



DOTT. PROF. RINALDO MARCHESINI

Sulla natura e sulla funzione delle cellule eosinofile

Estratto dal Giornale IL POLICLINICO, Volume XXIV - M.



mil.

8

64

29

ROMA
AMMINISTRAZIONE DEL GIORNALE " IL POLICLINICO ,,
N. 14 - Via Sistina - N. 14

Al Chiar.mo Prof. F. Marchesini.

Disseguio anatomico d'un mio discepolo



Sulla natura e sulla funzione delle cellule eosinofile

per il dott. prof. RINALDO MARCHESINI,

docente d'Istologia e di Tecnica microscopica nella R. Università di Roma.

Lo studio della eosinofilia ha interessato sempre gli ematologi ed i patologi, e l'aumento di essa nel sangue è stata riscontrata in tante e sì variabili forme morbose, che giustamente ha dovuto dar luogo a numerose e varie interpretazioni, come si riscontrano nei diversi lavori che trattano un tale argomento.

Non meno discussa è l'origine di tali cellule; se esse cioè rappresentino una entità a loro o sieno le medesime cellule neutrofile comuni, che in certe contingenze e per ragioni rispondenti a fatti biologici e patologici, possano assumere il carattere di cellule eosinofile. A questo capitolo va indubbiamente legato l'altro che ne deriva direttamente, cioè quello che tratta la natura clinica di tali granulazioni, la quale pure è stata giudicata variamente con criteri del tutto opposti.

Alla significazione poi dell'aumentato riscontro delle cellule eosinofile, sia locale, sia nel sangue in circolo, la fantasia degli autori non ha avuto limite nell'attribuire loro funzioni di ogni natura.

Tornare su questo argomento, dopo tanto che se ne è scritto, è veramente un poco ardua impresa; per poter conciliare tante vedute diverse e cercare di rapportarle con criterio critico e sintetico verso la giusta interpretazione della loro natura e funzione: ma è solo con simili confronti che si può raggiungere un tale scopo, perchè come sempre succede, nelle ricerche diverse degli autori se non vi è in ognuna, la vera significazione, vi è sempre qualche cosa di vero e di giusto, ed è questo di vero che tolto dal ginepraio delle osservazioni unilaterali, che ogni autore sostiene per suo conto, che unito all'altro d'incontestato che può risultare da altri lavori, raffrontati e posti in

rapporto tra di loro, ne può scaturire una veduta, che in parte giustificando tutte le altre, metta però nella buona via della vera interpretazione da dare.

Questo studio dovrà essermi di guida alla interpretazione dei diversi riscontri da me fatti sulla presenza delle cellule eosinofile nel sangue e nei tessuti patologici, come pure nelle mie ricerche sperimentali fatte sugli animali, per accettare o combattere le affermazioni di taluni autori che viste sotto un dato punto potevano apparire veritiere.

Per essere più chiaro nella esposizione dividerò l'argomento in capitoli, trattando in ognuno di essi delle questioni di sopra accennate e delle vedute diverse degli autori che se ne sono occupati, aggiungendovi poi le mie osservazioni basate sui riscontri istopatologici fatti, per giungere ad una possibile adeguata spiegazione sulla vera natura e funzione degli eosinofili.

I.

ORIGINE DEI LEUCOCITI EOSINOFILI.

Riguardo all'origine dei leucociti eosinofili abbiamo apprezzamenti molto vari ed opposti. Müller e Rieder sostengono che nell'interno della corrente sanguigna le cellule finamente granulose si trasformino in cellule eosinofile. A. Schmidt vorrebbe ammettere un'origine locale delle cellule eosinofile e come fatto secondario il reperto di esse nel sangue. Il dott. S. Klein ritiene che la presenza dei leucociti eosinofili nei focolai infiammatori e specialmente nei tessuti morbosamente alterati non è sintomo di una specifica reazione patologica, ma semplicemente la conseguenza di stravasi sanguigni e della imbibizione dei tessuti con emoglobina più o meno alterata. Questi eosinofili non sarebbero che i comuni leucociti e verosimilmente i neutrofili, i quali per avere incorporati dei corpuscoli rossi, ossia l'emoglobina di questi, presentano nel loro interno invece delle ordinarie granulazioni un nuovo contenuto. Da questo punto i leucociti eosinofili possono versarsi nel sangue ed accumularsi straordinariamente in questo; e la loro presenza è solo indizio di stravasi sanguigni e ci deve indurre alla ricerca della loro causa.

Queste ed altre teorie, più o meno accettate da altri autori, verrebbero a togliere alla cellula eosinofila ogni entità di cellula e non sarebbe che la comune cellula neutrofila adibita all'incarico di spazzare dalla economia animale i possibili stravasi di sangue avvenuti nei tessuti e negli organi.

Noto intanto subito che già autori (Schwartz) hanno riscontrato che gli eosinofili esistono numerosi nel sangue di embrioni e che esistono nel sangue umano in ogni epoca della vita intrauterina e che nei bambini la percentuale è più elevata che negli adulti raggiungendo nei primi il 19 % mentre nei secondi si può raggiungere un massimo del 10 %.

Secondo poi il Renaut esaminando la linfa dei granchi fluviatili si riscontrano due ordini di globuli bianchi, gli uni di piccolo volume formati di una massa di protoplasma racchiudente un nucleo più o meno gemmante o irregolare e solo delle granulazioni proteiche. A lato di questi globuli se ne

trovano altri molto più grandi e di cui il protoplasma è seminato di granuli rifrangenti, eguali fra di loro, per lo più a contatto e presentano delle reazioni che li avvicinano ai granuli vitellini dei batraci anuri e di certi pesci. Tali granuli si colorano in bruno chiaro con l'acido osmico, in rosso con il carminio, in rosa vivo con l'eosina, esattamente come i corpuscoli vitellini, e per tali ragioni li chiama granuli vitellinoidi. Questi globuli adunque sono carichi di corpuscoli che se non hanno una vera analogia con i granuli vitellini, sono certo destinati a fungere come questi un ufficio nutritivo.

I globuli bianchi della linfa dei vertebrati a sangue freddo, sono identici a quelli del sangue di questi medesimi animali. La maggior parte dei globuli bianchi appaiono costituiti di masse protoplasmatiche jaline con nucleo gemmante. Ai lati di questi si trovano altri in piccolo numero che racchiudono delle granulazioni brillanti, distinte le une dalle altre nel seno del protoplasma a ridosso del nucleo, che offrono un'apparenza assai simile a quella dei grossi globuli a granuli vitellinoidi dei crostacei decapodi.

Una varietà contiene granulazioni di natura manifestamente grassa, ed altra, granulazioni tingibili fortemente dall'eosina. Queste qualità di globuli bianchi si riscontrano nella leucemia.

Si è dato a queste cellule eosinofile un grande ufficio nella rigenerazione del sangue e Renaut crede che tali granuli eosinofili debbano riguardarsi come sostanze destinate probabilmente ad un ufficio nella nutrizione e può essere a trasformarsi ulteriormente in grassi neutri.

Con le suesposte osservazioni noi veniamo già a riconoscere una entità morfologica e funzionale alle cellule eosinofile, che oggi meglio viene individualizzata, anche riguardo alla sua origine, con gli studi di Ehrlich.

Ehrlich difatti sostiene che le cellule eosinofile nell'adulto abbiano diretta origine dal midollo delle ossa, come le altre forme leucocitarie. Secondo questo autore si debbono distinguere le seguenti specie di leucociti granulosi designate con le lettere dell'alfabeto greco:

1° Leucociti a *granuli eosinofili* (granuli α) che formano il 2% al 10% dei globuli bianchi, e sono a granulazioni grossolane, sferiche, colorabili con i colori acidi di anilina;

2° Leucociti a *granuli pseudoeosinofili* (granuli β) che non esistono nel sangue dell'uomo, sono a granulazioni più piccole e meno rifrangenti delle eosinofile;

3° Leucociti a *granulazioni anfofile* (granuli γ), che si colorano con i colori acidi e con i colori basici d'anilina e sono solo abbondanti nel midollo delle ossa;

4° Leucociti a *granulazioni basofile* (granuli δ), mastzellen, che formano 0.50% dei globuli bianchi, sono granulazioni voluminose sferiche colorabili metacromaticamente con i colori basici (tionina, bleu di metilene);

5° Leucociti a *granulazioni neutrofile* (granuli ϵ) che formano il 70 al 72% dei globuli bianchi, sono a granulazioni minutissime colorabili in un miscuglio di colori acidi basici di anilina (triacido di Ehrlich).

L'aumento delle cellule eosinofile nel sangue in circolo, l'Ehrlich le ammette per la presenza di sostanze chemiotattiche derivate da sostanze tossiche che si formano in svariate malattie ed abbiano la proprietà di attrarre localmente le cellule eosinofile che circolano di norma (quantunque in piccola quantità) nel sangue. Se la malattia però è grave e queste tossine sono fornite in gran copia, allora passa nel sangue molta quantità di questa sostanza tossica, che agisce sui punti di deposito fisiologico, vale a dire nel midollo delle ossa, producendo una più o meno rilevante eosinofilia nel sangue.

Le idee di Ehrlich hanno riscontrato l'approvazione della maggior parte degli istologici ed anche D. F. Piotrowski e K. Qaleschi si schierano fra i partigiani di Ehrlich, come pure è di questo avviso il T. Przewoski.

Dalla prima incertezza sulla entità e sull'origine delle cellule eosinofile oggi, come si vede, siamo giunti sull'accertamento della loro individualizzazione, come della loro derivazione, nell'adulto, dal midollo delle ossa ugualmente alle altre cellule del sangue.

Per mie esperienze a questo riguardo posso fin d'ora far rilevare che lo accrescimento delle cellule eosinofile nel midollo delle ossa e riversamento di esse nel sangue non è solo dovuto ad azione chemiotattica positiva derivata dallo sprigionamento di sostanze tossiche, ma anche in seguito a ripetuti salassi praticati sugli animali nella vertiginosa riproduzione del sangue venuto a mancare.

Questa constatazione l'ho già messa in rilievo in un mio lavoro. (*Boll. Soc. Zool. It.*, Fasc. 1-3, 1902).

A questo punto se vi possa essere ancora discussione sulla funzione degli eosinofili, non vi è di certo sulla loro provenienza dal midollo delle ossa nell'adulto, giacchè i recenti istologi (vedi il Ferrata) ritengono ormai accertato che i leucociti eosinofili provengano dal mieloblasta preosinofilo, che è una cellula di solito a protoplasma fortemente basofilo con un nucleo a struttura simile a quello dell'emocitoblasto (Ferrata), ed è caratterizzato dalla presenza di granulazioni assai grosse di volume, che si colorano esclusivamente col Giemsa. Sarebbe questo uno dei tre tipi cellulari che secondo il Ferrata si differenziano dall'emocitoblasto: i quali tre tipi cellulari sarebbero i progenitori rispettivamente dei leucociti granulosi, dei linfociti e degli eritroblasti.

I mieloblasti si differenzerebbero dall'emocitoblasto per la presenza nel protoplasma di speciali granulazioni azzurrofile. Nel mieloblasta a piccole granulazioni azzurrofile, andrebbero poi comparendo le granulazioni neutrofile, mentre nel mieloblasto a grosse granulazioni azzurrofile sorgerebbero nel mezzo del protoplasma, ancora fortemente basofilo, probabilmente originate dal nucleo, (Marchesini l. c.) le granulazioni eosinofile.

Cosicchè i mieloblasti, prima ancora della comparsa delle granulazioni eosinofile e neutrofile dimostrerebbero verso qual mielocito specifico vadano maturando e sarebbero facilmente distinguibili per il volume ed il numero delle granulazioni azzurrofile.

Il fatto perciò di grande valore che resta confermato è che le cellule eosinofile abbiano diretta origine e provenienza dal midollo delle ossa.

II.

NATURA DELLE GRANULAZIONI EOSINOFILICHE.

Dopo quanto si è detto sulla vera origine dei leucociti eosinofili, non sono più ammissibili le vedute di Pouchet e Sommer Bonawarth Prywski, Weimdenreich, che ritennero le granulazioni eosinofile di derivazione emoglobinica.

