



*Min. B. 39.19*



# SULLE PROPRIETÀ AGGLUTINANTI DEL SANGUE IN TALUNE AFFEZIONI CHIRURGICHE

PER IL

**Dr. G. PEREZ**

Assistente nell'Istituto Chirurgico della R. Università di Roma  
diretto dal Prof. F. DURANTE.

---

Numerose ricerche, specialmente batteriologiche, hanno oramai dimostrato quanta importanza abbia lo studio delle molteplici e complesse proprietà del siero di sangue nei processi infettivi, e di quante utili applicazioni pratiche tale studio sia stato fecondo.

Se però i lavori del GRUBER, del DURHAM, PFEIFFER, KOLLE, DUNGERN, KRAUS, SENG, EMMERICH, LÖW, WIDAL etc. sull'azione agglutinante microbica e battericida dei sieri hanno additato nuovi orizzonti ai batteriologi ed ai clinici, le ricerche intorno all'azione esercitata dagli stessi sieri sugli elementi dei nostri tessuti non sono state seguite da importanti applicazioni cliniche.

Tuttavia non minore interesse che le dette proprietà del siero di sangue presentano i due poteri in esso dimostrati dal BORDET, il potere globulicida cioè ed il potere agglutinante globulare, che i sieri animali spiegano sui globuli rossi di altri animali.

Già fin dal 1895 il BORDET dimostrava come i globuli rossi del sangue subivano in contatto con un siero di animali di specie differente una agglomerazione od agglutinazione: il fenomeno è nei suoi caratteri per-

fettamente identico a quello che si osserva nell'agglutinazione, provocata sulle culture batteriche dai sieri di animali immunizzati contro tali microrganismi.

Oltre questo potere agglutinante globulare, che varia d'intensità a seconda delle differenti specie animali, il siero è dotato della proprietà di distruggere le emazie di animali eterogenei, determinando la separazione dell'emoglobina dallo stroma dei globuli, ha cioè un potere globulicida, bene studiato dal BUCHNER.

Sui batteri adunque e sugli eritrociti si determinano per opera del siero di sangue, benchè in condizioni differenti, analoghi fenomeni agglutinanti e distruttivi, i quali, come ammettono BORDET, BUCHNER, CARBONE e BELFANTI, EHRLICH e MORGENROTH, DUNGERN, LANDSTEINER ed altri, sono forse identici nel loro meccanismo.

Non m'intratterò per ora sulla natura intima del processo, e sulle numerose teorie emesse per spiegare il fenomeno (vedi BORDET, GENGOU, GRUBER, KRAUS e SENG, METCHNIKOFF, etc.), il quale malgrado ciò resta ancora oscuro; quel che è certo si è che nel siero di sangue esistono delle sostanze, capaci di distruggere i globuli rossi di altri animali, chiamate emolitiche, e le quali pare si alterino, analogamente che le sostanze battericide del siero, a temperature superiori ai  $55^{\circ}$  C. (BUCHNER), e sostanze agglutinanti o agglutinine, che resistono a temperature più alte ( $60^{\circ}$ - $70^{\circ}$  C.).

I due fenomeni d'agglomerazione e distruzione dei globuli, sotto l'influenza di un siero di specie differente, sarebbero provocati (BORDET) da due sostanze nettamente distinte: la sostanza distruttrice si altera a  $55^{\circ}$  C., la sostanza agglomerante resiste perfettamente a tale temperatura.

Tali osservazioni, praticate in genere sugli animali, e limitate al puro campo scientifico, sono state recentemente estese all'uomo, e trasportate nel campo della patologia con risultati ancora non completamente associati, ma tali da prometterci importanti applicazioni pratiche.

E di ciò va dato merito al Prof. LO MONACO della nostra Università ed al Dott. PANICHI, i quali hanno per i primi dimostrato che, mentre il sangue d'individui normali, messo in contatto con emazie di un altro individuo, non ha potere alcuno agglutinante, quello degli individui malarici

presenta in grado accentuatissimo il potere di agglutinare i globuli del sangue di un individuo normale, e che la somministrazione della chinina in tali individui sospende temporaneamente detto potere.

Non può sfuggire certamente l'importanza di tale osservazione sia dal punto di vista diagnostico e prognostico, sia ancora come punto di partenza di una ricca serie di ricerche, largamente attuabili nel campo clinico.

Già il LANDSTEINER aveva osservato il fenomeno dell'agglutinazione nel sangue di individui colpiti da gravi affezioni.

Il GRÜNBAUM ha notato potere agglutinante nei sieri di ammalati di tifo e di scarlattina.

Il DONATH non ha di regola constatato il fenomeno dell'agglutinazione nei sani; bensì, quasi costantemente, nei sieri patologici.

Anche lo SHATTOCK, l'EISENBERG, il PACE, in individui colpiti da affezioni svariate, hanno trovato agglutinazione.

Analoghe osservazioni sono state fatte dall'ASCOLI, il quale ha però osservato che, oltre i sieri patologici, anche il siero di un individuo sano può agglutinare i globuli rossi dello stesso individuo (auto-agglutinine).

Il GRIXONI, sperimentando su di un vasto materiale, ha confermato i risultati del LO MONACO e del PANICHI, dimostrando come il sangue dei malarici, a differenza del sangue d'individui normali, agglutini i globuli rossi sia dell'uomo sano, che di altri malarici, anche se affetti da tipo febbrile diverso. Considera tale proprietà agglutinante specifica dell'infezione malarica, pur avendola riscontrata anche nei sieri d'individui colpiti da febbre tifoide.

Il CAMUS ed il PAGNIEZ non hanno riscontrato mai nei sieri normali proprietà agglutinanti, le quali invece esistevano in grado più o meno accentuato in diversi sieri patologici, specie in quelli provenienti da individui cachettici, in massima parte tubercolotici.

I dottori NOVI e MERUZZI confermano l'esistenza del potere agglutinante globulare nel sangue dei malarici, potere che sta in rapporto con l'intensità dell'infezione, e che si abbassa mercè le iniezioni di chinino; non credono però che il concetto diagnostico e terapeutico, proposto dal LO

MONACO e dal PANICHI, risponda veramente nella pratica, infatti hanno potuto riscontrare proprietà agglutinanti sui globuli rossi normali nel sangue d'individui sani, sottoposti a fatiche o a digiuno, come pure in quello di pneumonici, tifosi, erisipelatosi, leucemici, tubercolosi, pellagrosi, morbillosi, confermando a tal riguardo le anzidette osservazioni del CAMUS e del PAGNIEZ.

Hanno inoltre ricercato la presenza di potere agglutinante nel sangue di individui perfettamente normali e di varia età, mescolando, ad esempio, il sangue di adulti con sangue di vecchi, sangue di questi con sangue di fanciulli. Hanno avuto però risultati negativi.

Il CAPOGROSSI, sotto la direzione del Prof. BIGNAMI, ha riscontrato potere agglutinante tanto nei malarici, quanto in individui affetti da altre e svariate malattie, come pure nei sani; nega quindi al fenomeno dell'agglutinazione qualsiasi valore diagnostico nella malaria.

In una recentissima memoria il LO MONACO ed il PANICHI, ritornando sull'argomento, spiegano la differenza dei risultati ottenuti dai sopramenzionati autori relativamente alla presenza o non di potere agglutinante nel sangue normale, basandosi sulle modalità della tecnica dai vari autori adottata.

Eseguito infatti esperienze comparative su di uno stesso siero normale, ottenuto però in differenti modi (lenta decantazione in tubetti di vetro, centrifugazione, defibrinazione), hanno riscontrato debole agglutinazione nel siero separato per centrifugazione e per defibrinazione, mai nel siero ottenuto mercè decantazione lenta dal sangue raccolto in tubetti capillari. I risultati sono stati costanti, sì che gli A. A. affermano che in qualsiasi sangue di uomo normale si può fare insorgere la proprietà agglutinante, determinando nel campione del sangue, prelevato per l'esame, maltrattamenti più o meno gravi. Ammettono quindi l'ipotesi che le sostanze agglutinanti provengano dal disfacimento degli elementi figurati del sangue, confortandola con l'osservazione da loro fatta, che cioè, diluendo un sangue normale con ugual volume di acqua distillata, sciogliendo cioè gli elementi figurati di esso, il liquido acquista forte potere agglutinante.

In base a tali osservazioni confutano la tecnica ed i risultati ottenuti

da alcuni degli autori precedenti, riaffermando che il sangue o il siero di uomo sano, mescolato al sangue di altro uomo sano, non è agglutinante, qualora però venga ottenuto con trattamenti che non ledono i globuli rossi. Confermano altresì con nuove esperienze i precedenti risultati da loro ottenuti sull'importanza diagnostica del fenomeno per l'infezione malarica.

In una 3<sup>a</sup> memoria il LO MONACO ed il PANICHI hanno cercato di stabilire se il fenomeno dell'agglutinazione sia o no comune a tutti i sieri patologici, e se nei singoli casi esistano speciali caratteri differenziali. Sono venuti alla conclusione che in numerosi sieri patologici (provenienti da individui affetti da tifo, da ittero febbrile, polmonite, carcinoma epatico, pleurite, tubercolosi polmonare, mal di Pott, leucemia splenica, febbre puerperale etc.) esiste il fenomeno dell'agglutinazione.

Esso però non si presenta sempre con uguale intensità: è intenso nell'infezione tifosa, ancor più notevole però in quella malarica, in cui il siero, anche diluito con soluzione fisiologica di cloruro sodico nella proporzione di 1 : 5 e più, determina evidente agglutinazione.

Ne deducono quindi che i sieri, la cui capacità agglutinante si conserva al di là delle diluizioni 1 : 5, debbano ritenersi come appartenenti ad individui malarici. Riportano a tal riguardo le osservazioni cliniche, mostrando le modificazioni che subisce il potere agglutinante sotto il trattamento con la chinina, e la persistenza di esso per lungo tempo, uno o due anni, anche dopo scomparsi gli accessi febbrili, indice che l'infezione non è del tutto estinta.

\*  
\* \*

A tutte le dette e svariate osservazioni non si è dato sin'oggi notevole importanza clinica, ed invero, non essendo la detta proprietà del sangue specifica di determinati processi morbosi, ma trovandosi in stati patologici svariati, essa non potrebbe servire da sicuro criterio diagnostico, al più potrebbe farci differenziare un siero normale da un siero patologico.

Solo per l'infezione malarica abbiamo sin'ora tre fatti, i quali ci possono permettere di basare sul fenomeno dell'agglutinazione globulare un

criterio diagnostico e prognostico, e sono : l'intensità notevolissima del potere agglutinante, l'aumento di esso poco prima dell'accesso, la sua squisita sensibilità di fronte alla chinina.

Ho creduto di un certo interesse estendere tali recenti studi sulle agglutinine, in maniera più speciale di quel che sin'oggi non sia stato fatto, alle affezioni chirurgiche, e sin dallo scorso anno ho con il Dott. LEOTTA stabilito delle ricerche sistematiche sui numerosi infermi della nostra clinica, intese ad analizzare se ed in quali affezioni nel sangue si presenti potere agglutinante, e, nel caso affermativo, studiarne il comportamento. Alcune di tali ricerche hanno anzi formato oggetto della dissertazione di laurea del Dott. LEOTTA, presentata nel Luglio dello scorso anno.

Sin dall'inizio dei nostri lavori ci siamo diviso il campo delle ricerche, essendomi io limitato allo studio di quei casi aventi puramente interesse chirurgico, ed il LEOTTA allo studio generale dei vari processi morbosi, sia di natura infettiva o tossica, acuti e cronici, d'importanza sia medica che chirurgica.

Comunico intanto i risultati delle mie ricerche, praticate nel R. Istituto chirurgico di Roma, e che ho avuto agio di estendere ancor di più nel periodo feriale, usufruendo del materiale dell'Ospedale civico di Palermo.

La tecnica usata è stata più volte da me modificata, e solo attraverso diversi tentativi ho potuto stabilire una tecnica che mi sembra la più esatta, sia per constatare l'esistenza del fenomeno dell'agglutinazione, sia per valutarne l'intensità.

Tali modificazioni se mi hanno obbligato a non tener conto di numerose osservazioni, già da noi eseguite con tecniche differenti, mi permettono però adesso di presentare senza incertezza alcuna i risultati ottenuti.

Ed invero la ricerca delle proprietà agglutinanti del sangue è un esame molto delicato, poichè può condurci, come or ora vedremo, ad erronee interpretazioni.

L'esame si può praticare sia mescolando una goccia di sangue normale con una goccia di sangue sospetto, sia prendendo una goccia di siero del sangue sospetto, e mescolandolo con una goccia di sangue normale.

Benchè il primo metodo sia più semplice e più rapido del secondo, noi diamo la preferenza a quest'ultimo: ed invero sia le sostanze agglutinanti che emolitiche esistono, come risulta dagli studi dei sopra accennati autori, sciolte nel siero; le emazie del sangue in esame non hanno per noi interesse alcuno, ed aggiunte a quelle del sangue normale non valgono che ad aumentare notevolmente il numero dei globuli del preparato, ed a complicare la reazione, la quale avviene molto più chiara sperimentando sul semplice siero. Bisogna altresì tener conto che per una buona osservazione è d'uopo evitare, come già hanno fatto rilevare LO MONACO e PANICHI, la benchè minima alterazione degli eritrociti, per cui conviene astenersi, per quanto è possibile, da ogni manipolazione sulle emazie (siano esse del sangue patologico che di quello normale), nell'intento di poter diminuire le cause di errore.

Per ottenere la decantazione del siero noi ci serviamo con qualche modificazione del metodo di HAMMERSCHLAG. Previa disinfezione del polpastrello di un dito o del lobulo dell'orecchio, seguito da scrupoloso lavaggio con alcool ed etere, si pratica la puntura, e, fatta sgorgare la prima goccia di sangue mercè una lievissima pressione sul dito, si raccolgono le seguenti in un tubicino di vetro, non però perfettamente capillare, ma di calibro alquanto superiore, il che facilita la decantazione del siero. I tubi di vetro vengono prima dell'uso lavati in soluzione di ac. solforico, poscia abbondantemente in acqua distillata, indi in alcool, e finalmente in soluzione al 3 % di ossalato di sodio o di potassio. Tale ultimo lavaggio, mentre favorisce la decantazione, non esercita alcuna influenza sul fenomeno, come è stato constatato mercè prove di controllo. Molto adatto è anche il lavaggio dei tubetti in soluzione fisiologica di cloruro sodico.

Non è necessario aspirare il sangue, ma basta applicare lievemente l'estremo del tubetto sulla goccia di sangue, tenendo il tubetto alquanto obliquamente, per vedere il liquido salire rapidamente per capillarità.

È bene praticare delle punture profonde, in guisa da evitare possibilmente l'inconveniente, che specialmente in individui anemici si verifica, la raccolta cioè di una o al più due gocce di sangue, materiale non sempre sufficiente per gli esami successivi.

Raccolto il sangue, noi usiamo chiudere il tubetto alla sua estremità inferiore con paraffina, ovvero alla lampada, ed otteniamo la separazione del siero, tenendo i tubetti per qualche ora verticalmente, in guisa da lasciar sedimentare lentamente i globuli rossi.

L'estremità superiore svasata del tubetto è protetta sin dall'inizio dell'esperienza da un turacciolo di ovatta.

Con il detto metodo si riesce facilmente ad ottenere la decantazione del siero; a volte però esso, invece di raccogliersi immediatamente al disopra del coagulo, si raccoglie tra questo e le pareti del tubo, ovvero si forma un coagulo centrale a spirale, contenente fra le sue spire il siero.

In tali casi è difficile raccogliere il siero puro, ma resta in esso qualche residuo, anche minimo, del coagulo, il che è da evitare, potendo i frammenti di esso, sospesi nel siero, condurre ad errori grossolani nell'esame del fenomeno dell'agglutinazione. Nei detti casi è consigliabile versare il siero, misto a frammenti di coagulo e, se occorre, all'intero coagulo, in un vetrino da orologio, accuratamente pulito e perfettamente asciutto. Nel soffiare attraverso il tubetto, bisogna avere la massima cura di evitare che particelle di saliva cadano nel vetrino, o s'immettano nel tubetto, per cui non bisogna mai rinnovare il turacciolo di ovatta. Insistiamo su tale fatto, perchè la saliva agglutina i globuli rossi, e talvolta minime particelle di essa possono far vedere agglutinazione là dove questa non esiste.

Con un nuovo tubetto si aspira la parte liquida raccolta nel vetrino, e si lasciano sedimentare lentamente le particelle solide.

Allora, spezzando il tubetto un pò al di sopra del limite fra il tenue straterello solido e lo strato liquido, si può raccogliere del siero purissimo.

Trasportata un'ansa di tale siero su di un vetrino coprioggetti, si mescola ad essa una piccolissima quantità (prelevata con ago di platino) di sangue normale, immediatamente ricavato mercè puntura, fatta con le dovute norme, in un individuo sano. Benchè si possa saggiare la reazione agglutinante del siero umano sulle emazie di cavie o di conigli, noi per rigor di tecnica abbiamo voluto saggiare sempre tale reazione sui globuli rossi umani.

Bisogna evitare di aggiungere al siero soverchia quantità di globuli rossi, perchè ciò può rendere meno chiara la reazione.

Avvenuta la mescolanza, si attacca immediatamente la lastrina su di un vetrino a goccia pendente, avendo cura che l'aderenza tra la lastrina ed il portaoggetto sia ermetica. L'esame si potrebbe anche effettuare su preparati per schiacciamento.

I globuli rossi sospesi in un siero normale non mostrano in genere agglutinazione evidente: essi si presentano ben conservati, a contorni nettissimi, molto ben distinti fra di loro; se si trovano in un certo numero si dispongono gli uni accanto agli altri in uno stesso strato, senza lasciare spazio alcuno intermedio, assumendo la caratteristica disposizione a mattonelle.

