

ATTI
DELLA
REALE ACCADEMIA DEI LINCEI

ANNO CCXCIX.

1902

SERIE QUINTA

RENDICONTI

Classe di scienze fisiche, matematiche e naturali.

VOLUME XI.

1° SEMESTRE.



ROMA

TIPOGRAFIA DELLA R. ACCADEMIA DEI LINCEI

PROPRIETÀ DEL CAV. V. SALVIUCCI

1902

Patologia. — *Sul fenomeno dell'agglutinazione nel sangue dei malarici.* Nota III dei dott. D. LO MONACO e L. PANICHI, presentata dal Socio LUCIANI.

Fra gli autori che si sono occupati dell'agglutinazione globulare alcuni hanno limitato l'esistenza di questo fenomeno a poche infezioni; altri invece sostengono che esso è una proprietà quasi comune a tutti i sieri patologici.

Alle prime conclusioni arrivano le ricerche: di Grünbaum (1) il quale ha osservato l'agglutinazione nei sieri di ammalati di tifo e di scarlattina; di Grixoni (2) il quale afferma che solamente nei malarici e nei tifosi si può dimostrare il fenomeno dell'agglutinazione; di Novi e Meruzzi (3) i quali concludono che questo fenomeno si ha costantemente nelle forme infettive. Landsteiner (4), Donath (5), Shattock (6), Camus e Pagniez (7), Ascoli (8), Bignami e Capogrossi (9), Pace (10), Eisenberg (11) invece trovano il fenomeno dell'agglutinazione in quasi tutti i sieri patologici, e molti di essi estendono erroneamente questa proprietà anche ai sieri d'individui normali, come già abbiamo detto nella Nota precedente.

Su questo argomento abbiamo anche noi fatto numerose ricerche. Già nella prima Nota, oltre che in tutti i malarici, supponemmo che il fenomeno dell'agglutinazione fosse comune a molte o a tutte le malattie infettive, e in essa riportammo i risultati di un esame fatto su un individuo, il cui siero acquistò la proprietà agglutinante, che prima non aveva, dopo aver contratto l'infezione tifosa.

Le esperienze che ora comunichiamo, furono eseguite allo scopo di stabilire se il fenomeno dell'agglutinazione fosse o no comune a tutti i sieri patologici. Nel caso negativo si veniva a confermare la teoria sostenuta da Grixoni, che cioè il fenomeno dell'agglutinazione rappresenta una proprietà speciale del siero malarico. Nel caso positivo ci proponevamo di ricercare se

(1) Grünbaum, British med. Journ. 1900, 5 maggio 1900.

(2) Grixoni, Gazz. degli Osped. 1901.

(3) Novi e Meruzzi, Il Policlinico (Supplemento settimanale), n. 38. 1901.

(4) Landsteiner, Centralblatt f. Bact. XXVII, pag. 361.

(5) Donath, Wiener klin. Woch., 1900, pag. 497.

(6) Shattock, Journ. of Path. a. Bact., 1900, vol. VI, pag. 303.

(7) Camus e Pagniez, Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1901.

(8) Ascoli, La clinica medica. 1901.

(9) Bignami e Capogrossi, Comunicazione all'Acc. Med. di Roma del 26 giugno 1901.

(10) Pace, Rivista critica di Clinica med. 1901.

(11) Eisenberg, Wiener klin. woch., 1901, n. 42.

esistevano caratteri differenziali tra il fenomeno dell'agglutinazione che si osserva adoperando i sieri malarici, e quello che si osserva adoperando i sieri provenienti da individui affetti da altre malattie. Inoltre era nostra intenzione di estendere le ricerche nei recidivi malarici, per istudiare se e quando si otteneva in essi la scomparsa del fenomeno dell'agglutinazione mediante la cura chininica, e se questo fatto poteva essere utilizzato come indice dell'avvenuta guarigione dell'infezione palustre.

Soggetto delle nostre esperienze furono gli ammalati dell'Ospedale di S. Spirito di Roma e quelli della città di Grosseto, dove uno di noi si recò come membro della Commissione antimalarica governativa diretta dal professor Gosio.