Nè meno attendibile può essere l'affermazione del Klein, il quale ritiene che gli eosinofili non sarebbero che i comuni neutrofili i quali negli stravasi sanguigni per avere incorporata dei corpuscoli rossi, ossia l'emoglobina di questi, presentano nel loro interno, invece delle ordinarie granulazioni, un nuovo contenuto.

A queste vedute bene si oppone John Willoughby Miller, dell'Istituto patologico di Tubingen, il quale combatte la dottrina della natura emoglobinica delle granulazioni eosinofile in base alle ragioni seguenti: *a*) l'eosinofilia in seguito a ripetute iniezioni intraperitoneali di eritrociti è un sintomo dell'anafilassi; *b*) una trasformazione dei prodotti di disfacimento degli eritrociti in granuli eosinofili non è dimostrabile; *c*) dalle cellule eosinofile non derivano quasi mai cellule pigmentali; *d*) in sezioni spesse non appaiono mai al microscopio rosse; *e*) i loro granuli stanno in rapporto tra loro e la sostanza strutturale delle cellule; *f*) esse si trovano anche negli animali inferiori che non hanno emazie; *g*) non contengono gruppi ematinici, e adoperando la colorazione di eosina semplice, come pure la colorazione elettiva delle guaine midollari si notano differenze tintoriali essenziali. L'autore non crede poter dare un giudizio sull'origine locale, sostenuta da molti, degli eosinofili.

A conforto delle vedute di John Willoughby, debbo dire che a me non è mai riuscito di produrre un eosinofilia, sia locale che generale, mediante iniezioni ripetute di sangue omogeneo ed eterogeneo sia nel peritoneo che nella pelle di cavie, ed anzi ho potuto osservare che nell'iniezione locale, dove era evidente la fagocitosi, i globuli rossi o detriti di globuli rossi inclusi, perdevano completamente l'emoglobina.

Scartando così la supposizione che le granulazioni eosinofile possono avere un rapporto qualunque con l'emoglobina del sangue, vediamo come le considerano gli altri autori.

Schwarz ritenne che dette granulazioni contenessero acqua e fossero costituite da una sostanza che nell'acqua e nelle alte temperature sopra il 60°, subirebbero una semifusione capace di fondere le granulazioni normalmente isolate e di dar loro un aspetto omogeneo. Barker e Lowit ritennero che le granulazioni eosinofile contenessero ferro.

Per Tettenhamer e Bagdanoff la sostanza eosinofila sarebbe in relazione con l'elemento nucleare.

Per Sacharoff le granulazioni eosinofile deriverebbero da un processo di fagocitosi del nucleo che fuoriesce dagli eritrociti e consisterebbero di paranucleina o di nucleina degenerata.

Per Rawtitz e Messeril i granuli eosinofili deriverebbero dalla sostanza batterica inglobata dai fagociti.

Per Grawitz ed altri le granulazioni eosinofile sarebbero costituite di sostanze nutritive elaborate dal protoplasma cellulare e *destinate alla riparazione dei tessuti e che le varietà morfologiche dei leucociti sieno determinate solo dal fatto del diverso compito assegnatogli.*

Per T. Petry i granuli eosinofili non sarebbero attivi contro i batteri e le tossine, nè sarebbero di per sè stessi tossici; conterebbero una sostanza ematolabile che dà la sintesi miofenilica. Introdotti nell'organismo *verrebbero assorbiti dai fibroblasti e trasformati in pigmento granuloso* contenente ferro ed avrebbero così una notevole *importanza per il ricambio del ferro.*

Per T. Arnold ai granuli delle cellule eosinofile sarebbe legato il *glicogeno* e così essi possono trasformare ed assimilare anche altre sostanze; perciò debbono essere considerati come parti componenti la struttura cellulare. A tal riguardo recentemente il Venuti ha potuto dimostrare che le cellule eosinofile sono senza confronto le più ricche in granuli sudanofili.

E da notare, come già si è visto, che le cellule eosinofile si trovano anche in animali inferiori i quali sono sforniti di globuli rossi ed emoglobina. Che le cellule eosinofile si moltiplicano anche per cariocinosi (Denys, Bizozero, Dekuyren, Müller, Brunnrarth, l'Eeidenburg, Zenoni) ed i prodotti delle divisioni possono contenere granuli eosinofili.

Degna di rilievo è la circostanza che i granuli eosinofili sono inclusi in fili e che sono granuli che si possono anche isolare.

Dopo quanto si è esposto, mi sembra che le asserzioni del Renaut, del Grawitz, del Petry siano le più veritiere e più che sufficienti a farci ritenere che le granulazioni eosinofile siano costituite di sostanze nutritive elaborate dal protoplasma cellulare stesso o come derivazione dei loro nuclei, e che per tale natura debbano avere un grande ufficio di nutrizione e di riparazione.

III.

SIGNIFICATO DEI LEUCOCITI EOSINOFILI.

Secondo il Weis i leucociti eosinofili rappresenterebbero degli elementi cellulari che hanno raggiunto il loro stadio di maturità e costituiscono un prodotto di eliminazione in rapporto al ricambio materiale.

Il Gualdi considera le granulazioni eosinofile come un prodotto avanzato del ricambio intercellulare dei granulociti, dovuto alla attività del protoplasma, che subirebbe come un processo di maturazione, per cui le sottili granulazioni neutrofile si trasformerebbero in grossi granuli eosinofili. Sarebbe uno stato particolare dei leucociti i quali per ragione di certi veleni endogeni ed esogeni raggiungerebbero più rapidamente un certo grado di maturità (eosinofila), che è ancora lontano dalla degenerazione; e sarebbe questo un materiale affrettato, precoce, dimostrato anche dallo sparpagliamento non infrequente delle granulazioni eosinofili medesime fuori della cellula.

Tali fatti furono messi in vista dal Gualdi nelle sue esperienze, giacchè osservò che con le inalazioni di ossigeno sugli animali, diminuisce il numero

degli eosinofili nel sangue, e con le inalazioni invece di acido carbonico e di ossido di carbonio, le cellule eosinofile aumentano nel sangue in modo prodigioso.

Il Bazzicalupo ripetendo le esperienze del Gualdi, riguardo alle inalazioni dell'ossido di carbonio che è un potente veleno ematico, ottenne anche egli un considerevole aumento delle cellule eosinofile del sangue negli animali in esperimento. Volle scorgere in questo fatto un rapporto tra intossicazione ematica ed eosinofilia, e considerando che l'intossicazione ematica non può esistere isolata, senza cioè che siano conseguentemente turbati gli scambi gassosi della intera compagine dei tessuti, trovava così anche un rapporto tra eosinofilia ed intossicazione generale dell'organismo. Questo rapporto gli veniva confermato dal riscontro della diminuzione della *citosi* o delle *allessine* nel siero sanguigno con conseguente abbassamento del potere battericida; così della diminuzione delle *agglutinine*, che sono l'espressione principale della energia protettiva dell'organismo; così della diminuzione delle *opsonine*, che sono importanti sostanze antibatteriche. In una parola, egli trovava un rapporto tra la eosinofilia e la diminuzione dei poteri di autodifesa dell'organismo e considerava quindi la eosinofilia come un esponente.

Come si vede, anche il Bazzicalupo ritiene l'eosinofilia come una manifestazione patologica, non pensando però che vi sono pure tanti altri veleni capaci di diminuire i poteri defensionali dell'organismo, eppure non producono eosinofilia.

Come cellule funzionanti nelle loro piene attività, per quanto riguardante tennero invece essere i leucociti eosinofili i produttori delle *allessine* che tanta parte hanno nel conferire al sangue il potere citotossico e battericida — e questi eosinofili non eserciterebbero un'azione fagocitaria diretta, ma agirebbero indirettamente contro i batteri producendo sostanze atte ad ostacolare lo sviluppo dei batteri medesimi o di attenuarne la virulenza.

Come cellule funzionanti nelle loro piene attività, per quanto riguardate in modo diverso, sono ritenute pur da parecchi autori. Così l'Altmann le considera come cellule ozonifere; l'Audibert come regolatrici dell'equilibrio chimico; il Rankin come regolatrici del ricambio del ferro; il Blumental come cellule di riserva. Di idee poi del tutto opposte sarebbero altri; giacchè per il Dawitz e Mesnil gli eosinofili sarebbero gli esponenti del processo fagocitario operato dai leucociti contro i batteri, e le granulazioni non sarebbero che gli stessi batteri fagocitati; per il Levaditi, le granulazioni eosinofile sarebbero i detriti cellulari derivati dalla lotta tra gli elementi cellulari dell'organismo ed i batteri.

Ora, riferendoci alla natura chimica delle granulazioni che di sopra abbiamo esposte, e stando con la maggioranza degli autori, dobbiamo oggi escludere assolutamente che le granulazioni eosinofile possano essere un derivato qualunque di una azione fagocitaria, e ritenerle invece come un prodotto di secrezione delle cellule stesse. La genesi midollare degli eosinofili dimostrata dall'Ehrlich, che è ritenuta oggi giusta dalla maggior parte degli istologi, conferma pienamente questa veduta. Perciò noi accettando l'affermazione di

questi autori, che sono i più, che considerano le granulazioni eosinofile una parte integrante della stessa cellula eosinofila, vedremo come si possa dare a questa cellula un valore ancora maggiore, ritenendole come elementi essenziali per lo sviluppo e per la reintegrazione dei tessuti, assumendo nello stesso tempo, in date contingenze, anche uno stato di difesa dell'organismo contro corpi estranei.

IV.

EOSINOFILIA NEI DIVERSI STATI PATOLOGICI.

Per formarci un criterio possibilmente esatto sulla essenzialità della eosinofilia vediamo di scorrere un poco la letteratura in proposito, dividendo i capitoli a seconda dei diversi stati morbosi localizzati nei differenti sistemi organici.

A) *Malattie dell'albero respiratorio.* — Teich Müller nel 1898 dopo numerose osservazioni poté stabilire che nei casi di tubercolosi polmonale avanzata o in quelli nei quali la lesione si va diffondendo ed aggravando, l'esame dello sputo mostra una assenza completa di leucociti con granulazioni eosinofile, mentre questi compaiono quando si ottenga una manifesta retrogradazione del processo morboso.

Fuchs, Ott. Stadelmann, M. S. Chon non sono d'accordo con il Teich-Müller, e secondo Betmann dopo una emottisi la eosinofilia è sempre palese.

Il Memmi nella *Gazzetta degli Ospedali*, 22 ottobre 1901, dice che non sempre nelle forme incipienti di tubercolosi polmonale si ha nell'espettorato reperto positivo. Tali leucociti eosinofili sarebbero più frequenti nei pazienti che vanno ottenendo un miglioramento sensibile.

Sabrazes e Mathis rinvennero eosinofilia rilevante nei primi periodi della tubercolosi miliare, scarsa negli ultimi stadi.

Berson e Cade in uno studio sull'eosinofilia pleurale ritengono che l'aumento degli eosinofili sia indice di un prognostico favorevole, e verificandosi nelle pleuriti tubercolari, questé sono forme di tubercolosi attenuate.

Gli eosinofili vennero pure osservati nello sputo pneumonico da Gabritchewsky e nella bronchite fibrinosa.

Fuchs pure ammette che l'aumento degli eosinofili abbia un certo valore, riconoscendovi un mezzo di protezione contro i microbi.

Rizzoli ritiene che in quasi tutte le forme polmonari tubercolari, ove è negativa la ricerca dei bacilli di Koch, le cellule eosinofile sono presenti nello sputo, e che nel sangue il numero è normale o inferiore alla norma; mentre nelle forme con reperto positivo nello sputo si nota assenza delle cellule eosinofile, e nel sangue la loro rarità.

B. Nicola (*Gaz. Osp.*, n. 114, 1910) non dà un grande valore a queste ricerche.

Il Gollasch ed il Müller nell'accesso di *asma bronchiale* trovarono gli eosinofili nel sangue nella proporzione del 16 al 20 % e che diminuiva notevolmente dopo l'accesso.

