.

Non si rileva, del pari, nell'i. e., una *fagocitosi* di globuli rossi intatti almeno in una misura proporzionale all'aumentata demolizione del sangue.

Le vedute di EPPINGER circa speciali *alterazioni anatomiche dei vasi* sono cadute in non cale.

Infine il reperto della diminuzione di *resistenza dei globuli rossi* circolanti, nell'i. e., non permette deduzioni univoche. Infatti, in moltissimi casi, essa è rimasta la stessa dopo l'asportazione della milza; e inoltre ricerche, dirette, sulla resistenza dei globuli rossi delle vene spleniche, non l'hanno dimostrata inferiore a quella dei globuli rossi dell'arteria splenica.

La diminuzione di resistenza dei globuli rossi nell'i. e. va intesa, non come la causa immediata dell'aumentata distruzione di essi, ma come espressione — insieme alla *microcitosi* — di una ereditaria caratteristica patologica degli eritrociti in questa malattia.

E' più consono alle vedute odiere (ROUS e ROBERTSON) sulla distruzione dei globuli rossi — per le quali si ritiene che essa avvenga in prevalenza nel sangue periferico degli individui normali, — ammettere che nell'i. e. si verifichi un disturbo nel meccanismo di distruzione dei globuli rossi nel circolo periferico, forse per *aumentata frammentazione* di eritrociti costituzionalmente già alterati.

Tale frammentazione aumentata patologicamente non è, in vero, ancora dimostrata, per mancanza di osservazioni relative; però già la microcitosi la rende assai verosimile.

Concludendo, anche nell'i. e., la dimostrazione di una « *ipersplenja* », nel senso di EPPINGER non è data; e la spiegazione dei buoni risultati della splenectomia come da ablazione di un organo emolitico, nell'anemia perniciosa e nell'i. e., non è suffragata da dati d'interpretazione univoca. I risultati favorevoli si possono interpretare in maniera diversa da quella invocata dai sostenitori di una iperattività emolitica della milza.

Del resto — fa ancora notare il LAUDA — anche in altri stati morbosì, non legati (secondo molti AA.) a condizioni di emolisi — quale è il *morbo di Banti* —, la splenectomia è sicuramente benefica, però con un meccanismo che ci è del tutto oscuro.

Cade qui l'opportunità di rammentare come i segni della *eritrocateresi nella milza* (asportata operativamente) fossero, si può ben dire, *nulli*. In un caso illustrato, del tutto recentemente dal MARCHIAFAVA: la sindrome in parola è definita da MARCHIAFAVA (per un peculiare reperto nelle urine) come « *anemia emolitica con emosiderinuria perpetua* ».

Il MICHELI, che ebbe occasione di studiare anche personalmente lo stesso soggetto che ha dato luogo a questa osservazione di MARCHIAFAVA (e ne ha poi riferito all'Accademia Medica di Torino), ha denominato la sindrome in questione: « *splenomegalia emolitica con emoglobinuria ed emosiderinuria, tipo MARCHIAFAVA* ».

Mentre intendiamo, e dividiamo profondamente, tutto l'omaggio reso così al Maestro illustre, ricordiamo che la impossibilità di inquadrare — tra quelle fino allora note — tale sindrome (in tutto identica a quella presentata dal caso studiato e illustrato, anni or sono, da MARCHIAFAVA e NAZARI — tranne che per la emosideri-

nuria che, però, allora non fu ricercata —) venne rilevata per il primo dal DIONISI. Egli stesso, inoltre, indicò — come poi fecero anche il CECONI e la sua scuola (CECONI: « *Minerva Medica* », 1928) — la possibilità di una funzione vicariante della milza nella emolisi (che oggi diremmo « *passiva* ») da parte delle ghiandole emolinfatiche.

(Come si rileverà dai risultati dei miei esperimenti l'attività delle linfoglandole, nella eritrocateresi, sia pure « *passiva* », è tutt'altro che trascurabile).

Riesce più difficile intendere (tranne, forse, in un senso molto lato) per quali ragioni l'illustre Prof. MICHELI annoveri il caso studiato dal Prof. MARCHIAFAVA e da lui stesso, tra le « *splenomegalie* ». — La milza, infatti, non appariva ingrandita all'esame clinico, e l'asportazione chirurgica di essa permise di determinarne il peso in gr. 130.

L'esame istologico della milza asportata (al quale si interessò, come fa noto lo stesso Prof. MARCHIAFAVA, anche il Prof. DIONISI) non mise in evidenza « *nel parenchima splenico il minimo segno di emosiderosi* », né la presenza (e questo ha, secondo me, la massima importanza) di « *cellule globulifere o di cellule pigmentifere* ». Per completare il reperto, ricorderò la jalinosi, rilevata, diffusa o circoscritta, a carico delle arteriole dei follicoli, e le parziali sclerosi del tessuto di alcuni follicoli; la presenza, nei seni, di copiose cellule eosinofile, il rigonfiamento e la desquamazione di endoteli di rivestimento dei seni, una sclerosi iniziale in qualche tratto dei cordoni di BILLROTH.

Venendo a un tentativo di interpretazione del caso, lo stesso MARCHIAFAVA, soprattutto per l'esito inane della splenectomia, dichiara che in questo suo caso « *la etiologia e la genesi della malattia non procedono dalla milza* »; e che il suo pensiero inclina a ritenere « *che l'emolisi avvenga nello stesso letto vasale del rene* ». Ipotesi che ci appare, oggi, meno ardita, alla stregua delle concezioni che tendono a prendere il campo. Il materiale proveniente dal disfacimento dei globuli rossi verrebbe apportato in grande quantità alle cellule renali, che si caricerebbero, come emuntori, allo stesso modo (DIONISI) come si caricano di granuli di litio-carminio, iniettato in circolo. Onde il costituirsi di una *emosiderosi* specialmente intensa nei reni. Tale reperto di emosiderosi spiccata nei reni fu, infatti, la nota dominante dell'altro caso, in tutto analogo a questo del 1928, illustrato allora, anche con l'autopsia, da MARCHIAFAVA e NAZARI.

Riassumendo le cose dette per l'a.p. e per l'i. e., risulta che l'orientamento più recente del pensiero patogenetico a loro riguardo, risospinge l'emolisi (in esse certamente dimostrabile) da un determinato organo e territorio qual'è quello della milza, nella circolazione generale.

Per l'i. e., veramente, già il WIDAL riteneva — in opposizione a GILBERT, a MINKOWSKI, a EPPINGER — che l'emolisi avesse sede *intravasale*. L'ematina diventando libera nel circolo, per trasformarsi poi in bilirubina. Per il LAUDA prevarrebbe, sull'emolisi propriamente detta, un processo di frammentazione di globuli rossi congenitamente fragili.

Per l'a.p., poi, si può legittimamente sospettare un'esagerata distruzione, per frammentazione, di globuli rossi in circolo, sulla base dell'abbondante reperto di *poichilociti* e di *schistociti*. — Ma oltre che della frammentazione va tenuto conto,

nell'anemia perniciosa della constatazione fatta « *ad abundantiam* » dal BINGOLD della presenza di ematina nel sangue di questi malati.

* * *

Così i dati della patologia più intimamente si accordano con quelli della fisiologia.

I meccanismi con i quali nell'organismo animale avviene la « *demolizione* » (DIONISI preferisce a quello più comunemente usato di « *distruzione* » del sangue, il termine più proprio di « *demolizione* ») degli eritrociti sono: la frammentazione, l'emolisi, in senso stretto, e la fagocitosi.

Il valore relativo da accordarsi a questi diversi meccanismi nel processo di demolizione del sangue in condizioni normali, in condizioni di esperimento e in condizioni patologiche, risulta, assai meglio di un tempo, da studi recenti e soprattutto dalle ricerche di due osservatori inglesi, il ROUS e il ROBERTSON.

Essi dimostrarono: 1) che i processi di emolisi sembrano sconosciuti all'organismo animale normale, nel meccanismo di distruzione fisiologica del sangue (infatti non si conoscono emolisine prodotte dall'organismo animale normale); — 2) che il processo della eritrofagocitosi varia d'intensità nelle diverse specie animali, e in alcune manca affatto: « il che dimostra che la normale distruzione del sangue non può esser legata alla eritrofagocitosi » (LAUDA, l. c., pag. 85); — 3) che la parte più importante nella distruzione degli eritrociti spetterebbe a un processo di *frammentazione* di essi in pezzi sempre più piccoli, che si verifica nel sangue periferico.

Tale meccanismo era stato intravisto dall'ERHLICH, dal NAEGELI, dall'ARNOLD, dal MAXIMOW, dallo SCHILLING, dal WEIDENREICH e dallo HUECK: ma spetta a ROUS e ROBERTSON il merito di averne fatto l'oggetto di ricerche sistematiche e di aver dimostrato — con una speciale maniera di centrifugazione del sangue in gelatina citratata di LOCKE — la costante presenza, nel sangue normale circolante, degli *schistociti* (frammenti di eritrociti), di averne constatato l'aumento numerico in tutti gli stati anemici, e di aver studiato il loro comportamento nei liquidi di lavaggio dei diversi organi.

Per il tema che ci interessa, quest'ultimo punto merita speciale attenzione.

I due autori trovarono costantemente schistociti nei liquidi di lavaggio della milza, incostantemente in quelli di altri organi: essi diedero a tale reperto il significato che la milza (come il midollo osseo) *allontanasse* i frammenti dalla circolazione.

