



Giornale Italiano delle Scienze Mediche

Boletino dell'Accademia Medica di Pisa

Si pubblica due volte al mese.
I manoscritti non si restituiscono.

Abbonamento annuo . . . L. 10
Per gli studenti di Medicina . . . „ 7

REDAZIONE ED AMMINISTRAZIONE: *Istituto di Clinica Medica - Pisa*

COMITATO DIRETTIVO

Professori: CECI - DUCREY - FEDELI - GRAZZI - MANFREDI - PINZANI - QUEIROLO - SADUN - TUSINI.

COLLABORATORI

Professori: ADUCCO - BALDI - DI VESTEVA - GUARNIERI - ROMITI.

REDATTORI CAPI

Dott. Cardi — Dott. Panella — Prof. Sfameni — Prof. Vignolo
Aiuto Clinica-Medica — *Aiuto Fisiologia* — *Aiuto Clinica-Ostetrica* — *Aiuto Clinica-Chirurgica.*

REDATTORI

Aiuti: Prof. Alessi — Prof. Bossalino — Prof. De Rossi — Dott. Fracassini — Prof. Paderi — Dott. Pardi — Prof. Respighi.
Gli assistenti: Dott. Armann — Dott. Boni — Dott. Bruno — Dott. Casaretti — Dott. Cassanello — Dott. Cionini — Dott. Corda — Dott. Fabbriani
Prof. Fiori — Dott. Luschi — Dott. Marrassini — Dott. Michelazzi — Dott. Pieri.

La Fisiopatologia del Midollo delle ossa

STUDI EMATOLOGICI

PEL DOTT. A. MICHELAZZI

Assistente ordinario



m^k
8
65
—
45

WMA

Istituto di Clinica Medica Generale della R. Università di Pisa

diretto dal Prof. G. B. QUEIROLO

(Dott. A. MICHELAZZI, Assistente ordinario)

LA FISIOPATOLOGIA DEL MIDOLLO DELLE OSSA.

STUDI EMATOLOGICI

Uno degli argomenti che a preferenza in questi ultimi anni ha attratto l'attenzione dei ricercatori ed al quale gli studiosi hanno in special modo rivolto la loro attività scientifica, è quello che riguarda il midollo delle ossa.

Troppo a lungo quasi completamente dimenticato dall'indagine scientifica anche dopo che classiche scoperte ne dimostrarono la sua straordinaria importanza, è solo in quest'ultimo periodo scientifico che con accurate ricerche si è potuta riconoscere l'importanza funzionale che questo tessuto ha in condizioni fisiologiche ed in special modo in condizioni patologiche.

Se noi diamo uno sguardo alla letteratura in proposito, noi vediamo che appunto comincia lo studio serio, accurato del midollo delle ossa sia nei suoi componenti anatomici che nella sua essenza funzionale, dopo che una serie di studi portati da una quantità di ricercatori sugli elementi del sangue, poterono assodare che ben differente era la genesi delle diverse varietà leucocitarie, ben differente la funzione che

ciascuna varietà esercitava nell'organismo animale. S'iniziano con tali ricerche le conoscenze sulle sostanze protettrici dell'organismo e sulle proprietà dei sieri organici.

Nasce quindi, in tutta questa vasta mole di ricerche, un nesso diretto tra lo studio delle sostanze antitossiche e battericide dei sieri, lo studio dei leucociti nelle loro diverse varietà, e lo studio della genesi loro. È precisamente a questo punto del periodo letterario scientifico, che s'inizia con geniali vedute, e con una tecnica d'indagine nuova lo studio del midollo delle ossa.

Già questo studio avevano preceduto altre ricerche, di molto più antica data sugli organi ematopoietici e linfopoietici, la milza e le glandule linfatiche. È assai posteriore lo studio anatomico, fisiologico, ed in special modo patologico del midollo osseo, poichè in tale studio, ben più arduo dei primi, erano necessarie altre e molteplici cognizioni che ricerche ulteriori poterono fornire come base di nuove indagini.

Lusingato dall'argomento che di per se offre un campo di ricerca ben ricco, io aveva fino da due anni intrapreso nell'Istituto di anatomia patologica una serie di ricerche sul midollo delle ossa, che di recente pubblicai sulla *Riforma Medica*.

Data però l'attualità dell'argomento, e dappoichè anche nel campo delle scienze mediche è entrato e molto a proposito uno spirito di selezione tra i diversi capitoli della patologia stessa, pensai se non fosse stato di utilità il pubblicare un lavoro sul midollo delle ossa, che comprendesse tutto quello che di più impor-



tante sino ad ora si è fatto nel campo dell'anatomia, della fisiologia, della patologia di quest'organo, in rapporto ancora alle possibili applicazioni di tali studi alla diagnostica clinica. E tanto più mi convinsi dell'utilità di un tale lavoro, inquantochè rivedendo tutta la numerosa letteratura in proposito, noi non troviamo un solo lavoro che ex professo si occupi estesamente di quest'argomento, sia dal lato anatomico che fisiologico e patologico. Ed all'anatomia e alla fisiologia del midollo delle ossa, spetta attualmente il diritto di un capitolo a parte, dato il numero e l'importanza dei lavori comparsi su tale argomento; maggior considerazione ancora merita il midollo delle ossa in condizioni patologiche; sicchè sembrami che data l'importanza che quest'organo è andato acquistando, si possa con giusto diritto ai tanti capitoli della patologia, aggiungere quello della patologia del midollo delle ossa.

Accanto allo studio sistematico di tutto ciò che sino ad ora si è fatto sul midollo delle ossa nel campo anatomico, fisiologico e patologico, vanno necessariamente posti i recenti studi ematologici, che nati specialmente dalla patologia sperimentale di gabinetto, sono entrati ora nel dominio della clinica, e costituiscono attualmente uno dei tanti mezzi, spesso assai validamente sussidiari alla diagnosi clinica.

A questo scopo, riferirò in questo mio lavoro i più importanti studi che nel campo ematologico si sono eseguiti, e per i quali si è recentemente creata quella speciale indagine clinica, che attualmente va sotto il nome di *formula ematologica* delle diverse malattie.

Tratto in questo mio lavoro il midollo delle ossa in tre distinti capitoli: anatomia - fisiologia - patologia. Nella parte anatomica ho incluso ancora la descrizione istologica del midollo del coniglio, animale sopra il quale si portano comunemente le ricerche sperimentali e nel midollo del quale, si trovano an-

che in condizioni normali, la maggior varietà di elementi cellulari.

I. Embriogenesi del tessuto mieloide.

Il tessuto mieloide noi lo troviamo abbondantemente distribuito negli embrioni dei mammiferi. Inizialmente i suoi elementi circolano nei primi vasi di formazione, o ristagnano in mezzo alle giovani cellule stellate del comune tessuto connettivale; malgrado però tale diffusione del tessuto mieloide nella vita embrionale, le cellule componenti tale tessuto, come hanno potuto dimostrare Van der Stricht e Mathias Duval, si accumulano a preferenza nell'area vascolare delle membrane coriali ematopoietiche, e nel fegato embrionale. Gradatamente poi questi elementi vanno raggruppandosi, cominciano a scomparire dai vasi sanguigni periferici, e si accumulano nel parenchima degli organi in via di evoluzione. Si trovano più abbondanti nel fegato, nella milza dove si moltiplicano, nelle glandule linfatiche e in mezzo al tessuto osteoide. Alla fine circa della vita intrauterina noi troviamo il tessuto mieloide abbondante nella milza e tra le trabecole ossee, mentre va diminuendo negli altri organi, specialmente nel fegato. Dopo la nascita vediamo il tessuto mieloide vieppiù concentrarsi nella milza e tra le trabecole ossee, ed ancor più diminuire negli altri organi. Dopo alcune settimane dalla nascita non si trova più nel fegato pressochè traccia di tessuto mieloide, poi a poco a poco scompare anche dalla milza, dove solo si riscontrano scarse emazie nucleate. Man mano che avviene un riassorbimento per così dire di tessuto mieloide negli organi, esso invece si accumula tra le trabecole delle ossa lunghe, aumenta e diviene attivamente proliferante. Ivi il tessuto mieloide permane abbondante fin verso la seconda infanzia; da quest'epoca comincia a scomparire anche dalle ossa lunghe, e si localizza nelle ossa del cranio, dello sterno, della rachide, delle coste. L'esatta conoscenza

di questa evoluzione del tessuto mieloide, ci pone in grado di spiegare una serie di fatti che nel corso delle malattie ci occorre di osservare. Dove infatti il tessuto mieloide è esistito nella vita embrionale e dopo la nascita, là, in certe forme morbose, noi lo possiamo ritrovare in completa attività; spieghiamo così il ritorno allo stato mieloide di midolli gialli di individui vecchi nel corso di infezioni, spieghiamo pure con il ritorno ad una fase evolutiva embrionale lo stato cosiddetto mieloide della milza, si bene messo in evidenza e descritto da Dominici. Quest'alternarsi del tessuto mieloide o funzionante in alcune località con tessuto adiposo, se nell'uomo avviene solo per stimoli patologici, in animali inferiori avviene fisiologicamente e periodicamente. Nella rana infatti, come bene ha messo in evidenza il Neumann, noi possiamo assistere alla perdita delle proprietà ematopoietiche del midollo osseo durante l'inverno, ed al ritorno di tali proprietà durante l'estate. Concludendo dunque, il tessuto mieloide (tessuto funzionante in attività formativa) ha diverse localizzazioni nei mammiferi, a seconda dello stadio evolutivo di essi. Generalmente nella vita adulta non lo si riscontra là ove normalmente si trova nella vita embrionale; può riapparire come manifestazione di reazione morbosa, là ove appunto nella vita embrionale normalmente si riscontra.

Evoluzione del tessuto linfoide nel midollo. — L'aver potuto riscontrare nel midollo osseo una serie di elementi linfoidi, ha fatto ammettere ad alcuni autori, Arnold, Engel, Besançon ecc., che realmente nel midollo delle ossa fosse contenuto del tessuto linfoide. Può infatti in alcuni punti, ed in certi speciali stadi, il midollo delle ossa rassomigliare ad un corpuscolo di Malpighi incompletamente evoluto. In condizioni normali, nei mammiferi molto giovani, possiamo trovare nel midollo osseo, specie in prossimità delle piccole arteriuzze,

degli elementi molto simili all'ordinario linfocita, come piccoli, circoscritti infiltramenti linfoidi. Essi si trovano contenuti in un sottilissimo tessuto reticolato, detto appunto tessuto reticolato, di Van der Stricht. Questi piccoli focolai scompaiono coll'avanzarsi dell'età, ma stanno indubbiamente ad indicare che nel midollo osseo, in certi periodi della sua evoluzione, esistono dei veri punti di carattere e struttura linfoide.

Anatomia del midollo delle ossa dell'uomo. — È uno studio difficile assai per le difficoltà che s'incontrano di potere studiare midolli delle ossa di individui di età diversa che soccombano non per malattia che si prolunghi, ma per malori od accidenti improvvisi. In quest'ultimo caso possiamo considerare il midollo delle ossa in stato normale, e su questi rari casi capitati all'autopsia, si è potuta studiare l'anatomia del midollo osseo dell'uomo. Nel midollo osseo dell'uomo noi riscontriamo al reperto istologico ed anche a piccolo ingrandimento, invece che un solo seno sanguigno come si trova nel coniglio del quale appresso parleremo, molteplici seni più piccoli, e ben delimitati. In questi seni, ciascuno dei quali contiene una piccola arteria, vanno a sboccare le lacune sanguigne, che intersecano in diversi sensi il tessuto arcolare del midollo. Alcuni seni non contengono però la rispettiva arteria, come del resto esistono arterie assai grosse, le quali o non sono contenute dal seno venoso, o lo sono incompletamente.

Nel midollo osseo dell'uomo si riscontra un tessuto arcolare costituito da tante maglie ripiene di grasso delimitate da fibrille sottilissime.

Nel midollo osseo dell'uomo, a differenza degli altri animali, dobbiamo distinguere tre diversi stadi, a seconda del periodo in cui noi esaminiamo il midollo stesso. E infatti il midollo osseo si può presentare di colorito rosso, (midollo fetale) che nell'adulto si trova solo in certe ossa spugnose (coste, sterno ecc.)

sotto l'aspetto di midollo giallo o grasso che si trova a riempire tutte le ossa lunghe in condizioni normali, midollo gelatinoso, che si trova nelle ossa del cranio e della faccia dei mammiferi, e in quasi tutte le ossa dei rosicanti. La differenza di queste tre varietà di midolli sta nella diversa proporzione numerica qualitativa in cui si trovano gli elementi cellulari. Il midollo giallo o grasso, quello che in condizioni normali più frequentemente si riscontra, è costituito dalle cosiddette cellule adipose, le quali altro non rappresentano che una trasformazione delle comuni cellule fisse del connettivo midollare. Quanto alla serie leucocitaria che si riscontra in condizioni normali nel midollo osseo dell'uomo, essa è assai scarsa, ed è a preferenza rappresentata da scarsi mielociti specialmente a reazione eosinofila. La evoluzione loro sulla quale lungamente ci intratterremo quando parleremo ex professo della struttura istologica del midollo delle ossa, è stata oggetto di molte controversie tra i ricercatori che di questo argomento si sono a preferenza occupati, e si è da alcuni emessa anche l'ipotesi che tutti i leucociti, originari dagli osteoblasti nella ulteriore evoluzione tra loro differenziandosi, finissero poi come cellule adipose del midollo, le quali segneranno la fase evolutiva ultima di ciascuna varietà leucocitaria. A parte questa questione che moderne ricerche hanno molto semplificata e portata nei suoi giusti e veri termini, e alle quali ricerche in seguito accenneremo, nel midollo osseo dell'uomo adulto si riscontrano rari normoblasti, rarissimi corpuscoli rossi nucleati. Non si riscontrano mai nel midollo osseo allo stato normale mieloplasi di Robin o cellule giganti, mentre raramente possiamo riscontrare speciali elementi verosimilmente forme intermedie tra i mieloplasi e la loro cellula d'origine, le cosiddette cellule a nucleo in gemmazione di Bizzozero, che per alcuni proverrebbero direttamente dagli osteoblasti. Scarsissimi dunque sono gli elementi cellu-

lari nel midollo osseo dell'uomo adulto in condizioni normali, e tale scarsità di elementi non trova neanche un lontano riscontro nel midollo osseo normale di altri animali, il coniglio ad esempio. Nel midollo osseo dell'uomo abbondano sulla serie leucocitaria le cellule connettivali fusate che si dispongono lungo le trabecole connettivali del midollo stesso. Sembra che il midollo osseo dell'uomo, in condizioni normali, abbia una marcata tendenza verso l'evoluzione connettivale.

Midollo osseo del coniglio. — Imprendiamo la descrizione istologica del midollo osseo del coniglio, prendendo come tipo di descrizione il midollo rosso di un animale giovane dai tre ai sei mesi: poiché è nel midollo del coniglio a questo periodo che si può istologicamente studiare una straordinaria varietà di elementi allo stato normale, ciò che nell'uomo resta assolutamente impossibile.

Nel midollo osseo del coniglio, che si presenta sotto l'aspetto di un cilindro rosso, dobbiamo distinguere due grandi sistemi di elementi: il sistema di sostegno, in diretto rapporto col sistema vascolare, ed il sistema, straordinariamente complesso di tutte le varietà di elementi cellulari, costituenti appunto la parte principale, funzionante, del midollo stesso.