Tale aspetto perdura sino a quando comincia il fenomeno della coagulazione che si presenta assai precocemente, se la chiusura fra i due vetri non è tale da impedire completamente la formazione di correnti d'aria che alterano ben presto i globuli rossi, i quali a poco a poco si cominciano ad orientare su di uno stesso asse, disponendosi a pile, che non tardano ad agglomerarsi in ammassi più o meno irregolarmente cordoniformi, risultanti da globuli a contorni poco ben distinti ed in buona parte moriformi, ammassi che lentamente si depositano al fondo della goccia, dove formano un compatto coagulo.

I detti fenomeni s'iniziano alla periferia della goccia, il che molto probabilmente sta in rapporto con la più accentuata alterazione dei globuli alla periferia, dove il tenue strato liquido subisce più rapidamente ed intensamente gli effetti della graduale evaporazione.

Macroscopicamente si osserva che la goccia sospesa alla lastrina comincia ad assumere un aspetto finemente granuloso, che si rende a poco a poco più manifesto, sino alla decantazione completa del coagulo.

Diluendo il siero normale con soluzione fisiologica di cloruro sodico, la successione delle dette varie fasi si compie più lentamente.

Sarebbe superfluo insistere sul fatto che tale processo, il quale si manifesta in qualsiasi sangue sia o no normale, è ben differente morfologicamente dal fenomeno dell'agglutinazione; è bene però tener presente le accennate fasi e le condizioni che le favoriscono, per non essere tratti eventualmente in errore.

Se invece ci troviamo in presenza di un siero agglutinante, sin dal primo momento dell'osservazione noi non vediamo più un tappeto uniforme di globuli rossi, ma notiamo il raggruppamento di essi in ammassi più o meno estesi ed irregolari, come se esistessero diversi centri di attrazione, attorno ai quali si raggruppano le emazie, restando fra di loro agglomerate o meglio agglutinate. Tale disposizione è ben lungi dal richiamarci alla mente la 1<sup>a</sup> fase del fenomeno della coagulazione: i singoli ammassi risultano da un numero variabilissimo di globuli (da 3-5 a 30 e più emazie) che sta in rapporto, analogamente che la rapidità nella loro agglomerazione, con l'intensità del potere agglutinante del siero, con cui si trovano in contatto. Il campo resta per conseguenza frammezzato da spazi chiari, tanto più evidenti quanto più intenso è il fenomeno, e nei quali al più si può notare qualche rara emazia, che non tarda ad attaccarsi a qualche ammasso, restandovi aggregata.

Gli assi dei globuli, così agglutinati, sono variamente disposti; i globuli si presentano ben conservati, a volte però i loro contorni si rendono indistinti, come se nelle diverse masse globulari avvenisse una fusione dei singoli elementi.

Tali differenti disposizioni credo bastino per ammettere che, mentre in contatto di sieri normali i globuli rossi presentano costantemente ed in tempo variabile le fasi caratteristiche del processo di coagulazione, sospesi in altri sieri, vanno in un primo tempo incontro ad altre fasi nettamente distinte, almeno morfologicamente, dalle precedenti, iniziandosi in maniera più o meno intensa sin dal primo momento della mescolanza tra siero ed emazie.

Circa alla natura intima del processo, se cioè il fenomeno dell'agglutinazione si debba per la sua essenza interpretare come un fatto di precoce coagulazione, o si debba solo avvicinare, come ammette il BORDET, ai fenomeni di coagulazione, noi non possiamo punto pronunciarci, non essendo ancora ben definita la natura delle agglutinine, e riuscendo quindi impossibile un parallelo fra queste ed i fermenti della coagulazione; di tale questione del resto ci occuperemo più oltre.

Comunque sia clinicamente ci basta avere dei criteri stabili per giudi-

care se un determinato siero (bene inteso nelle identiche condizioni d'osservazione) agisca sui globuli rossi di un altro individuo in maniera perfettamente identica a quella dei sieri d'individui sani, o ne differisca, giudizio che noi siamo in grado di praticare in base ai fatti morfologici sopra notati, e che ci sono risultati costanti da una ricchissima serie di osservazioni, fatte sopra individui perfettamente sani ed individui affetti da processi morbosi svariatisimi.

Bisogna però convenire che, se in molti casi il fenomeno dell'agglutinazione è evidentissimo, in tal'altro riesce difficile affermare, se ci troviamo o non in presenza del detto fenomeno; infatti talvolta non si vede chiaramente la disposizione sopra descritta, si osserva solo che i globuli, pur mantenendosi in buona parte liberi, stanno qui e là attaccati in gruppetti, senza essere però separati da evidenti spazi chiari, rimanendo fra i vari ammassi parecchi globuli sia liberi, sia in piccoli gruppi di 2-5 elementi, i quali stabiliscono quasi una continuità fra i gruppi maggiori.

In tali casi si resta incerti sul giudizio; questo tuttavia può essere a volte chiarito, esaminando la parte periferica della goccia, dove, per il minor numero di globuli, il fenomeno appare più distinto.

In qualche caso però l'incertezza perdura, e noi siamo stati talvolta costretti a mettere un punto interrogativo in più di una ricerca.

Tale dubbio naturalmente può nascere solo quando il potere agglutinante di un siero sia minimo, nel qual caso non è da attribuire a tale potere soverchia importanza.

\*  
\* \*

Noi abbiamo esaminato il potere agglutinante del sangue in numerosi individui normali ed in una ricca serie di affezioni chirurgiche.

Nei sani non abbiamo per lo più riscontrata agglutinazione evidente; solo talvolta il siero ha mostrato nette proprietà agglutinanti, che sono state però sempre deboli e transitorie, durando cioè pochi giorni, per scomparire indi del tutto.

Dalle osservazioni da noi praticate, non risultano notevoli differenze

circa il comportamento del siero in rapporto all'età, ai vari periodi della giornata (prima o dopo i pasti) in cui viene eseguito l'esame.

Basandoci quindi su tali esperienze, come pure sulle osservazioni di altri autori, noi non siamo autorizzati ad affermare in maniera assoluta che sieri d'individui normali non presentano potere agglutinante di sorta. È ben difficile stabilire un netto limite di separazione tra stato fisiologico e patologico: ci è ben noto infatti, che individui apparentemente sani possono e non di raro albergare nel loro organismo i più svariati germi infettivi; oltre di ciò, l'esagerato lavoro muscolare ed intellettuale, lievi disturbi gastro-intestinali e numerose altre condizioni inerenti ai singoli individui, sono tutti fattori i quali possono disturbare il normale equilibrio funzionale, e determinare, senza che l'organismo ne risenta notevoli disturbi, delle lievi alterazioni nella crasi sanguigna, l'accumulo cioè nel sangue di quegli speciali prodotti, ai quali è devoluto il potere agglutinante del siero di sangue.

Ed è appunto in base a ciò che secondo me sono da spiegarsi i differenti risultati in proposito ottenuti dai vari ed autorevoli osservatori. Non escludo d'altra parte che a tale divergenza di osservazioni possano in qualche caso aver contribuito accidentali e più o meno profonde alterazioni dei globuli rossi nel momento dell'esame (come vogliono il Lo MONACO ed il PANICHI), o ancor più qualcuna delle cause da noi riferite, e la difficoltà di potere in certi casi affermare o negare l'esistenza del fenomeno dell'agglutinazione.

Noi quindi dobbiamo basare le nostre osservazioni sui casi di agglutinazione evidente, estesa all'intero campo del preparato e costante, condizioni indispensabili per ottenere risultati sicuri ed eventualmente d'importanza pratica.

Relativamente agli stati patologici d'interesse chirurgico, esporrò brevemente le singole osservazioni da me praticate.

Tali ricerche sono state eseguite anzitutto sopra numerosi casi di processi infiammatori, sia acuti che cronici, e di processi neoplastici.

Diciamo fin d'ora che, mentre in alcuni di tali sieri patologici è stato

riscontrato nettissimo il fenomeno dell'agglutinazione, in altri tale fenomeno è stato, come vedremo, pochissimo evidente ed anche mancante.

Molti casi non si sono potuti seguire giornalmente, per cui ci siamo limitati a praticare un semplice esame qualitativo, la pura constatazione cioè della presenza o non di proprietà agglutinanti nel siero di sangue; in molti altri casi invece abbiamo procurato giornalmente di dosare il potere agglutinante, allo scopo di studiarne il comportamento durante le varie fasi del processo morboso.

Nella tabella seguente sono riportati unicamente questi ultimi casi, di cui molti sono stati seguiti sino alla completa estinzione del processo morboso, altri, e precisamente le forme croniche, solo per un certo tempo.

| Numero dei casi | PROCESSO MORBOSO                                                                     | AGGLUTINAZIONE                |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
|                 | <b>Artrosinoviti tubercolari semplici.</b><br>(n° 7 casi).                           |                               |
| 1               | Artr. tub. sempl. del ginocchio.                                                     | { Agglutinazione debolissima. |
| 2               | » » » »                                                                              |                               |
| 3               | » » » »                                                                              |                               |
| 4               | » » » dell'anca.                                                                     | { Agglutinazione »            |
| 5               | » » » »                                                                              |                               |
| 6               | » » » »                                                                              | { Agglutinazione mancante.    |
| 7               | » » » »                                                                              |                               |
|                 | <b>Artrosinoviti tub. con seni fistolosi e flogosi suppurativa.</b><br>(n° 10 casi). |                               |
| 8               | Artr. tub. articolazione anca.                                                       | Agglutinazione intensa.       |
| 9               | » » » »                                                                              | » netta ma debole.            |
| 10              | » » » »                                                                              | » intensa.                    |
| 11              | » » » ginocchio.                                                                     | » »                           |
| 12              | » » » gomito.                                                                        | » »                           |
| 13              | » » » »                                                                              | » »                           |
| 14              | » » » »                                                                              | » »                           |
| 15              | » » » tibio-tarsica.                                                                 | » »                           |
| 16              | » » » »                                                                              | » debole.                     |
| 17              | » » » scapolo-omeroale.                                                              | » »                           |
|                 | <b>Linfadeniti tubercolari semplici.</b><br>(n° 7 casi).                             |                               |
| 18              | Linf. tub. cervicale.                                                                | Agglutinazione debolissima.   |
| 19              | » » » »                                                                              | » »                           |
| 20              | » » » »                                                                              | » mancante.                   |
| 21              | » » » »                                                                              | » »                           |
| 22              | » » cervicale e sopraclavicolare.                                                    | » »                           |
| 23              | » » » »                                                                              | » »                           |

| Numero dei casi | PROCESSO MORBOSO                                                                                      | AGGLUTINAZIONE                                |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| 24              | Lif. tub. ascellare.<br><br>Linfadeniti tuberc. con focolai di rammollimento caseoso.<br>(n° 6 casi). | Agglutinazione debolissima.                   |
| 25              | Linf. tub. cervicali.                                                                                 | Agglutinazione evidente.                      |
| 26              | » » »                                                                                                 | » »                                           |
| 27              | » » »                                                                                                 | » debole.                                     |
| 28              | » » »                                                                                                 | » incerta.                                    |
| 29              | » » ascellari.                                                                                        | » mancante.                                   |
| 30              | » » »                                                                                                 | » evidente.                                   |
|                 | Linfadeniti tuber. suppurate.<br>(n° 6 casi).                                                         |                                               |
| 31              | Linf. tub. supp. cervicale.                                                                           | Agglutinazione evidentissima.                 |
| 32              | » » » »                                                                                               | » intensa.                                    |
| 33              | » » » »                                                                                               | » »                                           |
| 34              | » » » ascellare.                                                                                      | » »                                           |
| 35              | » » » »                                                                                               | » evidente.                                   |
| 36              | » » » inguinale.                                                                                      | » intensa.                                    |
|                 | Mal di Pott con ascessi per congestione.<br>(n° 3 casi).                                              |                                               |
| 37              | Ascesso alla reg. lombare.                                                                            | } Agglutinazione evidente.                    |
| 38              | » al triangolo di Scarpa.                                                                             |                                               |
| 39              | » » »                                                                                                 |                                               |
|                 | Ascessi caldi sottocutanei.<br>(n° 14 casi).                                                          |                                               |
| 40              | Ascesso caldo della reg. cervicale                                                                    | } Agglutinazione evidente più o meno intensa. |
| 41              | » » » » »                                                                                             |                                               |

| Numero<br>dei casi | PROCESSO MORBOSO             | AGGLUTINAZIONE                                      |
|--------------------|------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 42                 | Ascesso caldo del dorso.     | Agglutinazione evidentissima più<br>o meno intensa. |
| 43                 | » » » »                      |                                                     |
| 44                 | » » » »                      |                                                     |
| 45                 | » » della natica.            |                                                     |
| 46                 | » » » »                      |                                                     |
| 47                 | » » » coscia.                |                                                     |
| 48                 | » » » »                      |                                                     |
| 49                 | » » » gamba.                 |                                                     |
| 50                 | » » » »                      |                                                     |
| 51                 | » » » »                      |                                                     |
| 52                 | » » del piede.               |                                                     |
| 53                 | » » » »                      |                                                     |
|                    | Flemmoni.                    |                                                     |
|                    | (n° 12 casi).                |                                                     |
| 54                 | Flemm. della reg. cervicale. | Agglutinazione evidentissima più<br>o meno intensa. |
| 55                 | » » » »                      |                                                     |
| 56                 | » » » »                      |                                                     |
| 57                 | » dell'avambraccio.          |                                                     |
| 58                 | » »                          |                                                     |
| 59                 | » »                          |                                                     |
| 60                 | » »                          |                                                     |
| 61                 | » »                          |                                                     |
| 62                 | » della coscia.              |                                                     |
| 63                 | » » »                        |                                                     |
| 64                 | » » gamba.                   |                                                     |
| 65                 | » » »                        |                                                     |
|                    | Antrace della nuca.          |                                                     |
| 66-68              | (n° 3 casi).                 | Agglutinazione intensa.                             |

| Numero<br>dei casi | PROCESSO MORBOSO                                           | AGGLUTINAZIONE                                |
|--------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
|                    | <b>Osteo-periostiti acute e subacute.</b><br>(n° 10 casi). |                                               |
| 69                 | Ost.-per. femore.                                          | } Agglutinazione evidente più o meno intensa. |
| 70                 | » » »                                                      |                                               |
| 71                 | » » »                                                      |                                               |
| 72                 | » » mascellare superiore.                                  |                                               |
| 73                 | » » » »                                                    |                                               |
| 74                 | » » » inferiore.                                           |                                               |
| 75                 | » » delle falangi.                                         |                                               |
| 76                 | » » » »                                                    |                                               |
| 77                 | » » della tibia.                                           |                                               |
| 78                 | » » » »                                                    |                                               |
|                    | <b>Periostiti sifilitiche.</b><br>(n° 6 casi).             |                                               |
| 79                 | Per. sif. del mascellare inferiore.                        | Agglutinazione mancante.                      |
| 80                 | » » » » »                                                  | » evidente.                                   |
| 81                 | » » dell'omero.                                            | » »                                           |
| 82                 | » » del femore.                                            | » debolissima.                                |
| 83                 | » » della tibia.                                           | » evidente.                                   |
| 84                 | » » » »                                                    | » intensa.                                    |
|                    | <b>Mastite acuta.</b>                                      |                                               |
| 85-91              | (n° 7 casi).                                               | Agglutinazione evidente più o meno intensa.   |
|                    | <b>Ascessi epatici.</b>                                    |                                               |
| 92-96              | (n° 5 casi).                                               | Agglutinazione nettissima meno che in uno.    |
|                    | <b>Lupus.</b>                                              |                                               |
| 97-98              | (n° 2 casi).                                               | Agglutinazione incerta.                       |

| Numero dei casi | PROCESSO MORBOSO                                                                               | AGGLUTINAZIONE              |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
|                 | <b>Ulcera cutanea tubercolare dell'avambraccio.</b>                                            |                             |
| 99              | (n° 1 caso).                                                                                   | Agglutinazione debolissima. |
|                 | <b>Appendicite.</b>                                                                            |                             |
|                 | (n° 7 casi).                                                                                   |                             |
| 100             | App. con focolai purulenti periappend.                                                         | } Agglutinazione intensa.   |
| 101             | » » » » »                                                                                      |                             |
| 102             | » » » » »                                                                                      |                             |
| 103             | » » » » »                                                                                      |                             |
| 104             | » » » » »                                                                                      |                             |
| 105             | » senza apprezzabili focolai purul.                                                            | Agglutinazione mancante.    |
| 106             | » » » » »                                                                                      | » incerta.                  |
|                 | <b>Salpingite.</b>                                                                             |                             |
|                 | (n° 5 casi).                                                                                   |                             |
| 107             | Salpingite tubercolare. (?)                                                                    | Agglutinazione debole.      |
| 108             | » » » » »                                                                                      | » mancante.                 |
| 109             | » blenorragica.                                                                                | } Agglutinazione forte.     |
| 110             | » purulenta semplice.                                                                          |                             |
| 111             | » » » » »                                                                                      |                             |
|                 | <b>Erisipela.</b>                                                                              |                             |
|                 | (n° 3 casi).                                                                                   |                             |
| 112             | Erisip. della faccia.                                                                          | } Agglutinazione intensa.   |
| 113             | » » » » »                                                                                      |                             |
| 114             | » » gamba.                                                                                     |                             |
|                 | <b>Stenosi cicatriziale dell'ileo per ulcere intestinali in parte spente in parte in atto.</b> |                             |
| 115             | (n° 1 caso).                                                                                   | Agglutinazione forte.       |