Sorge spontanea l'obbiezione se la frammentazione degli eritrociti non si verifichasse invece, primitivamente, nella milza. Ma l'obbiezione non sembra giustificata, tenendo conto anche di quest'altra osservazione dei due AA. inglesi: e cioè che — nel coniglio — i frammenti di eritrociti si trovano molto scarsamente negli altri organi che non siano la milza, tranne però che nel *rene*, dove essi sono pure relativamente abbondanti.

Ora, al rene (oggi si tende a negarla anche alla milza) non sembra sia da attribuire una funzione emocateretica; e il reperto surriferito si può piuttosto spiegare, pensando che i frammenti di globuli rossi vengano trattenuti negli organi parenchimatosi, provvisti di una *fitta rete vascolare* (ROUS e ROBERTSON).

Che la « frammentazione » sia indipendente dalla eritrofagocitosi, hanno infine dimostrato ROUS e ROBERTSON in quanto che i « frammenti » di globuli rossi si trovano così nelle specie animali in cui si verifica anche il fenomeno della eritrofagocitosi, come in quelle in cui la eritrofagocitosi non si verifica (per es. il gatto).

Per riguardo a quello che può chiamarsi il bilancio normale del sangue, la milza eserciterebbe soltanto la funzione di organo adibito a depurare il sangue dalle scorie degli eritrociti (ROBERTSON e DOAN).

Questa funzione di « spazzamento » non è specifica della milza, in quanto ROUS e ROBERTSON, e poi anche DOAN e SABIN l'hanno ritrovata nel polmone, nel midollo osseo, ecc., in casi di esaltata frammentazione in condizioni patologiche.

Infine s'è già ricordato che la milza non ha alcuna influenza sul processo di frammentazione che si verifica nella circolazione generale, e che neppure si può pensare che il passaggio degli eritrociti attraverso la milza li alteri in maniera da renderli più facilmente oggetto della frammentazione del circolo periferico: in quanto che le ricerche moderne hanno dimostrato che gli eritrociti delle vene della milza non differiscono in nulla da quelli di altri distretti vasali (KRUMBHAAR, MUSSER).

Ricordo il reperito di una diminuzione di resistenza nel sangue della vena splenica, rilevato dal nostro BANTI e da altri, anzi dalla maggioranza degli AA. (però ve ne sono che costatarono, invece, un aumento della resistenza dei globuli rossi delle vene spleniche (GABBi, fra noi).

Il LAUDA fa notare a quanti errori di tecnica vada soggetta questa ricerca, e come ciò accadesse anche in maggior misura, in passato; e inoltre come le variazioni, anche fisiologiche, nel volume di sangue della milza, ed altri fattori, non permettano ancora deduzioni inoppugnabili in questo campo. Il LAUDA stesso, in esperienze estese di controllo, non avrebbe riscontrato differenze tra il sangue della vena, e dell'arteria splenica, e delle altre vene del corpo, così per quanto si riferisce alla resistenza massima, come alla minima, e come pure alla « curva » delle resistenze (v. la monografia del LAUDA più volte citata).

In uno studio recentissimo il GREPPI (un allievo di L. Zoia) rileva, per es. per il tumore di milza tromboflebitico, che anche in tali circostanze, e in maniera più accentuata che allo stato fisiologico, la milza — anche umana — esplica in alto grado la funzione di serbatoio sanguigno, determinando notevoli variazioni nella massa del sangue; mentre invece la minorazione nella resistenza dei globuli rossi immessi, in queste condizioni, nel circolo, « non si può considerare in rapporto unico e sicuro con la splenomegalia da stasi » (pag. 503).

* * *

Un ultimo fenomeno che desta il massimo interesse, nei rapporti tra milza ed emolisi, è quello studiato affatto di recente dallo STARLINGER e dal LAUDA, dallo STRASSER e da altri, ma segnalato per il primo dallo SPIRO (1897), detto della « *reversione dell'emolisi* ».

Esso consiste nell'osservazione fatta « *in vitro* » che una parte dell'emoglobina già passata in soluzione, per l'emolisi avvenuta con l'acqua distillata è capace di ricombinarsi — in determinate condizioni di esperimento — agli stromi dei globuli rossi: la soluzione prima laccata, ridiventà opaca, e, all'esame microscopico, il

sedimento, fatto prima di ombre, torna a presentarsi costituito di globuli rossi in apparenza normali, anche se un po' più pallidi dell'ordinario.

Dunque la scissione dell'emoglobina dagli stromi dei globuli rossi, che avviene nell'acqua distillata è, almeno in parte, reversibile. Tale reversibilità si può constatare aggiungendo alla soluzione laccata, del NaHSO_4 , (Spiro), o cloruro di sodio fino al valore isotonico di 0,85 per cento (Starlinger), o con altri espedienti.

Si poteva pensare che il legame tra emoglobina e stroma dei globuli rossi fosse relativamente lasso, e che gli eritrociti, in vita, potessero cedere la loro emoglobina nel letto vasale oppure nei tessuti, per esempio nella milza, senza per questo andare distrutti (LAUDA, Monogr. citata).

Si è creduto di indicare il grado di un tale legame o capacità di fissare l'emoglobina da parte degli stromi dei globuli rossi, con l'espressione *indice di reversione*, cioè del per cento di emoglobina disciolta, passata già in soluzione, che torna agli stromi dei globuli rossi.

Si è visto, per esempio, che l'indice di reversione è diminuito in determinati stati patologici, specialmente nell'anemia perniciosa (STARLINGER e STRASSER): ciò denoterebbe una più grande labilità, e quindi forse un momento che favorisse l'emolisi.

Si è voluto allora indagare se, per questa via, potesse dimostrarsi un'influenza della milza sui globuli rossi che la attraversano, nel rendere più scarsa la loro capacità di fissazione dell'emoglobina. Se tale influenza si esercitasse, si dovrebbe riscontrare (per quanto s'è detto) un più basso indice di reversione per i globuli rossi della vena splenica, in confronto di altri territori vasali.

Le difficoltà alle quali va incontro tale ricerca sono assai gravi, secondo il LAUDA: ma dagli esperimenti fatti con ogni controllo risulta che l'andamento dei valori in questione non offre alcuna regolarità.

Perciò nulla può dedursi, per questa via, a favore del concetto che il legame tra lo stroma e l'emoglobina nei globuli rossi del sangue venoso della milza, sia più lasso di quello dei globuli rossi di altri territori vasali: cioè non si può ad-durre, applicando il metodo della reversione dell'emolisi, nessun argomento a favore di una attività emolitica primitiva della milza.

A me sembra, invece, che dal fenomeno della reversione dell'emolisi si possa trarre un qualche partito, per un tentativo di esplicazione degli effetti benefici della splenectomia in speciali condizioni morbose: ciò che esporrò nelle conclusioni del lavoro.

* * *

Questo — come lo definiva GALENO — « *misterii plenum organum* », che è la milza, non può dirsi detronizzato, se il complesso mirabile di queste recenti ricerche tende a negare ad esso una funzione « attiva » di emolisi, nel senso di distruzione di globuli rossi inalterati.

Rimane ad essa il compito di « serbatoio del sangue », messo in luce dalle ricerche di BARCROFT, e dalle indagini di HUECK e della sua scuola; e, per quanto riguarda l'emolisi, la milza conserva tutta la sua importanza come organo ingranato nelle funzioni del ricambio del ferro, e della formazione della bile. Questo

Contributo alla dottrina dell'emolisi

compito connesso con la emolisi passiva della milza può essere sostituito, almeno parzialmente, in maniera vicariante, da altre sezioni del sistema reticolo endoteliale; mentre la emolisi passiva, in quanto funzione di sbarazzamento del sangue dai frammenti degli eritrociti originatisi nella circolazione generale, viene esercitata, oltre che dalla milza, da altri organi quali i polmoni, i reni, le ghiandole linfatiche, il midollo osseo, secondo ROUS e ROBERTSON.

Anzi questi AA. lasciano aperta la questione della parte che rispettivamente prendono la milza e gli organi suddetti nella funzione in parola, ed enunciano anche la possibilità che proprio a questi ultimi spetti, in alcune condizioni, la parte principale in questo lavoro di « spazzamento ».

PARTE II.

Esperienze originali, commento dei risultati ottenuti e conclusioni.

Le ricerche che ho citato, hanno destato il mio più vivo interesse, e per il significato che hanno, e perchè — essendomi tali ricerche del tutto sconosciute all'inizio e nel corso delle mie esperienze — l'essere giunto, al termine di queste, a considerazioni che collimano con i concetti che derivano da quelle ricerche, mi induce a ritenere che le conclusioni del mio lavoro portino, un sia pure modesto, ma netto, contributo a un lato del problema che concerne la dottrina dell'emolisi: confermando — per altra via d'indagine — i risultati ammessi dai due fisiologi inglesi, cioè la prevalenza sugli altri, del meccanismo della distruzione (*demolizione*, più propriamente) dei globuli rossi del sangue per un processo di frammentazione nella circolazione generale.

Tale dottrina non può dirsi ancora universalmente accettata, e in questo senso aumenta, forse, il significato di ogni contributo che tenda a illustrarne la visione d'insieme e i particolari.

Onde fissare subito la fisionomia dei risultati ai quali sono pervenuto, ne anticipo le conclusioni, puramente morfologiche:

1) In molte circostanze sperimentalali (o morbose) nelle quali si potrebbe aspettarsi di trovare intensa emocateresi, questa non si riscontra.