Trama connettivale. — Circoscrive alla sua periferia tutto quanto il midollo, mandando nell'interno di esso una quantità di sottilissime trabecole, che circoscrivono una serie di spazi, le cosiddette areole, o spazi areolari midollari. I vasi del midollo sono come i punti di ritrovo intorno ai quali convergono le fibre connettivali costituenti l'impalcatura del midollo. È dalla tunica esterna dei vasi (che secondo Van der Stricht è costituita da connettivo reticolato), che partono un'altra serie di fibrille sottilissime connettivali, che circoscrivono esse pure le areole, e che vanno a porsi in rapporto colle fibrille connettivali che partono

dalla periferia. Tutti gli interstizi di questo vasto sistema di fibrille connettivali che circoscrive ed al tempo stesso fa tra loro comunicare le diverse areole, sono tappezzati da una serie di sottilissime cellule allungate, che ricordano molto da vicino le cellule endoteliali dei vasi. Come si comporta la distribuzione vascolare? secondo una serie di ricerche e secondo quello da noi pure istologicamente studiato, incliniamo ad ammettere nel midollo osseo un sistema di vascolarizzazione molto simile a quello che si riscontra nella milza; poco distante dall'arteria centrale sembra che cessi una distinta canalizzazione capillare, e subentri un sistema lacunare.

Sistema cellulare del midollo delle ossa.

— Gli elementi cellulari nel midollo delle ossa sono completamente liberi non contraindo aderenze con alcuna parte della trama connettivale; solo le cellule giganti contraggono indubbe aderenze col reticolo connettivale. Gli elementi cellulari costituenti il vero e proprio tessuto mielogeno, sono da distinguersi in quelli veri e propri del midollo, e in quelli linfoidi comuni che si riscontrano anche nel sangue normale. Gli elementi propri del midollo costituiscono la cosiddetta serie mieloida, che è costituita dai megacariociti, dai corpuscoli rossi nucleati, dai mielociti eosinofili, neutrofilii, e dai mielociti tipo Mastzellen di Ehrlich. Passiamo rapidamente in rivista ciascuna varietà di questi elementi, sia in rispetto al loro significato biologico, almeno per quello che sino ad oggi sappiamo, sia per il loro valore morfologico e funzionale, sia per la genesi loro.

Mieloplaxi di Robin, o cellule giganti.

— Sono frequentissimi nel midollo delle ossa degli animali giovani, mentre scarsissimi si riscontrano nel midollo osseo dell'animale adulto. Vedremo come in speciali condizioni morbose, possano anche nell'adulto moltiplicarsi e divenire abbondantissimi.

Sono costituiti da grossi elementi,

a protoplasma assai abbondante, spesso aufrottuoso, alcuni a nuclei multipli, altri a nucleo unico frammentato. Secondo Van der Stricht, tali elementi avrebbero dirette connessioni col connettivo circostante, e si dovrebbero in essi distinguere tre parti: 1 periplasma, 1 protoplasma, 1 nucleo. Il protoplasma non avrebbe sempre la stessa reazione colorante, presentando ora affinità per i colori basici, ora per gli acidi. Il loro modo di riproduzione sarebbe il seguente: Essi si moltiplicano per divisione diretta ed indiretta. Si dividerebbero nel primo modo secondo Cornil, Demarheix, Denys, per divisione indiretta secondo le ricerche dell'Arnold. La loro origine ha dato luogo a controversie non ancora ben chiarite. Interessanti a questo proposito, sono i lavori di Van der Stricht, di Pappenheim, di Saxer. Sembra che le cellule giganti abbiano origine da due varietà di mononucleati, che originariamente sarebbero assolutamente differenti. I primi sarebbero elementi basofili, i secondi acidofili. Quanto alla loro funzione ancora molti dubbi esistono. Il Denys basandosi sul fatto delle loro connessioni col tessuto connettivo del midollo, vorrebbe che giocassero una importante funzione alla formazione del connettivo stesso. Saxer ammette la loro divisione in tante individualità ben differenziate, che costituirebbero poi una varietà di mielociti. Foà e Salvioni hanno dotato questi elementi di potere formatore di corpuscoli rossi.

Serie emoglobinica del midollo delle ossa. — Le emazie nucleate nel midollo delle ossa assumono nomi differenti a seconda del loro differente stadio evolutivo.

Sono stati detti normoblasti i corpuscoli rossi nucleati che sono della grandezza di una comune emazia e che all'infuori del nucleo, hanno di questa tutti i caratteri. Tra le emazie nucleate dobbiamo notare i megaloblasti: elementi molto più grandi dei normoblasti. Tali elementi sono dotati di grosso nucleo

che ha specialmente affinità per i colori basici, e sono scarsissimi in condizioni normali. Esiste poi un'altra varietà di corpuscolo rosso, che per le sue minime dimensioni è stato chiamato microblasto. Il loro modo di riproduzione può essere tanto per scissione diretta che indiretta. Rarissima la prima è comune la seconda messa bene in rilievo già da molto tempo da Bizzozero, e consecutivamente da Löwit.

Qual'è l'origine e l'evoluzione di questi elementi?

Embriogeneticamente i normoblasti compaiono dopo i megaloblasti, secondo Dominici. Da quale di questi due elementi essi derivano? Sono i normoblasti che danno origine ai megaloblasti o viceversa? Studiando con reagenti coloranti tutta la serie emoglobinica, noi possiamo trovare una quantità di elementi in fase evolutiva intermedia tra i diversi tipi di normoblasti sopra citati. Alcune emazie nucleate, sono essenzialmente basofile altre acidofile e si tingono bene coll' eosina e a preferenza coll' orange. Quanto più l'elemento è meno evoluto, tanto più acquista la colorazione basica la quale va gradatamente diminuendo a misura che l'elemento si fa più sviluppato, per divenir poi decisamente acida quando l'emazia nucleata è prossima a perdere il proprio nucleo, e quindi vicina allo stadio adulto normale. Sono i normoblasti che in un periodo avanzato espellono il loro nucleo, e divengono emazie adulte del sangue normale i comuni normociti. Questo fatto lungamente discusso, è stato oggetto di numerose ricerche di Rindfleisch, Howel, Van der Stricht. La sorte dei megaloblasti non è quella di divenire corpuscoli rossi normali. Essi perdendo il nucleo diverrebbero dei grossi elementi, che Ehrlich chiamò megalociti, che sono rarissimi nel sangue normale, e che forse hanno il loro equivalente nei corpuscoli giganti che in molti stati morbosi si osservano. Contrariamente a queste opinioni, Vassale di recente sostiene che il megaloblasto stia a rappre-

sentare il primo stadio di evoluzione del corpuscolo rosso. Egli interpreta la grandezza eccessiva dell'elemento, col fatto che ogni elemento cellulare quanto più prossimo allo stato embrionale di evoluzione tanto più si presenta di dimensioni maggiori.

Mielociti. — Sono gli elementi propri del midollo osseo, a grosso nucleo, e portanti nel loro protoplasma una serie di granulazioni.

Se pure in alcuni periodi di sviluppo non portano tali granulazioni, noi vedremo come in ulteriori stadi evolutivi essi sieno capaci di fabbricarle. Oltre che col nome di mielociti col quale tali elementi sono stati battezzati da Ehrlich, Kurlow, Denys, Uthemann ecc. sono stati chiamati cellule midollari da Cornil, leucoblasti da Löwit e Van der Stricht. Adopereremo ancor noi quest'ultima denominazione che invero ci sembra la più razionale; vedremo infatti, dettagliatamente studiando l'evoluzione loro, come sieno essi che danno origine ai soli nuclei granulosi del sangue normale sia acidofili basofili che neutrofilii che costituiscono la parte principale e preponderante degli elementi corpuscolati bianchi del sangue circolante. Una numerosa serie di divisioni e suddivisioni sono state proposte per la classificazione di questi elementi, e generalmente adottata, è stata quella proposta dall' Ehrlich, classificazione che si fonda appunto sulla proprietà dei microsomi protoplasmatici di questi elementi di assumere i colori neutri, basici od acidi. Seguendo una modificazione ispirata a criteri istologici razionali, della classica nomenclatura dell' Ehrlich e seguendo la nomenclatura adottata ormai da valorosi ricercatori in fatto di ematologia Yolly, Dominici, ecc. noi studieremo le diverse forme leucocitarie distinguendo i leucociti, in mielociti o leucoblasti amfofili, leucoblasti eosinofili, leucoblasti basofili e a tipo di Mastzellen. Anticipiamo per ora questa parola Mastzellen, stante ad indicare una speciale varietà cellulare di cui diremo

il significato morfologico e biologico quando di questa speciale varietà cellulare dovremo ex professo occuparci.

Passeremo in rivista tutte le principali proprietà di leucoblasti, e cominceremo appunto la nostra descrizione dai leucoblasti amfofili:

Leucoblasti amfofili. — Si designano sotto questo nome una serie di leucociti mielogeni, i quali hanno una serie di granulazioni (granulazioni β nomenclatura di Roger) e che hanno la proprietà di tingersi coi colori basici e coi colori acidi, sicchè sono stati detti anche mielociti pseudoeosinofili. — Questi elementi dunque che sono abbondantissimi nel sangue del coniglio, noi li possiamo con relativa facilità distinguere; essi si colorano in rosso coi colori acidi (eosina, fucsina acida ecc.) in violetto con un colore basico, uno dei tanti colori della serie dei bleu.

Questi elementi sono di media grandezza 15-20 μ e portano un nucleo grosso, rotondo, chiaro. Il nucleo è costituito da una quantità di cromosomi disposti alla periferia di un cromosoma centrale da cui partono una quantità di sottilissimi filamenti cromatici che uniscono il cromosoma centrale ai periferici.

Il modo di riproduzione di questi speciali elementi, si effettua per due meccanismi per divisione diretta e per divisione indiretta.

Leucoblasti basofili. — Più piccoli dei leucoblasti neutrofilii, presentano un nucleo chiaro ed il loro protoplasma è sprovvisto di granulazioni. È il mielocita senza granulazioni studiato dall'Ehrlich, dall'Engel, dal Pappenheim. Birch-Hirschfeld ha trovato predominante il tipo dei leucociti senza granulazioni nel sangue dei mammiferi giovani.

Deve il leucoblasto basofilo esser considerato biologicamente come una forma leucocitaria a se?

Studi recenti sembra abbiano potuto appurare che questo elemento altro non rappresenta che una fase giovane del

leucoblasto amfofilo. Seguendolo infatti nel suo ulteriore sviluppo si vede in un punto del suo protoplasma comparire una serie di granulazioni che poi invadono il protoplasma tutto quanto e così si formerebbe il leucocita amfofilo. Il leucocita amfofilo stesso non rappresenterebbe che una fase più evoluta del leucocita basofilo, ma non rappresenterebbe neanche esso l'estremo del ciclo di rivoluzione di questa grande categoria di elementi. Come ben si può vedere da questa descrizione in proposito, la teoria sostenuta da molti ricercatori della differenziazione degli elementi leucocitari sino dalla loro origine, (teoria sostenuta da Kanthack, Hardy, Wauters ecc.) cede il posto alla teoria da altri ricercatori sostenuta che cioè i diversi tipi leucocitari altro non sieno che l'esponente evolutivo di fasi diverse di una medesima cellula matrice, potendo tra i diversi tipi leucocitari riscontrare una catena non interrotta di forme di transizione. (Frey, Ouskoff, Marquevitch, Löwit, Dominici, Ehrlich, Stiénon ecc. Indubitatamente però può aversi una divergenza evolutiva, pur partendo dalla stessa cellula di origine; in altri termini una stessa cellula di origine può formare tipi leucocitari differenti: così noi possiamo assistere alla trasformazione di leucoblasti basofili, in altri leucoblasti pure basofili i quali a lor volta si trasformano in forme amfofile.

Le piccole forme amfofile poi divengono mielociti amfofili grossi, i quali poi si trasformano in polinucleari amfofili.

Leucoblasti eosinofili. — Sono caratterizzati dalla presenza nel loro protoplasma di granulazioni α , ben differenziabili dalle granulazioni β o amfofile del sangue del coniglio. Questi elementi si moltiplicano per divisione diretta ed indiretta, e la loro origine sarebbe secondo Pappenheim da un mononucleare basofilo. L'evoluzione sua in polinucleare è quella stessa che abbiamo studiata nel leucocita amfofilo. Secondo Jolly questi ele-

menti possiederebbero spiccati movimenti ameboidi.

Mielociti a tipo Mastzellen. — Questi elementi sono delle grosse cellule, che tingono le granulazioni del loro protoplasma in violetto coi bleu basici; tali granulazioni portano il nome di granulazioni γ . Hanno reazione colorante simile ai basofili, tanto ch  per molti autori le mastzellen rientrerebbero tra i mielociti a granulazioni basofile. Come i neutrofilii e gli eosinofili, anche i mielociti a tipo mastzellen si originano da un mononucleare chiaro, basofilo. Ehrlich considera questi elementi come facenti parte della serie specifica mioleide. Dominici pensa diversamente poich  le mastzellen del tessuto di connettivo sono in tutto simili a quelle del midollo, e si trovano in tutto quanto l'organismo, anche in quei luoghi dove non esiste e non   mai esistito tessuto mioleide.

Descritti cos  i principali caratteri morfologici e biologici dei diversi elementi che costituiscono il midollo osseo del coniglio, studiamone la topografia loro nel midollo stesso, ed i rispettivi rapporti topografici che tra di essi esistono. Le cellule giganti si trovano a preferenza disseminate isolatamente nelle sezioni di midollo, mentre alcune volte noi le troviamo riunite in piccoli ammassi di tre o quattro elementi. I corpuscoli rossi nucleati si trovano sempre riuniti in forma di piccoli cumuli, come pure i leucociti basofili e neutrofilii, senza alcuna disposizione ben definita, in tutti i punti del midollo. I mielociti eosinofili invece non sono riuniti in ammassi ma o li troviamo isolati, o alcune volte riuniti a due a quattro per volta. Quanto ai rapporti loro col sistema vascolare e colla trama connettivale del midollo i mielociti si dispongono a preferenza lungo le pareti delle cellule adipose. I corpuscoli rossi nucleati e i corpuscoli rossi normali, si dispongono ordinariamente in file allungate tra le pareti delle cellule adipose; frequentemente troviamo i

mielociti basofili ed amfofili accumulati intorno alle piccole arteriole; a differenza per  della maggior parte dei tessuti, per  noi nel midollo osseo difficilmente potremmo riscontrare quel principio di sistematizzazione topografica cellulare che presiede alla costituzione degli altri tessuti; solo possiamo trovare in alcuni punti un inizio, un segno di tale sistematizzazione subito interrotto dalle molteplici variet  di elementi cellulari che tra loro senza alcuna regola disordinatamente si confondono.

II. Fisiologia del midollo delle ossa.

Tralasciamo a bella posta poich  non ha un diretto rapporto coll'argomento da noi trattato, lo studio della funzione che il midollo delle ossa esercita nella formazione dell'osso per gli osteoblasti, e nel riassorbimento delle trabecole ossee per gli osteoclasti, le quali funzioni molto attive nella giovane et , si conservano per tutta la vita solo variando nei limiti della loro attivit  formativa o distruttiva. Sotto molti altri punti di vista   interessante la fisiologia del midollo delle ossa, sia presa come funzione unica nei suoi rapporti col sangue, sia separatamente studiata nel significato fisiologico di ciascun componente cellulare del midollo delle ossa stesse.

