



1535
II. Istituto di Patologia speciale medica dimostrativa
della R. Università di Napoli
diretto dal Senatore Prof. T. Senise

Il sangue negli stati anafilattici

RICERCHE SPERIMENTALI

per il Dott. GENNARO MIRACAPILLO

*Estratto dalla "Gazzetta Internazionale di Medicina, Chirurgia
Igiene, Interessi Professionali", Organo Settimanale
Napoli, Via Broggia 13 - N. 51 - 1913*



NAPOLI
Tipografia F.lli Ruggiano
Vico Fico al Purgatorio, 1
1913

II. Istituto di Patologia speciale medica dimostrativa
della R. Università di Napoli
diretto dal Senatore Prof. T. Senise

Il sangue negli stati anafilattici

RICERCHE SPERIMENTALI

per il Dott. GENNARO MIRACAPILLO

*Estratto dalla "Gazzetta Internazionale di Medicina, Chirurgia
Igiene, Interessi Professionali", Organo Settimanale
Napoli, Via Broggia 13 - N. 51 - 1913*



NAPOLI
Tipografia F.lli Ruggiano
Vico Fico al Purgatorio, 1
1913





RICHET nel 1902 aveva notato che la iniezione della dose minima tossica di actinocongestina, sostanza ricavata dalle actinie ed avente azione congestiva sui visceri addominali, rendeva così sensibili i cani verso una nuova iniezione, da far loro presentare fenomeni tossici più o meno gravi e talvolta mortali.

Questo stato di cose chiamò anafilassi, volendo con tale parola indicare una condizione contraria alla profilassi.

Lo stato anafilattico è specifico. La specificità è una non dubbia qualità dell'anafilassi; e perciò alcuni fenomeni anafilattici acquistano speciale importanza nella clinica e nella medicina legale. ANDERSON e ROSEMAN dimostrarono la specificità dell'anafilassi, sensibilizzando contemporaneamente le cavie con l'albumine d'uovo, il latte, il siero di cavallo, e ottenendo reazioni specifiche per ciascuna delle tre sostanze iniettate.

Le principali manifestazioni dell'anafilassi, quelle che maggiormente finora furono studiate, si riferiscono al modo di comportarsi dell'organismo animale di fronte alla introduzione di sieri eterologhi, e tra questi principalmente del siero di cavallo, il quale a differenza degli altri sieri, potrebbe dirsi non tossico. Si sa infatti che in generale, nell'uomo, nelle cavie, nei conigli ecc. possono iniettarsi grande quantità di siero di cavallo senza provocare gravi inconvenienti. Questa naturale insensibilità degli animali verso le iniezioni di siero di cavallo può venire perduta, e i medesimi possono rendersi così suscettibili verso il siero, da presentare in seguito alla inoculazione gravi sintomi generali e financo la morte. Tale mutata reazione si ottiene, se ad una prima iniezione di siero, che ha reso

suscettibile l'animale, se ne aggiunge dopo alcuni giorni una seconda.

RICHER per l'intensità dei fenomeni anafilattici, ne distingue quattro forme: leggera, media, grave e gravissima.

Per il decorso ammette una forma acuta, che va da pochi minuti a poche ore, ed una cronica che può durare due o tre giorni; per l'estensione, una forma locale ed una generale; per la sua origine, una forma attiva ed una passiva.

I sintomi variano molto secondo le forme.

Forma lieve: prurito, congestione di mucose nasali ed intestinali.

Forma media: vomiti, diarree, incoordinazioni motrici, debolezza muscolare generale, frequenza della respirazione, stato semidispnoico, leggero abbassamento termico.

Forma grave: coma, cecità psichica, inerzia muscolare, insensibilità totale, dispnea quasi asfittica, enorme abbassamento della pressione arteriosa.

Forma gravissima: stato asfittico con sincope cardiaca, morte in pochi minuti.

* *

Ma qual'è la essenza intima del fenomeno anafilattico? A che esso è dovuto?

L'analisi sperimentale delle condizioni in cui esso si produce condusse, poco dopo la sua scoperta, alla conclusione che il fenomeno dipendesse da una reazione tra antigene ed anticorpo.

Questa opinione è oggi generalmente accettata.

Le principali prove di essa sono costituite:

- 1°) dalla specificità dell'anafilassia;
- 2°) dal fatto che essa può essere prodotta solo da sostanze capaci di provocare la formazione di anticorpi;
- 3°) dal fatto che tra la iniezione preparatoria o sensibilizzante, e l'iniezione determinante i fenomeni anafilattici, deve trascorrere un intervallo corrispondente al tempo notoriamente necessario per la formazione di anticorpi;
- 4°) In modo specialissimo, dalla possibilità di trasmettere passivamente l'anafilassia ad animali resi anafilattici.

RICHER spiega in questo modo il prodursi dell'anafilassia: In un primo tempo l'antigene stimola le cellule del nostro organismo a produrre la tossogenina; questa impiega a formarsi un certo tempo equivalente al periodo di maturazione; può dimostrarsi nel sangue per un periodo più o meno lungo, a volte lunghissimo; non è di per sé tossica. L'organismo resta così sensibilizzato per l'azione preparante dell'antigene.

In un secondo tempo lo stesso antigene, nuovamente somministrato, anche in quantità minime, esercita la sua azione determinante sulla tossogenina, dà luogo ad una sostanza tossica per l'organismo (apotossina), alla quale sono dovuti i fenomeni anafilattici.

L'apotossina è labile e presto scompare; ciò è in perfetta armonia con la breve durata dei fenomeni anafilattici.

FRIEDBERGER ammette che per l'azione dell'antigene sulla tossogenina (anafilattina) si abbia una precipina (anafilotossina) tossica, che provoca i fenomeni anafilattici, e che, col siero normale, si combina con il complemento, aumentando di tossicità: sarebbe per lui una fissazione del complemento in vivo.

Ciò che RICHET chiama tossogenina, viene indicata con altri nomi dai diversi autori: sensibilisina da BESREDKA, lisina da NICOLLE, zimogene da VANGON e WHEELER.

Alcuni autori intanto oggi tendono ad ammettere che i fenomeni anafilattici non siano realmente dovuti all'azione di un veleno, bensì a particolari alterazioni del sangue producentisi in conseguenza della reazione tra antigene ed anticorpo (SACHS e RITZ, WEIL, VOLF, BORDET e GENGOU). Tale ipotesi è sostenuta anche dallo SCHÜLE.