Così, nelle esperienze da me condotte, di ripetute inoculazioni di globuli rossi di uccello (pollo) in conigli, né la milza, né altre sezioni ritenute capaci di esercitare la eritrocateresi, dimostrano la presenza di figure di *eritrofagocitosi* in misura proporzionale alla distruzione, necessariamente avvenuta, di abbondanti quantità di globuli rossi estranei.

2) L'*accumulo* dei globuli rossi nucleati (di uccello) introdotti endovenose si fa non soltanto nella milza (principalmente nei cordoni di BILLROTH) e nel fegato (sinusoidi intertrabecolari), ma anche nei polmoni e nei reni.

Dunque gli emuntori per i corpi estranei introdotti nel circolo, non sono soltanto la milza e il fegato, ma anche i polmoni e i reni. Anzi in alcuni casi (cfr. i risultati di animali inoculati ripetutamente) la loro azione prevale su quella degli altri emuntori, tanto che ne risulta un danno per tutto l'organismo (asfissia per occlusione estesa dei vasi polmonari).



3) Mentre assai rare sono le figure di eritrofagocitosi, notansi nel *letto vasale* degli organi suddetti — e anche su strisci di sangue periferico — frequenti figure di *ombre* di globuli rossi nucleati di pollo: fenomeno che sembra parlare per una emolisi intravasale.

Accanto a questo, è abbondante il reperto di *residui nucleari frammentati*, e corpi variamente tingibili (per esempio, granuli color melograno) in ispecie nella milza e nel fegato, sparsi, o riuniti in piccoli accumuli, negli animali inoculati.

4) Sono notevolissime le *alterazioni* che subisce la *milza* nella sua delicata e complessa struttura, probabilmente in rapporto all'arrivo massivo di quantità di sangue estraneo inoculato: alterazioni che — per quanto ho visto — sono meno in rapporto con la sua funzione di organo di emolisi, sia pure « passiva », che con la sua funzione di « serbatoio del sangue » che non riesce a equilibrarsi, oltre un certo limite, con le masse di sangue introdotte.

5) Appare degno ancora di rilievo il fatto della eritrofagocitosi scarsissima, anche in circostanze di esperimento, quali sono queste, nelle quali parrebbe che i globuli rossi iniettati, nucleati, di specie animale tanto lontana da quella dell'ospite, si dovessero comportare alla stregua di veri *corpi estranei*, come inchiostro di China, cinabro, ecc.

Invece risulterebbe dalle mie ricerche che essi subirebbero la stessa sorte dei globuli rossi invecchiati in circolo, o modificati da azioni dannose.

* * *

Il materiale di studio che ha servito ai miei esperimenti è rappresentato dal coniglio, e dal sangue di pollo, che veniva inoculato, endovene, nei conigli.

Il numero dei conigli utilizzati, fino ad oggi, è di 12 (da I a XII). Di essi però terrò conto dei risultati avuti in I-XI, essendo il coniglio XII considerato a sé, perchè fu sottoposto, oltre che alle ripetute inoculazioni di globuli rossi di uccello, alla legatura di entrambi gli ureteri.

Come fu accennato in principio del lavoro, i conigli venivano inoculati più volte fino alla morte spontanea dell'animale. Soltanto due conigli (I e II) vennero sacrificati: e propriamente il I dopo sette ore da una sola inoculazione, il II dopo sedici ore dalla 2^a inoculazione.

Questi due conigli possono costituire il 1^o gruppo delle mie esperienze.

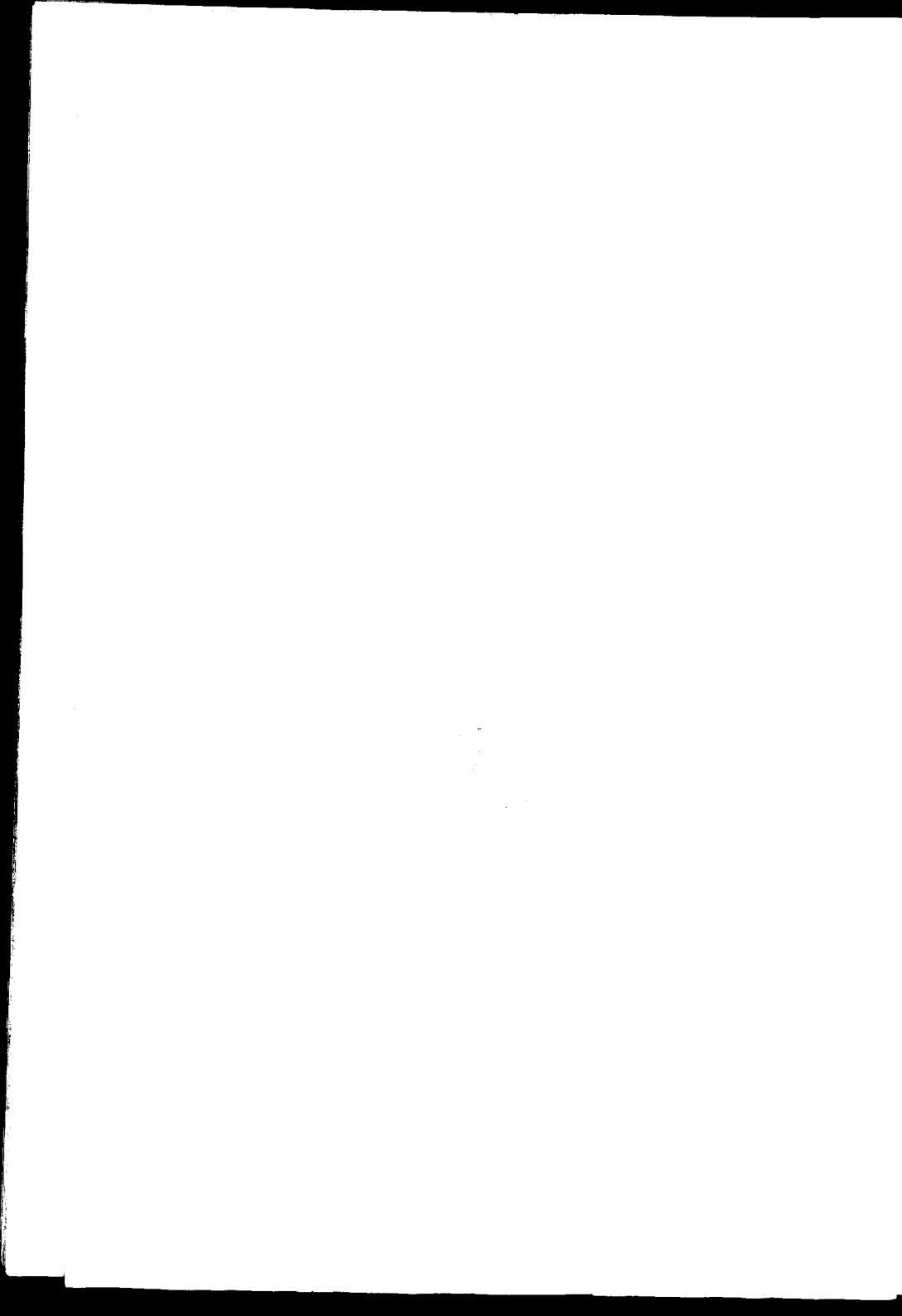
Gli altri animali vennero a morte spontaneamente, ma in maniera diversa. Li riunisco in due gruppi.

Chiamerò 2^o gruppo quello che comprende i conigli che soccombevano dopo ore o giorni (2-4-12 giorni) dall'ultima inoculazione: comprende i conigli III-VI.

Indicherò infine come 3^o gruppo quello che comprende i conigli, che vennero a morte, — con fenomeni che ricordano lo choc —, in cinque-venti minuti dall'ultima inoculazione: comprende i conigli VII-XI.



FIG. 1



(vol. I.)