| Numero dei casi | PROCESSO MORBOSO                                                     | AGGLUTINAZIONE                              |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 116-118         | Pustola carbonchiosa della faccia.<br>(n° 3 casi).                   | Agglutinazione evidente.                    |
| 119-122         | Pionefrosi.<br>(n° 4 casi).                                          | Agglutinazione evidente più o meno intensa. |
| 123-124         | Testicolo sifilitico.<br>(n° 2 casi).                                | Agglutinazione debolissima e temporanea.    |
| 125-127         | Testicolo tubercolare.<br>(n° 3 casi).                               | Agglutinazione incerta o mancante.          |
| 128-129         | Tumori emorroidari non infiammati<br>(Anemia grave).<br>(n° 2 casi). | Agglutinazione mancante.                    |
| 130-137         | Epiteliomi della mammella<br>(non ulcerati).<br>(n° 8 casi).         | Agglutinazione mancante, in 3 casi incerta. |
|                 | Epiteliomi ulcerati.<br>(n° 11 casi).                                |                                             |
| 138             | Epitel. della faccia.                                                | Agglutinazione evidente.                    |
| 139             | » » »                                                                | » debole.                                   |
| 140             | » » »                                                                | » incerta.                                  |
| 141             | » » »                                                                | » debole.                                   |
| 142             | » dello stomaco.                                                     | } Agglutinazione evidente.                  |
| 143             | » » »                                                                |                                             |
| 144             | » » »                                                                |                                             |
| 145             | » » »                                                                |                                             |
| 146             | » dell'utero.                                                        |                                             |
| 147             | » »                                                                  | Agglutinazione debole.                      |
| 148             | » »                                                                  | » evidentissima.                            |
|                 |                                                                      | » »                                         |

| Numero dei casi | PROCESSO MORBOSO                                                               | AGGLUTINAZIONE                                                             |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
|                 | <b>Sarcomi.</b><br>(n. 7 casi).                                                |                                                                            |
| 149             | Sarc. dell'omero.                                                              | Agglutinazione incerta.                                                    |
| 150             | » del rene.                                                                    | » evidentissima.                                                           |
| 151             | » del femore.                                                                  | » mancante.                                                                |
| 152             | » dell'orbita.                                                                 | » »                                                                        |
| 153             | » »                                                                            | » incerta.                                                                 |
| 154             | » inoperabile del mascell. super.                                              | » evidente.                                                                |
| 155             | » della tibia.                                                                 | » mancante.                                                                |
|                 | <b>Ferite d'arma da fuoco.</b><br>(n° 5 casi).                                 |                                                                            |
| 156             | Ferita all'addome penetrante (Reazione peritoneale per ferite intestinali)     | Agglutin. mancante dopo $\frac{1}{2}$ ora dal trauma, intensa dopo 12 ore. |
| 157             | Ferita all'addome penetrante (Id.).                                            | Agglutinazione evidente dopo 8 ore dal trauma.                             |
| 158             | Ferita all'addome penetrante (Forte reazione peritoneale).                     | Agglutinazione intensa.                                                    |
| 159             | Ferita all'addome penetrante (Nessuna reazione peritoneale).                   | » mancante.                                                                |
| 160             | Ferita all'addome penetrante (Debole reazione peritoneale).                    | » debole.                                                                  |
|                 | <b>Ferite d'arma da punta.</b><br>(n° 4 casi).                                 |                                                                            |
| 161             | Ferita addominale penetrante con lesioni intestinali.                          | Agglutinazione un'ora dopo il trauma debolissima.                          |
| 162             | Ferita addominale penetrante con lesioni del fegato.                           | Agglutinazione un'ora dopo il trauma mancante.                             |
| 163             | Ferita addominale penetrante con lesioni intestinali multiple.                 | Aggl. dopo 8 ore dal trauma intensa e progressivamente crescente.          |
| 164             | Ferita addominale penetrante e reazione peritoneale intensa, stato gravissimo. | Agglutinazione intensa.                                                    |

Uno sguardo generale ai detti casi fa rilevare come l'agglutinamento si sia mostrato in genere più o meno intenso e costante nell'individui affetti da processi infiammatori acuti, specie se aventi esito in suppurazione. L'abbiamo infatti riscontrato quasi costantemente nei casi di artrosinoviti tubercolari con seni fistolosi e flogosi suppurative, nel morbo di Pott, nei casi di linfadeniti suppurate, intensissimo nell'individui affetti da ascessi caldi, da flemmoni, anche intenso nei casi di osteo-periostiti acute, di antrace, nell'erisipela, nella pustola carbonchiosa, negli ascessi epatici etc.

In questi ultimi abbiamo in 5 casi solo una volta avuto risultato negativo; tale caso però è decorso senza grave reazione generale, con oscillazioni termiche di  $37^{\circ},1 - 37^{\circ},3$  C., e di più il pus raccolto all'atto operativo, esaminato batteriologicamente, si è mostrato sterile; durante le manovre operative inoltre si è versato del pus nel cavo peritoneale, e tuttavia il decorso post-operatorio fu dei più favorevoli. Negli altri 4 casi invece, decorrenti con forte reazione generale, il fenomeno dell'agglutinazione era intensissimo.

Dei 7 casi di appendicite in 2, esaminati dopo 10 giorni circa dall'attacco, non si riscontrò agglutinazione, ovvero questa fu debolissima; per l'opposto si appalesò in maniera assai evidente negli altri 5 casi, nei quali all'atto operativo furono riscontrati piccoli focolai purulenti periappendicolari.

Nei 5 casi di salpingite in 3 l'agglutinazione era evidente, in due invece, i quali a differenza degli altri non erano accompagnati da notevoli fatti reattivi generali, il detto fenomeno o non si riscontrò, o si presentò debolissimo.

Il risultato fu parimenti negativo o per lo meno incerto ed incostante in quei casi di processi infiammatori cronici, decorrenti senza gravi manifestazioni generali. Ad es. sopra 7 casi di artrosinovite tubercolare semplice in 2 non si rinvenne agglutinamento, negli altri 5 esso era debolissimo e talvolta incerto. Lo stesso valga per i 7 casi di linfadenite tubercolare semplice, decorrenti con temperatura quasi normale, e nei quali in 4 non esisteva traccia di evidente agglutinamento, ed in 3 questo si presentava debolissimo. Alquanto più evidente invece si presentava l'agglutinazione nei casi di linfadeniti tubercolari con rammollimenti caseosi.

Anche nei casi di lupus e di ulcera cutanea tubercolare non si riscontrò nel siero evidente potere agglutinante. Lo stesso dicasi per i tre casi di tubercolosi del testicolo, ed i due di sifilide dello stesso organo.

Nemmeno nei processi sifilitici l'agglutinazione si è presentata costante, tuttavia è stata sempre più evidente che nei processi tubercolari. Sopra 6 casi infatti di peristite sifilitica solo in uno non si riscontrarono nel siero proprietà agglutinanti; in un altro tali proprietà non erano molto intense; nei rimanenti casi però si mostravano evidentissime.

Per quanto riguarda i neoplasmi, nei casi di carcinomi non ulcerati, da noi presi in esame, il siero del sangue non ha presentato proprietà agglutinanti, o queste sono state assai incerte, a differenza di quanto si è, benchè non sempre in maniera evidente, osservato nei carcinomi ulcerati.

Sopra 7 casi di sarcoma solo due volte abbiamo riscontrata evidente agglutinazione: in uno si trattava di sarcoma del mascellare superiore, inoperabile, sia per l'enorme diffusione ai tessuti vicini, sia per il grave stato marantico dell'infermo; nel 2° caso di sarcoma del rene. Negli altri casi l'agglutinazione fu incerta o mancante.

Nelle lesioni traumatiche infine, e precisamente nelle ferite addominali penetranti (sia ferite d'arma da fuoco, che da punta), il fenomeno dell'agglutinazione è stato riscontrato solamente nei casi, che sono stati accompagnati da reazione peritoneale, e si è in generale appalesato qualche ora dopo il trauma.

Dei 5 casi di ferite addominali d'arma da fuoco in due casi (156, 157), esaminati quasi subito dopo il trauma, l'agglutinazione mancava, si è invece presentata dopo 8-12 ore circa, unitamente all'insorgenza di sintomi di reazione peritoneale. All'atto operativo si trovarono ferite intestinali e versamento del contenuto intestinale nella cavità peritoneale.

Nei giorni consecutivi l'agglutinazione si è resa più intensa e gli ammalati sono morti per peritonite acuta diffusa.

In un altro caso (158) con ferite intestinali, e terminato con la guarigione, l'agglutinazione, evidentissima prima dell'atto operativo, dopo l'intervento cominciò a decrescere, per scomparire nello spazio di pochi giorni.

In un terzo caso (159), in cui mancava qualunque segno di reazione

peritoneale, non si constatò nè poco tempo dopo il trauma, nè nei giorni successivi agglutinazione. L'ammalato guarì spontaneamente.

Uguale esito si ebbe in un altro infermo (160), presentante lievissima reazione peritoneale, ed in cui il sangue presentò per 6 giorni circa proprietà agglutinanti, ma assai deboli e talvolta incerte.

Sopra 4 casi di ferite addominali d'arma da punta, in uno, venuto all'osservazione brevissimo tempo dopo il trauma, si riscontrò agglutinazione debole. L'atto operativo fece constatare ferite intestinali multiple. L'agglutinazione persistette, senza mai rendersi molto intensa, anche dopo l'atto operativo per 4 giorni; il decorso operativo fu buono con esito in guarigione.

In un 2° caso, con ferita del fegato, nè prima dell'atto operativo nè dopo si riscontrarono nel sangue proprietà agglutinanti; anche tale caso fu seguito da guarigione.

Negli ultimi due casi, osservati l'uno dopo 12, l'altro dopo 16 ore circa dal trauma, e nei quali lo stato generale era gravissimo, ed esistevano già fatti evidenti di peritonite diffusa, si riscontrò intensa agglutinazione, che nel giorno successivo si rese ancor più accentuata. In entrambi l'esito fu in 2ª giornata dal trauma letale.

In tutti i detti casi la valutazione del grado di agglutinazione è stata fatta non solo in base alla maggiore o minore estensione delle masse dei globuli rossi agglutinati, ai caratteri dei singoli globuli, (se a contorni ben netti gli uni dagli altri, ovvero fusi), alla maggiore o minore rapidità con cui si presentava il fenomeno, ma principalmente basandoci sulla persistenza più o meno prolungata del potere agglutinante in diluizioni, progressivamente crescenti, del siero in esame con soluzione fisiologica (0,90%) di cloruro sodico.

La tecnica è semplicissima. L'unica difficoltà potrebbe al più essere rappresentata dalla quantità sovente piccola del sangue prelevato per tali ricerche. Bisognerà quindi aver cura, quando si vuol fare uno studio, diciamo quasi, quantitativo del potere agglutinante, di prelevare possibilmente una certa quantità di sangue. Tuttavia col metodo da noi adottato può anche bastare uno scarsissimo materiale.

Decantato del siero perfettamente limpido, si aspira con una pipetta del

contaglobuli THOMA-ZEISS il siero in esame sino ad un dato segno e, dopo di avere accuratamente asciuttata l'estremità della pipetta, si aspira uguale quantità, ovvero una quantità doppia, tripla, etc. di soluzione fisiologica. Del resto, se si disponesse di una quantità piccolissima di sangue, ci potremmo servire per le diluizioni successive della prima diluizione a parti uguali, tenendo conto che una parte di detta diluizione risulta per metà di siero e per metà di soluzione fisiologica, quindi diluendola con ugual volume di soluzione fisiologica si avrà una diluizione di  $1:3$  e così di seguito.

In tal guisa possiamo ottenere delle diluizioni contenenti la prima una parte di siero ed una di soluzione fisiologica ( $1:1$ ), la seconda una parte di siero e due di detta soluzione ( $1:2$ ) e così successivamente.

I gradi di agglutinazione vengono espressi da tali rapporti; il potere agglutinante presentato dal siero puro non diluito si può indicare col num. 1.

In molti casi basta la 1<sup>a</sup> diluizione di siero ( $1:1$ ) per veder cessare il potere agglutinante, a volte esso persiste sino alla diluizione  $1:4$ , al di là di tale diluizione non ci è più riuscito apprezzare distintamente il fenomeno.

Sembra in genere che quanto più evidente è il potere agglutinante nel siero puro, tanto più a lungo esso continua ad osservarsi nelle diluizioni, cosicchè già fin dalla prima osservazione possiamo formarci un criterio dell'intensità del potere agglutinante.

Debole sogliamo chiamare il potere agglutinante quando esso si può solo, ma sempre in modo evidente, constatare nel siero non diluito, evidentissimo o meglio intenso quando il fenomeno, già molto accentuato nell'esame a siero puro, persiste nella diluizione  $1:1$  ed anche  $1:2$ ; intensissimo quando esso si continua ad osservare nelle diluizioni di  $1:3$ - $1:4$ .

Il potere agglutinante oltre che nei sudetti casi è stato anche saggiato in individui sottoposti ad atti operativi per affezioni svariate.

Le osservazioni sono raggruppate nella tabella seguente, in cui sono riportati sia atti operativi praticati in individui, il cui sangue prima dell'operazione non presentava proprietà agglutinanti, sia quelli eseguiti in molti dei casi sopra accennati, ed in buona parte dei quali esisteva in maniera più meno evidente potere agglutinante.

| Numero dei casi | INTERVENTI OPERATIVI                                                                            |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 12              | Resezioni per artro-sinovite tubercolare.                                                       |
| 2               | Enucleazioni di glandole linfatiche per linfadeniti tubercolari.                                |
| 5               | Svuotamenti di focolai di rammollimento caseoso o purulento in casi di linfadeniti tubercolari. |
| 3               | Incisioni di ascessi da congestione, secondari a morbo di Pott.                                 |
| 30              | Incisioni di ascessi caldi sottocutanei e di focolai purulenti periostali.                      |
| 7               | Incisioni di ascessi mammari.                                                                   |
| 12              | Incisioni di flemmoni.                                                                          |
| 33              | Laparotomie :                                                                                   |
|                 | Cisti ovariche 3.                                                                               |
|                 | Gastro-enterostomie 3.                                                                          |
|                 | Resezione intestinale per stenosi cicatriziale dell'ileo 1.                                     |
|                 | Cisti di echinococco del fegato 4.                                                              |
|                 | Idronefrosi 2.                                                                                  |
|                 | Appendiciti 4.                                                                                  |
|                 | Salpingiti 3.                                                                                   |
|                 | Ascessi epatici 5.                                                                              |
|                 | Isterectomie per miomi 4.                                                                       |
|                 | Ferite addominali 4.                                                                            |
| 4               | Nefrectomie :                                                                                   |
|                 | per pionefrosi 3.                                                                               |
|                 | per sarcoma renale 1.                                                                           |
| 2               | Nefropessie.                                                                                    |
| 11              | Ernie inguinali.                                                                                |
| 3               | Strumectomie.                                                                                   |
| 5               | Amputazioni di mammella per carcinoma.                                                          |
| 2               | Asportazioni di lipomi.                                                                         |
| 3               | Asportazioni di epitelioni cutanei con plastiche.                                               |
| 2               | Amputazioni del braccio.                                                                        |
| 1               | Amputazione della coscia.                                                                       |
| 2               | Amputazioni del piede.                                                                          |
| Totale 139      |                                                                                                 |

Per maggiore delucidazione dei detti casi credo utile riportare i diagrammi di alcuni di essi (vedi tavole), in molti dei quali il potere agglutinante è stato esaminato sia prima che dopo l'atto operativo.

Ho raccolto in gruppi distinti i tipi più dimostrativi dei numerosi diagrammi eseguiti: un primo gruppo comprende i processi infiammatori a decorso acuto o sub-acuto e precisamente ascessi, osteo-periostiti, flemmoni. Un 2° gruppo comprende i processi tubercolari associati a flogosi suppurativa acuta o subacuta. Il 3° gruppo racchiude i processi tubercolari puri e sifilitici, non associati a processi flogistici di altra natura. Gli ultimi due gruppi comprendono: l'uno, alcuni casi d'interventi chirurgici, in cui il decorso post-operativo è stato complicato dall'insorgenza di processi flogistici o di gravi tossiemie, l'altro, alcuni casi d'interventi operativi, seguiti da guarigione per prima intenzione, senza complicazioni infiammatorie.

In ciascun tracciato la linea nera indica la curva termica, la rossa il potere agglutinante. Lo zero indica l'assenza di agglutinazione; il numero 1 l'agglutinazione ottenuta col siero di sangue semplice, non diluito; i rapporti 1:1; 1:2, 1:3, 1:4 stanno ad indicare il grado di diluizione di una stessa quantità di siero di sangue in 1, 2, 3, 4 parti di soluzione fisiologica di cloruro sodico.

Riassumendo quanto dai casi suesposti risulta, vediamo che in quasi tutti i processi infiammatori acuti il siero del sangue acquista proprietà agglutinanti.

Sopra i numerosi casi infatti di lesioni infiammatorie acute e subacute abbiamo solo una volta, in un caso cioè di ascesso epatico, notata la mancanza assoluta di agglutinazione. In tal caso però, come abbiamo già detto, il decorso del morbo e meglio ancora l'esame batteriologico ci hanno dimostrato la sterilità del pus: l'attività del processo si era completamente spenta, restava solo il focolaio purulento, circoscritto da una spessa membrana connettivale. È da pensare che in tal caso o nel focolaio suppurativo non avesse luogo la produzione di quelle determinate sostanze, alle quali è dovuta l'agglutinazione, o che queste, pur producendosi, restassero in loco senza passare nel torrente circolatorio.

Nei processi tubercolari puri, senza cioè sinbiosi batterica, l'agglutinazione è stata lievissima o quasi nulla; si è elevata alquanto nei casi di morbo di Pott, con focolai ascessuali per congestione; si è presentata costantemente e spesso in grado elevato in quei casi di processi tubercolari, in cui esisteva associazione del bacillo specifico con i comuni germi della suppurazione.

Nei processi sifilitici l'agglutinazione, pur non raggiungendo gradi elevati, tuttavia si è riscontrata con una certa frequenza.

Relativamente ai tumori maligni, nei carcinomi non ulcerati, come si è visto, non abbiamo constatata netta agglutinazione, questa si è solo presentata nei carcinomi ulcerati, specialmente dello stomaco e dell'utero, per il che è da pensare che in tali ultimi casi l'agglutinazione fosse dovuta non già all'elemento neoplastico di per sè stesso, bensì al processo ulcerativo, che determina l'attaccamento dei più svariati microrganismi. Non siamo in grado di affermare se nei casi di grave cachessia cancerigna il neoplasma di per sè solo conferisca al siero potere agglutinante: abbiamo, è vero, in alcune delle nostre osservazioni riscontrato simile potere nel siero d'individui in preda a cachessia cancerigna, ma in questi casi si trattava di carcinoma ulcerato (in 3 di carcinoma gastrico, ed in uno di carcinoma dell'utero); non potremmo quindi stabilire se l'agglutinazione sia in tali casi di cachessia da attribuirsi unicamente a proprietà inerenti all'avanzato sviluppo del neoplasma, ovvero stia semplicemente in rapporto col processo ulcerativo.