Benno Lew dice esistere nell'asma bronchiale uno stretto rapporto fra i cristalli di Charcot Leyden con le cellule eosinofile, vale a dire che questi abbondano dove si riscontrano cristalli di Charcot Leyden, e dove nessuna o poche cellule sono presenti non si trovano tali cristalli.

Müller e Gollasch hanno ammesso l'ipotesi che questi cristalli sieno prodotti di cristallizzazione delle cellule eosinofile, basandosi nel fatto che essi sono colorabili con l'eosina e si trovano nel sangue leucemico.

Selecher che ha fatto uno studio sull'eosinofilia nell'asma (*Munch med. Woch.*, n. 8) sarebbe venuto alle conclusioni che si tratterebbe di una specie di rivoluzione nella crasi del sangue, durante la quale verrebbero mobilizzate le riserve leucocitarie, le quali l'organismo possiede nel suo midollo osseo e gangli linfatici. Ad un certo punto si verifica una penuria ed allora gli organi leucogeni entrerebbero in soprattività, la quale per essere compensatoria diviene anche eccessiva. Questo si verificherebbe secondo la nota legge di Weigert. La rivoluzione accadrebbe perchè l'asma oggi deve venir considerata quale una nevrosi riflessa, e la nevrosi infatti avrebbe attitudine a perturbare la funzione ematopoietica.

Che esista tale rapporto scrive il Maragliano (*Gazz. Osp.*, n. 44, 1907) tra eosinofilia e nevrosi apparirebbe anche dagli studi di Neusser che avrebbe trovato aumento di cellule eosinofile nella nevraemia, nell'isteria, nella epilessia.

La tesi che il sistema nervoso possa avere influenza sull'emopoiesi fu emessa e caldeggiata da Irousseau, il quale a proposito della clorosi diceva, che lo sconcerto delle funzioni nervose produce profonde modificazioni nelle diverse secrezioni dell'organismo. Si comprende, asseriva inoltre, che allorché le funzioni intiere di un organo di ematosi come il polmone, il fegato, la milza, sono alterati, la compagine del sangue debba subire modificazioni notevoli. Ma è bene qui ricordare, dice il Maragliano, che oggi la clorosi è ritenuta dai più come effetto di fenomeni autoemolitici, e tale affermazione io già facevo nel 1899 nel mio lavoro « *Sulla natura del sangue clorotico e sulla causa che lo determina* ». (*La Clin. Med.*, n. 10, 1899).

Debbo pure osservare che dietro salassi ripetuti negli animali (piccioni, polli, cavia) con l'enorme sviluppo di eosinofili nel midollo delle ossa dei relativi animali, nel protoplasma di queste cellule eosinofile le granulazioni in buona parte venivano sostituite da fini agghi eosinofili che si disponevano a forme abbozzate di fusi, come se seguissero l'orientamento dei fili protoplasmatici delle cellule a scissione (ved. Marchesini « *Sulle metamorfosi degli eritrociti l. c.* »).

Questo reperto darebbe ragione all'idea di Benno Lew, che dice esistere stretto rapporto tra i cristalli di Charcot-Leyden e le cellule eosinofile dell'asma bronchiale; come pure all'idea di Müller e Gollasch che hanno ammesso l'ipotesi che i cristalli di Charcot-Leyden siano prodotti di cristallizzazione delle cellule eosinofile, basandosi sul fatto che essi sono colorabili con l'eosina e si trovano nel sangue leucemico.

Hasse (*Inhrb f. Kinderheilk.*, vol. 69, f. b.) avrebbe riscontrato in sei casi di asma bronchiale pura, che tre presentavano eosinofilia e questi erano casi

d'asma bronchiale pura. Un reperto negativo lo ebbe in un'asma con grave craniotabe, altri due casi negativi in casi di tubercolosi nei quali il vago ed il ricorrente erano compressi da prodotti glandolari. L'osservazione non è senza importanza per la differenziazione delle due forme di asma bronchiale pura e tubercolare.

B) *Eosinofilia nei tumori maligni e nei granulomi.* — Il dott. Steisower della prima Clinica Medica di Vienna diretta da Von Noorden, rileva (*Wien Klin. Woch.*, 1913, n. 1) che sono scarsi i casi di tumori maligni registrati nella letteratura nei quali si constatavano notevoli eosinofili, e riferisce un caso di carcinoma ed uno di linfogranuloma nei quali l'eosinofilia era notevole. In ambedue i casi fu eseguita l'autopsia e si trovò in comune la trasformazione eosinoflica del midollo rosso e l'invasione delle cellule eosinofile in circolo e nei tessuti. Lo Steisower espone l'ipotesi che nei suoi due casi il tumore determini l'eosinofilia per irritazione del vago.

Maxe Kappis (*Munch. Med. Woch.*, n. 10) descrive un caso di eosinofilia di alto grado in un caso di tumore maligno nel polmone destro. Nel sangue si contarono in una volta 120 leucociti — tre settimane più tardi 50,000 leucociti di cui il 50 % erano neutrofilii, il 40 e 45 % eosinofili e circa l'11 % di mielociti.

Esaminando molte sezioni del tumore gli venne di riscontrare accanto ad un vaso e nella parete stessa del vaso uno spiccato accumulo di leucociti eosinofili. Degli altri organi solo nel midollo delle ossa esistevano ancora molti mielociti eosinofili, come pure molte cellule eosinofili a nuclei multipli. Quindi non rimaneva altro da ammettere che sostanze elaborate del tumore emesse in circolo e giunte nel midollo delle ossa vi esercitassero una intensa azione stimolante.

D. S. De Villa nel suo lavoro sulla produzione sottolinguale dei bambini con speciale riguardo alla eosinofilia riporta (*Gazz. Osped.*, n. 154, 1909) come il Frizzoni ed il Meyner abbiano osservato che nelle sezioni del tumoretto e precisamente nella zona fibroconnettivale si trovino numerose cellule eosinofile. Il Frizzoni sostiene che questa eosinofilia avvenga per chemiotassi positiva sul sangue circolante per opera del prodotto di distruzione degli elementi epiteliali, e che invece gli elementi batterici agiscono sui polinucleati eosinofili per chemiotassi negativa.

La produzione abbondante di *cpiteliosine* ecciterebbe per chemiotassi positiva la diapedesi degli eosinofili.

A. Rossi (*Sperimentale*, 1910, LX 1 IV-III), trovò nella *gomma sifilitica* eosinofili quattro volte su sei, invece sopra trenta casi di *granulomi tubercolari chiusi*, solo in due notò qualche rara eosinofilia. Nelle lesioni tubercolari aperte quattro volte sopra sei esisteva eosinofilia locale. Nelle *actinomices* trovò questa forma di eosinofilia abbastanza frequente — 5 casi sopra 6.

Nel *rimoscheroma* non ha riscontrato eosinofili. Gli eosinofili in questi tessuti sono identici a quelli del sangue e crede perciò che derivino da questo, notando che quasi sempre se ne trovano nei vasi che irrorano il granuloma.

Il prof. Leguen (*Gazz. Osped.*, n. 53, 1914) dice che è incontestabile la tossicità del tessuto *adenomatoso* della prostata. Con le iniezioni di estratto di

edenoma si ha una caduta notevole ed immediata della pressione sanguigna come con abbondante sottrazione di sangue, con disordine respiratorio e cardiaco. *Questa tossicità avrebbe per corollario e come testimonianza una eosinofilia più o meno manifesta.*

Anche Moren e Chabanier, studiando il sangue di individui affetti di adenoma prostatico, hanno osservato una eosinofilia persistente e progressiva, fino a che non venivano operati di questo tumore. *Esso starebbe a denotare uno stato di benignità*; invece nel cancro della prostata la mancanza dell'eosinofilia dimostrerebbe la sua infettività.

C) *Eosinoflie mieloidi.* — L. Bloch e C. Aubertin (*Soc. di Biol.*, 12 maggio, 1910) hanno fatto uno studio sopra certe eosinoflie accompagnate da una reazione mieloide. In una malata affetta da una dermatite polimorfa dolorosa hanno constatato una vera reazione mieloide in un momento in cui si aveva una eosinofilia al 7 %, poscia aumentando l'eosinofilia si vide diminuire la mielocitosi persistendo nel sangue, anzi aumentando leggermente i soli mielociti eosinofili.

Gli A.A. hanno ricercato se esistesse una reazione mieloide analoga più o meno netta in altre eosinoflie — in tutti i casi si noti che l'eosinofilia era accompagnata puramente di polinucleari. Notarono anche che la reazione mieloide neutrofila ed eosinofila non era punto legata all'intensità dell'eosinofilia o della leucocisi totale. Si chiedono se le eosinoflie pure polinucleari sieno sempre precedute da uno stadio più o meno netto di eosinofilia mieloide.

Ad ogni modo credono di distinguere due varietà di eosinoflie: la pura e la mieloide; quest'ultima potendo accompagnarsi con una mielocitosi.

Schridde sul significato degli eosinofili nel timo (*Munch. Med. Woch.*, 1911) ha riscontrato i leucociti eosinofili, tanto nella vita fetale che nella nascita, *nella porzione più esterna della corticale*, più rari nella midollare (organo di riduzione). Gli eosinofili della corticale si troverebbero specialmente attorno ai vasi sanguigni. Crede dover ritenere esistere un certo rapporto fra l'eosinofilia e la sua persistenza e lo stato linfatico.

D) *Eosinoflia e parassiti animali.* — Weinberg e Sanguin (*Comp. Rend. de l. Soc. Biol.*, n. 13, 1913) hanno osservata la eosinofilia in soggetti affetti di *echinococco* ed hanno notato che essa si abbassa rapidamente e qualche volta anche alcune ore dopo l'operazione di una cisti idatidea, per tale ragione pensarono alla esistenza di una relazione di causa e di effetto tra il riassorbimento di una grande quantità di liquido idatideo, che si produce nel momento dell'intervento chirurgico, a livello della parete avventizio della cisti, e l'abbassamento considerevole della eosinofilia sanguigna che sopravviene alcune ore dopo l'operazione. Per controllare ed accertare questa ipotesi trattarono un certo numero di cavie giovani, presentanti una forte eosinofilia sanguigna con iniezioni sottocutanee di 6 a 10 cmc. di liquido idatideo. Questa quantità di liquido idatideo venne iniettata alla dose di un cmc. in differenti punti dell'addome e dei fianchi, in modo da procurare una eosinofilia locale assai estesa.

Le cavie trattate in tal modo presentarono tutte un abbassamento notevole di eosinofilia generale da 2 ore dalla iniezione. Il fenomeno raggiunse la

sua massima intensità nella sesta ed ottava ora, e precisamente nel momento che si osservava il *maximum* di infiltrazione di eosinofilia locale.

Questo aumento della sensibilità degli eosinofili a reagire al richiamo della sostanza tossica lo trovarono interessante, perchè essi costituirebbero un nuovo argomento in favore della importanza di questi elementi al riassorbimento di questi prodotti tossici. La diminuzione rapida e considerevole degli eosinofili dal circolo generale dopo l'operazione spiegherebbe anche l'ipoleucocitosi che si osserva in certi stati infettivi. Questa ipoleucocitosi non sarebbe in questi casi dovuta ad una distruzione rapida dei leucociti, ma soprattutto, ad es., nel tifo, ad un afflusso considerevole di elementi fagocitari e mobili del sangue verso l'intestino.

Wilhelm e Delval (*Comp. rend. Soc. de Biol.*, n. 6, 1910) hanno comunicato pure un caso di cisti idatidea che presentava una enorme eosinofilia sanguigna che scomparve dopo l'operazione. L'ammalata presentava prima dell'operazione 58 % di globuli bianchi eosinofili. Quattro ore dopo l'operazione fu riscontrato 8 % di eosinofili, ma questa rapida diminuzione non durò molto tempo, perchè 35 giorni dopo erano ancora al 35 %.

Dopo però gli eosinofili andarono sempre diminuendo tanto che nove mesi dopo l'operazione non erano più che 2 %. La reazione della fissazione del complemento erasi mantenuta negativa.

H. Rossello (*Gazz. Osp.*, n. 6, 1908) fa notare riguardo alla eosinofilia da *echinococco* come dalle sue esperienze risulta: fino a che l'*echinococco* è vivo la eosinofilia è costante e quando il *parassita muore*, l'*eosinofilia cessa* — se perdura vuol dire che rimane ancora un'altra cisti.