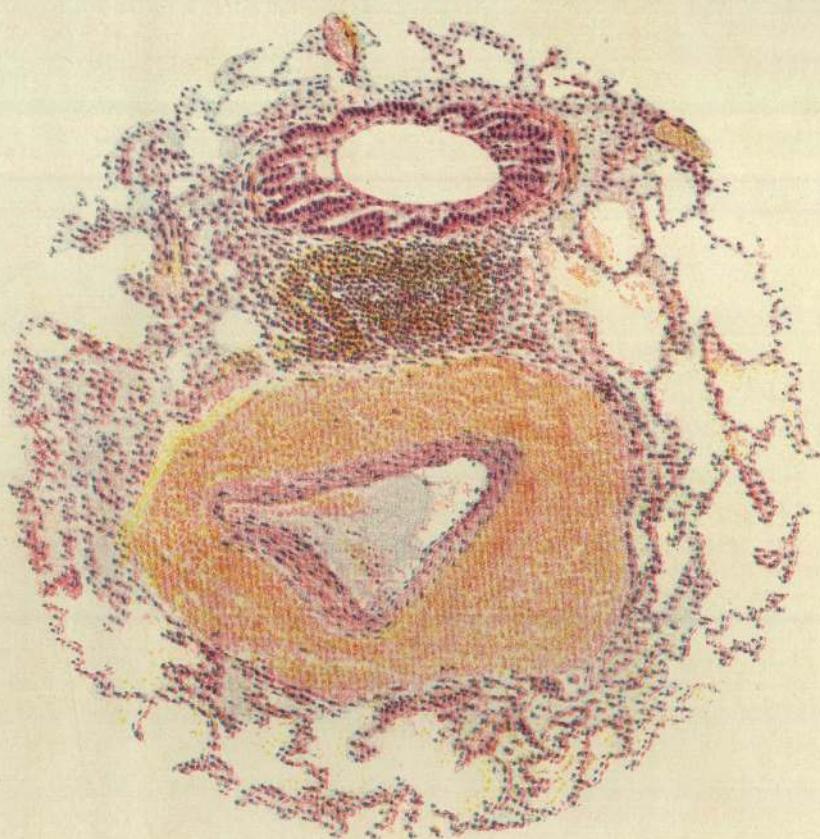


FIG. 2

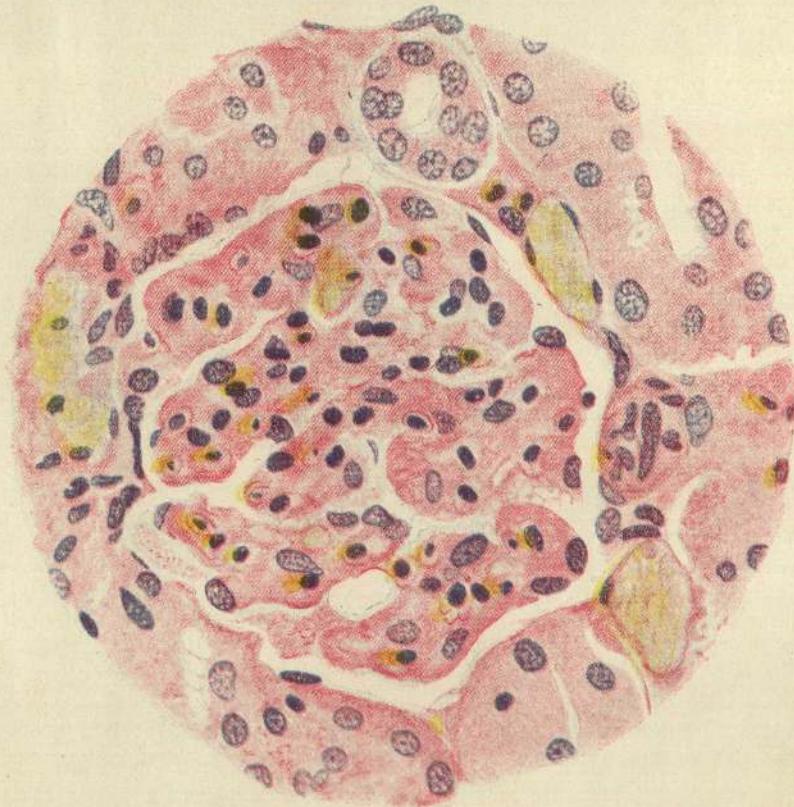


FIG. 3



(vol. I.)

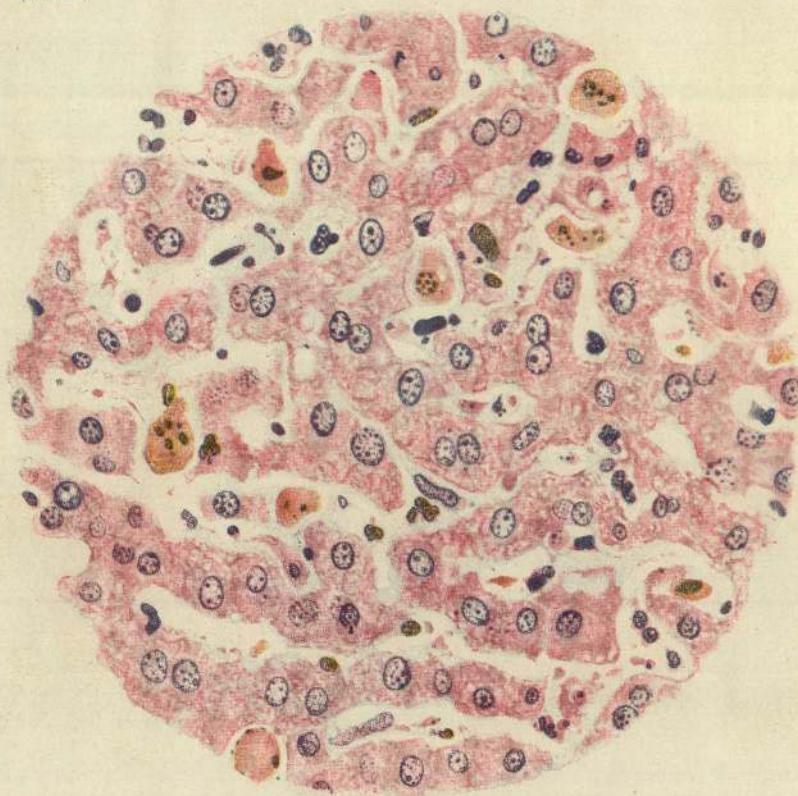


Fig. 4

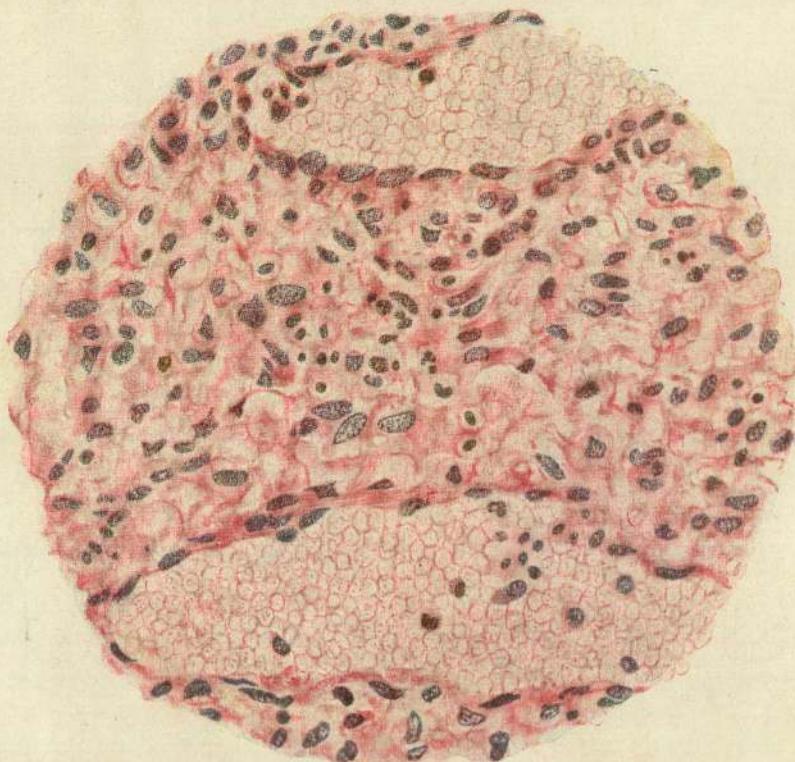


Fig. 5



Contributo alla dottrina dell'emolisi

Coniglio	Intervallo tra l'ulti- ma inocu- lazione e l'esito letale	N. delle ino- cu- lazioni	Intervalli di tempo fra le inoculazioni (in giorni)	Quantità inoculata (in cent. cubi. di):			Durata dell'esper- ienza (in giorni)	Peso dell'ani- male (in grammi)	
				Globuli rossi di pollo	NaCl 0,85%	Sospen- sione		iniziale	finale
1° Gruppo (animali sacrificati)	I	7 ore	1		1	1	2		835
	II	16 ore	2	13	1 $\frac{1}{2}$	2	3 $\frac{1}{2}$	13	500 630
2° Gruppo (animali morti sponta- neamen- to)	III	18 ore	2	30	1 $\frac{1}{2}$	2 $\frac{1}{2}$	4	30	550 450
	IV	2 giorni	4	1; 3; 4;	4 $\frac{1}{2}$	10	14 $\frac{1}{2}$	10	1930 1900
	V	4 »	2	5	2 $\frac{1}{2}$	4 $\frac{1}{2}$	7	9	980 750
	VI	12 »	2	12	1	1	2	24	380 630
3° Gruppo (animali venuti a morte in pochi mi- nuti dopo l'ultima inocula- zione)	VII	5' min.	2	18	5	10	15	18	1500
	VIII	10' min.	3	5; 5	4 $\frac{1}{2}$	8 $\frac{1}{2}$	13	10	2200 2250
	IX	5' min.	4	5; 38; 15	4 $\frac{1}{2}$	7 $\frac{1}{2}$	12	58	1680 1650
	X	20' min.	5	1; 4; 44; 2	14	21	35	51	2000
	XI	10' min.	6	1 giorno	8 $\frac{1}{2}$	12 $\frac{1}{2}$	21	185	2000 2000
				4 mesi					
				5 giorni					
				38 »					
				10 »					

I globuli rossi nucleati venivano ottenuti raccogliendo il sangue di pollo (reciso al collo) in matraccetti sterili, contenenti palline di vetro. Defibrinato, il sangue veniva lavato tre volte alla centrifuga con soluzione di cloruro di sodio al 0,85 %

Il sedimento di globuli rossi così ottenuto veniva sospeso in circa altrettanta soluzione fisiologica di cloruro di sodio al 0,85 % (come risulta dai protocolli); e la sospensione veniva inoculata, in quantità un po' variabili da volta a volta, sempre nelle vene marginali delle orecchie del coniglio, a intervalli vari di tempo (a seconda anche dell'opportunità che offrivano cause contingenti di raccolta del materiale, ecc.) quante ne avesse sopportate l'animale inoculato, fino alla morte spontanea.