Nelle ferite addominali penetranti il potere agglutinante è stato sempre indice di infezione peritoneale; infatti è stato riscontrato intensissimo nei casi decorsi con grave reazione peritoneale, lieve nei casi in cui le manifestazioni peritoneali sono state di modico grado.

Tali osservazioni, io credo, ci autorizzano ad ammettere che esiste una stretta relazione fra processo infettivo, e specialmente suppurativo, ed agglutinazione. E tale rapporto si apprezzerà ancor più evidentemente se si passano in rassegna i vari casi sottoposti ad intervento operativo.

Dagli annessi diagrammi risulta ad evidenza come nei casi di processi infiammatori acuti, con forte potere agglutinante, questo si abbassa rapidamente subito dopo un efficace intervento.

In tutti quegli operati in cui prima dell'operazione non esisteva potere agglutinante, e nei quali dopo l'intervento operativo il siero ha cominciato a presentare dette proprietà, si è assistito allo svolgersi di processi infiammatori, più o meno circoscritti, nella sede della subita operazione; invece in tutti quei casi in cui il siero di sangue nei giorni consecutivi all'atto operativo non ha mai presentato potere agglutinante, si è avuta guarigione per prima, e tuttavia in alcuni di questi casi il decorso post-operativo è stato disturbato da fatti intestinali, ovvero dal sopraggiungere della mestruazione, ovvero anche da disturbi consecutivi alla cocainizzazione del midollo spinale.

Nessun dubbio quindi circa il nesso esistente fra potere agglutinante del siero sanguigno e focolaio flogistico.

Per quanto riguarda più da vicino l'intensità di detto potere, risulta che essa è varia a seconda dei vari processi morbosi, ed in linea generale (mai però in senso assoluto) si può dire che la curva agglutinante segue in massima la curva termica, senza che però esista un vero parallelismo fra di esse. Infatti mentre in casi di temperatura raggiungente i  $39^{\circ}$  C. e più abbiamo riscontrato un potere agglutinante non molto intenso, in altri con temperatura non superiore ai  $38^{\circ}$  C. abbiamo osservato potere agglutinante fortissimo, con fusione dei globuli rossi.

Nei due casi di salpingite e sarcoma renale, ad esito post-operativo letale, abbiamo anzi notata una dissociazione fra la curva termica e la curva agglutinante.

Il più intenso grado di agglutinazione da noi riscontrata è stata di 1 : 4, e si è avuta in un caso di ascesso del dorso del piede, secondario ad infezione tifosa, in un caso d'infezione della ferita risultante dalla marsupializzazione di una cisti d'echinococco del fegato, in un caso di appendicite con focolai purulenti, in un caso di peritonite mortale, consecutiva a salpingectomia, ed in un caso di grave uremia.

Un grado meno intenso di agglutinazione, da 1 : 2 a 1 : 3, è stato osservato in casi di osteomielite suppurativa, di osteomielite tubercolare associata a processo suppurativo, di artrosinoviti tubercolari con seni fistolosi, di linfadeniti con focolai purulenti, di flemmoni, di ascessi epatici,

in qualche caso di pionefrosi, di erisipela della faccia, di pustola carbonchiosa.

Agglutinazione ancor più lieve, da 1 a 1:1, talvolta 1:2, è stata riscontrata in qualche caso di linfadenite tubercolare con focolai suppurativi, in casi di coxite, di periostiti, di piccoli focolai ascessuali, di mastite, in vari casi di pionefrosi, in diversi operati in cui è mancata la guarigione per prima, in casi di osteoperiostite sifilitica (non sottoposti ancora a cura specifica).

Agglutinazione debolissima (1), talora incerta, tal'altra mancante, è stata rilevata in quasi tutti i processi tubercolari puri, in un certo numero di processi sifilitici, in laparotomizzati ed in ferite addominali da altre cause, in cui si sono avuti lievi fatti di reazione peritoneale, ed in qualche caso di sarcoma.

Circa la maniera di comportarsi del potere agglutinante dopo l'intervento operativo, in quei casi in cui il siero prima di tale intervento presentava proprietà agglutinanti, è da notare che sempre, a volte il giorno immediatamente consecutivo all'operazione, tal'altra dopo il secondo giorno, si è avuto un abbassamento, in genere graduale, dell'intensità di agglutinazione.

Anche graduale è stato quasi sempre l'elevamento della curva agglutinante in quei casi, in cui la comparsa di tale proprietà nel siero del sangue è seguita all'atto operativo.

A volte dopo l'intervento il potere agglutinante ha subito una lieve diminuzione, per tornare indi ad aumentare; in tali casi si è notata l'insorgenza di nuovi focolai flogistici, ovvero la continuazione del processo infiammatorio esistente.

La completa scomparsa delle proprietà agglutinanti si compie talora in un tempo abbastanza breve, il che in genere si osserva nei processi infiammatori acuti; esse tuttavia perdurano, benchè deboli, per un certo tempo anche dopo la caduta della temperatura. In altri casi invece, come negli individui sifilitici o affetti da lesioni tubercolari, ovvero deperiti da lunghi e ripetuti processi suppurativi, l'agglutinazione persiste per un tempo più o meno lungo, pur mantenendosi la temperatura normale; ed infatti parec-

chi di tali infermi, da noi seguiti, sono stati dimessi completamente guariti dalle loro lesioni, senza aver però assistito alla scomparsa del potere agglutinante.

Anche in tutti i casi d'intervento operativo, in cui il siero ha mostrato proprietà agglutinanti, abbiamo quasi costantemente osservata ipertermia, la quale però, come si è accennato, non è stata sempre proporzionale al grado dell'agglutinazione. Anche con temperature oscillanti fra i  $37^{\circ}$  C. ed i  $38^{\circ}$ , 2 C., ed una volta con temperatura di  $36^{\circ}$ , 3 C. si è avuto un potere agglutinante di 1 : 4, mentre in qualche caso, decorrente con temperatura fra i  $37^{\circ}$ , 3 —  $39^{\circ}$ , si è avuta agglutinazione debole (1 — 1 : 1).

Agglutinamento, ma di assai lieve grado, abbiamo riscontrato anche in affezioni decorrenti con temperatura normale.

Benchè a prima vista adunque potrebbe pensarsi che quelle stesse sostanze, le quali producono ipertermia, determinino in pari tempo la comparsa nel siero del sangue di proprietà agglutinanti, tuttavia non si può stabilire nessun rapporto fra intensità di agglutinazione e temperatura. Che il potere agglutinante del resto non sia in stretto rapporto con l'ipertermia, lo provano infine quei casi, in cui, malgrado temperatura elevata (v. diagr.), ad es.  $39^{\circ}$ , 3 C., non si è avuto agglutinamento di sorta.

Non abbiamo parimenti riscontrato un nesso evidente fra agglutinazione e deperimento organico: in individui, ad esempio, profondamente deperiti, affetti da processi tubercolari (artrosinoviti, linfadeniti), il detto fenomeno mancava o era debolissimo. Lo stesso dicasi per quanto potrebbe riferirsi ad un eventuale rapporto fra agglutinazione ed anemia; infatti in individui notevolmente anemici sia per tumori emorroidari, sia per ferita del fegato non si è riscontrata agglutinazione.

Noi sin qui abbiamo semplicemente esposto i fatti osservati senza interpretarli nella loro essenza, nè cercare di ricavarne delle applicazioni pratiche.

Non vogliamo essere tacciati di esagerazione, asserendo, in base a quanto si è fin qui esposto, che l'agglutinazione dei globuli rossi sia nelle varie affezioni un valido e sicuro criterio diagnostico; ma crediamo di potere

affermare, mantenendoci nei limiti delle nostre osservazioni, senza lasciarci trasportare da teorie più o meno astratte o da voglia di generalizzare, che l'agglutinazione delle emazie normali in presenza di un dato siero, può in molti casi servire di ausilio ad altri criteri nell'assodare una diagnosi.

È necessario però che la presenza del detto fenomeno sia costante e di una certa intensità, per cui non basta contentarsi di un solo esame, ma bisogna ripetere l'osservazione. Quanto più elevato è il grado di agglutinazione, altrettanto più sicuro diventa tale criterio per quanto riguarda il suo valore diagnostico.

Certamente sarebbe superfluo in casi di flemmoni, ascessi sottocutanei, etc., che si appalesano con una sindrome tipica, giovarci del detto criterio; non così però nel caso di suppurazioni profonde, decorrenti con un complesso sintomatico incerto, anzi mi permetto a tal proposito far notare che in due casi di ascesso del fegato ed in uno di stenosi infiammatoria dell'ileo, decorrenti con sintomi assai oscuri, la presenza del forte potere agglutinante contribuì non poco a farci propendere ad ammettere un processo infiammatorio.

Anche nei casi di affezioni della glandola mammaria, in cui non di raro si resta incerti fra la diagnosi di mastite e quella di neoplasma, l'esposto criterio può riuscire di una certa utilità.

Inoltre la comparsa di potere agglutinante, specie se elevato, nel decorso post-operativo può essere un criterio per farci sospettare l'insorgenza di un processo flogistico; e viceversa l'assenza di agglutinazione, malgrado oscillazioni termiche anche superiori ai 38° C, tenderebbe a farci escludere detta complicazione.

Un certo interesse può anche presentare la curva agglutinante dal punto di vista prognostico.

La presenza ad es. di un forte potere agglutinante in casi di ferite, ovvero dopo un intervento operativo, può, specie se associata ad altri criteri, guidare la nostra prognosi, massime trattandosi di lesioni addominali, in cui molto spesso si resta incerti fra la diagnosi di peritonite e quegli stati di lieve e passeggera reazione peritoneale, intesi sotto il nome di peritonismo.

La persistenza del potere agglutinante nei casi di processi infiammatori, in cui si è intervenuto chirurgicamente, ovvero un nuovo aumento di esso qualche giorno dopo l'intervento potrebbe farci pensare che il processo non sia del tutto spento, oppure che nuovi focolai infiammatori si ordiscano o in loco o in altri punti dell'organismo.

\*  
\* \*

Dopo avere cercato d'indagare se e quali applicazioni pratiche nel campo chirurgico possano ricavarsi dai recenti studi sulle proprietà agglutinanti del siero di sangue, abbiamo anche tentato di ricercare la provenienza di tali agglutinine, questione ancora lungi dall'essere risolta.

Non mi occuperò del meccanismo intimo del fenomeno dell'agglutinazione batterica, dipendente secondo il GRUBER ed il NICOLLE da alterazione della sostanza microbica (e per analogia di quella delle emazie), per cui i detti elementi diventano vischiosi, e aderiscono gli uni agli altri; secondo PALTALUF dalla formazione di un coagulo che racchiude meccanicamente fra le sue maglie i microbi; secondo DINEUR dalla presenza di ciglia che acquistano proprietà adesive; secondo BORDET da cambiamenti di attrazione molecolare fra i microbi ed il liquido ambiente, per cui il fenomeno dell'agglutinazione sarebbe un fenomeno puramente fisico.

Per quanto riguarda in specie il fenomeno dell'agglutinazione dei globuli rossi, risulterebbe dagli studi del BORDET e del BUCHNER che nei sieri agglutinanti esiste una sostanza antiemantica specifica, la quale, fissandosi saldamente sui globuli rossi, ne determina l'agglutinazione, rendendoli nello stesso tempo sensibili all'azione di un'altra sostanza, l'alessina di BUCHNER, la quale si trova in qualsiasi siero anche normale, ed esercita proprietà dissolventi sui globuli rossi.

Il BORDET ha proposto di chiamare la prima sostanza sensibilizzatrice e conservare alla seconda il nome di alessina, con cui è stata indicata dal BUCHNER.

Che si tratti di due sostanze differenti lo dimostra il fatto che tali

sieri riscaldati a 55° C. perdono la loro proprietà distruttiva, mentre la temperatura di 61° C. 66° C. diminuisce alquanto le proprietà agglutinanti, e solo dopo un riscaldamento di  $\frac{1}{2}$  ora e più a 70° C. le agglutinine perdono la propria attività.

A risultati analoghi sono pervenuti l'EHRlich ed il MORGENROTH, i quali però per designare le dette due sostanze credono più opportuno chiamare l'alessina *complemento* o *addimento*, e la sostanza sensibilizzatrice del BORDET *corpo immunizzante* (*Immunkörper*) o *intermedio* (*Zwischenkörper*) per denotare l'ufficio che esse spiegano nel meccanismo di distruzione dei globuli rossi. Tale ultima sostanza viene anche indicata col nome di *desmon*, adottato dal LONDON.

Comunque sia, mentre da una parte numerose osservazioni sono concordi nel riconoscere all'alessina un'origine leucocitaria, la sorgente invece delle agglutinine o sostanze sensibilizzatrici resta ancora indefinita.

Il MALVOZ non condivide l'idea generale di attribuire la presenza di sostanze agglutinanti specifiche nel sangue di soggetti infetti a reazioni dell'organismo, alla produzione cioè in eccesso, sotto l'azione dei germi, di sostanze già elaborate allo stato fisiologico, ovvero a secrezione di prodotti nuovi, dotati di proprietà agglutinanti. Tale autore dalle sue ricerche è condotto a ritenere che, invece di invocare l'esistenza di secrezioni normali o patologiche, dovute sia all'infezione stessa, sia a processi di attività cellulare, si possano ritrovare nelle culture stesse dei microrganismi agglutinine (da lui dimostrate nelle culture di carbonchio) specifiche, con le quali può prodursi sui microrganismi lo stesso fenomeno che si determina con un siero agglutinante.

Secondo altri autori, fra cui il VAN EMDEN, sarebbe da attribuirsi ai vari organi ed alle cellule dell'organismo la facoltà di produrre le agglutinine, fatto però negato da altri autori (GENGOU).

Le nostre osservazioni ci hanno mostrato in maniera abbastanza evidente come il fenomeno dell'agglutinazione globulare sia in rapporto con i processi infiammatori e specialmente col processo suppurativo, il che è provato dall'insorgenza di tale fenomeno allorquando si ordisce una lesione

infiammatoria, e la sua rapida diminuzione poco tempo dopo vuotato un focolaio purulento.

Nasce quindi spontanea l'idea che le agglutinine si formino in simili focolai.

Per meglio chiarire tale ipotesi abbiamo anzitutto esaminato se il comune pus degli ascessi avesse proprietà agglutinanti: ci siamo serviti di pus di varia provenienza, il quale veniva raccolto in un mortaio e, specie se troppo denso, diluito e macerato in soluzione fisiologica di cloruro sodico. Talvolta la diluizione è stata praticata con siero di animali, reso inattivo mercè riscaldamento ( $\frac{1}{2}$  ora a  $65^{\circ}$ - $70^{\circ}$  C.), in guisa da fargli perdere ogni potere agglutinante, il che veniva controllato; si è però data la preferenza al primo metodo di diluizione, molto più semplice che il secondo.

In tutti i casi l'estratto del pus (sia o non tenuto nel termostato a  $37^{\circ}$  C.) ha presentato un fortissimo potere agglutinante, superiore a quello determinato dal siero di sangue dello stesso infermo.

Siccome però in un prodotto purulento esistono sia le sostanze derivanti dall'attività o dal disfacimento dei leucociti, sia sostanze d'origine batterica, abbiamo cercato di indagare se la presenza di agglutinine nel pus fosse devoluta unicamente ai globuli bianchi, ovvero ai prodotti di elaborazione dei piogeni, oppure ad entrambi tali fattori.

Abbiamo a tale intento provocato mercè iniezioni di piccole quantità di olio di terebentina o di croton delle raccolte leucocitarie nel cellulare sottocutaneo dei cani o dei conigli, e saggiato sui globuli rossi normali il potere agglutinante dell'estratto leucocitico nella detta guisa ottenuto. Anche in tale caso abbiamo riscontrato il fenomeno dell'agglutinazione, ma non in maniera così netta come nel primo caso, talvolta anzi debolissimo e quasi incerto.

Esaminando infine l'azione delle culture in brodo di vari stafilococchi, nonchè del bacterium coli, sui globuli rossi di un sangue normale, servendoci di culture di varia età (sia o non filtrate attraverso candela CHAMBERLAND), non abbiamo constatata agglutinazione delle emazie.

Mescolando insieme culture di piogeni ed il prodotto leucocitico precedente, non siamo nemmeno riusciti a produrre artificialmente quell'evi-

dente agglutinazione, riscontrata facendo agire l'estratto purulento sui globuli rossi.

Tali esperienze c'inducono ad ammettere che con ogni probabilità le sostanze agglutinanti, riscontrate nel siero del sangue in ammalati affetti da processi infiammatori acuti, specie se aventi esito in suppurazione, non sieno altro che prodotti di elaborazione e di distruzione dei globuli bianchi, (forse anche di lesioni delle emazie) alterati dall'azione dei germi della suppurazione.

È altresì probabile che se altre cause sia infettive che tossiche vengono ad alterare i leucociti, specie se, come accade in moltissimi processi patologici, esiste una leucocitosi, si possa avere presenza nel torrente circolatorio di sostanze agglutinanti in più o meno notevole quantità, le quali conseguentemente daranno gradi svariati di agglutinazione.

Ci potremmo in tal modo spiegare come a volte in individui sani, in speciali circostanze che determinino stati più o meno apprezzabili d'intossicazione (strapazzo, esagerato lavoro mentale etc. etc.) il siero possa acquistare potere agglutinante più o meno evidente.

Forse non tutti i microrganismi spiegano uguale azione sui globuli bianchi per quanto riguarda l'elaborazione di sostanze agglutinanti. In talune infezioni infatti (tubercolosi, sifilide) il potere agglutinante è stato debolissimo e talvolta mancante.