Gangaio (*Bol. d'Angers*, 5 mag.) trovò in un bambino affetto da *elmintiasi* una forte proporzione d'eosinofili.

H. Huebner (*Klin. ther. Woch.*, n. 12, 1912) trovò che il liquido del peritoneo di ratto bianco in condizioni normali mostra una rarissima eosinofilia. Essa aumenta di poco in seguito ad iniezioni di tuberculina vecchia, di feci umane, di liquido di Lugol e di sangue defibrinato di ratto o di piccione. Se invece si inietta una emulsione di vermi (tenia, ossiuridi, ecc.) il liquido peritoneale contiene un gran numero di eosinofili. Se a ratti sani si introducono sotto cute pezzi di muscoli di ratti trichinati, un forte numero di leucociti che emigrano sono eosinofili. In maiali, la cui mucosa bronchiale è sede di strongili paradossi, è dimostrabile una intensa eosinofilia nei dintorni dei *parassiti*. L'autore considera l'eosinofilia che si accompagna alla *elmintiasi* come un fenomeno d'*interpretazione* — un processo di difesa dell'organismo verso sostanze provenienti dagli elminti.

Bolletta (*Rif. Med.*, vol. XXVII, n. 36, p. 987), occupandosi di un particolare studio sull'intestino di conigli *coccidiosi*, lo sorprende la immensa quantità di eosinofili, che alla osservazione dei preparati istologici rinveniva in determinati punti delle sezioni e pervenne alle seguenti conclusioni. Nella *coccidiosi intestinale* del coniglio, esiste una notevole eosinofilia locale — le cellule eosinofili si trovano nel corion della mucosa dove costituiscono cospicui accumoli. Tali elementi abbondano soprattutto attorno a quei focolai parassitari i

quali si trovano in quello stadio che il prof. Pianese nel suo pregiato lavoro sul coccidio oviforme, chiama delle pseudo-navicelle e considera come forme involutive del parassita.

Straübli (*Mun. Med. Woch.*, n. 24) in rapporto alla trichinosi fa speciali considerazioni dal punto di vista della composizione del sangue.

Per l'emoglobina ed i globuli rossi ritiene che al principio della infezione si può avere un leggero aumento della emoglobina ed una policitemia fortemente affermata. Nel decorso della malattia il quadro si cambia perchè subentra una leggiera anemia.

Di più dallo esame del sangue si poteva ricavare un dato morfologico, che può essere molto utile nella diagnosi differenziale fra trichinosi e febbre tifoidea.

Infatti, in tutti i casi di trichinosi esisteva un notevole aumento di cellule eosinofile che salivano al 14 fino al 36 %. Quattro di tali animali mostravano inoltre una discreta leucocitosi la quale da 15 mila andava a 25 mila.

Straübli ha veduto che la leucocitosi incomincia a stabilirsi nella infezione sperimentale dopo 7 o 13 giorni e che l'eosinofilia si presentava a carattere altamente polimorfo. Cosicché egli afferma con l'infezione sperimentale di trichina possediamo oggi un mezzo eccellente per studiare a volontà l'eosinofilia.

Straübli ha veduto che le infestioni molto gravi possono far mancare la fase di eosinofilia, come pure una eosinofilia di già comparsa può scomparire purtroppo prima della morte.

L'eosinofilia non è un fenomeno tardivo dovuto al riassorbimento di capsule trichinose o prodotti intestinali, ma esso è segno che gli imbrioni trichinosi circolano nel sangue.

Valillo G. nelle sue ricerche sul rapporto numerico dei leucociti eosinofili nel sangue di cavallo nella *sclerostomiasi bidentata* rileva che tale infezione produce una eosinofilia nei tessuti del cavallo con i quali viene a contatto, e dove si sofferma nei diversi stadi della sua vita, e che l'eosinofilia locale non coesiste sempre con quella generale, e che ad ogni modo questa è indipendente dal numero dei parassiti.

Favero (*La Clin. Veter.*, 1910) avrebbe riscontrato grande abbondanza di eosinofili nella *calicosi del cavallo*, in cui i noduli fibrosi e calcificati del fegato ne ecciterebbero l'iperplasia del tessuto cicatriziale.

Valillo (*Folia Hematologica Band.*, VIII, 1909) dice che l'eosinofilia non è un sintomo costante dei processi parassitari ed anzi può accompagnare talune infezioni come l'*istocoinofilia aftosa*.

Il Guerrini (*Archives di Parasitologie*, 1913, XVII, pag. 332) dice che nei colombi affetti da una infezione a localizzazione intestinale di *Heterakis maculosa* si può avere emoesinofilia fino al 28 %: questa scompare se si somministra un antelmintico.

Se si provoca sperimentalmente, l'infezione si produce eosinofilia. E da notare però, dice che se si inocula nell'intestino (inoculazione in un'ansa del tenue) una grande quantità di estratto in massa di *Heterakis maculosa*, e di



prodotti di estrazione ottenuti col metodo di Briemer, non si provoca mai emocoinfilia; perciò non può essere imputata a tossine zooparassitarie.

Una spiccata eosinofilia può essere invece provocata compromettendo in vario modo la mucosa intestinale: causticazione con liquidi bollenti; traumatismo della mucosa; insufflazione nel lume dell'intestino di polvere di siliceo, di polvere di vetro. Cosicché anziché all'azione di sostanze elaborate dal zooparassita ed assorbite dall'intestino dell'ospite, debba essere ricondotta alle condizioni tutto affatto speciali in cui viene a trovarsi l'intestino dell'ospite sotto l'azione del zooparassita. A ciò è riprova il fatto che le emocoinfilie che accompagnano in diverso grado le infestioni zooparassitarie sono di solito tanto più elevate quanto più grave è la lesione che gli zooparassiti possono indurre nella mucosa dell'intestino dell'ospite.

Marchesini e Bertolini (*La Clin. Veter.*, 1914) ritengono che la presenza dell'actinomyces, specie nei fegati cirrotici da distomatosi nei suini, possa spiegare la rilevante eosinofilia riscontrata nelle forme ad essa associata.

E) *Eosinofilia nelle malattie della pelle.* — C. Hasse (*Jahrb. f. Kinderheilk.*, vol. 69, f. 6) ha studiato la questione se l'eosinofilia nell'eczema dei poppanti è un sintomo dipendente dall'eczema o un fenomeno coordinato con l'eczema, e crede questo, come quello la espressione di una anomalia costituzionale.

Rosenterer ha trovato 12 volte su 14 casi di eczema una eosinofilia pronunciata — nell'eczema scrofolosa e nella scabia non si riscontrerebbe eosinofilia. Il processo locale per sé stesso non determinerebbe eosinofilia; questa non sarebbe subordinata all'eczema, si tratterebbe di due sintomi coordinati come espressione di un disturbo costituzionale (diatesi essudativa di Czerny).

Hasse avrebbe riscontrato l'eosinofilia in altre manifestazioni della diatesi essudativa e precisamente nell'asma e nella prurigine.

In otto poppanti con dispepsie e diarree, in quattro si poté dimostrare eosinofilia. Nei casi di eczema guariti si riscontrò sempre un eosinofilia pronunciata.

F) *Eosinofilia sperimentale.* — Circa le sostanze che sperimentalmente determinano l'eosinofilia il Gualdi, della Clinica di De Renzi, studiò da una parte l'azione di quelle che sono capaci d'attivare tutte le funzioni organiche e specialmente del sangue e dell'emoglobina, come l'ossigeno, e d'altra parte l'azione di quelle sostanze che possono considerarsi come *veleni ematici*; quali l'ossido di carbonio, l'acido carbonico, il pirogallolo, e specialmente quelle sostanze che trasformano l'ossiemoglobina in metaemoglobina, come la piritina, l'antifibrina, la fenacitina.

Usando delle inalazioni di ossigeno ai cani si vede discendere oltre la metà il numero degli eosinofili.

Risultati perfettamente opposti ottenne con inalazioni di acido carbonico e di ossido di carbonio dove ebbe forte eosinofilia ed osservò che molte delle granulazioni fuoriescivano dalle cellule come per rottura delle medesime. Eguali risultati ebbe con il pirogallolo la fenacitina, l'antifibrina: e l'eosinofilia fu

di più lunga durata con la piroidina, che fu la più tossica fra le sostanze antipiretiche adoperate.

Il Bazzicalupo (*Gazz. Osp.*, n. 35, 1908) con sostanze che hanno indubitato potere emolitico come l'acqua distillata, la glicerina, la soluzione 10 % d'urea non ottenne eosinofilia; sibbene distruzione più o meno intensa di eritrociti ed una polinucleosi di varia natura. Adoperando l'ossido di carbonio invece trovò un rapporto costante tra l'intossicazione ematica ed il grande sviluppo di cellule eosinofile, che egli mette in rapporto con la diminuzione dei poteri di auto-difesa dell'organismo.

Botkin, Ehrlich, Lazarus osservarono leucocitosi neutrofila in primo tempo e successivamente eosinofilia in seguito alle iniezioni di tubercolina.

Noorden constata un notevole aumento di leucociti eosinofili in due clorotiche avvelenate con canfora.

Lucibelli in seguito della allacciatura del dotto toracico nei cani vide salire la proporzione delle cellule eosinofili dal 3 al 10 % ed una volta fino al 50 %.

Achard e Loeper la costatarono per azione dell'antipirina.

Iachs la riscontrò con la nucleina.

Leredde e Seifert con dosi tossiche di joduro di potassio.

De Simon con la benzina.

Zappert col salicilato di soda.

Cassiere con i veleni microbici.

Riporterò ora il risultato di qualche mia esperienza in proposito:

1°) *Stuolo di sambuco sterile*. — Per avere agio di poter seguire il processo, di tempo in tempo ho introdotto sotto la pelle di porcellini dei tubetti di midolla di sambuco secco e sterilizzato, procurando di non produrre alcuna emorragia. Le preparazioni istologiche le facevo estraendo di ora in ora ed in giorno in giorno gli stuelli, dai quali spremavo il siero assorbito, spremendolo su vetrini coprioggetti e bene distendendolo. Questi vetrini in parte li lascio asciugare all'aria, in parte li fissavo rapidamente alla fiamma, e per la fissazione dei primi sono ricorso all'immersione in alcool metilico.

Il liquido colorante da me usato era una miscela di colori sul tipo del liquido di Ehrlich, Biondi, il Giemsa e l'ematossiline accompagnata all'eosina.

Il fatto che maggiormente colpisce in questo caso è un'attiva moltiplicazione per segmentazione *in situ* di piccole cellule che presentano il nucleo segmentato in vario modo. Molti di questi segmenti si veggono isolati e come piccole gemme, di cui per accrescimento si originano nuove cellule. Questi piccoli elementi appena di poco ingranditi hanno l'aspetto di emazie nucleate con nucleo unico regolare fortemente tinto. Il piccolo strato di protoplasma si presenta in questi elementi più rosso di quello che possa assumere il protoplasma di una vicina emazia scelta per confronto, che mostra il protoplasma rosso giallognolo.

In fasi ulteriori si può scorgere che in vicinanza del nucleo di questi piccoli elementi che è tinto in bleu appaiono delle granulazioni rosse, poi i granuli si vanno spargendo nel protoplasma e si avrebbe così l'apparenza dell'iniziarsi

anche *in situ* la formazione di una cellula eosinofila. In questo momento sono presenti anche grossi elementi a nucleo unico e multiplo. Dopo 48 ore si osservano cellule giganti macrofage a leggiero protoplasma basofilo con nucleo voluminoso che in alcune si dispone a larga rete nelle cui maglie si veggono imbrigliate delle emazie.

2° *Iniezione sottopelle di cavia con sangue di cavia defibrinato ed introduzione in altre di pezzi di coagulo sanguigno.* — Con l'iniezione di sangue emulsionato di cavia sottopelle di cavia si notano i seguenti fatti: Fatti dei preparati per striscio dal punto d'innesto dopo 12 e 24 ore si notano un numero grande di cellule, primitive, piccole a grosso nucleo chiaro uniforme e tenue protoplasma basofilo. Vi si notano inoltre polinucleati grandi e cellule grandi mononucleate basofile (macrofagi), rarissime le eosinofile. La colorazione è stata eseguita col Giacosa e con l'ematosillina ed eosina.