La tecnica da noi adoperata è stata già descritta nella Nota precedente. Ci occorre però aggiungere che, in queste nostre esperienze, il siero da esaminarsi ottenuto per separazione dal coagulo formatosi nel tubo capillare, venne sempre mescolato con una piccolissima quantità di sangue di cavia normale, il quale, come è noto, non agglutina unito al siero d'individuo normale. Per essere più esatti, diremo che, dopo aver tagliato con una forbice il padiglione dell'orecchio della cavia già disinfettato e asciugato, s'immerge, nel sangue che fuoriesce dalla ferita, la punta di un piccolo spillo, e si porta poi a contatto della goccia di siero depositato nel vetrino coprogetti. La piccola quantità di sangue viene agitata per mezzo del medesimo spillo nel siero, finchè si ottiene una colorazione uniforme di esso, e poi si osserva in goccia pendente. Esperienze di controllo eseguite contemporaneamente con lo stesso siero a cui si aggiungeva ora il sangue di uomo sano, ora quello di una o di altra cavia normale, hanno dato eguali risultati. Mai abbiamo adoperato i globuli rossi lavati in soluzione fisiologica, perchè, come abbiamo già dimostrato, qualunque manipolazione su essi può essere causa di risultati poco esatti.

Mediante la tecnica già esposta, e in base ai numerosi esami da noi eseguiti, siamo in grado di confermare il fatto che con i sieri di moltissimi ammalati si ottiene il fenomeno dell'agglutinazione. Tra i sieri che hanno dato risultati negativi, citiamo quelli di due casi di enterite, di un caso di blenorragia con reumatismo, di uno di nefrite parenchimatosa, di uno di cistite, di uno di clorosi, di uno di sifilide secondaria e di pochi altri. Col siero di ammalati di tifo, di ittero febbrile, di polmonite, di cancro del fegato, di pleurite, di tubercolosi polmonare, di anemia secondaria, di morbo di Pott, di endocardite, di diabete con nefrite, di enterocolite acuta, di anemia postpartum, di leucemia splenica, di porpora emorragica, di febbre puerperale, ecc. ecc., abbiamo sempre riscontrato il fenomeno dell'agglutinazione.

Mescolando il siero del sangue di questi ammalati col sangue di cavia, le masse agglutinate ora si trovano formate di moltissimi globuli, ora di pochi. Da questo esame qualitativo non si deve mai trarre alcuna conclu-

sione, per sostenere come molti fanno, che un siero di un ammalato agglutina più di quello di un altro ammalato. Per noi il criterio di una maggiore o minore capacità agglutinante può solo farsi, quando, diluendo i sieri con la soluzione fisiologica, si osserva che in uno il fenomeno scompare con diluizioni minori di quelle che occorrono per un altro siero, per ottenere il medesimo risultato.

Per diluire la piccola quantità di siero ottenuto per separazione dal coagulo nel tubo capillare, si procede nel seguente modo: Quando c'è interesse conoscere se il siero da esaminarsi agglutina o no a una data diluizione, allora dopo aver rotte con una limetta le estremità del tubo, e versato tutto il contenuto di esso in un vetro d'orologio, con lo stesso tubo per capillarità si raccoglie la parte liquida, evitando l'entrata in esso del coagulo o dei piccoli coaguli del sangue. Al limite della sezione del tubetto riempita di siero per capillarità, si attacca una strisciolina di carta, o si fa un segno con la limetta o con l'inchiostro, e dopo si fa cadere, soffiando leggermente dentro il tubetto, il siero in un altro vetro d'orologio. Poscia si riempie il tubetto sino al segno, di soluzione fisiologica, e si versa questa nel vetro di orologio, tante volte, quante volte si desidera diluire il siero. Allora, non resta che mescolare bene il siero con la soluzione fisiologica, depositare una piccola goccia di questo liquido nel vetrino coproggetti e aggiungervi il sangue di cavia. L'osservazione microscopica del preparato c'indicherà, se a quella diluizione il siero esaminato agglutina o non agglutina.