Incominciamo coll'accennare ad una delle pi  importanti funzioni riconosciute al midollo delle ossa ed al tempo stesso a quella che da maggior tempo si conosce.

Questa funzione (funzione ematopoietica) comprende la produzione nel midollo delle ossa di globuli rossi e di globuli bianchi. Funzione messa in evidenza per la prima volta contemporaneamente da Bizzozzero e Neumann i quali scoprirono nel midollo delle ossa il corpuscolo rosso nucleato. Il meccanismo col quale il globulo rosso nucleato diviene emazia adulta,   gi  stato esposto nella parte anatomica da noi trattata. Incidentalmente mi piace accennare alle diverse teorie sostenute dai ricercatori per spiegare questo meccanismo speciale. Per

Bizzozero, Kölliker, Neumann, il nucleo del corpuscolo rosso nucleato verrebbe a distruggersi, e la restante massa protoplasmatica costituirebbe il corpuscolo rosso adulto. Come si comprende questa teoria se è la più facile a concepirsi e quella che a prima s'impone come la più logica, lascia però dubbiosi sul modo come questo nucleo si distrugge. Secondo il Rindfleisch invece, il nucleo gradatamente si farebbe sempre più periferico fino ad uscire ad essere per così dire emesso dal corpuscolo e il protoplasma restante infiltrato di emoglobina prenderebbe una forma discoide, e diverrebbe il corpuscolo rosso del sangue normale. Malassez pensa contrariamente. Egli non crede che i corpuscoli rossi adulti provengano dai corpuscoli nucleati privati con un meccanismo qualunque del loro nucleo, ma che i globuli rossi si distaccino da una cellula madre o cellula globuligena.

Le ulteriori ricerche di Howell sull'argomento, ed i recenti studi di Van der Stricht, hanno messo in chiaro che l'ipotesi del Rindfleisch era la giusta; devesi quindi attualmente dividere l'opinione di coloro che pensano che dal normoblasto per espulsione del nucleo provenga l'emazia adulta.

Ricerche indirette di altri ricercatori, hanno potuto maggiormente assodare la provenienza dell'emazia adulta dal corpuscolo rosso nucleato del midollo delle ossa.

Le già accennate ricerche recentissime del Vassale, mentre ammettono l'origine del normocita dal megalo-blasto, dimostrano eziandio come il corpuscolo rosso adulto si formi per espulsione del nucleo dall'elemento embrionale.

Danilewski e Selewski hanno potuto dimostrare che l'iniezione sottocutanea o intraperitoneale di midollo giovane, determina negli animali un aumento straordinario di corpuscoli rossi nucleati. Rebusello invece aumentando con iniezioni di sangue la massa sanguigna, negli animali, ha visto notevolmente

diminuire il numero dei corpuscoli rossi neoformati del midollo delle ossa. D'altra parte i ripetuti salassi, come hanno potuto dimostrare Bizzozero e i suoi allievi, portano un considerevole aumento degli elementi del midollo osseo, e la presenza di numerose cellule in via di scissione indiretta. Questo fatto è stato potuto riscontrare esatto anche negli uccelli dal Bizzozero stesso e dal Torre, nei quali animali i ripetuti salassi portavano moltiplicazione di elementi cellulari nel midollo delle ossa. Il concetto della funzione ematopoietica del midollo delle ossa non si deve solo circoscrivere alla formazione di globuli rossi, ma estendere alla produzione ancora dei globuli bianchi. Il Bizzozero, portando la sua attenzione anche sui leucociti, e studiando il midollo delle ossa della rana nell'estate poté constatare che ai caratteri spiccatamente linfoidi del midollo di quest'animale corrispondeva un reperto del sangue del circolo generale in cui si notava una quantità molto maggiore di leucociti che nel sangue della rana stessa nell'inverno, in cui i leucociti erano molto più scarsi, e contemporaneamente il midollo delle ossa giallo, si trovava allo stato di riposo. Neumann direttamente ricercando il numero dei globuli bianchi nel sangue della vena del femore della rana, riscontrò una quantità di leucociti contenuti in questo sangue, molto maggiore di quella contenuti nel circolo generale.

Roger ha ripetuto l'esperienza del Neumann senza però giungere a risultati così attendibili come quelli dal Neumann stesso riportati. Roletzky studiando comparativamente il sangue dell'arteria nutritiva della tibia e il sangue della vena corrispondente, ha trovato nel sangue della vena un numero molto maggiore di leucociti. Arnold iniettando delle polveri inerti in sospensione nel canale midollare del femore di un coniglio, ha potuto in tutti gli organi trovare leucociti con granuli di polvere inglobati, esperienza che depone per la genesi dei leucociti dal midollo delle ossa.

Altri attributi sono stati dati al midollo delle ossa. Al pari della milza eserciterebbe una funzione emolitica, distruggerebbe cioè i globuli rossi e bianchi invecchiati, ed i materiali regressivi di questi elementi distrutti sarebbero impiegati nella formazione di nuovi corpuscoli. La presenza infatti di blocchi di pigmento ematico nel midollo delle ossa sembra stia a dimostrare che i globuli rossi effettivamente si distruggono nel midollo. Indubbiamente dunque come appare da questa rapida rivista, il midollo osseo deve attualmente considerarsi come il primo ed il più importante organo ematopoietico, che rifornisce all'organismo sia le diverse varietà della serie leucocitaria che enoglobinica di cui ha bisogno. La funzione ematopoietica dunque è una funzione bene accertata e indubbiamente tra le più importanti del midollo delle ossa. Ma funzioni non meno importanti si sono ascritte a speciali varietà cellulari componenti il midollo delle ossa stesse. Cominciamo dalle cellule giganti. Questi elementi studiati dal lato anatomico dal Cornil, dal Denys, dall'Ehrlich, dall'Arnold, Heidenhain, De Marbaix, Van der Stricht, Pugliese ecc., sono stati studiati dal lato della loro funzionalità recentemente da diversi ricercatori. — Il Denys ha sostenuto per un certo tempo la formazione endogena dei leucociti dalle cellule giganti, scambiando delle inclusioni protoplasmatiche cellulari fagocitarie e quindi regressive, per fatti di formazione di elementi endocellulari. Ricerche ulteriori hanno respinto il concetto del Denys di formazione leucocitaria di stenosi multipla come egli la chiamò, da parte delle cellule giganti.

La teoria del Denys che egli stesso si vide poi costretto a rigettare fu recentemente sostenuta dal Ceconi, mentre una serie di ricerche di Trambusti ha dimostrato il potere fagocitario delle cellule giganti, ed una probabile loro secrezione protoplasmatica, che aumenterebbe in casi di bisogno organico. Tale ipotesi era del resto fin da molto tempo prima, stata efficacemente sostenuta da Heiden-

hain. I leucociti, eosinofili della cui genesi molto si è discusso, ma che l'ipotesi più attendibile e attualmente prevalente è quella già da noi citata che li fa derivare da un basofilo, sono stati oggetto di molte controversie sul significato biologico e funzionale loro. Tettenhauer pensa che le granulazioni di questi elementi sieno detriti inglobati dai leucociti, di cellule degenerate. Per questo ricercatore dunque questi elementi eserciterebbero una attiva funzione fagocitaria, Klein crede che non debbano questi elementi esser considerati come una varietà a se, ma che altro non sieno che i comuni leucociti neutrofilii che debbono le loro granulazioni a detriti di emazia e all'emoglobina di cui son carichi. Quanto alle loro specifiche funzioni Altmann pensa che giuochino una funzione importante nei processi di ossidazione dell'organismo, e in base a tale funzione da lui ascritta a questi elementi dà loro il nome di ozonofori. Wagner e Cattaneo emettono l'ipotesi che le grosse granulazioni stieno a rappresentare un fermento speciale che serva all'assimilazione delle sostanze albuminoidi indigeste; Hankin e Kanthak credono che le granulazioni eosinofile servano alla formazione delle alessine battericide. Questa asserzione viene ad essere infirmata dalle ricerche sperimentali del Siawcillo, il quale in presenza di enormi quantità di leucociti eosinofili non ha mai visto avverarsi l'attenuazione di microrganismi patogeni. Quanto ai leucociti in genere, si è ascritto loro da numerosi ricercatori delle proprietà antitossiche e battericide dovute a speciali secrezioni loro. All'antica teoria fagocitaria sostenuta dal Metschnikoff e dai suoi allievi, si è pian piano venuta a sostituire la teoria umorale la quale viene ad essere direttamente e interamente legata agli elementi della serie leucocitaria, del sangue, e quindi al midollo delle ossa. Non riportiamo qui tutti i lavori in proposito che ci trarrebbero troppo in lungo e ci farebbero deviare dal nostro argomento. Solo basterà ci-

tare che gli studi di molti ricercatori Büchner, Van der Velde, Wagner, Platania, Bordet, Massart, Bouchard ecc. stanno a provare che paralizzando l'attività funzionale dei leucociti l'organismo diviene molto più adatto ad un infezione, mentre invece stimolando la loro attività l'organismo acquista un grado maggiore di refrattarietà. Queste ricerche che hanno portato oggi ai tentativi di sieroterapia e di immunità acquisita, hanno altresì rivelato oltre le funzioni già da tempo assodate nel midollo delle ossa altre e non meno importanti funzioni che quest'organo compie a preferenza per mezzo dei suoi elementi della serie leucocitaria. Trambusti infatti ascrive funzioni importantissime al midollo delle ossa in casi di intossicazione batterica, funzioni che si estrinsecano con una maggiore attività funzionale e quindi di secrezione, e pone tali secrezioni mielogene in prima linea tra le difese fisiologiche del nostro organismo.

III. Parte Patologica.

Premessi questi cenni sull'embriogenesi del tessuto mieloide, sull'anatomia e sulla fisiologia del midollo delle ossa, entriamo nello studio della parte patologica del midollo nel campo che riguarda le infezioni e le intossicazioni batteriche, e altri stati morbosi che determinano reazioni speciali nel midollo delle ossa.

La patologia del midollo delle ossa è uno studio recente, poichè fino a pochi anni addietro, solo eccezionalmente l'attenzione di rari ricercatori fu rivolta a questo interessantissimo studio.

L'attenzione sul midollo delle ossa nel corso delle malattie, e specialmente nel corso delle malattie infettive, cominciò a seriamente destarsi, da quando gli studi moderni sull'anatomia e a preferenza sulla fisiologia del midollo delle ossa, riconobbero a quest'organo degli speciali poteri interessantissimi nella conservazione dell'individuo in condizioni normali, indispensabili addirittura nel

corso di una malattia. Fu allora che si volle con metodi d'indagine rinnovati ed eccellenti, conoscere la parte che il midollo delle ossa, organo per tanto tempo trascurato nello studio istologico dei suoi elementi costitutivi, prendevane nelle malattie in genere e specie in quelle infettive studiando i cambiamenti numerici e morfologici cui gli elementi cellulari suoi propri andavano incontro.

Gli studi recenti sul midollo delle ossa nelle malattie infettive, hanno difatti messo in evidenza l'importanza straordinaria di quest'organo nella difesa dell'organismo, sia che questa difesa si effettui secondo il concetto primo del Metschnikoff per il fagocitismo sui microbi esercitato da alcune varietà di leucociti, sia che si effettui per speciali secrezioni di speciali elementi del midollo osseo aventi poteri antitossici e battericidi. Effettivamente si è potuto constatare che al pari degli altri organi, e forse in modo più evidente, il midollo delle ossa viene ad essere straordinariamente influenzato da una malattia infettiva, influenza che istologicamente si traduce con cambiamenti numerici e morfologici di alcuni dei suoi speciali elementi cellulari.

S'inizia lo studio del midollo delle ossa nel corso di una malattia, collo studio del Golgi. Fin dal 1873 questo ricercatore pubblicava alcune sue ricerche sulle lesioni che si osservano nel midollo delle ossa nel corso del vaiolo.

Nella forma emorragica del vaiolo egli riscontrò nel midollo delle ossa emorragie multiple, diminuzione considerevole delle cellule midollari bianche e una degenerazione grassa di quelle che rimanevano. Notò pure un notevole accrescimento di corpuscoli rossi nucleati, e una grande scarsità di cellule globulifere. Al contrario, lo stesso ricercatore studiando il midollo delle ossa nel vaiolo pustoloso, notava un aumento straordinario di leucociti e di cellule giganti, indizio di una iperattività formativa e funzionale del midollo.

In relazione alle alterazioni osser-

vate nel midollo, durante la malattia potè notare un forte aumento di leucociti nel sangue circolante.

Il Busch studiando nel 1878 il midollo delle ossa del cane, aveva potuto notare che il midollo osseo della parte opposta a quella dove artificialmente produceva un' osteomielite, diveniva rosso, molle con i caratteri del midollo proliferato. Consecutivamente il Grohè studiando istologicamente il midollo delle ossa in molte malattie, aveva notato la speciale morfologia che il midollo assumeva a seconda dell'una o dell'altra malattia. In un lavoro posteriormente comparso lo stesso ricercatore esponeva una lunghissima serie di esperienze praticate sul midollo delle ossa nelle più svariate malattie, e veniva ai risultati seguenti: che il midollo esclusivamente e completamente linfoide è più comune e più caratteristico nelle ossa lunghe di individui con malattie croniche, con massima ed estrema emaciazione, quale è appunto la tubercolosi, il cancro, le suppurazioni croniche delle ossa. Così il midollo delle ossa allo stadio linfoide fu dall'autore riscontrato anche in cinque casi di infezione puerperale. Non potè constatare un reperto costante e preciso nel midollo osseo di individui morti per anemia perniziosa progressiva, perchè alcune volte il midollo fu riscontrato allo stadio linfoide altre volte completamente giallo. Il midollo allo stadio linfoide fu dall'autore frequentemente riscontrato nel tifo e nella polmonite secondo l'opinione del Grohè, le emazie deriverebbero dai corpuscoli rossi nucleati, ed ammette con Rindfleisch che il nucleo man mano vada facendosi più eccentrico fino a scomparire per espulsione dalla cellula, e formare così l'emazia adulta. Dalle sue ricerche nel campo patologico, il Grohè trae delle conclusioni sulla fisiologia del midollo delle ossa. Egli ammette con Pomfik che il midollo delle ossa fisiologicamente giuochi una funzione molto importante nella distruzione sia dei globuli rossi che dei globuli bianchi, funzione che va facendosi

più attiva nel corso di un'infezione. Dopo il Grohè, Tornier, iniettando alle rane una serie di microrganismi poteva constatare come in seguito a tali iniezioni il midollo delle ossa offriva una speciale reazione cominciando in esso a comparire abbondanti cellule giganti che in condizioni normali non si riscontrano in quest'animale. È dopo questi primi lavori sulla patologia del midollo che cominciano una serie di studi sulle modificazioni strutturali del midollo delle ossa negli-stati morbosi e a preferenza nelle malattie infettive. Roger, Josué e Weil hanno ripreso lo studio del midollo delle ossa nell'infezione vaiolosa, già felicemente molti anni prima iniziato dal Golgi. — Negli individui vaiolosi adulti questi ricercatori hanno riscontrato il midollo osseo completamente giallo, mentre nei giovani bambini hanno trovato mancanti le arcole grasse e una straordinaria moltiplicazione di elementi della serie leucocitaria, con zone multiple, diffuse, di pigmento ematico. A questo reperto istologico di moltiplicazione leucocitaria del midollo, corrispondeva sempre una leucocitosi del circolo generale. Negli individui adulti gli autori poche volte solamente hanno potuto riscontrare scarsissimi megacariociti, pochi globuli rossi nucleati, molti mononucleari granulati e senza granulazioni, rare cellule in cariocinesi le quali sono sempre rare in tutti quei midolli nei quali la funzione è poco attiva, mentre si trovano numerosissime tutte le volte che il midollo delle ossa giuoca un'attiva funzione ematopoietica. Gli autori considerano gli scarsi polinucleari trovati in alcuni midolli di individui vaiolosi, come il termine ultimo di maturazione dei mononucleari. Il reperto istologico del midollo osseo nel vaiolo quindi secondo gli autori succitati può essere nel seguente modo formulato: abbondanza di mononucleari e scarsità di polinucleari negli individui di giovane età; reazione minima negli individui adulti, emorragie diffuse, endofiebiti ed endoarteriti dei vasi del mi-

dollo. Pochi anni avanti del lavoro classico citato sul midollo delle ossa nell' infezione vaiolosa, il Chiari si era pure occupato delle alterazioni istologiche del midollo osseo nel vaiolo ordinario o confluyente venendo ad una serie di conclusioni che si discostano assai da quelle cui son giunti Roger, Josuè e Weil.

