

ATTI
DELLA
REALE ACCADEMIA DEI LINCEI

ANNO CCCI.

1904

SERIE QUINTA

RENDICONTI

Classe di scienze fisiche, matematiche e naturali.

VOLUME XIII.

2° SEMESTRE.



ROMA

TIPOGRAFIA DELLA R. ACCADEMIA DEI LINCEI

PROPRIETÀ DEL CAV. V. SALVIUCCI

1904

Patologia. — *Influenza dei disturbi della circolazione spinale sulla genesi della mielite acuta sperimentale da streptococco* (1). Nota preliminare del prof. FRANCESCO GHILARDUCCI, presentata dal Socio F. TODARO (2).

In una Nota inserita nel *Policlinico* or fanno circa tre mesi (3), riferii brevemente i risultati di alcune esperienze istituite per studiare l'azione degli streptococchi sul midollo reso temporaneamente anemico con una compressione di pochi minuti dell'aorta addominale.

In alcuni animali avevo ottenuto paralisi parziali, in uno paraplegia completa col reperto anatomopatologico di una mielite acuta. Queste esperienze non furono dimostrative in modo assoluto, perchè poco numerose e prive dell'indagine batteriologica; continuai perciò nelle ricerche ospitato liberalmente nel gabinetto di anatomia umana della R. Università diretto dal prof. Francesco Todaro, al quale professo la più profonda riconoscenza. I risultati sono stati di una tale evidenza che ho creduto opportuno di renderli di pubblica ragione con questa seconda Nota preliminare. Difatti su trentatre esperienze ho ottenuto diciassette volte una paralisi completa, nove volte delle paralisi dissociate degli arti posteriori col reperto istologico della mielite acuta. In nove animali si sviluppò lo streptococco dalle culture del midollo. Riserbandomi di esporre minutamente in una prossima monografia tutte le esperienze fatte e di completare lo studio isto-patologico, riassumo per sommi capi i fatti più interessanti.

Anzitutto due parole sulla tecnica impiegata. In diciannove animali è stata praticata la compressione incruenta dell'aorta addominale sia con le mani (metodo del prof. Gaglio), sia per mezzo di un piccolo apparecchio che descriverò a tempo opportuno. In quattordici animali l'aorta messa a nudo col taglio estraperitoneale (operazione dello Stenson) fu compressa direttamente per mezzo di una pinza del Péan. La durata della compressione variò da un minimo di 5 minuti ad un massimo di 30.

Come materiale infettivo adoperai culture di streptococchi in agar provenienti da tre sorgenti diverse. Le culture madri mi furono favorite all'Istituto d'igiene dal prof. De Blasi al quale esprimo i miei più vivi ringraziamenti. La patina delle culture per mezzo di un'ansa di platino veniva ra-

(1) Lavoro eseguito nell'Istituto anatomico della R. Università di Roma, diretto dal prof. F. Todaro.

(2) Trasmessa all'Accademia il 26 luglio 1904.

(3) *Policlinico*, sezione pratica, 23 aprile 1904, n. 17.

schidata leggermente, emulsionata con 1 a 3 cc. di siero fisiologico sterile e iniettata in una delle vene marginali dell'orecchio immediatamente dopo cessata la compressione dell'aorta. Iniettai in media la patina di quattro tubi per ogni animale.

Schematicamente l'esperienza decorre nel seguente modo: immediatamente dopo la compressione si ha paralisi completa del treno posteriore, la quale è dovuta all'anemia spinale provocata dalla compressione. Questa paralisi guarisce rapidamente; dopo parecchie ore insorgono fenomeni paralitici secondari o tardivi, i quali sono l'espressione della flogosi spinale.

La paralisi tardiva si manifesta generalmente 12-24 ore dopo l'iniezione, talvolta tre o quattro giorni dopo. Comincia dalle parti distali degli arti posteriori, invade progressivamente il tronco e talora gli arti anteriori, raggiunge il suo massimo al terzo giorno. A questa fase della malattia l'animale giace di fianco col dorso fortemente curvo, gli arti posteriori distesi, imbrattati di materie fecali e di orina. L'animale fa vani tentativi per progredire puntando le zampe anteriori, ma non riesce che a un debole e stentato movimento di circonduzione lungo il proprio asse longitudinale. Infine anche questo movimento cessa e l'animale giace completamente immobile.

