



ISTITUTO D'ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA.

RICERCHE SULLE ALTERAZIONI DEL FEGATO

NELLA

INFEZIONE DA MALARIA

DEL DOTT. GIUSEPPE GUARNIERI

Estratto dagli Atti della R. Accademia Medica di Roma,

Anno XIII 1886-87, serie II, col. III.

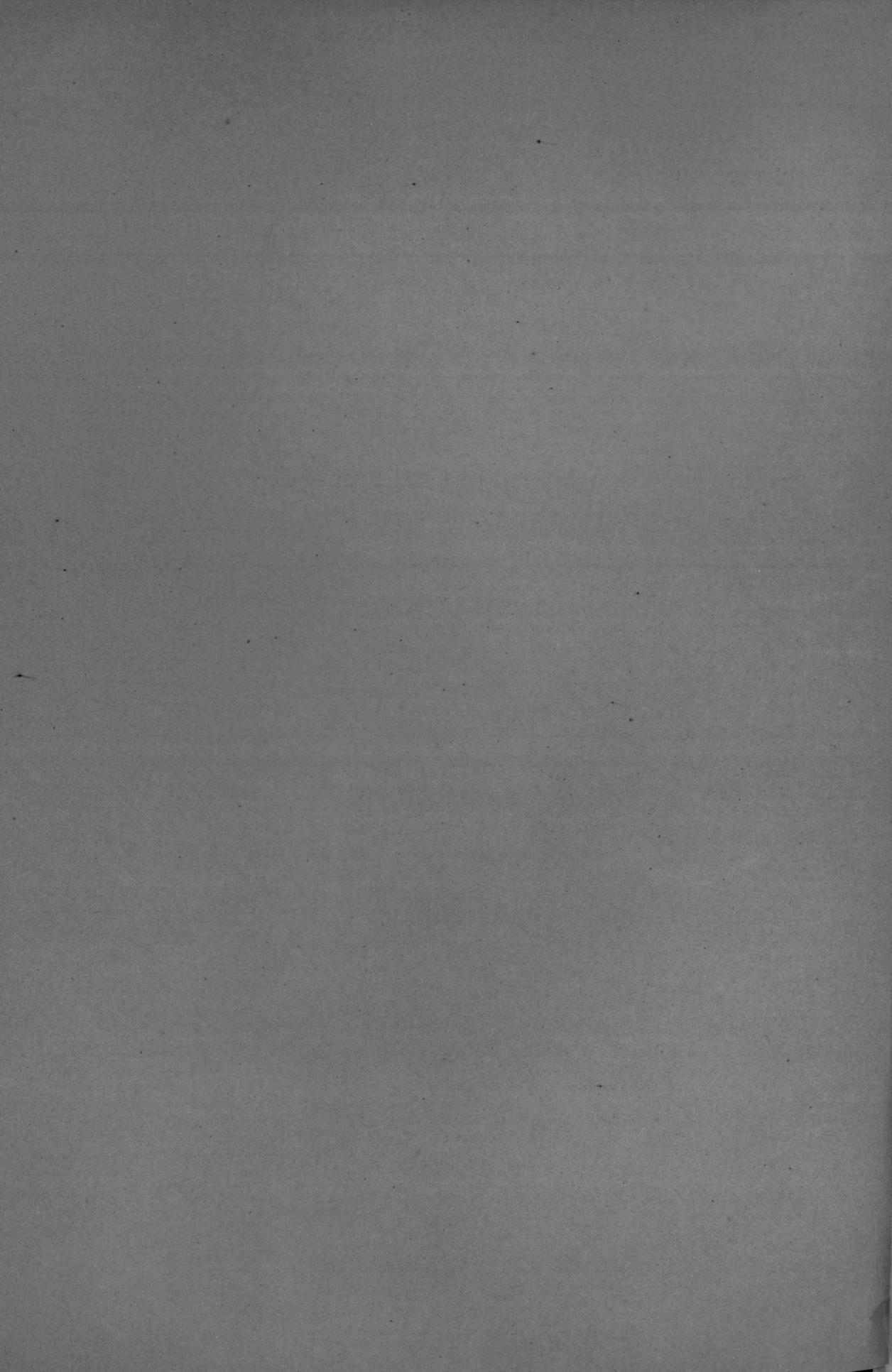


ROMA

TIPOGRAFIA FRATELLI CENTENARI

Via delle Coppelle, 35

1887



ISTITUTO D'ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA.

RICERCHE SULLE ALTERAZIONI DEL FEGATO

NELLA

INFEZIONE DA MALARIA

DEL DOTT. GIUSEPPE GUARNIERI

*Estratto dagli Atti della R. Accademia Medica di Roma,
Anno XIII 1886-87, serie II, vol. III.*



ROMA

TIPOGRAFIA FRATELLI CENTENARI

Via delle Coppelle, 35

1887



RICERCHE SULLE ALTERAZIONI DEL FEGATO

NELLA
INFEZIONE DA MALARIA

—
Dott. GIUSEPPE GUARNIERI.
—

Mi son proposto, avendo l'agio qui in Roma di disporre di ricco materiale, di studiare le alterazioni dei vari organi nella infezione da malaria sì acuta che cronica: dappoichè la letteratura medica non possiede che pochi lavori su questo argomento, ed eseguiti senza le risorse della tecnica moderna e le conoscenze ultime sulla patogenesi ed etiologia di questo morbo. Da qualche tempo ho già impresso questo lavoro, ed ora posso esporre in questa prima nota i risultati delle mie ricerche sulle alterazioni malariche del fegato.¹

Da molto tempo è noto che il fegato per l' infezione malarica soggiace a gravi alterazioni. Fin dal secolo passato, il Lancisi ² notò che alcuni organi, e fra questi il fegato, si mostrano di color nero o nerastro nelle gravi infezioni da malaria. Frerichs ³ nel suo trattato delle malattie del fegato descrive la presenza di masse pigmentarie nei vasi epatici tenute insieme da una sostanza ialina, e nel capitolo della etiologia dell'epatite interstiziale, fa notare come cinque casi della sua statistica fossero preceduti da prolungata infezione malarica. Salvatore Tommasi ⁴ richiama più tardi l'attenzione sopra tre casi di cirrosi epatica in seguito a ripetuti accessi di gravi febbri da malaria per lo spazio di molti anni. Il Lançereaux ⁵ descrive addirittura

¹ Una nota preventiva fu pubblicata nel Bull. della R. Acc. Medica, aprile 1886.

² LANCISI, *De noxis paludum effluviis eorumque remediis*. Romae, 1727.

³ FRERICHS, *Klinik der Leberkrankheiten* (1861).

⁴ S. TOMMASI, Morgagni anno VIII.

