

Moise B 76/87

CLINICA DELLE MALATTIE TROPICALI E SOTTROPICALI DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: **Sen. Prof. ALDO CASTELLANI di CHISIMAO**

ARTURO TOBIA

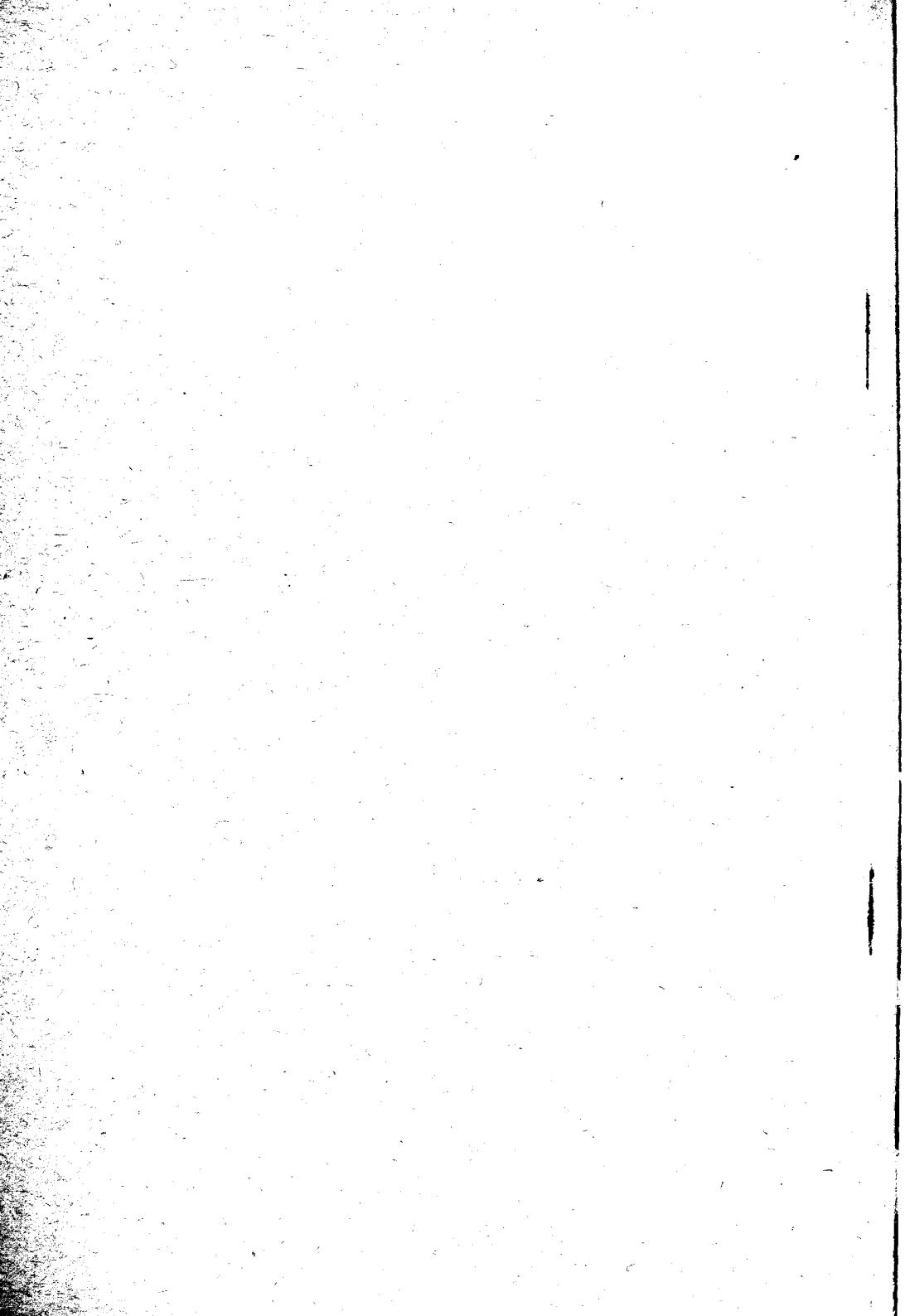
**Contributo clinico sperimentale
sulle alterazioni da proiezioni di emetina sulla cornea**

Extracto dall'Archivio Italiano di Scienze Mediche Coloniali e di Parassitologia
Vol. XXII (VII della Nuova Serie) - 1941-XXIX



«EDIZIONI UNIVERSITARIE»

VIA V. VENETO N. 34-B - ROMA



Clinica delle Malattie Tropicali e Subtropicali della R. Università di Roma
Direttore: Sen. Prof. ALDO CASTELLANI di CHISIMAO

Contributo clinico sperimentale sulle alterazioni da proiezioni di emetina sulla cornea

ARTURO TOBIA - Assistente ordinario

L'emetina, alcaloide che rappresenta il principio attivo che si estrae dalle radici di ipecacuana, è un farmaco notissimo per la sua azione specifica nella amebiasi intestinale.

Si è d'altra parte frequentemente osservato che questo medicamento, allorchè giunge casualmente a contatto della congiuntiva o della cornea, è capace di produrre dei disturbi oculari che hanno delle caratteristiche abbastanza ben definite.

Già da tempo molti autori, specie dopo il conflitto mondiale del 1915-18, avevano minutamente descritte le infiammazioni congiuntivali da polvere di ipecacuana e la maggioranza di essi aveva notato solo dei processi infiammatori a carico della congiuntiva palpebrale inferiore o più raramente anche della superiore senza che mai fosse possibile riscontrare lesioni corneali di qualsiasi tipo (ROBINSON, SAMPERI, TRISTAINO, ecc.). Solo qualcuno riferisce di aver assai raramente notato lesioni della cornea; e così mentre FROMAGET ed HARRIET affermano che su 6 casi da essi studiati, solamente in uno avevano potuto notare alterazioni corneali di tipo flittenulare in via di evoluzione, VON SCHEVENSTEEN dice di avere visto, su moltissimi individui capitati alla sua osservazione, solo rarissime volte delle cheratiti che ricorda-

vano la cheratite puntata superficiale e che guarivano per altro senza lasciare alcuna diminuzione del visus.

Differenti è però il quadro clinico allorchè a contatto dell'occhio, come per lo più casualmente accade a medici o ad infermieri, viene a schizzare una piccola dose di emetina nelle soluzioni che si adoperano nella comune terapia.

In questi casi, mentre diversi Autori hanno descritto minutamente la sintomatologia clinica, scarsissimi sono i reperti che esistono nella letteratura sulle lesioni corneali che si producono. Uno di essi riguarda un caso descritto da MOREAU nella persona di un medico il quale ebbe proiettata negli occhi qualche goccia di una soluzione di emetina al 2 % schizzatagli da una fiala che apriva per praticare una iniezione.

Solamente 6 ore dopo, il paziente cominciò ad avvertire ad entrambi gli occhi un dolore vivissimo accompagnato da fotosfobia e lacrimazione ed un esame obbiettivo praticato il giorno successivo mise in evidenza una ulcerazione superficiale che interessava la parte centrale di tutte e due le cornee.

Un altro reperto è fornito da TRONTAS che descrive ancora un caso nella persona di un medico che ebbe proiettato nell'occhio sinistro uno spruzzo di emetina al 6% e che solo dopo 10 ore dall'infortunio cominciò ad accusare dolore e lacrimazione. Anche qui obbiettivamente si metteva in evidenza un intorbidamento diffuso della cornea che rassomigliava all'edema corneale che si ha nel glaucoma acuto e delle striature grigiastre che richiamavano l'aspetto della cheratite filamentosa.

Ancora un caso viene minutamente descritto dal GABRIELIDÈS riguardante anche qui un medico al quale schizzò una goccia di una soluzione di emetina al 4 % nell'occhio destro. Come al solito al fatto non seguì immediatamente alcun segno subbiettivo ed obbiettivo e solo dopo 11 ore comparve la solita sintomatologia clinica. A distanza di 24 ore dall'accaduto l'esame obbiettivo metteva in evidenza un notevole arrossamento congiuntivale ed un intorbidamento totale della cornea come in un accesso glaucomatoso, e l'esame alla lampada a fessura faceva rilevare una cornea cosparsa di piccolissime opacità grigiastre, rotonde, ben delimitate, interessanti l'epitelio nei suoi strati anteriori, mentre i nervi superficiali della cornea apparivano leggermente ispessiti. La guarigione completa si ebbe in 12 giorni.

Infine il CIOTOLA, in un recente lavoro, riferisce ancora di due casi che descrive insieme al reperto biomicroscopico.

Il primo riguarda un paziente che affetto da amebiasi e da contemporanea congiuntivite, pensando che quest'ultima fosse anche di natura amebica, si istillò in entrambi gli occhi, senza il parere di alcun medico, 3-4 gocce di un collirio costituito da una fiala di emetina al 2 % versata in dieci cc. di acqua. Dopo alcune ore si presentò il solito quadro clinico e l'esame obbiettivo praticato il giorno dopo fece rilevare una marcata iniezione congiuntivale e pericheratica, pupille miotiche ed epitelio corneale intorbidato ed alterato per diffusa disepitelizzazione ben colorabile con la fluorescina; la cornea leggermente ipoestesica. La lampada a fessura mostrava un opacamento abbastanza diffuso dell'epitelio nonché zone di disepitelizzazione in vari punti della superficie corneale. La sindrome scomparve in pochi giorni.