Nell'infezione malarica, stando alle osservazioni del LO MONACO e del PANICHI, le dette condizioni con ogni probabilità si realizzeranno in maniera ancor più evidente che in altre infezioni; del resto noi non intendiamo assolutamente escludere altre eventuali sorgenti, non ancora dimostrate, di sostanze agglutinanti, pur ritenendo che l'ipotesi da noi avanzata sia fra tutte la più accettabile per spiegare il fenomeno dell'agglutinazione riscontrato nei nostri casi.

Tale ipotesi, oltre che sui fatti accennati, trova un conforto in alcune recenti osservazioni del PALADINO, relative all'agglutinazione microbica. Il PALADINO infatti nell'Istituto del Prof. DE GIAXA è riuscito ad isolare dalle culture di tifo una nucleina ed una nucleo-albumina, la quale ultima ha la proprietà di conferire al sangue degli animali potere agglutinante.

Se però essa si mescola direttamente al siero di sangue, questo non acquista alcun potere agglutinante, invece se si aggiunge ad una certa quantità di liquido leucocitico, ottenuto mercè iniezioni di aleuronato, si ottiene un liquido fortemente agglutinante.

L'A. crede che tra leucociti e nucleo-albumina del tifo esista un'attrazione reciproca, per cui tale sostanza determinerebbe da parte dei leucociti una speciale secrezione, la quale farebbe sì che la nucleo albumina si diffonda nel plasma sanguigno, conferendogli potere agglutinante specifico.

Tale fatto messo in rapporto con le nostre osservazioni, nonchè con quello del BORDET, il quale ha notato che il potere agglutinante e battericida di un organismo sta in diretto rapporto col numero dei leucociti, ci sta a denotare che non solo nei processi emolitici o batteriolitici (per l'azione delle alessine), ma anche nei processi agglutinanti i leucociti spiegano un'importante azione.

\*  
\* \*

Può il fenomeno dell'agglutinazione avvicinarsi ai fenomeni di coagulazione ?

Per i caratteri constatabili al microscopio tali due fenomeni, come più sopra abbiamo dimostrato, sono completamente diversi l'uno dall'altro; per la loro essenza tuttavia potrebbero avere un certo legame.

Il processo di coagulazione infatti, benchè ancora non perfettamente conosciuto nella sua essenza, pare sia dovuto alla produzione di un fermento di probabile origine leucocitaria o ematoblastica. È stato anche visto fin dagli antichi come nella maggior parte di lesioni infiammatorie abbia luogo nel processo di coagulazione del sangue un aumento di fibrina, ed è noto che la cosiddetta *crusta phlogistica* rappresentava uno dei segni più certi di processo infiammatorio. L'aumento di fibrina pare stia in rapporto (per lo meno nella massima parte dei casi) con l'aumento nel numero dei globuli bianchi, e segue per intensità l'evoluzione del processo infiammatorio, persistendo per un certo tempo, a volte anche lungo, dopo la

scomparsa del medesimo. Sono stati a tal proposito distinti vari tipi di sangue cosiddetto fibrinoso (vedi HAYEM).

Tale fatto è indipendente dal processo febbrile in sè stesso, dall'aumento cioè della temperatura, essendo stato infatti dimostrato che l'ipertermia non imprime modificazione alcuna al processo di coagulazione; in ciò anzi sta una delle principali differenze fra sangue semplicemente piretico e sangue cosiddetto flegmasico.

Sembra quindi che fra il potere agglutinante del sangue e l'aumento del quantitativo di fibrina esista un rapporto diretto, essendo assai analoghe le condizioni in cui essi si determinano: sì l'uno che l'altro infatti si rendono evidenti nei processi infiammatori, e la loro comparsa sta sovente in entrambi i casi in rapporto diretto con l'aumento dei leucociti, dalla cui alterazione con molta probabilità derivano gli agenti causali di entrambi i detti fenomeni; sia il potere agglutinante, che l'aumento del quantitativo di fibrina si attenuano notevolmente nei processi infiammatori cronici: nei processi tubercolari, ad esempio, sono poco accentuati; entrambi hanno luogo in presenza di germi infettivi, ed è interessante per noi rammentare come nella leucocitemia, malgrado l'enorme aumento dei globuli bianchi, il processo di coagulazione è normale e la proporzione di fibrina anch'essa normale. Ciò sarebbe una prova della nostra ipotesi che cioè i leucociti di per sè stessi non producono in genere, qualora non intervengano germi piogeni, sostanze nettamente agglutinanti. Entrambi poi non stanno in rapporto col semplice aumento di temperatura, a meno che questo non sia dovuto al processo infiammatorio.

Nelle emorragie per ferite, a condizione che non intervengano fatti infiammatori, o che le emorragie non sieno frequenti ed abbondanti, non si ha aumento del tasso di fibrina, e nemmeno (per lo meno nei pochi casi da noi esaminati) si è riscontrata evidente agglutinazione. Anche i neoplasmi, nei quali non abbiamo in genere (purchè non ulcerati) riscontrata evidente agglutinazione, pare non modifichino punto il processo di coagulazione, qualora però ad essi non si associino complicazioni infiammatorie.

Dato il rapporto, secondo me nel maggior numero dei casi evidente,

fra tasso di fibrina e potere agglutinante, io credo che ai tre tipi principali di sangue flegmasico ammessi dall'HAYEM (tipo flegmasico franco, tipo flegmasico attenuato a grosse fibrille, tipo flegmasico attenuato a fibrille fini e numerose), caratterizzati dal maggiore o minore ritardo nella coagulazione e dall'aumento di fibrina con formazione di un reticolo a fibrille di vario spessore, possano corrispondere tre gradi differenti di agglutinazione: un'agglutinazione cioè evidentissima o (per adottare la stessa denominazione) franca, che analogamente al 1° tipo flegmasico, si riscontra nei processi infiammatori acuti, specie ad essudati purulenti (o anche fibrinosi); un'agglutinazione meno intensa, ma sempre evidente, che si riscontra, analogamente al 2° tipo flegmasico, nei processi infiammatori acuti, ma meno intensi (in genere nell'infiammazione degli organi membranosi: mucose, sierose, pelle); un'agglutinazione debole e più o meno evidente, che si osserva, come il 3° tipo flegmasico, nei processi infiammatori cronici, ad esempio nella tubercolosi, specie degli organi parenchimosi.

Da comuni premesse possiamo dedurre conclusioni analoghe, e sebbene ad un grado di agglutinazione debole non possiamo annettere per le ragioni sopra esposte notevole valore diagnostico, tuttavia come l'aumento del quantitativo di fibrina rappresenta uno dei principali caratteri dell'alterazione sanguigna nei processi infiammatori, si che è stato a volte (vedi HAYEM) un prezioso criterio diagnostico, potendo attirare la nostra attenzione su complicazioni infiammatorie spesso sconosciute, o per lo meno dubbie, così pure un grado evidente di agglutinazione può in determinati casi, e precisamente in quelli nei quali un complesso sintomatico maschera le lesioni infiammatorie, avere un'importanza diagnostica e prognostica, potendo da esso dedurre non solo l'esistenza, ma anche talvolta l'intensità ed il decorso di una lesione infiammatoria.

---

## INDICE BIBLIOGRAFICO.

1. ASCOLI (La Clinica medica italiana; n° 1-7; 1901).
2. BELFANTI e CARBONE (Giornale della R. Accademia di medicina di Torino; n° 8; p. 321; 1898).
3. BIGNAMI e CAPOGROSSI (Comunicazione all'Accademia medica di Roma; 26 giugno 1901).
4. BORDET, *Les leucocytes et les propriétés actives du sérum chez les vaccinés.* (Annal. de Pasteur; IX; p. 462; 1895).
  - » *Mode d'action des sérums préventifs.* (Ibidem; X; p. 193; 1896).
  - » *Sur l'agglutination et la dissolution des globules rouges par le sérum d'animaux injecté de sang défibriné.* (Ibid.; XII; p. 688; 1898).
  - » *Le mécanisme de l'agglutination.* (Ibid.; XIII; p. 225; 1899).
  - » *Agglutination et dissolution des globules rouges par le sérum.* (Ibid.; XIII; p. 273; 1899).
  - » *Les sérums hémolytiques, leurs antitoxines et les théories des sérums cytolytiques.* (Ibid. XIV; p. 257; 1900).
5. BUCHNER, *Untersuchungen über die bacterienfeindlichen Wirkungen des Blutes und Blutserums.* (Archiv. f. Hygiene; X; p. 84; 1890).
  - » und VOIT, *Ueber den bacterientödtenden Einfluss des Blutes.* (Ibid. X; p. 101; 1890).
  - » und SITTMAN, *Welchen Bestandtheilen des Blutes ist die bacterientödtende Wirkung zuzuschreiben?.* (Ibid.; X; p. 121; 1890).
  - » und ORTHENBERGER, *Versuche über die Natur der bacterientödtenden Substanz im Serum.* (Ibid.; p. 149; 1890).

6. CAMUS et PAGNIEZ (Compt. rend. de la Soc. de Biologie p. 242; 1901, e La Sem. méd.; p. 86; 1901).
7. CAPOGROSSI, v. BIGNAMI.
8. CARBONE, v. BELFANTI.
9. DINEUR, *Recherches sur le mécanisme de l'agglutination du bacille typhique*. (Bull. de l'Acad. de Méd. de Belgique; p. 652; 1898).
10. DONATH (Wiener klin. Wochenschr.; p. 497; 1900).
11. DUNGERN, *Eine neue diagnostische Serumreaktion*. (Centr. f. Bakt. u. Paras; XXIV; p. 710; 1898) (Münch. med. Woch.; p. 1040; 1898).
12. DURHAM (Münch. med. Woch.; n° 9 e 13; 1896).  
» v. GRUBER.
13. EISENBERG (Wiener klin. Woch.; n° 42; 1901).
14. EMMERICH u. Löw, *Bakteriolytische Enzyme* etc. (Zeitschr. f. Hyg; XXXI; p. 1; 1899).
15. EHRLICH. u. MORGENROTH, *Zur Theorie der Lysinwirkung*. (Berliner klin. Woch.; n° 1; p. 6; 1899).  
» u. MORGENROTH, *Ueber Hämolisine*; (Ibid. n° 22, p. 481; 1899—n° 21; p. 453; 1901).
16. GENGOU, *Étude sur les rapports entre les agglutinines et les lysines dans le charbon*. (Ann. de l'Inst. Pasteur; XIII; p. 642; 1899).
17. GRIXONI (Gazz. degli ospedali; 1901).
18. GRUBER, *Active u. passive Immunität* etc. (Wien. klin. Woch.; p. 183 e 201; 1896).  
» u. DURHAM, (Münch. med. Woch. 31 Mars.; p. 285; 1896).
19. GRÜNBAUM (Britich med. Journ.; 5 maggio; 1900).
20. HAYEM, *Sur la persistance de la propriété agglutinante du sérum des typhique après chauffage à 57°-59°*. (Soc. méd. des Hôpitaux; 8 janv; 1897).  
» *Du sang et de ses altérations anatomique* (Paris; 1889).
21. KOLLE, v. PFEIFFER.
22. KRAUS u. SENG, (Wien. klin. Woch., 1; 1899).
23. LANDSTEINER, *Zur kenntniss der antifermentativen, lytischen u. agglutininierenden Wirkungen des Blutserums und der Lymphe*. (Centr. f. Bakt. u. Paras; XXVII; p. 357; 1900).
24. LO MONACO e PANICHI, *Sul fenomeno dell'agglutinazione nel sangue dei malarici*. (Rendiconto della R.<sup>a</sup> Accademia dei Lincei; seduta 16 Dicembre 1900; Vol. IX; 2° sem., serie 5<sup>a</sup>; fasc. 12.—La Riforma Medica; anno XVIII; n° 33, 34, 35; 1902).
25. LONDON, *Contribution à l'étude des hémolysines*. (Archiv. des Sciences biolog. de l'Institut. impér. de Méd. exper. a St. Petersburg; T. VIII; n° 3 e 4; p. 285 e 327; 1901).

26. LÖW, v. EMMERICH.
  27. MALVOZ (Ann. de l'Institut. Pasteur; XIII; p. 630; 1899).
  28. MERUZZI, v. NOVI.
  29. METCHNIKOFF (Ann. de l'Institut. Pasteur; pp. 473, 474; 1891 e p. 433; 1895).
  30. MORGENROTH, v. EHRLICH.
  31. NICOLLE (Ann. de l'Institut. Pasteur; T. XII; p. 161; 1898).
  32. NOVI e MERUZZI, *Il potere agglutinante del sangue nei malarici*. (Il Policlinico, Suppl.; Anno VII; fasc. 38; luglio 1901).
  33. ORTHENBERGER, v. BUCHNER.
  34. PACE (Rivista critica di clinica medica; 1901).
  35. PAGNIEZ, v. CAMUS.
  36. PALADINO-BLANDINI, *Ricerche sulle sostanze attive nelle tifo-culture*. (La Riforma Medica; Vol. II; p. 171; 1901).
  37. PALTALF (Wiener klin. Wochenschr; 1897).
  38. PANICHI, v. LO MONACO.
  39. PFEIFFER, *Die Differentialdiagnose der Vibrien der Cholera etc.* (Zeitschr. f. Hyg. XIX; p. 75; 1895).
    - » *Weitere Mittheilungen über die specifischen Antikörper der Cholera*. (Ibid. XX; p. 198; 1895).
    - » u. KOLLE, (Zeitschr. f. Hygiene, XXI; p. 203; 1896 — Centralbl. f. Bakter. u. Paras. XX; p. 129; 1896 — Deutsche med. Wochenschr.; 19 mars; p. 185; 1896).
  40. SENG, v. KRAUS.
  41. SHATTOCK (Journ. of. Path. a. Bact.; Vol. VI; p. 303; 1900).
  42. SICARD, v. WIDAL.
  43. SITTMAN, BUCHNER.
  44. VAN EMDEN, *Ueber die Bildungstätte der agglutinierenden Substanzen etc.* (Zeitschr. f. Hyg.; Bd. XXX; 1 Heft; p. 19; 1899).
  45. VOIT, v. BUCHNER.
  46. WIDAL, *Sérodagnostic de la fièvre typhoïde*. (Soc. méd. des Hôp.; 26 juin; 1896).
    - » et SICARD, (Ann. de l'Inst. Pasteur; XI; p. 353; 1897).
-

## SPIEGAZIONE DELLE TAVOLE.

Processi infiammatori acuti.

## TAVOLA I.

- Fig. 1. — *Linfoadenite flemmonosa della regione sottomascellare.* — Dopo l'incisione il forte potere agglutinante decresce gradatamente sino a scomparire del tutto.
- Fig. 2. — *Flemmone della coscia.* — Malgrado una modica elevazione termica, forte potere agglutinante che decresce dopo l'intervento operativo.
- Fig. 3. — *Flemmone dell'avambraccio e della mano.* — Rapida e notevole diminuzione del forte grado di agglutinazione dopo l'intervento.
- Fig. 4. — *Mastite suppurata.* — Il potere agglutinante subito dopo l'incisione diminuisce rapidamente ed a poco a poco scompare.

## TAVOLA II.

- Fig. 5. — *Appendicite con focolai purulenti periappendicolari.* — Forte potere agglutinante, che diminuisce dopo l'intervento, prolungandosi, benchè lieve, per parecchi giorni.
- Fig. 6. — *Ascesso del dorso del piede, consecutivo ad infezione tifsosa.* — Intenso potere agglutinante, il quale unitamente alla curva termica decresce rapidamente appena praticato lo svuotamento dell'ascesso.
- Fig. 7. — *Ascesso epatico.* — Dopo l'intervento operativo il potere agglutinante decresce sino alla sua completa scomparsa. (Il pus dell'ascesso contiene staf. piog. aureo).

## TAVOLA III.

- Fig. 8. — *Ascessi caldi multipli in un bambino.* — Il potere agglutinante, nettamente manifesto, diminuisce notevolmente (1 : 1-1), senza però mai scomparire, dopo lo svuotamento dei vari focolai. Una successiva elevazione (1 : 1) del potere agglutinante coincide con la formazione di un nuovo ascesso alla coscia destra, il cui svuotamento fa decrescere nuovamente il grado di agglutinazione, il quale non tarda ad elevarsi contemporaneamente all'estrinsecazione di un altro focolaio suppurativo al dorso, per riabbassarsi in seguito al nuovo intervento operativo. (Da quell'epoca l'infermo non è stato più tenuto in esame).
- Fig. 9. — *Osteoperiostite acuta del femore.* — Debole potere agglutinante che si riduce ad 1 in seguito all'intervento operativo. Dopo alcuni giorni si forma una raccolta purulenta nella regione sottoscapolare, ed il potere di agglutinazione si eleva di due gradi, per diminuire nuovamente, senza però scomparire, dopo il 2° intervento operativo.

Processi tubercolari associati a flogosi suppurativa acuta o subacuta.

## TAVOLA IV.

- Fig. 10. — *Artrosinovite tubercolare del piede con formazione di seni fistolosi suppuranti.* — La curva di agglutinazione è irregolare, oscillante fra 1 : 3 ed 1 : 1; la curva termica presenta delle limitate oscillazioni (non superanti i 37°,6 C.) attorno ai 37° C.
- Fig. 11. — *Osteomielite tubercolare della 1ª falange dell'alluce, associata a flogosi suppurativa.* — Il potere agglutinante, in principio debole ed elevantesi gradatamente (col progredire del processo suppurativo) ad 1 : 3, subisce dopo l'intervento (disarticolazione) una rapida diminuzione sino alla sua completa scomparsa.
- Fig. 12. — *Linfadenite tubercolare con focolaio purulento.* — Il potere agglutinante, dapprima non molto intenso (1 : 1), raggiunge con lo stabilirsi del processo suppurativo un grado elevato (1 : 3), ed il suo punto di massima elevazione coincide con quello raggiunto dalla curva termica. Praticato lo svuotamento del focolaio purulento, il potere agglutinante rapidamente decresce, mantenendosi per lungo tempo debolissimo, ma stazionario. L'inferma è stata tenuta in esame per più di un mese dopo l'atto operativo, senza però avere mai assistito alla scomparsa del potere di agglutinazione.