Altre volte il tronco non è paralizzato; l'animale cammina arcuando il dorso e trascinando le zampe posteriori, che strisciano sul terreno come masse inerti.

Altri animali hanno conservato la funzione nei muscoli dell'anca; camminano trascinando le zampe, ma flettendo le cosce sul bacino.

A questo gruppo che chiamerò delle paralisi totali (diciassette osservazioni) si contrappone quello forse anche più interessante delle paralisi parziali o dissociate (nove osservazioni).

In questi casi gli arti assumono le posizioni più strane, ora enormemente abdotti colle piante dei piedi volte in alto, talchè paiono lussati, ora invece rattratti sotto il ventre; ora la paralisi colpisce gli estensori del piede e l'animale cammina sul dorso delle dita, ora invece i flessori e l'animale poggia sul terreno pel calcagno.

Frequentemente le alterazioni non sono simmetriche: mentre per esempio un arto è semplicemente paretico e stampa sul terreno orme staccate, l'altro completamente paralizzato viene trascinato come un corpo inerte e traccia un'orma continua. In una parola queste paralisi dissociate sono del tipo più vario e ricordano la molteplicità delle paralisi e delle deformazioni che si osservano nella poliomiellite anteriore acuta dell'infanzia.

In quasi tutti gli animali si notò paralisi del retto e della vescica. Prima si paralizzava il detrusore, poi lo sfintere vescicale.

I disordini della sensibilità sono costanti e gravissimi. Vi è quasi sempre anestesia completa degli arti posteriori.

I riflessi tendinei quasi sempre assenti, più raramente esagerati (clono del piede).

I riflessi cutanei assenti negli arti posteriori, esagerati invece in modo spiccatissimo quelli del tronco.

Dei disordini trofici notevole la caduta dei peli che si arresta bruscamente a livello delle natiche. Sembra che all'animale siano stati tagliati i peli con le forbici. Nei casi a più lungo decorso ho notato atrofia muscolare con scosse fibrillari.

In sei casi vi era affanno fortissimo, indice di gravi lesioni polmonari.

Le urine sono torbide, fetenti, quasi sempre con tracce di albumina: le feci diarroiche.

La temperatura si abbassa nel primo giorno dell'operazione fino ai 37° e anche al disotto, per risalire rapidamente fino ai 40° e 40°,5; poche ore prima della morte si abbassa di nuovo fino ai 36° e 35°.

La morte avviene generalmente al terzo o quarto giorno. Gli animali si spengono lentamente immersi in un profondo torpore, interrotto talvolta da convulsioni epilettiche violentissime. Più raramente le convulsioni sono precoci e segnano l'inizio della malattia (tre osservazioni).

Leggeri sintomi di stimolazione motrice (tremore, mioclonie e scosse cloniche degli arti posteriori), si osservano invece costantemente un'ora dopo l'iniezione e si dileguano rapidamente. La gravità di questi sintomi fa presagire in modo pressochè infallibile la gravità della paralisi tardiva.

Indagine batteriologica. — In quattordici animali furono praticate culture in agar del midollo, del sangue del cuore ed in un caso anche del polmone. Le culture furono in ogni caso praticate immediatamente dopo la morte. Tenni le provette (dieci, dodici per animale) nel termostato a 37° per quindici giorni. I risultati furono i seguenti: le culture del sangue del cuore dettero tutte risultato negativo, quella del polmone risultato positivo; di quelle del midollo, in cinque l'esito fu negativo, in nove positivo. Lo sviluppo delle colonie fu sempre rigoglioso in forma di velo sottilissimo lungo la linea di strisciamento dell'ansa di platino. L'aspetto macroscopico era dei più tipici; l'esame microscopico dimostrò in ogni caso le catene caratteristiche. Le culture si ottennero costantemente dalla inoculazione del midollo sacrale, lombare e dorsale, solo una volta dal midollo cervicale. Ma anche in questo caso lo sviluppo delle colonie era assai più rigoglioso nelle provette seminate con la sostanza nervosa delle regioni inferiori del midollo; in queste le colonie erano confluenti, in quello in forma di punti staccati. Le culture positive si ottennero: due volte da animali uccisi 4-6 ore dopo l'iniezione; cinque volte da animali morti 24-30 ore dopo; due volte infine da animali sacrificati al terzo e al quinto giorno. È interessante il notare come la paralisi si fosse sviluppata in questi due ultimi animali solo da poche ore. Gli esiti negativi si ebbero

tutti in animali morti al terzo giorno. Più avanti darò l'interpretazione di questi fatti solo apparentemente contraddittori.