I quantitativi del materiale inoculato e ogni altro particolare risalta all'esame dello specchietto, che riassume alcuni dati principali dei protocolli delle esperienze.

Nel decorso delle stesse venivano prelevati, prima della inoculazione, subito dopo, e a varia distanza da essa, strisci di sangue per l'esame microscopico a fresco, e colorati (ematossilina eosina, May-Grünwald-Giemsa).

Negli strisci di sangue non era raro riscontrare globuli rossi nucleati, sempre però searsi nel circolo periferico, riconoscibili per la forma e la presenza del nucleo, ma con orlo protoplasmatico pallido, e come rigonfio.

Furono prelevati anche campioni di orina e si constatò, alcune volte, però molto irregolarmente, un colorito rossastro delle stesse: l'esame spettroscopico dimostrò in un caso la presenza di piccole quantità di emoglobina disciolta, in campioni prelevati poche ore dopo l'inoculazione. L'esame microscopico del sedimento mise talvolta in evidenza la presenza di scarsi globuli rossi, ma però nucleati.

Alla sezione insieme ai dati di protocollo, venivano praticati ancora strisci di sangue dalle varie cavità del cuore, e dalle vene emulgenti renali; furono praticati anche strisci di mi-

dollo osseo (per lo più del femore e del fegato e della milza; infine venivano prelevati quanto più numerosi possibile frammenti di vari organi (fissati in liquido di Orth, in alcool e in formalina) per lo studio istologico.

I risultati principali che emergono dallo studio dell'abbondante materiale prelevato, verranno, qui da me esposti per gruppi di organi, con qualche maggiore dettaglio per gli organi in cui si rilevarono maggiori alterazioni (milza, fegato, polmoni, ecc.).

A carico della milza è registrata anzitutto — come dato fondamentale — la scarsità del reperto di una eritrofagocitosi, e questo, così a carico degli elementi dei cordoni di Billroth, come degli elementi dei follicoli.

Nella vece di una eritrofagocitosi netta e abbondante, quale era da aspettarsi per le abbondanti quantità di sangue inoculato — da 1 a 5 cc. di globuli rossi in sospensione con altrettanti di soluzione fisiologica, in inoculazioni ripetute endovenose — gli elementi del reticolo così della polpa, come dei follicoli, presentano nel loro citoplasma o corpiccioli da interpretarsi come frammenti di cromatina, o massule di varia forma e dimensioni di colorito talora giallo-verdastro, quasi di ovo vecchio, che è presumibile rappresentino frammenti di protoplasma di globuli rossi di uccello inoculati, o masse di pigmento. Si rinviene qua e là elementi giganti del reticolo, di cui si vedono benissimo i prolungamenti, e nuclo conservato e con residui di pigmento ematico.

A carico dei cordoni di Billroth si nota non di rado la presenza di masse di pigmento piuttosto abbondante, di colorito giallo-verdastro, alle volte granuloso, e in grossi accumuli; ciò che fa presumere che una notevole quantità di emoglobina estranea sia trattenuta nella polpa (per es., coniglio I e IV).

E' degno d'interesse il fatto che accanto a queste masse emoglobiniche si rinviengono pure numerosi globuli rossi di uccello bene riconoscibili, mentre nei seni le ernazie sono talora scarse (coniglio III) o appaiono in forma di ombre (coniglio VII, X, ecc.).

Nei seni si rinviengono talora evidenti elementi del reticolo contenenti pigmento. I seni appaiono, per lo più, ristretti nella polpa, fra i cordoni di Billroth ingrossati; sono invece dilatati alla periferia dei follicoli atrofici, e in vicinanza delle trabecole (coniglio V, ecc.).

A carico dei follicoli è frequente di notare una considerevole modificazione costituita da un'atrofia del parenchima linfatico del follicolo stesso, e da un aumento considerevole degli elementi reticolari, che subiscono spesso necrosi e talora picnosi. L'azione fagocitaria degli elementi del reticolo è dimostrata dai numerosi granuli di cromatina in essi contenuti (per es., coniglio V).

Le alterazioni dei follicoli possono giungere fino alla produzione di emorragie considerevolissime (coniglio IV). L'infiltrato emorragico dissocia il parenchima follicolare ed è più marcato in specie nella zona periferica del follicolo. Si possono distinguere vari tipi o gradi di alterazioni dei follicoli:

1) Follicoli di cui è ben visibile la parte centrale, con l'arteriola follicolare distinta e capillari manifesti; elementi del reticolo rigonfi; orlo periferico infiltrato di globuli rossi, in cui sono disseminati scarsi linfociti.

L'infiltrato ematico si diffonde per larghi tratti nella polpa.

2) Residui di follicoli rappresentati da infiltrato emorragico in massima parte, e accumuli a strisce di elementi linfatici.

3) Estese necrosi perifollicolari.

In conclusione a carico dei follicoli si nota: atrofia dei follicoli fino a necrosi; iperplasia dell'apparato reticolare; fagocitosi di esso in prevalenza a carico di residui nucleari; eventualmente gravi distruzioni con emorragie dell'apparato follicolare.

Queste lesioni dei follicoli sono state da me interpretare (come fu accennato nelle conclusioni), quale il risultato di una azione massiva dei globuli rossi inoculati, occludenti i capillari che emanano dall'arteria centrale del follicolo per il follicolo stesso. Si può trovare una analogia in questo comportamento nelle lesioni che risultano nei follicoli per l'infezione malarica. La prevalenza delle alterazioni nella zona periferica del follicolo trova riscontro in quanto è nota sulle proprietà morfologico-funzionali di tale zona: infatti essa ha il significato di una zona di captazione degli elementi estranei giunti attraverso follicoli nella milza; significato espresso anche nel termine conferito a questa zona dagli AA. tedeschi: di «Schlammfang». La sua speciale posizione, di formazione interposta tra la polpa rossa e la bianca e il suo significato furono intravisti prima da WEIDENRECHT, poi studiati meglio

da STRASSER; le recenti ricerche di LOUROS e SCHLAYER hanno confermato che microrganismi circolanti nel sangue, vengono a depositarsi con particolare elezione in questa zona, e così pure sembra che ivi abbia inizio la deposizione dell'amiloido.

Anche per i follicoli ho potuto confermare la *scarsità o assenza di una fagocitosi* esercitata dagli elementi del reticolo su globuli rossi interi, e anche su porzioni di protoplasma di essi. Più frequente invece la presenza di elementi del reticolo, anche nella zona centrale del follicolo, carichi di frammenti di cromatina, da apparire come evidenti «corpi tingibili». Questo dato può conferire a convincersi del significato intermedio da attribuirsi alla zona centrale del follicolo, quale sostengono ASCHOFF e WÄTTJEN: cioè di centro linfoblastico (e nel coniglio IX ho trovato ancora l'intoblasti «ben conservati e spesso in caciocinesi»), e di «centro di reazione» esercitata dagli elementi del reticolo, nel senso voluto da HELLMANN.

La presenza di *focali necrotici*, come furono notati nei follicoli, così possono verificarsi anche nella polpa, e ad essa prendono parte prevalentemente gli elementi del reticolo (per esempio nel coniglio I e in altri). L'interpretazione dei detti focali di necrosi nella polpa rossa (vedi anche coniglio VIII) mi sembra possa essere quella di un esito di una azione esagerata esercitata dagli elementi del reticolo.

Un esito ulteriore potrebbe essere rappresentato dal reperto (che risulta però una sola volta dai miei protocolli, e cioè nel coniglio VI, soggiaciuto spontaneamente dodici giorni dopo la seconda inoculazione di globuli rossi di pollo) di una *sclerosi pulpare ipertrofica*.

Riassumendo schematicamente i reperti più costanti della milza, si ha:

1) a carico dei cordoni di BILLROTH un ingrossamento dovuto a iperplasia degli elementi del reticolo, con *eritrofagocitosi sempre scarsissima*; presenza nelle maglie del reticolo di *masse emoglobiniche* varie, spesso abbondanti, e di *globuli rossi nucleati* di uccello in numero assai variabile, abbastanza ben conservati, (v. figura 5).

2) I *seni* ora ristretti (fra i cordoni di Billroth ingrossati), ora dilatati (in vicinanza delle trabecole, e dei follicoli atrofici), contengono spesso, insieme a cellule fagocitarie — scarse — con frammenti di cromatina e di pigmento ematico, *ombre di globuli rossi*.

3) I *follicoli* malpighiani sono per lo più alterati, nel senso di una riduzione degli elementi linfatici; picnosi e necrosi degli elementi del reticolo; scarsa fagocitosi esercitata da questi, non mai sopra globuli rossi interni; disturbi di circolo fino a gravi emorragie, in ispecie nella zona esterna e perifollicolare.

* * *

La disposizione sperimentale da me adottata (v. sopra) non permette di confrontare senz'altro i risultati dei miei esperimenti con quelli di OELLER e di GERLACH, che sacrificarono gli animali a intervalli di tempo di 5 in 5 minuti dopo aver praticato una sola inoculazione di globuli rossi di pollo.

Per i conigli del gruppo 1° e 2° degli esperimenti da me condotti sembrami che il reperto di una eritrofagocitosi scarsissima dimostri come tale meccanismo non debba avere la predominanza nella elaborazione del materiale inoculato.