## Processi tubercolari puri e sifilitici.

## TAVOLA V.

- Fig. 13. — *Artrosinovite tubercolare del gomito*. — Non si è riscontrato potere agglutinante, ad eccezione di una sola volta, in cui esso si è mostrato debolissimo.
- Fig. 14. — *Coxite*. — Il potere agglutinante, debole, si attenua ancor più, senza però mai scomparire, dopo l'applicazione di un apparecchio immobilizzante.
- Fig. 15. — *Epididimite tubercolare*. — Mancanza di potere agglutinante. La curva termica presenta delle oscillazioni di pochi decimi attorno ai  $37^{\circ}$  C.
- Fig. 16. — *Testicolo sifilitico*. — Potere agglutinante debolissimo e di grado quasi costante (1). È da eccezionare infatti una sola elevazione ad 1:1.

Insoergenza di processi flogistici o di gravi fenomeni tossici dopo interventi operativi.

## TAVOLA VI.

- Fig. 17. — *Enterocpiplocele*. — In 2<sup>a</sup> giornata dall'intervento (operaz. radicale) insorgenza di potere agglutinante, che progressivamente raggiunge, analogamente alla temperatura, un grado elevato (1:3). Rimossa in 6<sup>a</sup> giornata la medicatura, si constata flemmone della regione inguinale. La riapertura della ferita e le medicature successive fanno rapidamente diminuire il potere agglutinante sino alla sua completa scomparsa.
- Fig. 18. — *Cisti di echinococco del fegato*. — Comparsa di potere agglutinante il giorno seguente all'atto operativo, consistente nello svuotamento e marsupializzazione della cisti. Il potere agglutinante si eleva (1:2) unitamente alla curva termica. In 3<sup>a</sup> giornata si rinnova la medicatura esterna, il che non esercita nessuna influenza sul detto potere, il quale invece decresce rapidamente subito dopo la rimozione del tampone e successiva medicatura al cloruro di zinco e poscia all'ipoclorito di calcio, in guisa da ridursi appena ad 1. Da tale momento il decorso operativo procede perfettamente normale, ed il potere agglutinante, pur non scomparendo completamente, si mantiene sempre debolissimo.
- Fig. 19. — *Epielioma della mammella*. — Assenza di potere agglutinante prima dell'atto operativo. Dopo l'intervento (amputazione della glandula e svuotamento del cavo ascellare) si comincia ad osservare in 2<sup>a</sup> giornata potere agglutinante, dapprima debolissimo, indi piuttosto elevato. In 7<sup>a</sup> giornata si tolgono i punti di sutura, e si constata suppurazione sottocutanea che presto si arresta. Il potere agglutinante rapidamente decresce, appena svuotata la limitata raccolta purulenta.

## TAVOLA VII.

Fig. 20. — *Cisti di echinococco del fegato*. — Mancanza di potere agglutinante, sia prima dell'intervento che nei primi giorni dopo l'atto operativo. In 8ª giornata la vasta cavità, risultante dalla fissazione della parete cistica alla ferita cutanea, si ricopre di una spessa patina di aspetto difterico, e secerne liquido purulento tenue, ricco di stafilococchi (aureo ed albo) e di bact. coli. Il potere agglutinante, esaminato in tale periodo, presenta un grado elevatissimo (1:4); la temperatura supera i 40° C. Mercè opportuno trattamento antisettico della ferita, il grado di agglutinazione decresce unitamente alla curva termica, e dopo un certo periodo, interrotto da qualche oscillazione da 1 ad 1:1, finisce con lo scomparire.

Fig. 21. — *Mioma intramurale del corno uterino*. — Dopo l'atto operativo (isterectomia addominale sopra-vaginale met. DURANTE), malgrado lievi oscillazioni termiche sui 38° C., non si constata sino alla 7ª giornata proprietà agglutinante. In 8ª giornata si tolgono i punti di sutura, la ferita si presenta guarita per prima; però da tale giorno s'inizia, benchè debole, il potere agglutinante, che si eleva ad 1:1, unitamente alla temperatura, la quale raggiunge i 38°,5 C. Si constata un piccolo focolaio purulento sottocutaneo, corrispondente all'angolo inferiore della ferita laparotomica, là dove si era fissato (sottocutaneamente) il moncone dell'utero amputato. Dopo lo svuotamento di tale focolaio la temperatura cade rapidamente, il potere agglutinante si riduce ad 1, e dopo una settimana scompare.

## TAVOLA VIII.

Fig. 22. — *Cisti di echinococco del mesenterio*. — Dopo l'atto operativo insorgenza di proprietà agglutinanti, che in 4ª giornata raggiungono un grado elevato (1:2), e che, pur decrescendo alquanto in 6ª giornata, persistono (1:1) malgrado non si abbiano sin dalla 4ª giornata elevazioni termiche. In 8ª giornata, tolti i punti di sutura, si constata all'angolo superiore della ferita un piccolo ematoma suppurato. Dopo lo svuotamento del medesimo, il potere agglutinante perdura inalterato, non tarda anzi a subire un nuovo e più forte innalzamento (1:3), il quale coincide con un forte elevamento della temperatura (39,8° C). L'esame dell'infermo fa constatare in tale periodo l'esistenza nella sede della subita operazione di un impacco profondo ed esteso, assai dolente. Si pratica una nuova laparotomia, la quale fa rilevare la presenza nel cavo peritoneale di essudato

fibrinoso-purulento e di aderenze fra anse intestinali e parete addominale. Subito dopo tale 2° intervento il potere agglutinante decresce e l'infermo si avvia a rapida guarigione.

Fig. 23. — *Sarcoma renale*. — Il potere agglutinante prima debolissimo (1) e talvolta incerto, insorge bruscamente il giorno stesso dell'atto operativo, raggiungendo immediatamente un grado elevato (1:3)\*. L'infermo muore in 2ª giornata con fenomeni uremici. Il potere agglutinante 12 ore prima della morte si eleva ad 1:4; si ha notevole ipotermia, per il che spicca la dissociazione fra curva termica e curva agglutinante.

Fig. 24. — *Salpingite purulenta*. — Il potere agglutinante prima dell'atto operativo debole (1), ma evidente, si eleva il giorno consecutivo all'intervento di 3 gradi, nel mentre insorgono fatti di grave reazione peritoneale, che si accentuano sempre più nei giorni seguenti, durante i quali il potere agglutinante si eleva di un altro grado. L'inferma soccombe a peritonite purulenta acuta, dimostrata anche all'autopsia.

**Decorsi post-operativi con lievi elevazioni termiche senza evidenti complicazioni infiammatorie.**

Guarigione p. p.

#### TAVOLA IX.

Fig. 25. — *Ernia inguinale*. — Assenza di potere agglutinante, se si eccettua la fugace comparsa di debolissima agglutinazione solo in 2ª giornata. G. p. p.

Fig. 26. — *Cisti ovarica*. — L'inferma nei primi giorni dopo l'operazione presenta dei fenomeni di lieve reazione peritoneale. In 2ª giornata insorge lievissimo potere agglutinante, che dopo due giorni scompare. In 8ª giornata si tolgono i punti di sutura. G. p. p.

Fig. 27. — *Idronefrosi*. — Assenza di agglutinazione, malgrado il decorso post-operativo fosse disturbato da fatti intestinali e dal sopraggiungere della mestruazione. G. p. p.

Fig. 28. — *Cisti ovarica*. — Cocainizzazione del midollo spinale. Assenza completa di agglutinazione malgrado la notevole elevazione termica (39°,3 C.) manifestatasi nei primi giorni consecutivi all'atto operativo. G. p. p.

---

\*) Per errore litografico il tratto della curva agglutinante (linea rossa) e l'estremo terminale di essa, che dovrebbero corrispondere rispettivamente ai gradi di agglutinazione 1:3 ed 1:4, sono stati nella figura segnati mezzo grado più in basso.









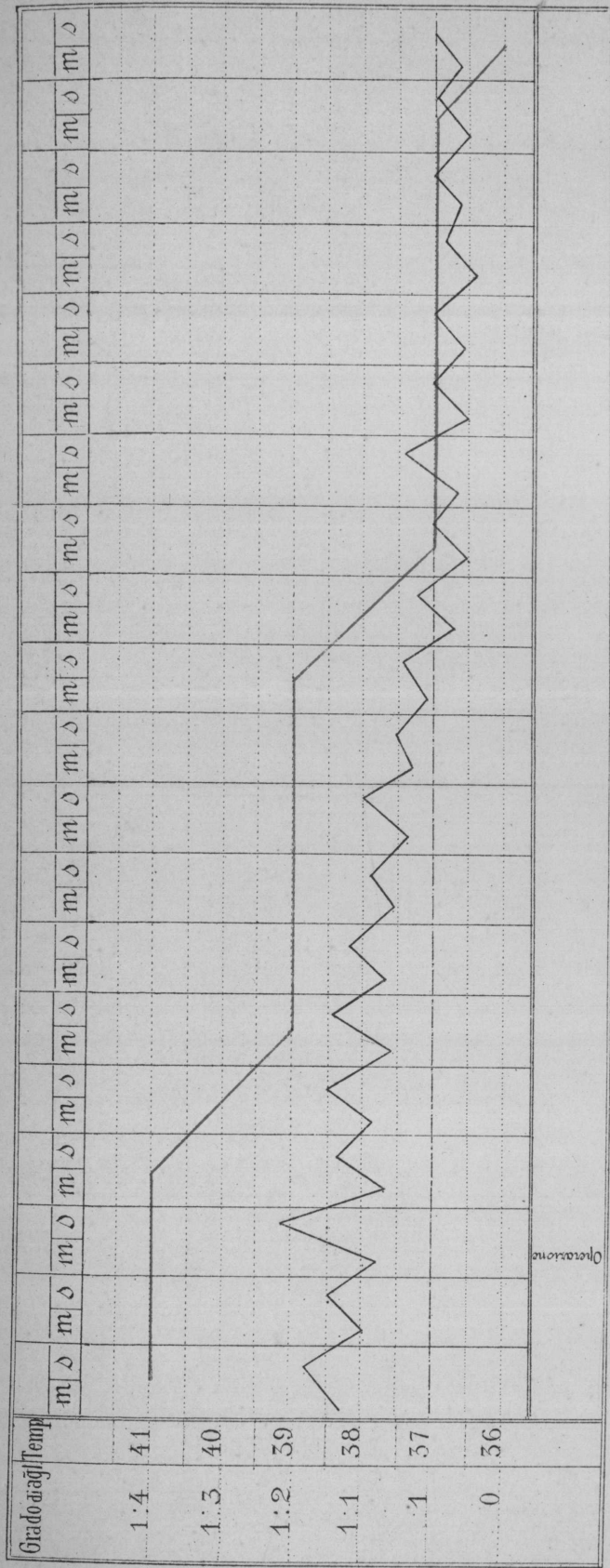
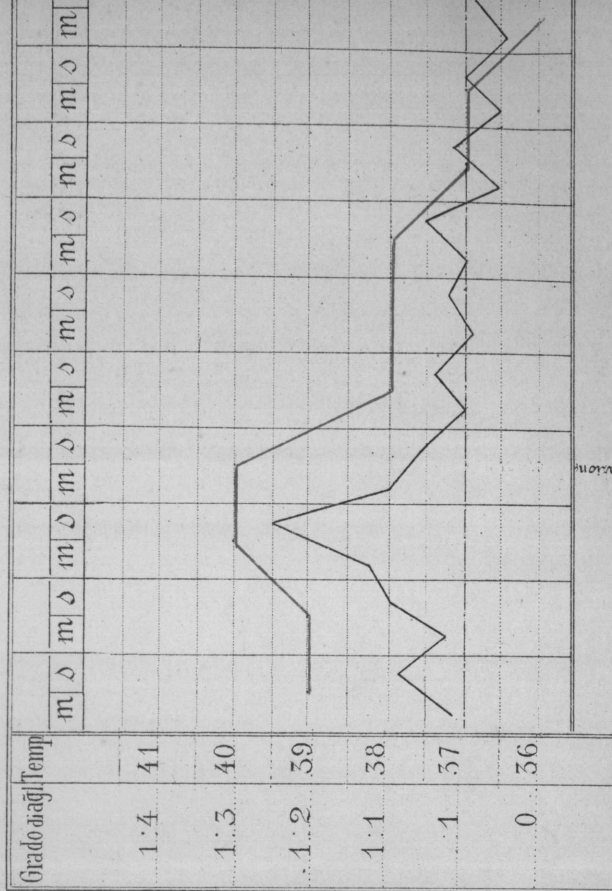
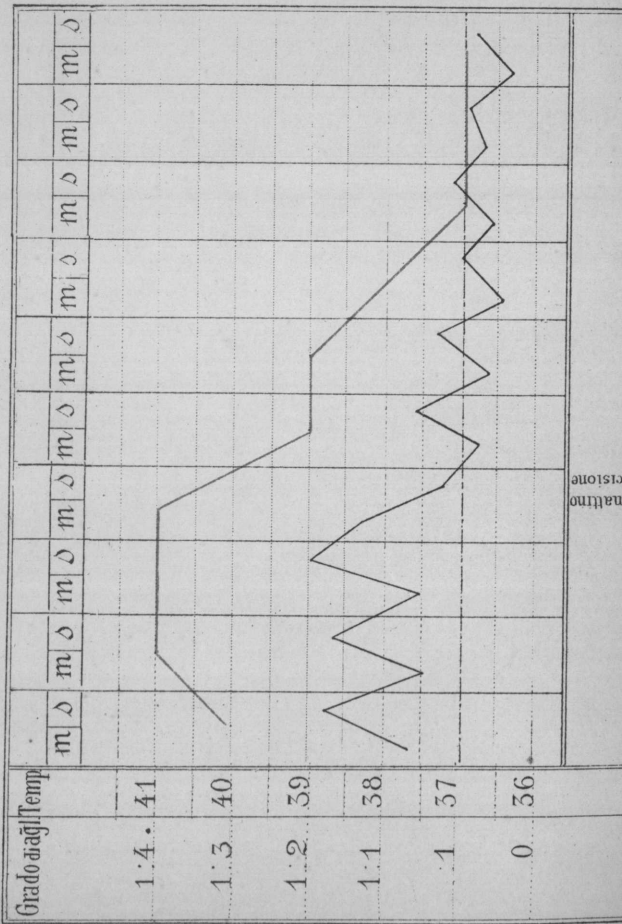


Fig. 5.





Sulle proprietà agglutinanti etc.

OTTERE

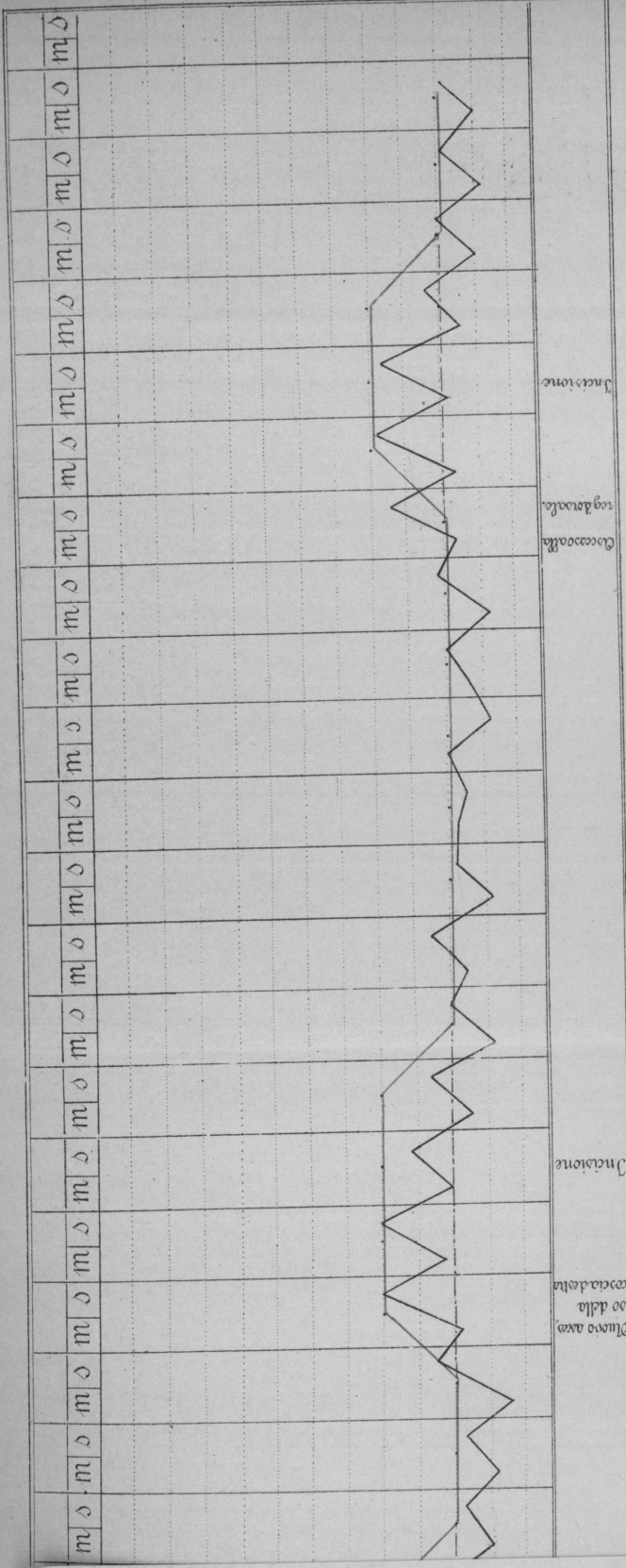
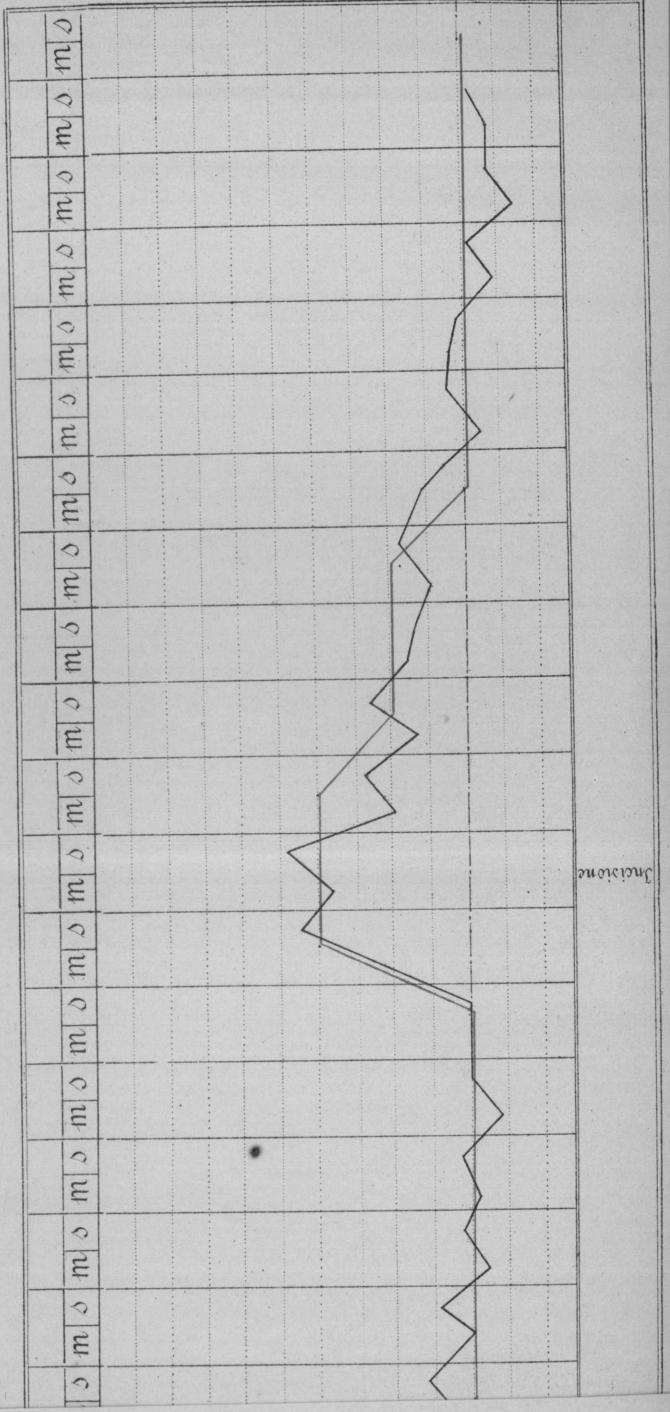