Contemporaneamente a questi esami vengono pure fatti strisci del sangue delle medesime cavie preso per puntura dall'orecchio, ed in questi preparati dalle 12 alle 24 ore si nota un'arara eosinofilia, piastrinosi, cellule mononucleate grandi e piccole e facile formazione di cristalli d'emoglobina.

Dopo però il terzo ed il quarto giorno le cellule eosinofile si veggono di molto aumentate e si trovano uniti i polinucleati neutrofilo ed i mononucleati con protoplasma basofilo.

Si pratica una nuova esperienza coll'innestare sotto pelle di cavia dei coaguli di sangue di cavia. Dopo 12 e 24 ore si riapre la ferita e si praticano strisci *in situ* dell'innesto. All'esame microscopico, con i soliti mezzi di colorazione, vien notata una rilevante *fagocitosi di emazie* fatta dai polinucleati neutrofilo e nessuna cellula eosinofila. Anche in questi preparati è rilevante la piastrinosi.

3° *Iniezione sottopelle dell'addome di cavia di polpa epiteliale ottenuta per raschiamento dell'intestino di agnello bene lavato in acqua distillata e sterilizzata a 60°.* — Si iniettano due cavie, una femmina gravida ed un maschio.

Il sangue della cavia femmina esaminato prima dell'iniezione presentava una rilevante eosinofilia. Esaminato nella prima giornata dopo l'iniezione della polpa epitelia il sangue non presenta più tracce di eosinofilia e si osserva invece una enorme leucocitosi neutrofila. Dopo 48 ore il sangue di questa cavia con la leucocitosi neutrofila presenta ancora rilevante eosinofilia. Si produce un accesso sul punto d'innesto e allora il sangue presenta molte *cellule basofile a grossi granuli basofili* (Giemsa), unitamente a cellule con granuli eosinofili: di più, piccoli e grandi polinucleati. Dopo l'asportazione dell'accesso, riesaminato il sangue si scorgono in totalità piccoli monucleati e piccoli polinucleati essendo scomparse le cellule basofile e le eosinofile.

Dopo il 4° giorno si ripresentano i leucociti basofili con predominio delle forme piccole. Questi elementi pare che assumino potere fagocitario perchè in molti di essi si veggono inclusi dei corpi che diventano granulosi ed assumono un colore dal bleu al rosso, e che raffrontato con altri preparati colorati con ematosillina ed eosina si potrebbero ritenere delle emazie che fagocitate

perdono completamente l'emoglobina. Dopo il quinto giorno nel sangue di questo animale non si notano che macrofagi, e dalle forme simili a megacariociti.

La cavia maschio viene iniettata pure di polpa epitelica, nel modo come si è detto di sopra. Il sangue prima dell'iniezione non presenta tracce di eosinofilia, e dopo il primo giorno d'iniezione vi si notava solo una accentuata leucocitosi neutrofila. Alla seconda giornata invece il sangue presenta accentuata basofilia unitamente a rilevante eosinofilia. In terza giornata si nota un vero stato leucemico con basofilia ed eosinofilia rilevante. Anche qui si notano alcune cellule con dei corpi inclusi che col Giemsa assumono colori tendenti ai basici che pure possono essere delle emazie. Dopo il terzo ed il quarto giorno il sangue presenta linfociti, basofile e molte piastrine che paiono originate dal disfacimento dei globuli rossi ingoiati dalle cellule fagocitarie (megacariociti). Dopo il quinto giorno nel sangue diventato così di apparenza leucemico si notano neutrofilii giganti e qualche eosinofilia. Le forme cellulari che appaiono simili ai megacariociti in un momento di attiva fagocitosi potrebbe spiegare la loro natura ed il loro ufficio. Dopo il sesto giorno vien notata anche qualche emazia nucleata.

Dal punto d'iniezione, estratto a più riprese in giorni differenti un poco del materiale iniettato, e fattone strisci e colorati non vi si scorge che numerose cellule fagocitarie neutrofile ripiene di detriti epiteliali e nessuna eosinofila.

Da tutte queste esperienze emerge che tutte le sostanze iniettate reagiscono più o meno sul midollo delle ossa e si ha così una esuberante produzione d'elementi leucocitari tra i quali è giusto ritrovare anche degli eosinofili. Sono cellule tutte chiamate a raccolta per la difesa dell'organismo, andando poi ognuna di esse a prendere il posto che le compete.

RIASSUNTO E CONCLUSIONI

Come abbiamo visto una delle questioni a riguardo delle cellule eosinofile è se esse possono avere origine locale nei tessuti e da qui poi penetrare in circolo (H. F. Muller, Reeder A. Schmidt, Neasser, Hoyer, Klein), o se esse abbiano origine come tutte le altre cellule del sangue dal midollo delle ossa, e da queste siano lanciate in circolo per poi andare a localizzarsi in qualche tessuto per un fatto di chemiotassi positiva (Ehrlich, F. Pietrowski, K. Galeschi). Dopo l'esperienza dell'Ehrlich e l'aver trovato da altri (Max Kappin, Reimbach), quando nelle eosinofilie si siano fatte sezioni anche del midollo delle ossa, soprabbondare in questo in numero rilevante, è già a sufficienza per riconoscerne la derivazione.

A questi fatti io stesso ho cercato di portare un contributo col dimostrare che senza altre lesioni ed infezioni prodotte negli animali, il semplice fatto di ripetute sanguigne per un periodo molto lungo è bastevole a produrre nel midollo osseo una soprabbondanza eccessiva di cellule eosinofile (vedi fig. 1^a). Oggi

poi, che gli ultimi studi ammetterebbero (Ehrlinch Pappenheim, Ferrara) il modo di loro origine da cellule madri speciali del midollo delle ossa, non è più discutibile una diversa origine.

In certe contingenze si è realmente riscontrato il fatto di una localizzazione di queste cellule, nel mentre che non esistevano altrove e nemmeno o poche nel sangue in circolo. Per tali ragioni il Klein ha creduto legare la presenza di queste cellule ai fatti emorragici avvenuti, fino a farne un indice di diagnosi laddove si riscontri eosinofilia in circolo, come attestazione di un fatto emorragico qualunque avvenuto, per il quale le cellule bianche caricate dei detriti della distruzione dei globuli rossi, riapparivano così in circolo.

Io stesso, nella esperienza con l'introduzione sottopelle di cavia di uno stuello sterilizzato di midollo secco di sambuco, ho potuto mettere in rilievo nel succo spremuto dallo stuello, dopo ore diverse che era rimasto *in situ*, una enorme sovrabbondanza di piccole cellule che presentavano tutti i caratteri di una attiva scissione e quindi moltiplicazione. Notavo che a primo tempo alcuni di questi elementi presentavano rari granuli eosinofili e che si accrescevano di numero nelle cellule maggiormente sviluppate. Tale riscontro potrebbe far credere che le cellule eosinofile possano anche moltiplicarsi *in situ*, ma non certo originarsi per la fagocitosi di sostanza emoglobinica (Arnold).

Dobbiamo tenere in conto che la presenza ed il riscontro delle cellule eosinofile sia *in situ*, sia in circolo quando è in esuberanza è fuori dello stato normale, e quindi vi deve essere stata sempre una causa, che riflettendosi sul midollo osseo spinga questo alla formazione esuberante di cellule eosinofile, per le quali poi non è detto che debbano lasciare il midollo osseo sempre allo stato di perfetta evoluzione.

Per tale ragione il loro ulteriore sviluppo potrebbe avverarsi nel sito stesso dove sono chiamate, e dove, per l'occorrenza potrebbero, essendo cellule giovani, anche moltiplicarsi.

Questi elementi sicchè non farebbe meraviglia se si presentassero anche in uno stato iniziale; e le mie esperienze, con l'iniezione sotto dermica in cavie di polpa epiteliale dell'intestino di agnello, avrebbero appunto fatto vedere che prima della presenza di cellule eosinofile in circolo, saggiandone ad intervalli il sangue in circolo della cavia iniettata, sono numerose le forme di cellule con grossi granuli azzurrofilii (Giemsa), che secondo il Ferrara dovrebbero ritenersi come i progenitori diretti delle cellule eosinofile. Ecco adunque la ragione che potrebbe spiegare l'apparente origine locale delle cellule eosinofile, ammessa da alcuni autori; ma non certo come derivate da *altri elementi in situ* e molto meno originate perle fagocitosi di emazie e di detriti sanguigni da parte di puri e semplici elementi neutrofili. Il facile riscontro poi di cellule eosinofile là dove è avvenuta una emorragia è spiegato dal fatto stesso della emorragia, in quanto che con la rottura dei vasi è più facile alle cellule eosinofile, che hanno poca onulla capacità ameboidea, d'accumularvisi allorchè per una chemiotassi positiva vengono richiamate dal midollo delle ossa. A questo riguardo anche le mie esperienze possono apportare un contributo, giacchè con l'iniezione in cavie di sangue emulsionato o con la introduzione sotto

pelle di questi animali di coaguli di sangue, ho potuto riscontrare un evidente fagocitosi di emazie, ma non ho potuto mai constatare che da queste fagocitosi ne risultassero delle cellule eosinofile, le quali invece erano rarissime.

Cosicchè la questione sull'origine delle cellule eosinofile da parte del midollo delle ossa, nello stato adulto dell'animale, come vere cellule individualizzate e chiamate, come vedremo, a funzioni speciali, dovremo ormai ritenerla risolta e assodata, tante essendo le ragioni che gli autori, favorevoli a tale riconoscimento, hanno portato; e non ultime ritengo debbano essere le mie basate sulle esperienze riportate per la risoluzione di tale argomento.

Con questo accertamento fatto dovremo ritenere di conseguenza le stesse granulazioni eosinofile come senz'altro un prodotto di elaborazione della cellula o del nucleo di essa, destinata a funzioni di natura essenzialmente nutritiva e di riparazione.

La molteplicità dei casi patologici in cui è stata riscontrata la eosinofilia ci mostra ad evidenza come essa non sia legata ad un dato processo patologico, perchè svariatisime sono le forme in cui viene riscontrata; ma che essa dimostri senz'altro una reazione unica dell'organismo, unica per la causa e per lo scopo. Decifrando tutte le modalità in cui la eosinofilia si presenta e togliendo ad ognuna di esse quella parte che alle altre si assomigli allo scopo finale, potremo solo in questo modo arrivare a comprendere la finalità che le governa.

Abbiamo visto come nella tubercolosi la maggior parte degli autori (Teich, Muller, Memmi, B. Nicola, Sabrazès, e Mathis) ritengono che la presenza nel sangue e nell'espettorato delle cellule eosinofile sia da ritenersi per un buon indizio per la prognosi, e che invece laddove questa manchi sia per confermarne la gravità, potendo solo fare eccezione la comparsa nel caso di un emoptoe (Betmann).

Noi dobbiamo ritenere che l'eosinofilia esiste sempre nella tubercolosi essendo questa una malattia che produce lesioni nei tessuti, ma dessa alle volte può sembrare scomparsa dal circolo qualora per una avvenuta distruzione dei tessuti e con la rottura e maggiore permabilità dei vasi si faciliti alla eosinofila l'accumularsi sul punto leso, come pure in periodo di ricostruzione di tessuto connettivo da cicatrici. Nelle forme poi gravissime di tubercolosi possiamo anche giustamente ritenere che sia esaurita la loro produzione per lo stato tossico e cachettico di cui è preso tutto l'organismo e quindi anche il midollo delle ossa.

Nei casi benigni di tubercolosi rimanendo i focolai chiusi per la necrosi dei vasi che vanno al tubercolo, la loro localizzazione ne risulta difficile, ma permanendo lo stimolo ne avviene che le cellule richiamate dal midollo osseo si mantengono solo in circolo, pronte sempre per precipitarsi là dove sia possibile la loro penetrazione. Se vere lesioni non avvengono ed il tubercolo anche formato rimanga chiuso, una forte ed accentuata localizzazione non potrà accennarsi e perciò la loro rilevante presenza in circolo può essere interpretata di prognosi favorevole.