Secondo il Chiari infatti, nel midollo osseo nell' infezione vaiolosa, si riscontrerebbero particolarmente marcate alterazioni di necrosi cellulare. Questo autore ha potuto osservare nel midollo osseo di vaiolosi dei piccoli focolai di necrosi cellulare, che egli a torto designa col nome di osteomieliti vaiolose. Essi non sono che prodotti di trasformazione regressiva delle cellule midollari, con scomparsa per distruzione, del nucleo in un certo numero di esse.

Poco dopo la comparsa di questi studi, Roger e Garnier studiando in un primo loro lavoro il midollo delle ossa, nelle suppurazioni, mettevano in evidenza le importanti modificazioni istologiche di struttura, che avvenivano nel midollo delle ossa nel corso di queste malattie.

Contemporaneamente Dominici, avendo constatato la presenza di una grande quantità di corpuscoli rossi nucleati nel sangue di conigli infettati con diversi virus, attribuiva questo fenomeno all'iperattività determinatasi nel midollo delle ossa, in seguito all' infezione penetrata nell' organismo del coniglio. Ed il Trambusti, pressochè contemporaneamente studiava sperimentalmente il midollo delle ossa nell' infezione disterica, e constatava la straordinaria attività nella moltiplicazione degli elementi mielogeni, che avviene nel corso di quest' infezione. Tale moltiplicazione di elementi veniva dall' autore messa in diretto rapporto coi bisogni nuovi che in un organismo insorgono nel corso di un' infezione, di inglobare o distruggere per mezzo di speciali secrezioni i germi patogeni; per tale ricercatore il midollo delle ossa giuocherebbe una tra le più importanti funzioni di difesa del-

l' organismo. Posteriormente al lavoro di Trambusti, Roger e Josuè hanno studiato il midollo delle ossa nell' infezione stafilococcica nell' uomo, ed hanno trovato una diminuzione ed un impiccolimento delle areole del midollo, le quali si trovavano zaffate di elementi cellulari neoformati. La maggior quantità di elementi neoformati è costituita da eosinofili, poi da globuli rossi nucleati, mentre sono poco numerosi i linfociti, relativamente rari i mononucleati ed i neutrofilii. Fortemente moltiplicate le cellule giganti, ed una grande quantità di corpuscoli rossi. Tali lesioni riscontrate dagli autori nell' uomo, nell' infezione stafilococcica corrispondono perfettamente alle lesioni che gli autori stessi hanno riscontrato nei midolli di conigli inoculati con stafilococco. La reazione sperimentale del midollo dell' animale ha quindi completo riscontro con quello dagli autori osservato nel midollo osseo dell' uomo nell' infezione stafilococcica.

La reazione midollare nel coniglio, si effettua secondo Roger molto più rapidamente ed intensamente quando si introducono i germi direttamente nel sangue.

In questi casi ad esempio infettando un coniglio con stafilococco, si ha già marcata reazione dopo 24 ore dall' infezione, che si traduce con aumento di elementi cellulari, con moltiplicazione e ingrandimento delle cellule giganti, le quali divengono fortemente voluminose, con una quantità di leucociti inclusi. Le modificazioni istologiche che il midollo osseo subisce in un' infezione vanno accompagnate secondo Roger a modificazioni di ordine chimico. Il grasso viene pian piano ad essere riassorbito, mentre che l' acqua, le albumine e le materie insolubili aumentano di quantità; in tal modo in ultimo il tessuto perde i suoi caratteri di tessuto adulto, per riacquistare transitoriamente i caratteri embrionali. Riassumendo secondo Roger, nell' infezione stafilococcica nel coniglio si ha predominio di elementi neutrofilii nel midollo che son quelli destinati a inglo-



bare i germi. Quanto all'analisi chimica, essa dimostra secondo Roger la grande attività funzionale che va acquistando il midollo delle ossa nel corso di un' infezione. Si vede infatti aumentare l'albumina in sostanza attiva, come aumenta l'acqua destinata a disciogliere questa albumina. Al contrario il grasso, riserva alimentare e sostanza che rimpiazza il luogo ove altre sostanze più utili e più necessarie non si trovano, si vede nel corso di un' infezione diminuire e poi scomparire, per lasciare il posto a sostanze chimiche di nuova formazione, molto più utili e molto più attive. Roger si domanda se in presenza di questi risultati e di queste ipotesi non debba considerarsi il midollo osseo come dotato di funzioni secretorie importantissime. Seguendo quest'ordine d'idee Charin e Chassevan Gilbert e Garnier, hanno fatto dei tentativi di opoterapia midollare, ma i loro risultati sono stati completamente negativi. Tra le infezioni acute anche l' infezione streptococcica è stata dal Roger studiata nel suo influsso sui cambiamenti istologici del midollo, ed è venuto alla conclusione che quest' infezione determina nel midollo delle ossa una reazione pressochè uguale a quella determinata dall' infezione stafilococcica. Ricerche notevoli sono pure quelle pubblicate da Haushalter e Spilmann. Le loro esperienze sono state portate sopra una serie di 28 giovani animali di differente specie, inoculati con stafilococco in trachea, alcuni altri nutriti con latte contenente abbondante il *bacterium coli*. In ciascun animale in differenti proporzioni però, hanno potuto notare la reazione midollare marcatissima, caratterizzata dalla prevalenza di una specie più che di un' altra di elementi, a seconda della natura dell' infezione. Si è pure studiato (Roger) il midollo delle ossa nell' infezione carbonchiosa sperimentale. La lesione midollare in quest' infezione, è caratterizzata dalla scomparsa e sgretolamento dei nuclei degli elementi. Accanto ai mielociti normali, si notano un gran numero di elementi

nei quali la cromatina nucleare si è frammentata, e riunita in piccoli ammassi; in studi avanzatissimi dell' infezione non si riconosce più traccia alcuna di nucleo, e le cellule sono ridotte ad inforni ammassi colorati. I nuclei delle cellule giganti e dei mielociti, invece fissano il colore con straordinaria tenacia, ed il nucleo si colora tutto in massa, senza più alcuna differenziazione nella disposizione della cromatina. In alcuni casi il protoplasma perde le sue reazioni coloranti, in certi altri casi prende una fenditura vacuolare che circonda il nucleo, e sembra separarlo dalla massa protoplasmatica. Si tratta in questa infezione di fatti necrobiotici a preferenza, che improntano un quadro istologico speciale del midollo delle ossa come io stesso ho potuto costatare, in numerose ricerche sul midollo delle ossa da me pubblicate nell' anno decorso. Recentemente sulle alterazioni del midollo delle ossa in alcuni stati morbosi ha pubblicato alcune ricerche Oriani Zen del laboratorio del Salvioni. L' autore studiando il midollo osseo in alcune malattie, viene alle conclusioni seguenti: nello stato di perfetta salute il midollo delle ossa lunghe è grasso, inerte dal punto di vista funzionale. Non si riscontra midollo ematopoietico nelle malattie infettive a decorso rapido (polmonite) mentre lo si riscontra nelle malattie infettive a decorso lungo (tifò). Nelle forme infettive croniche (tubercolosi) si ha costantemente midollo ematopoietico. Nelle forme morbose marantiche si avrebbe midollo gelatinoso, l' età non influirebbe affatto sul risveglio della funzione ematopoietica. In un recentissimo lavoro, Dominici, dopo lo studio dei diversi elementi della milza nelle malattie d' infezione, viene ad esaminare il midollo delle ossa, e costata che in questo tessuto pure tutti gli elementi cellulari, emazie nucleate, mielociti basofili e neutrofilii, sono in uno stato di vera iperproduzione. Esiste dunque per quest' autore una solidarietà di reazione tra la milza e il midollo delle ossa, traducentesi

colla messa in attività in questi organi di differenti elementi di un medesimo tessuto, il tessuto mieloide. L'autore crede che in un medesimo organo, milza o midollo delle ossa, si produca la sintesi del tessuto mieloide e linfoide che si confondono poi in un unico tessuto, il tessuto ematopoietico propriamente detto. Il midollo delle ossa è stato studiato ancora nell'infezione e intossicazione tubercolare negli animali. In questa infezione accanto alle lesioni cellulari del midollo si costatano frequenti lesioni dal connettivo del midollo che si manifestano come una sclerosi del connettivo del midollo stesso (Josué). La sclerosi interessa anche le vene e le arterie le quali si riscontrano colle tuniche fortemente ispessite. La sclerosi molto frequentemente si accoppia con proliferazione cellulare, come può trovarsi sola nel midollo. Questa lesione può prodursi nel coniglio sia inoculando a quest'animale culture e tubercolari, sia tubercolina. In questi casi si tratta adunque di sclerosi a distanza determinate dai veleni tubercolari, simili a quelle da altri autori prodotte in altri organi fegato, muscoli, vasi, tiroide pancreas ecc. (Cadiot, Gilbert, Klippel, Maffucci, Roger e Garnier, Teissier ec.).

Fino da due anni ho eseguito una serie di ricerche in proposito, che ho già pubblicato, e che nei loro risultati concordano completamente colle conclusioni a cui giunge nel suo bel lavoro Josué. Io ho potuto notare che nella tubercolosi le lesioni che si riscontrano nel midollo delle ossa dell'uomo, sono in tutto simili a quelle che si riscontrano nel coniglio nell'intossicazione tubercolare; esiste alcune volte reazione midollare spiccata, il più spesso quello stadio da Josué descritto sotto il nome di sclerosi. Tra le recenti ricerche sul midollo osseo sono da comprendere quelle da me eseguite nell'infezione tifica e pneumococcica, delle quali tralascio di riferire qui le conclusioni, perchè furono argomento di una mia recente pubblicazione.

Il midollo osseo nelle intossicazioni.

— Conosciute le lesioni speciali che in molte infezioni si riscontrano nel midollo delle ossa, era logico lo studiare le alterazioni alle quali il midollo stesso andava incontro nelle intossicazioni, specialmente in quelle di origine batterica. E poichè si conoscevano già in patologia una quantità di lesioni di altri organi da mettere in rapporto colle tossine batteriche, le quali tossine sappiamo attualmente che determinano modificazioni di organi e tessuti molto simili a quelle determinate dai rispettivi microrganismi specifici, con una serie di ricerche si volle conoscere se le intossicazioni batteriche riproducevano il quadro istologico speciale nel midollo osseo, da riportare al tipo delle rispettive infezioni. In questo campo di ricerche debbono esser citate quelle di Trambusti eseguite colla tossina difterica. Secondo le ricerche di quest'autore la tossina difterica mentre in piccole dosi determinerebbe uno stimolo delle energie cellulari del midollo delle ossa eccitandole alla proliferazione di elementi, in dosi più forti anzichè uno stimolo la tossina costituirebbe un veleno, e determinerebbe la paralisi funzionale degli elementi cellulari stessi. Roger e Josué posteriormente hanno essi pure studiato l'azione dell'intossicazione difterica sul midollo delle ossa. I conigli con intossicazione difterica presentano già dopo 24 ore la manifesta proliferazione delle cellule del midollo, più marcata alla periferia, e delle piccole midollo cellule. Dopo 48 ore l'aumento cellulare si presenta molto più considerevole e specialmente a spese delle grosse e medie midollo cellule. Progredendo l'intossicazione la moltiplicazione cellulare si fa più evidente.

Dalle ricerche di quest'autori risulta che nell'intossicazione difterica si ha una forte proliferazione delle cellule del midollo, e a preferenza delle cellule giganti e delle medie midollo-cellule. Dopo avere studiato il processo istopatologico dell'intossicazione difterica, Roger e Josué hanno pure voluto studiare gli

effetti del siero antidifterico sul midollo delle ossa. Secondo questi autori il fatto predominante nel midollo osseo di conigli sottoposti all'inoculazione di siero antidifterico, sarebbe la moltiplicazione di emazie nucleate. Questo fatto, dell'aumento di emazie nucleate nel midollo delle ossa in seguito ad iniezioni di siero antidifterico, viene dal Dominici messo in rapporto coll'immunità attiva acquisita. Egli spiega in un modo particolare l'aumento delle emazie nucleate costatate da Roger e Josué nel midollo osseo in seguito ad iniezioni di siero antidifterico. Dominici si domanda se per l'acquisto dell'immunità attiva acquisita non debbano necessariamente entrare in giuoco le cellule emoglobinfere. Roger e Josué hanno pure studiato l'azione di un'intossicazione non batterica del midollo delle ossa, ed hanno per queste loro ricerche scelta l'intossicazione fosforica. I loro esperimenti sono stati eseguiti sopra conigli. Nell'intossicazione fosforica hanno potuto constatare una diminuzione del grasso del midollo, una proliferazione dei mononucleari neutrofilii, una alterazione delle cellule giganti, mentre scarsi apparivano gli eosinofili. In alcune cellule del midollo è stata dagli autori riscontrata una speciale lesione. Si osserva prima una incipiente alterazione del nucleo che va man mano progredendo, fino a che il nucleo non si sgretola in tanti frammenti che si spargono nel protoplasma pur assumendo sempre il colore. In un periodo molto avanzato il nucleo spezzettato ed il protoplasma non formano più che una massa colorata senza alcuna struttura. Anche l'analisi chimica ha perfettamente corrisposto al risultato dell'esame istologico. A misura che nell'intossicazione fosforica aumenta la produzione degli elementi, gli albuminoidi solubili e l'acqua aumentano nello stesso tempo che il grasso diminuisce. Roger e Josué hanno pure studiato il midollo delle ossa nell'intossicazione da arsenico o da sublimato. Nell'avvelenamento per sublimato numerose mie ricerche in proposito han-

no potuto dimostrare che esiste paresi midollare di formazione e degenerazione degli elementi preesistenti.