Fig. 8.





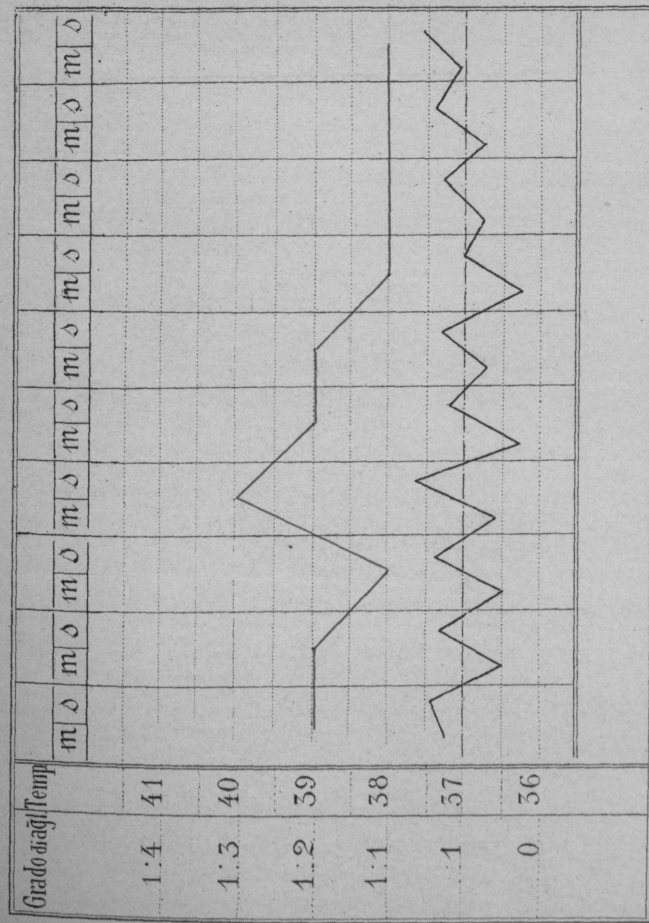


Fig.10.

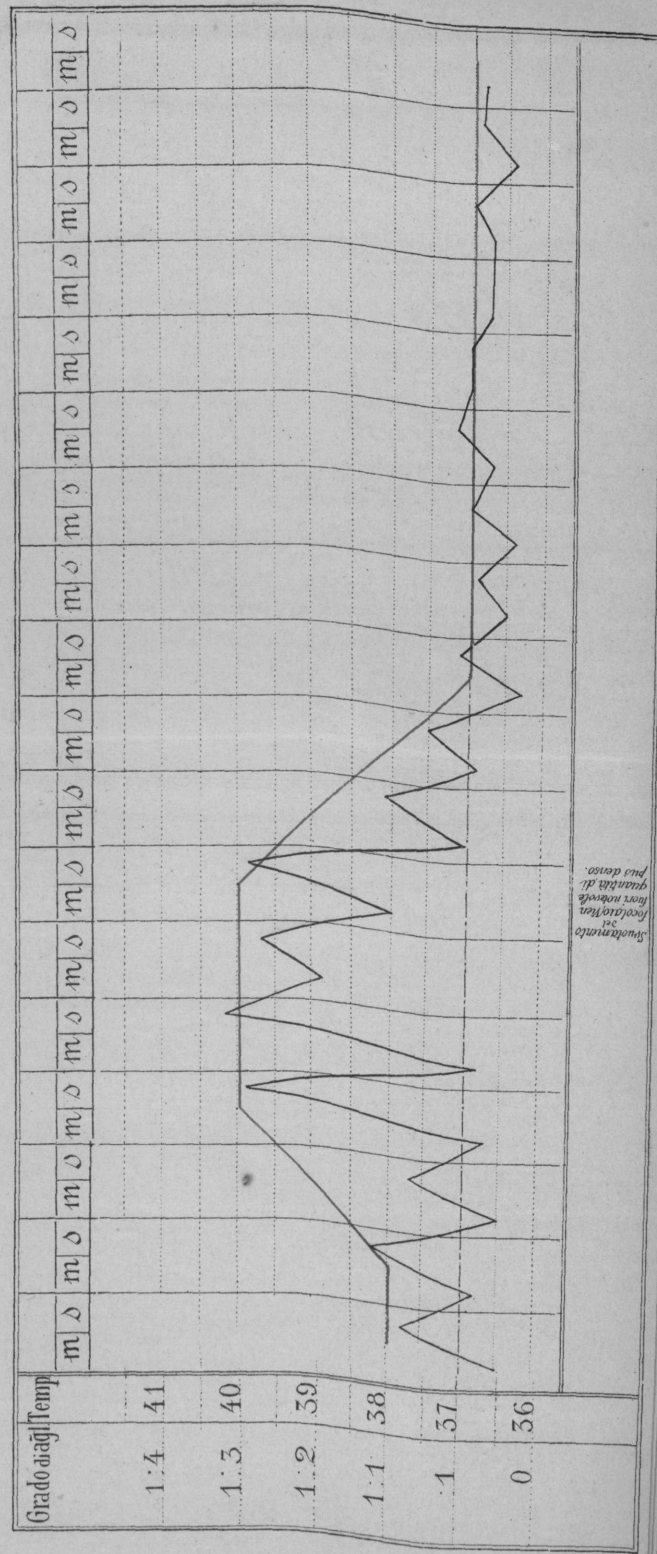


Fig. 11.

Svuotamento  
del  
focolare / Ven  
fuori robustezza  
quantità di  
pus denso.



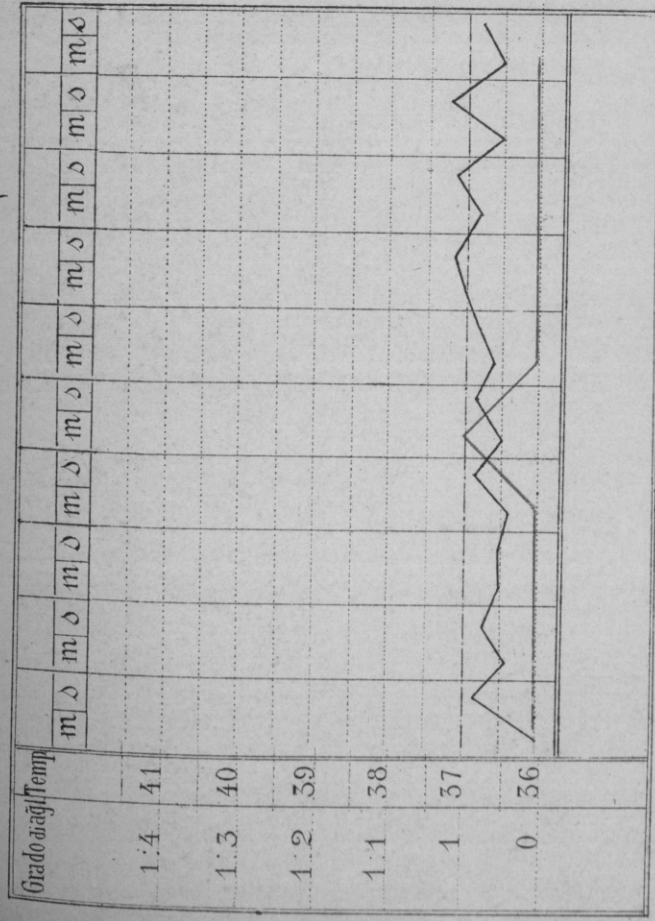


Fig. 13.

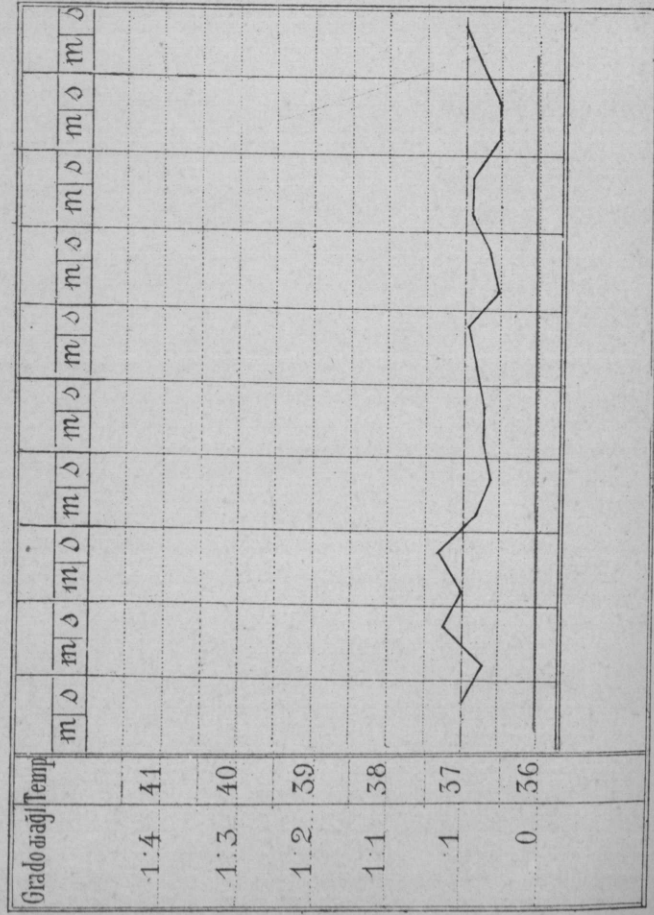


Fig. 15.

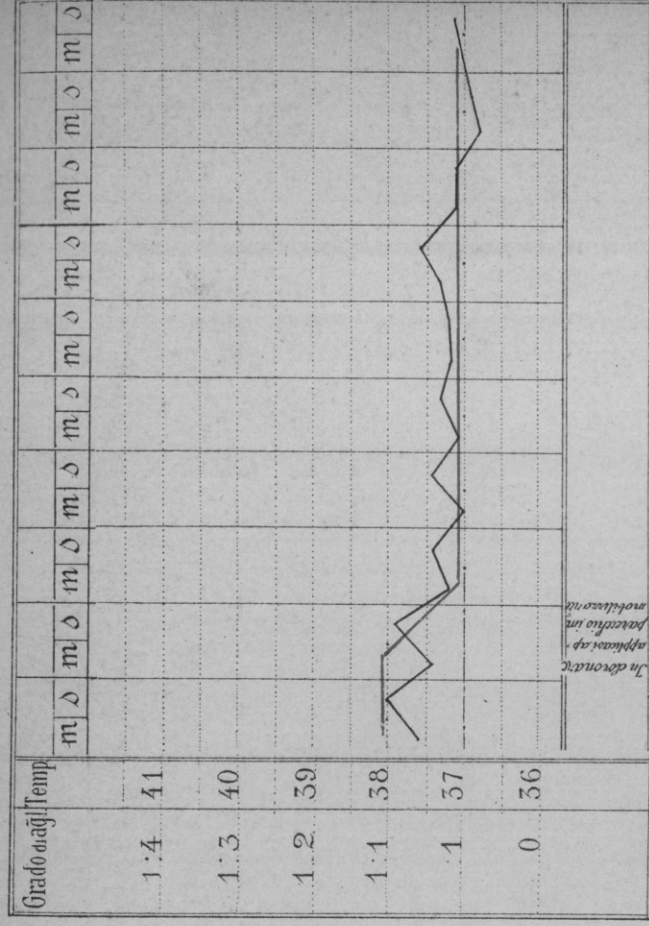


Fig. 14.

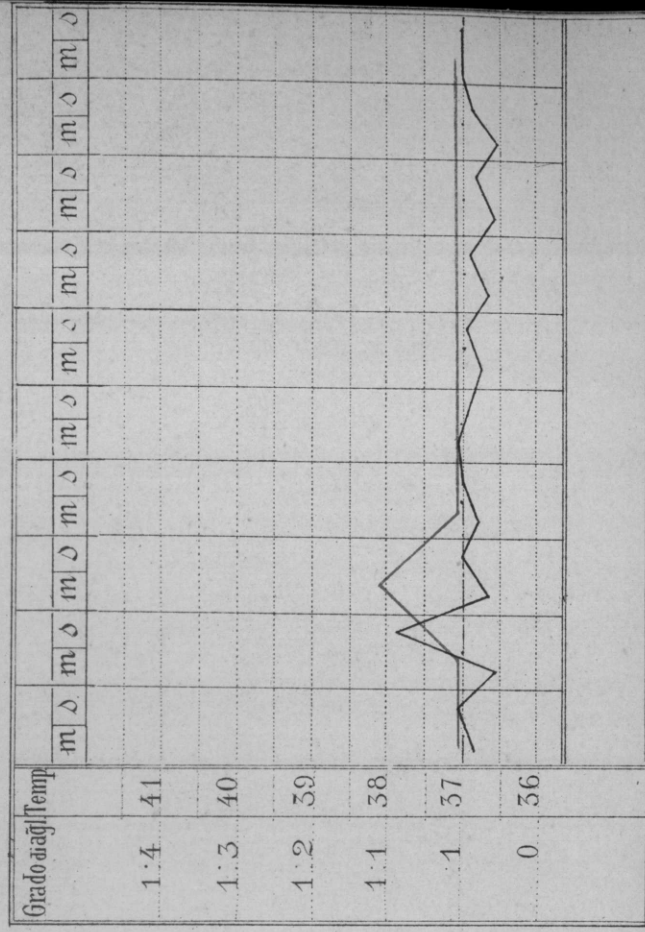


Fig. 16.