Nell'asma tutti gli autori sono d'accordo nel riscontro delle eosinofile in

grande quantità nell'epettorato, e tanto da farne quasi un mezzo di diagnosi differenziale tra asma puro ed asma prodotto da altre cause patologiche (Hasse).

Solo l'interpretazione data dagli autori a questo fatto è molto diversa e v'è chi le ritiene come un fenomeno di nevrosi riflesso (Trousseau); per alcuni starebbe l'eosinofilia in rapporto con la presenza dei cristalli di Charcot Leyden, per altri sarebbe invece il prodotto di cristallizzazione delle cellule del sangue (Muller-Gollasch); così per altri sarebbe dovuta ad una rivoluzione nella crisi del sangue (Selecher). Queste ed altre interpretazioni non danno certo una spiegazione plausibile, ma ciò che invece potrebbe avere un grande valore nella interpretazione delle eosinofilie negli asmatici sono le esperienze dei Gualdi e del Bazzicalupo, che ottennero entrambi una forte eosinofilia con inalazione di acido carbonico e di ossido di carbonio. Questi potenti veleni ematici debbono certamente apportare una profonda perturbazione sul midollo delle ossa e possono benissimo essere la causa del richiamo di cellule eosinofile nel sito dove più la lotta si accentua.

Questo fatto e non altri dovrebbe adunque essere tenuto in considerazione per spiegare l'eosinofilia negli asmatici per la semiasfissia momentanea e conseguente alterazione degli epiteli bronco polmonari, per l'accumulo di acido carbonico nel polmone come potente veleno ematico: sufficiente il tutto a produrre una alterazione profonda nelle ematopoiesi ed un richiamo *in situ* di numerose cellule eosinofile.

Dove il riscontro dell'eosinofilie è rilevante è in tutte le forme di infestazione per parassiti animali.

Alcuni autori hanno voluto attribuire a queste più che a quello dei parassiti le proprietà del potere chemiotattico positivo sulle cellule eosinofile; per alcuni è il *distoma* (Folger), per altri la *trichina* (Staubli), per altri molti l'*echinococco* (Weinberg e Seguin, Wilhelm e Delval), per altri i *coccidi* (Balletta), e per molti ancora gli *elminti* in genere (H. Huebner Valillo). Il fatto si è che in date condizioni ognuno di questi parassiti può produrre eosinofilia; e la maggiore o minore quantità delle cellule eosinofile non sta in rapporto alla qualità del parassita, ma in rapporto solo alla lesione che esso produce e la tendenza dell'organismo al suo incapsulamento.

Nell'infestazione da echinococco Weinberg e Saguin sostengono che subito dopo l'operazione scompare l'eosinofilia dal sangue dell'animale, e H. Rossello aggiunge che se persiste la eosinofilia è segno che esiste ancora qualche altra cisti che non è stata tolta con l'operazione. Così per Staubli nella trichinosi l'eosinofilia è evidente finchè esistono trichine vive in circolo.

Il primo a portare un contributo di sommo valore sulle cause delle eosinofilie nelle infestazioni è stato il Guerrini, il quale nelle sue esperienze su i piccioni ha potuto produrre eosinofilie intense in circolo con semplici irritazioni e con maltrattamenti fisici e meccanici della mucosa intestinale di tali animali; togliendo così ogni valore all'azione dei parassiti, e dandone invece molta alle alterazioni dei tessuti che essi potevano produrre con la semplice loro presenza.

Ecco dunque che la questione viene anche qui molto semplificandosi e rischiarandosi, giacchè se noi in tutti i casi di infestazioni osservate teniamo in

considerazione le inmancabili alterazioni prodotte sui tessuti dalla presenza di parassiti e di più teniamo conto di quelli che possono produrre stravasi sanguigni per rottura di vasi, verremo a darci subito la spiegazione della rilevante eosinofilia locale in alcuni casi e consecutive eosinofilie in circolo.

L'eosinofilia abbiamo visto pure come sia stata facilmente riscontrata in molte forme di malattie della pelle e tanto che il dott. S. De Villa ha potuto mettere in giuoco la possibilità di una epiteliolisia capace di una funzione chemiotattica positiva sulle cellule eosinofile.

A questo riguardo le esperienze di Haebner e di Frizzoni verrebbero in parte a confermarlo, avendo entrambi questi autori ottenuto le eosinofilie con l'iniezione in animali di parassiti triturati e non con gli estratti ottenuti da essi.

Anche le mie esperienze in proposito con iniezione, sotto pelle delle cavie, di polpa epiteliale d'intestino di agnello, ottenuta per raschiamento, lavata e sterilizzata a 60°, mi hanno dato in parte eosinofilie nel sangue in circolo della cavia iniettata; e ciò dimostra come gli epitelii in loro stessi possono avere un potere chemiotattico positivo per le cellule eosinofile richiamandone nella loro distruzione la loro difesa.

Così con il possibile riassorbimento di questi epitelii nelle forme exmatose in genere, noi dobbiamo anche tener conto che si verifica in questi casi proprio ciò che il Guerrini produceva con l'esperimento, irritando la mucosa intestinale dei piccioni ed ottenendone sempre rilevante eosinofilia.

In tutti i casi di eczema seguiti da eosinofilia non dobbiamo dimenticare che ci è sempre più o meno pronunziata una lesione dell'epitelio da riparare; ci sono delle piccole emorragie avvenute che facilitano l'affacciarsi delle eosinofile in sito e lo stimolo per quelle in circolo.

In ultima analisi anche in questo caso il fatto più saliente che resta a considerare è la lesione che domanda la *restitutio ad integrum*.

Sulla questione delle sostanze tossiche prodotte dai parassiti (Weinberg e Seguin) e per cui gli eosinofili produttori di alessine (Hankin, Kanta, Hardy) sarebbero chiamati a distruggere. E Petry, confortato dai suoi esperimenti si dimostra contrario. Difatti se ciò fosse solo la causa del richiamo degli eosinofili l'eosinofilia dovrebbe essere molto manifesta in tutte le infezioni batteriche, ed invece noi la troviamo sempre nelle *infestioni* dove vi è presenza di parassiti animali, che sono in caso di produrre profonde alterazioni anatomiche, ed in tutti quei casi dove si possono avere lesioni vasali più o meno pronunziate. Anche nelle infezioni batteriche è dato qualche volta di riscontrare forte eosinofilia, ma in questo caso i batteri hanno dovuto produrre una lesione, e gli eosinofili non accorrono a combattere i batteri ma accorrono per riparare la lesione.

In tutti gli altri casi citati dagli autori del riscontro dell'eosinofilia nei granulomi, nei tumori maligni, nelle intossicazioni per veleni ematici, ecc., la ragione se si pensa permane la stessa; una tendenza dell'organismo alla difesa ed alla riparazione dei tessuti e degli organi lesionati, l'eccitazione del midollo osseo alla riproduzione e ciò per la presenza di corpi estranei che debbono es-

sere espulsi o incapsulati e ridotti; a cercare di porre una barriera, se è possibile, all'ulteriore distruzione.

Ora che abbiamo cercato di ricondurre ad uno scopo unico la presenza ed il riscontro delle cellule eosinofile nei svariatissimi processi patologici, vediamo di addentrarci meglio nella spiegazione di questi fatti esaminando vari tagli istopatologici dove vi sia presenza di cellule eosinofile per scorgere le modificazioni che vanno subendo con l'iniziarsi, col progredire e con il risolversi della lesione avvenuta.

Già il Balletta (*Riforma medica*, vol. 27°), ha messo in vista un fatto di grande valore senza rilevarne totalmente il vero significato, cioè egli descrive di aver visto, nelle *coccidiosi* del coniglio, aggruppamenti di cellule eosinofile a ridosso delle larve di coccidi che le avvolgevano come per incapsularle.

Ora io avendo avuto occasione di poter esaminare molti fegati di maiale affetti da parassiti (« Osservazioni anatomo patologiche sulle cirrosi epatiche parassitarie dei suini e sulla presenza in queste dell'*actinomices* ». *La Clinica Veterinaria*, 1914) — ho potuto avere agio di dare spiegazione al fatto riscontrato dal Balletta.

Tagli di fegato infestato da distoma e contemporaneamente da *actinomices* mi hanno porta occasione di vedere che le cellule eosinofile si addensavano a ridosso e al disopra del fungo raggianto (vedi fig. II), emettendo forte secrezione granulare, nel mentre che all'ingiro si andavano ordinando altre cellule eosinofile, come destinate alla nutrizione od alla costruzione del nuovo tessuto connettivale formatosi per incapsulare il fungo. Questi elementi eosinofili sarebbero non solo, come dice E. Petrys, assorbiti dai fibroblasti per essere trasformati in pigmento granuloso contenente ferro, ma per prendere parte attiva nella costituzione del nuovo tessuto di difesa.

Così esaminando tagli di fegato infestato da *echinococco*, vidi che nella costituzione della capsula fibrosa che avvolge il parassita (vedi fig. III, IV e V), le cellule eosinofile che vi si riscontrano in gran numero sono disposte in tal modo da far ritenere che esse contribuiscano senz'altro alla costituzione della struttura fibrosa, sia con la loro secrezione granulosa (vedi fig. V), sia con l'incorporarsi in essa. Le cellule eosinofile che nel primo strato, a ridosso della forma parassitaria, si veggono rotonde e riccamente granulose, negli strati più distanziati esse si dispongono tra i fasci connettivali già formati, e qui si vedono alcune assumere la forma di piccole cellule cilindriche mucose con il nucleo ad un estremo (vedi fig. IV) ed il protoplasma granulare all'opposto lato come cellula in secrezione, e se ne veggono altre con nucleo allungato e con protoplasma fusiforme dove le granulazioni appaiono in tutte ed in buona parte scomparse per avvenuta secrezione. Queste cellule appunto hanno l'apparenza di entrare a far parte del nuovo tessuto formato.

Esaminando poi diversi tagli di organi di cavia infetti da tubercolosi (« Tagli fatti per lo studio della tubercolosi sperimentale », VII Congr. Internaz. Roma, 1911), ho potuto riscontrare forte eosinofilia nei polmoni di quelle cavie che hanno più a lungo resistito all'infezione e che accennavano ad una guarigione clinica. In questi tagli si notano tramite connettivali di nuova formazione

di sostituzione al tessuto necrosato di riparazione al processo distruttivo per opera del bacillo tubercolare, e quivi sono molto numerose ancora le cellule eosinofile come pure se ne scorgono di molte a ridosso di piccoli granulomi in via di riattivata (vedi fig. VI) circolazione e quindi di più o meno completa eliminazione del processo tubercolare.

Lo stesso modo di comportarsi delle cellule eosinofile l'ho potuto riscontrare sopra tagli di piccoli gangli invasi del processo tubercolare, ma in via di guarigione ed in cui il tessuto connettivo di nuova formazione aveva potuto sostituire la trama del tessuto adenoido scomparso. Su questo giovane tessuto connettivo si rinvengono numerose le cellule eosinofile.

I tagli pure di altri organi di cavie sopravvissuti lungamente all'infezione (alcune più di un anno) presentano eosinofili là dove il tessuto necrosato è stato riparato da giovane tessuto connettivo.

Sé queste mie osservazioni, basate su fatti sperimentali e clinici, potranno essere ritenute giuste noi vorremo a comprendere la grande funzione delle cellule eosinofile nell'organismo, che in luogo di semplici cellule fagocitarie dovremo ritenerle come cellule nutritive e plasmatiche di alto grado, non negando ad esse anche un potere speciale secreto di difesa e di substrato preparatorio alla riedificazione di un tessuto di sostituzione; laddove esistano sostanze tossiche da sveltare, sostanze estranee da involgere, parassiti animali da incapsulare, perdite di tessuti da riparare.

Ecco l'altissima funzione a cui questi elementi cellulari sarebbero destinati nell'economia animale, ai quali invece si era creduto da alcuni autori di agire perfino una propria individualità.

BIBLIOGRAFIA.

PER GLI ELEMENTI MORFOLOGICI DEL SANGUE E PER I LEUCOCITI EOSINOFILI.