Quando invece vogliamo esattamente determinare il grado di diluizione a cui arriva la capacità agglutinante di un siero, occorre frazionare il siero separatosi dal coagulo nel tubetto e versato in un vetro d'orologio, raccogliendolo in 3-4 tubetti capillari. Mescolando il siero del primo tubetto con altrettanta soluzione fisiologica, e facendo il relativo preparato, si stabilisce se il fenomeno avviene alla diluizione 1:1; se poi al siero rimasto, rimisurato nel tubetto e depositato in altro vetro d'orologio si aggiunge una eguale quantità di soluzione fisiologica, otterremo la diluizione 1:3, e, continuando a ripetere le medesime operazioni, le diluizioni 1:7, 1:15, 1:31 ecc. Con il siero del secondo tubetto mescolato con due parti di soluzione fisiologica, possiamo misurare la capacità agglutinante alla diluizione 1:2, e procedendo dopo come nel caso del tubetto n. 1, le capacità agglutinanti nei rapporti di diluizione di 1:5, di 1:11, di 1:23 ecc. Il siero del terzo tubetto verrà per la prima volta diluito quattro volte, e quello del quarto tubetto per la prima volta verrà diluito sei volte. Le altre diluizioni si faranno sempre come nel caso del primo tubetto; cosicchè prima studieremo la capacità agglutinante nei rapporti 1:4, 1:9, 1:19; e dopo quella nei rapporti 1:6, 1:13, 1:27. Se si dispone di altro siero, possiamo, diluendo porzioni di esso per la prima volta 8, 10, 12 volte, completare tutta la serie dei rapporti; ma quasi sempre bastano quattro piccole quantità di siero raccolte

in altrettanti tubetti per riuscire ad ottenere la scala di tutte le diluizioni con poche lacune, e per determinare esattamente quando scompare il fenomeno dell'agglutinazione.

Di questa lunga tecnica ci siamo solo serviti per i sieri malarici che presentano una capacità agglutinante sempre alta; ma per la maggior parte degli altri sieri patologici, l'esame si limitava alla esecuzione delle prime diluizioni (1:1, 1:2), con le quali il fenomeno agglutinante, sempre visibile quando si mescolava il siero non diluito col sangue di cavia, più non si mostrava.

Tra i sieri patologici che più agglutinano, citiamo quelli dei tifosi ma anche con questi sieri, il fenomeno dell'agglutinazione che spesso scompare con diluizioni 1:1, può alle volte osservarsi anche con diluizioni 1:3 o 1:4.

La maggior capacità agglutinante spetta al siero dei malarici, sia primitivi che recidivi, col quale il fenomeno si osserva sempre con diluizioni maggiori del rapporto di 1:5. Nei sieri dei malarici recidivi abbiamo trovato qualche volta persistente il fenomeno anche con diluizioni nel rapporto di 1:30, ma numerosissimi per non dire tutti sono i sieri dei malarici, sia recidivi che primitivi, in cui il fenomeno resta sempre visibile con diluizione nel rapporto di 1:10.

Da questi risultati possiamo quindi ricavare la legge che i sieri la cui capacità agglutinante si conserva al di là delle diluizioni 1:5, debbono ritenersi appartenenti ad individui malarici. Se a questa prova diagnostica, aggiungiamo l'altra che i sieri malarici non presentano più il fenomeno dell'agglutinazione, se diluiti a parti uguali con soluzione isotonica contenente l'1% di bicloridrato di chinina, la possibilità di distinguere un siero malarico da uno non malarico aumenta. Occorre però avvertire che non si può diagnosticare se un siero è malarico con questa sola ultima prova, se non si fa contemporaneamente un altro preparato adoperando il medesimo siero diluito a parti uguali con la semplice soluzione fisiologica. Nel caso che i risultati delle due prove fossero tutti e due negative o tutte e due positive, allora ne deduciamo che il siero non è di malarico, ma se la prova con la chinina è negativa, e l'altra con la soluzione fisiologica è positiva, si può ritenere che il siero esaminato contiene isoagglutinine malariche. L'azione che la chinina esercita sulle agglutinine malariche se da una parte ci mostra che essa non agisce solamente sul parassita malarico, ma anche sui prodotti tossici di esso, come ammise Baccelli (1); dall'altra costituisce uno dei pochissimi esempi notati dalla letteratura moderna, in cui sostanze chimiche hanno il potere di neutralizzare quelle dell'organismo dipendenti da processi infettivi.

(1) Baccelli G., Il Policlinico, 1897, vol. IV.

Avendo così dimostrato quanto sia importante l'esame della capacità agglutinante per la diagnosi della malaria, ci resta a riferire le esperienze che abbiamo eseguito per stabilire come si comporta questo fenomeno nei malarici chinizzati, e se la scomparsa di esso sta in rapporto diretto con la fine dell'infezione.