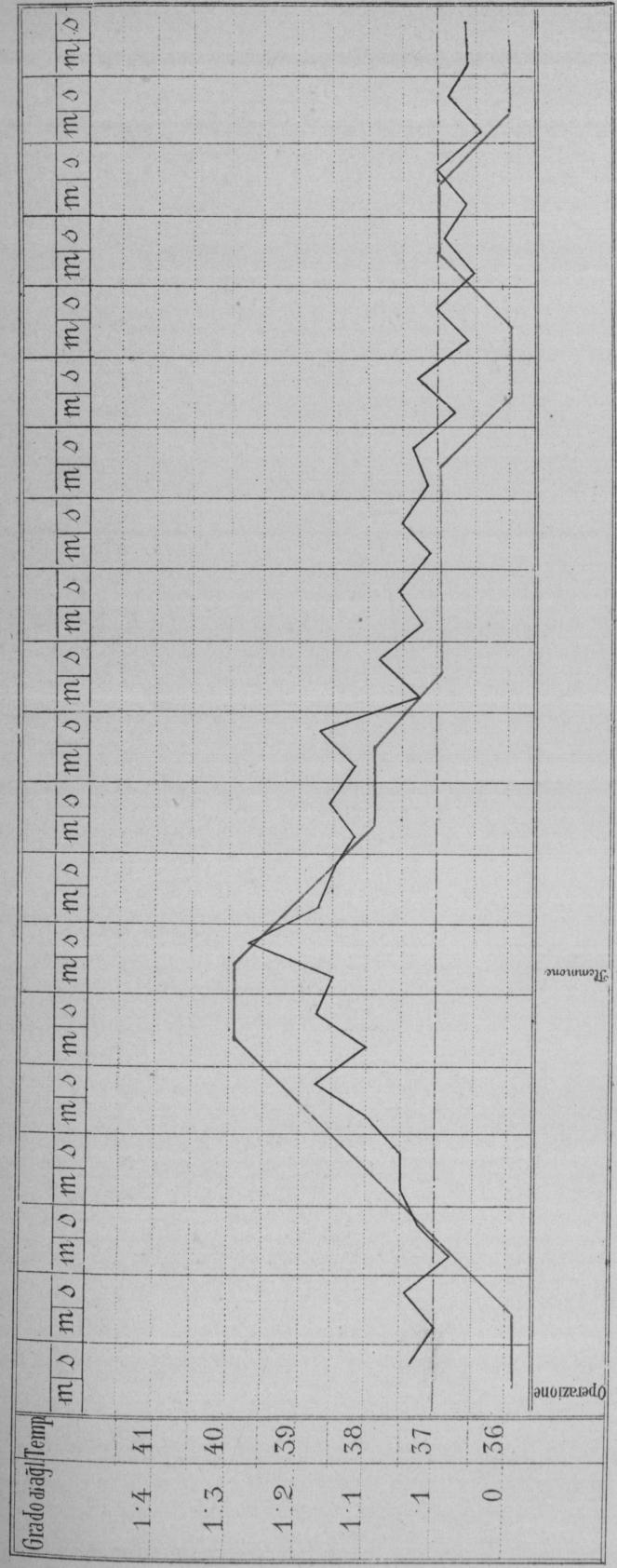
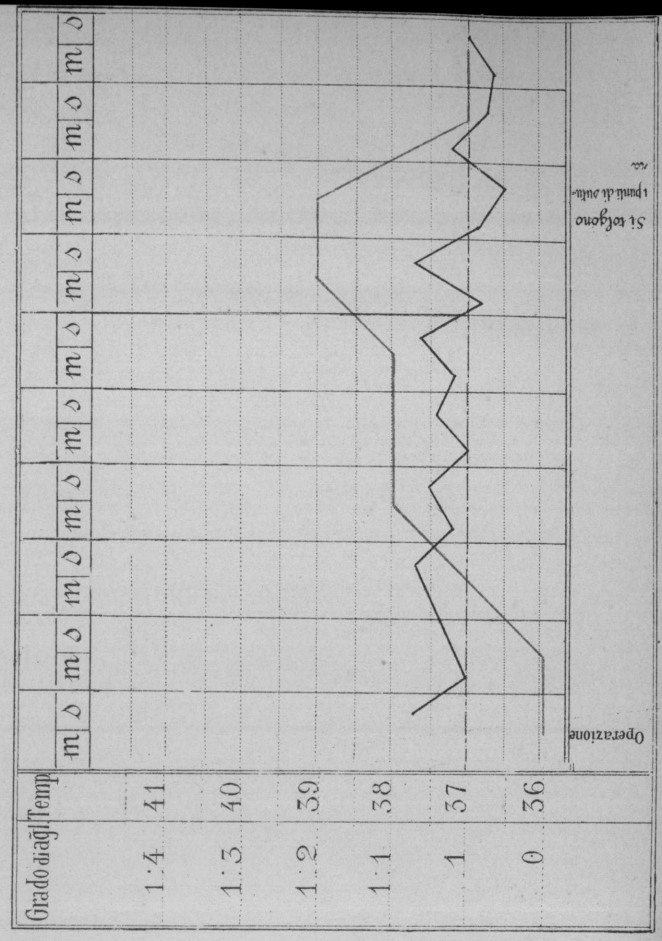
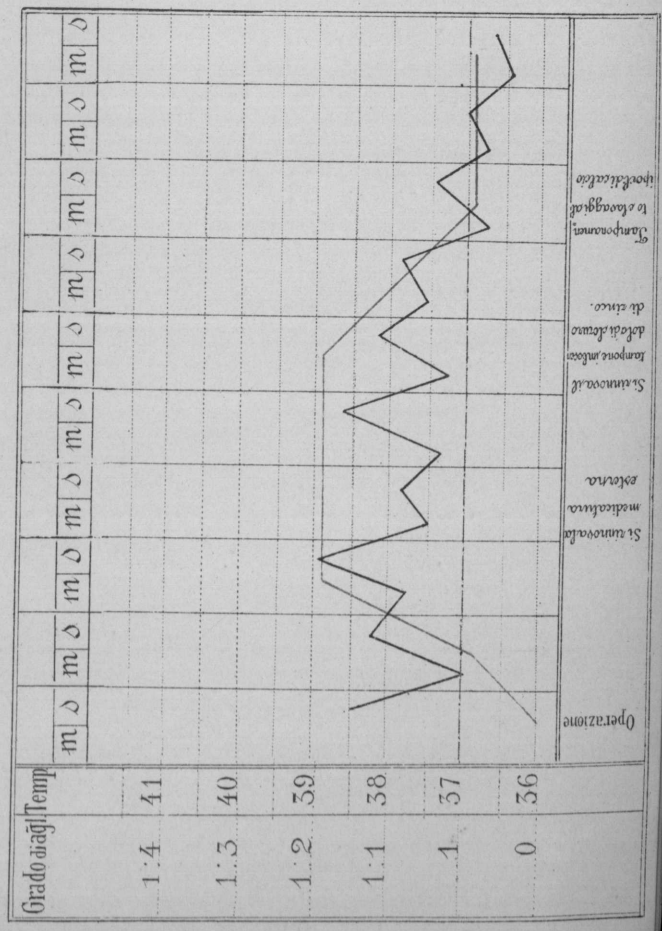


Fig. 17.





G. PEREZ Sulle proprietà agglutinanti etc.

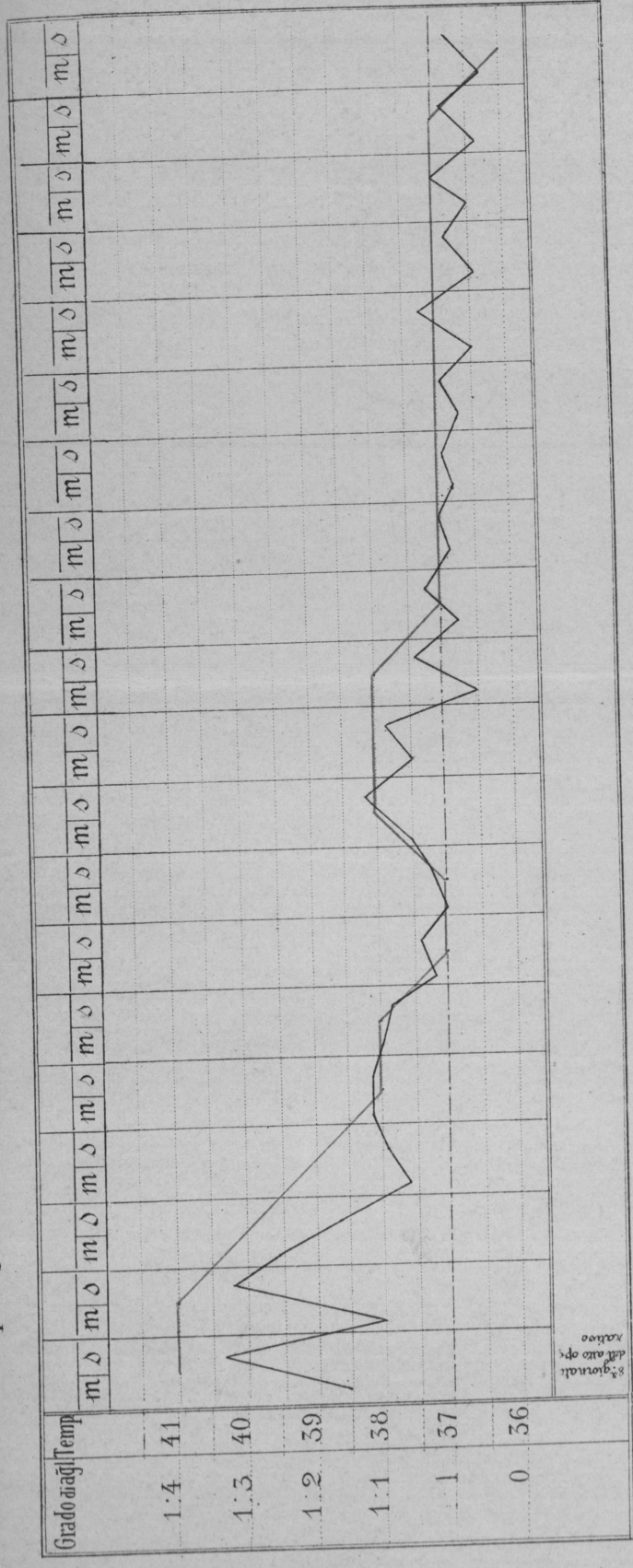
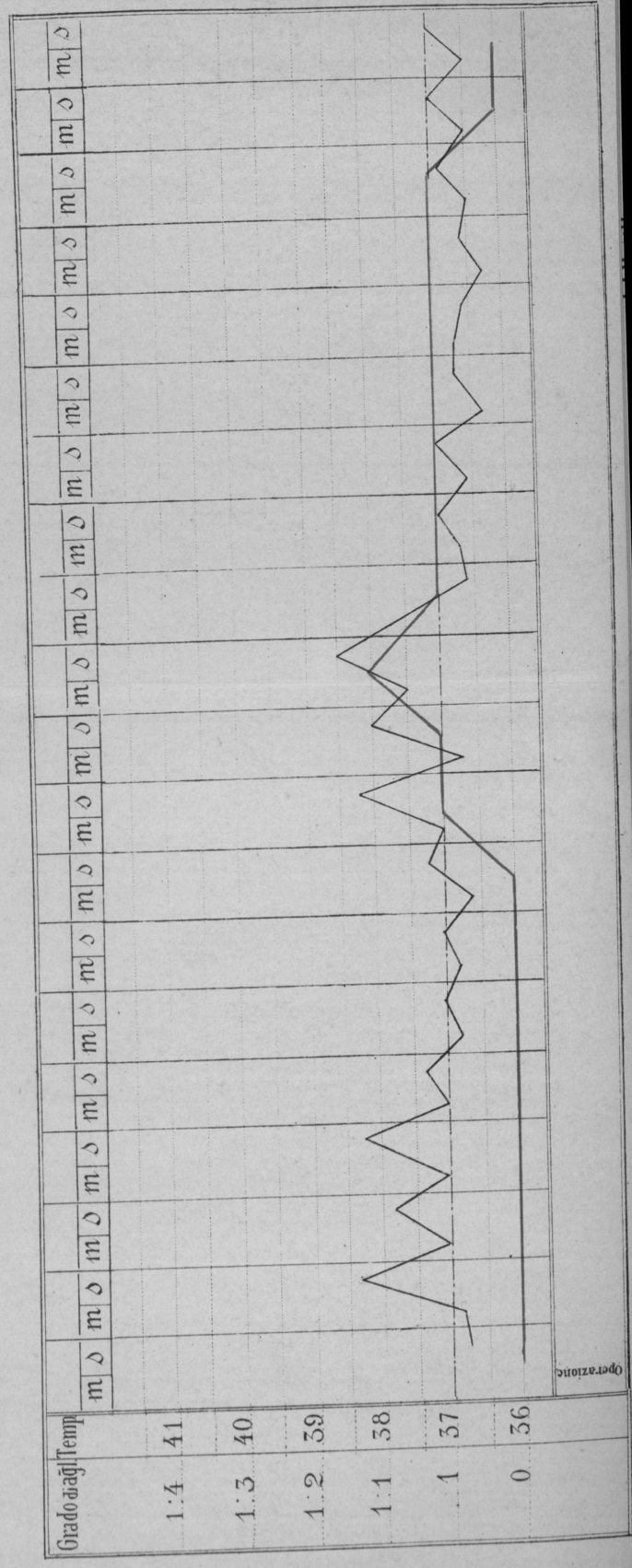
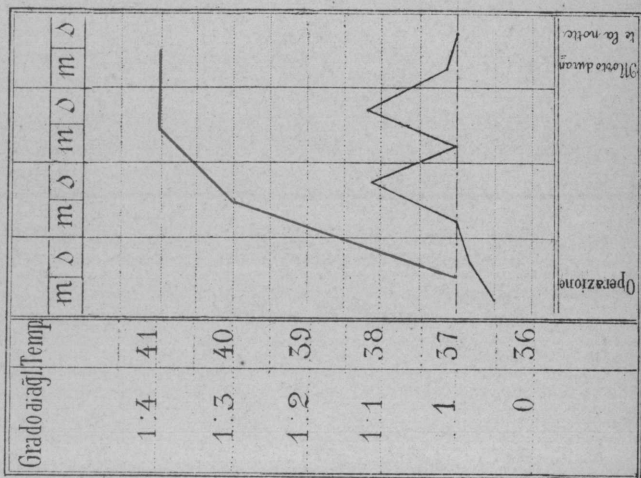
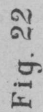


Fig. 20.









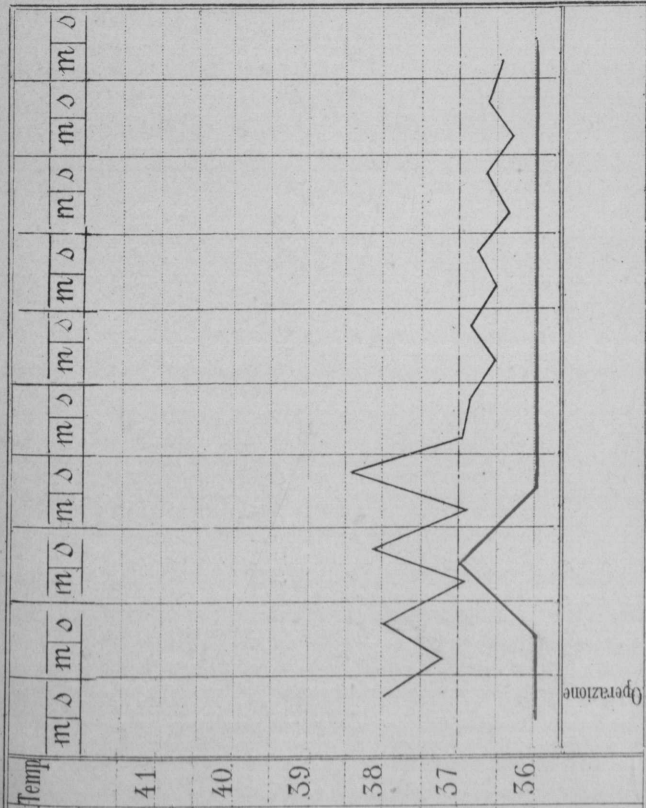


Fig 25.

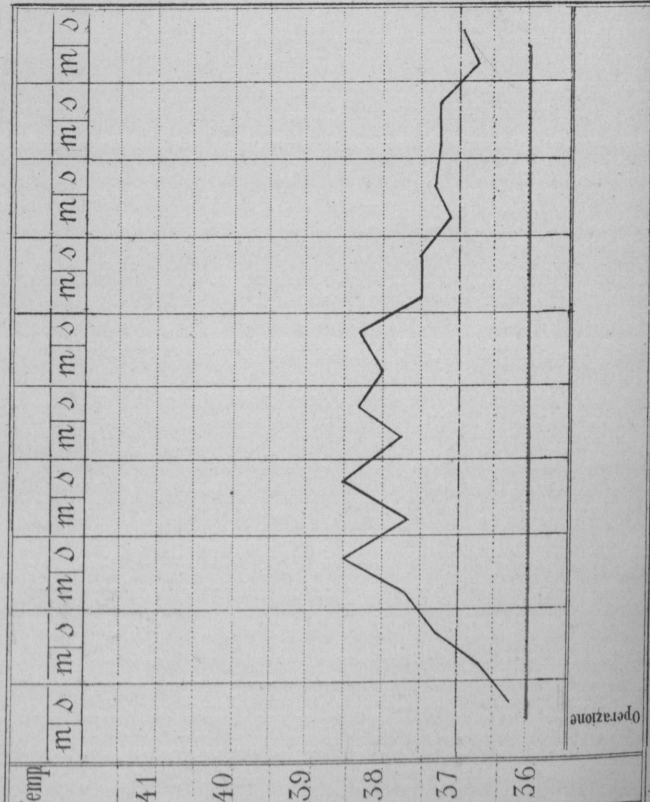


Fig. 26

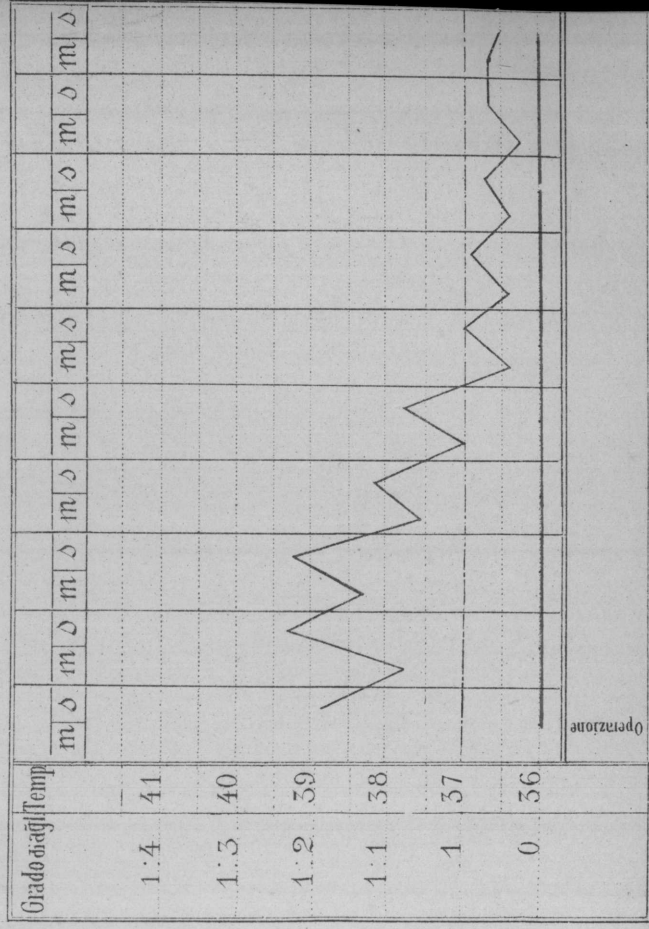


Fig 28





5/19/19