⁵ LANÇEREAUX, *Atlas d'Anatomie Pathologique*. Paris. 1871.

la cirrosi palustre caratterizzata per l'aspetto liscio e poco granuloso della superficie del fegato e l'aumento di volume di quest'organo senza atrofia consuntiva. Tommasi-Crudeli¹ in una sua memoria intitolata: *Di alcuni effetti delle embolie di pigmento nel corso della melanemia ecc.*, richiama l'attenzione sulla stasi capillare che si riscontra nel fegato per l'infezione malarica, e fa notare che spesso nella melanemia si ha un'iperplasia del tessuto connettivo interstiziale poco abbondante, specialmente nelle parti dello stroma circostanti ai piccoli vasi interlobulari, ed in un caso l'epatite interstiziale cronica sorpassando questi limiti aveva determinata una vera cirrosi del fegato. Kelsch e Kiener² che studiarono lungamente l'infezione malarica, descrissero col nome di *iperemia flemmasica palustre del fegato* una iperemia intensa e generale di quest'organo, con proliferazione endoteliale dei capillari, accumulo in questi di leucociti sovente melaniferi; dall'altra parte ipertrofia ed iperplasia delle cellule epatiche. Nella *epatite parenchimatosa miliarica*, caratterizzata macroscopicamente da una superficie di taglio cosparsa di granulazioni giallastre più o meno salienti sovra un fondo iperemico, osservarono che trabecole di calibro ineguale, costituite da cellule epatiche proliferanti, ed una rete di capillari ricca di leucociti e di cellule endoteliali, in via pur esse di proliferazione, compongono le granulazioni: mentre le parti brune, iperemizzate, intermedie, sono formate da capillari dilatati con pareti ispessite comprimenti cellule epatiche grossolanamente granulose. Essi stabiliscono infine per carattere della *infiammazione (cronica nodulare) parenchimatosa* un processo che avendo per punto di partenza le cellule epiteliali, finisce da una parte con la formazione di masse epiteliali iperplastiche rammollentisi alla maniera di un ascesso, e dall'altra parte con la formazione di un tessuto congiuntivo embrionario. Il quale ultimo si formerebbe a detta degli autori, per trasformazione embrionale delle cellule epatiche medesime. Per l'epatite parenchimatosa le trabecole dei lobuli per iperplasia delle cellule epiteliali ingrandiscono, le pareti finiscono con fondersi per compressione, le giovani cellule si trovano libere in mezzo ad un plasma ialino e si accomodano alle condizioni fisiologiche loro imposte dal nuovo mezzo. Spogliate dal protoplasma ghiandolare si comportano come cellule embrionali, e più tardi quando il plasma ialino si organizza in fasci fibrosi esse si dispongono sulla superficie di questi fasci in forma di cellule endoteliali (!!).

¹ TOMMASI-CRUDELI, Rivista clinica di Bologna, 1873.

² KELSCH e KIENER, Archives de Physiologie, 1878-79.

Il Laveran¹ parla solamente di due casi di gravi lesioni del fegato per infezione malarica in due arabi che non avevano fatto mai uso di bevande alcoliche. Praticati degli esami istologici ha riscontrato in essi null'altro che la *particolarità della cirrosi volgare*.

Tutti i trattati di anatomia patologica e di patologia speciale medica, anche i più recenti, tacciono tutti quasi completamente sulla istologia patologica del fegato nelle infezioni da malaria.

Nel corso di molti anni si sono accumulati in questo laboratorio parecchi preparati di fegato in casi di malaria acuta e di malaria cronica. La maggior parte sono stati raccolti antecedentemente alla mia presenza nell'Istituto e conservati in alcool dove hanno dimorato lunghissimo tempo: altri recentemente dal prof. Marchiafava, ed alcuni da me e preparati in diversi liquidi conservatori.

Piccoli pezzi di 4 o 5 c. c. furono messi in alcool ordinario e dopo un giorno conservati in alcool a 90°, altri nel liquido di Flemming un poco modificato nelle proporzioni (soluzione di acido cromico 1 % parti 20, soluzione di acido osmico 2 % parti 3. Acido acetico glaciale parti 1).

Per la elasticità che acquistano i tessuti ho adoperata con molti vantaggi anche una miscela osmiobicromica, perchè ho potuto così ottenere delle sezioni molto sottili. Altri pezzi furono preparati nel liquido del Kleinemberg e nel liquido di Muller. Quest'ultimo riesce poco utile.

Le sezioni furono in gran parte eseguite a mano volante ed anche al microtomo previa inclusione in paraffina e molto meglio in celloidina.

Tra le sostanze coloranti oltrechè del carminio boracico, litico, alluminoso, mi son servito di una soluzione di ematosilina ed eosina acetica (Ematosilina 1 a 2, alcool 5, glicerina 5, acqua 30, acido acetico 2, eosina 1). I preparati vi rimangono immersi da 20 minuti a qualche ora, sono quindi lavati in acqua di fonte: per esempio, nell'acqua Pia-Marcia ricca di sali di calce, od in una tenuissima soluzione di acetato di rame. Dopo 30-60 minuti oltre la tinta rossa generale dell'eosina, ne apparisce una bleu fosca dell'ematosilina che colpisce specialmente i nuclei. Queste preparazioni vanno conservate all'oscuro.

Mi è stata molto utile una soluzione di bleu di metilene preparata sempre nel momento dell'adoperarla con l'aggiungere goccia a goccia in acqua distillata di reazione neutra una soluzione satura di bleu di metilene in alcool etilico a 97° pur esso perfettamente neutro, fino a che il liquido raggiunga una colorazione turchina intensa ma perfettamente trasparente.² Le sezioni vengono in esso immerse e tenute alla stufa a 30°-37° per 12, 24 ore e poscia lavate in acqua distillata in alcool, rischiarate in olio

¹ *Traité des fièvres palustres*. 1881.

² Questa soluzione è quella che pressappoco propone il Gaffky per la dimostrazione nei tessuti dei bacilli del tifo. *Mittheilungen ans dem Kaiserlichen Gesundheitsamte*, 2, Bd. 1884.

di garofani e chiuse in xilol e balsamo del Canada. Per lo studio della moltiplicazione cellulare ho adoperato la soluzione di safranina di Pfitzner ¹ e molto meglio una soluzione di questa in acqua di anilina: come pure mi ha servito molto bene il noto metodo di colorazione adoperato dal Bizzozzero per lo studio delle produzioni leucemiche secondarie. ²

I. — Alterazioni del fegato nella infezione acuta da malaria.

Le alterazioni del fegato nella malaria acuta le ho studiate in dodici casi di decessi per febbri perniciose. In quattro soli di essi i pezzi sono indurati in liquido di Flemming-Kleinemberg, ecc. mentre gli altri sono conservati solamente in alcool dove alcuni hanno dimorato lunghissimo tempo. Tralascio, per amore di brevità, le note anamnestiche di ciascuno ed i reperti necroscopici, solo mi riservo di richiamarne, nel seguito della esposizione, qualche cenno di quelli che sono per talune note speciali degni di menzione.

Premetto però solo brevemente la descrizione dell'aspetto caratteristico che assume il fegato negli individui morti per infezione acuta da malaria. In cosiffatti casi si trova il fegato aumentato di volume con la capsula tesa, e dove si pratici su di essa un'incisione i bordi si aprono a guisa di labbra. La superficie di taglio è liscia lucente: dalle vene sgorga sangue nerastro alle volte piceo. La consistenza e resistenza dell'organo diminuite; mentre invece alcune volte sono uguali alle normali o anche accresciute, come sovente accade in persone da lungo tempo sofferenti da infezioni da malaria con alterazioni croniche del fegato e colte successivamente da un accesso acutissimo e letale. Ma la cosa più caratteristica è il colorito del viscere che dipende dalla maggiore o minore quantità di pigmento raccolto nel sangue e nel parenchima dell'organo; e spesso il fegato assume un aspetto precisamente ardesiaco per la enorme quantità di pigmento in esso accumulato (fegato melanemico).

All'esame microscopico servendosi solo degli ingrandimenti più comuni (4. 7 Hartnack) si osserva già come le sottili sezioni di quest'organo abbiano acquistato un aspetto diverso dal normale. Difatti le colonne delle cellule epatiche nel lobulo presentano un decorso più tortuoso ed i capillari irregolarmente dilatati, contengono elementi cellulari carichi più o meno di pigmento melanemico che si riconoscono per cellule bianche, mentre propor-

¹ Morphol. Jahrbuch. Bd. VII. p. 289.