Il secondo caso si riferisce ad una infermiera alla quale era schizzata nell'occhio sinistro, mentre praticava al mattino una iniezione, una goccia della soluzione al 2 % di emetina. Alle 2 di notte improvvisamente insorse violento dolore, e la mattina seguente si notava: iniezione pericheratica, scarsa reazione congiuntivale, ed una cornea lievemente opalescente; modica ipoestesia. All'esame alla lampada a fessura: intorbidamento diffuso della cornea costituito da numerosi puncicini grigiastri situati al di sotto e nello spessore dell'epitelio senza veri e propri infiltrati corneali. La guarigione avvenne in 12 giorni.

Il CIOTOLA, come già aveva fatto il MOREAU, riprodusse sperimentalmente in conigli le alterazioni corneali instillando delle gocce di una soluzione di emetina al 2 % e controllando gli animali alla lampada a fessura.

Venne così alla conclusione che l'emetina agisce come sostanza tossica per i tessuti oculari; che se la sua azione non è stata troppo energica si hanno delle lesioni della cornea del tutto superficiali e l'epitelio diventa torbido ed irregolare; se invece agisce più intensamente si hanno anche degli intorbidamenti al di sotto dell'epitelio, e, nei casi più gravi, delle ulcerazioni.

Per spiegare poi il periodo di latenza di 12-24 ore che sempre intercorre, e negli uomini, e negli esperimenti su animali, perchè intervengano i primi disturbi, egli, tenendo presente l'ipoestesia corneale e, considerando secondo quando

aveva visto il GABRIELIDÈS, l'ispessimento dei nervi della cornea, emise l'ipotesi che l'emetina in un primo tempo possa agire sulle terminazioni nervose intraepiteliali della cornea al danneggiamento delle quali segue dopo un certo tempo una lesione dell'epitelio forse a base neurotrofica.

Così stando le indagini espletate sull'argomento in esame e prima di passare allo studio da me praticato per investigare con la maggiore precisione possibile sulla natura delle alterazioni corneali che l'emetina è capace di produrre alorchè casualmente o a bella posta viene a contatto dell'occhio, desidero descrivere due casi che recentemente sono capitati alla mia osservazione e che ho potuto seguire sino alla guarigione completa.

Il primo si riferisce ad una sanitario della Clinica delle Malattie Tropicali. Questi, verso le undici del mattino, mentre si apprestava a praticare una iniezione di una soluzione di emetina al 3 %, ruppe casualmente la fiala tra le dita, ed alcune gocce di liquido ebbero a schizzargli nell'occhio destro. Egli non avvertì sul momento alcun fastidio, ma, allo scopo di evitare un'eventuale infiammazione, lavò abbondantemente l'occhio sotto acqua corrente.

Trascorse così il pomeriggio ed il resto della serata senza più pensare all'incidente e stando sempre benissimo andò la sera a riposare. Ma alle 2 di notte fu improvvisamente svegliato da un dolore acuto, lancinante, all'occhio destro, che era accompagnato da notevole lacrimazione che gl'impediva assolutamente di riposare per il resto della notte. Il dolore violento, che lo costringeva a tenere l'occhio chiuso, non era influenzato da alcun calmante. Al mattino, persistendo la sintomatologia immodificata, si recò in Clinica Oculistica, dove un'esame obbiettivo mise in evidenza: « Notevole iperemia congiuntivale dell'O. D., iniezione pericheratica e miosi pupillare. La cornea modicamente ipoestesica appariva come intorbidata ». All'esame alla lampada a fessura si mettevano bene in evidenza, numerose zone di opacità puntiformi interessanti gli strati anteriori epiteliali, che in qualche punto apparivano sfaldati. Furono prescritte delle pomate a base di dionina e noviformio, ma i disturbi subbiettivi continuarono con la stessa intensità per alcuni giorni; poi lentamente andarono diminuendo, finchè dopo 15 giorni circa era residuata semplicemente una leggera diminuzione del visus che tornò normale solo dopo circa un mese. Dopo il

primo esame alla lampada a fessura ne fu praticato dopo quattro giorni un secondo che fece rilevare un reperto pressochè invariato; un terzo esame al 25° giorno non mise in evidenza nulla di notevole e faceva notare la scomparsa di ogni fatto di disepitelizzazione.

Il secondo caso è capitato ad uno studente interno della stessa Clinica. Anch'egli, mentre apriva alle 10 del mattino una fiala di una soluzione al 3% di emetina per praticare una iniezione, frantumò improvvisamente il vetro tra le dita, facendo schizzare il contenuto in tutte le direzioni. Qualche goccia della soluzione si proiettò nell'occhio destro, ma egli non accusò alcun fastidio tanto che ebbe la sensazione che gli fossero schizzate alcune gocce di acqua. Durante la notte successiva, però, verso la mezzanotte, si svegliò improvvisamente per un dolore trasfittivo ed acutissimo all'occhio destro, dolore accompagnato da intensa lacrimazione e da fotofobia. Questa sindrome dolorosa continuò tutta la notte ed al mattino il nostro malato fu costretto a recarsi in Clinica Oculistica.

Qui all'esame obbiettivo si notava: « Accentuata iniezione pericheratica con notevole iniezione congiuntivale. La cornea, — anche qui ipoestesica, — mostrava una disepitelizzazione diffusa che si metteva bene in evidenza con la florescina. La pupilla era leggermente miotica ». Alla lampada a fessura si osservava: « zone diffuse di disepitelizzazione senza dei veri e propri infiltrati corneali ».

Furono subito consigliate delle pomate al novoformio ed alla dionina ed i disturbi dopo essere rimasti invariati per tutto il giorno e per quello seguente, cominciarono notevolmente a diminuire al mattino del terzo giorno, tantochè, al 5° giorno, la fotofobia ed il dolore si potevano dire scomparsi ed era solo residuata una lieve dolenzia con modica lacrimazione che si continuò fino al 12° giorno, dopo il quale non si riusciva ad apprezzare più alcun segno subbiettivo ed obbiettivo.

Sulla base di quanto era stato da altri ricercatori osservato, sia in casi clinici capitati alla loro osservazione che nelle ricerche sperimentali da essi praticate, e sui dati di quanto a me stesso è stato dato di osservare nei casi sopra descritti, tenendo presente il tipo delle lesioni corneali che in maniera poco dissimile si presentano in tutti gli individui esaminati e considerando soprattutto l'ipotesi che dal CIOTOLA era

stata emessa per spiegare la natura e la successione delle alterazioni corneali, ho voluto sperimentalmente riprodurre su conigli il quadro clinico osservato nell'individuo.

Nell'esame che su tali conigli veniva praticato mi sono proposto, sulla scorta delle alterazioni obbiettive che man mano si rilevavano e che venivano sistematicamente controllate dagli esami alla lampada a fessura, praticati dal dott. PIETRO FRAGOLA, assistente volontario della Clinica Oculistica della R. Università di Roma, di esaminare, mediante l'asportazione della cornea, nelle diverse fasi delle lesioni presentate, e a determinate distanze di ore dalla istillazione dell'acido alcaloide, sia le eventuali alterazioni dell'epitelio corneale che le eventuali alterazioni delle fibre nervose della cornea stessa.

Per l'esame dell'epitelio corneale ho usato la comune colorazione alla ematossilina - eosina, e, per la tecnica di tale colorazione (non potendo adoperare l'inclusione in celloidina data l'attuale mancanza in commercio di questo prodotto), ho praticato i successivi passaggi in alcool, tenendo dapprima i preparati in alcool a 30°, 40°, 50° per parecchi giorni, quindi per sole 12 ore in alcool a 70°, 75°, 85°, 90°, 95°, ed infine per 6 ore in alcool assoluto. Ho, quindi, passato i pezzi in toluolo per 24 ore, in toluolo e paraffina per altri due giorni, ed in ultimo in paraffina per tre giorni ancora. Infine, dopo l'inclusione, ho praticate sezioni di 10 μ che sono quelle risultate nelle prove preliminari, le più chiare agli effetti della mia indagine.

Più complessa è stata la ricerca di un metodo che riuscisse a farmi mettere in chiara evidenza le fibre nervose della cornea e, dopo ripetute prove di colorazione (coloraz. vitale, Golgi, Cayal, Donaggio, Stefanelli, ecc.) ho finito coll'adoperare il classico sistema del Ruffini al cloruro d'oro.

Come è risaputo, i nervi della cornea, rami dei ciliari, sono delle fibre amieliniche che penetrano a raggiera nella cornea del coniglio in numero da 14 a 19. Una volta penetrati, essi si distribuiscono abbastanza ordinatamente verso la periferia della cornea stessa dove formano un plesso regolarmente disposto che si sfocca verso il centro in terminazioni sempre più esili per divisioni e suddivisioni successive fino alla fibrilla primitiva formando un plesso retiforme a larghe maglie poco regolari attorno al corpo di ciascuna cellula. Per studiare adunque al completo questi plessi nervosi, ed anche allo scopo di seguire nel miglior modo possibile le fibre

nervose che dalla sclera penetrano nella sostanza propria corneale, ho creduto opportuno di prelevare la cornea *in toto* dell'animale vivo e l'asportazione è stata fatta senza preventiva anestesia che avrebbe potuto in qualche modo influire sulle eventuali modificazioni che l'emetina avrebbe potuto produrre. Ed a questo proposito faccio rilevare, sin da questo momento, quanto ho potuto osservare durante tale asportazione.

Mentre negli animali che ho sperimentato prima di iniziare le istillazioni di emetina, al solo scopo di provare la colorazione più idonea delle fibre nervose della cornea, l'asportazione della cornea stessa era notevolmente dolorosa in quanto l'animale si agitava violentemente ed emetteva grida acutissime, la stessa asportazione, praticata nei diversi stati seguenti alla istillazione del farmaco, in tutti gli animali esaminati, non era accompagnata da alcun grido del coniglio, ma solo da leggerissimi movimenti del capo. Al contrario, nei 2 conigli che ho portato a guarigione completa, l'asportazione della cornea era dolorosa al pari di quella che era stata osservata negli animali delle prove preliminari.