Per il gruppo 3°, era stata già notata da OELLER una emolisi che si verifica rapidamente in circolo, in determinate condizioni dell'organismo — tutt'altro che ben precise: essa si verifica cioè quando l'organismo, preparato da inoculazioni precedenti, venga a morte *rapidamente* dopo una ultima inoculazione, con fenomeni, non meglio definibili, che con il termine di «choc». (Su questo «choc» avrà occasione di discutere brevemente, dopo aver enumerato gli altri reperti dell'esame istologico degli organi).

I reperti istologici che si riferiscono agli altri organi esaminati si possono riassumere come segue:

Nulla di notevole fu riscontrato a carico del *midollo delle ossa*.

Le *ghiandole linfatiche*, che all'autopsia degli animali inoculati si trovano spesso tumefatte e arrossate, così nelle stazioni superficiali come in quelle profonde, presentano all'esame istologico una iperemia talvolta considerevolissima, con globuli rossi nei seni da ricordare una ghiandola emolinfatica (coniglio IX). Ebbi a rinvenire, in esse, pochi globuli rossi nucleati; invece la presenza di figure di «corpi tingibili», spesso assai numerosi, negli elementi del reticolo, rigonfi, e qualche volta desquamati.

Queste lesioni permettono di pensare che le ghiandole linfatiche possono partecipare alla cosiddetta funzione di «emolisi passiva».

Nel *fegato* ebbi a rilevare non di rado figure di blocchi di *residui nucleari*, di varia grandezza che appaiono liberi nel lume dei sinusoidi (fig. 4), ma anche nelle vene centrali dei lobuli. Le cellule di Kupfer, ora appaiono inalterate, ora rigonfie, con o senza frammenti di pigmento ematico o di cromatina contenutevi. E' registrata anche una manifesta *leucocitosi* nelle vene della rete mirabile, e spesso la esistenza di *trombosi capillari* non occludenti. Con varia misura si incontrano dei globuli rossi nucleati di uccello nei sinusoidi e nelle vene sovraepatiche.

Un reperto, che per molti rispetti può darsi analogo a quello del fegato, è quello dei *polmoni*. Risulta la esistenza di una *leucocitosi*, specialmente dimostrabile nei vasi dell'interstizio, e la *trombosi*, quasi mai occludente, di vene e di capillari. In rami arteriosi di un calibro superiore i globuli rossi nucleati, con emoglobina più o meno ben conservata, sembrano occludere per intasamento il loro lume. In un caso ebbi a riscontrare il reperto di una membrana occludente per intasamento il loro lume (fig. 1). In un caso ebbi a riscontrare il reperto di una emorragia ad anello ben manifesto (fig. 2).

Da queste osservazioni può dedursi che, mentre ad una sola inoculazione di globuli rossi estranei, gli animali di esperimento reagiscono — come vogliono OELLER e GERLACH — con un ripristino completo della struttura degli organi, altrettanto non può darsi di animali che abbiano sopravvissuto a ripetute inoculazioni.

Le *trombosi polmonari intravasali*, in condizioni analoghe di esperimento, furono segnalate in un lavoro di KUSAMA (eseguito nell'Istituto di ASCHOFF) in conigli inoculati con ombre di globuli rossi degli stessi conigli. I trombi consistevano di piastrine e di ombre di globuli rossi, con sede nei capillari e nelle vene postcapillari dei polmoni. Gli altri organi dell'animale inoculato non presentavano alterazioni simili e di sorta. Il KUSAMA interpreta la formazione di trombi come dovuta a sostanze che si liberano col disfacimento del materiale inoculato, aumentando l'aggregabilità delle piastrine. Egli ebbe ad osservare pure che questi trombi scompaiono dopo alcune ore, senza lasciare tracce.

Per quanto riguarda la costituzione dei trombi osservati nel mio materiale di studio debbo notare che negli animali sopravvissuti a numerose inoculazioni i trombi si presentavano come costituiti da frammenti di protoplasma di globuli rossi e frammenti nucleari senza una netta distinzione. Invece nei conigli soggiaciuti in pochi minuti dall'ultima inoculazione, prevaleva il reperto di un intasamento dei capillari dell'alveolo o di rami dell'arteria polmonare o dell'arteria bronchiale da parte di globuli rossi nucleati di uccello ancora bene riconoscibili.

* * *

Questo reperto di una particolare abbondanza di globuli rossi nucleati nel territorio del *polmone* a differenza che nel territorio capillare degli altri organi, (per es., anche nel miocardio in cui si notano scarsissimi i globuli rossi nucleati), mi ha suggerito il pensiero se, insieme al fegato e alla milza, i polmoni non rappresentassero un organo di elezione per la raccolta dei globuli rossi nucleati di uccello, che venivano inoculati nel circolo (nella vena marginale dell'orecchio dei conigli). Tale ricchezza di globuli rossi nucleati fu rinvenuta, specialmente in un caso, manifesta, oltre che negli organi suddetti, soltanto anche nei *glomeruli renauli* (fig. 3).

E' suggestiva l'analogia esistente tra la distribuzione dei globuli rossi nucleati nelle condizioni di esperimento in parola, e quella delle goccioline di grasso nella

embolia grassosa, umana e sperimentale. In quest'ultima il polmone veniva dapprima considerato come il primo filtro capillare interposto al circolo venoso per darsi ragione della ricchezza in esso, a differenza che in altri territori vasali, delle goccioline di grasso. Fu il REUTER a chiedersi per il primo se i capillari polmonari non costituissero — per altra ragione della suddetta — un territorio speciale nel trattenere il grasso. Questo A. praticando iniezioni arteriose oltre che venose, vide infatti che i capillari polmonari trattenevano ugualmente maggior quantità di grasso degli altri capillari. Se ne diedero le ragioni: 1) nella più facile distensibilità dei capillari polmonari; 2) nella bassa pressione dominante nell'arteria polmonare. FISCHER aggiunse, a questi fattori, i momenti favorevoli: 3) dell'aspirazione da parte dei capillari negli atti inspiratori; e 4) la esistenza di «vie morte» nel piccolo circolo. Recentemente lo SHINKAI praticando iniezioni di grasso nel circolo arterioso in conigli nei quali aveva *trapiantato* pezzi di polmone nei reni, nel fegato e nella milza — cosicchè si poteva presumere che in questi territori polmonari, fuori sede, la pressione del sangue fosse quella dominante dell'organo — vide che la raccolta di grasso si fa ugualmente con manifesta elettività nei capillari polmonari.

Cosicchè egli concede di nuovo la maggiore importanza alla disposizione *convoluta* dei capillari polmonari e alla facile loro distensibilità, senza escludere però anche gli altri momenti, per quanto riguarda il polmone *in situ*: accorda inoltre un grande valore alla forte viscosità del grasso.

E' anche da rammentare come risultati dalle esperienze in parola la più lunga persistenza del grasso nei capillari polmonari, e in quelli del *rene* in confronto degli altri territori capillari dell'organismo.

L'analogia che ho rilevato con la distribuzione dei globuli rossi nucleati di uccello nell'organismo degli animali inoculati, fa pensare che siano soprattutto disposizioni anatomiche e funzionali — in vero assai complesse — ad assicurare all'organismo la funzione di emuntori al polmone e ai reni, due organi intercalati l'uno nel piccolo, l'altro nel grande circolo.

Sulle mirabili capacità spettanti al polmone nella elaborazione di materiali estranei pervenuti all'organismo, ha richiamato di recente l'attenzione l'ASCHOFF suggerendone l'esplorazione ai fisiologi. Egli enumera le «capacità digestive» del polmone che si esplicano così a livello dei capillari come nel lume degli alveoli e nell'interstizio; e che si eserciterebbero non soltanto sopra materiali liquidi, ma anche figurati. Ricorda inoltre la capacità di secrezione del polmone, oggi riconosciuta anche di fronte a microrganismi (cfr. la «tisi da eliminazione» di HUEBSCHMANN), e a parassiti grossolani, quali nematodi e platodi. Si riconnettono a queste funzioni, e alla discussione sulla natura stessa istologica di queste cellule, i numerosi lavori della scuola di ASCHOFF (SEEMANN e altri) e di MAXIMOW (LANG) e quelli recentissimi di un allievo del PIANESE (fra noi), il TESTA, sopra gli endoteli dell'alveolo polmonare, dei capillari del polmone e delle cellule dell'interstizio.

Ma sopra le deduzioni che i risultati delle presenti ricerche possono permettere in rapporto a tali problemi m'intratterò in altro lavoro.

* * *

Circa le cause ultime che determinarono la morte degli animali inoculati ripetutamente dopo un vario lasso di tempo dall'ultima inoculazione, non è facile emettere con sicurezza una ipotesi esplicativa. Si può pensare alla intossicazione proteica determinata dal disfacimento del materiale estraneo inoculato ripetutamente.

Le ricerche di ATILIO ASCARELLI praticate molti anni or sono (1901) nel Laboratorio di Patologia Generale del Prof. Bignami, hanno a questo riguardo qualche analogia con le nostre, nel senso che risulta dagli esperimenti di detto A. — il quale ebbe ad inoculare ripetutamente nel cavo peritoneale delle cavie, dei globuli rossi di coniglio, — che tale inoculazione determina, — se ripetuta — una netta diminuzione del peso dell'animale inoculato, e del tasso emoglobinico. I globuli rossi eterogenei, dunque, non riescono indifferenti all'animale inoculato.

Sull'intossicazione proteica sono poi da menzionare, tra i moderni, gli estesi studi di H. PFEIFFER e del PENTIMALLI fra noi.