Le ricerche sulle alterazioni del midollo osseo nelle intossicazioni batteriche stanno a dimostrare che la reazione mioide che si ottiene colle tossine batteriche stesse, è nelle sue linee generali, molto simile a quella che si ottiene inoculando i rispettivi virus. Lo studio del Roger e Josué sul midollo osseo nell'intossicazione fosforica dimostra ancora come gli effetti sul midollo osseo dei veleni minerali sono molto simili agli effetti prodotti dai veleni batterici, e che l'azione di una gran quantità di veleni sia organici che inorganici si estrinseca sul midollo delle ossa con una relativa somiglianza di reazione solo variano i limiti di questa reazione; a seconda della dose e della tossicità del veleno sperimentato. Così per citare altri avvelenamenti di origine la più diversa che hanno diretta azione sul sangue e verosimilmente deve quest'azione ripercuotersi anche sul midollo delle ossa, diremo che l'arsenico provoca nel sangue una polinucleosi e quindi una reazione del midollo osseo, come la provocano molti agenti infettivi (Metchnikoff, Besredka). Dominici ha potuto constatare che l'iniezione intravenosa di composti arsenicali determina la comparsa di emazie nucleate nei vasi periferici.

Reazione simile si ottiene nei conigli inoculati con piccole dosi di calomelano, ciò che sta indubbiamente ad indicare come il midollo delle ossa reagisca a questi veleni penetrati nell'organismo. Questo fatto è stato sanzionato dall'osservazione clinica, la quale ha visto rapidamente elevarsi nelle anemie il numero dei corpuscoli rossi, e comparire delle emazie nucleate in seguito a somministrazione di preparati di arsenico o di mercurio. Questa stimolazione del midollo delle ossa che si manifesta come una reazione normoblastica, cessa allorché i veleni sopra citati vengano ad essere somministrati in forti dosi. Allora si nota l'effetto opposto, cioè una distra-

zione di corpuscoli rossi (anemia sifilitica per uso prolungato di preparati di mercurio) poichè si determina invece che uno stimolo, la paralisi funzionale del midollo delle ossa. Questo, che vediamo avvenire nell'impiego di veleni inorganici lo si riscontra ancora perfettamente uguale nell'impiego di veleni batterici, nella loro azione sul midollo delle ossa (Trambusti). Indubitatamente adunque il midollo osseo reagisce in modo diverso secondo la dose e la potenzialità tossica loro, ai veleni batterici, ai veleni organici in genere, ai veleni inorganici. E con questo fatto ben assodato ormai dalla ricerca istologica noi possiamo spiegare una serie di cambiamenti ematologici che compariscono nel corso di certi stati morbosi, e dei quali sino ad oggi era sfuggita una plausibile interpretazione così Grohè, Roger e Josuè hanno riscontrato un grande numero di emazie nucleate in individui morti per malattie emorragiche. Lenoble nel corso di porpore emorragiche ha pure riscontrato nel sangue circolante una grande quantità di corpuscoli rossi nucleati, Leredde e Perrin, Taruffi, hanno segnalato l'attività del midollo osseo in diverse dermatiti (pemfigo) avendo potuto notare nel sangue degli individui numerosi eosinofili. Dominici giustamente si domanda se in questi casi non debbano invocarsi processi di intossicazione di origine esterna o di auto intossicazione i quali determinano la messa in scena dell'attività mieloide.

Il midollo delle ossa dell'uomo nelle malattie infettive.

Il midollo osseo dell'uomo, pur reagendo come quello del coniglio alle infezioni, se ne differenzia nondimeno prima per il grado della reazione, poi per la reazione stessa la quale se è spesso molto simile a quella che si riscontra nel coniglio, alcune volte nondimeno se ne discosta appunto per la differente costituzione anatomica normale del midollo delle ossa dell'uomo da quello del coniglio.

Prescindendo da queste differenze che trovano la loro ragione nella differente costituzione dell'organo, noi in termini generali possiamo dire che la reazione mieloide dell'uomo è analoga a quella degli animali.

Sul midollo delle ossa dell'uomo abbiamo da menzionare tra i primi e più rimarchevoli lavori quello del Golgi già da noi citato, il quale fino dal 1873 descriveva mirabilmente il midollo delle ossa nel vaiolo emorragico, e quello del Grohè che lo studiava in una numerosa serie di malattie. La reazione dal Golgi riscontrata nel midollo osseo di individui affetti da vaiolo si estrinsecava a preferenza come una reazione normoblastica, in tutto simile a quella riscontrata e descritta da Roger nella porpora tossica, e da Grohè segnalata nella malattia di Werloff. Roger e Josuè hanno studiato il midollo delle ossa dell'uomo nell'infezione stafilococcica, ed hanno riscontrato forte congestione del midollo abbondante proliferazione della serie leucocitaria scarsi corpuscoli rossi nucleati. Gli autori hanno riscontrato come caratteristica della reazione del midollo osseo in questa infezione la moltiplicazione straordinaria delle cellule giganti le quali presentano tre o quattro nuclei, ed un protoplasma più scarso di quello delle cellule giganti degli animali. Nell'infezione streptococcica pure dagli autori studiata, il midollo osseo presenta le stesse caratteristiche di reazione dell'infezione stafilococcica. Da Roger e Josuè è stato pure studiato il midollo delle ossa nell'infezione difterica. In questa infezione secondo gli autori esiste una reazione mieloide ma non intensa come quella in altre malattie infettive riscontrata. La reazione minima al centro del midollo, si estrinseca specialmente alla periferia con aumento di elementi cellulari disposti a zone. Nella scarlattina invece si notano solo gli accenni di una leggerissima reazione mieloide.

Queste sono le differenti reazioni del midollo osseo studiate in diverse

malattie da due ricercatori il Roger e il Josuè, i quali possiamo dire hanno da soli trattato la patologia del midollo. Se il nome degli autori ci dà valido affidamento sulla attendibilità dei reperti istologici riportati, lo scarsissimo numero di osservazioni eseguite sul midollo delle ossa dell'uomo in ciascuna malattia, non ci è di assoluta garanzia che questi reperti istologici sieno assolutamente costanti nel midollo delle ossa di individui morti di malattie infettive studiate da questi ricercatori. È per questa ragione che una parte delle ricerche sulla patologia del midollo delle ossa dell'uomo nelle malattie infettive, aspettano ancora una conferma valida che si renda di per se autorevole dal numero delle osservazioni eseguite. Se il midollo delle ossa dell'uomo adulto non presenta nel corso di malattie infettive una così evidente e intensa reazione come il midollo delle ossa degli animali a preferenza del coniglio, il midollo osseo dei bambini presenta invece nel corso delle malattie infettive una spiccatissima reazione. Questo fatto lo si concepisce perfettamente ed è comune a tutti i tessuti dei quali i giovani reagiscono a qualunque stimolo con maggiore energia degli adulti; nel midollo osseo lo si comprende ancor più perfettamente, quando per un momento si pensi alla natura degli elementi del midollo delle ossa ed all'ufficio loro nell'organismo. Noi comprendiamo come in un tessuto giovane ci siano energie latenti molto maggiori di quelle esistenti in un tessuto adulto le quali si mettono in evidenza con la moltiplicazione di elementi specifici, ogni volta che l'organismo richieda in casi patologici a questi elementi la loro benefica protezione. Haushalter e Spilmann hanno infatti studiato il midollo delle ossa dei bambini in una serie di malattie infettive le più diverse, roseola maligna, meningite suppurata, broncopolmonite, ed hanno nel midollo osseo stesso riscontrato intensissimi fenomeni di reazione cellulare a preferenza delle

grosse cellule bianche e delle cellule giganti.

Noi non possiamo dispensarci in questo capitolo dall'intrattenerci alquanto sopra uno studio accuratissimo eseguito dal Josuè sopra il midollo osseo dei tubercolosi. Questo ricercatore ha riscontrato che nel corso della tubercolosi si producono nel midollo delle ossa tre quadri istologici ben distinti: la proliferazione cellulare, la sclerosi, la degenerazione amiloide. La prima, la proliferazione cellulare, non costituisce propriamente, una lesione speciale del midollo, ma si riscontra come abbiamo potuto vedere in quasi tutte le malattie, ed è l'indice dell'attività funzionale del midollo delle ossa; le altre sono alterazioni a distanza (sclerosi, degenerazione amiloide) e sono il prodotto diretto delle tossine tubercolari, che agiscono sulla trama connettivale del midollo delle ossa.

Esistono insomma nell'individuo tubercoloso delle modificazioni del midollo osseo che si possono far rientrare in due grandi classi, astrazione fatta dalla degenerazione amiloide del midollo la quale non è una lesione propria di questo organo, ma la si riscontra abbastanza comunemente nel corso dell'infezione tubercolare anche nella milza, nel rene, nel fegato e in altri organi. — Le lesioni specifiche nel corso della tubercolosi, e più che lesioni potremmo dire modificazioni del midollo delle ossa, sono quelle a distanza, non affatto dovute al bacillo di Koch, ma alle sue tossine, o in rapporto colla difesa dell'organismo, e queste, denominate da Josuè seguendo la nomenclatura di Marfan, alterazioni paratubercolari del midollo osseo, sono la proliferazione cellulare e la sclerosi; abbiamo poi altre lesioni del midollo osseo nei tubercolosi e sono lesioni vere e proprie tubercolari con formazione di tubercolo nel midollo delle ossa stesso. Queste le riscontriamo non nelle forme polmonari o localizzate di tubercolosi di altri organi, ma o nelle forme ossee, o nelle forme di tubercolosi miliare.

Anemie e quadro istologico mieloide.

Su questo argomento una serie di ricercatori hanno lavorato, e basterà citare in proposito i lavori di Neumann, Bizozero, Malassez ecc. i quali lavori si ricollegano direttamente alla funzione ematopoietica del midollo delle ossa da questi autori studiata. Van der Stricht, recentemente ha potuto mettere in evidenza il fatto della costante correlazione che esiste tra le gravi sottrazioni sanguigne nel coniglio e l'aumento di tutti gli elementi della serie emoglobinica e leucocitaria del midollo delle ossa. — Il Dominici ci dà in proposito un quadro assai esatto della reazione mielogenica che si riscontra nel coniglio quando quest'animale sia sottoposto ad una grave sottrazione di sangue. Il quadro di reazione che si riscontra nel midollo delle ossa di un coniglio anemizzato, è caratterizzato da una iperpasia di tutti gli elementi costitutivi del midollo delle ossa e dalla disparizione di una grande quantità di grasso dal midollo stesso. In effetto il quadro istologico del midollo delle ossa in seguito a sottrazioni sanguigne, poco si differenzia da quello offertoci dal midollo delle ossa negli stati infettivi; si tratta in ambedue i casi di uno stimolo reattivo portato sugli elementi di quest'organo che si traduce colla moltiplicazione degli elementi stessi e colla messa in attività di certe regioni midollari allo stato normale inattive.

Quanto ai globuli rossi, nei quali si estrinseca a preferenza lo stimolo nel corso delle anemie sperimentali, noi possiamo assistere alla graduale loro evoluzione dal corpuscolo rosso nucleato al corpuscolo rosso adulto attraverso a tutte quelle fasi che altrove e ad altro proposito abbiamo descritto. Nel corso delle anemie sperimentali, i corpuscoli rossi offrono però alcune particolarità degne di esser prese in esame e di cui non abbiamo lo stato equivalente in alcun altro processo morboso all'infuori appunto delle anemie.

Il Gabritchewski ha studiato per il

primo uno speciale fenomeno che con una certa frequenza si riscontra nel corso delle anemie, e che da lui è stato denominato policromatofilia. Il fenomeno consiste nel fatto che il corpuscolo rosso non è più puramente acidofilo, ma reagisce tanto ai colori basici che ai colori acidi. Secondo Gabritchewski questo fenomeno sarebbe sempre in rapporto cogli elementi rossi giovani, mentre secondo Ehrlich, lo si risconterebbe esclusivamente nei vecchi corpuscoli rossi. Il Dominici che ha esso pure studiato l'argomento dà un'interpretazione abbastanza ingegnosa del fatto. Secondo questo ricercatore le emazie ordinarie policromatofile deriverebbero sempre da emazie nucleate pure policromatofile. Quanto al loro significato biologico esse starebbero a rappresentare elementi nati da corpuscoli rossi nucleati non ancora giunti a completo sviluppo e quindi a ciclo evolutivo interrotto dalla comparsa di urgenti bisogni di rifornimento di sangue che l'organismo nelle gravi anemie chiede agli organi ematopoietici e tra questi in special modo al midollo delle ossa. Secondo Dominici il corpuscolo rosso nucleato sarebbe giunto a completo sviluppo, quando come in condizioni normali, è esclusivamente acidofilo; il trovarlo di reazione mista starebbe ad indicare appunto uno stadio intermedio del suo ciclo evolutivo. Quanto agli elementi della serie leucocitaria essi nel corso delle anemie subiscono indistintamente una attiva moltiplicazione, e specialmente i mielociti basofili. In rapporto a queste speciali reazioni nel corso delle anemie si riscontra ancora nel midollo delle ossa una reazione linfoide caratterizzata da straordinario aumento di linfociti nel midollo delle ossa.

Questi studi non fanno che confermare l'antica dottrina della funzione ematopoietica del midollo delle ossa: Dimostrano altresì come dopo un certo periodo di tempo da una grave sottrazione sanguigna si ristabilisce più presto l'equilibrio leucocitario nel sangue,

circolante di quello che non si ristabilisce l'equilibrio dei corpuscoli rossi.

Questo sta a provare come inizialmente e più intensamente l'azione delle anemie si faccia risentire sugli elementi della serie leucocitaria del midollo delle ossa.

Il midollo osseo dell'uomo nel corso delle anemie offre esso pure una serie di particolarità degne di nota. Si possono in esso notare nel corso dei gravi stati anemici proliferazione di normoblasti, nonché aumento di tutti gli elementi componenti la serie leucocitaria. Questo fatto fu primitivamente riscontrato dal Neumann nel 1877 il quale poté constatare che il midollo osseo da giallo diviene rosso e quindi ematopoietico ogni volta che una causa qualunque produca una forte anemia dell'organismo. Secondo il Denys e il Bizzozzero, non sarebbe un reperto costante nelle anemie il riscontrare emazie nucleate nel circolo sanguigno di genesi del midollo delle ossa.

Per essere completi nell'esposizione di tutti i lavori e le ricerche eseguite sul midollo osseo in condizioni morbose dobbiamo qui riferire appunto dopo le alterazioni dal midollo osseo negli stati anemici, i risultati delle ricerche eseguite sul midollo delle ossa nel corso di altre malattie che interessano precipuamente il sangue e che si ripercuotono direttamente nei loro effetti sul midollo delle ossa. Voglio accennare ad alcune malattie del sangue, le quali inducono dei cambiamenti evidenti nella costituzione cellulare del midollo delle ossa.