Che le manifestazioni anafilattiche si accompagnino con speciali alterazioni fisico-chimiche del sangue, è infatti dimostrato da vari autori. Le alterazioni consistono in diminuzione del complemento, del fibrinifermento, del fibrinogeno e per conseguenza della coagulabilità del sangue.

Alcuni autori hanno riscontrato anche leucopenia negli stati anafilattici. Così il SACERDOTTI riscontrò nella reazione anafilattica accanto ad altri fatti la leucopenia, che non attribuisce a leucolisi, ma ritiene che sia determinata da sostanze chemiotattiche negative, che durante lo stato anafilattico confinano per breve tempo i leucociti nei piccoli vasi degli organi interni.

In conclusione, rimane oscuro tuttora il meccanismo dei fenomeni anafilattici. Se è prevalsa finora l'ipotesi della teoria tossica, non mancano obiezioni ad essa, tra cui principalmente quella, che si deduce dal fatto, che i fenomeni dello shock anafilattico sono sempre identici, mentre riesce difficile ammettere, che antigeni albuminoidei diversissimi, ma tutti capaci di produrre lo shock anafilattico, possono dare con il loro sdoppiamento prodotti tossici sempre identici.

Perciò principalmente oggi lo SCHÜLE tende ad ammettere, che i fenomeni anafilattici possono essere dovuti ad una modificazione fisica del plasma sanguigno, e specialmente nell'assorbimento o nella fissazione di qualche speciale sostanza del plasma sanguigno. Trattandosi di una

modificazione fisica, è concepibile ch'essa possa cessare da un momento all'altro, per es. per il ritorno allo stato libero della sostanza temporaneamente fissata.

Nessuno però degli autori che hanno studiato le quistioni inerenti allo stato anafilattico, ha compiuto uno studio completo, esatto della crasi sanguigna nel periodo della reazione anafilattica, rivolgendo tutta l'attenzione alle modificazioni numeriche e morfologiche dei globuli rossi e bianchi.

Alcuni parlano di leucopenia, come abbiamo visto; ma incerte, incomplete sono le ricerche fatte al riguardo; ed artificiosa mi sembra la spiegazione, che se ne vuol dare, e di cui abbiamo fatto cenno. D'altra parte di somma importanza mi sembra lo studio di tali modificazioni ematologiche nella spiegazione dei fatti anafilattici.

Ho voluto perciò compiere, per consiglio del Prof. BUCCO, aiuto dell'Istituto, una serie di ricerche sperimentali su tale argomento.

* * *

Per gli esperimenti mi sono servito delle cavie, e per ogni sostanza ho inoculato contemporaneamente quattro cavie di cui rilevavo il peso. Gli esperimenti si praticavano dopo un certo tempo che gli animali avevano dimorato in laboratorio.

Ho scelto per la comparsa dei fenomeni anafilattici, successivamente, il siero di montone, l'ovoalbumina, il siero di cavallo. Poi ho voluto sperimentare il siero di sangue della stessa cavia su cui dovevo fare le ricerche ematologiche, ottenendo così la autoanafilassi, inoltre il siero di sangue di un'altra cavia, ottenendo così la isoanafilassi, e in ultimo ho provocato l'anafilassi passiva, inoculando cavie normali del siero di cavie sensibilizzate già con siero di cavallo ed uccise nel periodo d'inoculazione, ossia dodici giorni dopo la prima iniezione.

Per le iniezioni ho prescelto la via peritoneale, perchè di più rapido, assorbimento. Tutti gli esami di sangue venivano praticati a digiuno alla stessa ora del mattino: si determinava il numero dei globuli rossi, dei globuli bianchi e la formula leucocitaria.

Scopo del mio lavoro essendo quello di rilevare le modificazioni numeriche morfologiche dei globuli rossi e bianchi nel periodo della reazione anafilattica, ho seguito nelle ricerche quest'ordine:

1° Ho stabilito per ogni cavia, prima che fosse sottoposta alla ricerca, una media nella cifra dei globuli rossi e bianchi e degli elementi istologici della formula leucocitaria. E ciò si è fatto praticando l'esame di sangue su

ogni cavia per due giorni di seguito, prima dell'iniezione sensibilizzante.

2° Al terzo giorno ogni cavia veniva sottoposta alla prima iniezione endoperitoneale della sostanza, che avevo prescelto per l'anafilassi.

3° Seguiva un esame di sangue, che veniva praticato, nelle varie ricerche, in un periodo di tempo più o meno lontano dal giorno della prima iniezione. e ciò allo scopo di notare le modificazioni della crasi sanguigna nei vari giorni del periodo di maturazione. Così con il siero di montone s'è fatto tre giorni dopo la prima iniezione, con l'ovo-albumina, dopo due giorni, con il siero di cavallo, la prima volta dopo un giorno, la seconda dopo dieci giorni; nella autoanafilassi anche dopo dieci giorni, nell'isoanafilassi undici giorni dopo e finalmente nell'anafilassi passiva dopo un giorno.

Il periodo di maturazione l'ho fatto variare nelle diverse esperienze dagli 8 ai 12 giorni.

4° Dopo ripetere la iniezione endoperitoneale della stessa sostanza usata la prima volta, ordinariamente raddoppiando la dose.

Si aveva uno shock anafilattico lieve, quasi sempre rappresentato da agitazione più o meno forte accompagnata da prurito.

5° Si praticava un esame di sangue nel periodo di reazione.

6° Un altro 24 ore dopo.

7° Ed un ultimo veniva praticato, dopo molti giorni, per vedere se le modificazioni trovate persistevano, oppure il sangue ritrovava la sua crasi normale.

* *

Per la conta mi son servito della camera di THOMA-ZEISS. I preparati a secco venivano fissati in alcool ed etere a parti uguali e successivamente colorati con eosina e bleu di metilene.

* *

Ho scelto la cavia, perchè, per comune consenso degli autori, la cavia è considerata tra tutti gli animali il più facilmente anafilattizzabile. E è questo proposito non sarà vano far notare, che esistono delle differenze notevoli tra i diversi animali, in quanto a sensibilità anafilattica. L'uomo viene immediatamente dopo la cavia: seguono successivamente in ordine decrescente il coniglio, il montone, la capra, il cavallo, il pollo ed il colombo. Quanto agli animali a sangue freddo non si è riusciti finora a sensibilizzarli.