² Gazzetta degli ospedali, 1884, n° 96.

zionatamente i globuli rossi sono molto scarsi. Il pigmento e le cellule pigmentifere si ritrovano anche nelle grosse sezioni della vena delle porte in grandissima quantità ma meno nelle arterie e nelle vene sovraepatiche specialmente. E così pure si ritrova nel tessuto perilobulare, nell'avventizia dei vasi, e negli interstizi linfatici degli spazi triangolari, che nella maggior parte dei casi non appaiono altrimenti alterati, ove si eccettui questo anormale deposito di zolle di pigmento, e la distensione delle diramazioni di tutti i vasi sanguigni, i quali si rinvengono alcune volte specie i vasi portali così dilatati da raggiungere una grandezza anche doppia del normale.

Un altro fatto che spesso si può anche osservare a piccolo ingrandimento è la necrosi alla quale possono andare incontro per l'infezione malarica acuta parti più o meno estese del parenchima epatico. Il più delle volte si rinviene limitata a gruppi di alcuni elementi cellulari, ma può essere estesa a porzioni cospicue e pur anco ad un lobulo intero od a più lobuli presi insieme.

Le cose adunque che più colpiscono alla prima osservazione microscopica sono: da una parte l'accumulo di elementi carichi di pigmento nei capillari dilatati, e dall'altra la serie delle cellule epatiche sformate e compresse con zone più o meno estese di necrosi. Il nesso e la dipendenza che esiste fra l'un fatto e l'altro vien dimostrato viemaggiormente ove si approfondiscano le ricerche servendosi di preparati adatti e delle lenti più perfezionate. In tal modo si possono osservare molte altre particolarità istologiche atte ad apportar luce alla fisio-patologia della infezione malarica, ma più specialmente ad interpretare le diverse forme e gradi di alterazione che si riscontrano nel fegato degli individui affetti da malaria cronica.

Osservando preparati con lenti ad immersione omogenea ($\frac{1^\circ}{12}$ - $\frac{1^\circ}{18}$ Zeiss.) si nota come alcuni degli scarsi globuli rossi contengono un corpicciuolo colorato intensamente rotondeggiante od a guisa di un cerchietto spesso con un granulo di pigmento nel centro. Altre volte invece in un medesimo globulo i corpicciuoli sono in numero di 4-5 o più aggruppati addosso ad un cumulo di granulazioni pigmentarie o disposte attorno di esso regolarmente a guisa dei petali di un fiore di margherita. Questi corpicciuoli si riconoscono per i così detti *plasmodi della malaria*, alcuni colpiti nel momento della moltiplicazione per segmentazione. Però dei pochi globuli rossi sorpresi nei capillari del fegato nella febbre pernicioso, solo alcuni contengono questi corpicciuoli, ed anzi vi sono dei casi nei quali si rinvengono così raramente che bisogna studiare molte preparazioni prima di ritrovarne qualcuno: mentre è sorprendente il fatto che nello stesso tempo nel rispettivo cervello spesso

vi si rinvengono in numero cospicuo. E specialmente ricordo un caso da lungo tempo dimorante nel laboratorio, nel quale solo due o tre volte ho trovato nel fegato globuli rossi con evidenti plasmodi alcuni con pigmento, mentre i vasi cerebrali ne contenevano una quantità enorme, come una iniezione completa nella rete capillare della corteccia di corpicciuoli colorantisi con la vesuvina, con il turchino di metilene, ecc., senza alcuna traccia di granulazioni nere. E qui è da notare il fatto da me sempre riscontrato nei casi presi a studiare, che cioè nel fegato costantemente si rinvengono forme libere con pigmento o corpi pigmentati contenuti dalle cellule bianche, anche in quei casi nei quali non se ne ha punto nè nel sangue circolante nè nei vasi della corteccia cerebrale, sebbene il pigmento e nel fegato e nella milza sia a volte scarso e rivelabile solo ad un esame microscopico accurato. Accanto ai globuli rossi così alterati in ciascun caso di pernicioso, ove più ove meno, anche in quelli a decorso rapidissimo, si rinvennero sempre globuli rossi nucleati, alcuni in evidente cariocinesi, nel protoplasma delle quali giovani emazie, per quante ricerche io abbia fatte, non ho mai rinvenuti plasmodi.

I globuli rossi nucleati, a volte così numerosi nei capillari del fegato, dimostrano senza dubbio, come hanno già notato Marchiafava e Celli nel sangue circolante dei convalescenti, una rigenerazione rigogliosa di corpuscoli sanguigni conseguente a distruzioni pregresse per accessi malarici antecedenti all'attacco finale: nè si saprebbe nella maggior parte dei casi spiegare la quantità veramente cospicua di giovani emazie nucleate, in altro modo come, per esempio, in un individuo in cui la morte seguì dopo sei ore dall'inizio dell'accesso, nel quale erano in numero maggiore di quelle adulte e sprovviste di nucleo.

Oltre ai suddescritti elementi, come abbiamo già detto, i capillari dei lobuli epatici nella pernicioso, ove più ove meno, ma sempre in grandissimo numero, contengono delle cellule pigmentifere agglomerate insieme che il più delle volte otturano completamente il lume dei vasi. Questi elementi in taluni casi occupano tutta intera la rete raggiata dei capillari epatici e solo fra i rari interstizi si rinvengono pochi leucociti e pochi globuli rossi. Nella scorsa estate ho potuto eseguire l'autopsia in un caso di pernicioso acutissima, in cui si ha un esempio classico di questo fatto.

Un individuo vien trasportato all'ospedale accompagnato da una guardia di città, la quale racconta di averlo trovato giacente sulla via fuori porta S. Lorenzo. L'esame microscopico dimostra nei globuli rossi un enorme numero di plasmodi, alcuni con pigmento. In meno di un'ora muore.

AUTOPSIA — Cadavere di uomo robusto - Nutrizione generale buonissima - Colore

della pelle giallo lurida - Leggera tinta itterica della congiuntiva - Nel seno longitudinale sangue disciolto, piceo.

Cervello - Sostanza bianca punteggiata, sostanza grigia (circonvoluzioni) color rosaplumbeo.

Torace. — Leggera aderenza del polmone sinistro, leggero enfisema interstiziale nel lembo sovrapericardico. Nel ventricolo sinistro del cuore un grumo cruoroso, nulla di notevole nel miocardio nè negli apparecchi valvolari - Polmoni amendue con leggiera congestione, edematosi.

Addome. — Milza lung. 24 c. larg. 13 c., polpa mollissima - violaceo oscura - Reni di forma e volume normali - Fegato aumentato di volume, capsula tesa, la superficie di taglio di color lavagna, dai vasi fuori-esce sangue nerastro - Intestino - chiazze iperemiche dell'ultimo tratto dell'ileo - follicoli solitari un poco tumefatti.

All'esame microscopico nel fegato si rinvengono pochi globuli rossi, molti nucleati rarissimi contenenti plasmodi, mentre quasi tutti i capillari sono completamente riempiti da cellule bianche pigmentifere. La maggior parte di questi elementi sono provvisti di un nucleo polimorfo, solo raramente sono polinucleate e posseggono una ricca massa protoplasmatica, talmentechè alle volte sono capaci da soli di obliterare completamente il lume di un vase. Queste proprietà morfologiche ho studiato in preparati a fresco della polpa epatica, in succo della stessa polpa disseccata su copri-oggetti e nelle sezioni eseguite su pezzi induriti.