La tecnica di colorazione adoperata è stata la seguente: la cornea, asportata *in toto* dall'animale vivo, viene subito immersa in una soluzione di acido formico al 20 % dov'è tenuta per 10 minuti; quindi viene passata, dopo previo asciugamento in carta bibula, in cloruro di oro giallo all'1 % per mezz'ora, e poi ancora in acido formico al 25 % per 24 ore. Il passaggio in cloruro d'oro ed il successivo in acido formico è stato praticato in camera oscura facendo attenzione che la cornea fosse bagnata dal liquido, ma senza che s'immergesse in esso, al fine di evitare un'imbibizione troppo violenta che può rendere tumida la cornea stessa e ne impedisce l'osservazione delle fibre nervose.

Una volta levata dall'acido formico, la cornea viene immersa in glicerina contenuta in capsula del Petri ed esposta alla luce per 8 giorni; quindi, sempre immersa in uno strato di glicerina, viene posta tra un vetrino porta ed un grosso coprioggetti e quindi chiusa con pece greca.

La tecnica all'impregnazione al cloruro d'oro ora descritta, pure essendo senza dubbio elettiva per l'esame delle neurofibrille, è di estrema delicatezza per le deposizioni abnormi di cloruro d'oro che, il più delle volte, vengono a formarsi anche usando la maggiore attenzione e che impediscono talora completamente l'esame delle fibre. Più di una

volta, infatti, mi è capitato di dover ripetere dacapo l'esperienza a causa di tale inconveniente. Grande attenzione deve poi venire usata per non scambiare per fibrille nervose le fibre connettivali che spesso rimangono anch'esse impregnate; ed, a tale scopo, è necessario seguire le fibre nervose dal ramo principale che penetra nella cornea fino alle successive e più sottili ramificazioni.

Bisogna infine tener presente che molte volte, in corrispondenza delle zone ulcerate, il cloruro d'oro precipita abbondantemente e dà luogo alla formazione di un campo oscuro dove non è assolutamente possibile osservare alcun elemento.

Per la tecnica degli esperimenti eseguiti ho così proceduto: servandomi di una soluzione di cloridrato di emetina al 3 % ho instillato in alcuni conigli 2 gocce ed in altri 4 gocce del farmaco in entrambi gli occhi. Poi, mentre ho lasciato un occhio senza alcuna cura, nell'altro, 5 minuti dopo l'istillazione che veniva fatta mediante una comune siringa di Pravaz, praticavo un abbondante lavaggio con soluzione fisiologica allo scopo di osservare se e quali modificazioni avvenivano, nelle alterazioni che si sarebbero prodotte, rispetto all'altro occhio e dal punto di vista obiettivo nell'esame alla lampada a fessura e dal punto di vista istologico nell'esame delle fibre nervose che avrei praticato. In altri conigli, invece, ho praticato, con la stessa tecnica, istillazione di 4 gocce di emetina della stessa concentrazione in entrambi gli occhi, ma in essi l'esame istologico era rivolto ad osservare le alterazioni che alla stessa distanza di ore si sarebbero rilevate in un occhio nell'epitelio corneale e nell'altro nelle fibre nervose.

Infine, in altri conigli, ho istillato ora 2 gocce della stessa soluzione di emetina in entrambi gli occhi, ora 4 gocce, e osservando le successive sintomatologie cliniche e le alterazioni alla lampada a fessura, ho seguito gli animali fino alla completa guarigione clinica, controllando in ultimo, dal punto di vista istologico, se esisteva una *restituto ad integrum* delle lesioni che nei precedenti esperimenti era stato osservata. I risultati ottenuti si possono quindi così riassumere:

Coniglio N. 1. — In tutti e due gli occhi dell'animale vengono istillate 2 gocce di una soluzione al 3 % di emetina. L'occhio destro, dopo 5 minuti, viene abbondantemente lavato con soluzione fisiologica. Nelle prime 11 ore dalla istillazione nessun segno obiettivo è possibile rilevare. Dopo tale tempo si comincia ad osservare in ambedue

gli occhi iperemia congiuntivale accompagnata da leggera secrezione catarrale e da chemosi. L'esame alla lampada a fessura, subito praticato, previa colorazione con la fluorescina, mostra « nell'occhio sinistro piccole disepitelizzazioni corneali specialmente a carico dei quadranti superiori; nell'occhio destro piccole disepitelizzazioni diffuse su tutti i quadranti ». I segni obbiettivi già rilevati sin dall'11^a ora vanno modestamente aumentando nei giorni successivi pur senza comparire fatti nuovi, ed un nuovo esame alla lampada a fessura praticato alla 60^a ora mette in evidenza: « nell'occhio sinistro alterazioni epiteliali diffuse nella porzione centrale della cornea e nei quadranti superiori con parenchima corneale perfettamente trasparente. Nell'occhio destro le medesime alterazioni più accentuate però nei quadranti esterni ». Subito dopo tale esame vengono asportate entrambe le cornee e colorate col metodo del RUFFINI. Sia le fibre nervose che le neurofibrille appaiono totalmente intatte e si possono seguire senza soluzione di continuità e senza alterazione della fibra (nodosità moniliformi o spezzettature) su tutta la superficie corneale. (Fig. n. 1).

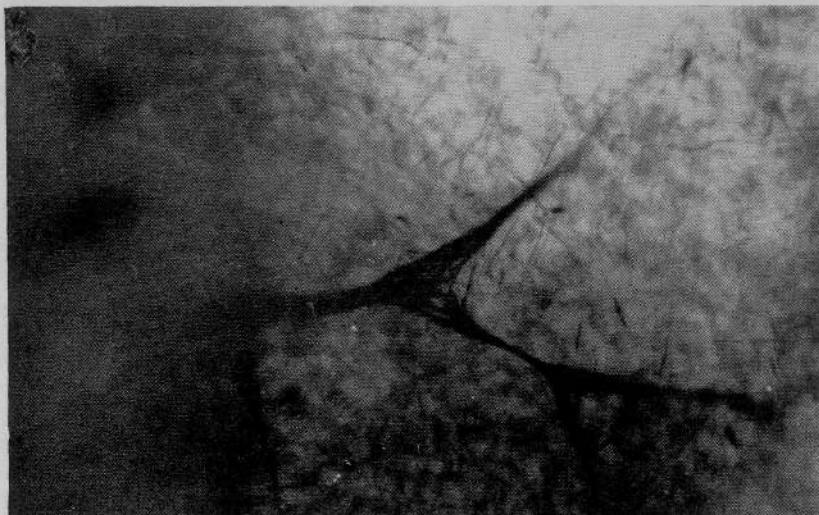


Fig. 1.

Coniglio N. 2. — Si istillano nell'uno e nell'altro occhio quattro gocce di una soluzione di emetina al 3 %. I primi segni obbiettivi compaiono alla 15^a ora e consistono in leggera iperemia ed edema congiuntivale con secrezione catarrale e modicissima velatura della cornea. Non si pratica l'esame alla lampada a fessura con istillazione di fluorescina per evitare che questa possa in qualche modo ostacolare l'esatta visione dell'epitelio corneale e si asportano le due cornee. Una viene passata in Zenker per la colorazione alla ematossilina eosina e l'altra viene sottoposta al metodo dell'impregnazione aurea del RUFFINI. L'esame istologico dell'epitelio corneale mette in evidenza la comparsa di un modico essudato fibrinoso tra le cui maglie si notano alcune cellule dell'epitelio che si va sfaldando. Inoltre tutto lo strato epiteliale si presenta leggermente ispessito e mentre le cellule più esterne presentano completa necrosi nucleare, man mano che ci si approfonda verso gli strati più interni si mettono in evidenza prima delle piccole punteggiature nel protoplasma date dalla frammentazione

dei nuclei e poi dei semplici fatti di necrobiosi. Le cellule più vicine alla sostanza propria corneale appaiono invece normali. Nella sostanza corneale propriamente detta si nota, nella zona epiteliale maggiormente compromessa, una neoformazione cellulare reattiva. (Fig. n. 2).

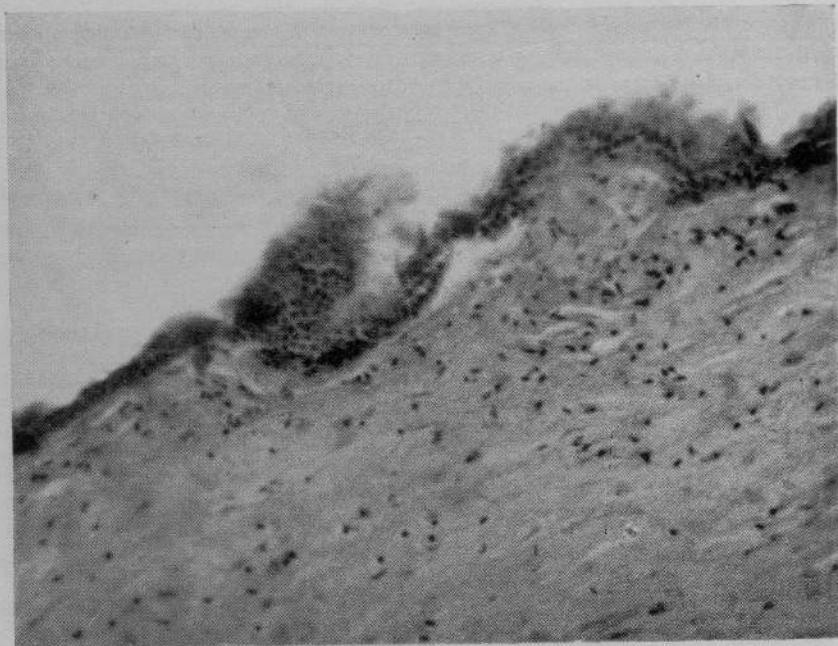


Fig. 2.