A Grosseto e precisamente in una frazione di questa città denominata Istia d'Ombrone, uno di noi sottopose, a cominciare dal 1° luglio di questo anno, alla somministrazione quotidiana di 1 gr. di bicloridrato di chinina 12 individui che avevano tutti sofferto di malaria e quasi tutti per più anni di seguito. In nove di essi l'ultimo accesso febbrile era avvenuto nel mese di aprile o nel mese di maggio del corrente anno; per gli altri il periodo apirettico decorreva dal mese di ottobre o dal mese di novembre del 1900. A metà di essi poi nei due mesi antecedenti l'inizio della cura quotidiana, erano stati somministrati due grammi di chinina per settimana.

Dagli esami della capacità agglutinante eseguiti mediante la tecnica già descritta, risultò che con il siero di questi individui il fenomeno era sempre visibile alla diluizione nel rapporto di 1:20. La chinizzazione venne prolungata fino alla scomparsa del fenomeno, la quale si avverò dopo 18-20 giorni di cura, che tutti fecero volontariamente senza inconvenienti di sorta. La diminuzione della capacità agglutinante cominciò a notarsi dopo 3-5 giorni dalla prima somministrazione della chinina, e continuò a decrescere prima lentamente, e nell'ultimo periodo rapidamente.

Sospesa la somministrazione della chinina ai 12 individui che si erano sottoposti alla cura, e che rimasero sempre nel posto malarico, dormendo in case non munite di protezione meccanica; tre, a stagione malarica inoltrata, tornarono ad ammalarsi di febbre malarica, alla quale si accompagnò una elevazione della capacità agglutinante che non raggiunse mai l'altezza iniziale.

La persistenza della dimora di queste tre persone in luogo malarico, e il non aver protette con le reti metalliche le loro case, può far venire il dubbio che esse abbiano contratto nuove infezioni, ma dall'insorgere e dal decorso del processo febbrile in quei tre individui, non possiamo dedurre criteri talmente certi da escludere che si trattasse di semplici recidive.

Nel siero delle altre nove persone il fenomeno agglutinante mancò per circa due mesi, e dopo trascorso questo periodo di tempo ricomparve in grado leggero, mantenendosi visibile con le sole diluizioni inferiori al rapporto di 1:5. Questa bassa capacità agglutinante continua ad osservarsi anche ora, quando dalla fine della cura sono già passati cinque mesi, durante i quali, i nove individui hanno goduto sempre ottima salute.

In base ai risultati ottenuti non possiamo stabilire senza restrizione che tra la scomparsa del fenomeno agglutinante e la guarigione completa dell'infezione malarica ci sia uno stretto rapporto. Può darsi che l'infezione quando

si fa scomparire il fenomeno agglutinante mediante la cura della chinina, non sia completamente estinta, e che le ultime tracce dell'infezione non si rendano dimostrabili con la prova diagnostica da noi adoperata. Ci proponiamo quindi di riprendere queste esperienze per vedere se prolungando la somministrazione della chinina per qualche giorno ancora dopo la scomparsa del fenomeno, si riesce ad ottenere con l'assenza definitiva di esso, la guarigione completa di tutti i malarici che si sottopongono a questa cura.

L'egregio dott. Caciai, medico-condotto di Istia d'Ombrone, che ci prestò un aiuto prezioso nell'esecuzione di queste esperienze, ci tiene periodicamente informati dello stato di salute dei nostri curati; e quantunque ancora il tempo trascorso non sia tanto lungo come quello che si ammette per escludere la ricomparsa delle recidive, pure ci sembra che i risultati finora ottenuti sieno tali da incoraggiarci a sostenere che la cura quotidiana di chinina prolungata fino alla perdita della proprietà agglutinante del siero dei malarici è molto efficace, e coincide col maggior numero delle guarigioni complete.

In Istia d'Ombrone durante l'ultima stagione malarica si presentarono per fare la cura chininica circa 800 persone, e in tutte quelle che dichiaravano di non avere avuto accessi febbrili da parecchi mesi o da parecchi anni venne sempre eseguita la ricerca dell'agglutinazione, allo scopo di potere fissare l'epoca in cui questo fenomeno scompare per estensione naturale del processo infettivo non coadiuvato dalla chinizzazione energica e prolungata.