Grattugiando la superficie di taglio di fegati melanemici con la punta di un coltello e diluendo la poltiglia con la soluzione 0,75 /₁₀₀ di cloruro di sodio spesso ci riesce ad avere isolate queste cellule cariche di zolle brune con il protoplasma sovente vacualizzato, le quali inoltre contengono dei corpi molto rifrangenti, che alla lor volta posseggono pur essi delle granulazioni nere o brunastre. Questi elementi d'ordinario superano in grandezza i più grossi leucociti normali: variano dai 15 μ ai 30 μ ed anche più nel diametro massimo: si noti però che in questi dati micrometrici va tenuto conto della estrema mollezza di questi protoplasmi, i quali, appunto per questa ragione, si distendono sul piano del porta-oggetti.

Nei preparati poi alla Ehrlich-Koch (figura 4) colorati con il bleu di metilene, con il verde di metilene, ecc., tali cellule hanno il nucleo fortemente tinto dalla sostanza colorante e la sua bizzarra struttura appare con maggiore evidenza; mentre nel protoplasma tinto più lievemente, oltre alla massa di pigmento, agli spazi chiari che si riconoscono per vacuoli, ed ai corpi rifrangenti di varia forma che non si sono affatto colorati, a volte si rinvengono uno o raramente più globuli rossi che prendono la loro tinta verde-pallido caratteristica, i quali contengono corpicciuoli colorantisi intensamente provvisti

di granuli neri centrali (figure 3, 4). Come apparisce chiaro, le emazie così incluse di queste cellule contengono dei plasmodi, che alcune volte si sorprendono anche nel periodo della scissione aggruppati attorno ad accumuli pigmentari, la qual cosa del resto era stata già notata nel sangue circolante in casi di pernicioso comatoso, da Marchiafava e Celli ¹.

Questo fatto però è dato osservare abbastanza raramente, mentre quasi tutti gli elementi, come benissimo si vede specialmente nelle sezioni di pezzi induriti (figura 1), hanno il protoplasma carico delle masse ialine, alla maniera di quelli che si osservano nei preparati a fresco, dotate di un forte potere di rifrangenza, incapaci d'imbeverarsi delle materie coloranti o tinte appena tenuamente. Queste masse sono o rotondeggianti o ovalari o globose; misurano da 2 μ a 5 μ e contengono delle granulazioni nere o brune alcune volte in forma di piccoli bastoncini o di esili cristalli; solo raramente ne sono sprovviste.

In questi corpi ialini per la loro grandezza, per la forma, per la presenza in essi del pigmento accumulato a volte nel centro si riconoscono i resti cadaverici di plasmodi ingoiati da queste cellule, le quali possono, come abbiamo visto, assumere così delle dimensioni addirittura gigantesche (figura 3).

Analoga a quanto il Metschnikoff ² ha dimostrato in altre malattie (Eresipela-antrace, ecc.) anche nella malaria i parassiti specifici vengono divorati dai fagociti, i quali per un'azione di digestione endocellulare li trasformano. Le alterazioni, alle quali debbono in conseguenza soggiacere i plasmodi, senza dubbio procedono abbastanza rapidamente, perdendo fra l'altro ben presto la proprietà di assorbire le materie coloranti: e si comprende quindi come non è possibile ritrovare nel fegato d'individui, sezionati necessariamente alcune ore almeno dopo la morte, tutte le diverse gradazioni delle trasformazioni necrobiotiche come sarebbe desiderabile.

Che d'altronde i plasmodi una volta introdotti nel protoplasma dei fagociti sieno con una relativa rapidità alterati e trasformati ha osservato direttamente Marchiafava insieme con Celli ³, i quali hanno avuto la fortuna di assistere nel campo microscopico allo spettacolo meraviglioso di una vera e propria lotta fra questi elementi.

Attorno al nucleo dei fagociti si rinvengono inoltre ammassi di pig-

¹ *Nuove ricerche sull'infezione malarica* (Arch. per le Scienze mediche, v. IX, n. 15).

² *Ueber den Kampf der Zellen gegen Erysipel Kohlen* (Virchow's, Arch. Bd. 105, 2°).

³ *Questi Atti.*

mento nero in zolle grossolane ed informi, che si possono ritrovare anche sui limiti della polpa cellulare adiacente ai corpi ialini assorbiti, nei quali al contrario il pigmento è sempre in finissimi granuli. Questo pigmento libero nel protoplasma di tali cellule è sempre tolto ai plasmodi i quali lo hanno elaborato a spese dell'emoglobina dei globuli rossi da loro distrutti; o che i fagociti lo abbiano raccolto libero nel plasma sanguigno dove era abbandonato dai corpi appena completato il periodo della scissione; o che il pigmento stia ad indicare gli avanzi di plasmodi digeriti, resistendo la melanina più lungamente al potere di digestione endo-cellulare.

Oltre al pigmento, il protoplasma di queste cellule contiene frantumi di globuli rossi (cellule globulifere), che però sono molto più numerose nel midollo delle ossa e nella milza. Ed in fine mi sono incontrato più volte in blocchi di sostanza pigmentata (figura 4) della grandezza di 10-15 μ , punto colorata dove raramente si rinvencono le tracce del nucleo, indubbiamente cellule bianche morte circondate da gruppi di fagociti, i quali tentano d'ingoiare questi ammassi di protoplasma necrotico.

Oltre queste cellule bianche (*leucociti mielogeni*?) con nucleo polimorfo o polinucleare, e ricche di protoplasma, si rinvencono dentro i capillari epatici, in numero assai più limitato, leucociti che hanno dimensioni assai minori e struttura diversa. Sono composti di un sol nucleo rotondeggiante od ovalare, capace di assorbire potentemente le materie coloranti, circondate da un anello di protoplasma scarso. Queste cellule appartenenti alla varietà linfatica delle cellule bianche non contengono mai pigmento nel loro protoplasma.

Anche i vasi sanguigni sono soggetti a profonde alterazioni nella malaria acuta. Le pareti delle grosse diramazioni della porta sono infiltrate in taluni casi da elementi cellulari pigmentiferi, i quali a volta si sorprendono migranti a traverso gli strati della parete medesima, più spesso sono riuniti in piccoli accumuli nell'avventizia e nel connettivo perivascolare. Questi stessi fatti si possono rinvenire anche nelle diramazioni dell'arteria e della vena sopraepatica, sebbene molto più raramente.

Ma quelli che più richiamano l'attenzione sono gli endoteli (figure 1, 2, 3), specialmente quelli dei capillari interlobulari, i quali in ogni caso, ove più ove meno, si presentano in modo caratteristico modificati, e nei casi gravissimi, come in quello del quale abbiamo data la sezione, queste alterazioni diventano universali. Gli endoteli hanno il protoplasma rigonfio sporgente nel lume dei capillari, col nucleo ovalare ingrandito, molto spesso con un evidente elegantissimo gomito cromatico. Nel protoplasma si contengono delle granu-

lazioni nere, spesso in cospicui ammassi disposti con certa regolarità, alcune volte in corrispondenza e vicino alle estremità polari del nucleo ellittico. Questo pigmento spesso vi si ritrova in sottili granelli, altre volte invece in zolle grossolane ed irregolari, come quelle che abbiamo visto nelle cellule bianche pigmentifere anzidescritte. Oltre il pigmento nel protoplasma degli endoteli, si rinvencono dei corpi ialini rotondeggianti o globosi in tutto simili a quelli dei fagociti circolanti. Questi corpi, i quali hanno nel loro centro delle granulazioni nere od ocracee, che non assorbono le materie coloranti e che, anche in questo caso, vanno indubbiamente ritenuti per resti cadaverici di *plasmodi*, si rinvencono in numero di due od anche tre inclusi dal protoplasma degli endoteli, i quali allora acquistano forme svariatissime e divengono, per così dire, panciuti, abolendo così quasi completamente il lume del capillare medesimo. L'endotelio così alterato (figura 4), talora ha abbandonato il suo posto e si rinviene libero nelle cavità dei vasi, nelle vene epatiche ed anche nelle grosse diramazioni della porta, nelle quali, senza dubbio, come si comprende facilmente, viene spinto con il sangue proveniente dalla milza, negli endoteli vasali della quale si osservano alterazioni al tutto simili. E così Marchiafava e Celli riscontrarono spesso, esaminando il sangue circolante tolto dal dito di un febbricitante, cellule endoteliali cariche di pigmento.