Reperto anatomico. — In quasi tutti gli animali il midollo lombare e sacrale appare tumefatto e di consistenza assai minore di quella presentata dalle regioni superiori. La sostanza grigia di colorito roseo mostra ai suoi confini con la bianca un'alone di colorito rosso intenso; le meningi sane.

In buona parte dei casi la vescica urinaria era dilatata (talvolta enormemente) colle pareti finamente iniettate.

In sei casi trovai i polmoni gravemente offesi. Vi si notavano alla superficie numerosi noduli di colore rosso, che si approfondavano per pochi millimetri: alcuni di tali noduli erano isolati, altri confluenti, in modo da occupare un intero lobo polmonare (infarti).

In un caso ambedue i polmoni erano trasformati in una massa rosso-bruna; solo una sottile striscia alla periferia aveva il colorito bianco-roseo normale. In un settimo caso fu trovato un voluminoso ascesso estraperitoneale in corrispondenza della ferita operatoria. È notevole come in questi sette casi i fenomeni paralitici durante la vita fossero stati relativamente lievi: invece nei casi di paralisi gravissima non fu trovata macroscopicamente alcuna lesione dei visceri.

Esame microscopico. — Tutti i midolli spinali furono fissati in alcool assoluto, sublimato, liquido del Mann, del Müller, del Ramon e del Marchi: di alcuni animali sono stati fissati pure il bulbo, la protuberanza, alcuni frammenti della corteccia cerebrale, dei nervi periferici e dei visceri. Ecco un breve cenno di quanto ho potuto osservare fino a questo momento. In nove degli animali, che avevano presentato durante la vita fenomeni di paralisi gravissima, ho riscontrato nel midollo sacrale ed in parte del lombare, le note istologiche di una mielite acuta, cioè congestione vasale enorme, emorragie, infiltrazione di cellule granulose interessante tutta la sostanza grigia ed in parte anche la bianca, diminuzione e scomparsa degli elementi nervosi, dilatazione e stato varicoso delle fibre mieliniche. Questo reperto non differisce da quello che descrissi in uno dei casi che formarono oggetto della mia prima comunicazione. Inoltre anche nelle regioni dorsali del midollo, dove manca l'infiltrazione delle cellule rotonde, ho notato le seguenti alterazioni degli elementi nervosi.

I. In molte cellule si nota la scomparsa completa od una notevole diminuzione delle neuro-fibrille (metodo del Ramon) mentre le zolle cromatiche si mostrano in genere ben colorate e normalmente disposte (Nissl); moltissime cellule presentano i caratteri della degenerazione idropica.

II. Le fibre amieliniche scomparse o notevolmente diminuite di numero anche ad una certa distanza dal focolaio flogistico (sublimato, alcool assoluto, carminio, ematosilina, metodo del Weigert).

III. Lo stesso dicasi dei cilindrassili delle fibre mieliniche; essi sono

scomparsi completamente nelle regioni antero-laterali del midollo sacrale, fortemente diminuiti nei cordoni posteriori; cominciano a mostrarsi un po' più in alto nel midollo lombare, ma coloriti molto debolmente e con evidenti note degenerative.

In conclusione il reperto istologico nei dieci animali studiati è quello di una mielite acuta: e poichè la semplice compressione dell'aorta di così breve durata non produce che paralisi fugaci e transitorie, e d'altra parte la sola iniezione di streptococco non dà che assai raramente la mielite acuta, è chiaro che i risultati quasi costantemente ottenuti colle mie esperienze sono dovuti all'associazione di questi due fattori: ischemia spinale (causa predisponente); infezione streptococcica (causa determinante).

Nella mia prima comunicazione difesi questa ipotesi, alla quale i nuovi fatti clinici, anatomo-patologici e batteriologici danno ora sicuro fondamento. Pertanto credo opportuno discutere un'altra interpretazione che si presenta con una certa apparenza di ragionevolezza: si potrebbe supporre che gli streptococchi agissero indebolendo la funzione circolatoria; di qui un più lento ristabilirsi della circolazione nel midollo e rammollimento della sostanza nervosa, il quale provocherebbe a sua volta l'infiltrazione delle cellule granulose: gli streptococchi troverebbero nella sostanza nervosa rammollita un facile terreno di cultura.