**Prima serie di esperimenti: Si usa per l'anafilassi
il siero di sangue di montone**

Cavia n. 1 peso gr. 420

Stato della cavia	Emometria	Formula leucocitaria					
		C. R.	C. B.	Polin.	Lint.	G. M. Eos.	
Normale	1. Esam.	4.865.000	9.600	80	18	1	1
	2. Esam.	4.940.000	7.660	79	19	1	1
Si inietta nel peritoneo un cmc. di siero di sangue di montone.							
3 giorni dopo		5.510.000	6.500	77	20	2	1
Dopo sette giorni si fa la 2 ^a iniezione endoperitoneale di 2 cmc. di siero di sangue di montone; si ha lieve agitazione e prurito. Dopo mezz'ora si pratica l'esame di sangue.							
Nello shock anaf.		4.670.000	13.355	42	50	6	2
24 ore dopo		5.520.000	30.000	62	23	3	12
Dopo molti giorni		5.400.000	7.590	75	23	1	1

Cavia n. 2 peso gr. 400

Normale	1. Esame	4.800.000	8.885	79	19	1	1
	2. Esame	5.010.000	7.500	81	17	1	1
S' inietta nel peritoneo ecc. vedi cavia n. 1.							
3 giorni dopo		5.500.000	7.245	79	19	1	1
Dopo sette giorni ecc. vedi cavia n. 1.							
Nello shock anaf.		4.800.000	14.500	52	40	6	2
24 ore dopo		5.410.000	29.000	62	25	3	10
Dopo molti giorni		4.865.000	9.660	80	17	2	1

Cavia n. 3 peso gr. 360

Normale	1. Esame	5.800.000	8.625	76	20	2	2
	2. Esame	5.752.000	7.848	76	21	2	1
S' inietta nel peritoneo come sopra.							
Tre giorni dopo		5.180.000	7.245	78	20	1	1
Dopo sette giorni ecc. come sopra.							
Nello shock		5.080.000	14.485	55	42	1	2
24 ore dopo		5.190.000	20.350	63	30	1	6
Dopo molti giorni		5.700.000	7.590	77	21	1	1

Stato della cavia	Emometria		Formula leucocitaria			
	C. R.	C. B.	Polin.	Linf.	G. M.	Eos.
	Cavia n. 4 peso gr. 410					
Normale	1. Esame	5.600.000	7.245	78	20	1 1
	2. Esame	5.650.000	7.848	76	19	2 3
	S'inieta nel peritoneo ecc. vedi cavia n. 1.					
Tre giorni dopo		5.280.000	8.625	75	23	1 1
	Dopo sette giorni ecc. vedi cavia n. 1.					
Nello shock		5.180.000	13.500	50	45	3 2
24 ore dopo		5.900.000	10.500	60	34	4 2
Dopo molti giorni		5.800.000	7.600	77	20	2 1

L' anafilassi con siero di montone nelle cavie fa notare:

1.° Nessuna alterazione apprezzabile dei globuli rossi in tutto il periodo dell' esperienza.

2.° Nessuna modificazione numerica e morfologica dei corpuscoli bianchi nei primi tre giorni del periodo di maturazione.

3.° Notevole leucocitosi si ha invece costantemente in tutti gli esperimenti della serie. I leucociti infatti nel periodo dello shock anafilattico vanno da una media di 7.000 a circa 14.000 con un aumento medio, come si vede di 7.000. Tale leucocitosi diventa ancora più marcata 24 ore dopo arrivandosi ad un massimo di 30.000.

4.° Questa leucocitosi è dovuta ad aumento di linfociti, i quali da una cifra media del 23 % salgono perfino al 50 % nel periodo dello shock.

5.° La eosinofilia è marcata in generale 24 ore dopo lo shock.

6.° Dopo molti giorni il sangue ritorna nella sua crasi normale.

**Seconda serie di esperienze:
si usa per l' anafilassi l' ovoalbumina**

Stato della cavia	Emometria		Formula leucocitaria			
	C. R.	C. B.	Polin.	Linf.	G. M.	Eos.
	Cavia n. 1 peso gr. 280					
Normale	1. Esame	6.500.000	4.140	74	24	1 1
	2. Esame	5.900.000	5.520	75	22	2 1
	S'inieta nel peritoneo 1 cmc. di ovoalbumina					
Due giorni dopo		5.700.000	6.210	77	20	2 1
	Dopo undici giorni si fa la seconda iniezione di due centimetri cubici di ovoalbumina. Si ha forte agitazione e prurito. Dopo mezz'ora si fa l'esame di sangue.					
Nello shock		5.700.000	5.865	88	10	1 1
24 ore dopo		5.750.000	5.175	60	14	2 24
Dopo molti giorni		6.200.000	4.885	75	23	1 1

Stato della cavia	Emometria		Formule leucocitaria				
	C. R.	C. B.	Polin.	Linf.	G. M.	Eos.	
Cavia n. 2 peso gr. 310							
Normale	1. Esame	6.400.000	4.450	73	25	1	1
	2. Esame	6.100.000	5.750	73	24	2	1
S'inietta nel peritoneo ecc. vedi cavia n. 1.							
Due giorni dopo	5.600.000	6.750	75	23	1	1	
Dopo undici giorni vedi cavia n. 1.							
Nello shock	5.650.000	6.100	85	13	1	1	
24 ore dopo	5.500.000	6.210	60	13	1	26	
Dopo molti giorni	6.200.000	5.710	72	25	1	2	
Cavia n. 3 peso gr. 210							
Normale	1. Esame	5.900.000	4.485	70	25	3	2
	2. Esame	5.500.000	4.140	73	24	2	1
S'inietta nel peritoneo ecc. come sopra.							
Due giorni dopo	5.750.000	5.530	75	22	2	1	
Dopo undici giorni ecc. come sopra.							
Nello shock	5.350.000	5.520	87	11	1	1	
24 ore dopo	5.300.000	5.865	61	14	3	22	
Dopo molti giorni	5.700.000	5.520	74	24	1	1	
Cavia n. 4 peso gr. 250							
Normale	1. Esame	5.750.000	4.500	72	23	3	2
	2. Esame	5.610.000	4.485	70	25	3	2
S'inietta il peritoneo ecc. vedi cavia n. 1.							
Due giorni dopo	5.700.000	5.450	73	24	1	2	
Dopo undici giorni ecc. vedi cavia n. 1.							
Nello shock	5.500.000	6.100	85	12	1	2	
24 ore dopo	5.450.000	5.900	60	14	2	24	
Dopo molti giorni	5.810.000	5.850	73	24	2	1	

L'anafilassi coll'ovoalbumina fa notare nel sangue :

1.° Una leggera diminuzione di corpuscoli rossi, non ostante però in tutti gli esperimenti.