Per quanto riguarda i fenomeni di « choc » mortale io posso confermare le osservazioni di OELLER e di GERLACH, nel senso di una maggiore sensibilità acquisita di fronte ai globuli rossi estranei, con le ripetute iniezioni degli stessi. La prova evidente di essa mi fu data dal comportamento differente avuto in due conigli, di grossa taglia l'uno (gr. 1650), di piccola l'altro (gr. 835), inoculati con la stessa quantità di sospensione di globuli rossi di pollo, cioè circa 2 cc. provenienti dallo stesso animale e praticata nello stesso giorno. Il coniglio di grossa taglia (coniglio IX) che precedentemente aveva subito tre inoculazioni di sospensione di sangue di pollo ebbe a soccombere rapidamente alla quarta inoculazione; mentre il coniglio piccolo (coniglio I), che era *nuovo* sopportò senza alcun fenomeno reattivo e, con uno stato di benessere completo nei giorni successivi, la inoculazione della stessa dose di materiale.

Nonostante la suggestione che un tale comportamento implica, così da fare pensare a fenomeni di anafilassi, ritengo che la dimostrazione che si tratti veramente di un tale stato non è facile di dare. Accenno, per ricordo, come il DIECKMANN (un allievo di LUBARSCH) osservò dei pari fenomeni di choc mortale alla seconda inoculazione di vaccino con proteux $\times 19$, praticata in conigli: egli ritiene che la morte non sia dovuta a fenomeni di anafilassi, ma ne fa una questione di dosi di veleno.

Anche il SSACHAROFF che si è occupato di recente del meccanismo della cosiddetta morte per choc anafilattico, la ritiene espressione di una intossicazione vera e propria e la mette in rapporto con una debolezza del cuore, piuttosto che con la chiusura dei capillari del polmone, anche da lui constatata, ma non regolarmente; il SSACHAROFF mette in evidenza, con tracciati chimografici, che l'abbassamento della pressione arteriosa nel grande circolo (venir meno del ventricolo sinistro) si stabilisce qualche tempo *prima* del venir meno della funzione del ventricolo destro (pag. 759 l. c.).

Quest'ultimo reperto — qualora confermato — potrebbe concorrere a rendere conto dell'accumulo dei globuli rossi nucleati di uccello ritrovati con tanta uniformità nei vasi polmonari negli animali morti per choc.

Veramente si smarrisce nel dedalo delle ipotesi che cercano dar lume su fe-

nomeni così complessi, chi si proponga rendersi qualche conto particolareggiato di essi, tale è l'intreccio dei momenti che concorrono alla manifestazione di ogni fenomeno biologico.

Sorge spontaneo il bisogno di farne una analisi come di problemi separati, e di postularne alcuni, mentre se ne indagano altri collaterali. Forse in tal senso si deve intendere il detto del GOETHE: « Il metodo migliore nell'indagine spirituale, come nella vita pratica, consiste nel trasformare il problema in un postulato: Così se ne viene a capo » (1).

CONCLUSIONI.

Se, ora, riandiamo le cose dette, e quanto ho avuto occasione di osservare personalmente nei miei esperimenti, risulta manifesto:

come all'esame della milza non si sia trovata una eritrocateresi proporzionale a quella che dobbiamo ammettere sia stata, negli animali inoculati, la distruzione delle notevoli quantità di globuli estranei iniettati.

Abbiamo rilevato il fatto noto — e ribadito anche da recentissime osservazioni (Marchiafava) — che talvolta anche in malattie a carattere sicuramente emolitico, come l'ittero emolitico, si riscontra un reperto scarsissimo nella milza, di eritrocateresi e di emosiderosi: non di rado non esiste neppure il tumore di milza.

D'altra parte rimangono incontrovertiti alcuni dati di fatto, pei quali siamo indotti ad ammettere che la milza debba pure avere una parte nel processo della emolisi (in senso lato).

E' stato infatti dimostrato esatto il fenomeno rilevato per il primo dal BOTTAZZI (1894) che l'asportazione della milza negli animali aumenta la resistenza dei globuli rossi: il fatto fu poi confermato anche per l'uomo. Alla funzione indotta, dal BOTTAZZI, per la milza, di diminuire normalmente, la resistenza dei globuli rossi, il BOTTAZZI stesso diede il nome di funzione emocatatonistica della milza.

Ammettiamo pure che resistenza osmotica non s'identifichi col fenomeno tutto, dell'emolisi, inteso come processo di demolizione, di « consumo » del sangue. Ma non possiamo allontanarci dal pensiero che questa diminuzione di resistenza indotta normalmente dalla milza nei globuli rossi, rappresenti una « preparazione » degli stessi alla loro completa e complessa demolizione cioè alla emolisi in senso lato.

Tale « preparazione » potrebbe costituire il primo anello di una catena, nell'ingranaggio del fenomeno complessivo: emolisi.

Il 2º è valido argomento in favore di una partecipazione della milza all'emolisi, ci è dato dalle osservazioni sperimentali del BANTI, sulla emolisi in vivo con sieri immuni emolizzanti, e veleni del sangue, come la toluidendiamina. Questo A. ha potuto stabilire che la funzione emolizzante di detti agenti si esplica più intensamente negli animali con la milza, che in quelli smilzati.

Il 3º argomento che ci fa propendere ad ammettere un rapporto sia pure indiretto (e finora ignoto) tra milza ed emolisi, è dato dai risultati terapeutici favolosi, talora brillanti, specie in alcune malattie a carattere emolitico — come l'ittero emolitico, e la malattia di Banti —, ottenuti con la splenectomia.

(1) « Die grösste Kunst im Lehr — und Weltleben besteht darin, das Problem in ein Postulat zu verwandeln, damit kommt man durch ».

Questi dati di fatto paiono in contrasto con la detronizzazione della milza, come organo «attivo» di emolisi, fatta sia con la revisione critica di molte osservazioni consegnate alla letteratura, e sia con il contributo dei nostri stessi esperimenti.

Invero rimarrebbe, secondo il nostro pensiero, alla milza, il compito di captare scorie e impurità del sangue derivanti dal «consumo» di esso. Quest'ultimo avverrebbe essenzialmente nel circolo periferico e, forse, con una maggiore intensità in alcune sezioni del sistema capillare di speciali organi (polmone, fegato, rene).

Una volta raggiunta la milza, gli stromi dei globuli rossi, e quanto proviene dal disfacimento dei globuli stessi, verrebbe portato alla completa demolizione: la milza è la vera tomba dei globuli rossi, per la quale viene esclusa ogni possibilità ai globuli rossi che l'hanno raggiunta, di essere riutilizzati come tali, tornando in circolo.

A questo punto a me pare che il menomeno della «reversione dell'emolisi» acquisti una speciale importanza.

Infatti potremmo pensare che la scissione, che dovrebbe verificarsi, anche secondo le nostre ricerche, nel letto vasale, dei globuli rossi in stromi ed emoglobina, non porti necessariamente sempre alla morte dei globuli rossi: finchè essi non vengano captati dalla milza, una parte dell'emoglobina potrebbe riunirsi agli stromi dei globuli rossi, e potrebbero ricostituirsi, così, degli eritrociti utilizzabili dall'organismo.

Ma la milza, sbarazzando ordinariamente il circolo dalle scorie dell'emolisi, renderebbe impossibile — almeno in misura notevole — normalmente — il processo della reversione dell'emolisi.

Questa sarebbe invece resa possibile in determinate circostanze patologiche (quali l'ittero emolitico e altre) con l'asportazione della milza: si avrebbe cioè una riutilizzazione di globuli rossi, donde il miglioramento arreccato dalla splenectomia.

Lo studio accurato del fenomeno della reversione dell'emolisi ci dimostrerà quanto di vero possa esservi nell'*ipotesi qui enunciata*, che renderebbe conto, al tempo stesso, della parte che prende la milza nel complesso fenomeno dell'emolisi, pur non interpretandola come un organo di emolisi «attiva», e dei risultati terapeutici, spesso brillanti, della splenectomia in alcuni stati morbosì a carattere sicuramente emolitico.

Già è dato intravedere con lo studio dell'indice di reversione dell'emolisi applicato ad alcune malattie, quali l'anemia perniciosa, perchè, appunto in questa malattia, la splenectomia non arrechi, il più delle volte, vantaggi sensibili. Infatti si è trovata in essa un diminuito indice di reversione dell'emolisi, cioè una diminuita capacità da parte degli stromi di fissare l'emoglobina, una maggiore labilità del legame fra stroma ed emoglobina.

* * *

Riassumendo ancora in succinto i risultati delle mie esperienze, essi potrebbero formularsi nelle seguenti conclusioni:

1. - Nel fegato, nei polmoni, nei reni di conigli si producono accumuli di globuli rossi di pollo inoculati: talora i polmoni sarebbero gli organi di speciale accumulo, analogamente come accade del grasso nelle embolie.
2. - Nel letto vasale degli organi suddetti, come pure nel sangue periferico,

Contributo alla dottrina dell'emolisi

appaiono frequenti ombre di globuli rossi nucleati di pollo, le quali rappresenterebbero il risultato dell'emolisi intravascolare.

3. - La milza raccoglierebbe i detriti e ne sbarazzerebbe così il circolo periferico.

La milza perciò non provocherebbe l'emolisi né per speciali prodotti, né per fagocitosi: ma depurerebbe il sangue da detriti per un processo ancora sconosciuto.

Essa sarebbe all'inizio della catena dei processi che si svolgono nel fenomeno « consumo » del sangue, preparando i globuli rossi a una minor resistenza osmotica, con la funzione emotattonistica normale della milza (BOTTAZZI).