L'esame della fibra nervosa nella cornea dell'altro occhio è anche qui assolutamente negativa in quanto tutte le fibre fino alle loro più esili ramificazioni appaiono normali per continuità e per forma. (Fig. n. 3).

Coniglio N. 3. — Anche in questo coniglio si istillano 4 gocce di emetina al 3 % in tutti e due gli occhi. Alla 16^a ora dalla istillazione compaiono i primi segni obbiettivi, caratterizzati da una notevole iperemia e secrezione congiuntivale accompagnata da chemosi e fotofobia. Tali disturbi si accentuano lentamente e progressivamente, ed alla 24^a ora l'animale è sottoposto all'esame alla lampada a fessura che mostra: « A carico dell'occhio sinistro scarsi fenomeni reattivi e modiche alterazioni dell'epitelio corneale nella porzione prepupillare ; a carico dell'occhio destro la cornea presenta nella zona centrale delle alterazioni epiteliali superficiali colorabili con la fluorescina e perifericamente ad essa dei piccoli infiltrati rotondeggianti che interessano gli strati superficiali del parenchima corneale ». Si asportano quindi le due cornee e quella sinistra viene fissata in Zenker per la colorazione alla ematossilina-eosina. Le alterazioni che qui si mettono in evidenza sono abbastanza più accentuate di quelle dell'osservazione precedente. Difatti, oltre tutte le alterazioni già descritte, si vedono tra le maglie dell'essudato fibrinoso, ch'è notevolmente aumentato, numerose

cellule degenerate con nuclei in cariorexi e cariolisi e cellule necrosate, mentre inizia un processo di infiltrazione parvicellulare. (Fig. n. 4).

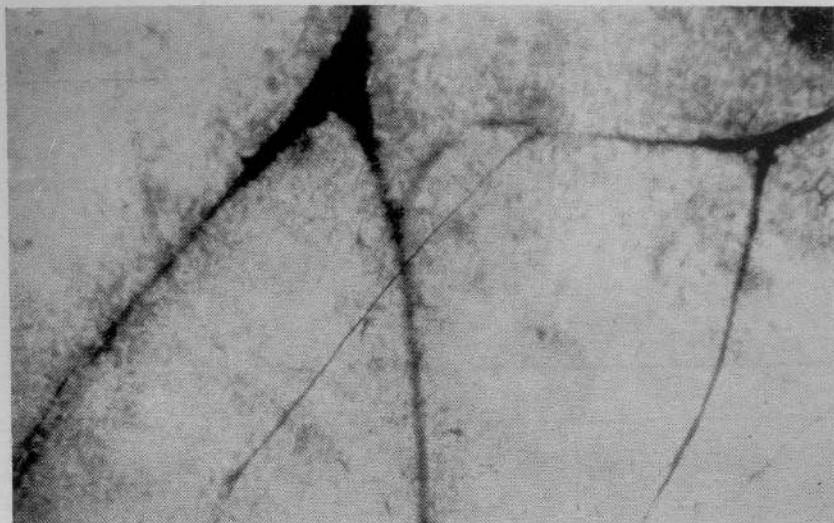


Fig. 3.

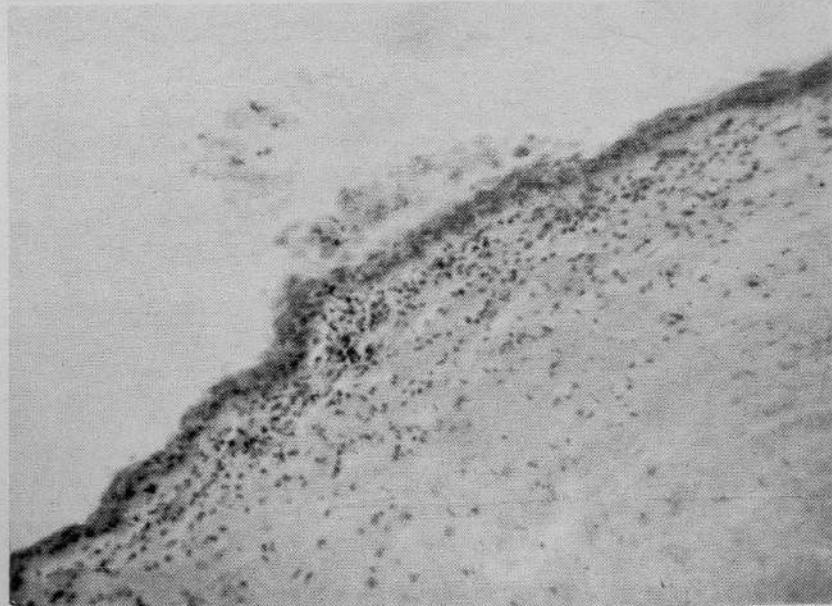


Fig. 4.

La cornea destra invece, colorata col metodo del RUFFINI, mostra anche in questo caso la perfetta integrità di tutta la rete nervosa corneale. (Fig. n. 5-6).

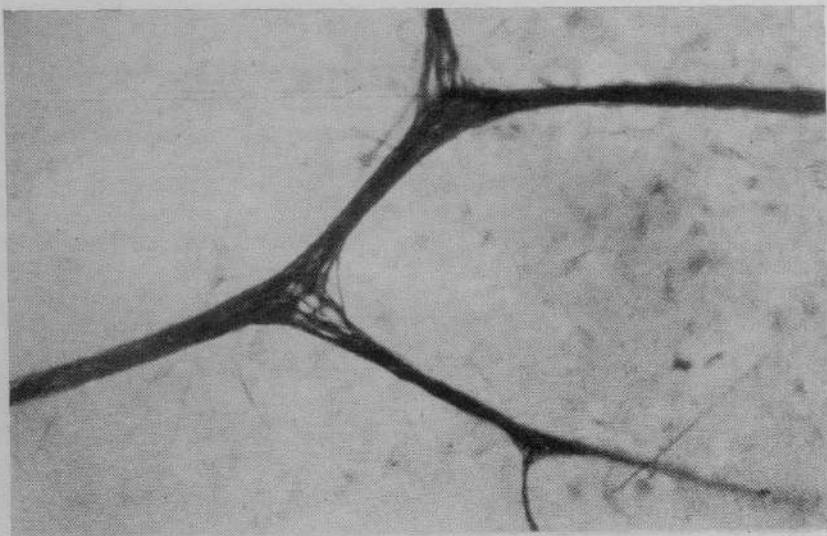


Fig. 5.

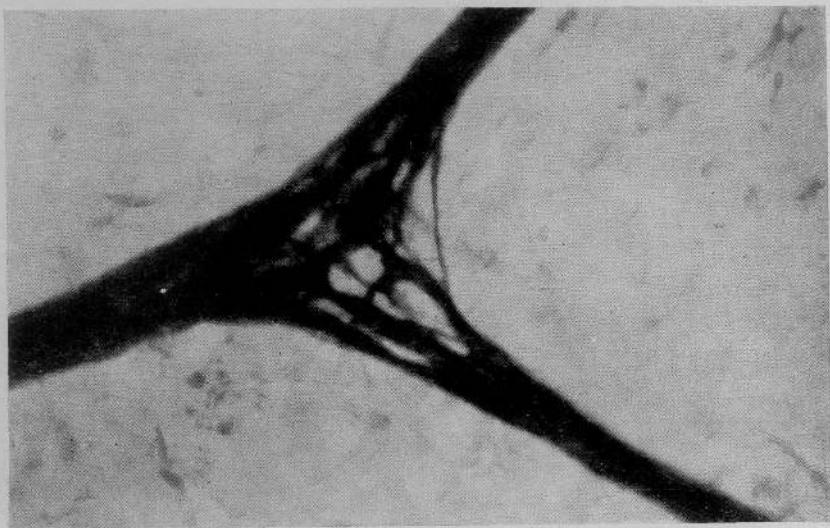


Fig. 6 (particolare della fig. 5).

Coniglio N. 4. — Come al solito si pratica l'instillazione bilaterale di 4 gocce di soluzione di emetina al 3 %.