Prima tra queste malattie dobbiamo porre la clorosi, per quanto poco si conosca dello stato del midollo delle ossa nell'uomo in questa malattia. Si son potuti produrre negli animali (Malassez) degli stati cloroanemici, e si è potuto studiare in queste condizioni il midollo di tali animali; verosimilmente devesi riportare l'alterazione sperimentale del midollo osseo ottenuta negli animali al tipo della lesione midollare dell'uomo nella clorosi; nello stato attuale delle

nostre conoscenze su quest'argomento, noi però non potremmo assolutamente ammettere un completo parallelismo e una completa corrispondenza istologica tra il midollo osseo degli animali di esperimento, e il midollo osseo dell'individuo clorotico. Conoscenze istologiche molto più progredite per i numerosi lavori comparsi sull'argomento le abbiamo indubitatamente intorno allo stato del midollo osseo in un'altra malattia del sangue nella anemia perniziosa. Si conosce lo stato del sangue in questo speciale processo morboso, dopo i lavori di Hayem, Laache, Ehrlich, Engel ecc., stato del sangue il quale viene ad essere caratterizzato in questa speciale affezione dalla straordinaria diminuzione degli elementi corpuscolati del sangue normale, che vengono ad essere parzialmente sostituiti da una quantità di speciali elementi detti globuli giganti. Globuli giganti che secondo alcuni autori Engel, Dominici, proverrebbero da quelle speciali cellule, megaloblasti, che abbondanti nel midollo delle ossa nella vita embrionale, scompaiono quasi completamente dal midollo stesso nella vita extrauterina poiché la formazione continuata dei corpuscoli rossi ordinari verrebbe ad esser fatta da altri speciali elementi dei quali già abbiamo parlato, che persistono ancora nella vita adulta, i cosiddetti normoblasti. Il significato più razionale di questi globuli giganti che si riscontrano nel corso dell'anemia perniziosa, di genesi dei megaloblasti è che il midollo osseo sia reso insufficiente e più che insufficiente inadatto, alla formazione di globuli normali, e che iperfunzioni mettendo in giuoco energie formatrici che si discostano nel loro ultimo risultato evolutivo da quello che avviene in condizioni normali. Sarebbe in altri termini un'atopia di elementi cellulari che l'organismo mette in giuoco in questa speciale affezione nel modo istesso che nelle anemie comuni si risvegliano pure energie formatrici latenti del midollo osseo ma che seguono una via evolutiva ben definita e normale.

Il midollo osseo dunque in questo speciale stato morboso, si presenta in reazione; questa reazione invece di essere normoblastica come in condizioni normali è megaloblastica. Inoltre come ha potuto riscontrare Van der Stricht, in questa forma morbosa mancano frequentemente nel midollo delle ossa le cellule giganti, fatto a cui l'autore, accettando l'ipotesi di Howel, attribuisce in gran parte il disturbo delle cellule sanguigne, da cui consecutivamente dipenderebbe la gravità del processo morboso. Inoltre lo stesso autore ha potuto riscontrare negli elementi del midollo delle ossa nel corso dell'anemia perniciose alterazioni degenerative, trasformazioni gelatinose, cristalli di Charcot Conheim; Rindfleisch, Vider Stucht, hanno riscontrato speciali formazioni rotondegianti omogenee evidentemente elementi in fasi regressive da questi autori chiamate boli safranofili ialini. Engel ha riscontrato cellule pigmentate abbondanti nel midollo delle ossa di individui morti di anemia perniciose. Queste cellule pigmentate sarebbero secondo l'autore in tutto simili alle cellule distruttive dei corpuscoli rossi del Kolliker e così in quest'affezione un organo attivamente ematopoietico cesserebbe di esser assolutamente tale per divenire un organo ematolitico.

Un'altra malattia del sangue nella quale è interessante lo studio del midollo osseo, poichè come nell'anemia perniciose è appunto dal midollo osseo che noi possiamo ricavare una serie di criteri che ci illuminano se non sulla patogenesi almeno sull'entità in se stessa della malattia è l'anemia infantile pseudoleucemica. Questa forma morbosa ben differente da quella precedentemente descritta consiste nella graduale diminuzione dei corpuscoli rossi del sangue mentre gradatamente vanno aumentando tutti gli elementi della serie leucocitaria, sia linfociti che mielociti. Si trova nel sangue una grande quantità di megaloblasti, normoblasti, microblasti, molti di essi policromatofili. Il numero dei mie-

lociti aumenta moltissimo ma non supera mai il 30%. Si tratta quindi più che di una vera forma leucemica di una leucocitosi, ben differente dalla vera leucemia che in appresso prenderemo in esame e che è caratterizzata dal numero enorme di leucociti che giunge a percentuali altissime e dalla mancanza assoluta o quasi di emazie nucleate. Nel midollo delle ossa come hanno potuto costatare Luzet e Hayem si trova una straordinaria formazione di emazie nucleate, mentre la proliferazione degli elementi della serie leucocitaria non è molto abbondante. Il midollo osseo in questa speciale affezione offre quindi di caratteristico la proliferazione abbondantissima degli elementi della serie emoglobinica. Tra le malattie del sangue quella che maggiori alterazioni induce nel midollo delle ossa, a seconda specialmente delle sue varietà, è indubbiamente la vera leucemia. Sorvolando sulla patogenesi della malattia dagli autori lungamente discussa, e da molti ritenuta molto razionalmente un processo infettivo, noi divideremo con l'Ehrlich questa malattia in due grandi varietà: la forma ganglionare o linfogenica, la forma mielogenica. Noi abbiamo bisogno di prendere partitamente in esame queste due speciali varietà, poichè vedremo come varii straordinariamente dall'una all'altra il reperto istologico del midollo delle ossa. Nella forma linfogenica noi riscontriamo un aumento straordinario di mononucleari della serie linfogenica, i quali non giungono a completa evoluzione ma restano piccoli e presumibilmente non giuocano quelle importantissime funzioni cui sono devoluti in condizioni normali. Tralasciando le alterazioni che in questa forma morbosa si trovano in una serie di organi, noi prenderemo solo in esame le modificazioni strutturali che avvengono nel midollo delle ossa. Queste modificazioni non implicano gli elementi propri del midollo i mielociti e le emazie nucleate i quali se si trovano proliferati lo sono però scarsamente e solo per uno

stimolo meccanico su di essi portato da altri elementi che vanno ad invadere il midollo delle ossa. Gli elementi interessati sono appunto gli elementi della serie linfogena per cui il midollo osseo in questa speciale affezione subisce una metamorfosi divenendo midollo linfoide. Noi possiamo nella sua entità riportare questo fatto a quello che avviene di un organo di un tessuto quando nel corso di una neoplasia venga ad essere secondariamente invaso da elementi neoplastici. Questo è il concetto dell' Ehrlich, il quale riduce la trasformazione linfoide del midollo delle ossa nel corso della leucemia ganglionare ad un semplice processo metastatico. Ben differente è il concetto di Benda. Secondo quest' autore i linfociti del midollo delle ossa che ivi si riscontrano nel corso della leucemia linfatica, rappresenterebbero delle cellule del tessuto mieloide ad evoluzione atipica Benda fa derivare tutti gli elementi della serie mielogena sia emoglobinici che leucocitari, da un elemento unico, che nell' evoluzione ulteriore sua andrebbe modificandosi acquistando i caratteri speciali dei diversi elementi mielogeni. Il midollo linfoide nella leucemia linfatica altro non rappresenterebbe secondo quest' autore che una moltiplicazione straordinaria di un elemento unico (mielogeno) che resterebbe indifferenziato, e quindi arrestato nel suo sviluppo senza subire le ulteriori fasi di differenziazione.

Dominici pensa diversamente. Egli crede, come altrove abbiamo esposto che normalmente nel midollo osseo si trovano dei focolai di tessuto linfoide allo stato latente i quali in questa forma morbosa entrerebbero in attività e determinerebbero la moltiplicazione degli elementi linfoidi, nello stesso modo che in speciali stati morbosi possiamo riscontrare la trasformazione mieloide della milza, derivante da piccoli focolai di struttura mieloide che allo stato embrionale si trovano nella milza e che si risveglierebbero nel corso di alcune malattie nella vita adulta. Dominici conforta questa sua opinione sulla trasfor-

mazione linfoide del midollo delle ossa nella leucemia linfatica, col fatto che il tessuto linfoide è distribuito in tutti quanti gli organi e i tessuti del corpo, che si trova ovunque sotto forma di piccoli focolai (Ribbert) di punti linfatici (Renaut) i quali pure essendo allo stato rudimentario, possono in seguito al minimo stimolo entrare in funzione e attivamente proliferare. (Ribbert, Renaut, Labbé, Besançon). Ben differente è il reperto del sangue e del midollo delle ossa nell' altra varietà della leucemia nella forma cosiddetta mielogena. In questa forma il sangue contiene abbondantissimi mielociti neutrofilii, eosinofili e a tipo mastzellen. Inoltre si riscontrano nel sangue delle speciali forme che rappresentano fasi iniziali di sviluppo delle diverse varietà leucocitarie. Altri elementi propri del midollo osseo inoltre, partono da quest' organo e determinano una invasione nel torrente circolatorio. Questi elementi sono i megacariociti, e i corpuscoli rossi nucleati. Ehrlich, definisce il reperto ematologico della leucemia mielogena un tessuto ematopoietico circolante nel torrente della circolazione, nel quale tessuto i mielociti sono i più abbondanti elementi.

Contemporaneamente ai mielociti si nota un aumento straordinario dei polinucleari; nonostante questo straordinario numero di elementi linfoidi che a prima vista sembrerebbe conferire una maggior resistenza all' organismo, l' organismo invece diviene ogni giorno più debole e più vulnerabile; questo fatto noi lo dobbiamo porre in rapporto colla qualità dei leucociti, i quali se sono abbondanti spesso non giungono a completa evoluzione, e sono sprovvisti quindi delle loro funzioni specifiche. Una prova di ciò noi l' abbiamo nel fatto che nella leucemia i leucociti neutrofilii che come sappiamo sono i più abbondanti nel sangue dell' uomo sano, nel sangue del leucemico sono assolutamente sprovvisti di granulazioni. Nel midollo delle ossa in questa malattia noi possiamo costatare la straordinaria attività del tessuto mie-

loide sia in quei punti nei quali anche nella vita adulta conserva la sua funzionalità, sia là dove in condizioni normali non se ne riconosce quasi affatto traccia. Contemporaneamente alla moltiplicazione dei leucociti mielogeni, si nota ancora una proliferazione straordinaria di cellule giganti (Cornil). Recentemente infatti lo Schwarz descrive un caso di leucemia, nel quale si poterono riscontrare nel sangue circolante un numero enorme di cellule giganti, di origine del midollo delle ossa.

Attualmente però la leucemia mielogena non devesi più considerare una malattia propria del midollo delle ossa, ma come una malattia interessante tutta una speciale varietà di tessuto in qualunque sito questo tessuto si trovi, e in qualunque stadio, se di funzionalità latente o attiva. Noi vediamo infatti nel corso di questa malattia prodursi una ipergenasi di tessuto mieloide nella milza e in altri punti dell'organismo, nei quali in condizioni normali di questo tessuto non esiste traccia ma che solo ivi esisteva o nella vita embrionale, o allo stato latente nella vita adulta.

Mentre dunque negli stati infettivi la reazione del midollo osseo è l'esponente della messa in giuoco di tutte le forze difensive dell'organismo, nelle forme leucemiche lo straordinario aumento degli elementi leucocitari non rappresenta che una vera forma morbosa che di per se stessa costituisce l'entità della malattia. Dallo studio metodico e particolareggiato che noi siamo venuti facendo del midollo delle ossa nelle malattie infettive ed in altri stati morbosi, risulta evidente un fatto; che cioè non possiamo da questo capitolo scindere lo studio del sangue il quale studio viene ad essere intimamente legato a quello del midollo osseo.

Noi abbiamo potuto notare come lo stato del sangue sia per modo di dire, sotto la giurisdizione del midollo delle ossa. Esistono numerose forme di alterazioni del sangue, che trovano un costante riscontro nelle alterazioni del midollo del-

le ossa. Tranne poche eccezioni, di malattie proprie del corpuscolo già adulto, noi non sapremmo trovare altri casi in cui la malattia del sangue sia completamente di esso, e non interessi per niente il midollo delle ossa. Osserviamo non raramente degli stati degenerativi del sangue incurabili e progressivi, che sono tali appunto perchè profonde lesioni esistono nel midollo delle ossa.

Esistono malattie del sangue suscettibili non solo di migliorare, ma di guarire, e nelle quali questo loro esito è indiscutibilmente legato ad una efficace reazione del midollo delle ossa. — Noi conosciamo attualmente le molteplici varietà di elementi che costituiscono il midollo delle ossa — Sappiamo quali di esse a preferenza abbiano speciali attitudini nella lotta per la difesa dell'organismo contro le malattie infettive, sappiamo che il trovare nel corso di una malattia alcuni di questi speciali elementi nel sangue circolante, indica sempre l'interessamento del midollo delle ossa.

Sappiamo inoltre che quest'interessamento, per chiamarlo così, è sempre una reazione mieloide favorevole al decorso della malattia. Per tutte queste ragioni ben si comprende come attualmente si dia gran peso allo stato del sangue nel corso di una malattia; importanza che concerne specialmente il midollo osseo, dappoichè l'esame del sangue può appunto farci conoscere lo stato del midollo, se questo entra in reazione efficace, se questo rimane inattivo. — Ed oggi è tale l'importanza che sotto questo punto di vista si è assegnata all'esame del sangue specie nel corso di malattie infettive da elevarlo a studio di valore prognostico non solo ma anche diagnostico. Poichè si è riconosciuto con una certa costanza che speciali malattie improntano costantemente uno speciale quadro ematologico, ciò che significa che in modo tutt'affatto speciale agiscono sul midollo delle ossa. — Per tutti i punti di contatto per i molti addirittura comuni, che lo studio del midollo delle

ossa ha collo studio del sangue, a tutto quello da noi esposto sul midollo delle ossa, facciamo ora seguire una rivista degli studii sul sangue nel corso delle malattie infettive, e di altre forme morbose solamente occupandoci di quegli studii che si riferiscono benchè indirettamente al midollo delle ossa.

Questo studio sul reperto ematologico nelle malattie in rapporto col midollo delle ossa, è uno studio recente, ed è progredito di pari passo collo studio istologico particolareggiato del midollo delle ossa stesso. Sono stati infatti recenti metodi di indagine e di colorazione che ci hanno fatto conoscere nel midollo delle ossa una serie di elementi tra loro ben differenti, e nel sangue numerose varietà leucocitarie, colla conoscenza esatta delle quali possiamo oggi esattamente determinare la cosiddetta formula emoleucocitaria.

Si dà attualmente il nome di formula emoleucocitaria, alla determinazione del numero totale dei leucociti contenuti in un millimetro cubico di sangue, ed al rapporto centesimale delle diverse varietà tra loro. — Tralascio di descrivere qui la tecnica adoperata per questa ricerca rimandando in proposito alla dettagliata descrizione che si può riscontrare in qualunque recente trattato di ematologia.

Qual' è la formula emoleucocitaria dell' uomo in condizioni normali? A questo studio in diversi periodi di tempo, e valendosi di metodi di indagine differenti, sempre più perfezionati in questi ultimi anni hanno contribuito una serie di ricercatori, l' autorità dei quali in materia di ematologia ci è di affidamento sicuro sulla serietà ed esattezza degli studii loro. Basterà infatti tra questi ricercatori citare i nomi di Hayem di Leredde e Bezançon, di Loeper, Yolly, Ehrlich e Lazarus, Dumont, ecc, per rimanere convinti dell' importanza delle ricerche da questi autori eseguite. Nelle condizioni normali, e come le antiche ricerche fin da tempo remoto avevano potuto determinare, il numero totale dei

corpuscoli bianchi del sangue normale oscilla intorno a 6000 per millimetro quadrato.

Mentre alcuni anni fa il numero totale dei leucociti del sangue e le loro principali varietà poli, o mononucleari grandi e piccoli erano sufficienti per stabilire un esatto e completo esame del sangue, attualmente noi sogliamo nel sangue stesso fare delle nette differenziazioni tra una serie di elementi, che prima andavano descritti sotto il nome unico di corpuscoli bianchi. Coi metodi di ricerca attuali, noi possiamo studiare nel sangue dell' uomo normale, una quantità di elementi per caratteri morfologici e di colorazione tra loro bene differenti.