Al tempo stesso, essa conchiuderebbe la serie dei processi di emolisi, sottraendo al circolo periferico, i globuli invecchiati o alterati, in proporzione regolata, forse, alle possibilità di rinnovamento da parte del midollo osseo.

In ogni caso, essa non permette un ripristino dei globuli rossi, una volta che i derivati di questi (stromi, emoglobina) hanno raggiunto la milza: essa rende cioè impossibile la reversione dell'emolisi: donde l'utilità dell'asportazione della milza in determinate condizioni patologiche.

Al termine di questo lavoro non so non esprimere la più intensa gratitudine al Maestro, il Prof. DIONISI, che mi ha suggerito il tema, e mi è stato di guida e di ausilio, premurosi e costanti, durante tutto lo svolgimento delle ricerche.

Riassunto.

I risultati delle ricerche del BOMPIANI sull'emolisi della milza dimostrano che a tale organo spetta solo una parte in tale processo; e che sottraendo la milza all'organismo si ha ragione di ritenere che si provochi, in alcune anemie, un eccitamento alla reversione dell'emolisi nel sangue circolante.

Questa consiste nella ripresa dell'emoglobina dal citoplasma del globulo rosso, che fu danneggiato da veleni vari del sangue e verrebbe provocata dall'assenza della milza, che per la sua funzione catatonistica (BOTTAZZI) completa la emotateresi.

Resumé.

Contribution à la doctrine de l'hémolyse

Les résultats des recherches du Docteur Bompiani sur le problème de l'hémolyse de la rate, démontrent qu'à cet organe appartient seulement une partie dans ce procès. Par l'ablation de la rate, l'A. de ces recherches est porté à croire qu'on provoque — dans certaines anémies — une excitation à la réversion de l'hémolyse dans la circulation du sang.

Cette réversion, qui consiste dans la réassorption de l'hémoglobine de la part du cytoplasme des globules rouges, qui furent endommagés par les différents poisons du sang, serait provoquée par l'absence de la rate, tandis que la rate avec sa présence complète, par sa fonction catatonistique (BOTTAZZI), l'hémocathérese.

Zusammenfassung.

Beitrag zu der Lehre der Hämolyse

Die Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen von Doct. Bompiani, ueber das Problem der Milzhämolyse, beweisen das zu diesem Organe nur ein Theil in diesem Mechanismus zukommt. Die Extirpation der Milz würde, nach der Meinung des Verfassers, ein Reiz zur Reversion der Hämolyse im Blutstrom, in einigen Anämien, hervorrufen. Wie bekannt, das, Phänomen der Reversion der Hämolyse ruht auf dem Grunde der Wiederaufnahme der Hämoglobine vom Protoplasma der Erythrozyten, welche von verschiedenen Blutgiften beschädigt worden waren.

Die Reversion der Hämolyse wäre, in diesem Falle, von dem Mangel der Milz hervorgerufen; währenddem die Katatonistische Funktion der Milz (BOTTAZZI) die Hämocatherese zur Vollziehung bringen würde.

Summary.

Contributed to the doctrine of the hemolysis

The results of the researches of Doct. Bompiani on the hemolysis of the spleen demonstrate that to this organ belongs only a part in such a process; and if the spleen be removed from the organismo it is right to retain that this provokes an excitement of the reversion of the hemolysis in the circulation of the blood.

This reversion consists in retaking of the hemoglobin of the citoplasma of the red cells which were damaged by various poisons of the blood, a fact that would be caused by the absence of the spleen, which on account of its catatonistic function (BOTTAZZI) completes the hemocatherese.

Bibliografia.

1. ANTONELLI Gio. - Policlinico, 1913.
- 2) ASCARELLI ATILIO - Policlinico, Sez. Med., 1901.
- 3) ASCHOFF L. - Sulla fisiologia del parenchima polmonare. (Zschr. f. d. ges. exp. Med., 50, 1926).
- 4) BANTI - La splenomegalia emolitica anemopoietica. - Ufficio della milza nell'emolisi. (Lo Sperimentale, 1913, anno 67, fasc. IV).
- 5) BARCROFT - Refer. in: Erg. d. physiol., vol. 25, 1926.
- 6) BINGOLI - Klin. Woch., 1926 (citato da Lauda).
- 7) BOTTAZZI - La milza come organo catatonistico. (Lo Sperimentale, anno 48, Sez. biol., fasc. 5 e 6, 1895).
- 8) CECONI - Minerva med., 1928.
- 9) CESARIS-DEMEL A. - Choch anaflattico. (Arch. per le Sc. Med., 36, 1912. - Capitolo in trattato di Foà, 1922, e conferenza I.S.M., Milano, 1923).
- 10) DIECKMANN - Virch. Arch., 239.
- 11) DIONISI A. - Sulla classificazione degli itteri. (Volume in onore di A. Lustig nel 25° anno d'insegnamento universitario, 1915).
- 12) — — — Lezioni sulle malattie del sangue. (1926).
- 13) — — — Milza ed emolisi. (Conferenza tenuta a Firenze alla Scuola di Sanità Militare il 15 marzo 1930-VIII).

Contributo alla dottrina dell'emolisi

- 14) DOAN a. SABIN - Journ. of exp. med., 43, 1926.
- 15) EPPINGER - Verh. Deut. Path. Ges., Tag. 23, 1928.
- 16) FISCHER - Embolia grassosa. (Verh. Deut. Path. Ges., Tag. 17, 1914, e Tag. 20, 1925).
- 17) GABBI - (Aumento della resistenza dei globuli rossi della vena splenica). (Cit. da Lauda).
- 18) GERLACH - Krankheitsforsch., vol. 4 e 6.
- 19) GREPPI - Policlinico, Sez. med., 1927.
- 20) — — Pathologica, n. 444, 1928.
- 21) HELLY - Citato da Lauda.
- 22) HIRSCHFELD - Id. id.
- 23) HOLLER - Id. id.
- 24) HUECK - Verh. Deut. Path. Ges., Tag. 23, 1928.
- 25) KRUMBHAAR - Phys. rew., vol. 6, 1926 (cit. da Lauda).
- 26) KUSAMA - Beitr. path. Anat., 55, 1913.
- 27) LANG - Sulle culture in vitro del polmone. (Arch. f. exp. Zellforsch., Bd. 2, 1926).
- 28) LAUDA - Das Problem der Milzhämolyse. (Erg. d. inn. Med. u. Kindhik., vol. 34, 1928).
- 29) LEVI M. - Pathologica, n. 449, 1929.
- 30) LOUROS u. SCHLAYER - Zschr. f. d. ges. exp. Med., 52, 1926.
- 31) LUBARSCH - Verh. Deut. Path. Ges., Tag. 23, 1928.
- 32) MARCHIPAVA e NAZARI - Policlinico, Sez. med.
- 33) MARCHIAFAVA - Policlinico, Sez. med., 1928.
- 34) — — Policlinico, Sez. prat., n. 40, 1929.
- 35) MICHELI FERD. - Le splenomegalie. (Congresso della Soc. It. di Med. Interna, Genova, ottobre 1929).
- 36) — — Comunicazione fatta alla R. Accademia Med. di Torino, rifer. in Policlinico, Sez. prat., 1928.
- 37) NAEGELI - Trattato delle malattie del sangue. (Ult. ediz. tedesca).
- 38) NICOLETTI V. - Contributo allo studio della infiammazione iperergica, con la bibliografia dell'argomento. (Pathologica, 436, 1928).
- 39) OELLER - Krankheitsforsch., n. 1, anno 1, 1925.
- 40) PENTIMALLI - Sull'intossicazione proteica. (Numerose memorie dal 1921 [La Riforma Medica] in poi, fino alla più completa e recente in: Virch. Arch., 275, 1930).
- 41) PFEIFFER H. - Krankheitsforsch., n. 1, 1925.
- 42) REUTER - Embolia grassosa. (Frkf. Zschr. f. Path., 17, 1917).
- 43) ROUS a. ROBERTSON - Journ. of exp. med., 25, 1917.
- 44) ROUS - Phys. rew., vol. III, 1923.
- 45) SEEMANN - Sulla biologia del tessuto polmonare. (Beitr. path. Anat., voll. 74, 78 e 80).
- 46) SILVESTRI T. - Pathologica, 1913.
- 47) SHINKAI - Embolia grassosa. (Beitr. path. Anat., 78, 1927).
- 48) SPADOLINI - Lavori sulla fisiologia della milza. (Citati nella conferenza DIONISI).
- 49) SPIRO (1897) - Sulla reversione dell'emolisi. (Cit. da Starlinger).
- 50) SSACHAROFF - Chock anaflattico. (Virch. Arch., 261).
- 51) STARLINGER - Sulla reversione dell'emolisi. (Zschr. f. d. ges. exp. Med., 47, 1925, e 54, 1927).
- 52) STARLINGER e LAUDA - Ibidem, 51, 1926.
- 53) STRASSER - Citato da Lauda.
- 54) STRASSOWER - Id. id.
- 55) TESTA MATTEO - Sulla natura delle cellule che tappezzano l'alveolo polmonare. (HaematoLOGICA, vol. 10, 1929).
- 56) VIALE - Policlinico, Sez. prat., 1927; e altri lavori comunicati nel Bollettino della Soc. Ital. di Biologia Sper., 1928.
- 57) WALTZ - Zschr. f. d. ges. exp. Med., 31, 1923.



Atti Grafiche
OMBUZZI
Via Pace, 19
MILANO