I fatti reattivi hanno inizio alla 14^a ora con il solito quadro clinico osservato nei precedenti esperimenti. Il reperto obiettivo una volta comparso evolve lentamente e regolarmente più nell'occhio sinistro che nel destro tanto che dopo 24 ore mentre l'occhio sinistro appare completamente chiuso da una abbondantissima secrezione catarrale, l'occhio destro si mantiene ben aperto. Dopo 48 ore nell'occhio sinistro si apprezzano considerevoli fatti reattivi (intensa chemosi, notevole iperemia, secrezione congiuntivale, ecc.) e l'occhio appare completamente chiuso per l'abbondante secrezione muco purulenta che fa accollare le due palpebre, nell'occhio destro uguali fatti reattivi di minore intensità. All'esame alla lampada a fessura si osserva a sinistra: «edema corneale e una vasta disepitelizzazione della cornea che risparmia le porzioni più periferiche e che raggiunge la massima intensità nei quadranti nasali. A destra: «Zone di disepitelizzazione nei vari punti della superficie corneale ed una

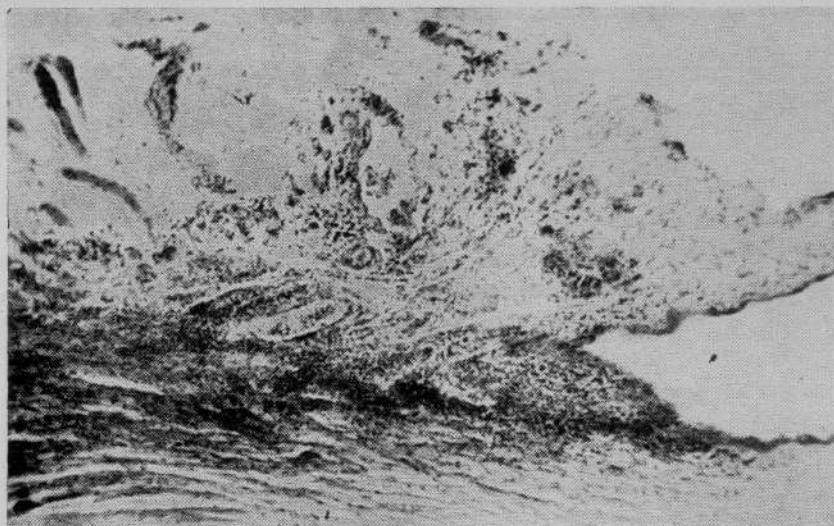


Fig. 7.

piccola zona di ulcerazione nel settore infero-interno». Dopo l'esame alla lampada le due cornee vengono asportate.

Quella di sinistra viene colorata col solito metodo all'ematossilina-eosina e le sue sezioni mostrano: abbondante essudato fibrinoso tra le cui maglie vi sono numerosissime cellule dalle normali alle degenerate e necrosate; notevole ispessimento dello strato epiteliale, le cui cellule presentano fatti di necrosi e necrobiosi con nuclei in cariorexi e cariolisi, che si scolla totalmente dalla sostanza propria e che in alcuni punti cade completamente dando luogo ad una ulcerazione circondata da una vasta infiltrazione parvicellulare, da emorragie e da vasi neoformati. L'ulcerazione si approfonda nella sostanza propria e nell'endotelio che presentano gli elementi cellulari completamente degenerati. (Figg. n. 7-8-9-10-11-12-13).

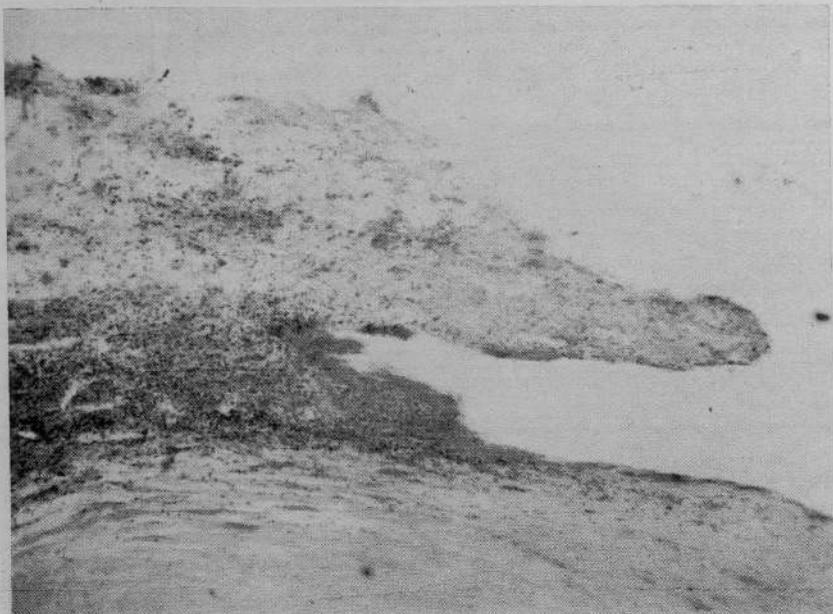


Fig. 8.

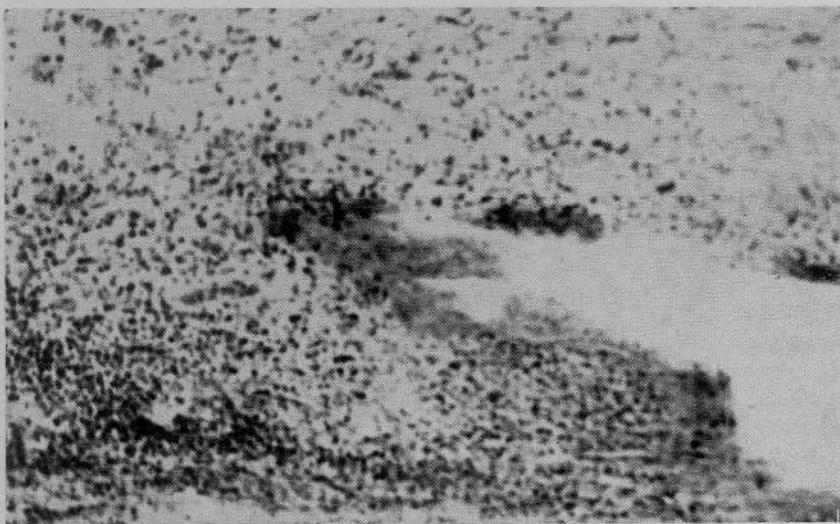


Fig. 9 (particolare della fig. 8).

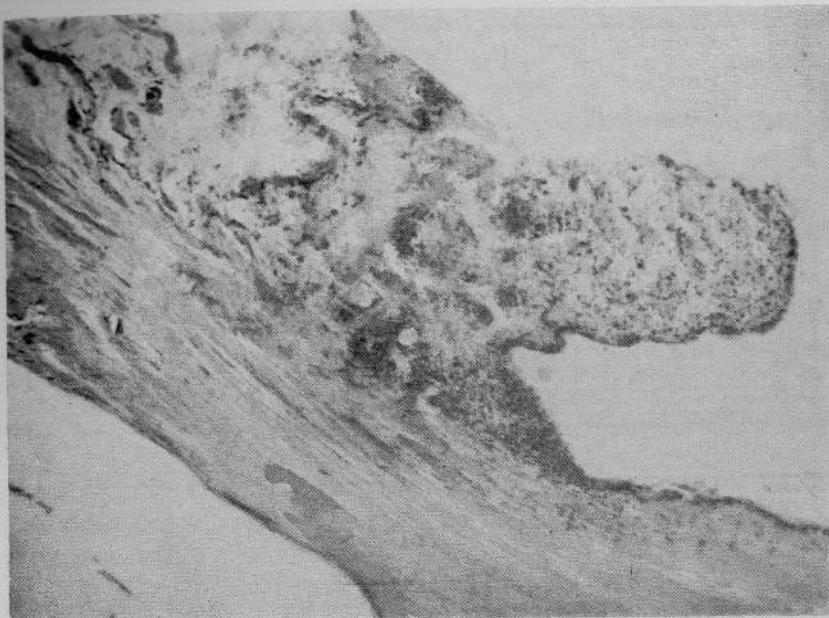


Fig. 10.

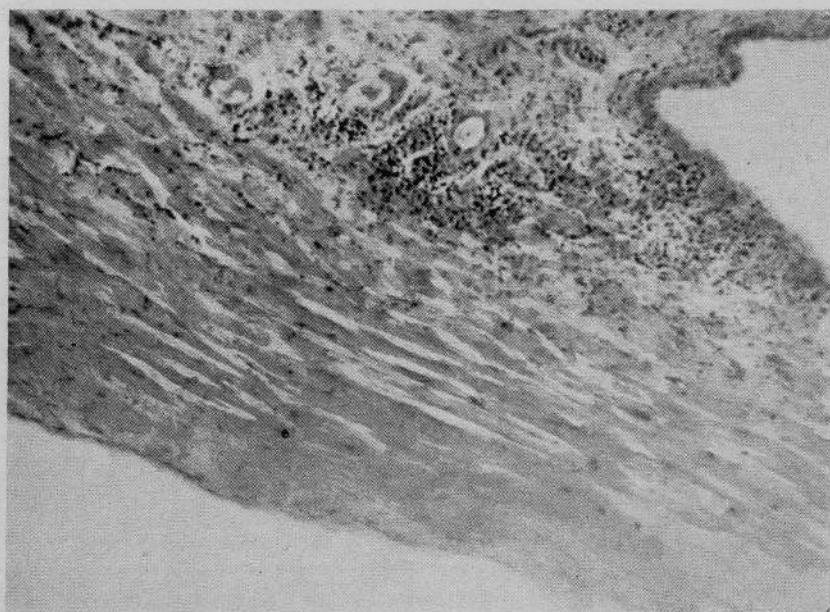


Fig. 11 (particolare della fig. 10).

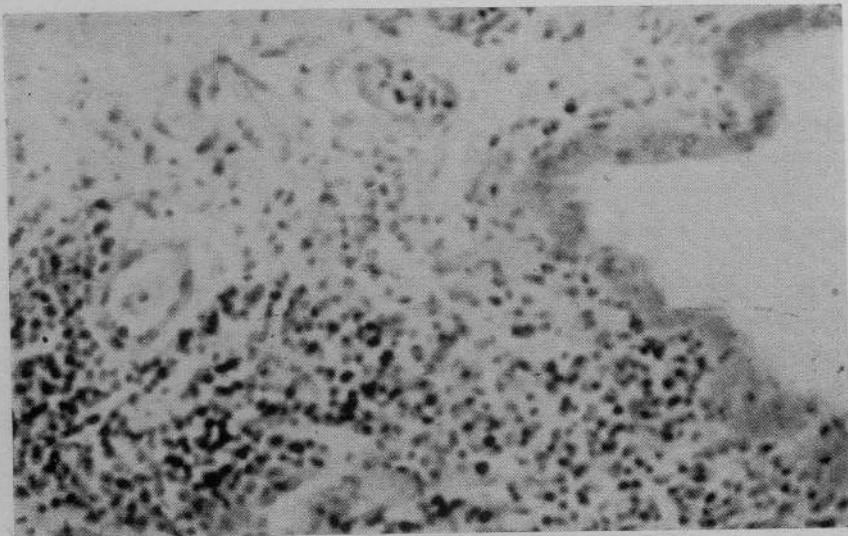


Fig. 12.