2.° Si ha un'appena sensibile leucocitosi tanto nel periodo di maturazione (due giorni dopo la prima iniezione) quanto durante lo shock.

3.° Sensibili invece sono le alterazioni della formula leucocitaria, giacchè si ha una forte prevalenza di poli-

nucleati sui linfociti tanto nel periodo dello shock; quanto 24 ore dopo: con questa differenza che i polinucleati del periodo dello shock sono quasi tutti neutrofili, mentre quelli di 24 ore dopo sono in parte neutrofili, ed in parte eosinofiti,

4.° Sensibilissima é la eosinofilia che si rileva 24 ore dopo, arrivando al 20 %.

5.° Dopo molti giorni il sangue ritorna al normale.

**Terza serie di esperienze:
si usa per l'anafilassi il siero di cavallo**

		Cavia n. 1 peso gr. 300					
Stato della cavia		Emometria	Formula leucocitaria				
		C. R.	C. B.	Polin.	Linf.	G. M.	Eos.
Normale	1. Esame	5.580.000	5.175	78	20	1	1
	2. Esame	5.175.000	4.830	76	21	2	1
S'inietta nel peritoneo 1 cmc. di siero di cavallo diluito all'uno su dieci con soluzione fisiologica.							
Un giorno dopo		5.600.000	5.175	79	19	1	1
Dopo undici giorni si fa la seconda iniezione di due centimetri cubici di siero di sangue di cavallo diluito come sopra. Si ha forte agitazione e prurito.							
Nello shock		5.650.000	25.520	93	5	1	1
24 ore dopo		5.050.000	14.650	85	12	2	1
Dopo molti giorni		5.800.000	5.175	77	21	1	1
		Cavia n. 2 peso gr. 350					
Normale	1. Esame	5.600.000	5.250	76	21	1	2
	2. Esame	5.250.000	4.750	77	21	1	1
S'inietta nel peritoneo ecc. vedi cavia n. 1.							
Un giorno dopo		5.400.000	5.350	78	20	1	1
Dopo undici giorni ecc. vedi cavia n. 1.							
Nello shock		5.500.000	23.000	90	8	1	1
24 ore dopo		5.150.000	13.800	87	10	2	1
Dopo molti giorni		5.810.000	6.200	85	21	3	1
		Cavia n. 3 peso gr. 280					
Normale	1. Esame	6.250.000	5.520	73	23	1	3
	2. Esame	5.790.000	4.830	70	27	2	1
S'inietta nel peritoneo, come sopra.							
Un giorno dopo		5.800.000	4.485	72	26	1	1
Dopo undici giorni ecc. come sopra.							
Nello shock		5.700.000	24.830	88	10	1	1
24 ore dopo		5.170.000	15.520	85	13	1	1
Dopo molti giorni		6.000.000	5.520	72	25	2	1

Stato della cavia	Emometria	Formula leucocitaria					
		C. R.	C. B.	Polin.	Linf.	G. M. Eos.	
		Cavia n. 4 peso gr. 310					
Normale	1. Esame	5.900.000	5.300	73	25	1	1
	2. Esame	5.750.000	5.710	70	25	3	2
		S' iniettano nel peritoneo ecc.					
Un giorno dopo		5.600.000	4.830	74	24	1	1
		Dopo undici giorni ecc.					
Nello shock		5.420.000	24.000	87	10	2	1
24 ore dopo		5.370.000	5.210	85	13	1	1
Dopo molti giorni		5.500.000	5.000	70	25	3	2

Il sangue delle cavie anaflattizzate con siero di cavallo, fa rilevare:

- 1.° Nessuna alterazione dei globuli rossi.
- 2.° Nessuna modificazione numerica e morfologica dei globuli bianchi durante i primi giorni del periodo di maturazione.
- 3.° Si verifica invece una forte leucocitosi nello shock, con un numero di leucociti che sale da una media di 5.000 a più di 25.000.
- 4.° Questa leucocitosi persiste, benchè in minime porzioni 24 ore dopo lo shock.
- 5.° La leucocitosi è accompagnata alla più marcata polinucleosi; i polinucleati infatti salgono fino ad una proporzione del 93 %, mentre i linfociti scendono al 5 %.
- 6.° Questa alterazione della formula leucocitaria persiste anche 24 ore dopo.
- 7.° Non vi è eosinofilia.
- 8.° Il sangue dopo molti giorni ritrova la sua crasi normale.

**Quarta serie di esperienze:
si ripete l' uso del siero di cavallo**

Stato della cavia	Emometria	Formula leucocitaria					
		C. R.	C. B.	Polin.	Linf.	G. M. Eos.	
		Cavia n. 1 peso gr. 605					
Normale	1. Esame	5.200.000	7.750	75	22	2	1
	2. Esame	5.280.000	7.000	74	23	1	2
		S' inietta nel peritoneo cmc. 0,10 di siero di cavallo.					
Dieci giorni dopo		6.000.000	22.425	88	4	1	7
		Dodici giorni dopo la prima iniezione si fa la seconda di cmc. 0,20 di siero di cavallo. Si ha forte agitazione e prurito. Dopo mezz'ora si fa l'esame di sangue.					
Nello shock		5.100.000	24.000	90	6	2	2
24 ore dopo		5.200.000	15.520	85	12	2	1
Dopo vari giorni		5.700.000	6.865	75	23	1	1