Anche alle cellule endoteliali adunque vanno attribuite proprietà fagocitiche nella infezione da malaria, sebbene però tale potere vada eminentemente dato alle cellule bianche mielogene, le quali, su scala assai più vasta, come si è visto, includono e distruggono i plasmodi. Questo reperto poi è perfettamente analogo a quelli sperimentalmente studiati dal Wissocowitsch⁴ con la iniezione di microrganismi nel corpo di animali a sangue caldo, ed a quanto si rinviene negli endoteli del fegato, per esempio, nella endocardite ulcerosa per streptococchi dell'eresipela.

Oltre a ciò pure nella infezione malarica dentro le cellule stellate perivascolari (*Sternzellen-Kupfer*) si rinvencono granulazioni pigmentarie (figure 1, 2, 3), le quali sono sempre molto minute e sottili e propriamente nere, da non confondersi punto con altre granulazioni gialloverdognole, che pur vi si ritrovano, e che si riconoscono simili a quelle contenute dal protoplasma delle circostanti cellule epatiche; le quali granulazioni, eziandio in altre affezioni,

⁴ Ueber die Schicksale der in's Blut injicirten Microorganismen in Körper des Warmblutter (Zeitschr : f. Hygiene, 1886, Erster Band).

sono incluse nelle cellule stellate, per esempio nei fegati itterici⁴ e nell'atrofia cianotica, ecc. Assai più raramente addossate ai piccoli vasi vi sono degli elementi con protoplasma carico di granulazioni che con il bleu di metilene si colorano intensamente, rotonde, regolari, le quali a volta nascondono completamente il nucleo (*Mastzellen-Ehrlich*) e che contengono eziandio delle granulazioni pigmentarie ed in forma di zolle e di granuli. Queste cellule iper-nutrite pigmentifere si rinvergono a volta in piccoli cumuli anche negli spazi linfatici che attorniano i condottini biliari.

Le anzidescritte alterazioni dei vasi sanguigni epatici e del loro contenuto per la infezione malarica sono costantemente accompagnate, ora più ora meno, da alterazioni delle cellule epiteliali ghiandolari.

In primo luogo alcune cellule epatiche hanno perduto il loro aspetto normale, assumendo forme irregolari, il più sovente allungate a foggia di biscotto. Sono spesso ridotte assai di volume, ma si comportano come gli elementi normali di fronte alla materie coloranti. Queste cellule così atrofiche per compressione si possono rinvenire o isolate o in gruppi per tutte le regioni del lobulo, e riesce impossibile lo stabilire una legge per la loro distribuzione.

Un altro fatto che colpisce è che alcuni nuclei appariscono poco più grandi del normale, come un sacco contenente una sostanza omogenea rifrangentissima, la quale non assorbe le diverse materie coloranti proprie della nucleina (per esempio, safranina, turchino di metilene, carminio, ecc.) e si colora invece con la eosina (figure 1, 2). Questa alterazione del nucleo delle cellule epatiche, la quale ordinariamente si osserva nella infezione da malaria, ho ritrovato eziandio in un caso d' infezione tifosa, morto in ottava giornata, ed in un caso di setticoemia in seguito ad erisipela cangrenosa della faccia. Però, più specialmente ho potuto studiare i diversi stadi del processo in un fegato d' un individuo morto per perniziosa comatosa. L'alterazione si inizia in una parte del nucleo, restando il resto in condizioni in apparenza perfettamente normali, come una goccia di sostanza ialina, originatasi probabilmente negli spazi dell'enchilema, la quale ingrandisce respingendo il reticolo cromatico e forse anche il reticolo protoplasmatico verso la membrana nucleare. Talchè si ritrovano sovente dei nuclei perfettamente scolorati omogenei, o finamente granulosi, contornati da una sottile zona reticolata cromatica ricoperta alla sua volta dalla membrana nucleare.

⁴ ASCH., *Ueber die Ablagerung von Fett und Pigment in den sternzellen der Leber.* — Inaugural Dissertation, 1884.

Questa trasformazione ialina della sostanza del nucleo il più delle volte si arresta alla membrana propria, ed il protoplasma delle cellule non appare alterato, ove si eccettui la presenza in esso, come sovente avviene, di granulazioni di sostanze colorate dai pigmenti biliari. Tal'altra invece la massa ialina rappresentante il nucleo ha sorpassati i limiti della membrana nucleare ed ha occupato parte del protoplasma cellulare, perdendo la forma rotondeggiante od ovoidea imposta ad essa dalla membrana medesima ed acquistando una forma irregolare tre o quattro volte maggiore del volume normale di un nucleo. Ma questo stadio ulteriore di trasformazione ialina del nucleo si può solo osservare molto raramente.

Un'altra parte di elementi cellulari in numero più o meno considerevole non contengono più nucleo od appena delle tracce poco visibili, ed allora al posto del nucleo si rinvengono delle granulazioni giallo verdognole. La maggior parte hanno il corpo cellulare meno colorato, granuloso, con vacuoli di varia grandezza, e per queste cose si distinguono da altri, i quali, sebbene sprovvisti di nucleo, posseggono un elegante reticolo protoplasmatico con maglie regolarissime, simili al tutto agli elementi normali. Mentre queste ultime, che si rinvengono specie nelle sezioni sottilissime, sono, a mio avviso, un artificio di preparazione le prime segnano lo stadio iniziale di necrosi degli elementi epiteliali, la quale si rinviene così costantemente nel fegato per la infezione acuta da malaria.

Le cellule necrotiche si presentano con la forma caratteristica di blocchi di protoplasma dall'aspetto colloide che non si tingono con le materie coloranti, ove non appare più nucleo se non rare volte per differenza di refrazione, nè si rinviene alcuna struttura del protoplasma. Questi elementi in necrosi per coagulazione, spesso sono solitari od in piccoli gruppi di tre o quattro elementi, e si ritrovano più frequentemente di quello che sembrerebbe ove non si adoperassero per gli esami microscopici lenti molto perfezionate. Nei casi molto gravi, nei quali la malattia ha durato poco tempo, il processo di necrosi è il più delle volte diffuso qua e là, nè si rinvengono regioni estese di necrosi le quali sono più proprie invece di quei casi in cui dopo più giorni e ripetuti accessi è avvenuta la morte.