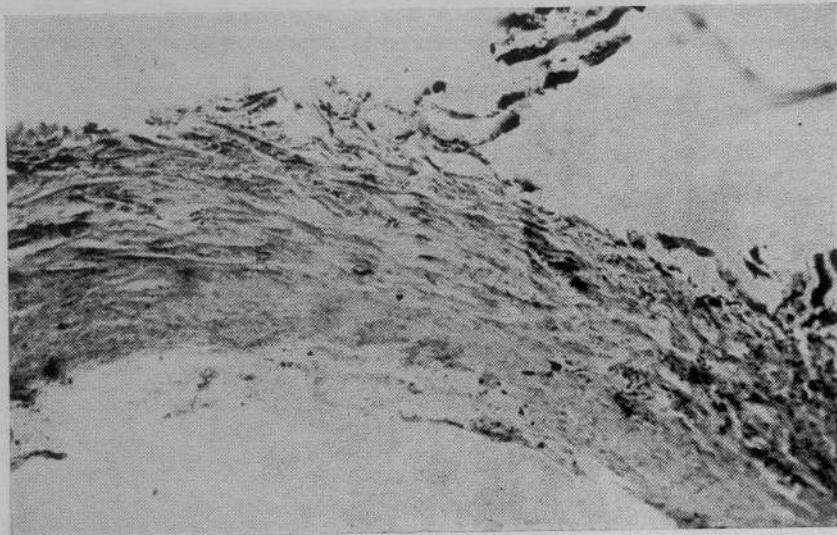


Fig. 13.

La cornea di destra, colorata col metodo del RUFFINI, mostra il solito reticolo nervoso completamente integro, ed anche dove esistono zone di infiltrazione si vedono le fibre che penetrano nella regione infiltrata e fuoriescono da essa assolutamente intatte. Fochettando leggermente si riesce talvolta anche a distinguere il decorso della fibra nell'infiltrato stesso. (Fig. n. 14).

Coniglio N. 5. — Si pratica la solita istillazione di 4 gocce di emetina al 3 %.

L'occhio destro dopo 5 minuti viene lavato con soluzione fisiologica. Le prime manifestazioni obbiettive si cominciano a rivelare alla 13^a ora e sono della stessa natura di quelle precedentemente illustrate. Tali manifestazioni vanno progressivamente aumentando specie nell'occhio sinistro nel quale dopo 60 ore si riesce a rilevare un edema diffuso di tutta la cornea accompagnato da un processo di infiltrazione. Si pratica allora un esame alla lampada a fessura e si osserva: nell'occhio sinistro vasta ulcerazione centrale della cornea estendentesi al quadrante nasale con infiltrazione degli strati superficiali del tessuto proprio corneale. Nell'occhio destro invece si apprezzano solo notevoli alterazioni dell'epitelio corneale specie nella porzione prepupillare.

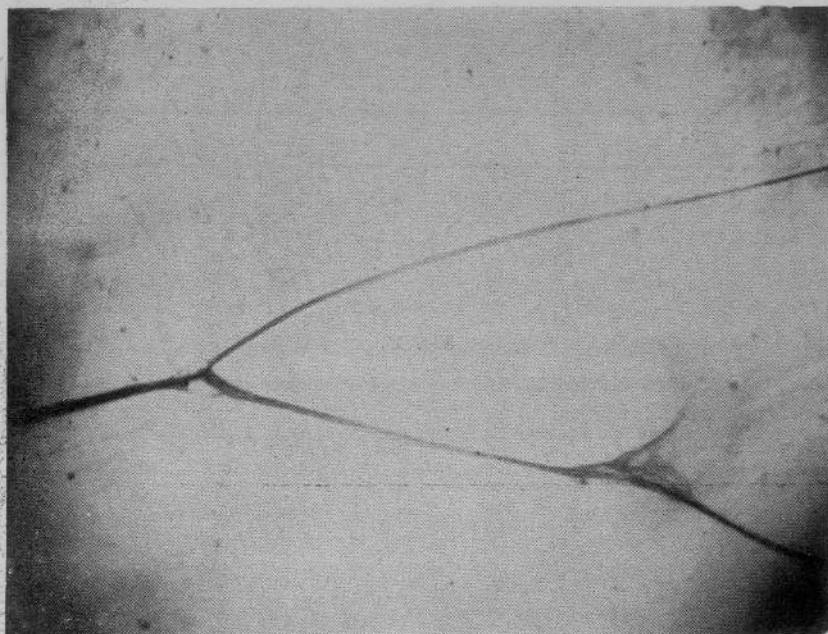


Fig. 14.

pillare con fatti reattivi di minore intensità dell'occhio sinistro. Un secondo esame alla lampada a fessura praticato dopo 64 ore fa rilevare delle alterazioni quasi identiche a quelle descritte nel precedente esame e solo nell'occhio sinistro l'infiltrazione della porzione prepupillare è un poco più intensa. Anche in questo animale, subito dopo il controllo ora descritto alla lampada a fessura, vengono asportate le due cornee e colorate col cloruro d'oro, e sia nell'una che nell'altra nessuna alterazione è rilevabile a carico delle fibre e delle fibrille della rete nervosa che, come già nel precedente esperimento, anche quando attraversano le zone d'infiltrazione conservano la più marcata integrità anatomica. (Fig. n. 15).

Coniglio N. 6. — Si pratica — come al solito — l'instillazione bioculare di 4 gocce di emetina al 3 % e l'occhio destro è sottoposto dopo 5 minuti al noto lavaggio.

Anche qui, dopo 15 ore, si ha la comparsa delle prime manifestazioni obbiettive (iniezione congiuntivale e pericheratica, secrezione, edema della congiuntiva, ecc.)

che però sono assai più manifeste nell'occhio sinistro che nel destro. Successivamente la sindrome obiettiva va aumentando non eccessivamente e si mantiene sempre meno intensa nell'occhio destro. Dopo 120 ore dalla istillazione (5^a giornata) senza prati-

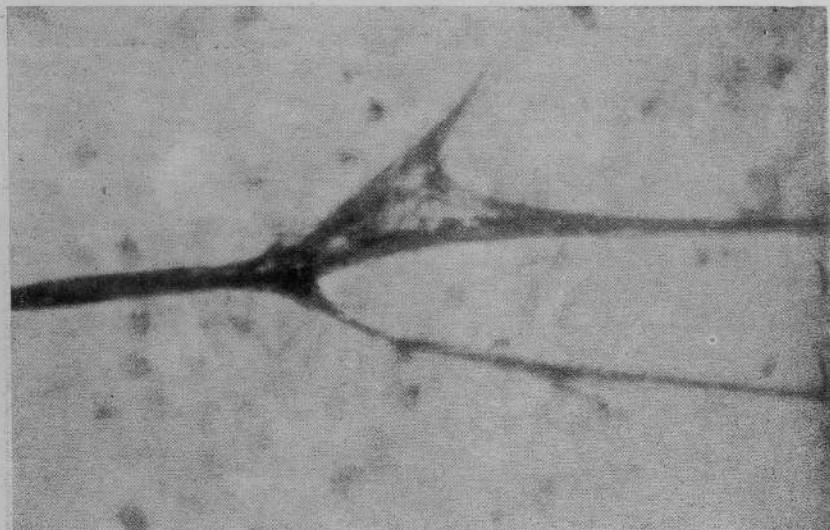


Fig. 15.

care alcun esame alla lampada a fessura vengono asportate le due cornee che insieme sono trattate con il metodo al cloruro d'oro. L'una e l'altra mostrano come le precedenti la rete nervosa perfettamente normale fin nelle più esili fibrille centrali (Fig. n. 16).

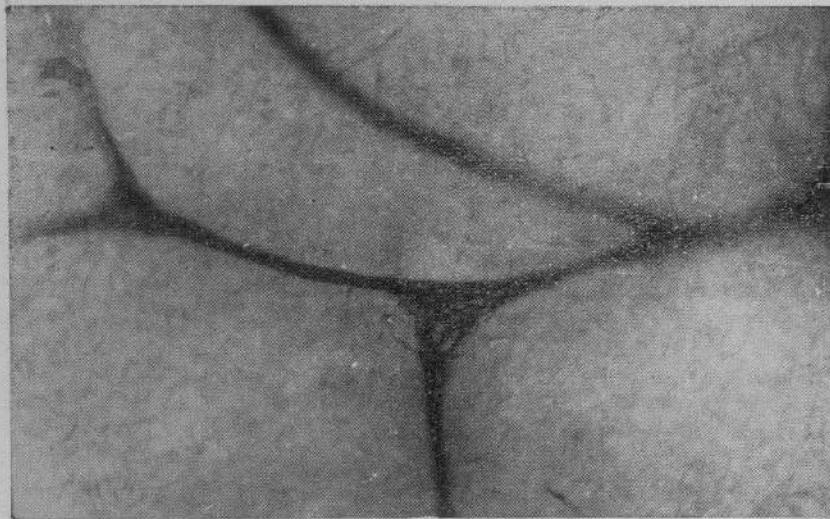


Fig. 16.