Stato della cavia	Emometria		Formula leucocitaria				
	C. R.	C. B.	Polin.	Linf.	G. M.	Eos.	
Cavia n. 2 peso gr. 580							
Normale	1. Esame	5.300.000	5.520	75	21	3	1
	2. Esame	5.340.000	5.865	75	22	1	2
S'inietta nel peritoneo ecc. vedi cavia n. 1.							
Dieci giorni dopo	6.200.000	22.000	87	5	2	6	
Dodici giorni dopo ecc. vedi cavia n. 1.							
Nello shock	5.200.000	24.485	88	6	4	2	
24 ore dopo	5.240.000	15.000	85	10	1	4	
Dopo vari giorni	5.600.000	5.865	74	23	2	1	
Cavia n. 3 peso gr. 325							
Normale	1. Esame	4.950.000	4.485	72	25	1	2
	2. Esame	5.340.000	4.500	76	20	3	1
S'inietta nel peritoneo ecc. come sopra.							
Dieci giorni dopo	6.340.000	24.150	90	4	2	4	
La cavia si dissangua per l'anafilassi passiva.							
Cavia n. 4 peso gr. 400							
Normale	1. Esame	5.000.000	5.200	72	25	2	1
	2. Esame	5.430.000	4.700	76	19	3	2
S'inietta nel peritoneo ecc. vedi cavia n. 1.							
10 giorni dopo	6.200.000	23.500	89	5	4	2	
La cavia si dissangua per l'anafilassi passiva.							

Ripetendo l' esperimento con il siero di cavallo, si ha nel sangue :

- 1.° Nulla di anormale nei globuli rossi.
- 2.° Forte leucocitosi con polinucleosi alla fine del periodo di matrazione.
- 3.° Nello shock tale iperleucocitosi polinucleare diventa più forte e persiste, benchè attenuata, 24 ore dopo.
- 4.° Si ha una lieve eosinofilia non costante, per lo più alla fine del periodo di maturazione.
- 5.° Il sangue torna al normale dopo vari giorni.

*
*
*

Con la terza e la quarta serie di esperienze si rileva un fatto importantissimo, e cioè che mentre nei primi giorni

del periodo di maturazione il sangue non si modifica affatto, negli ultimi giorni di detto periodo mostra già alterazioni, che preludono a quelle più spiccate dello shock. Studieremo in seguito la spiegazione di questo fatto.

Quinta serie di esperienze: anafilassi passiva

Cavia n. 1 peso gr. 310

Stato della cavia	Emometria	Formula leucocitaria					
		C. R.	C. B.	Polin.	Linf.	G. M.	Eos.
Normale	1. Esame	5.630.000	6.720	76	21	2	1
	2. Esame	5.500.000	6.210	74	23	2	1
S' iniettano nel peritoneo 2 decimi di cmc. di siero di cavia sensibilizzata con sangue di cavallo ed uccisa 12 giorni dopo.							
Un giorno dopo	5.500.000	6.000	74	20	3	3	
Due giorni dopo la prima iniezione si fa la seconda, di un cmc. di siero di cavallo. Si ha forte agitazione.							
Nello shock	5.380.000	4.485	75	22	2	1	
24 ore dopo	5.400.000	9.315	94	2	1	3	
Dopo molti giorni	5.700.000	6.500	75	22	1	2	

Cavia n. 2 peso gr. 350

Normale	1. Esame	5.500.000	6.000	75	21	3	1
	2. Esame	5.700.000	6.000	74	22	3	1
S' inietta nel peritoneo ecc. vedi cavia n. 1							
Un giorno dopo	5.600.000	6.120	74	19	4	3	
Due giorni dopo ecc. vedi cavia n. 1							
Nello shock	5.350.000	6.720	70	22	4	4	
24 ore dopo	5.380.000	9.700	90	6	2	2	
Dopo molti giorni	5.600.000	6.420	73	23	2	2	

Cavia n. 3 peso gr. 285

Normale	1. Esame	5.460.000	6.900	75	23	1	1
	2. Esame	5.750.000	6.540	76	21	2	1
S' inietta nel peritoneo ecc. come sopra.							
Un giorno dopo	5.350.000	5.795	73	22	3	2	
Due giorni dopo ecc. come sopra							
Nello shock	5.550.000	4.140	76	22	1	1	
24 ore dopo	5.450.000	10.000	92	4	2	2	
Dopo vari giorni	5.300.000	7.000	74	22	3	1	

Stato dalla cavia	Emometria	Formula leucocitaria					
		C. R.	C. B.	Polin.	Linf.	G. M. Eos.	
Cavia n. 4. peso gr. 300							
Normale	1. Esame	5.800.000	6.750	74	24	1	1
	2. Esame	5.500.000	6.700	77	20	2	1
S'inietta nel peritoneo ecc. vedi cavia n. 1							
Un giorno dopo		5.450.000	6.500	73	22	2	3
Si fa la seconda iniez. due giorni dopo ecc.							
Nello shock		5.500.000	6.140	76	22	1	1
La cavia muore dopo 24 ore.							

Nell'anafilassi passiva, si ha:

1.^o Nello shock anafilattico nulla di notevole.

2.^o Invece si determina leucocitosi evidente con forte polinucleosi 24 ore dopo. E tale reperto è costante.

N. B. Nell'anafilassi passiva il periodo di maturazione manca, perchè l'animale viene iniettato con sangue di cavia già sensibilizzato, e quindi che già contiene allo stato latente una parte di quelle tossine che poi con un'altra piccola quantità di siero provocheranno lo shock anafilattico.

Sesta serie d'esperienze: autoanafilassi

Cavia n. 1 peso gr. 490

Stato della cavia	Emometria	Formula leucocitaria					
		G. R.	G. B.	Polin.	Linf.	G. M. Eos.	
Normalo	1. Esame	5.500.000	6.555	72	25	2	1
	2. Esame	5.450.000	6.210	77	20	2	1
S'inietta nel peritoneo cmc. 0,10 di autosiero.							
Dieci giorni dopo		4.900.000	9.315	93	5	1	1
Dodici giorni dopo dalla prima iniezione si fa la seconda di cmc. 0,20 di autosiero. Si ha lieve agitazione e prurito.							
Nello shock		4.500.000	8.125	90	7	2	1
24 ore dopo		4.600.000	16.000	88	10	1	1
Dopo vari giorni		7.600.000	6.210	75	23	1	1