In questi estesi focolai di necrosi, che, come abbiamo visto, può occupare un intero lobulo ed anche più lobuli presi insieme, sebbene questo reperto sia molto raro, gli elementi cellulari sono ognuno al loro posto perfettamente riconoscibili dalle cellule epiteliali, agli elementi propri dei capillari. In mezzo alla morte generale, spesso alcuni nuclei conservano ancora la proprietà di colorirsi: sono piccoli, rotondi, esterni ai vasi in rapporto

con le cellule epiteliali, indubbiamente nuclei di cellule stellate perivascolari con i loro eleganti prolungamenti che abbracciano i capillari medesimi. Solo molto raramente se ne rinvencono altri più voluminosi nelle cavità dei vasi che appartengono a volta a cellule endoteliali, a volta a leucociti superstiti. Le regioni del lobulo epatico più vicine alla venula centrale sono le preferite dal processo di necrosi, sebbene si possano avere focolari necrotici nei punti più svariati del lobulo medesimo; e così nemmeno per la necrosi si riesce a precisare una legge di distribuzione.

Contemporaneamente a queste lesioni, alla degenerazione ialina del nucleo, all'atrofia, alla necrosi per coagulazione delle cellule epiteliali ed alla morte di porzioni addirittura di parenchima epatico, si notano sempre alcuni elementi con il nucleo in *divisione cariocinetica*.

Ho potuto eseguire questo studio più completamente che in altri, in due casi di febbre pernicioso comatosa, nei quali si poté fare la sezione molto presto.

Sotto questo punto di vista le ricerche menano a stabilire in primo luogo che i nuclei in cariocinesi si possono rinvenire diffusi in tutte le parti di un lobulo epatico o solitari e lontani gli uni dagli altri, od in gruppi di due o tre elementi, senza che anche in questo caso si possa stabilire una legge di distribuzione. La quantità di nuclei poi in cariocinesi di un lobulo in un medesimo fegato non è proporzionale alla quantità degli elementi necrosati, che anzi non è raro il caso d'incontrarsi in un lobulo in cui si ritrovano appena poche cellule necrotiche o punto, mentre spiccano più di una figura cariocinetica: e lobuli al contrario nei quali si hanno numerosi epiteli morti senza che in alcun nucleo si avverta cenno di divisione indiretta. E nello stesso tempo, nei margini e nelle adiacenze delle estese chiazze necrotiche non si segnala una maggiore quantità di nuclei in mitosi di quello dei punti relativamente lontani da questi focolai.

Di più sembrerebbe che anche la divisione nucleare non fosse nemmeno in ragione della gravezza e profondità delle lesioni nei singoli casi, dappoi- ché io ho ritrovato la maggior quantità di nuclei in cariocinesi in un fegato dove il processo di necrosi era invero poco esteso. Però si comprende facilmente come nello studio comparativo di questi fatti solo nell'uomo senza potersi valere delle risorse sperimentali, si abbiano di contro sempre gl'inconvenienti inevitabili delle disparità di condizioni in cui si fanno le osservazioni, come per esempio in questo caso il non poter tener conto del rapporto del tempo, in cui si sono stabilite le lesioni, con la quantità degli elementi in divisione nucleare, sulla quale, come si sa dagli studi sperimentali sulla rigenerazione del fegato, il tempo ha grandissima influenza.

Prolungando con molta pazienza le ricerche, si riesce a dimostrare tutti gli stadi della divisione nucleare, dal nucleo in cui apparisce il gomito cromatico, alla metacinesi, ai nuclei figli; la qual cosa dà la dimostrazione più evidente dell'aumento numerico degli elementi epiteliali epatici.

Oltre alla moltiplicazione dell'epitelio funzionale si nota spesso la mitosi anche delle cellule perivascolari del Kupfer (figura 2), che più specialmente ho potuto osservare in un caso nel quale la malattia ha durato molti giorni. Non sono mai giunto a potere vedere cellule endoteliali in divisione, solo in esse alcuni nuclei si mostrano ingranditi e provvisti di un elegante gomito cromatico.

Se si può trarre una conclusione da queste osservazioni, è che nel fegato, allorchando in seguito ad infezione da malaria o parte dei suoi elementi funzionali, soggiacciono a processi di atrofia e di necrosi, in altre parole vengono a perire, altre cellule nelle migliori condizioni di vita si moltiplicano, ossia in questi fegati si stabilisce una vera e propria *ipertrofia diffusa vicariante*. È questo perfettamente d'accordo con quanto è stato stabilito sperimentalmente da alcuni autori che si sono occupati della questione della rigenerazione del fegato, specialmente con quello che ha dimostrato per primo il Canalis,⁴ servendosi di metodi perfezionatissimi di tecnica.

La rigenerazione di elementi cellulari poi, la *ipertrofia diffusa vicaria* del fegato nella malaria acuta serve di base per rendersi ragione della *ipertrofia nodulare* in alcuni cachettici nei quali, come descriverò in seguito, si ha un aumento cospicuo di volume di alcuni lobuli paralleli ad atrofia e distruzione di altri, senza che mai abbia osservato fatti anatomici che autorizzino ad ammettere una vera *rigenerazione di lobuli distrutti*.

Lo studio della istologia patologica del fegato nella infezione da malaria acuta ci porge la maniera d'interpretare fatti di fisio-patologia di grandissima importanza.

Posto e dimostrato che nella infezione acuta da malaria agli endoteli ed in ispecial modo alle cellule bianche è affidato dall'organismo il com-

⁴ *Contribuzione alla patologia sperimentale del tessuto epatico* (Gazzetta delle Cliniche, n. 9. 85. — Internationalen Monatschrift f. Anat. u. Histol., 86. Bd. III, Heft 6). — PODWYSZOZKI, *Experimentelle Untersuchungen über die Regeneration der Drüsengewebe*. — (Ziegler und Nauwerck's Beiträge zur pathologischen Anatomie und Physiologie. — Jena, 86).

pito della lotta contro i così detti *Plasmodi della Malaria*, della distruzione e della eliminazione dei medesimi dal circolo sanguigno, si comprende facilmente come il fegato sia la sede prediletta di questo fenomeno. Difatti il fegato per la sua struttura e disposizione speciale dei vasi e derivazione dei medesimi è il viscere che possiede fisiologicamente una circolazione estremamente lenta, ed i suoi capillari sono gli spazi sanguigni più adatti a che i fagociti spieghino le loro funzioni. Dappoichè questi elementi cellulari analogamente alle amibe, le quali, come si sa, hanno proprietà anatomiche e fisiologiche di nutrirsi solo di corpicciuoli solidi, non possono includere le diverse forme di plasmodi abbracciandoli con i loro pseudopodi nel corso veloce della circolazione sanguigna, ma hanno bisogno di un certo tempo e di una relativa quiete. Per queste ragioni è chiaro come anche altri organi sieno anatomicamente e fisiologicamente adatti alle funzioni dei fagociti; e lo sono difatto il midollo delle ossa e specialmente la milza, contrariamente a quanto si è finora pensato dai patologi e dai clinici, i quali, piuttosto hanno ritenuto l'ipotesi assolutamente opposta, che nella milza cioè si conservi e si moltiplichi il virus malarico.