Il maggior numero di leucociti nel sangue normale è costituito dai polinucleari neutrofilii che offrono una percentuale variabile dal 70 al 73% della totalità dei leucociti del sangue circolante. Non staremo qui a ripetere dettagliatamente tutte le principali proprietà delle diverse forme leucocitarie poichè trattando della istologia del midollo delle ossa avremo in altro luogo occasione di intrattenersi lungamente sopra questo argomento. I polinucleari eosinofili sono scarsi nel sangue dell' uomo normale e raggiungono appena il numero oscillante tra il 2-4%. Ancora più rari sono i polinucleari basofili, da molti identificati colle mastzellen, che raggiungono appena l' esigua cifra del $\frac{1}{2}$ % del numero totale dei leucociti. Scarsi sono i grandi mononucleari che rappresentano l' 1% circa al numero totale dei corpuscoli bianchi, scarse pure le cosiddette forme di transizione che sono rappresentate nel sangue normale da una cifra oscillante tra il 2 e il 4%.

Dobbiamo intrattenerci brevemente sul significato di questa espressione, forma di transizione, che sta nel sangue a rappresentare delle speciali forme leucocitarie con caratteri morfologici ben definiti. La forma di transizione nel sangue circolante presenta pressochè lo stesso aspetto dei grandi mo-

nonucleari, colla differenza che il nucleo non si trova più ovalare come in questi ultimi ma comincia ad incurvarsi, ed il protoplasma alcune volte contiene scarse granulazioni neutrofile. Il significato biologico di questi elementi, è secondo la maggioranza dei ricercatori, il seguente: una fase di evoluzione di un grande mononucleare, che va trasformandosi in un polinucleare, che rappresenterebbe la fase più evoluta del mononucleare stesso. Un'altra speciale varietà leucocitaria del sangue normale e tra le più abbondanti, è costituita dal piccolo mononucleare o linfocita. Questi elementi costituiscono circa il 25% del numero totale dei leucociti del sangue. Noi abbiamo creduto utile di riportare queste cifre rappresentanti il rapporto numerico reciproco tra le diverse varietà dei leucociti del sangue normale dell'uomo, cifre che rappresentano il risultato di numerose ricerche da numerosi ricercatori eseguite a questo proposito. Abbiamo creduto utile di riportare queste cifre poichè ci serviranno come termine di confronto costante nello studio ulteriore che intraprenderemo delle variazioni numeriche di questi rapporti in un grande numero di malattie, a seconda della maggiore o minore reazione del midollo osseo nel corso della malattia. Poichè per quanto tutte le cellule bianche del sangue non abbiano la stessa origine, molte di esse, come già avemmo occasione di dire altrove, hanno origine dal midollo delle ossa. Abbiamo già lungamente parlato trattando l'istologia del midollo delle ossa, della genesi di ciascuno di questi leucociti mono e polinucleari e dell'evoluzione loro sia nella località sia nel sangue circolante; dobbiamo ora accennare per comprendere la formula emoleucocitaria nelle malattie, ad un'altra serie di elementi leucocitari, che non riportano alcuno dei tipi sopra descritti, ma che se ne differenziano moltissimo morfologicamente, e compariscono solo nel sangue dell'uomo ammalato e a preferenza nel corso di una malattia infettiva. In alcune di queste malattie, si

possono riscontrare dei polinucleari di volume enorme, da giungere fino alla grandezza del doppio di un polinucleare normale, altre volte questi polinucleari li possiamo trovare piccolissimi, del volume presso a poco di un piccolo linfocita. Il nucleo rotondo, intensamente colorato, lo scarsissimo protoplasma, farebbero assolutamente scambiare questi elementi per veri linfociti, se non portassero delle scarse granulazioni neutrofile nell'interno del loro protoplasma. Ehrlich infatti ha chiamato questi elementi piccoli pseudolinfociti neutrofilii, che secondo Ehrlich stesso sarebbero formati dalla frammentazione dei polinucleari.

Si osservano alcune volte nel sangue dei mononucleari granulosi, mielociti di Ehrlich, cellule di origine dei polinucleari, che colla loro presenza nel sangue stanno ad indicarci la reazione del midollo osseo nel corso della malattia. Un'altra varietà ben distinta dalle altre, da far rientrare nel gruppo leucocitario, e che non si trova mai nel sangue normale, ma solo in condizioni patologiche è quella costituita dalle cosiddette *cellule d'irritazione di Turk*. Questi elementi si presentano con nucleo fortemente colorato, con protoplasma molto abbondante ed il loro volume sta tra quello di un linfocita, e quello di un grande mononucleare.

Premesse queste nozioni sulle forme diverse leucocitarie che si possono riscontrare nel corso di una malattia possiamo senz'altro entrare nel capitolo riguardante lo studio del sangue negli stati morbosi; capitolo questo che come altrove dicemmo ha attualmente acquistato una grande importanza, la quale verrà ampiamente ad essere rivelata dall'esposizione delle ricerche su questo argomento. Seguendo ormai la nomenclatura da autorevoli autori adottata (Yolly, Dominici, Bezangon e Labbé ecc.) noi nell'esposizione delle ricerche su quest'argomento, divideremo le malattie in una serie di gruppi: in quelle cioè caratterizzate da aumento di leuco-

citi polinucleari (malattie con iperleucocitosi polinucleare) in quelle caratterizzate da aumento di leucociti mononucleari, (malattie con iperleucocitosi mononucleare) in quelle caratterizzate da diminuzione dei differenti tipi leucocitari, (malattie con ipoleucocitosi o leucopenia). Lo studio del sangue e specialmente della sua parte leucocitaria nel corso di una malattia infettiva è di data recente e risale a pochi anni or sono. Come tutti gli studi, in sul principio questo capitolo ha avuto un gran numero di cultori, alcuni forse troppo entusiasti nell'ammettere incondizionatamente l'importanza straordinaria del reperto ematologico come elemento diagnostico e prognostico insieme. Si è da alcuni voluto perfino stabilire un vero rapporto costante tra la formula emoleucocitaria e l'evoluzione di una determinata malattia. Io credo pur non togliendo il giusto valore a queste recenti e geniali ricerche, che non debbano in modo assoluto essere considerate come regole costanti nell'apprezzamento diagnostico e prognostico di una malattia. L'ematologia senza dubbio ci offre dei dati utilissimi nel corso di una malattia, ma essa non viene ad essere nè più nè meno che un mezzo di esplorazione del malato aggiunto agli altri di cui già siamo in possesso. La formula emoleucocitaria non deve quindi essere presa a se, e su di essa, con l'esclusione di tutti gli altri mezzi d'indagine che abbiamo a nostra disposizione poggiare con sicurezza una diagnosi. La ricerca scientifica di laboratorio, non potrà infatti mai rimpiazzare la clinica che dispone di molti altri e differenti mezzi d'indagine; al contrario l'aiuta e la completa; la formula emoleucocitaria quindi attualmente se deve essere considerata come un mezzo di un certo valore e di una certa costanza, in sussidio alla diagnosi, non deve a parer mio esser considerata altrimenti che un segno clinico, aggiunto e sussidiante gli altri. In questo concetto mi sono tanto più avvalorato, nell'aver io stesso eseguito or

sono due anni, e continuato in quest'anno una serie di ricerche sulla formula ematologica in diverse malattie, all'Ospedale di S. Croce. I risultati da me ottenuti in ciascuna malattia studiata, e che più sotto riferirò, mi hanno dimostrato che non è assolutamente costante la formula emoleucocitaria in ciascuna forma morbosa, ma che è necessario perchè essa acquisti valore prognostico e specialmente diagnostico, coordinarla a tutti gli altri mezzi clinici d'indagine.

Nelle malattie caratterizzate nel loro reperto emoleucocitario da iperleucocitosi di polinucleari, merita il primo posto la *Polmonite*: — Tutti gli autori che hanno studiato il sangue in questa malattia, hanno trovato un forte aumento di leucociti. La leucocitosi pneumonifica fin dal principio della malattia, è stata costatata da numerosi ricercatori, Loehr, Rieder, Bienganski, Turk, Loeper ecc. Pick, contrariamente ai succitati autori, sostiene che nell'inizio della malattia si ha una ipoleucocitosi, mentre la vera leucocitosi non comparirebbe che tardivamente. Boekmann sostiene che tale leucocitosi va di pari passo coll'elevazione termica; le ricerche istituite in proposito da altri ricercatori, Rieder, Turk, non avrebbero potuto determinare un nesso sicuro, un parallelismo tra la leucocitosi e la temperatura. Possiamo invece come giustamente pensa Hayem dire che la leucocitosi sta in diretto rapporto colla gravità e coll'estensione del processo polmonare. Nel periodo nel quale avviene la crisi, si nota costantemente, una rapida discesa del numero dei leucociti, fino a raggiungere cifre inferiori alle normali. Questo fatto da numerose osservazioni constatato è indubbiamente il più sicuro ed il più caratteristico della evoluzione della formula emoleucocitaria nel corso della polmonite. Nelle forme infatti di polmoniti che si eliminano per lisi, noi assistiamo al fatto non più di una brusca discesa leucocitaria, ma di una diminuzione lenta, graduale dei leucociti stessi, che va di pari passo colla mag-

giore o minor lentezza colla quale la malattia si risolve. Quando infine la malattia termina colla morte si troverebbero secondo alcuni, numerosissimi leucociti nei periodi preagonici, secondo altri non si riscontrerebbe che un aumento leggerissimo di leucociti. Noi abbiamo esposto l'evoluzione ciclica della leucocitosi nella polmonite, evoluzione che pur non essendo sempre costante ma variando spesso in limiti amplissimi da individuo ad individuo, ed a seconda della natura della virulenza del processo pneumentico, può nondimeno essere un criterio di una certa attendibilità nella diagnosi e nella prognosi di questa malattia. Dobbiamo ora studiare separatamente le diverse varietà leucocitarie che in questa malattia concorrono alla leucocitosi infettiva. Un fatto ormai messo fuori di dubbio, e da tutti gli autori ammesso, è lo straordinario aumento di neutrofili che si riscontra in questa malattia, si da raggiungere spesso la enorme cifra dell'80-90% (Stienon, Türk Loeper ecc.) Nel tempo stesso che i neutrofili polinucleari aumentano, i linfociti proporzionalmente diminuiscono. Secondo la maggioranza degli autori questa discesa dei linfociti non sarebbe che apparente, per l'aumento dei polinucleari neutrofili. Türk pensa però che questa diminuzione sia reale e che solo nel periodo della convalescenza il numero dei linfociti gradatamente si rialzi per ritornare nelle condizioni normali. Nessun cambiamento numerico avviene nel corso della polmonite nei grandi mononucleari e nelle forme di transizione. Ma quelli che nello studio loro offrono un particolare interesse sono i corpuscoli eosinofili.

Durante il periodo grave della malattia questi elementi o scompaiono del tutto o divengono estremamente rari. Cominciano a ricomparire nel periodo della crisi, ma raggiungono solo le cifre normali, raramente producendosi secondo Turk, Zappert, Biegansckj una vera eosinofilia nel corso della convalescenza. Nel corso di questa malattia possiamo riscontrare forme anormali, cel-

lule d'irritazione, leucociti iodofili, mononucleari grandi a protoplasma basofilo, spesso senza nucleo, o a nucleo a rosetta ecc. Crediamo superfluo insistere sul significato di queste forme anormali. Già parlando della reazione mieloide nel corso delle malattie infettive, e studiando istologicamente il midollo dell'ossa ci siamo intrattenuti sul significato di queste speciali forme che si riscontrano nel midollo delle ossa. Esse non stanno a rappresentare che fasi diverse evolutive dei diversi elementi, i quali per la moltiplicazione loro tumultuaria in seguito allo stimolo determinato dalla malattia o deviano dai limiti fissi dell'evoluzione fisiologica loro o non raggiungono la loro evoluzione completa. Riepilogando quindi la formula emoleucocitaria nella polmonite è contraddistinta da intensa polinucleosi neutrofila, da diminuzione dei linfociti, da scomparsa degli eosinofili. Questo reperto ematologico ci indica come in questa malattia sia profondamente interessato il midollo delle ossa. Rimandiamo a quello che altrove abbiamo detto sul midollo delle ossa nella polmonite, per un confronto tra lo stato istologico del midollo delle ossa ed il reperto ematologico nella polmonite. Come abbiamo veduto se questo reperto ematologico non è sprovvisto di valore diagnostico non dobbiamo però assegnargli maggior valore di quello che realmente abbia. Molto maggiore interesse ha questo reperto ematologico, considerato dal punto di vista della prognosi della malattia. Hayem insiste sulla maggiore intensità della leucocitosi che si riscontra nelle forme gravissime della malattia, e Loeper considera questa forte leucocitosi come indizio della trasformazione purulenta dell'essudato polmonare. D'altro lato, Sadler, Tschistovitch, insistono sulla gravità della malattia quando i leucociti sieno diminuiti o sieno di poco aumentati di numero. In questi casi la difesa leucocitaria dell'organismo o non si fa o si fa male, e l'assenza, della fagocitosi, è la diretta conseguenza della esagerata virulenza del pneumococco.

Se lo studio del numero totale dei leucociti è di per se una preziosa indicazione prognostica ancora più interessante indicazione ce la fornisce lo studio delle diverse varietà leucocitarie. Sarebbe di un prognostico fatale secondo Loeper, l'aumento fino al 75% dei poli nucleari neutrofili che indicherebbe la trasformazione gialla dell'essudato polmonare. La estrema scarsità di polinucleari neutrofili e l'aumento di linfociti, sarebbe pure di un prognostico fatale. Tutti gli autori però, si trovano d'accordo nell'assegnare una grande importanza alla preferenza degli eosinofili nel sangue di un pneumonitico. Quando il numero degli eosinofili si trova aumentato, possiamo permetterci di formulare un prognostico con tutta probabilità favorevole della malattia, ed una prossima guarigione. La presenza dell'eosinofilia sarebbe come l'hanno qualificata Chantemesse e Rey, « *temoin de l'état de santé* ».

Erisipela — Questa malattia si accompagna come la precedente ad un aumento del numero dei leucociti, e rientra perciò nel gruppo delle malattie infettive caratterizzate da leucocitosi.

Malassez sostiene che nell'erisipela non si ha una vera leucocitosi, ma questa è solo apparente, per la forte diminuzione dei corpuscoli rossi. Hayem al contrario ammette incondizionatamente una leucocitosi erisipelatosa, proporzionale alla gravità e all'estensione della lesione. Altri autori dopo quelli già citati (Ehrlich, Linbeck, Peé ecc) hanno studiato il sangue nell'infezione erisipelatosa; devesi però a Chantemesse e a Rey, l'aver stabilito per i primi la formula emoleucocitaria dell'erisipela. Essi annettono grande importanza prognostica e diagnostica a questa formula, la quale più che in ogni altra malattia costituisce un dato clinico di un'importanza indiscutibile. Nel corso dell'infezione erisipelatosa esiste sempre secondo Chantemesse un rapporto pressochè costante tra temperatura e leucocitosi. Il rapporto proporzionale delle diverse varietà leu-

cocitarie tra loro, varia coll'età dell'individuo e coll'intensità della malattia. Negli adulti che andranno a sicura guarigione il numero dei polinucleari subisce una diminuzione costante; i grandi mononucleari che si mantengono in numero normale durante il periodo febbrile, cominciano ad essere più numerosi al principio della defervescenza della malattia. La curva linfocitica invece è completamente inversa a quella dei polinucleari. Sarà indizio di sicura guarigione l'aumento dei piccoli linfociti. Gli eosinofili, assenti di regola nel periodo febbrile ricompariscono numerosi nel periodo della defervescenza. I casi mortali sarebbero quelli caratterizzati da straordinaria iperpolinucleosi. Il ritorno brusco di una polinucleosi nel corso della convalescenza sarebbe l'indizio di una riacutizzazione della malattia. Come abbiamo visto la formula emoleucocitaria dell'erisipela è caratterizzata da diminuzione dei polinucleari, da aumento di grandi mononucleari, dall'apparizione degli eosinofili al momento della guarigione.