Anche le reti fibrillari intrecciantisi nei nodi di biforcazione mostrano l'integrità assoluta della loro intelaiatura. (Fig. n. 17).

Coniglio N. 7. — Istillazione in tutti e due gli occhi di 4 gocce di emetina al 3 % e dopo 5 minuti lavaggio abbondante dell'occhio destro. 14 ore dopo ha inizio la comparsa dei soliti segni obbiettivi. Alla 40^a ora si pratica un primo esame alla lampada a fessura. Si nota così nell'occhio sinistro una vasta disepitelizzazione centrale della cornea che appare leggermente infiltrata specie al centro ed un alone di infiltrazione periferico in corrispondenza del limbus. Nell'occhio destro appaiono invece delle zone di infiltrazione puntiformi leggermente colorabili con la fluorescina. Tali zone, nel settore temporale, appaiono più ampie e tendono a confluire. Alla 64^a ora i fatti reattivi a carico della congiuntiva appaiono notevolmente aumentati tanto che si fa

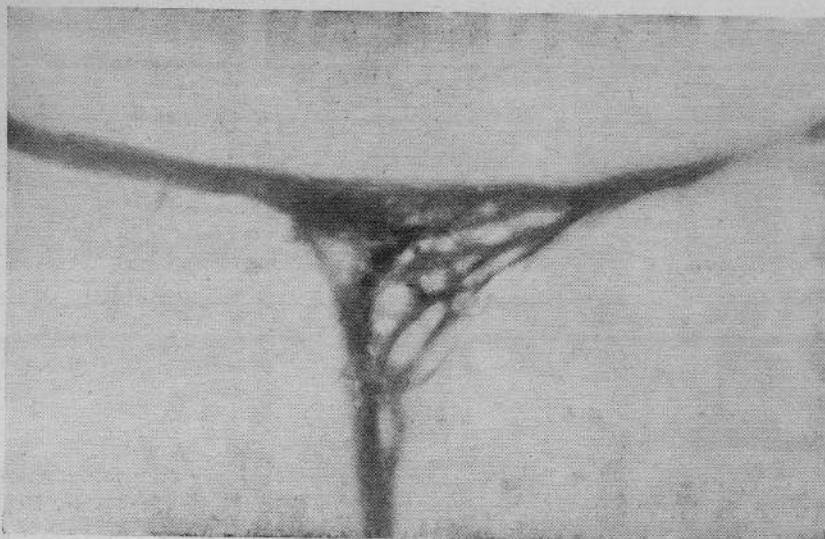


Fig. 17.

fatica a tenere l'occhio aperto per la notevole chemosi. Viene allora praticato un secondo esame alla lampada a fessura che dà il seguente reperto: «A carico dell'occhio sinistro fenomeni infiammatori più accentuati rispetto all'esame precedente e due ulcerazioni di cui una centrale ed una periferica. A carico dell'occhio destro sintomatologia obbiettiva immutata. Un terzo esame alla lampada a fessura è ancora eseguito dopo 88 ore. Si osserva così, che, mentre nell'occhio sinistro i segni già osservati a carico della cornea e della congiuntiva non hanno subito modificazioni ulteriori, nell'occhio destro le zone di infiltrazione diffuse tendono a regredire notevolmente. Un quarto esame dopo 112 ore (inizio della 5^a giornata) dà dei risultati immodificati rispetto all'a precedente osservazione in entrambi gli occhi. Si continua così l'osservazione clinica fino all'ottava giornata e quindi si sottopone l'animale ad un ultimo esame alla lampada a fessura. Si può così vedere che nell'occhio sinistro esiste tuttora il processo ulcerativo centrale e l'alone periferico ulcerato; la chemosi e l'iperemia sono però notevolmente diminuite. Nell'occhio destro non si riescono più a mettere in evidenza che piccolissime e scarsissime zone puntiformi di infiltrazione.

Le due cornee vengono quindi asportate e trattate col metodo del RUFFINI. Ma anche in esse, nonostante che nella cornea sinistra si notassero chiaramente le zone di ulcerazione descritte, il decorso dei nervi appare perfettamente regolare, e lo stesso tronco nervoso si può seguire dall'ingresso nella zona del processo infiltrativo fino alla sua fuoriuscita da essa, mentre le reti fibrillari centrali mostrano integrità anatomica. (Fig. n. 18).



Fig. 18.

Coniglio N. 8. — Si istillano in entrambi gli occhi 2 gocce della nota soluzione di emetina al 3 %. L'occhio destro, dopo 5 minuti, è abbondantemente lavato. Dopo 12 ore si comincia a notare una iperemia congiuntivale con chemosi e secrezione catarrale assai più spiccate nell'occhio sinistro che nel destro.

Queste alterazioni vanno leggermente accentuandosi in seconda giornata e dopo 36 ore l'esame alla lampada a fessura mostra: « Nell'occhio destro disepitelizzazioni della cornea disseminate qua e là, ma specialmente nella parte periferica; nell'occhio sinistro disepitelizzazioni che però appaiono più superficiali e diffuse a tutta la cornea. »

Successivamente il quadro clinico permane immutato ed un secondo esame alla lampada a fessura praticato dopo 54 ore mostra un reperto assolutamente identico al precedente. Da questo momento i segni obiettivi cominciano a diminuire d'intensità specie in corrispondenza dell'occhio destro e dopo 15 giorni nulla di patologico è più apprezzabile all'esame clinico ed alla lampada a fessura. Si esegue l'asportazione delle cornee e di esse una viene trattata con il metodo del RUFFINI, e l'altra in ematossilina-cosina. Si può così vedere che l'epitelio corneale appare perfettamente normale ed anche il reticolo nervoso dai grossi rami alle più sottili ramificazioni non presenta la benché minima alterazione strutturale. (Fig. n. 19-20).

Coniglio N. 9. — A questo coniglio vengono istillate 4 gocce di emetina al 3 % nei due occhi ed il destro, come nel precedente, viene lavato dopo 5 minuti con soluzione fisiologica. 12 ore dopo l'istillazione si può osservare nell'occhio sinistro una no-

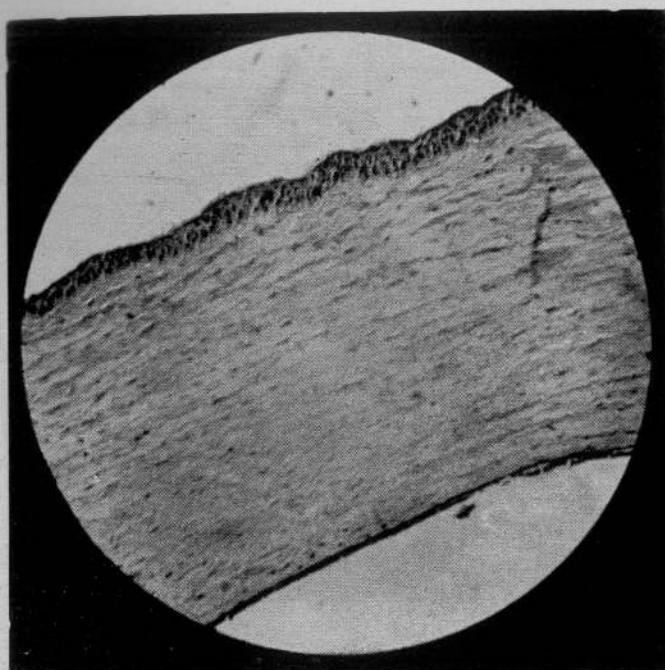


Fig. 19.

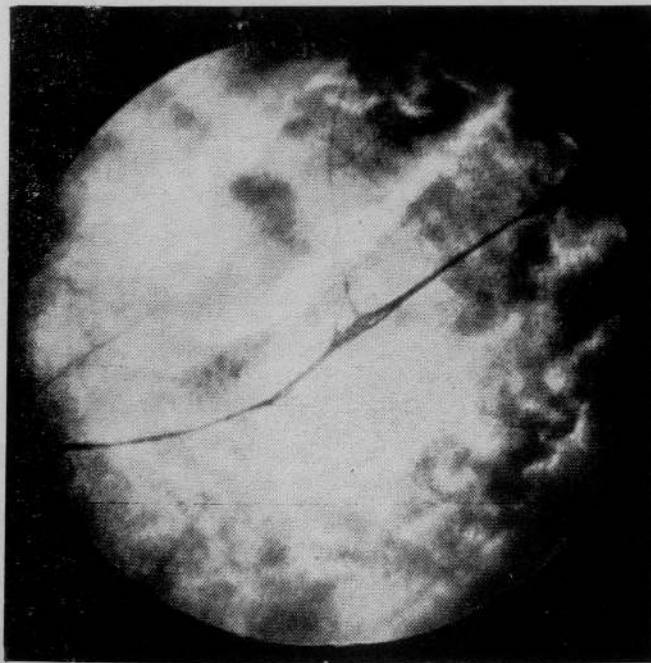


Fig. 20.

tevole diminuzione della rima palpebrale per notevole chemosi, una forte secrezione ed iperemia congiuntivale. Nell'occhio destro invece modicissima secrezione catarrale con iperemia congiuntivale. Alla 36^a ora, ad occhio nudo, il quadro precedentemente descritto è lievemente aumentato e si riesce a notare nell'occhio sinistro una ulcerazione superficiale circondata da un alone infiltrativo.