Nell'attraversare i capillari epatici adunque vengono sottratti al sangue i parassiti specifici della malaria, e si capisce come in alcune infezioni poco gravi si possa avere senz'altro la guarigione spontanea. Però questa specie di processo di riparazione naturale si vede come la maggior parte delle volte sia insufficiente e le febbri intermittenti malariche, ogniquale volta sieno abbandonate a sè stesse, tendano a divenir sempre più gravi e la ragione si ritrova nel fatto o del potere i plasmodi al sicuro fino ad un certo punto dell'attacco delle cellule bianche moltiplicarsi nel sangue circolante rifugiati dentro i globuli rossi, o completare il loro processo di segmentazione soffermati nei più sottili capillari, per esempio, in quelli della corteccia cerebrale dove non possono penetrare i leucociti. Queste ipotesi oltre ad essere suggerite da quanto costantemente si rinviene nei capillari del fegato, come io ho descritto, paragonato a quanto contemporaneamente si trova nei capillari delle circonvoluzioni cerebrali e nel sangue circolante, sono altresì appoggiate dai reperti clinici. Allorchè difatti i plasmodi, per l'azione della chinina, cessano di moltiplicarsi e di vivere, in breve tempo spariscono dal sangue circolante, ossia a loro tocca la medesima sorte di corpi estranei introdotti artificialmente nella corrente sanguigna. E così le cellule bianche, con i loro protoplasmii ingranditi, gravidi di queste scorie, si accumulano nei capillari epatici, trattenendo l'altra specie di piccoli leucociti ed i globuli rossi nucleati, lasciando sfuggire le emazie adulte che per la loro elasticità scorrono

più facilmente nelle venule centrali, e da queste nella grande circolazione ¹, per cui il lento corso del sangue nella porta resta maggiormente ritardato e puranco in gran parte abolito, come si deve ritenere sia avvenuto nel caso di cui sopra abbiamo fatta particolare menzione. Difatti la debolissima *vis a tergo* della porta può non essere sufficiente a superare la resistenza opposta dai fagociti con il protoplasma, a volte molto maggiore del lume dei capillari medesimi, nei quali la capacità spesso è ridotta per gli endoteli alterati alla maniera che abbiamo visto. Ne nasce quindi che la pressione della porta aumenta, donde il turgore del viscere dovuto specialmente alla dilatazione delle vene, ma anche in parte alla dilatazione delle arterie, le quali per la loro disposizione anatomica sboccando i loro capillari nelle diramazioni interlobulari della porta, si trovano di fronte ai medesimi ostacoli della vena.

Quali sono le conseguenze di queste profonde lesioni circolatorie del fegato?

In prima linea vanno poste le alterazioni del parenchima epatico. Le atrofie, le degenerazioni, le necrosi, vanno indubbiamente rilegate ad alterazione di nutrizione, conseguenze dell'inceppata circolazione sanguigna. E queste speciali condizioni patologiche sono ancora aggravate dalle alterazioni delle pareti vasali e da quelle degli endoteli, ma più specialmente dal fatto della sostituzione al sangue normale nella proporzione naturale di globuli rossi e bianchi, con ammassi di fagociti agglomerati, i quali nel fegato appunto compiono nel loro protoplasma dei processi biochimici anormali. Le zone poi di necrosi più o meno estese del viscere debbono ripetersi dalla sottrazione assoluta di queste parti alla irrorazione del sangue dalle diramazioni

¹ Mi sembra che per ispiegare questo fatto costante nella infezione malarica, la grande quantità, cioè, di cellule bianche che occupano i capillari, in paragone dei pochi globuli rossi innicchiati nei rari interstizi sia razionale e conforme alle leggi della meccanica e dell'idraulica l'ipotesi, che gli *elementi corpuscolari sanguigni* si *rinvengono nei vasi lobulari nella proporzione della ragione inversa della elasticità delle loro masse*. È evidente che i corpuscoli rossi per la loro perfetta elasticità ed adattabilità col *minimum* degli attriti possibili, scivolano nei capillari facilissimamente, lasciandosi indietro gli altri elementi inelastici e vischiosi che a malapena possono avanzare spinti dalla debole *vis a tergo* delle diramazioni portali. La qual cosa farebbe anche pensare che per questa stessa ragione si ha, che nel feto, quando i giovani corpuscoli nucleati, indubbiamente meno elastici delle emazie adulte, diminuiscono nel sangue circolante, essi divengono, in proporzione, più numerosi nel fegato. (FOÀ e SALVIOLI, *Arch. per le Scienze mediche*, vol. IV.

arteriose, dappoichè è sperimentalmente dimostrato che solo alla abolizione dell' afflusso arterioso tien dietro la necrosi totale dell'organo.¹

Un'altra conseguenza della stasi della vena delle porte sono le alterazioni dei visceri addominali, dall'ingorgo dei vasi mesenteriali, dalle iperemie passive, dalle emorragie intestinali al tumore acuto di milza, il quale, a mio avviso, trova la sua principale ragione di essere nell'ostacolato scarico della splenica nella porta, donde la distensione degli spazi vascolari, i quali debbono sopportare una pressione maggiore per il sangue iniettato continuamente dalle arterie, e non scaricato dalla vena. Sebbene però la cagione dell'ingrandirsi rapidamente della milza, in alcune malattie d'infezione, specialmente nella malaria, vada rilegata anche ai fatti patologici che si avverano negli spazi sanguigni di quest'organo, analogamente a quanto abbiám visto avvenire nel fegato. Della qual cosa tiene specialmente conto Ehrlich,² il quale pensa che il tumore acuto nella pioemia, nella setticoemia, nell'avvelenamento da fosforo vien determinato in questo viscere dal soffermarsi degli elementi corpuscolari sanguigni alterati, globuli rossi morti, frantumi di cellule bianche, ecc., quasi un deposito di cadaveri (*Leichenstätte*) destinati ad essere in questo medesimo organo eliminati.

Infine voglio far notare che questa stasi della porta, ove si pensi alla rapidità con cui si determina l'accesso di febbre pernicioso, ed alla rapidità con la quale può avvenire la morte, indubbiamente si stabilisce in breve spazio di tempo: ed è per questa ragione che mi sembra paragonabile fino ad un certo punto a quella prodotta sperimentalmente con la legatura istantanea di questo vaso. Sinora, che io mi sappia, i fenomeni che susseguono la legatura semicompleta o completa della porta sono stati sempre limitati al patrimonio delle conoscenze fisiologiche, senza che abbiano mai avuta una applicazione alla patologia umana, nella quale anzi il Cohnheim³ osserva che non si ritrova mai nulla di analogo, dappoichè la clinica insegna che tutte le occlusioni di questa vena sogliono sempre accadere per processi morbosi a decorso relativamente lento. Il quadro dei fenomeni che tiene dietro alla legatura della porta alla sua entrata nel fegato sono già noti da molto tempo (Ludwig, Schiff, ecc.). Io ho voluto ripetere le esperienze su cani e su conigli ed ho avuto risultati quasi costantemente identici. Gli animali ca-

¹ COHNEHIM UND LITTEN, *Ueber Circulationsstörungen in der Leber* (Virchow's Arch. Bd. LXVII, p. 153).

² *Zur Kenntnis des acuten Milztumors* (Charité Annal., IX. Berlin, p. 107, 114).

³ *Vorlesungen über allgemeine Pathologie* (1882, Bd. I, p. 160).

dono in una specie di letargo che dura fino alla morte con la perdita progressiva della sensibilità dolorifica e tattile, con la diminuzione della frequenza dei battiti cardiaci, con paresi del pneumogastrico, l'eccitazione del quale non produce più l'*arresto del cuore*. Inoltre si nota la diminuzione del numero dei movimenti respiratorii, che a volta però sono invece frequenti e stertorosi. La morte avviene nel *coma completo senza che precedano mai convulsioni*, dopo una o tre ore nei cani, dopo pochi minuti nei conigli, in maniera al tutto simile a quella per l'avvelenamento acuto da narcotici.