Cavia n. 2 peso gr. 500

Normalo	1. Esame	5.600.000	6.210	75	23	1	1
	2. Esame	5.400.000	6.450	75	22	1	2
S'inietta nel peritoneo ecc. vedi cavia n. 1							
Dieci giorni dopo		5.100.000	10.000	90	8	1	1
Dodici giorni dopo ecc. vedi cavia n. 1.							
Nello shock		4.800.000	9.000	93	5	1	1
24 ore dopo		5.000.000	15.000	88	8	2	2
Dopo vari giorni		5.500.000	6.500	72	25	2	1

Stato della cavia	Emometria	Formula leucocitaria					
		C. R.	C. B.	Polin.	Linf.	G. M. Eos.	
Cavia n. 3 peso gr. 540							
Normale	1. Esame	5.150.000	6.210	76	19	2	3
	2. Esame	5.300.000	5.585	78	19	2	1
		S' inietta nel peritoneo ecc. come sopra.					
Dieci giorni dopo		4.750.000	10.000	84	14	1	1
		Dodici giorni dopo ecc. come sopra.					
Nello shock		4.770.000	8.000	94	4	1	1
24 ore dopo		4.800.000	14.445	90	8	1	1
Dopo vari giorni		5.200.000	6.555	75	22	2	1
Cavia n. 4 peso gr. 520							
Normale	1. Esame	5.200.000	6.555	75	22	2	1
	2. Esame	5.150.000	6.210	77	20	1	2
		S' inietta come nella cavia n. 1.					
Dopo dieci giorni		4.900.000	10.345	86	12	1	1
		Dopo dodici giorni, come nella cavia n. 1.					
Nello shock		4.870.000	7.935	94	4	1	1
24 ore dopo		4.840.000	14.000	88	10	1	1
Dopo vari giorni		5.000.000	6.555	77	19	2	2

Il sangue delle cavie anafilattizzate con lo stesso loro siero, fa notare:

1.^o Una leggera diminuzione dei globuli rossi: tale ipoglobulia si rende più evidente nel periodo dello shock a 24 ore dopo, benchè vi sia una certa diminuzione dei rossi anche alla fine del periodo di maturazione; persiste nel periodo dello shock e diventa ancora più forte 24 ore dopo.

3.^o Tale leucocitosi si accompagna costantemente a polinucleosi.

4.^o Non si notano altre alterazioni degne di nota ed il sangue dopo vari giorni torna nelle condizioni normali.

Settima serie d'esperienze: isoanafilassi

Cavia n. 1 peso gr. 185

Stato della cavia		Emometria		Formula leucocitaria			
		C. R.	C. B.	Polin.	Linf.	G. M.	Eos.
Normale	1. Esame	4.990.000	3.450	73	22	4	1
	2. Esame	4.750.000	4.485	75	23	1	1
S'inietta nel peritoneo cmc. 0,20 di siero di sangue di un'altra cavia.							
Undici giorni dopo		5.000.000	13.000	83	15	1	1
Dodici giorni dopo la prima iniezione si fa la seconda di cmc. 0,40; si ha forte agitazione.							
Nello shock		4.800.000	14.140	79	18	2	1
24 ore dopo non si		può far l'esame di sangue, perchè la cavia è morta.					

Cavia n. 2 peso gr. 205

Normale	1. Esame	4.000.000	3.450	70	25	3	2
	2. Esame	4.150.000	3.795	75	22	2	1
Prima iniezione come sopra.							
Undici giorni dopo		4.800.000	13.150	79	16	3	2
Dopo dodici giorni ecc. come sopra.							
Nello shock la cavia muore.							

Cavia n. 3 peso gr. 400

Normale	1. Esame	5.300.000	6.550	72	25	2	1
	2. Esame	5.500.000	6.210	77	20	2	1
S'inietta nel peritoneo ecc. vedi cavia n. 1.							
Undici giorni dopo		5.400.000	13.795	86	12	1	1
Dodici giorni dopo ecc. vedi cavia n. 1.							
Nello shock		5.600.000	14.475	88	10	1	1
24 ore dopo		5.500.000	14.140	86	12	1	1
Dopo varii giorni		5.200.000	6.000	73	24	1	2

Cavia n. 4 peso gr. 450

Normale	1. Esame	5.150.000	6.210	76	20	2	2
	2. Esame	5.300.000	6.555	78	20	1	1
S'inietta nel peritoneo, come sopra.							
Undici giorni dopo		5.350.000	13.000	84	14	1	1
Dodici giorni dopo ecc: come sopra.							
Nello shock		5.500.000	14.000	88	10	1	1
24 ore dopo		5.400.000	14.345	88	9	2	1
Dopo varii giorni.		5.300.000	6.210	75	23	1	1

Il sangue delle cavie anafilattizzate con il siero di altre cavie fa rilevare:

1.^o Una sensibile leucocitosi evidente alla fine del periodo di maturazione, e più nel periodo dello shock e 24 ore dopo.

2.^o La leucocitosi é a carico dei polinucleati.

3.^o Non vi sono altre alterazioni degne di nota: il sangue torna al normale dopo vari giorni.

Dal Complesso di tutte queste mie ricerche si rileva prima di ogni altro, che il sangue negli stati anafilattici non gravi, quali noi abbiamo provocato, subisce delle modificazioni importanti. Tali alterazioni si verificano tanto nell'anafilassi determinata da ovoalbumina, che in quella provocata per l'uso dei vari sieri, quanto ancora nell'anafilassi passiva.

Si ha soprattutto una leucocitosi, la quale è evidentissima nel periodo dello shock anafilattico, e si continua anche 24 ore dopo. Però tale fenomeno si comincia a determinare, come risulta dalle mie precise ricerche, già fin dalla fine del periodo di maturazione. Questo aumento di leucociti è per lo più a carico dei polinucleati neutrofilii, e solo a volte vi è anche aumento di polinucleati eosinofili; e soltanto nell'anafilassi con siero di montone si ha egualmente leucocitosi, però con marcata linfocitosi.

Quale la spiegazione di questi fatti da me osservati?

Premetto che i pochi autori che hanno riscontrato leucopenia, hanno provocato una anafilassi grave. Si sono trovati perciò in condizioni tutt'affatto diverse dalle mie; e, a mio modo di vedere, tali da non prestarsi ad uno studio accurato ed esatto dalle alterazioni ematologiche.