- ARNOLD. C. f. *Allg. Pathol.* 1910, n. 1.
 ASHANAZY. *Zeit. f. Klin. med.* XXIII Bd., CXXVII Bol.
 BIZZOZERO. *Arch. Ital. de Bicol. Ton.* IV, 1883.
 D. BAZZICALUPO. *Gazz. Osp.*, n. 35, 1908.
 L. BLOCH. C. AUBERTIN. *Soc. de Biol.*, 2 marzo, 1906.
 BALLETTI. *Riforma Med.*, Vol. XXVII, n. 36, pag. 987.
 D. G. CANEVA. *Riforma Med.*, n. 25, 1894.
 DADDI. *Riv. Crit. di Clin. Med.*, nn. 1, 8, 10, 13, 20, 1905.
 D. S. DE VILLA. *Gazz. Osped.*, n. 154, 1909.
 A. FERRATA. *Morf. del s. norm. e Patol. Soc.*, Edit. lib., Milano 1912.
 FELIZIANI. *Gazz. Med. Cliniche e Ospedali*, 1910.
 FAVERO. *La Clin. Veter.*, 1910.
 GUALDI. *Atti R. A. Accad. Med. Cl. di Napoli*, 1906.
 GUERRINI. *Archives de Parasitologie* I, II, 1899, pag. 397.
 D. L. GRÜNWALD. *Centr. f. inn. Medicin.* n. 30, 1899.
 GANGAIN. *Boll. d'Angers.*, 5 marzo 1909.

- C. HASSE. Jahrb. f. Kinderheilk., 59 f. c., 1909.
 H. HNEBNER. Klin. Ther. Woch., 1912, n. 12.
 D. S. KLEIN. Centr. f. innere Medizin, 1899, n. 4 e 5.
 MAX KAPPIS. Munch. Med. Woch., n. 10.
 KEUT. Dent. Med. Woch., n. 15, 1907.
 LEGUEN. Gazz. Osp., n. 53, 1914.
 MICHELI. Riv. crit. di Cl. Med., n. 49-50, n. VI, 1905, e nn. 2, 3, 4, 1906.
 MARCHESINI. Sulla metamorfosi degli eritrociti. Soc. Zool. St., f. 1.
 Id. Sulla natura del sangue clorotico. La Cl. Med., n. 13, 1893.
 Id. Evoluzione istologica della tubercolosi sperimentale. VII Cong. Int., Roma, 1911.
 Id. Cirrosi epatiche parassitarie dei suini ed actinomices. La Cl. Veterinaria, anno 1914.
 G. MEMMI. Gazz. Osp., n. 114, 1901.
 MARAGLIANO. Gazz. Osped., n. 44, 1907.
 B. NICOLA. Gazz. Osped., n. 114, 1910.
 PIANESE. Arch. de Parasitologie, I, II, 1899, p. 397.
 D. G. PIETROWSKI e K. FALESKI. Centr. F. in. med., n. 22, 1899.
 T. PETRY. Münch. Med. Woch., 1912.
 I. RENAUT. Traité d'Histologie Pratique.
 RAVENNA. La Cl. Veterinaria, 1910.
 H. ROSSELLO. Gazz. Osped., n. 6, 1908.
 A. ROSSI. Sperimentale LXVIII, 1910.
 D. STRISOWER. Wien Klin. Woch., 1913, n. 1.
 SCHRIDDE. Munch. Med., Vol. XXVII, n. 36, p. 987.
 SCLECHER. Munch. Med. Woch., n. 8.
 STÄUBLI. Munch. Med. Woch., n. 24.
 TEICH. Muller riv. Riforma Med., 1899.
 M. VENUTI. Folia Med., a. I, n. 6, 1915.
 G. VALLILO. Folia Hematologica, Band. VIII, 1909.
 WEINBERG e SEGUIN. Comp. Rend. de Biol., n. 19, 1913.
 WILBELM e DELVAL. Comp. Rend. Soc. de Biol., n. 6, 1910.
 JOHN WILLONGBY MILLER. Centr. f. anz. Pathol., r. 25, n. 6, 1914.

SPIEGAZIONE DELLE FIGURE

- FIG. 1. — Taglio di midollo osseo di piccione dissanguato, dove le cellule a protoplasma chiaro e granuloso rappresentano l'enorme numero delle cellule eosinofile.
 FIG. 2. — Taglio di fegato di suino infestato da distoma e contemporaneamente da actinomices, dove si veggono le cellule a protoplasma granuloso (eosinofile) invadere il fungo raggianto ed altre disporsi fra le trame del correttivo neoformato.
 FIG. 3. — Capsula fibrosa prodottasi nel fegato infestato da echinococco vista a piccolo ingrandimento. L'enorme infiltrazione di cellule eosinofile è rilevata dai puntini più scuri.
 FIG. 4. — Capsula fibrosa prodottasi nel fegato infestato da echinococco con enorme infiltrazione di cellule eosinofile (a protoplasma granuloso), vista a più forte ingrandimento.
 FIG. 5. — Cellule eosinofile allo stato di eccessiva secrezione.
 FIG. 6. — Taglio di polmone di cavia infetto da tubercolosi dove nel tessuto connettivo di nuova formazione si veggono infiltrate numerose cellule eosinofile (a).