Il Ludwig¹ già da molto tempo emise l'opinione che per l'accumulo del sangue negli organi addominali ne seguiva un'anemia acuta di altri organi, specialmente del cervello, non compatibile con la vita. Il Lautembach ed il Gorup-Besanez², d'altra parte, più tardi sostennero che la morte era determinata per accumulo di un principio tossico nel sangue, prodotto normalmente dal consumo organico, il quale nelle condizioni ordinarie verrebbe distrutto volta a volta che si forma nell'attraversare il fegato. Ed in appoggio di queste loro idee, addussero la controprova delle iniezioni di piccola quantità di sangue in un animale morto per legatura della porta, in seguito alle quali in esseri, specialmente d'ordine inferiore, si sarebbero avuti effetti venefici apprezzabilissimi³. Conforme a questo modo di vedere sarebbero i risultati di alcune esperienze che io ho eseguite, iniettando prossimativamente dieci cc. di sangue tolto dalla giugulare di un cane adulto, appena morto per legatura completa della porta, nella giugulare di cagnolini di poco più di due mesi di età, previa sottrazione di altrettanto sangue. I cagnolini per alcune ore ebbero tendenza al sonno e giacevano con la testa appoggiata sulle gambe immobili: tornarono solo perfettamente sanati e vispi la mattina dopo. Mentre un altro cagnolino di controllo con iniezioni di sangue di un cane sano, era vivacissimo appena completata l'operazione, come se nulla gli fosse avvenuto.

¹ Citato dal Cohnheim.

² *Traité de Chimie Physiologique*. 1880.

³ Il concetto di questa funzione del fegato di eliminare cioè veleni organici che sarebbero prodotti continuamente nell'organismo, come anche la facoltà di trasformarne altri sperimentalmente introdotti nella circolazione, per esempio la nicotina (Gorup-Besanez), è d'accordo con la vecchia opinione risuscitata recentemente dal Baldi (*Sperimentale*, agosto 1884) sulla facoltà emuntoria del fegato per le materie biliari, le quali sarebbero più che una formazione specifica delle cellule epatiche, un insieme di prodotti di consumo nei vasi tessuti dell'organismo eliminati dal fegato per un processo chimico-meccanico.

Ciò non di meno però pel fatto che costantemente alla legatura della porta negli animali si determina un subitaneo *aumento della tensione arteriosa, susseguita da un rapido e fortissima abbassamento della medesima*, non può escludersi in un modo assoluto l'influenza necessaria e la parte che prende l'anemia acuta cerebrale sui fenomeni che tengono dietro a questa abolizione dello scarico dei vasi addominali.

Comunque sia per essere risolta la questione, quello che a me interessa di porre in rilievo, è che senza dubbio vi ha *una certa analogia tra il quadro provocato sperimentalmente con la legatura della porta negli animali ed il quadro clinico della perniciosa comatosa nell'uomo*, esistendo in amendue i casi un sintomo saliente, il *coma*, accompagnato similmente da grave inceppamento od abolizione del circolo portale. Mi affretto però ad aggiungere che sarebbe un forte errore l'attribuire esclusivamente ed interamente all'arresto più o meno completo della circolazione portale l'alterazione del sensorio nella perniciosa comatosa, disconoscendo così fra l'altro anche le varie alterazioni diffuse del cervello, che in parte sono state già descritte da Marchiafava, alcune insieme a Celli ed altre che mi riprometto di descrivere io, appena ne avrò completato lo studio.

39079

SPIEGAZIONE DELLE FIGURE

Fig. 1. Porzione di lobulo epatico in un caso di perniciosia comatosa. I capillari sono ripieni di fagociti: negli interstizi si rinvengono rari globuli rossi, alcuni con plasmodi, i quali a volta sono sorpresi nell'atto della moltiplicazione per segmentazione. Alcune giovani emazie sono provviste di nucleo. Piccoli leucociti con grosso nucleo ed uno scarso anello di protoplasma. Gli endoteli sono rigonfi carichi di pigmento melanemico. Le cellule perivascolari di Kupfer alquanto ingrandite, contengono pur esse granulazioni pigmentarie. Le cellule epatiche sono in parte sprovviste di nuclei, in parte hanno il nucleo in trasformazione ialina. In alcune sono accumulate irregolarmente delle granulazioni di sostanza tinta dai pigmenti biliari.

(Preparazione in alcool. Inclusionione in celloidina. Colorazione con la soluzione acquosa neutra di turchino di metilene). ($\frac{1}{18}$ Zeiss - ocul. n. 2 - lung. del tubo mm. 160).

Fig. 2. Grosso fagocito (macrofagocito) con il nucleo gemmante ed il protoplasma strozzato. Globuli rossi con plasmodi. Cellula endoteliale pigmentifera. Cellula perivascolare stellata in divisione cariocinetica. Cellule epatiche pur esse in cariocinesi.

(Preparazione in liquido di Kleinemberg. Inclusionione in celloidina. Colorazione con safranina). ($\frac{1}{18}$ Zeiss. ocul. 2, lung. del tubo mm. 160.)

Fig. 3. Grosso fagocita, nel protoplasma del quale si rinviene un globulo rosso contenente un plasmodio pigmentato. Endotelio e cellule perivascolari pigmentifere.

(Preparato in liquido di Flemming. Inclusionione in celloidina). ($\frac{1}{18}$ Zeiss. ocul. 2 - lung. del tubo mm. 160. Camera chiara).

Fig. 4. Fagociti tolti da un preparato alla Ehrlich-Koch.

($\frac{1}{18}$ Zeiss. ocul. n. 2, lunghezza del tubo mm. 160).

Fig. 1

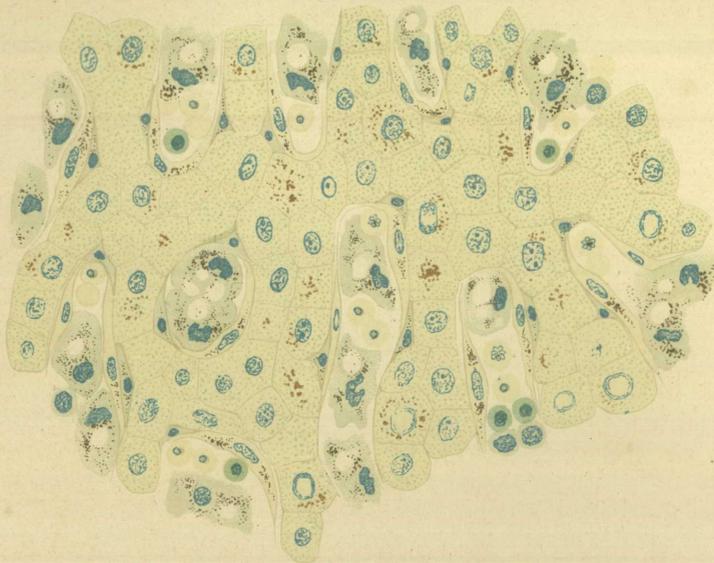


Fig. 2

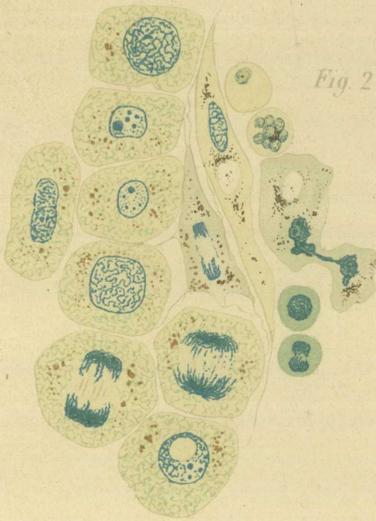


Fig. 3



Fig. 4