L'anafilassia oggi viene interpretata da alcuni (RICHERT, FRIEDBERGER, BESREDKA, NICOLLE, ecc.) come un fenomeno tossico dovuto ad un veleno che si forma nell'organismo in seguito alla introduzione dell'antigene. Si avrebbe dapprima la tossogenina, la quale impiegherebbe a formarsi un periodo di tempo corrispondente al periodo di maturazione. In secondo tempo, somministrando lo stesso antigene, si formerebbe la apotossina, alla quale sarebbero dovuti i fenomeni anafilattici. Questa apotossina si combinerebbe, secondo alcuni autori, con il complemento aumentando di tossicità.

Si tratterebbe perciò secondo questa spiegazione di un vero e proprio processo tossico.

Ora è possibile avere nei processi tossici anafilattici una leucocitosi con polinucleosi?

Riportiamoci per un momento a quanto succede nelle intossicazioni di origine batterica. Anche qui si ha una

iperleucocitosi polinucleare, e la massima parte degli Autori spiegano questo reperto ematologico con la teoria di EHRLICK e METCHNIKOFF, secondo cui tale aumento di polinucleati sarebbe dovuto all'azione chemiotattica positiva delle tossine batteriche. Ora se è vero che lo shock anafilattico è un fenomeno tossico dovuto ad un veleno che si forma nell'organismo in seguito all'introduzione dell'antigene, noi nell'anafilassi ci troviamo di fronte ad un'altra intossicazione, di natura diversa da quella batterica, ma pur sempre intossicazione: e per spiegarci la leucocitosi con polinucleosi, possiamo invocare la stessa teoria di EHRLICK e METCHNIKOFF. D'altronde lo stesso reperto ematologico, dopo accurate ricerche fatte in questo Istituto da CONSOLI e MONTANO, si è trovato nelle cavie intossicate con indolo, fenolo, cresolo, acetone ecc.: ciò che dimostra che non è l'origine o la natura della tossina, quella che dà l'alterazione dei globuli bianchi, ma unicamente e semplicemente la tossina, in quanto è veleno che tende a fissarsi sugli elementi cellulari e a disgregarli. E' a questo l'organismo animale reagisce con un'iperproduzione di leucociti, i quali dal midollo osseo penetrano nel sangue, qui attirati dall'azione chemiotattica positiva delle stesse tossine. Perciò la quantità maggiore o minore dei leucociti neutrofili nelle intossicazioni di spiega con le variazioni quantitative delle sostanze chemiotattiche circolanti nel sangue.

La ragione poi per cui la maggior parte delle leucocitosi nelle intossicazioni sono costituite da polinucleati neutrofili e non dai linfociti, si deve al fatto che i polinucleati sono dotati di una maggiore sensibilità chemiotattica, e possiedono inoltre movimenti più attivi.

Perchè poi nel corso della leucocitosi passano in generale nel circolo molti leucociti granulosi adulti e non i mielociti? Perchè questi, essendo elementi più giovani, hanno meno sviluppato la sensibilità chemiotattica.

Adunque lo stesso meccanismo di chemiotassi possiamo invocare per spiegare le leucocitosi con polinucleosi negli stati anafilattici lievi da noi provocati. Questa sostanza tossica che si forma nello stato anafilattico, si chiami essa apotossina di RICHER o anafilotossina di FRIEDBERGER, spiegherebbe un'azione chemiotattica sui globuli bianchi, al pari delle tossine batteriche o dell'indolo, fenolo cresolo ecc.: i polinucleati neutrofili, più attivi e dotati di maggiore sensibilità chemiotattica fuoriescono dal midollo osseo ed invadono il circolo.

La leucocitosi si comincia ad avere anche alla fine del periodo di maturazione; e questo fatto possiamo spiegarlo o ammettendo che in questo periodo si incomincia già,

per la presenza e l'azione della tossigenina, a determinarsi uno stato d'intossicazione, oppure che l'apotosina si sia già incominciata a formare, ma che non dà ancora lo shock, perchè non si è fino a questo momento fissata al complemento, aumentando di tossicità. Con la prima ipotesi si verrebbe implicitamente ad ammettere che la tossigenina di RICHER non è così innocua come l'Illustre Autore vorrebbe.

La marcata eosinofilia, che a volte ho riscontrata, sarebbe da attribuire ad una più forte intossicazione anafilattica, e quindi ad una iperattività del midollo osseo. Lo stesso si potrebbe ripetere forse, per la spiccata linfocitosi riscontrata solo nell'anafilassi col siero di montone.

D'altra parte, pur emettendo la teoria fisico-chimica accettata dallo SCHULE ed emessa da SACHS, RITZ, WEIL, WOLF, BORDET e GENGOU, cioè la teoria che ammette alterazioni fisico-chimiche del sangue determinatesi per la combinazione tra antigene ed anticorpo, si può egualmente spiegare la leucocitosi negli stati anafilattici da noi osservata. Infatti in seguito a tali combinazioni si hanno turbamenti nella costituzione fisico-chimica del sangue con fissazione di qualche speciale sostanza, per cui si determina una reazione degli organi emopoietici analoga a quella che ci produce negli stati tossici. Quindi, anche ammettendo questa seconda ipotesi per la spiegazione dei fenomeni anafilattici, noi possiamo renderci conto della leucitosi da noi osservata.

In quanto poi al fatto che altri sperimentatori hanno riscontrato negli stati anafilattici diminuzione anziché aumento di corpuscoli bianchi, faccio notare che gli stati anafilattici da quegli Autori provocati sono stati sempre gravi, e la cavia moriva nello shock anafilattico, mentre io ho provocato shock anafilattici lievi per poter rilevare le modificazioni della crasi sanguigna ventiquattro ore dopo lo scoppio dei fenomeni anafilattici.

Ora riportandoci ad una legge di patologia generale circa l'intensità degli stimoli, possiamo renderci pienamente ragione di questa differenza quantitativa tra i risultati delle mie ricerche e quelli delle altre che mi hanno preceduto. E questa legge suona così :

« Sotto stimoli di leggera intensità gli organi, o meglio le cellule di ciascun organo, aumentano le loro attività funzionali, mentre con il progressivo aumento dell'intensità degli stimoli diminuisce corrispondentemente l'attività funzionale di ciascuna cellula, fino ad aversi completa soppressione d'ogni funzione e quindi morte della cellula, quando l'intensità dello stimolo è tale da scuol-

« tere e distruggere rapidamente l'architettura molecolare « del protoplasma, da cui dipende essenzialmente ogni processo vitale » (LUSTIG).