L'esame praticato alla lampada a fessura mostra: « Nell'occhio sinistro vasta perdita epiteliale a forma di disco che dal centro corneale si porta fino a qualche millimetro dal limbus. Nell'occhio destro il disco di disepitelizzazione è più esteso perifericamente, ma è meno profondo ». Successivamente la secrezione e la iperemia congiuntivale seguitano ad aumentare ed a sinistra la secrezione è di colore giallo e talmente abbondante da scorrere fino al muso dell'animale.

In 6^a giornata si pratica un secondo esame alla lampada a fessura che mostra una estensione dell'ulcerazione centrale con un alone infiltrativo nell'occhio sinistro: nel destro un reperto pressoché invariato. Successivamente inizia una fase di miglioria e si ha una graduale detesi dell'ulcera con un riassorbimento dell'infiltrato.

Dopo 25 giorni l'animale si può considerare clinicamente guarito in quanto sono completamente scomparsi i fatti reattivi e permane solo a sinistra una leucoma della grandezza di una piccola lenticchia.

L'esame alla lampada a fessura non mostra alcun fatto di disepitelizzazione e solo una cornea un po' rugiadosa.

Si asporta allora la sola cornea destra che viene sottoposta al metodo d'impregnazione del RUFFINI ed il reticolo nervoso appare anche in questo caso nella sua assoluta integrità fino alle più sottili fibrille.

A tal proposito faccio notare che nelle fotografie che sono state effettuate per mettere in evidenza le fibre nervose della cornea, essendo la cornea stessa alquanto spessa, non si possono contemporaneamente mettere in evidenza tutte le fibre dalle più grandi alle più sottili come si osservano fuochettando al microscopio.

La cornea sinistra, dove esiste il leucoma, non viene asportata per attendere che passi qualche altro giorno, ma dopo 30 giorni dalla instillazione il coniglio muore per sopraggiunta diarrea, e non è possibile controllare anch'essa con la colorazione del RUFFINI.

*
* *

Dagli esperimenti eseguiti si può quindi innanzi tutto desumere che tutti gli animali sottoposti al nostro controllo hanno avuto un comportamento pressoché simile di fronte all'istillazione del farmaco negli occhi.

In tutti e nove i conigli esaminati il periodo intercorso tra l'instillazione della soluzione di emetina e l'inizio dei disturbi obbiettivabili ha variato da un minimo di 11 ore usando la dose di quattro gocce della soluzione dell'alcaloide ad un massimo di 16 ore per la dose di due gocce.

I fenomeni reattivi presentati dopo tale distanza di tempo sono sempre stati non molto dissimili ma certamente ora

più ora meno intensi (iperemia ed edema congiuntivale, secrezione catarrale, e talora modica velatura della cornea).

Anche gli esami alla lampada a fessura, spesso più volte praticati durante il periodo di osservazione dello stesso coniglio, hanno mostrato delle alterazioni che dalle semplici disepitelizzazioni, ora più ora meno intense, sono andate ai piccoli infiltrati interessanti gli strati superficiali del parenchima corneale con edema congiuntivale e a zone di ulcrazione talora molto piccole, tal'altra anche discretamente vaste.

Il lavaggio abbondante di un occhio con soluzione fisiologica che spesso ho praticato in uno dei due occhi del coniglio, dopo 5 minuti dall'istillazione di emetina, ha mostrato di non avere una reale efficacia nell'impedire l'azione dannosa del farmaco. Ho solo potuto constatare che tale lavaggio diluendo forse la soluzione di emetina su tutta la superficie corneale, ha fatto sì che le alterazioni si estendessero maggiormente in superficie pur diminuendo talora, in un certo grado, d'intensità; ed è per questo che il più delle volte, l'occhio sottoposto al lavaggio ha mostrato più rapidamente dell'altro la scomparsa dei fatti reattivi e delle alterazioni proprie della cornea stessa.

L'esame istologico dell'epitelio corneale, praticato in vari stati di sviluppo delle manifestazioni oculari ed a guarigione completa dell'occhio, ha messo sempre in evidenza delle alterazioni tali da far pensare con sicurezza che l'emetina, come sostanza tossica, venga assorbita dall'epitelio stesso causandone un processo necrobiotico e necrotico. Come ho detto, perchè si manifestino i segni clinici, è necessario che intercorra un certo tempo che varia intorno alle 12-15 ore. Ed è infatti dopo questo tempo che, avvenuto l'assorbimento del farmaco da parte dell'epitelio, ha inizio un processo di desquamazione epiteliale e si hanno i primi fatti subiettivi. Successivamente poi l'epitelio cade completamente, dando luogo ad un'ulcera con vasta infiltrazione parvicellulare ed emorragie.

E perchè avvenga la *restitutio ad integrum* dello strato epiteliale occorre quindi un periodo che oscilla dai quindici ai venticinque giorni.

Tutti quanti gli esami praticati per la ricerca di eventuali alterazioni delle fibre nervose della cornea hanno dato risultato perfettamente negativo.

Le cornee, prelevate *in toto* dall'animale vivo, nei successivi stati di evoluzione del male, dalla 15^a ora seguente alla istillazione del farmaco, fino alla guarigione completa del coniglio e preparate col metodo d'impregnazione del Ruf-fini, hanno sempre messo in evidenza un reticolo nervoso perfettamente integro che dalle fibre maggiori penetranti nella costanza corneale fino alle più minute neurofibrille non ha mai mostrato il minimo segno di alterazione; ed anzi tutte le fibre conservano sempre la loro integrità anatomica anche attraverso gli infiltrati formatisi senza mai presentare dilatazioni moniliformi o rottura delle neurofibrille stesse che sono i segni più caratteristici delle loro alterata struttura.

Tuttavia, questa integrità anatomica apprezzabile delle fibre nervose non può farci escludere del tutto che lesioni minime delle fibre stesse possano esistere.

L'esperienza del DONAGGIO ci insegna infatti che perchè alterazioni strutturali delle fibre nervose di un determinato distretto possano essere messe in chiara evidenza occorre che tutti gli altri elementi anatomici circostanti siano completamente distrutti e che inoltre per ottenere tali alterazioni ben visibili occorre che sulla fibra agisca un'azione distruttiva molto forte ed associata. Nella maggioranza dei casi invece le alterazioni neurofibrillari sono di tale minima entità, da non poter essere che assai difficilmente messe in evidenza con i mezzi a nostra disposizione.

Nel nostro caso possiamo solo dire con sicurezza che certamente l'emetina è capace di produrre una certa anestesia dei tronchi nervosi, e questo perchè, come ho dinnanzi descritto, l'asportazione della cornea in conigli non instillati provoca vivo dolore, mentre in quelli istillati con emetina la dolorabilità è minima; ma è necessario aggiungere che ho potuto constatare che tale anestesia, sia pure parziale, scompare a guarigione avvenuta giacchè asportando la cornea in questo momento, si provoca di nuovo viva dolorabilità all'animale.

CONCLUDENDO

Posso quindi affermare che le alterazioni corneali visibili da proiezione di emetina sulla cornea si debbono considerare limitate all'epitelio corneale che assorbe la soluzione dell'alcaloide e che la distruzione epiteliale, talora intensissima in quanto si può avere caduta completa dell'epitelio, è seguita da un processo da rigenerazione che in genere si compie in un periodo che va dai 15 ai 25 giorni.

Che, pur non essendo in alcun modo dimostrabili, non si possono escludere minime alterazioni a carico delle fibre nervose della cornea e che in complesso, essendo le lesioni corneali del tutto superficiali, hanno una prognosi certamente favorevole e guariscono quasi sempre senza lasciare reliquati di alcun genere.

BIBBLIOGRAFIA

- 1) BAILLIART. — « Ann. d'Ocul. CLII », pag. 438, 1914.
- 2) BRAND. — The nerve terminations in the cornea Archives of Ophthalmology. New York 1890, Vol. XVIII.
- 3) CAPPELLINI. — Sui nervi della cornea dimostrati col metodo di Golgi. « Archivio per le Scienze Mediche », 1897, XXI, pag. 335, 339.
- 4) CIACCIO. — Sopra la distribuzione e terminazione delle fibre nervose della cornea, ecc. « Memorie dell'Acc. delle Scienze di Bologna », 1881, Tom. II.
- 5) CIOTOLA. — « Annali di Oftalmologia e Clinica Oculistica », anno LXVI, 1938, Fasc. 6.
- 6) DEL MONTE. — Ricerche sulle terminazioni dei nervi della cornea. Berlino, Gustavo Longe, 1869.
- 7) DOGIEL. — Die Nerven der cornea des Menschen. « Anat. Anzeiger », 1890, pag. 483.
- 8) DURANTE. — Sulle terminazioni dei nervi della Cornea. Ricerche fatte nel laboratorio di Anatomia di Roma diretta da Todaro. 1873, pag. 81.
- 9) FROMAGET e HARRIET. — « Ann. d'Ocul. CLVII », pag. 388, 1916.
- 10) GABRIELIDÈS. — « Arch. d'Opht. », I, pag. 203, 1937.
- 11) MOREAU. — « Ann. d'Ocul. CLVII », pag. 3, 1920.
- 12) RICHIARDI. — Sulla distribuzione dei nervi della cornea. « Arch. per la Zool. Fisiol. », 1872, Serie II, Vol. III.
- 13) ROBINSON. — « Amer. Journ. of Ophth. », I, pag. 245, 1918.
- 14) SAMPERI. — « Arch. di Ott. », XXIV, pag. 270, 1917.
- 15) VAN SCHEVENSTEEN. — « Clin. Opht. », XXI, pag. 595, 1916.
- 16) TRANTAS. — « Ann. d'Ocul. CLVII », pag. 444, 1920.
- 17) TRISTAINO. — « Arch. d'Ott. », XXIV, pag. 94, 1917.

342816