57478



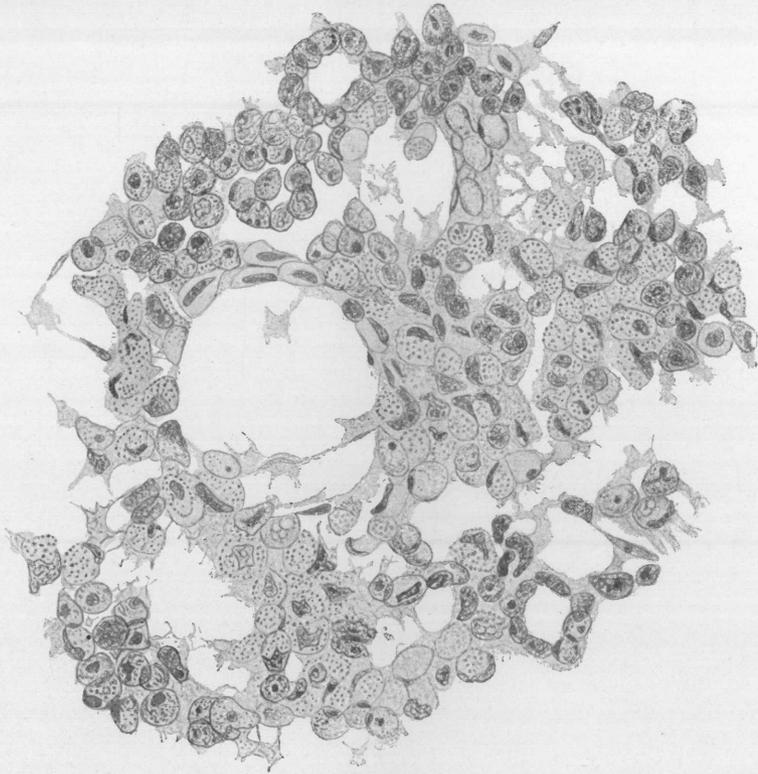


Fig. 1



Fig. 2



Fig. 3



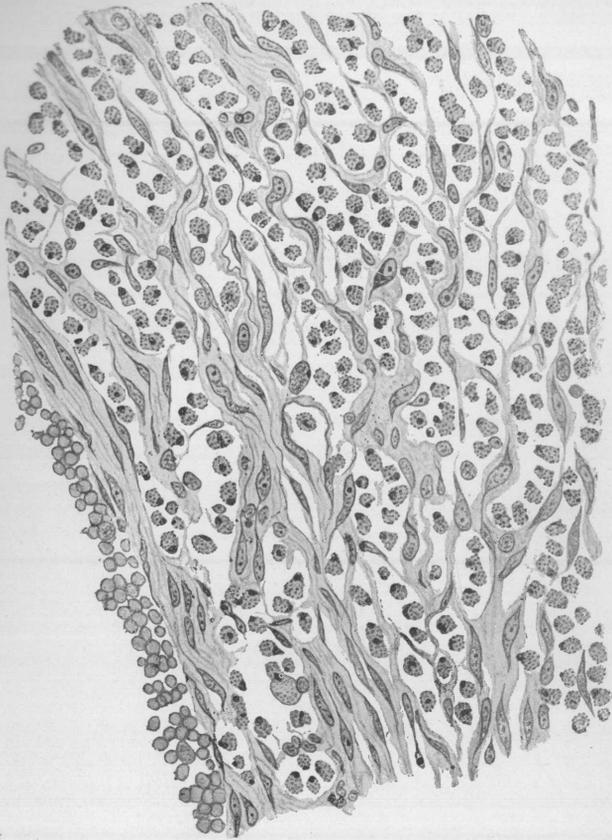


Fig. 4

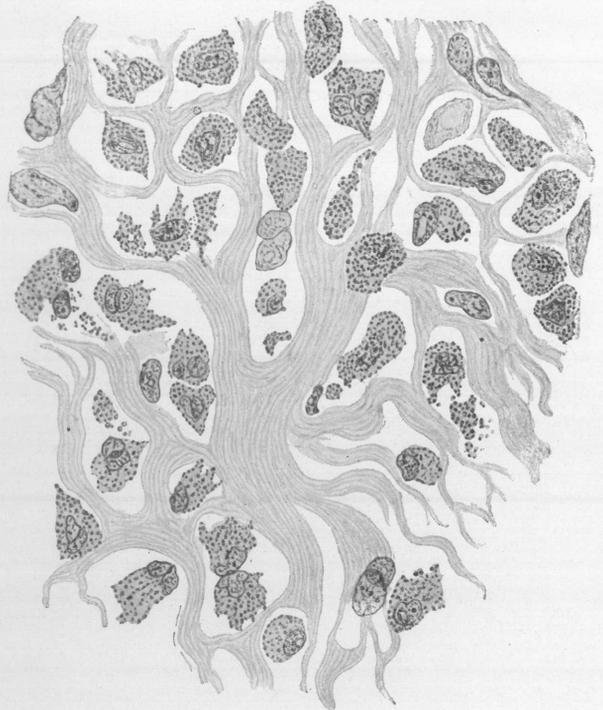


Fig. 5

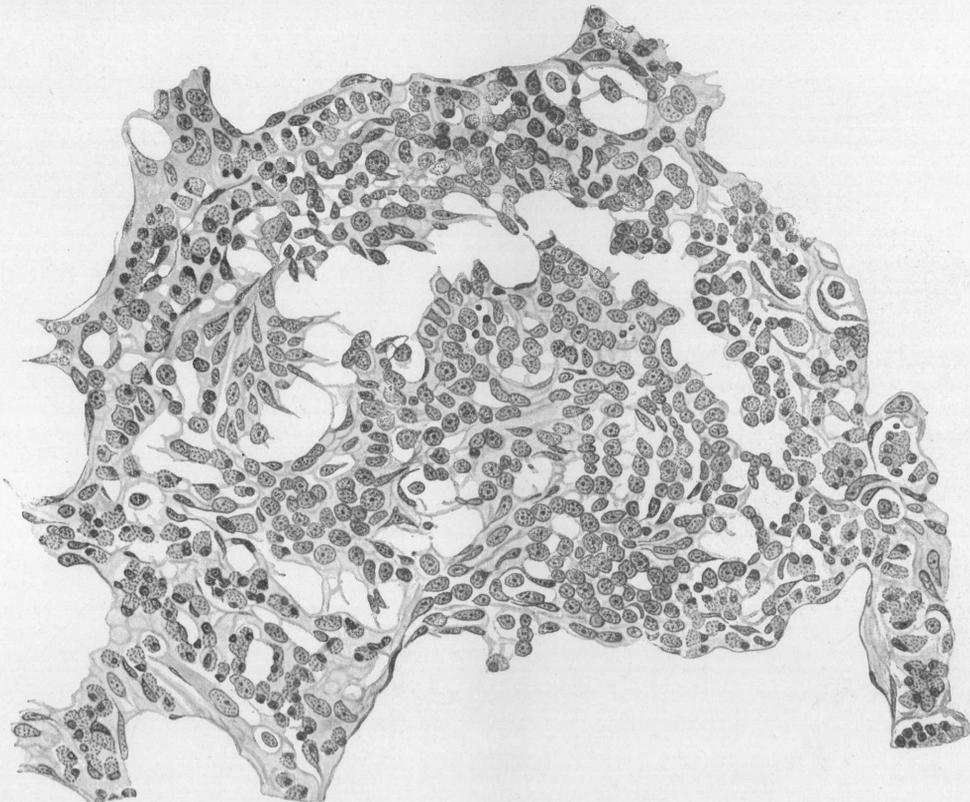
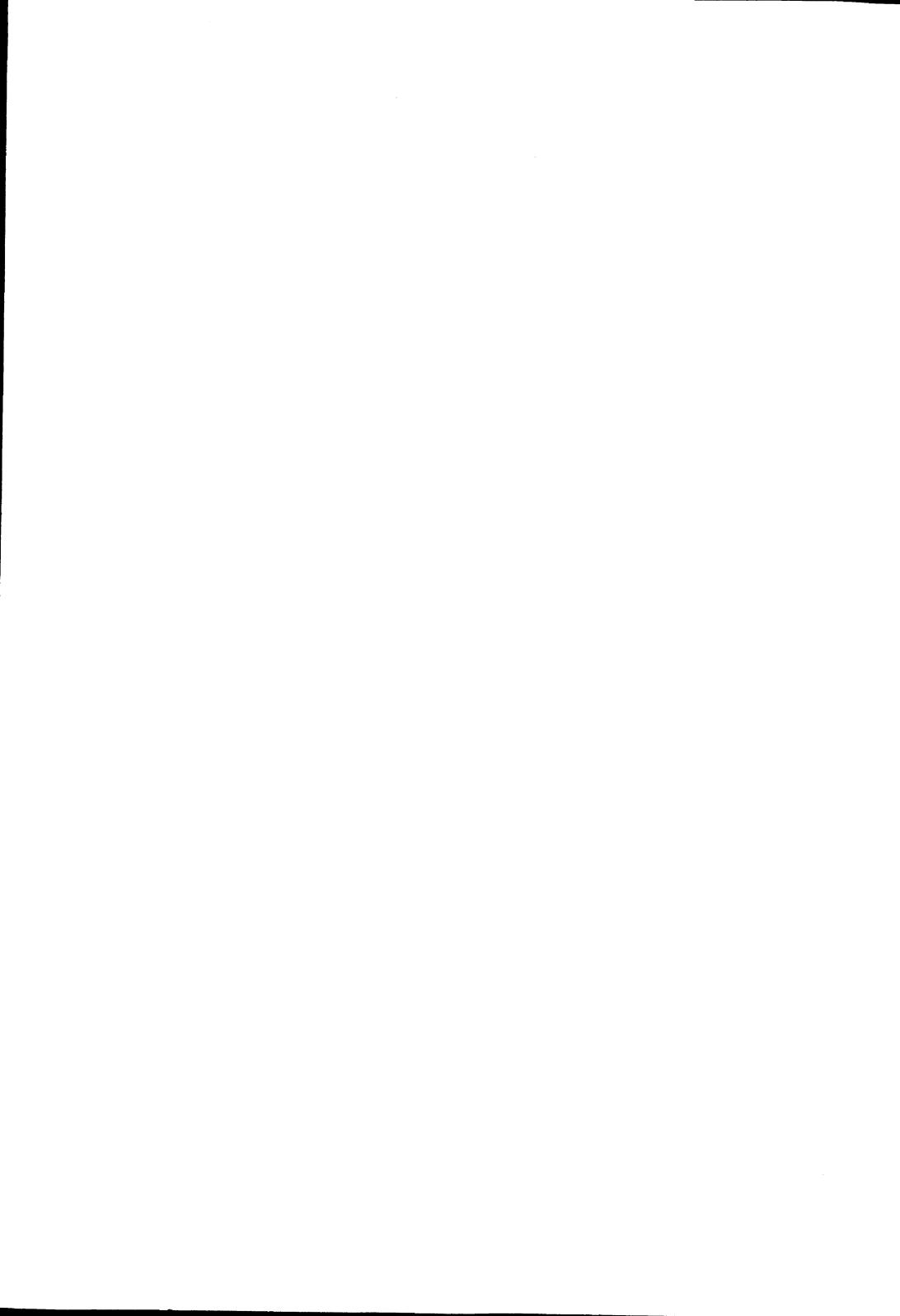
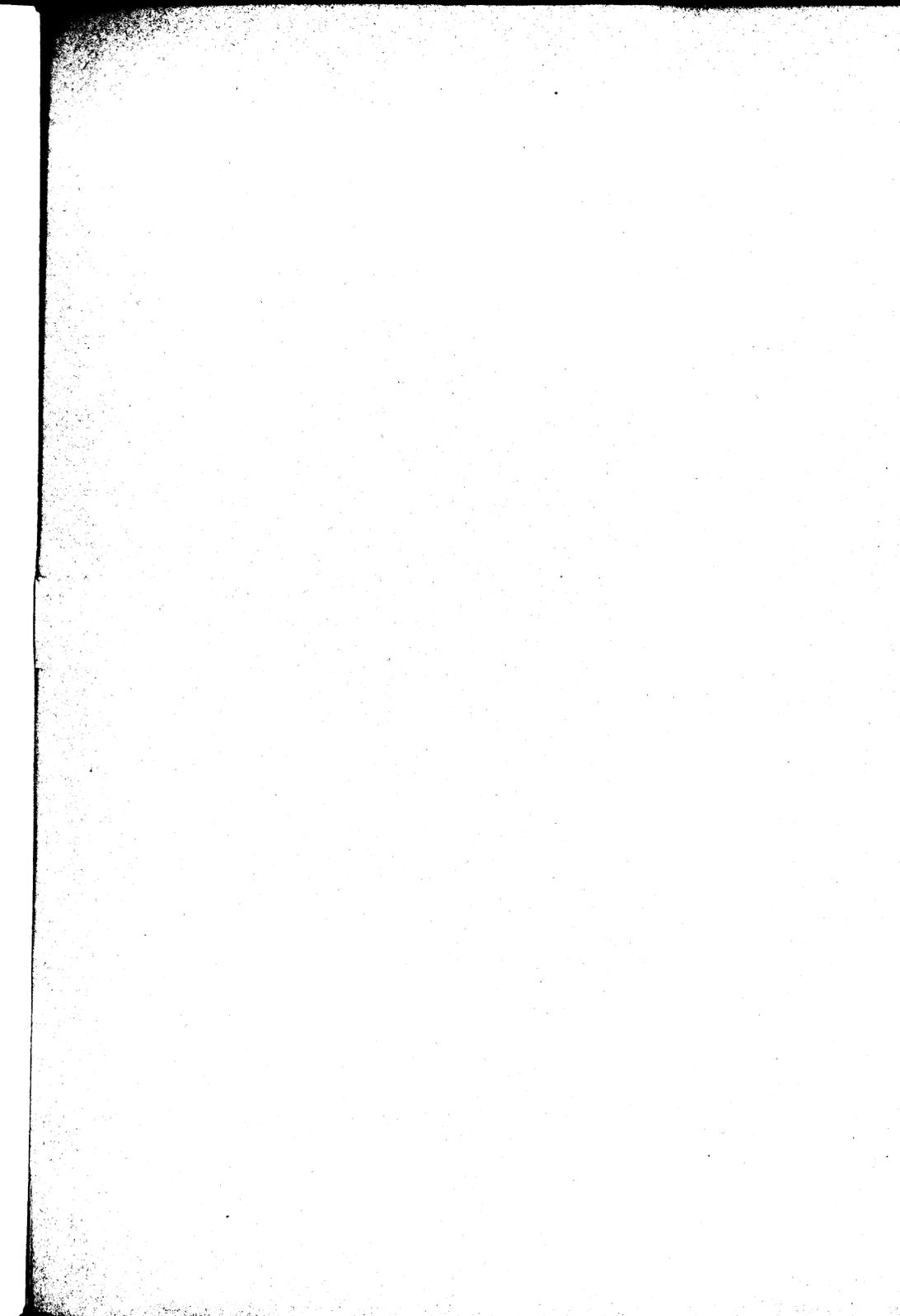


Fig. 6





IL POLICLINICO

PERIODICO DI MEDICINA, CHIRURGIA E IGIENE

FONDATAI DAI PROFESSORI

GUIDO BACCELLI FRANCESCO DURANTE

Collaboratori: Clinici, Professori e Dottori Italiani e stranieri

si pubblica a Roma in tre Sezioni distinte:

Medica — Chirurgica — Pratica

IL POLICLINICO

nella sua parte originale (Archivi) pubblica i lavori dei più distinti clinici e cultori delle scienze mediche, riccamente illustrati, sicchè i lettori vi troveranno il riflesso di tutta l'attività italiana nel campo della medicina, della chirurgia e dell'igiene.

LA SEZIONE PRATICA

che per sè stessa costituisce un periodico completo, contiene lavori originali d'indole pratica, note di medicina scientifica, note preventive e tiene i lettori al corrente di tutto il movimento delle scienze mediche in Italia e all'estero. Pubblica perciò numerose e accurate riviste su ogni ramo delle scienze suddette, occupandosi soprattutto di ciò che riguarda l'applicazione pratica. Tali riviste sono fatte da valenti specialisti.

Pubblica brevi ma sufficienti relazioni delle sedute di Accademie, Società e Congressi di Medicina, e di quanto si viene operando nei principali centri scientifici, speciali corrispondenze.

Non trascura di tenere informati i lettori delle scoperte ed applicazioni nuove, dei rimedi nuovi e nuovi metodi di cura, dei nuovi strumenti, ecc., ecc. Contiene anche un riepilogo con le migliori e più recenti formule.

Pubblica articoli e quadri statistici intorno alla mortalità e alle malattie contagiose nelle principali città d'Italia, e dà notizie esatte sulle condizioni e sull'andamento dei principali ospedali.

Pubblica le disposizioni sanitarie emanate dal Ministero dell'Interno, potendo esserne informato immediatamente, e una scelta e accurata Giurisprudenza riguardante l'esercizio professionale.

Pubblica in una parte speciale tutte le notizie che possono interessare il ceto medico: Promozioni, Nomine, Concorsi, Esami, Condotte vacanti, ecc.

Tiene corrispondenza con tutti quegli abbonati che si rivolgeranno al *Policlinico* per questioni d'interesse scientifico, pratico e professionale.

A questo scopo dedica due rubriche speciali e fornisce tutte quelle informazioni e notizie che gli verranno richieste.

IL POLICLINICO

contiene ogni volta accurate recensioni bibliografiche, e un indice di bibliografia medica, col titolo dei libri editi recentemente in Italia e fuori, e delle monografie contenute nei Bollettini delle Accademie e nei più accreditati periodici italiani ed esteri.

A questo proposito si invitano gli autori a mandare copia delle opere e della monografia da loro pubblicate.

LE TRE SEZIONI DEL POLICLINICO

adunque, per gli importanti lavori originali, per le copiose e svariate riviste, per le numerose rubriche d'interesse pratico e professionale, sono i giornali di medicina e chirurgia più completi possibili e meglio rispondenti alle esigenze dei tempi moderni.

ABBONAMENTI ANNUI:

	Italia	Unione postale
1. Alla sezione medica e alla sezione pratica . . . L.	17	25
2. Alla sezione chirurgica e alla sezione pratica >	17	25
3. Alle tre sezioni insieme	22	32
4. Alla sola sezione pratica (settimanale) . . . >	12	17

Un num. separato della sezione medica o chirurgia Lire UNA

Un num. separato della sezione pratica cent. 60.

Il *Policlinico* si pubblica sei volte il mese.

La sezione medica e la sezione chirurgica si pubblicano ciascuna in fascicoli mensili illustrati di 48 pagine, che in fine d'anno formano due distinti volumi, con copertina di 16 pagine.

La sezione pratica si pubblica una volta la settimana in fascicoli di 36 e di 40 pagine con copertina di 20-28 pagine.



Gli abbonamenti cominciano a decorrere dal primo di gennaio di ogni anno.