In base a questa legge dunque, la leucopenia riscontrata dagli altri autori si spiega per uno stato di diminuita funzione degli apparecchi ematopoietici, seguita alla forte intossicazione, o, secondo l'altra teoria, al forte disequilibrio nella costituzione fisico-chimica del sangue, provocati dal grave shock anafilattico.

Del resto aggiungo che le alterazioni ematologiche da me sperimentalmente riscontrate, sono le identiche che il DE RENZI e la Sua scuola hanno rilevato nella cuti-reazione alla tubercolina. Questi infatti, praticando l'esame ematologico prima e dopo della cuti-reazione, hanno notato, allorché si tratta di infermi con lesioni tubercolari in atto, una evidente reazione leucocitaria; di modo che, mentre la reazione locale, nell'innesto cutaneo con tubercolina, si verifica tanto in individui con tubercolosi attiva, quanto in individui con tubercolosi latente o progressa, la reazione leucocitaria invece si verifica, allorché si pratica la cuti-reazione, soltanto quando si tratta di tubercolosi in atto. In tal modo grande diventa l'importanza di questa reperto, non soltanto dal punto di vista diagnostico e clinico, ma anche per l'interpretazione da dare all'aumento leucocitario, giacché, contrariamente alle opinioni prevalenti, la cuti-reazione dovrebbe interpretarsi come un fenomeno anafilattico generale e non come una anafilassi locale.

Nel nostro Istituto l'Illustre Maestro Prof. SENISE dà gran valore alla reazione leucocitaria nelle prove della cuti-reazione, e sistematicamente vien praticato l'esame ematologico negli infermi nei quali è necessaria la cuti-reazione

*
* *

Conclusioni generali

Negli stati anafilattici non gravi da noi provocati con l'ovoalbumina, il siero di montone, il siero di cavallo, l'autosiero e l'isosiero, nonchè nell'anafilassi passiva si notano i seguenti fatti:

1. Nessuna sensibile alterazione dei globuli rossi.
2. Nei primi giorni del periodo di maturazione, che precede lo shock anafilattico, non si hanno modificazioni apprezzabili di leucociti.
3. Negli ultimi giorni invece dello stesso periodo si ha una spiccata leucocitosi con polinucleosi.

4. Nello shock anafilattico si ha la più spiccata leucocitosi cou polinucleosi, e a volte anche eosinofilia e linfocitosi.

5. Tale leucocitosi attiva persiste anche 24 ore dopo.

6. Scompare in seguito, perchè dopo molti giorni il sangue ritorna al normale.

7. La spiegazione di tali fatti si deve ricercare in un processo di chemiotassi attiva determinata, o in seguito ad una intossicazione da anafilassi, secondo la teoria di RICHET, BESRECKA, CICOLLE, FRIEDBERGER, oppure, volendo accettare il modo di vedere di SACHS e RITZ, WELL, WOLFF, BORDET e GENGOU accettato anche dallo SCHULAE, il disquilibrio della costituzione fisico-chimica del sangue da essi ammesso, determinerebbe una reazione leucocitaria da parte degli apparecchi emopoietici.

8. Tale reazione leucocitaria si verifica anche nel periodo di maturazione, perchè, secondo noi, già è in atto uno stimolo anormale per la presenza e l'azione sull'organismo della tossogenina di RICHET: e ciò dimostrerebbe un fatto nuovo nuovo, e precisamente, che la tossogenina di RICHET non è indifferente per la crisi sanguigna. Ovvero, pur non ammettendo la teoria di RICHET ecc. la iperleucocitosi polinucleare sarebbe la ripercussione sugli apparecchi emopoietici di un disquilibrio incipiente nella costituzione fisico-chimica del sangue.

9. Tali alterazioni leucocitarie sono identiche a quelle che si determinano negli infermi con tubercolosi attiva, in seguito alla prova della cuti-reazione con la tubercolina; ciò che proverebbe che tale specifica reazione rientra nei processi di anafilassi generale.

10. La leucopenia riscontrata da vari autori in stati anafilattici gravi si spiega colla diminuita funzione degli apparecchi emopoietici determinata dalla notevole intensità degli stimoli tossici in tali casi.

*
**

All' Illustre Maestro, Senatore Prof. SENISE, Direttore dell' Istituto, la mia devota riconoscenza per avermi permesso di lavorare nel suo Istituto, e al suo valoroso Aiuto, Prof. BUCCO, i miei ringraziamenti vivissimi per la guida ed i consigli datimi durante le ricerche.



LETTERATURA

- FRIEDBERGER — Sulla natura e sul significato della anafilassi. « Pathologica, 1910 ».
- SGOTT — L'anafilassi del coniglio. « Journ. of Path. A. Bact. 1910, Vol. 15° ».
- KRAUSS — Argomenti contro la teoria di FRIEDBERGER sulla anafilassi. « Zeit. f. Immf. 1911, Vol. 8° ».
- SACERDOTTI — Anafilassi, leucociti, piastrine. « Arch. per le scienze mediche, 1911, Vol. XXXV ».
- FRIEDBERGER e CASTELLI — Sull'anafilassi. « Is. Immf. 1911, Volume 6° ».
- ORSINI — Sull'anafilassi. « Biochimica e Ter., anno I, fas. XII ».
- PFEIFFER e MITA — Per la conoscenza della anafilassi da albumina. « Is. f. Immof. 1910, Vol. 6° ».
- SEGALE — Controlli sperimentali alla ipo.esi di BESREDKA sul meccanismo del processo anafilattico. « Pathologica, 1911 ».
- GURRINI — Sulla fisiopatologia dello shock anafilattico. « Pathologica, 1911 ».
- DOERR — Sull'anafilassi. « Wiener Klinische Wochens. 1912 ».
- BIEDL und KRAUSS — Ueber passive anaphilassie. « Bulletin Fasteur, a. 1909-1910-1911 1912 ».
- LUSTIG — Patologia generale, Vol. I.
- CONSOLI e MONTANO — Le alterazioni del sangue nelle intossicazioni. Ricerche sperimentali. « Giornale Intern. 1910 ».