In altri termini gli streptococchi agirebbero sul midollo molto indirettamente. Il fatto principale sarebbe il rammollimento, la mielite sarebbe un fatto secondario di natura reattiva. Reputo che tale ipotesi debba escludersi in modo perentorio per le seguenti ragioni:

1° Tra la paralisi che segue immediatamente la compressione dell'aorta e quella che ritengo sintomatica della flogosi midollare corre un periodo di parecchie ore e talvolta anche di giorni, durante il quale la motilità si ripristina in modo completo;

2° Gli animali in gravissime condizioni di adinamia per profonde ed estese alterazioni del polmone, sono invece quelli che hanno presentato fenomeni paralitici più lievi (sei osservazioni);

3° Nel cuore del focolaio flogistico ho trovato spesso alcune cellule nervose ben colorate, reperto questo poco comprensibile con l'ipotesi del rammollimento, il quale dovrebbe colpire in massa tutti gli elementi del tessuto;

4° Anche in mezzo ad aree, nelle quali la distruzione degli elementi era più grave ed evidente, ho notato costantemente la presenza di emorragie, le quali invece nel caso del rammollimento si trovano alla periferia della zona rammollita;

5° Le culture hanno dimostrato nel midollo la presenza degli streptococchi anche in un periodo precoce (quattro-sei ore dopo l'iniezione), ossia ad un periodo nel quale per l'assenza di ogni fatto paralitico sarebbe stato assurdo presupporre la presenza di un rammollimento.

Dobbiamo dunque ammettere un processo di flogosi acuta provocato dagli streptococchi. Con quale meccanismo?

Evidentemente per una proliferazione in sito dei microrganismi. Difatti non può ammettersi un'azione tossica a distanza, perchè le culture in agar che ho adoperate in tutte le esperienze non contengono tossine, anzi per esperienze fatte nel R. Istituto d'igiene, e gentilmente comunicatemi dal prof. De Blasi, la specie di streptococchi della quale mi sono servito nei miei esperimenti non ha nemmeno potere emolitico. D'altra parte le culture hanno dimostrato in nove casi la presenza degli streptococchi nelle parti del midollo, offese dal disturbo di circolo, mentre le culture del sangue del cuore hanno dato sempre risultato negativo. Ciò dimostra che i microrganismi abbandonano di buon'ora la circolazione generale per fissarsi nel midollo. I cinque risultati negativi non costituiscono che una contraddizione apparente. Difatti in questi la paralisi si era già manifestata da oltre due giorni; è naturale il supporre che le cellule granulose, dimostrate in questa fase della malattia dall'esame istologico, avessero già compiuta la loro opera fagocitaria; le culture del midollo adunque in questo periodo non potevano avere che un risultato negativo.

Questa interpretazione non è contraddetta dal fatto che in due animali morti tre e quattro giorni dopo l'iniezione le culture del midollo dettero risultato positivo; in questi casi la paralisi essendo insorta da poche ore, si può supporre che le cellule rotonde non avessero ancora avuto il tempo di accumularsi nelle parti attaccate dai batteri e di esplicarvi la loro opera fagocitaria.

Pertanto dagli studî sin qui fatti, che mi riserbo di completare e di esporre in una prossima Memoria, credo di poter trarre le seguenti conclusioni:

1° Sopprimendo per breve tempo (da 20 minuti ad una mezz'ora) la circolazione dell'aorta addominale ed iniettando subito dopo nelle vene delle culture virulente di streptococchi, si provoca quasi costantemente negli animali il quadro clinico o della poliomielite anteriore acuta, o della mielite acuta diffusa;

2° Il reperto anatomico, oltre le note caratteristiche di una flogosi acuta del midollo sacrale, dimostra alterazioni gravissime ed estese delle cellule, specialmente del citoplasma, dei cilindrassili e delle fibre mieliniche;

3° I fenomeni osservati sono dovuti ad un'azione locale dei microrganismi, non ad un'azione tossica a distanza;

4° Queste esperienze dimostrano la grande importanza dei disturbi circolatori nella produzione delle mieliti infettive e potrebbero conciliare le teorie della genesi vasale e della genesi tossinfettiva di alcune mielopatie umane.