Io ho eseguito una assai numerosa serie di ricerche in questa malattia prendendo a studiare il sangue in 24 casi di erisipela di differente gravità.

È indubitato che tale malattia ha una formula emoleucocitaria ben netta e sulla quale si può sino ad un certo punto fare assegnamento specialmente sul prognostico di essa. Io ho potuto riscontrare che effettivamente nel corso dell'erisipela esiste un costante rapporto, tra altezza della temperatura e leucociti polinucleari neutrofili i quali aumentano coll'innalzarsi della temperatura, ed il loro aumento costituisce quindi un segno di gravità. Nei casi a decorso normale non si riscontra nel periodo febbrile alcun eosinofilo; questi leucociti divengono numerosi e raggiungono come noi abbiamo potuto constatare perfino la cifra del 7% al principio della convalescenza. Le mie ricerche in proposito sono quindi in quasi completo accordo con quelle di Chantemesse e Rey;

tano, in seguito all' iniezione di tubercolina. Si ha costantemente una marcatis-sima eosinofilia che comincia nel periodo febbrile per raggiungere il suo maximum nel periodo consecutivo. Essa può raggiungere cifre elevatissime (46%) e si accompagna ad iperleucocitosi.

L' intossicazione biliare determinerebbe ipoleucocitosi con leggiero aumento dei mielociti, con eosinofilia scarsa. *Neoplasmi*. — Frequentissima è la leucocitosi, precoce e più accentuata in certe specie di sarcomi. — Nel carcinoma gastrico la leucocitosi è incostante e non molto accentuata. Non sempre si ha piena mancanza della leucocitosi digestiva, e quindi questa non è un elemento sicuro per la diagnosi della malattia.

Anche in alcune malattie cutanee è stata studiata la formula emoleucocitaria. — Così da Lerodde e Perrin è stato studiato il sangue nelle affezioni pemfigoidi e si è potuto riscontrare nel corso di quest' affezione una marcata eosinofilia. — Di recente è tornato sullo stesso argomento il Taruffi. — Questo ricercatore d' accordo coi precedenti citati, sostiene che l' eosinofilia sia una caratteristica delle forme pemfigoidi, mai del vero pemfigo. — Secondo l' autore esisterebbe costantemente un diretto rapporto tra la gravità dell' affezione e l' eosinofilia riscontrata. Besançon e Labbé hanno nelle loro recentissime ricerche trovato aumento di eosinofili in genere in molte malattie cutanee (prurigo, psoriasi, eczema). In quest' ultima come nell' urticaria, si riscontra ancora iperleucocitosi polinucleare. — L' eosinofilia è sempre in rapporto alla gravità ed all' estensione della lesione. — Nelle forme bollose, pemfigoidi, spesso si riscontrano circolanti nel sangue forme anormali, nuclei liberi, leucociti basofili. — Nell' herpes zoster, si riscontra iperleucocitosi polinucleare, nel primo periodo, mentre nel periodo ultimo della malattia, o al principio della guarigione si nota la comparsa di numerosi eosinofili nel sangue.

Da tutte le ricerche che noi siamo

andati esponendo, sulla formula leucocitaria nelle più svariate malattie, noi ci possiamo convincere di un fatto: che malgrado i dubbi e le incertezze che alcune volte si possono avere sui risultati ottenuti, la formula leucocitaria costituisce un sintoma clinico prezioso specialmente in alcune malattie; sintoma che non deve essere giustamente valutato che in ogni singolo caso, e che merita di prendere un posto importante in semeiologia. La straordinaria differenza del reperto leucocitario che si riscontra da una malattia infettiva ad un' altra ci dice come ogni germe specifico infettivo, abbia il potere di determinare l' aumento di speciali varietà leucocitarie, e l' apparizione di speciali forme anormali. Noi possiamo per la spiegazione di questo fatto emettere due ipotesi: o l' organismo dispone di mezzi specifici di difesa per ogni speciale infezione o ciascun agente infettivo altera in modo particolare gli organi ematopoietici, costringendoli a reagire in un modo anormale particolare. Noi pensiamo che sia più attendibile la seconda ipotesi e che effettivamente in ciascuna infezione si determini un quadro speciale istologico del midollo delle ossa, che consecutivamente impronta il reperto leucocitario. L' esposizione dettagliata delle diverse ricerche sul midollo delle ossa nelle malattie infettive, che noi siamo andati facendo, ci dimostra infatti, come in molte malattie il midollo osseo reagisca in modo tutt' affatto particolare, a seconda dell' agente tossico infettivo determinante questa reazione.

Un' altra serie di questioni importantissime, si collegano colle ricerche che noi abbiamo riferito sulla formula emoleucocitaria nelle malattie infettive. Qual' è la funzione degli eosinofili che scompaiono dal sangue durante la gravità della malattia, e ricompariscono ad infezione caduta? come si fa la difesa dell' organismo nelle infezioni che si accompagnano ad ipoleucocitosi? perchè l' aumento eccessivo del numero dei polinucleari che razionalmente dovrebbe

stare ad indicare una difesa attiva, è in generale invece un indice di gravità? A quest'ultima domanda noi possiamo razionalmente rispondere, che come allo stato normale esiste un equilibrio leucocitario molto costante, anche patologicamente per ogni singola malattia si stabilisce una formula leucocitaria media che costituisce per la sua costanza e invariabilità durante il corso della malattia un equilibrio leucocitario patologico. Ogni turbamento di questo equilibrio, ogni eccessiva deviazione in più o in meno, è l'indice di una forma grave, complicata, anormale.

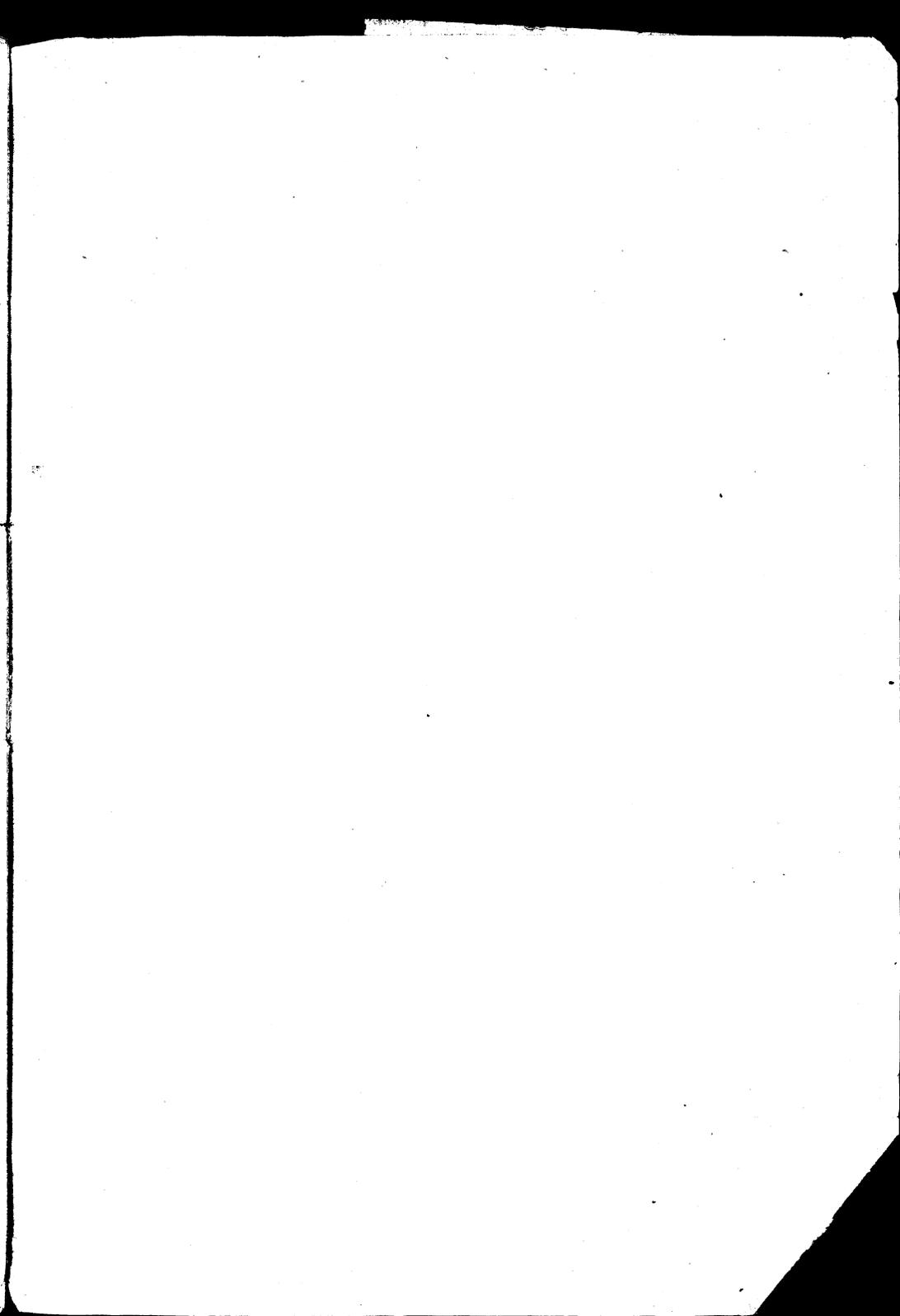
Da tutto quello che sino ad ora sian venuti esponendo sul midollo delle ossa e sul sangue in condizioni normali e patologiche, possiamo agevolmente renderci conto dell'importanza massima che in questi ultimi tempi hanno acquistato il midollo delle ossa e le ricerche sul sangue. Il midollo delle ossa in proporzioni differenti reagisce sempre a qualunque stimolo penetrato nell'organismo; noi osiam dire che è l'organo il più sensibile di qualunque altro, l'organo che pur non essendo in condizioni nor-

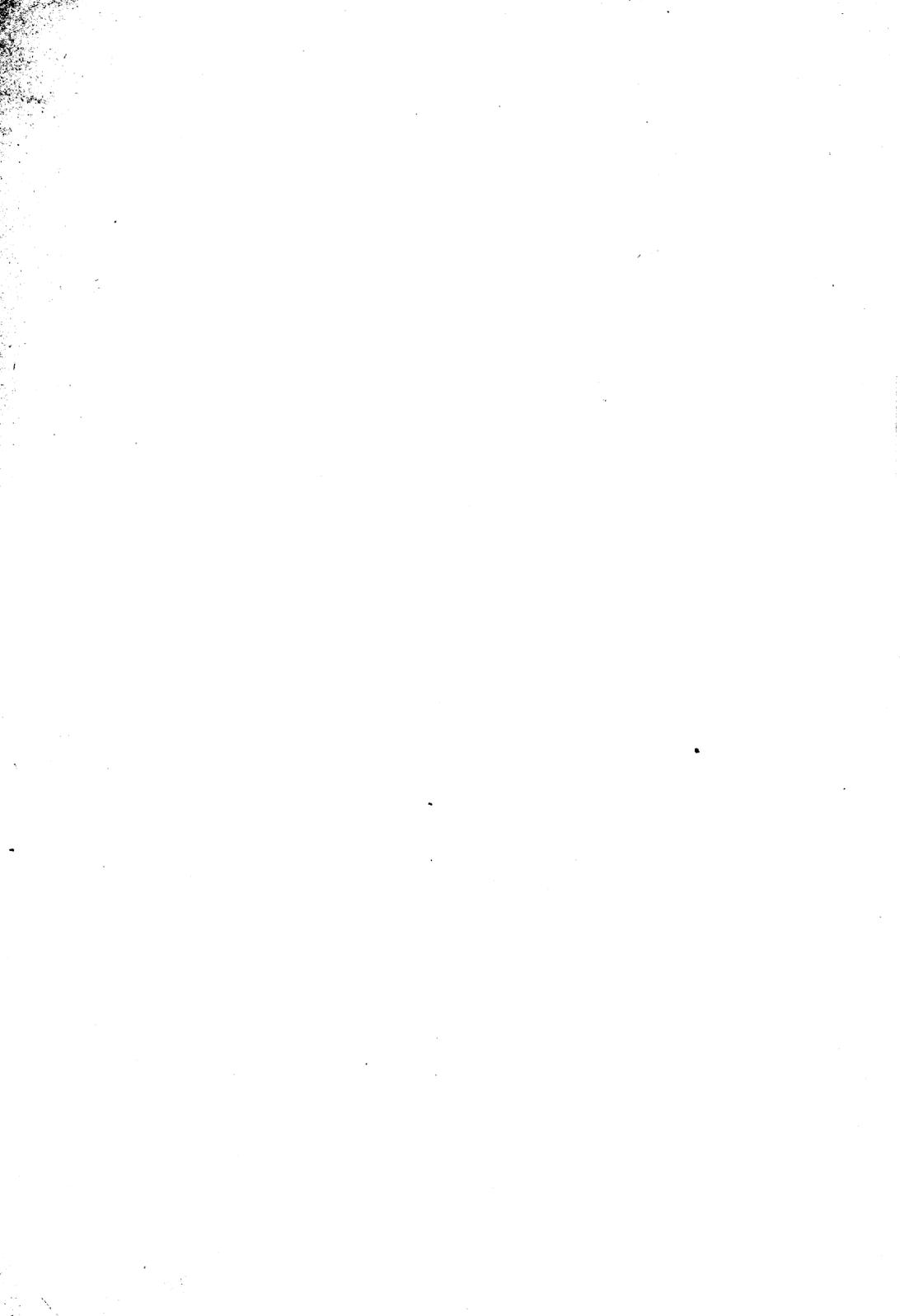
mali in attività, è la sentinella avanzata dell'intero organismo. È in esso infatti che si compiono nel corso di una malattia, attivissime funzioni di moltiplicazione, che si traducono colla comparsa nel circolo generale di elementi speciali, dalla funzione dei quali dipende in massima parte la minore o maggior gravità della malattia, la vita o la morte dell'individuo.

Noi non possediamo in clinica, mezzi diretti, che ci possano far valutare lo stato del midollo delle ossa; indirettamente lo desumiamo però dall'esame del sangue. Le attuali applicazioni alla diagnosi e alla prognosi, della formula emoleucocitaria nelle diverse malattie, sono conseguenza diretta delle cognizioni che attualmente possediamo sulla fisiopatologia del midollo delle ossa. Conoscere i più importanti e recenti studi sul midollo delle ossa, significa conoscere gran parte dell'ematologia; e noi sappiamo quanto interessante sia oggi in clinica, l'esatta conoscenza e valutazione dello stato del sangue, in ogni singola malattia.

57400

Estratto dal *GIORNALE ITALIANO DELLE SCIENZE MEDICHE*, 1903. n. 9, 10, 12 e 13.





(CONTO CORRENTE CON LA FOCHA)

I So

Di tutte le pubblicaz

I MANO

Gli autori di mem