Da questi esami risultò che quasi tutti presentavano il fenomeno dell'agglutinazione; però bisogna avvertire che ricercando esattamente l'anamnesi, queste persone finivano sempre con l'ammettere che nella stagione malarica dello scorso anno o nei mesi dell'inverno susseguente, avevano sofferto qualche febbre di strapazzo o di stracciaia, come loro dicono, che era guarita dopo l'ingestione di pochi grammi di chinina. Non fu invece trovato il fenomeno nei sieri di poche persone in cui il periodo apirettico, esattamente controllato, durava da 2-3-4 anni.

Probabilmente sulla scomparsa naturale della proprietà agglutinante devono agire molti fattori, come la maggiore o minore chinizzazione durante gli accessi febbrili, la buona nutrizione, il riposo, ecc.; ed è facile che in queste eccellenti condizioni si trovavano le persone di cui parlava Grixoni (1), nel sangue delle quali non erano più apprezzabili le agglutinine malariche dopo 3-5 mesi di completa apiressia. Nei malarici non fortemente chinizzati e in cui non erano sopravvenute molte o lunghe recidive, secondo le nostre esperienze, il fenomeno agglutinante non dura mai meno di due anni. Esso, fino a prova in contrario, indica che l'infezione non è estinta; e in favore di questa teoria rammentiamo la facilità con cui gl'individui già malarici,

(1) Grixoni, Gazzetta degli Ospedali, 1901.

e dotati di siero fortemente agglutinante, riprendono le febbri appena fanno un lavoro faticoso, o si espongono alle intemperie della stagione.

Negli individui che avevano sofferto di febbre tifoide, dagli esami fatti non così numerosi come quelli eseguiti sui sieri malarici, risultò invece che la proprietà agglutinante nella maggior parte dei casi più non si riscontra dopo 2-5-10 mesi dalla guarigione. Questa persistenza del fenomeno agglutinante nel tifo, difficilmente si può spiegare con la teoria sostenuta da Eisenberg, il quale ammette che le agglutinine non hanno nulla di specifico, e che esse non sono se non l'espressione della reazione dell'organismo sul riassorbimento delle parti componenti gli eritrociti. Secondo questa teoria in tutti gli stati patologici dove più energica è la distruzione dei globuli rossi, più alta dovrebbe trovarsi la capacità agglutinante.

Ma così in vero non avviene, perchè in generale la capacità agglutinante è più alta nei processi infettivi che nelle malattie discrasiche. Anzi a ciò dobbiamo aggiungere che negli stati inoltrati di cachessia palustre, la capacità agglutinante, forse per assenza della reazione dell'organismo, si trova sempre meno alta che nei malarici in atto, anche quando abbiano sofferto più recidive, ma ancora resistenti alla malattia e in grado di lavorare nei periodi apirettici. D'altra parte se la presenza delle isoagglutinine dipendesse solamente dalla distruzione degli eritrociti, la chinina in vitro dovrebbe agire egualmente sia su quelle malariche, che su quelle delle altre infezioni, la qual cosa, come abbiamo detto nella seconda Nota, non siamo riusciti a dimostrare. Si deve quindi concludere che per la produzione delle isoagglutinine e forse anche delle isoemolisine intervengano fattori di origine infettiva, i quali, modificando o distruggendo gli elementi del sangue, i cui prodotti di riassorbimento si riverserebbero nel plasma, riescono a rendere evidente la capacità agglutinante del siero, il quale normalmente non mostra di essere dotato di questa proprietà.

Fisiologia. — *Su alcune alterazioni dei ganglii linfatici nelle dermopatie distrofiche.* Nota del dottor VINCENZO MONTESANO (1), presentata dal Socio LUCIANI.

In molti infermi con dermopatie distrofiche si verificano delle tumefazioni dei ganglii linfatici. Più di tutto, questo fenomeno si riscontra nella prurigine di Hebra, in cui, accanto alle più evidenti manifestazioni distrofiche della cute, ed ai disturbi subiettivi, sotto forma di prurito, vi hanno alterazioni dei ganglii linfatici erurali, che hanno avuto il nome di bubbone pruriginoso.

(1) Lavoro eseguito nella Clinica Dermosifilopatia diretta dal prof. Campana.